LINEA GUIDA
ANOMALIE VASCOLARI

SISAV
SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLE ANOMALIE VASCOLARI

SICVE
SOCIETÁ ITALIANA DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE

COLLEGIO ITALIANO DI FLEBOLOGIA
Italian College of Phlebology

SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA PEDIATRICA S.I.DER.P.

SICMF
SOCIETÀ ITALIANA CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE

Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

SOCIETÀ ITALIANA di CHIRURGIA PEDIATRICA
60°
1963 - 2023

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 12 aprile 2021

Aggiornamento 14 ottobre 2026

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Coordinatori generali

Francesco Stillo	Presidente Comitato Scientifico SISAV
Pietro Dalmonte	Presidente SISAV

Coordinatori dei capitoli

Andrea Diociaiuti	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - Resp. Centro Dermatosi Croniche Complesse e Genodermatosi, UO Dermatologia, Unità di ricerca Genodermatosi, Pediatria Traslazionale e Genetica Clinica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma
Iria Neri	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.
Francesco Stillo	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Cardio-Angio-Chirurgia - Casa di cura Fabia Mater accreditata SSN, Roma.
Raul Mattassi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare – Columbus clinical Center, Milano
Vittoria Baraldini	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Pediatrica e Chirurgia Vascolare - Responsabile UOS di Chirurgia delle Malformazioni Vascolari Pediatriche - UOC di Chirurgia Pediatrica Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano
Pietro Dalmonte	Medico Chirurgo, Specialista in Cardio-Angio-Chirurgia - Libero Professionista, ex Istituto Scientifico Gaslini, Genova.

Comitato Tecnico Scientifico (CTS)

Raul Mattassi	Membro del Consiglio Direttivo SISAV
Andrea Diociaiuti	Membro del Consiglio Direttivo SISAV
Angelo Santoliquido	Presidente CIF
Franco Grego	Presidente SICVE
Domenico Bonamonte	Presidente SIDERP
Serena Bisceglia	Presidente Fondazione Alessandra Bisceglia Viva Ale ETS per lo studio e la cura delle Anomalie Vascolari
Paola Conti	Presidente ILA Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Panel di Esperti

Rita Alaggio	Medico Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica – Resp. UOC Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Bruno Amato	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Generale - Azienda Ospedaliera Federico II, Napoli.
Orsola Ametrano	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia Pediatrica - Libera professionista.
Giulia Amico	Biologo Molecolare, Specialista in Genetica Medica - Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Vittoria Baraldini	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Pediatrica e Chirurgia Vascolare - Responsabile UOS di Chirurgia delle Malformazioni Vascolari Pediatriche - UOC di Chirurgia Pediatrica Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
Enrico Bernè	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Apparato digerente ed Endoscopia digestiva e Chirurgia generale -Magenta Medical Center, Milano. Professore a.c UNIGE – Genova.
Giuseppe Bianchini	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - IRCCS – IDI, Roma.
Corrado Campisi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica - Centro Linfedema e Lipedema Clinica Sant'Anna (Lugano, Svizzera). Presidente International Society of Lymphology.
Corradino Campisi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Generale - Ordinario fuori ruolo Università degli Studi di Genova, Genova.
Elisa Cattaneo	Medico Chirurgo, Specialista in Genetica Medica - UOS di Genetica Medica - UOC di Pediatria, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
Riccardo Cavalli	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia Pediatrica – UOC Dermatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano.
Giacomo Colletti	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Maxillo-Facciale – Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche materno infantili e dell'adulto, Professore associato di Chirurgia Cranio Maxillo Facciale.
Marialuisa Corbeddu	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - UOC di Dermatologia – PO San Giovanni di Dio – AOU di Cagliari, Cagliari.
Paola Coppo	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia Pediatrica - SSVD Chirurgia Plastica - Dipartimento Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita" - A O U Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino.
Luca Crespi	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza Varese.
Pietro Dalmonte	Medico Chirurgo, Specialista in Cardio-Angio-Chirurgia - Libero Professionista, ex Istituto Scientifico Gaslini, Genova.

Piero Di Giuseppe	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica – Libero Professionista, Milano.
Andrea Diociaiuti	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - Resp. Centro Dermatosi Croniche Complesse e Genodermatosi, UO Dermatologia, Unità di ricerca Genodermatosi, Pediatria Traslazionale e Genetica Clinica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
May El Hachem	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - Responsabile UOC Dermatologia, Unità di ricerca Genodermatosi, Pediatria Traslazionale e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Francesco Esposito	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Responsabile UOS Radiologia d'urgenza – Ospedale Santobono di Napoli, Napoli.
Elena Fontana	Medico Chirurgo, Specialista in Neuropsichiatria Infantile – Libero professionista, Verona.
Daniela Maria Grazia Graziani	Biologo, Laboratorio di Genetica Medica Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
Francesca Grussu	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica - UOC Chirurgia Plastica e Maxillo-facciale - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
Alba Guglielmo	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.
Elena Gusson	Medico Chirurgo, Specialista in Oftalmologia - Ophthalmic Unit, Department of Surgical Odontostomatological Maternal and Child Sciences, Integrated University Hospital of Verona, Verona.
Miriam Leuzzi	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.
Laura Longaretti	Vicepresidente Associazione Sindrome Sturge Weber Italia, Altavilla Vicentina, Vicenza.
Margherita Mancardi	Medico Chirurgo, Specialista in Neuropsichiatria Infantile - Unità di Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessia, membro ERN EpiCARE, IRCCS Giannina Gaslini, Genova.
Francesca Manunza	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - ARNAS Brotzu, Cagliari.
Raul Mattassi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare – Columbus clinical Center, Milano.
Paola Miceli	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia e Venereologia - Clinical Fellow, Centro Dermatosi Croniche Complesse e Genodermatosi, UO Dermatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS Roma.
Laura Moneghini	Medico Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica, Libero professionista, Milano.
Nicola Adriano Monzani	Medico Chirurgo - Pediatria - Immunoreumatologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano, Milano.
Iria Neri	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.

Ezio Maria Nicodemi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica – IRCCS IDI, Roma.
Corrado Occella	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Teresa Oranges	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia e Venereologia - Ospedale Pediatrico Meyer, IRCCS, Firenze.
Fabio Giuseppe Pagella	Medico Chirurgo, Specialista in Otorinolaringoiatria - Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia. Associazione HHT Onlus.
Gabriele Pagliariccio	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - Chirurgia Vascolare ASL di Teramo, Ospedale Civile "G. Mazzini" di Teramo.
Guglielmo Paolantonio	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica e Anomalie Vascolari, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Francesco Pasetti	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Savino Pasquadibisceglie	UOS di Chirurgia delle Malformazioni Vascolari Pediatriche - UOC di Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
Michele Rossi	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia Interventistica, Ospedale Sant'Andrea, Roma.
Tommaso Rossi	Medico Chirurgo, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Università di Roma La Sapienza, Roma.
Federica Ruggiero	Medico Chirurgo – Specialista in Chirurgia Vascolare, Ospedale Sant'Andrea, Roma.
Luigino Santecchia	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – Alta specializzazione in Chirurgia della Mano UOC di Ortopedia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Palidoro.
Luigina Spaccini	Medico Chirurgo, Specialista in Genetica Medica - UOS di Genetica Medica - UOC di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
Matteo Stefanini	Medico Chirurgo, Specialista in Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica, U.O. Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica, Policlinico Casilino, Roma.
Francesco Stillo	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Cardio-Angio-Chirurgia - Casa di cura Fabia Mater accreditata SSN, Roma.
Nicolò Ubaldi	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia interventistica – Ospedale Policlinico Casilino, Roma.
Massimo Vaghi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare – Ospedale Buzzi, Milano.
Mario Zama	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica - Responsabile U.O.C. Chirurgia Plastica e Maxillofacciale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.
Alfredo Zocca	Medico Chirurgo, Specialista in Medicina Interna – Libero professionista, Milano.

Metodologo

Massimiliano Orso	Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia; SISAV, Roma.

Associazioni Pazienti

Presidente: Serena Bisceglia	Fondazione Alessandra Bisceglia Viva Ale ETS per lo studio e la cura delle Anomalie Vascolari
Presidente: Paola Conti	ILA Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili

Revisori esterni

Dr. Gaetano Lanza	Medico chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - Coordinamento di Chirurgie Vascolari, Gruppo Policlinico di Monza, Monza
Dr. Andrea Gustavo Locatelli	Dirigente Dermatologo Ospedale Papa Giovanni XXIII Bergamo.

Segreteria Scientifica e Tecnico Organizzativa

Dott.ssa Federica Ruggiero	Medico Chirurgo – Specialista in Chirurgia Vascolare, Ospedale Sant'Andrea, Roma.

Società Scientifica proponente

Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari (SISAV)

Società scientifiche partecipanti

- Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE)
- Collegio Italiano di Flebologia (CIF)
- Società Italiana di Dermatologia pediatrica (SIDERP)
- Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF)
- Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)
- Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (SICP)

Associazioni di pazienti rappresentate nel gruppo di sviluppo

- ILA – Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili;
- Fondazione Alessandra Bisceglia Viva Ale ETS per lo studio e la cura delle Anomalie Vascolari;

Associazioni di pazienti coinvolte nella stesura di specifici capitoli

- Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber – contributo al capitolo dedicato alla sindrome di Sturge-Weber;
- Associazione HHT Onlus – contributo al capitolo dedicato alla sindrome di Osler-Weber-Rendu o teleangectasia emorragica ereditaria.

INDICE

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA 2
ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI 10
INTRODUZIONE E RAZIONALE 52
OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS 55
METODOLOGIA 61
CAPITOLO 1. TUMORI VASCOLARI 71
TUMORI VASCOLARI 71
EMANGIOMI INFANTILI 72
EMANGIOMI CONGENITI 138
EMANGIOENDOTELIOMA E TUFTED ANGIOMA 147
CAPITOLO 2. MALFORMAZIONI CAPILLARI 182
INTRODUZIONE 182
DIAGNOSI 197
TRATTAMENTO 201
CAPITOLO 3. MALFORMAZIONI VENOSE 218
INTRODUZIONE 218
DIAGNOSI 226
TRATTAMENTO 234
CAPITOLO 4. MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE 261
INTRODUZIONE 261
DIAGNOSI 267
TRATTAMENTO 275
CAPITOLO 5. MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE 294
INTRODUZIONE 294
CRITERI DISTINTIVI Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo A 300
Terapia Farmaco-genetica delle PROS 304
1.A - SINDROME DI KLIPPEL TRENAUNAY 309
2.A CLOVES 325
3.A CLAPO 328
4.A – FAVA 330
5.A MALFORMAZIONE CAPILLARE DIFFUSA CON IPERTROFIA (DCMO) 333
6.A MACROCEFALIA – MALFORMAZIONE CAPILLARE (M-CAP) 335
7.A - SINDROME DI PARKES-WEBER (PKWS) 337
8.A SINDROME DI PROTEUS (PS) 342
CRITERI DISTINTIVI Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo B 346
1B – SINDROME DI STURGE-WEBER (SSW) 346
2.B – SINDROME DI OSLER-WEBER-RENDU o TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA (HHT) 363
3.B – SINDROME DI COBB 383
4.B - BLUE RUBBER BLEB NOEVUS (BRBN) o SINDROME DI BEAN 385
5.B – SINDROME DI MAFFUCCI 389
6.B – SINDROME CON MALFORMAZIONI CAPILLARI-MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE (CM-AVM) 393
7.B MICROCEFALIA-MALFORMAZIONE CAPILLARE (MIC-CAP) 398
8.B – CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA (CMTC) 400
PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME 403
CAPITOLO 6. MALFORMAZIONI LINFATICHE 410
1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE 410
2. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRATRONCULARI (o COMUNI) di tipo MACROCISTICO 411
3. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRA-TRONCULARI (o COMUNI) di tipo MICROCISTICO 432
4. TERAPIA FARMACOLOGICA 442
5. LOCALIZZAZIONI A RISCHIO 448

6. MALFORMAZIONI LINFATICHE COMPLESSE 458
7. MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI: LINFEDEMA PRIMARIO 476
APPENDICE 1: Strategie di ricerca della letteratura e PRISMA Flow Diagram 497
APPENDICE 2: Checklist 581
APPENDICE 3: Tabelle delle evidenze 597
APPENDICE 4: Giudizi ponderati 737
APPENDICE 5: Revisione esterna 954
APPENDICE 6: AGREE Reporting Checklist 961
APPENDICE 7: Dichiarazioni del produttore 968

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

CAPITOLO 1. TUMORI VASCOLARI

EMANGIOMI INFANTILI

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 2

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L'eco-color-Doppler è lo strumento diagnostico di prima scelta per gli emangiomi con diagnosi clinica incerta, in quanto consente la caratterizzazione vascolare della lesione, la valutazione della fase proliferativa e il supporto al monitoraggio terapeutico. La risonanza magnetica è indicata nelle lesioni profonde, estese o quando sia necessario completare la diagnosi differenziale (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2-).

QUESITO 3

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli, l'eco-doppler è l'esame più indicato per la diagnosi di emangiomatosi epatica. Si raccomanda lo screening ecografico epatico principalmente nei pazienti con cinque o più lesioni cutanee, mentre nei casi con meno di cinque lesioni l'ecografia epatica routinaria non è indicata in assenza di segni clinici suggestivi (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 4

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L'eco-color-Doppler epatico rimane la metodica di imaging di scelta per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangiomi cutanei di grandi dimensioni.

Si raccomanda inoltre:

- **l'uso mirato dell'eco-Doppler per valutare fattori di rischio quali elevata velocità sistolica arteriosa, volume tumorale e dilatazione della vena epatica, che sono associati a complicanze cardiovascolari;**
- **il monitoraggio ecografico prenatale nei casi di emangiomi cutanei diagnosticati prima della nascita, per identificare tempestivamente possibili complicanze fetali;**
- **il supporto decisionale fornito dall'eco-Doppler nella gestione del trattamento con propranololo, anche in forme atipiche o senza manifestazioni cutanee, dato il suo ruolo nel valutare l'attività vascolare e la fase proliferativa (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).**

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: IMAGING TUMORI VASCOLARI

Nei lattanti con sospetto emangioma epatico (solitario o multiplo) all'ecografia, l'integrazione con mezzo di contrasto (CEUS) può fornire un'accuratezza diagnostica sufficiente da non ricorrere alla risonanza magnetica (RM)?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

CEUS può essere indicato come metodo aggiuntivo per valutare emangiomi epatici nei lattanti, ma non sostituisce completamente la RM, in assenza di evidenze comparative dirette (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 5

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La RM rimane la metodica di imaging di scelta per valutare localizzazioni profonde e identificare eventuali anomalie associate nei bambini con emangioma cutaneo infantile, in particolare per emangiomi segmentali del volto, del collo o nei casi a rischio di sindrome PHACES.

Si raccomanda inoltre:

- **il follow-up multidisciplinare per i pazienti con anomalie cerebrovascolari o segmentali facciali/collo, in quanto queste lesioni sono associate a rischio di complicanze neurologiche, cardiovascolari e ENT;**
- **l'integrazione con eco-color-Doppler come metodica complementare per valutare l'attività vascolare e supportare la stratificazione del rischio;**

- **attenzione particolare ai fattori predittivi di complicanze (tortuosità vascolare, ipoplasia, anomalie cerebrovascolari), per guidare decisioni cliniche e monitoraggio (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).**

QUESITO 6

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 7

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L'esame istologico rappresenta un utile ausilio alla clinica e alle indagini di imaging per differenziare le lesioni vascolari benigne dalle lesioni maligne (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 8

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

RACCOMANDAZIONI MODIFICATE

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

Il marcatore GLUT-1 è di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede. Gli anticorpi FASD, il MYC e CAMTA1 sono utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico, dell'angiosarcoma (in particolare post-radioterapia) e dell'emangioendotelioma epitelioide (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

Il marcatore PRAME appare utile per la diagnosi differenziale tra angiosarcoma e lesioni vascolari atipiche/tumori vascolari benigni della mammella (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 9

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L'indicazione al trattamento è limitata agli EI a rischio di vita (scompenso cardiaco ad alta portata o ostruzione/compressione delle vie respiratorie), a rischio di danno funzionale (vista, nutrizione, udito e manualità), di danno estetico rilevante e/o permanente e agli EI ulcerati che non rispondono ai trattamenti topici standard (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 10

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze il propranololo orale è il trattamento di prima linea poiché ha dimostrato maggior efficacia e sicurezza rispetto ai corticosteroidi orali (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 11

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 12

Nei pazienti per i quali è indicato il propranololo sistemico (P) è necessario effettuare indagini preliminari (I) o è consigliabile iniziare direttamente il farmaco (C) per ridurre il rischio di complicanze legate al farmaco?

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

È consigliabile una valutazione cardiologica con ECG per nulla osta al trattamento (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 13

Nei pazienti per i quali è indicato il propranololo sistemico (P) è consigliabile iniziare il trattamento il prima possibile (I) o è necessario attendere che il bambino abbia raggiunto le 5 settimane di età corretta (C) per avere il miglior rapporto rischio/beneficio (O)?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 14

I pazienti che devono iniziare il propranololo (P) devono effettuare un test di tollerabilità sotto monitoraggio in una struttura sanitaria (I) o possono iniziare direttamente il trattamento a domicilio (O) per ridurre il rischio di effetti collaterali?

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei lattanti con emangioma infantile candidati a terapia sistemica con propranololo, la somministrazione della prima dose potrebbe essere indicata in regime ambulatoriale, purché venga effettuata un'adeguata selezione clinica del paziente e siano adottate appropriate misure di monitoraggio. La prima dose dovrebbe essere somministrata dopo alimentazione e dovrebbe essere previsto il monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa prima della somministrazione e nelle due ore successive.

Nei pazienti a maggior rischio (ad esempio lattanti con età corretta <5 settimane, prematurità, basso peso, comorbidità cardiovascolari o respiratorie, o sospetta/nota sindrome PHACE), l'avvio della terapia potrebbe essere indicato in ambiente ospedaliero o in regime di ricovero (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 15

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei lattanti con emangioma infantile candidati a terapia sistemica con propranololo, l'avvio del trattamento in regime di ricovero ordinario o di ricovero diurno potrebbe essere indicato nei pazienti ad elevato rischio di complicanze (età corretta <2 mesi, peso <2 kg, presenza di comorbidità cardiovascolari, respiratorie o metaboliche, contesto socio-familiare che non garantisce un adeguato monitoraggio domiciliare) (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 16

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 17

I pazienti in trattamento con propranololo (P) devono seguire un protocollo di follow up periodico (I) o possono effettuare direttamente un controllo alla fine del trattamento o in caso di insorgenza di effetti collaterali (C) per ottenere una migliore efficacia, tollerabilità e sicurezza per il paziente (O)?

RACCOMANDAZIONI MODIFICATE

È raccomandato un monitoraggio clinico periodico durante il trattamento con propranololo, generalmente con visite mensili presso il centro di riferimento, finalizzate alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali e alla valutazione dell'evoluzione clinica dell'emangioma. La visita dovrebbe includere valutazione clinica, documentazione fotografica della lesione, controllo del peso e misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

Ad ogni visita di controllo è raccomandato indagare la presenza di sintomi respiratori, quali tosse, sibili o stridore (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

È raccomandato il controllo della glicemia in caso di comparsa di sintomi suggestivi di ipoglicemia, quali sudorazione anomala, irritabilità o malessere (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

La comparsa di malessere associato a vomito, diarrea o riduzione dell'assunzione alimentare deve indurre alla sospensione temporanea del trattamento (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

È indicato eseguire ECG e valutazione cardiologica in caso di frequenza cardiaca <70 bpm (<80 bpm nei neonati) o in presenza di auscultazione sospetta, storia di aritmia, cardiopatia o storia materna di connettivopatia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

In caso di procedure diagnostiche o terapeutiche che richiedano digiuno, è indicata la somministrazione di soluzione glucosata per via endovenosa al fine di evitare la sospensione della terapia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

Il trattamento con propranololo non richiede modifiche del calendario vaccinale (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

La durata del trattamento dovrebbe essere di almeno 6 mesi o fino al compimento di un anno di età. In caso di recidiva è possibile considerare un nuovo ciclo terapeutico (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

La sospensione del trattamento non richiede necessariamente una riduzione graduale del dosaggio (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 18

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per il trattamento di un emangioma infantile, la somministrazione del propranololo durante o dopo i pasti garantisce maggior sicurezza e efficacia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

QUESITO 19

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con emangiomi infantili con controindicazioni al propranololo orale, che non rispondono allo stesso o che manifestano effetti collaterali, è indicato il corticosteroide per via orale per il miglior rapporto efficacia/sicurezza (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: ATENOLOLO

Nei lattanti con emangioma infantile che sviluppano broncospasmo durante terapia sistemica con propranololo, quale trattamento alternativo è raccomandato per ottenere la regressione dell'emangioma: atenololo o corticosteroidi sistemici?

RACCOMANDAZIONI

Nei lattanti con emangioma infantile che sviluppano broncospasmo durante terapia sistemica con propranololo, l'atenololo potrebbe essere indicato come alternativa terapeutica sistemica rispetto ai corticosteroidi, quando non vi siano controindicazioni e con adeguato monitoraggio specialistico (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 20

Nei pazienti con emangioma infantile life-threatening non operabile e resistente o con effetti collaterali importanti da propranololo e cortisone (P), è indicato il trattamento con sirolimus (I) o con vincristina (C) per ottenere il miglior rapporto rischio/beneficio (O)?

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Il Sirolimus è preferito rispetto a vincristina nei pazienti con emangioma infantile life-threatening, non operabile e resistente o intollerante a propranololo e cortisone, per il miglior rapporto rischio/beneficio, secondo le evidenze più recenti (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: EMANGIOMA ULCERATO E PROPRANOLOLO

Nei bambini con emangioma infantile ulcerato per cui è indicato propranololo (P), la somministrazione di una dose ridotta (I) rispetto alla dose standard (C), oltre alle medicazioni avanzate, migliora o accelera la guarigione dell'ulcera?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei bambini con emangioma infantile ulcerato per cui è indicato propranololo, la somministrazione di una dose ridotta rispetto alla dose standard, oltre alle medicazioni avanzate, è indicata e migliora o accelera la guarigione dell'ulcera (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: LASER NELL'EMANGIOMA ULCERATO

Negli emangiomi ulcerati (P) il trattamento mediante Dye Laser Pulsato (I) è più efficace rispetto alla terapia medica con Propranololo (C) allo scopo di accelerare la guarigione dell'area ulcerata (O)?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Negli emangiomi ulcerati il trattamento mediante Dye Laser Pulsato in associazione alla terapia medica con Propranololo potrebbe essere indicato per ridurre i tempi di riepitelizzazione, ridurre il dolore e il rischio infettivo (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 21

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Il timololo topico è appropriato solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 22

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 23

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

- **negli emangiomi infantili resistenti alla terapia medica o con risposta insoddisfacente o nei casi in cui questa sia controindicata;**
- **negli emangiomi infantili la cui asportazione precoce comporterebbe esiti cicatriziali migliori o sovrapponibili alla terapia medica o a un intervento più tardivo, con attenzione particolare agli emangiomi infantili coinvolgenti subunità morfologico-estetiche del volto a causa dell'elevato rischio di deformità associato (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).**

QUESITO 24

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei neonati con emangioma infantile voluminoso del cuoio capelluto con probabile inestetismo residuo (alopecia, esito cicatriziale di ulcera) è indicata l'asportazione chirurgica nei primi mesi di vita rispetto alla terapia con propranololo (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 25

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

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

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

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

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

QUESITO 26

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie è indicata l'asportazione chirurgica rispetto alle medicazioni avanzate (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

EMANGIOMI CONGENITI

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nel sospetto di emangioma congenito, si raccomanda, oltre al corretto inquadramento anamnestico-clinico, l'eco-color-Doppler come approccio diagnostico strumentale non invasivo più adeguato. La RM con mezzo di contrasto può essere aggiunta nei casi complessi o per valutare localizzazioni profonde e caratteristiche vascolari associate, mentre il monitoraggio ecografico regolare è indicato per seguire l'evoluzione naturale dei tumori epatici congeniti e ridurre il rischio di over-treatment. L'istologia resta necessaria nei casi atipici o quando l'evoluzione clinica non sia chiara (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nel sospetto di emangioma congenito è sempre raccomandato come prima linea un imaging non invasivo ad integrazione dell'approccio clinico piuttosto che un approfondimento istologico/molecolare al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 3).

QUESITO 3

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nel caso di riscontro di un emangioma congenito con diagnosi prenatale, al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico e una adeguata gestione clinica, sono raccomandati un approccio multidisciplinare e una valutazione strumentale integrata, comprendente ecografia prenatale dettagliata (2D, Doppler, microvascular imaging), monitoraggio ecografico postnatale e RM nei casi complessi, rispetto al semplice follow-up ecografico mono-specialistico (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 4

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In un paziente con sospetto Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o possibili esiti estetici gravi è raccomandato un intervento attivo mediante tecniche interventiste (embolizzazione, chirurgia, laser terapia) al fine di garantire una miglior qualità di vita ed una risoluzione completa rispetto ad un semplice follow up osservazionale (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

EMANGIOENDOTELIOMA E TUFTED ANGIOMA

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La RM, integrata dall'ecografia con valutazione del flusso, è indicata come metodica di imaging di scelta per l'inquadramento del KHE. Questo approccio consente di definire l'estensione della lesione, differenziare il KHE da altre anomalie vascolari o FAVA, identificare lesioni a rischio di KMP e guidare la gestione multidisciplinare personalizzata, inclusi interventi farmacologici o procedurali se necessari (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026

Nei pazienti con sospetto EEK/TE è sempre necessaria un'indagine istologica/molecolare rispetto alla sola valutazione clinico strumentale al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

L'esame istologico è il gold standard diagnostico. Qualora disponibile in centri di comprovata esperienza la radiomica per ultrasuoni potrebbe rappresentare un utile complemento diagnostico specie quando la biopsia è controindicata (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

QUESITO 2

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Il trattamento con Vincristina e Steroide nei pazienti con KHE non operabile con o meno KMP è raccomandato (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-).

QUESITO 3

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 4

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

È indicato il trattamento topico con Tacrolimus e Sirolimus per TA/KHE superficiali rispetto alla semplice osservazione (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 5 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026) SU KHE PROFONDO

Nei pazienti pediatrici con KHE, la localizzazione profonda del tumore rispetto alla localizzazione superficiale è associata a prognosi più sfavorevole, maggiore incidenza di KMP?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti pediatrici con KHE la localizzazione profonda del tumore rispetto alla localizzazione superficiale è associata a prognosi più sfavorevole e maggiore incidenza di KMP (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 6 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026) SU SCLEROEMBOLIZZAZIONE

Nei pazienti con KHE inoperabile, la sclero-embolizzazione, rispetto alla sola terapia medica sistemica, è più efficace nel ridurre la massa tumorale e nel controllare la coagulopatia (Fenomeno di Kasabach-Merritt)?

NUOVA RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti con KHE inoperabile e critici, la sclero-embolizzazione è più efficace nel ridurre la massa tumorale e nel controllare la coagulopatia KMP rispetto alla sola terapia medica sistemica (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

QUESITO 7 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026) SIROLIMUS VS VINCRISTINA

Nei pazienti con KHE complicato da KMP, il trattamento con Sirolimus, con o senza corticosteroidi, rispetto a Vincristina, con o senza corticosteroidi, è sufficiente a controllare la coagulopatia e a migliorare l'outcome clinico (qualità di vita e necessità di interventi chirurgici secondari)?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti con KHE complicato da fenomeno di Kasabach-Merritt il trattamento con Sirolimus, con o senza corticosteroidi, è sufficiente a controllare la coagulopatia e a migliorare l'outcome clinico rispetto a Vincristina, con o senza corticosteroidi (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

CAPITOLO 2. MALFORMAZIONI CAPILLARI

CLASSIFICAZIONE E NOMENCLATURA

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONE

La macula capillare congenita laterale deve essere differenziata dalla macula capillare congenita mediale, forma benigna che non si associa ad altre patologie e non necessita di ulteriori accertamenti (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026

È necessario distinguere tra nevus simplex, malformazione capillare Port Wine, MC reticolata o teleangectasica, MC con pattern geografico, MC a basso o alto flusso, cutis marmorata teleangectasica congenita e teleangectasie e spider angioma?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

È necessario distinguere tra le diverse tipologie di MC al fine di differenziare le forme che non si associano ad altre patologie e non necessitano di ulteriori accertamenti (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 2

Quali sono gli aspetti caratteristici della malformazione capillare?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La valutazione clinica della forma, del colore, della sede e del numero di lesioni è fondamentale per la caratterizzazione della malformazione capillare (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 3

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Le caratteristiche morfologiche e la sede, unitamente alla presenza di segni associati, sono importanti per la distinzione tra forme isolate di malformazione capillare e sindromi malformative complesse (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 4

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Le malformazioni capillari isolate richiedono un follow-up prolungato per la possibile evoluzione di tipo ipertrofico-nodulare o per l'associazione con ipertrofia dei tessuti molli, delle mucose e dello scheletro dell'area coinvolta (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

DIAGNOSI

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La diagnosi di malformazione capillare è clinica; la dermatoscopia rappresenta un importante ausilio diagnostico e predittivo della risposta al trattamento laser (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 2

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L'eco-color-Doppler venoso è fondamentale per la valutazione di eventuali anomalie emodinamiche associate alla malformazione capillare nell'ambito dello screening delle sindromi polimalformative vascolari complesse (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

TRATTAMENTO

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con malformazioni capillari pure mai trattate, il Pulse-Dye Laser è raccomandato come trattamento di prima scelta rispetto ad altri tipi di laser vascolari (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-).

QUESITO 2

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con malformazioni capillari, il trattamento con Pulse-Dye Laser in età precoce è raccomandato specie in caso di localizzazioni al volto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

QUESITO 3

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

CAPITOLO 3. MALFORMAZIONI VENOSE

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONI INVARIATA

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

DIAGNOSI

QUESITO 1

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune, l'Eco-color-Doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune è raccomandato eseguire l'Eco-color-Doppler, come esame di primo livello, al fine di valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione ed eventualmente aggiungendo l'elastosonografia ad integrazione diagnostica nei casi sospetti (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con Eco-color-Doppler suggestivo di malformazione venosa, è raccomandato eseguire la RM con mezzo di contrasto, come esame di secondo livello, per una completa valutazione preoperatoria (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La TC con mezzo di contrasto può essere utile in alcuni casi: nelle malformazioni venose extratronculari per studiare l'interessamento scheletrico, nelle malformazioni venose tronculari per una valutazione anatomica preoperatoria, nelle malformazioni venose cranio-facciali per la ricerca di comunicazioni extra-intracraniche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La flebografia trova indicazione in fase intra-operatoria per guidare il trattamento di scleroembolizzazione. L'arteriografia non è di alcuna utilità e va pertanto evitata (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 3

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con malformazione venosa faringo-laringea e laterocervicale, è consigliabile eseguire una laringoscopia preoperatoria per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

TRATTAMENTO

QUESITO 4

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

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei pazienti con malformazioni venose è indicato associare trattamenti conservativi appropriati, quali elastocompressione, terapia farmacologica e interventi riabilitativi, in particolare nei casi sintomatici o complicati, al fine di migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di complicanze (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

QUESITO 5

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Il trattamento invasivo è indicato in tutte le malformazioni venose con sintomatologia invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe, per migliorare la qualità della vita del paziente e l'emodinamica della malformazione stessa (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 6

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nel trattamento invasivo delle malformazioni venose, la scleroembolizzazione è indicata sia come pretrattamento che come trattamento elettivo (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 7

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

RACCOMANDAZIONI INVARIATA

Nelle malformazioni venose focali, specialmente se trombizzate, e nelle malformazioni con persistenza di vene embrionarie, la chirurgia ablativa è indicata. Si raccomanda di escludere con gli esami strumentali un'eventuale atresia del circolo venoso profondo, che controindica la chirurgia ablativa dei tronchi embrionari (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Diverse metodiche di chirurgia ricostruttiva possono trovare indicazione nelle anomalie dei tronchi venosi: resezione di setti congeniti, innesto o trasposizione venosa, aneurismorrafia, valvuloplastica, angioplastica e stenting venoso (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La laserterapia può essere un'alternativa alla scleroembolizzazione o alla chirurgia in casi selezionati di malformazioni venose, se eseguito da personale esperto nella scelta della/e lunghezza/e d'onda idonea/e per lo specifico trattamento (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 8

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nelle malformazioni venose cranio-facciali estese è indicato eseguire interventi di chirurgia ricostruttiva per garantire il miglior risultato estetico-funzionale (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

CAPITOLO 4. MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 2

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 3

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 4

Quali trattamenti sono efficaci nelle malformazioni artero-venose?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Data la grande variabilità delle MAV, la scelta della tecnica terapeutica deve essere fatta specificamente per il singolo caso. Se utile e necessario, possono essere impiegate combinazioni di tecniche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

CAPITOLO 5. MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE

QUESITO 1

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

RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE INVARIATE

- Data la complessità e la rarità delle forme sindromiche è indicato che l'inquadramento diagnostico venga effettuato presso un Centro di Riferimento – Struttura specializzata in Anomalie Vascolari.

- Su richiesta dello Specialista è indicato completare l'esame clinico-anamnestico con indagini diagnostiche radiologiche non-invasive mirate (es: Eco-color-Doppler, RX, RMN, angio-TAC, linfoscintigrafia). Il timing raccomandato per alcune indagini strumentali potrà differire in base alla necessità di eseguire tali indagini in sedazione anestesiologica durante l'età pediatrica.

- Il counseling genetico e gli esami genetico-molecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico e/o su sangue periferico potrebbero essere indicati ai fini del corretto inquadramento e della certificazione della malattia rara.

- È indicato che l'esame istopatologico del materiale prelevato in corso di procedure chirurgiche venga analizzato da Personale esperto per una corretta refertazione e classificazione dell'anomalia vascolare.

(Punti di Buona Pratica Clinica - GPP)

QUESITO 2

Qual è il percorso raccomandato ai fini di una corretta gestione terapeutica delle malformazioni vascolari complesse?

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE/GESTIONALI INVARIATE

- Le indicazioni terapeutiche non sono standardizzabili per i pazienti affetti da MVC: è indicato che per ciascun paziente venga elaborato un piano terapeutico individuale sulla base della complessità del quadro clinico e dei distretti anatomici interessati dalla patologia malformativa.

- È indicato il coinvolgimento multidisciplinare di tutti gli Specialisti dei distretti anatomici interessati dalla malformazione.

- È indicato eseguire procedure interventistiche precoci ai fini del mantenimento della qualità di vita del paziente, della prevenzione e/o del contenimento della spontanea progressione della malformazione.

- È indicata una gestione multidisciplinare con ricorso a tutte le possibili modalità di trattamento.

- In presenza di sintomatologia clinica secondaria e/o di deformità clinicamente evidenti e ingravescenti, non responsive ai trattamenti standard, potrebbe essere indicato il ricorso a nuove terapie sistemiche a bersaglio molecolare ("targeted therapies") somministrate off-label.

- In presenza di dolore cronico/deficit funzionale/dismorfismo clinicamente rilevanti è indicato un supporto psicologico.

- Per le famiglie dei pazienti affetti da Malattie Vascolari Complesse di tipo Sindromico potrebbe essere indicata l'iscrizione ad un'associazione che raggruppa le famiglie dei pazienti affetti dalla stessa patologia (ove presente) in modo da ottenere un beneficio psicologico e un supporto nel reperire informazioni utili alla gestione della malattia.

(Punti di Buona Pratica Clinica - GPP)

QUESITO 3

Esiste un'aumentata incidenza di neoplasie nei pazienti affetti da sindrome PROS?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con diagnosi clinica e/o molecolare di PROS potrebbe essere indicato eseguire uno screening ecografico periodico dalla nascita fino ai 7 anni di vita ai fini della sorveglianza oncologica (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

Terapia Farmaco-genetica delle PROS

QUESITO 1 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026)

Nei pazienti affetti da gravi manifestazioni correlate allo spettro PROS è indicata una terapia sistemica target con inibitori farmacologici della via PK3/AKT/mTOR ai fini di un miglioramento della qualità di vita?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti affetti da gravi manifestazioni dello spettro PROS potrebbe essere indicata una terapia sistemica target con inibitori farmacologici della via PIK3/AKT/mTOR ai fini di un miglioramento della qualità di vita (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

1.A - SINDROME DI KLIPPEL TRENAUNAY

QUESITO 1

Quali sono le indagini strumentali necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti con clinica suggestiva per SKT?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con clinica suggestiva per SKT è indicato eseguire l'Eco-color-Doppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da SKT con dismetria degli arti inferiori è indicato un follow-up radiografico ai fini di una correzione precoce del difetto?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In presenza di dismetria degli arti inferiori è indicato un attento follow-up ortopedico durante l'età evolutiva mediante Radiografia (RX) comparata periodica degli arti inferiori ai fini di una correzione precoce del difetto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 3

L'elastocompressione rappresenta una terapia conservativa efficace nella SKT?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nonostante il basso livello di evidenze scientifiche, l'elastocompressione è indicata e rappresenta l'opzione di prima scelta per il contenimento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica nella SKT (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 4

È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia, scleroembolizzazione o laser EVLT in quanto efficace ai fini della prevenzione degli eventi

tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC) (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 5

La terapia ablativa endovenosa rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT?

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT potrebbe essere indicato l'impiego della terapia ablativa endovenosa, mediante tecnica EVLT con laser a diodi 810 nm o mediante tecnica MOCA di ablazione endovenosa meccanochimica, in quanto queste rappresentano opzioni terapeutiche efficaci e sicure in associazione alle altre strategie terapeutiche disponibili (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia) (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 6

La gravidanza nelle pazienti affette da SKT determina un aggravamento dei sintomi e potrebbe determinare un incremento del rischio trombo-embolico e di sanguinamento post-partum. È necessaria una profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da SKT in gravidanza?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nelle pazienti gravide affette da SKT potrebbe essere indicata una profilassi antitrombotica peri-partum (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

2.A CLOVES

QUESITO 1

Esiste un'aumentata incidenza di neoplasia embrionale quale il tumore di Wilms nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES è indicato uno screening ecografico addominale periodico per l'identificazione precoce dell'insorgenza di tumore di Wilms dalla nascita sino ai 7 anni di vita (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

3.A CLAPO

Per questa condizione non sono state formulate PICO né relative raccomandazioni.

4.A – FAVA

Per questa anomalia vascolare non sono state formulate PICO né relative raccomandazioni.

5.A MALFORMAZIONE CAPILLARE DIFFUSA CON IPERTROFIA (DCMO)

Per questa condizione non sono state formulate PICO né relative raccomandazioni.

6.A MACROCEFALIA – MALFORMAZIONE CAPILLARE (M-CAP)

Per questa condizione non sono state formulate PICO né relative raccomandazioni.

7.A - SINDROME DI PARKES-WEBER (PKWS)

QUESITO 1

Quali sono le indagini diagnostiche fondamentali ai fini della diagnosi differenziale fra la S. di Klippel–Trenaunay e la S. di Parkes-Weber?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber, della certificazione di malattia rara e del corretto iter terapeutico sono indicate indagini mirate all'identificazione di shunts artero-venosi nel contesto del distretto interessato dalla malformazione vascolare (Eco-color-Doppler, angioRMN/angioTC) (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber è indicato il trattamento invasivo mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva ai fini del miglioramento della qualità di vita?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini del miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da PKWS con sintomatologia invalidante potrebbe essere indicato il trattamento invasivo della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

8.A SINDROME DI PROTEUS (PS)

Per questa sindrome non sono state formulate PICO né relative raccomandazioni.

1B – SINDROME DI STURGE-WEBER (SSW)

QUESITO 1

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce di problematiche neurologiche?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, anche in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce delle problematiche neurologiche potenzialmente correlate alla Sindrome di Sturge Weber (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

Nota: Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da Sindrome di Sturge Weber con malformazione capillare del volto è indicata l'associazione con farmaci antiangiogenetici ad uso topico (Rapamicina) rispetto al trattamento Pulse Dye-laser in monoterapia?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con S. di Sturge-Weber il trattamento della malformazione capillare del volto con Pulse-Dye Laser in associazione alla Rapamicina ad uso topico ha dato dei risultati favorevoli in un campione limitato di pazienti. Sono necessari ulteriori trials clinici per stabilire se l'utilizzo della Rapamicina topica abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia (Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici).

QUESITO 3

In presenza di una malformazione capillare che interessa le palpebre è indicato eseguire una visita oculistica in tempi brevi ai fini di una diagnosi precoce di un possibile glaucoma?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In tutti i neonati con una malformazione capillare del viso che interessa anche la regione palpebrale è indicato effettuare una visita oculistica in tempi brevi per una diagnosi precoce di un possibile glaucoma mediante tonometria (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

Nota: Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".

QUESITO 4

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicata l'effettuazione di un esame RMN encefalo nel primo anno di vita ai fini della diagnosi di un eventuale

coinvolgimento del SNC oppure l'effettuazione di neuroimaging è indicato solo in caso di comparsa di sintomi neurologici?

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Durante il primo anno di vita, in presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, l'effettuazione di neuroimaging mediante esame RM encefalo, con tecniche "feed and wrap" laddove possibile nei primi due mesi o in sedazione con mdc è indicata poiché permette l'identificazione di una popolazione di soggetti a rischio di sviluppare sintomi neurologici anche gravi, permette di educare e informare le famiglie e in alcuni casi selezionati di introdurre di terapie di profilassi.

Va ricordato che per esami RM effettuati nel primo anno di età esiste la possibilità di falsi negativi pertanto l'esame potrebbe essere ripetuto in caso di negatività se comparsa di sintomatologia neurologica o a raggiunta collaborazione.

(Raccomandazione forte, livello di evidenza 3)

QUESITO 5

La terapia farmacologica con acido acetil-salicilico è indicata per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo nella Sindrome di Sturge Weber?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nella Sindrome di Sturge Weber non esiste una terapia farmacologica mirata per il contenimento della progressione dei sintomi neurologici nel bambino. Potrebbe essere indicata la terapia farmacologica con acido acetil-salicilico a basse dosi (3-5mg/Kg di peso) per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 6

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e delle deformità scheletriche nella sindrome di Sturge Weber può migliorare la simmetria e l'armonia del volto?

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e scheletrici del volto potrebbe essere indicata per migliorare la simmetria e l'armonia del volto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

2.B – SINDROME DI OSLER-WEBER-RENDU o TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA (HHT)

QUESITO 1

Come deve essere eseguita la diagnosi di HHT?

RACCOMANDAZIONI

1. La diagnosi di HHT deve essere effettuata utilizzando i criteri di Curaçao o identificando una mutazione causale.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

2. È raccomandato che i clinici considerino la diagnosi di HHT in pazienti con uno o più criteri Curaçao.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

3. I figli asintomatici di un genitore con HHT dovrebbero essere considerati portatori di HHT possibile, a meno che la diagnosi non venga esclusa dai test genetici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

4. Il gruppo di esperti raccomanda ai medici di indirizzare i pazienti alla ricerca genetica delle mutazioni responsabili di HHT al fine di:

a) identificare la mutazione causale in una famiglia con diagnosi di HHT confermata clinicamente;

b) stabilire una diagnosi nei parenti di un paziente con una mutazione nota, compresi individui asintomatici o minimamente sintomatici ed individui che esprimono la volontà di eseguire test prenatali;

c) stabilire una diagnosi di HHT in soggetti che non soddisfano i criteri diagnostici clinici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

5. Per i pazienti che risultano negativi per mutazioni in ENG e ACVRL1, il test per la ricerca di mutazioni in SMAD4 dovrebbe essere considerato al fine di identificare la mutazione causale.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

QUESITO 2

Come deve essere gestita l'epistassi nei pazienti HHT?

RACCOMANDAZIONI

Si consiglia ai pazienti con epistassi HHT correlata di utilizzare terapie topiche idratanti che umidificano la mucosa nasale per ridurre l'epistassi.

Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: forte a favore

Prendere in considerazione l'uso di acido tranexamico orale per la gestione dell'epistassi che non risponde alle terapie topiche idratanti.
Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: forte a favore

Nei pazienti che non hanno risposto alle terapie topiche idratanti, prendere in considerazione terapie ablative per le teleangectasie nasali, compreso il trattamento laser, l'ablazione con radiofrequenza, l'elettrochirurgia e la scleroterapia.
Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: debole a favore

L'uso di agenti antiangiogenici sistemici va riservato alla gestione dell'epistassi che non rispondono a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.
Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: forte a favore

La settodermoplastica può trovare indicazione per i pazienti la cui epistassi non ha risposto in modo sufficiente a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.
Qualità delle prove: bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

La chiusura delle fosse nasali è un intervento da riservare a pazienti la cui epistassi non ha risposto sufficientemente a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.
Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: forte a favore

È necessario che i pazienti HHT con epistassi che desiderano un trattamento specifico siano indirizzati in centri specializzati con esperienza nella gestione dell'epistassi HHT correlata per una valutazione specifica ed un trattamento personalizzato.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

La gestione dell'epistassi acuta richiede l'utilizzo di materiale emostatico che possieda una bassa probabilità di provocare nuove emorragie con la sua rimozione.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

QUESITO 3

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MAV epatiche nei pazienti HHT?

RACCOMANDAZIONI

Lo screening per MAV epatiche dovrebbe essere offerto agli adulti con HHT certa o sospetta.
Qualità delle prove: bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

Gli accertamenti diagnostici per MAV epatiche andrebbero eseguiti in pazienti con HHT con sintomi e / o segni indicativi di MAV epatiche complicate (inclusi insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare, markers cardiaci anormali, anomalie dei test di funzionalità epatica, dolore addominale, ipertensione portale o encefalopatia), utilizzando l'ecografia Doppler, la TC multifase con contrasto o la risonanza magnetica addominale con mezzo di contrasto per la valutazione diagnostica delle MAV epatiche.
Qualità delle prove: alta
Forza della raccomandazione: forte a favore

Una gestione intensiva di prima linea va riservata solo ai pazienti con MAV epatiche complicate e / o sintomatiche, adattata al tipo di MAV incorsa in complicanze. I pazienti HHT con insufficienza cardiaca ad alta gittata e ipertensione polmonare dovrebbero essere assistiti da un Centro di eccellenza HHT e da un cardiologo esperto in HHT o da una clinica specializzata in ipertensione polmonare.
Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: forte a favore

La prognosi delle MAV epatiche andrebbe stimata utilizzando elementi predittivi disponibili, per identificare i pazienti che necessitano di un monitoraggio più attento.
Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: forte a favore

Prendere in considerazione l'infusione di bevacizumab per via endovenosa in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica ad alta gittata dovuta a MAV epatiche che non hanno risposto in modo sufficiente alla gestione di prima linea.
Qualità delle prove: moderata
Forza della raccomandazione: forte a favore

Il trapianto di fegato può essere preso in considerazione per i pazienti con complicanze sintomatiche delle MAV epatiche, in particolare insufficienza cardiaca refrattaria ad alta gittata, ischemia biliare o ipertensione portale complicata.
Qualità delle prove: moderata
Forza della Raccomandazione: forte a favore

Si raccomanda di evitare la biopsia epatica in qualsiasi paziente con HHT accertato o sospetto.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: forte a favore

Evitare l'embolizzazione dell'arteria epatica nei pazienti con MAV epatiche in quanto caratterizzata da efficacia temporanea e rischio significativo di morbilità e mortalità.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: forte a favore

QUESITO 4

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MAV polmonari nei pazienti HHT?

RACCOMANDAZIONI

Bisognerebbe sottoporre a screening tutti i pazienti con HHT certa o possibile per MAV polmonari.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: forte a favore

L'ecocardiografia transtoracica con mezzo di contrasto dovrebbe essere utilizzata come esame di screening iniziale per le MAV polmonari.
Qualità delle prove: bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

Il trattamento di scelta per le MAV polmonari è l'embolizzazione transcatetere.
Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

I pazienti con MAV polmonari documentate (trattate e non trattate) dovrebbero essere adeguatamente informati sui seguenti consigli a lungo termine:
a. Profilassi antibiotica per procedure con rischio di batteriemia
b. Quando si posiziona un accesso venoso, prestare particolare attenzione all'ingresso d'aria.
c. Evitare le immersioni subacquee
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

Deve essere programmato un follow-up a lungo termine per i pazienti con MAV polmonari, al fine di monitorare la crescita delle MAV polmonari non trattate nonché la riperfusione di MAV già sottoposte a trattamento
Qualità delle prove: bassa
Forza della raccomandazione: forte a favore

QUESITO 5

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MV cerebrali nei pazienti HHT?

RACCOMANDAZIONI
La Risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto, utilizzando sequenze che rilevano i prodotti di degradazione sanguigna è l'esame di scelta per lo screening delle MV cerebrali negli adulti con HHT certa o sospetta.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

Gli adulti con un'emorragia acuta secondaria a rottura di MV cerebrale, dovrebbero essere presi in carico presso un centro con competenze neurovascolari per il trattamento definitivo.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: forte a favore

Tutti i pazienti con MV cerebrali dovrebbero essere indirizzati presso un centro con competenze neurovascolari per l'esecuzione di ulteriori approfondimenti ed eventuale indicazione a trattamento personalizzato.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: forte a favore

Le donne in gravidanza con diagnosi HHT certa o sospetta, che presentano una MV cerebrale asintomatica dovrebbero essere sottoposte a trattamento definitivo della MV cerebrale dopo il parto. Il gruppo di esperti raccomanda che il parto segua i principi ostetrici.
Qualità delle prove: molto bassa
Forza della raccomandazione: debole a favore

3.B – SINDROME DI COBB

Per questa sindrome non sono state formulate PICO né relative raccomandazioni.

4.B - BLUE RUBBER BLEB NOEVUS (BRBN) o SINDROME DI BEAN

QUESITO 1

Nei pazienti sospetti per BRBN syndrome è opportuno eseguire indagini di immagine ed ematochimiche rispetto alla sola valutazione clinica per la diagnosi e certificazione di malattia di BRBN?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini della diagnosi e della certificazione di BRBN è indicato che l'esame clinico-anamnestico venga completato da un approfondimento mediante diagnostica di immagine ed ematochimica (crasi ematica) (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

Nei pazienti con BRBN è indicato valutare il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) rispetto all'utilizzo di altre metodiche medico-chirurgiche al fine di ottenere un miglioramento della condizione clinica cutanea e viscerale mantenendo un buon profilo di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con BRBN potrebbe essere indicato il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) per ottenere un miglioramento della condizione cutanea ed un controllo del sanguinamento intestinale mantenendo un buon profilo di sicurezza (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++).

5.B – SINDROME DI MAFFUCCI

QUESITO 1

Nei pazienti con sospetta Sindrome di Maffucci quale indagine strumentale è indicata per l'identificazione dei condromi /condrosarcomi e delle anomalie vascolari?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con sospetto di Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato eseguire una RMN total body per una completa valutazione sia delle lesioni ossee e /o cartilaginee sia delle anomalie vascolari (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 2

Nei pazienti con la Sindrome di Maffucci quale follow up è indicato per l'identificazione precoce di eventuali complicanze?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nella Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato un attento follow-up che preveda periodici esami clinici e radiologici per la diagnosi precoce di malignità (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

6.B – SINDROME CON MALFORMAZIONI CAPILLARI-MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE (CM-AVM)

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da CM-AVM è indicata una valutazione con dermatoscopia/epiluminescenza in un centro di riferimento per una corretta diagnosi differenziale dalle altre malformazione vascolari semplici e complesse?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per una corretta diagnosi differenziale di CM-AVM rispetto ad altre malformazioni vascolari è indicata una valutazione specialistica che includa la dermatoscopia/epiluminescenza presso un Centro di Riferimento (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da CM-AVM il counseling genetico, l'esame istopatologico e gli esami genetico-molecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico sono necessari ai fini della certificazione di malattia rara?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini della diagnosi e della certificazione di CM-AVM oltre all'esame clinico-anamnestico ed alla diagnostica radiologica non-invasiva potrebbero essere indicati un inquadramento istopatologico e genetico-molecolare (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

7.B MICROCEFALIA-MALFORMAZIONE CAPILLARE (MIC-CAP)

Per questa sindrome non sono state formulate PICO né relative raccomandazioni.

8.B – CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA (CMTC)

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da CMTC è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oculistica, rispetto ad una valutazione monospecialistica, al fine di escludere un interessamento viscerale?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per escludere un interessamento viscerale nei pazienti con CMTC è indicata una valutazione multidisciplinare che includa una visita oculistica con valutazione della tonometria oculare e del fundus oculi (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME (NUOVA SINDROME – AGGIORNAMENTO 2026)

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da PHTS è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oncologica ai fini della sorveglianza tumorale multidistrettuale?

RACCOMANDAZIONE

Ai fini della sorveglianza oncologica dei pazienti affetti da PHTS è indicata una valutazione multidisciplinare che includa una presa in carico oncologica ai fini della sorveglianza per l'aumentato rischio di insorgenza di neoplasie maligne a carico di mammella, colon-retto, endometrio, tiroide e rene (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

CAPITOLO 6. MALFORMAZIONI LINFATICHE

MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRATRONCULARI (o COMUNI) di tipo MACROCISTICO

QUESITO 1

Quali sono le manifestazioni cliniche che orientano verso la diagnosi di malformazione linfatica macrocistica?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Anamnesi accurata ed esame obiettivo completo consentono la diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica nella maggioranza di casi (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 2

Nel sospetto o evidenza clinica di malformazione linfatica macro-cistica, quale è l'indagine strumentale di primo livello più idonea per la conferma della diagnosi e per valutare le caratteristiche anatomiche della malformazione?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica e per un primo bilancio di estensione della lesione, si raccomanda l'esecuzione di eco-color-Doppler come indagine strumentale non invasiva di primo livello (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

QUESITO 3

Nel caso di diagnosi clinica ed ecografica di malformazione linfatica macrocistica, quali sono le altre indagini strumentali che consentono di meglio definire la malformazione in previsione di provvedimenti terapeutici e/o monitoraggio nel tempo?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La Risonanza Magnetica è indicata per la conferma diagnostica e per un preciso bilancio di estensione della malformazione linfatica macrocistica in previsione di trattamento terapeutico (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La Tomografia Computerizzata ha scarse indicazioni, e sostituisce la RM solo nei casi in cui la RM è controindicata (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L'angiografia non va eseguita (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La biopsia è raramente indicata ai fini diagnostici, ma va effettuata ogni volta che le indagini strumentali non consentono la diagnosi di certezza (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 4

È possibile la diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Le malformazioni linfatiche macrocistiche (o miste) sono suscettibili di diagnosi ecografica fetale dopo il primo trimestre di gestazione; si raccomanda di tenere sempre presente la possibilità di malformazione linfatica cistica del feto nella diagnosi differenziale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Nelle malformazioni linfatiche macrocistiche a sede cervicale esiste il rischio di ostruzione della via aerea; in tale situazione è indicata la RM fetale senza contrasto, poiché l'ecografia non consente una adeguata visualizzazione dell'asse laringotracheale del feto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

3. In caso di diagnosi fetale precoce di ML macrocistica trova indicazione l'indagine sul cariotipo del feto attraverso il liquido amniotico o il tessuto coriale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

4. NUOVA RACCOMANDAZIONE: Occorre sempre tenere presente la differenza tra malformazione linfatica cistica cervicale a sede anteriore e laterale dall'"igroma" cistico della regione

nucale. Quest'ultimo viene ecograficamente diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza ed è spesso associato a idrope, anomalie cromosomiche e strutturali, perdita del feto (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 5

In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica, quale strategia deve essere adottata?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macro-cistica (o mista) cervico-mediastinica con ostruzione della via area, trova indicazione procedura di EXIT ("ex utero intrapartum therapy") con tracheotomia e successivo invio del neonato alla unità di terapia intensiva (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Nel caso di diagnosi fetale di malformazione linfatica macrocistica (o mista) associata ad anomalie cromosomiche e ad altre malformazioni strutturali di entità severa, deve essere valutata l'interruzione di gravidanza (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 6

Quali sono le procedure terapeutiche utilizzate per il trattamento della malformazione linfatica macrocistica?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La scelta della strategia terapeutica, chirurgia o scleroterapia dev'essere basata su un approccio multidisciplinare e su un'accurata valutazione complessiva del singolo caso (età del paziente, sede della lesione, rischi e benefici della procedura terapeutica) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 7

Quale è l'agente sclerosante di prima scelta per la scleroterapia nei pazienti con malformazione linfatica macrocistica?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. La scelta dell'agente sclerosante è legata sia alla sede della malformazione sia all'esperienza dell'operatore (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Il farmaco di prima scelta nelle ML (macro-micro-cistiche) localizzate in aree ristrette ed a rischio di danno funzionale è la bleomicina (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-).

3. NUOVA RACCOMANDAZIONE: La nuova tecnica di elettroporazione con bleomicina consente di effettuare procedure di scleroterapia efficaci con dosaggi minori di bleomicina rispetto alla tecnica tradizionale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRA-TRONCULARI (o COMUNI) di tipo MICROCISTICO

QUESITO 8

Quali sono le manifestazioni cliniche all'esordio (prima diagnosi o sospetto clinico) di malformazione linfatica microcistica?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La presenza di piccole vescicole di cute e mucose che trasudano, sanguinano, macerano e si infettano, devono orientare verso la diagnosi di malformazione linfatica microcistica. Poiché queste malformazioni sono progressive, ai fini terapeutici assume un ruolo importante la diagnosi precoce (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 9

Quali sono le indagini strumentali da effettuare per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica microcistica e per il bilancio di estensione in previsione di terapia?

RACCOMANDAZIONI

Il quadro clinico deve essere confermato e supportato da indagini strumentali (ecografia e RM) al fine di un bilancio di estensione della lesione, specialmente nel sospetto di localizzazioni profonde associate a quelle cutanee e mucosali (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 10 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026)

Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della chirurgia?

NUOVE RACCOMANDAZIONI

1) L'impiego della chirurgia nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche rappresenta una opzione terapeutica non risolutiva né definitva nella maggioranza dei casi, a rischio di complicanze e di recidive. Dovrebbe preferibilmente essere utilizzata insieme ad altre opzioni terapeutiche, ed in particolare a quelle farmacologiche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2) Nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di diverse opzioni terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laserterapia) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 11 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026)

Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della scleroterapia?

NUOVE RACCOMANDAZIONI

1) L'impiego della scleroterapia nelle Malformazioni Linfatiche microcistiche rappresenta una opzione terapeutica sicura e ripetibile, con bassa incidenza di complicanze, ma non è risolutiva né definitiva (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2) Nelle Malformazioni Linfatiche microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di quattro pratiche terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laser e radiofrequenza) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 12 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026)

Quali tipi di laser e quali modalità di laserterapia trovano indicazione nel trattamento della malformazione linfatica microcistica?

NUOVA RACCOMANDAZIONE

L'impiego delle tecnologie laser deve essere preso in considerazione quando vi siano aree di piccole dimensioni, facilmente accessibili, sulle quali l'approccio ablativo sia risolutivo e circoscritto e con un rischio contenuto di complicanze quali le sovrainfezioni.

L'intervento deve essere condotto da Operatore esperto, con Specifiche competenze ed approfondita conoscenza degli effetti biofisici e delle complicanze correlate al trattamento (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 13

Quali sono le possibilità di trattamento farmacologico nelle malformazioni linfatiche di tipo microcistico e misto (micro-macro-cistico)?

RACCOMANDAZIONI rapamicina sistemica (orale) INVARIATE

1. La terapia farmacologica off label con rapamicina è raccomandata nei casi di malformazione linfatica cistica sintomatica, progressiva e refrattaria alle terapie convenzionali (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. La dose inziale della terapia è di 0,8 mg/ m2 due volte al giorno, con l'obiettivo di mantenere livelli plasmatici della rapamicina nel range 5-15 ng/ml (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3. In assenza di linee guida e di protocolli uniformi si consiglia una durata della terapia di 12 mesi, con controlli clinici, ematologici e strumentali periodici (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

RACCOMANDAZIONI rapamicina (sirolimus) topica INVARIATE

1. L'impiego del sirolimus topico rappresenta una terapia off label che trova indicazione nelle ML microcistiche della cute per ridurre essudati, sanguinamento e vescicole, ispessimenti cutanei, dolore e prurito, problematiche cosmetiche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Si può utilizzare la crema o la soluzione liquida, ma è preferibile utilizzare la crema con concentrazioni nel range 0,015%-8% (dosaggio più utilizzato 0,1%) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 14

Quale è la corretta gestione terapeutica delle malformazioni linfatiche cistiche cervico-mediastiniche con compressione ed ostruzione delle vie aeree?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Si raccomanda di effettuare sempre la RM, prima di qualunque trattamento, per valutare se e in che misura la lesione è a contatto con la via aerea, in quanto la RM è in grado di fornire i parametri predittivi per la necessità di tracheotomia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

2. Nel caso di contatto tra malformazione e asse laringotracheale, l'entità di tale contatto e la sua sede devono essere monitorati (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3. Nelle ML macrocistiche o miste cervicali con evidenza di ostruzione della via aerea laringotracheale, si raccomanda di valutare sempre la necessità di tracheotomia prima di qualunque gesto terapeutico invasivo (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

QUESITO 15

Quali sono le opzioni terapeutiche nelle malformazioni linfatiche cistiche (macro-, micro-, miste) della regione orbitaria?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Nelle ML sintomatiche dell'orbita si raccomanda il trattamento terapeutico precoce per prevenire i danni alla visione (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

2. Sebbene non vi sia ancora un definitivo consenso circa il trattamento terapeutico ottimale per le ML dell'orbita, si raccomanda la scleroterapia con bleomicina come prima opzione terapeutica (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+).

QUESITO 16

Quali sono le indicazioni terapeutiche delle malformazioni linfatiche cistiche intestinali e retroperitoneali?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Nel caso di sintomatologia addominale in età pediatrica, si deve sempre sospettare la possibilità di ML addominale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Le malformazioni linfatiche addominali di tipo cistico che diventano sintomatiche devono sempre essere trattate, in quanto a rischio di progressione e di complicanze. Chirurgia e scleroterapia al

momento sono misure terapeutiche entrambe valide e proponibili (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

MALFORMAZIONI LINFATICHE COMPLESSE

QUESITO 17

Quali sono le caratteristiche cliniche, ematologiche e strumentali che consentono di porre diagnosi (o almeno il sospetto clinico) di Malformazione Linfatica Complessa?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Di fronte ad un quadro clinico caratterizzato da dolore, fratture spontanee e versamenti sierosi, si raccomanda l'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le anomalie vascolari (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Quando ci sono segni e sintomi di un interessamento osseo, diventa necessario lo screening di tutto il corpo (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 18

Quali elementi consentono la diagnosi differenziale dei vari tipi di Malformazioni Linfatiche Complesse (GLA, KLA, GSD, CCLA)?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. La diagnosi di certezza di GLA, KLA e GSD richiede sempre la biopsia (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Nei casi dubbi relativi alla diagnosi differenziale tra GLA e CCLA, le uniche indagini dirimenti sono la linfo-RM dinamica con contrasto e la linfangiografia intranodale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3. NUOVA RACCOMANDAZIONE: La Linfangio-RM con contrasto dinamico (DCMRL) è una tecnica recente propedeutica alle innovative procedure di embolizzazione linfatica, entrambe di esclusiva competenza dei Centri di riferimento per le MLC (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 19

Quali sono le possibilità di trattamento terapeutico delle MLC?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

1. La terapia delle Malformazioni Linfatiche Complesse è sempre di tipo multimodale, e può essere realizzata e monitorata solo presso strutture multidisciplinari specifiche, ed impostata su protocolli operativi personalizzati, definiti di volta in volta attraverso discussione congiunta dei singoli casi. Considerati la difficoltà di trattamento ed i modesti risultati della terapia, si raccomanda una stretta collaborazione tra le varie strutture, sia nazionali sia estere (Raccomandazione per la ricerca).

NUOVA RACCOMANDAZIONE: Le nuove terapie farmacologiche (sirolimus e trametinib) sono efficaci e ben tollerate nella maggioranza dei casi di MLC, anche in età pediatrica, e riducono la necessità di terapie chirurgiche ad alto rischio e dagli esiti incerti (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI: LINFEDEMA PRIMARIO

QUESITO 1

Vi sono segni clinici che distinguono i linfedemi primari dagli altri tipi di edemi?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per la diagnosi clinica di linfedema primario è indicata una approfondita anamnesi di esclusione di ulteriori cause di linfedema, in aggiunta al reperto clinico di edema rizomelico di un distretto (generalmente arto inferiore o superiore), non doloroso alla compressione nei primi stadi, con presenza di fovea alla compressione digitale (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 2

Qual è l'indagine di prima scelta per la diagnosi di linfedema primario?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L'Eco-color-doppler non è un esame specifico per lo studio del linfedema primario, ma è indicato come esame di primo livello per la diagnosi differenziale. Va prescritto dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 3

Quali sono le indagini più idonee per la conferma diagnostica dei linfedemi primari?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La linfoscintigrafia è indicata come esame specifico di primo livello per lo studio del linfedema primario, che va prescritta dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 4

Quali altri esami vengono utilizzati per la corretta interpretazione dei linfedemi primari?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

RACCOMANDAZIONE 1: Per la stadiazione strumentale dei linfedemi primari sono anche indicate metodiche di imaging (Linfangio-RM, Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina, Linfografia diretta o convenzionale) che prevedono una richiesta specialistica e la cui specificità è

legata ad una corretta tecnica di indagine ed all'esperienza degli operatori (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

RACCOMANDAZIONE 2: L'uso dei Test Genetici è indicato nelle forme sindromiche e familiari e per implementazione della ricerca (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 5

Quali sono i trattamenti da includere nella terapia conservativa per linfedema primario?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. La terapia fisica combinata multimodale è indicata come terapia di prima scelta nel trattamento dei linfedemi primari degli arti, essendo priva di effetti collaterali (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. La compressione pneumatica risulta indicata nelle forme di linfedema di grado lieve (stadio I) e risulta efficace solo se inserita all'interno della CDP (Combined Decongestive Physiotherapy). Essa risulta di scarsa efficacia se applicata come terapia isolata (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

3. La terapia farmacologica rappresenta un presidio ancillare nel trattamento dei linfedemi, da prescrivere per periodi limitati, sotto osservazione medica (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza: 2++).

QUESITO 6

Quali sono le indicazioni ai trattamenti chirurgici per linfedema primario?

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Le procedure chirurgiche resettive non hanno finora ricevuto conferma di risultati efficaci nel tempo e non sono prive di complicazioni, potendo essere indicate selettivamente in centri specializzati (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

2. Le procedure di liposuzione possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari, soprattutto, ai primi stadi (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

3. Le procedure di derivazione microchirurgica necessitano di indicazioni selettive e possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari. Vanno proposte selettivamente in centri specializzati e nel contesto di trattamenti integrati (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 7

Quali sono i mezzi più efficaci per il mantenimento dei risultati ottenuti dalle terapie conservative e/o chirurgiche per linfedema primario?

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L’uso di tutori elastici agli arti nel corso delle attività quotidiane risulta importante per il mantenimento dei risultati della terapia dei linfedemi nel lungo periodo (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

INTRODUZIONE E RAZIONALE

Le anomalie vascolari costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da alterazioni della proliferazione, dello sviluppo o della struttura dei vasi sanguigni e/o linfatici. Tali condizioni possono manifestarsi con quadri clinici estremamente variabili in relazione alla tipologia di anomalia, alla sede anatomica, all'estensione, al comportamento biologico e alla presenza di complicanze locali o sistemiche.

Le anomalie vascolari comprendono tumori vascolari e malformazioni vascolari, nonché condizioni complesse o sindromiche associate ad alterazioni vascolari. Esse possono insorgere o rendersi clinicamente evidenti in età neonatale, pediatrica, adolescenziale o adulta e, nelle forme più severe, determinare dolore, sanguinamento, ulcerazioni, infezioni, alterazioni della crescita, deformità, compromissione funzionale o d'organo e rilevanti conseguenze psicologiche e sociali per i pazienti e le loro famiglie.

La gestione delle anomalie vascolari presenta specifiche criticità cliniche e organizzative. La variabilità delle manifestazioni cliniche, la rarità di numerose forme complesse, la possibile sovrapposizione tra differenti quadri nosologici e la persistente eterogeneità terminologica possono determinare difficoltà nell'inquadramento diagnostico, ritardi nell'invio ai centri specialistici, esecuzione di accertamenti non appropriati o trattamenti non ottimali. Tali criticità assumono particolare rilevanza nei pazienti con anomalie vascolari complesse, sindromiche o associate a malattie rare, per i quali la disponibilità di percorsi multidisciplinari e di competenze specialistiche dedicate rappresenta un elemento essenziale della presa in carico.

La classificazione delle anomalie vascolari rappresenta il presupposto per l'adozione di una terminologia condivisa e per la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici appropriati. Successivamente alla precedente versione della Linea Guida, l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ha pubblicato nel 2025 un aggiornamento della propria classificazione e del relativo glossario. La classificazione ISSVA 2025 distingue le anomalie vascolari in tumori vascolari, malformazioni vascolari e anomalie vascolari potenzialmente uniche (*Potentially Unique Vascular Anomalies*, PUVA); nell'ambito delle malformazioni vascolari distingue inoltre le forme a flusso rapido, le forme a flusso lento e le anomalie dello sviluppo dei vasi nominati.

La Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari (SISAV) ha promosso la prima Linea Guida italiana sulle anomalie vascolari, pubblicata nel 2015. La successiva versione della Linea Guida, pubblicata nel 2021, è stata sviluppata con l'obiettivo di aggiornare le raccomandazioni alla luce delle evidenze scientifiche disponibili e di favorire una gestione condivisa e multidisciplinare delle condizioni trattate.

Il presente documento costituisce l'aggiornamento 2026 della Linea Guida "Anomalie Vascolari". L'aggiornamento si rende necessario in considerazione dell'evoluzione delle conoscenze relative alla classificazione, alla diagnostica per immagini, alla caratterizzazione istopatologica e genetico-molecolare delle anomalie vascolari, nonché della disponibilità di nuove opzioni terapeutiche farmacologiche, interventistiche e chirurgiche.

La Linea Guida è promossa dalla Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari (SISAV) e sviluppata con la partecipazione delle principali società scientifiche coinvolte nella diagnosi e nel trattamento delle anomalie vascolari:

- Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE);
- Collegio Italiano di Flebologia (CIF);
- Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF);
- Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM);
- Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (SICP).

La multidisciplinarietà del gruppo di sviluppo riflette la complessità delle condizioni trattate e la necessità di integrare competenze cliniche, diagnostiche, interventistiche e chirurgiche nei differenti momenti del percorso assistenziale.

Alla Linea Guida partecipano inoltre rappresentanti delle associazioni di pazienti:

- ILA – Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili;
- Fondazione Alessandra Bisceglia Viva Ale ETS per lo studio e la cura delle Anomalie Vascolari.

Il coinvolgimento delle associazioni di pazienti risponde alla necessità di considerare, accanto agli esiti clinici, il vissuto della malattia, le difficoltà del percorso diagnostico-terapeutico, l'impatto funzionale, estetico, psicologico e sociale delle anomalie vascolari e la rilevanza delle diverse opzioni assistenziali per i pazienti e le loro famiglie.

La presente Linea Guida intende pertanto mettere a disposizione dei professionisti sanitari, dei pazienti, delle famiglie e delle organizzazioni assistenziali raccomandazioni aggiornate e basate sulle migliori evidenze disponibili, con l'obiettivo di favorire diagnosi tempestive, trattamenti appropriati, percorsi multidisciplinari e una presa in carico maggiormente orientata ai bisogni individuali del paziente.

OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS

OBIETTIVI E BENEFICI ATTESI

La presente Linea Guida ha l'obiettivo generale di supportare i professionisti sanitari nella diagnosi, nella classificazione, nel trattamento e nel follow-up dei pazienti con anomalie vascolari, attraverso raccomandazioni basate sulle migliori evidenze scientifiche disponibili e formulate nell'ambito di un processo multidisciplinare che comprende anche la prospettiva dei pazienti.

In particolare, la Linea Guida si propone di:

- promuovere l'utilizzo di una terminologia e di una classificazione condivise delle anomalie vascolari, coerenti con la classificazione ISSVA vigente;
- favorire il riconoscimento clinico precoce e l'inquadramento diagnostico appropriato dei tumori vascolari, delle malformazioni vascolari e delle forme complesse o sindromiche;
- definire il ruolo degli accertamenti diagnostici clinici, strumentali, istopatologici e genetico-molecolari, ove pertinenti;
- fornire indicazioni sulle strategie di trattamento e di follow-up per le condizioni affrontate nei quesiti clinici della Linea Guida;
- supportare l'identificazione dei pazienti che necessitano di una valutazione multidisciplinare o dell'invio a centri con esperienza specifica;
- ridurre la variabilità non giustificata nella pratica clinica e limitare il ricorso ad accertamenti o trattamenti non appropriati;
- favorire una presa in carico centrata sul paziente, che consideri gli esiti clinici, funzionali, estetici, psicologici e di qualità di vita;
- promuovere la condivisione delle decisioni assistenziali e terapeutiche con il paziente e, quando appropriato, con la famiglia o i caregiver.

I benefici attesi dall'applicazione della Linea Guida comprendono:

- maggiore appropriatezza e tempestività della diagnosi;

- migliore definizione del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale;
- riduzione del ritardo diagnostico, in particolare nelle forme complesse, rare o sindromiche;
- prevenzione o riduzione delle complicanze correlate alla malattia o a trattamenti non appropriati;
- maggiore omogeneità dei comportamenti clinici nei diversi contesti assistenziali;
- migliore accesso a percorsi specialistici e multidisciplinari;
- miglioramento della qualità di vita e della soddisfazione dei pazienti e delle loro famiglie;
- possibile riduzione di prestazioni sanitarie inappropriate o ripetute, con ricadute favorevoli anche in termini organizzativi e di utilizzo delle risorse.

QUESITI CLINICI (PICO)

I quesiti sanitari affrontati dalla LG sono stati formulati secondo l'acronimo PICO (Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome). L'elenco completo delle domande PICO e delle corrispondenti raccomandazioni è riportato nella sezione iniziale "Elenco delle raccomandazioni".

AMBITI DI APPLICAZIONE

La presente Linea Guida affronta la diagnosi, il trattamento e, ove pertinente, il follow-up delle principali anomalie vascolari trattate nei capitoli e nei quesiti clinici inclusi nel documento.

In particolare, la Linea Guida comprende:

- i **tumori vascolari**, con specifico riferimento a emangiomi infantili, emangiomi congeniti, emangioendotelioma e *tufted angioma*;
- le **malformazioni capillari**;
- le **malformazioni venose**;
- le **malformazioni artero-venose**;
- le **malformazioni vascolari complesse** e le condizioni sindromiche correlate, incluse le forme associate a *PIK3CA-related overgrowth spectrum* (PROS), sindrome di Klippel-Trenaunay, CLOVES, CLAPO, FAVA, DCMO, macrocefalia-malformazione capillare, sindrome di Parkes-Weber, sindrome di Proteus, sindrome di Sturge-Weber, teleangectasia emorragica ereditaria, sindrome di Cobb, *blue rubber bleb nevus syndrome*, sindrome di Maffucci, CM-AVM, MIC-CAP, cutis marmorata teleangectasica congenita e *PTEN hamartoma tumor syndrome*;

- le **malformazioni linfatiche**, incluse le forme macrocistiche, microcistiche, complesse, le localizzazioni a rischio e il linfedema primario.

La Linea Guida considera, in relazione ai quesiti clinici formulati, il percorso diagnostico, le strategie terapeutiche farmacologiche, procedurali, interventistiche e chirurgiche, nonché gli aspetti relativi alla gestione multidisciplinare delle condizioni complesse.

Le raccomandazioni della Linea Guida non sostituiscono la valutazione clinica individuale. La loro applicazione deve tenere conto della tipologia e dell'estensione dell'anomalia vascolare, della sede anatomica, della gravità clinica, dell'età del paziente, delle eventuali comorbilità, delle preferenze individuali e delle risorse disponibili nel contesto assistenziale.

POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO

La popolazione di riferimento della presente Linea Guida comprende pazienti in età neonatale, pediatrica, adolescenziale o adulta con diagnosi sospetta o confermata di anomalia vascolare rientrante nelle condizioni affrontate dal documento.

Sono inclusi, in particolare, pazienti con:

- tumori vascolari oggetto dei quesiti clinici della Linea Guida, inclusi emangiomi infantili, emangiomi congeniti, emangioendotelioma e *tufted angioma*;
- malformazioni vascolari capillari, venose, artero-venose o linfatiche;
- malformazioni vascolari combinate o complesse;
- anomalie vascolari associate a sindromi cliniche o a condizioni genetico-molecolari rilevanti;
- forme localizzate, diffuse, multifocali o associate a complicanze funzionali, emorragiche, infettive, trombotiche, estetiche o psicologiche;
- linfedema primario e altre condizioni linfatiche incluse nell'ambito della Linea Guida.

La popolazione comprende sia pazienti con manifestazioni circoscritte e a basso impatto clinico, per i quali può essere indicata una gestione conservativa o di follow-up, sia pazienti con condizioni estese, progressive, invalidanti o potenzialmente associate a complicanze severe, per i quali è necessaria una presa in carico specialistica e multidisciplinare.

Particolare attenzione è rivolta ai pazienti in età pediatrica, nei quali la diagnosi tempestiva e la scelta appropriata del trattamento possono incidere sull'evoluzione clinica, sulla crescita, sulla funzione, sull'aspetto estetico e sul benessere psicologico, nonché ai pazienti con forme complesse o sindromiche che richiedano continuità assistenziale e transizione appropriata verso i servizi dell'età adulta.

COINVOLGIMENTO DELLA POPOLAZIONE TARGET E CONSIDERAZIONE DELLE PREFERENZE

Nello sviluppo della presente Linea Guida è stata considerata la prospettiva della popolazione target attraverso il coinvolgimento di associazioni di pazienti attive nell'ambito delle anomalie vascolari e di specifiche condizioni sindromiche correlate.

In particolare, le associazioni:

- ILA – Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili;
- Fondazione Alessandra Bisceglia Viva Ale ETS per lo studio e la cura delle Anomalie Vascolari;

sono rappresentate all'interno del gruppo di sviluppo della Linea Guida. Il loro coinvolgimento è stato prevalentemente finalizzato alla revisione del documento finale, al fine di valutarne la rilevanza per i pazienti e le loro famiglie, la chiarezza dei contenuti, l'attenzione agli aspetti assistenziali maggiormente significativi per la popolazione target e la comprensibilità delle informazioni relative ai percorsi diagnostici e terapeutici.

Sono state inoltre coinvolte, con riferimento a specifiche condizioni affrontate dalla Linea Guida:

- l'Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber, che ha partecipato alla stesura del capitolo dedicato alla sindrome di Sturge-Weber;
- l'Associazione HHT Onlus, che ha partecipato alla stesura del capitolo dedicato alla sindrome di Osler-Weber-Rendu o teleangectasia emorragica ereditaria (HHT).

Il coinvolgimento delle associazioni ha consentito di integrare nel documento elementi relativi all'esperienza vissuta della malattia, alle difficoltà incontrate nel percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, all'accesso a competenze specialistiche dedicate e all'impatto della patologia sulla vita quotidiana dei pazienti e delle loro famiglie.

Nell'ambito delle anomalie vascolari, tali aspetti assumono particolare rilevanza in considerazione della possibile complessità del percorso diagnostico, della necessità di una presa in carico multidisciplinare, dell'impatto funzionale ed estetico di alcune manifestazioni cliniche e delle conseguenze psicologiche e sociali associate alla malattia e ai trattamenti.

Le preferenze della popolazione target sono state considerate, ove disponibili, attraverso le evidenze scientifiche relative a qualità di vita, accettabilità e tollerabilità dei trattamenti, burden della malattia e bisogni assistenziali. La revisione del documento finale da parte dei rappresentanti delle associazioni di pazienti ha inoltre consentito di acquisire osservazioni sulla rilevanza e sull'applicabilità dei contenuti della Linea Guida dal punto di vista dei pazienti e dei familiari.

Il coinvolgimento descritto non ha comportato, salvo quanto specificamente documentato nei singoli capitoli, la partecipazione sistematica delle associazioni alla definizione iniziale dei quesiti clinici, alla selezione degli outcome o alla formulazione delle raccomandazioni.

UTILIZZATORI TARGET DELLA LINEA GUIDA

La presente Linea Guida è rivolta ai professionisti sanitari coinvolti nell'identificazione, nella diagnosi, nel trattamento, nel follow-up e nella presa in carico dei pazienti con anomalie vascolari.

Gli utilizzatori target comprendono, in particolare:

- medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, per il riconoscimento dei quadri sospetti e l'appropriato invio ai servizi specialistici;
- pediatri, neonatologi e specialisti coinvolti nella presa in carico delle anomalie vascolari in età evolutiva;
- dermatologi;
- chirurghi vascolari ed endovascolari;
- angiologi;
- radiologi e radiologi interventisti;
- neuroradiologi, ove coinvolti nella diagnosi o nel trattamento di localizzazioni specifiche;
- chirurghi pediatrici;
- chirurghi plastici e ricostruttivi;

- chirurghi maxillo-facciali;
- specialisti in genetica medica e professionisti coinvolti nella diagnostica molecolare;
- anatomopatologi;
- ematologi, oncologi, otorinolaringoiatri, ortopedici, fisiatri, specialisti della terapia del dolore e altri professionisti coinvolti nella gestione delle specifiche manifestazioni cliniche o complicanze;
- infermieri, fisioterapisti, psicologi e altri professionisti sanitari coinvolti nella presa in carico multidisciplinare.

La Linea Guida è inoltre destinata alle strutture sanitarie e ai responsabili dell'organizzazione assistenziale coinvolti nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali, reti cliniche e modelli di presa in carico per pazienti con anomalie vascolari, in particolare per le condizioni rare, complesse o sindromiche. Il documento può altresì costituire uno strumento informativo per i pazienti, i familiari, i caregiver e le associazioni di pazienti, al fine di favorire una maggiore consapevolezza delle condizioni trattate, dei percorsi assistenziali disponibili e dell'importanza della condivisione delle decisioni cliniche con i professionisti responsabili della presa in carico.

L'applicazione delle raccomandazioni, soprattutto nei pazienti con forme estese, progressive, complesse, sindromiche o associate a complicanze, presuppone la disponibilità di competenze multidisciplinari e, ove necessario, il raccordo con centri specialistici dedicati alla diagnosi e al trattamento delle anomalie vascolari.

METODOLOGIA

La presente Linea Guida (LG) costituisce la revisione e l'aggiornamento delle precedenti Linee Guida sulle Anomalie Vascolari del 2021 [1,2], realizzate dalla SISAV in collaborazione con le altre Società Scientifiche. La metodologia seguita nel presente aggiornamento è quella GRADE-versione SIGN [3], facendo anche riferimento alle indicazioni metodologiche contenute nelle Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG - Manuale operativo [4], a cura del Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure. La Linea Guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell'AGREE quality of reporting checklist [5] e, una volta ultimata, è stata valutata tramite lo strumento AGREE II [6].

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

Il gruppo di lavoro è stato così costituito: i Coordinatori della Linea Guida (LG); i Coordinatori dei Capitoli; il Comitato Tecnico Scientifico (CTS), composto da rappresentanti delle Società Scientifiche partecipanti; il Panel degli Esperti-Autori, costituito da un gruppo multidisciplinare di clinici esperti nelle materie trattate nella presente LG; il Metodologo, esperto in revisione sistematica della letteratura e valutazione della qualità delle prove; la Segreteria Scientifica e Tecnico-Organizzativa.

In particolare, il Panel multidisciplinare degli Esperti-Autori comprende professionisti con competenze in anatomia patologica, chirurgia vascolare e cardio-angio-chirurgia, chirurgia generale, chirurgia pediatrica, chirurgia plastica e maxillo-facciale, dermatologia e dermatologia pediatrica, pediatria, genetica medica e diagnostica genetico-molecolare, radiologia diagnostica e interventistica, neuroradiologia, ecografia diagnostica per immagini, neuropsichiatria infantile, oftalmologia, otorinolaringoiatria e medicina interna.

La LG è stata promossa dalla Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari (SISAV), con la partecipazione della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), del Collegio Italiano di Flebologia (CIF), della Società Italiana di Dermatologia pediatrica (SIDERP), della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF), della Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM) e della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (SICP).

La popolazione target è stata rappresentata nel gruppo di sviluppo da componenti delle seguenti associazioni, coinvolte prevalentemente nella revisione del documento finale: ILA – Associazione Italiana

Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili; Fondazione Alessandra Bisceglia Viva Ale ETS per lo studio e la cura delle Anomalie Vascolari. L'Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber e l'Associazione HHT Onlus hanno inoltre contribuito alla stesura dei capitoli dedicati, rispettivamente, alla sindrome di Sturge-Weber e alla sindrome di Osler-Weber-Rendu o teleangectasia emorragica ereditaria.

INDIPENDENZA EDITORIALE

Per la stesura della presente Linea Guida non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG. Le dichiarazioni sono consultabili sul sito web della SISAV (https://www.sisav.eu/linee-guida-2026/). Tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nella presente Linea Guida. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICI

Il primo passo metodologico è stato la formulazione di quesiti clinici strutturati secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome), sulla base dei quali sono state prodotte le raccomandazioni. I quesiti PICO sono stati definiti in modo condiviso dal panel multidisciplinare di esperti. Nel corso dell'aggiornamento effettuato nel 2026, sono stati introdotti quesiti PICO aggiuntivi rispetto a quelli presenti nelle Linee Guida del 2021.

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Successivamente, sono state effettuate revisioni sistematiche della letteratura per ciascun quesito PICO o per gruppi omogenei di quesiti. Le ricerche sono state condotte su PubMed, nel *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) e nel *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Sono state

avviate a partire dalla data delle ultime ricerche, aggiornando così le evidenze delle precedenti linee guida SISAV pubblicate nel 2021. Per i nuovi quesiti PICO, invece, non è stato applicato alcun limite temporale alle ricerche. L'elenco completo delle strategie di ricerca, insieme ai diagrammi di flusso PRISMA che descrivono il processo di selezione della letteratura, è riportato nell'Appendice 1.

PROCESSO DI SELEZIONE E VALUTAZIONE CRITICA DELLA LETTERATURA

La selezione della letteratura è stata fatta in modo indipendente da coppie di membri del Gruppo Metodologico per ciascun quesito clinico o per ciascun argomento. I criteri di inclusione ed esclusione su cui si è basata la selezione sono stati stabiliti a priori e sono basati sugli elementi del PICO e sui disegni di studio. La prima selezione è stata basata sulla lettura di titolo e abstract, mentre la seconda selezione ha riguardato l'analisi degli articoli in full-text. Eventuali discordanze di valutazione tra i due autori sono state risolte tramite la discussione. Una volta definiti gli articoli inclusi finali, gli autori hanno valutato in modo indipendente la qualità metodologica di ciascun articolo tramite apposite checklist qualitative previste dalla metodologia GRADE-versione SIGN (Appendice 2). Tali checklist sono state utilizzate per valutare la qualità delle revisioni sistematiche/metanalisi, dei trial clinici randomizzati (RCT), degli studi di coorte, degli studi caso-controllo e degli studi di accuratezza diagnostica. Nel caso in cui siano state utilizzate altre linee guida internazionali come base di evidenza, queste sono state preventivamente valutate tramite la checklist AGREE II, considerando una soglia minima di accettabilità pari a un punteggio totale del 60% (con almeno il 50% per le Dimensioni 3 e 6), come indicato nel Manuale operativo CNEC [4].

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

Tabella 1. Livelli di evidenza

1++	Metanalisi di alta qualità e revisioni sistematiche relative a trial clinici randomizzati con bassissimo rischio di bias; singoli trial clinici randomizzati con un bassissimo rischio di bias

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

Dopo aver valutato la qualità metodologica di ciascun articolo incluso per ogni quesito PICO, sono state elaborate delle Tabelle delle Evidenze (Appendice 3) che descrivono le principali caratteristiche di tali studi: disegno dello studio (nel caso di revisioni sistematiche/metanalisi è stato indicato il numero e il disegno degli studi inclusi), livello di evidenza, caratteristiche della popolazione (numero dei pazienti, patologia, età, sesso), intervento/i, comparatore/i, outcomes, misure di effetto per ciascun outcome con i relativi intervalli di confidenza e p-value, eventuali commenti riguardanti i limiti metodologici e la generalizzabilità dei risultati rispetto al quesito PICO.

DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI

La metodologia usata prevede che, una volta completata la valutazione della qualità metodologica degli articoli inclusi, gli autori compilino il modulo Giudizio Ponderato (Appendice 4) per ciascun quesito clinico. Tale modulo è composto da due sezioni, A e B. Il giudizio ponderato tiene conto delle caratteristiche del complesso delle evidenze disponibili (parte A del modulo), rispondendo ai seguenti quesiti: 1) Quanto sono affidabili gli studi che contribuiscono al complesso delle evidenze? 2) I risultati degli studi sono concordi? 3) Gli studi sono rilevanti per la popolazione target? 4) Siamo certi di disporre di tutte le evidenze disponibili (valutazione di un possibile bias di pubblicazione)?

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

FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Una volta completata la compilazione dei giudizi ponderati, gli Autori-Panel degli Esperti li hanno presentati e discussi nel corso di riunioni plenarie svoltesi in videoconferenza. La direzione e la forza delle raccomandazioni sono state definite attraverso un processo di discussione collegiale e raggiungimento del consenso tra i componenti del Panel. Tale modalità è coerente con quanto previsto dal Manuale Metodologico ISS, secondo cui, nella maggior parte dei casi, il consenso all'interno del Panel può essere raggiunto attraverso un processo informale, purché l'approccio utilizzato sia documentato.

Per ciascun quesito, il Panel ha discusso le evidenze disponibili e i relativi giudizi ponderati, considerando il bilancio tra benefici e rischi, il livello delle prove, l'applicabilità degli interventi, l'accettabilità da parte dei pazienti, l'impatto sulle risorse, l'equità e la rilevanza clinica della raccomandazione. Eventuali divergenze emerse durante la discussione sono state gestite mediante confronto collegiale e, ove necessario, mediante riformulazione della raccomandazione o della relativa motivazione fino al raggiungimento del consenso. Non sono state registrate posizioni divergenti persistenti tali da richiedere la formulazione di opinioni dissenzienti nel documento finale.

Le raccomandazioni sono formulate su due livelli: forte e debole. Di norma, un'evidenza di alta qualità derivata da studi ben condotti orienta verso una raccomandazione forte; tuttavia, la forza della raccomandazione non dipende esclusivamente dal livello delle prove disponibili. Nella formulazione della raccomandazione sono stati considerati anche il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili, la trasferibilità delle evidenze alla popolazione target, l'accettabilità da parte dei pazienti, la fattibilità e l'applicabilità degli interventi nei diversi contesti assistenziali, l'utilizzo delle risorse e il giudizio clinico del Panel.

Pertanto, può accadere che evidenze di qualità elevata conducano a una raccomandazione debole, qualora siano presenti incertezze rilevanti relative all'applicabilità, all'accettabilità, al rapporto beneficio-rischio o alla trasferibilità dei risultati alla popolazione target. Viceversa, in specifiche circostanze, evidenze di livello metodologicamente modesto possono supportare una raccomandazione forte, qualora il Panel ritenga che gli effetti desiderabili superino chiaramente quelli indesiderabili, che l'intervento risponda a un bisogno clinico rilevante, che non vi siano aspetti negativi o controversi sostanziali e che la

raccomandazione sia particolarmente importante per orientare la pratica clinica, soprattutto in condizioni rare o complesse.

I punti di buona pratica clinica (GPP, Good Practice Point) sono stati formulati per supportare le decisioni degli utilizzatori della Linea Guida, offrendo indicazioni basate sull'esperienza clinica e sul consenso del Panel in assenza di evidenze dirette o in presenza di evidenze insufficienti, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica.

Si riporta di seguito uno schema riassuntivo dei gradi di raccomandazione (Tabella 2).

Tabella 2. Gradi di raccomandazione

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

CONSIDERAZIONI DI SESSO E GENERE

Nello sviluppo della presente Linea Guida sono state considerate le possibili implicazioni del sesso e del genere nella presentazione clinica, nella diagnosi, nel trattamento e negli esiti delle anomalie vascolari. Il termine sesso è utilizzato con riferimento alle caratteristiche biologiche e fisiologiche, mentre il termine genere si riferisce ai fattori sociali, culturali e relazionali che possono influenzare l'esperienza della malattia, l'accesso ai servizi, la qualità di vita e le preferenze dei pazienti.

Le anomalie vascolari comprendono condizioni eterogenee, per le quali le evidenze relative a differenze associate al sesso non sono uniformi. Per alcune condizioni sono note differenze epidemiologiche: in particolare, gli emangiomi infantili sono più frequenti nelle bambine rispetto ai bambini, con una predominanza femminile ancora più marcata nei pazienti con sindrome PHACE associata a emangioma infantile. Per molte altre anomalie vascolari, invece, le evidenze disponibili non consentono di identificare differenze conclusive correlate al sesso nella storia naturale, nella risposta ai trattamenti o negli esiti clinici.

Ove disponibili negli studi inclusi, sono state rilevate le informazioni relative alla distribuzione dei partecipanti per sesso e all'eventuale presenza di analisi stratificate o risultati differenziati per sesso. Eventuali differenze clinicamente rilevanti sono state considerate nell'interpretazione delle evidenze e nella formulazione delle raccomandazioni.

Sono stati inoltre considerati gli aspetti correlati al genere, in particolare l'impatto che anomalie visibili, sintomatiche, estese o associate a limitazioni funzionali possono avere sull'immagine corporea, sul benessere psicologico, sulle relazioni sociali e sulla qualità di vita. Tali elementi devono essere valutati nella presa in carico individuale e nella condivisione delle decisioni terapeutiche con il paziente e la famiglia.

Il gruppo di sviluppo riconosce che la disponibilità di evidenze specificamente orientate all'analisi delle differenze di sesso e genere nelle anomalie vascolari è limitata. La produzione di dati maggiormente disaggregati per sesso e l'approfondimento dell'impatto delle condizioni e dei trattamenti secondo una prospettiva di genere rappresentano pertanto aree prioritarie per la ricerca futura.

REVISIONE ESTERNA

La versione finale della linea guida è stata inviata in revisione esterna presso esperti indipendenti degli argomenti trattati e rappresentanti delle associazioni dei pazienti, allo scopo di ricevere da loro commenti e proposte di modifica o integrazione. È stato inoltre chiesto ai revisori di indicare eventuali fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione della linea guida e suggerimenti e strumenti per l'implementazione. I commenti ricevuti dai revisori sono stati considerati dal panel degli autori, i quali hanno risposto ai commenti ed hanno deciso quali modifiche apportare al testo sulla base di tali commenti. I commenti dei revisori e le risposte del panel sono riportati nell'Appendice 5.

PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

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

MODALITÀ DI REPORTING DELL'AGGIORNAMENTO

Per facilitare la lettura della Linea Guida e mettere in evidenza le parti aggiunte nell'aggiornamento del 2026, è stato inserito, per ciascun quesito PICO, un paragrafo denominato "**INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)**", in cui sono descritte le nuove evidenze individuate in letteratura.

Per i quesiti PICO di nuova introduzione, è stata aggiunta la dicitura "**NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026**".

Per ciascuna raccomandazione presente nella Linea Guida, è stato specificato se si trattasse di una "**RACCOMANDAZIONE INVARIATA**", una "**RACCOMANDAZIONE MODIFICATA**" rispetto all'edizione del 2021 o di una "**NUOVA RACCOMANDAZIONE**".

CONSIDERAZIONI RIGUARDO L'APPLICABILITÀ DELLE RACCOMANDAZIONI

Il Panel degli Esperti-Autori ha valutato, nell'ambito dei Giudizi Ponderati, l'applicabilità delle raccomandazioni nei diversi contesti assistenziali, tenendo conto dell'eterogeneità delle anomalie vascolari considerate e della diversa complessità dei percorsi diagnostici e terapeutici. Tra i principali fattori facilitanti sono stati considerati: il riconoscimento tempestivo delle condizioni sospette; la disponibilità di competenze specialistiche e di équipe multidisciplinari; l'accesso a metodiche diagnostiche appropriate e a trattamenti farmacologici, interventistici o chirurgici specifici; la presenza di percorsi strutturati di invio a centri esperti per le forme rare, complesse o sindromiche. Tra i potenziali ostacoli sono stati considerati la disomogenea disponibilità di tali risorse nei diversi contesti assistenziali, la variabilità dei percorsi di presa in carico, le difficoltà di coordinamento tra territorio, strutture ospedaliere e centri specialistici e la necessità di formazione specifica dei professionisti sanitari.

Al fine di favorire l'applicazione delle raccomandazioni, il Panel ha evidenziato l'opportunità di promuovere percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali condivisi, modelli di presa in carico multidisciplinare, reti di riferimento per le anomalie vascolari complesse, attività di formazione e aggiornamento per i professionisti coinvolti e strumenti informativi destinati ai pazienti e alle famiglie. Sono stati inoltre considerati il contributo delle associazioni di pazienti e, ove applicabile, dei revisori esterni, in relazione alla chiarezza, rilevanza e applicabilità del documento per la popolazione target.

L’applicazione delle raccomandazioni può comportare un impatto economico e organizzativo favorevole, attraverso una maggiore appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico, la riduzione di accertamenti ripetuti o non necessari, il contenimento di trattamenti non appropriati e la prevenzione di complicanze potenzialmente evitabili. In particolare, l’identificazione precoce dei pazienti che necessitano di una gestione specialistica o multidisciplinare può contribuire a ottimizzare l’utilizzo delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale e a ridurre i costi associati a ritardi diagnostici, percorsi assistenziali frammentati o trattamenti non adeguati.

DIFFUSIONE E MONITORAGGIO

Una volta che la Linea Guida sarà ritenuta idonea per la pubblicazione dal Centro Nazionale della Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure (CGEC), essa verrà pubblicata sul sito web del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) e sui siti web delle Società scientifiche partecipanti. La Linea Guida sarà inoltre diffusa attraverso la presentazione nei principali convegni e incontri scientifici in ambito di anomalie vascolari e mediante iniziative di comunicazione rivolte ai professionisti sanitari coinvolti nei percorsi di cura. È prevista la traduzione in lingua inglese e la successiva sottomissione per la pubblicazione su una rivista scientifica internazionale peer-reviewed, al fine di favorirne la diffusione anche in ambito internazionale.

L’applicazione delle raccomandazioni potrà essere monitorata mediante attività di audit clinico-organizzativo basate su indicatori selezionati in relazione alle raccomandazioni ritenute prioritarie e misurabili nei diversi contesti assistenziali. Tra gli indicatori potenzialmente utilizzabili rientrano: la proporzione di pazienti con diagnosi formulata secondo la classificazione vigente; la proporzione di pazienti con forme complesse, sindromiche o a rischio sottoposti a valutazione multidisciplinare o inviati a centri esperti; l’appropriatezza degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti effettuati rispetto alle raccomandazioni; i tempi intercorrenti tra sospetto diagnostico, diagnosi definitiva e avvio del percorso terapeutico; la frequenza delle complicanze correlate alla patologia o al trattamento; nonché, ove disponibili, gli esiti riferiti dai pazienti e le misure di qualità di vita. La definizione operativa degli indicatori, delle fonti informative e della periodicità delle rilevazioni dovrà essere adattata alle

raccomandazioni oggetto di monitoraggio e ai contesti organizzativi in cui la Linea Guida sarà implementata.

REPORTING

La linea guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell'AGREE quality of reporting checklist. Si allega in Appendice 6 la checklist compilata.

DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE

Si allegano in Appendice 7 le dichiarazioni del Produttore previste dal Manuale Operativo CNEC.

BIBLIOGRAFIA

1. "Linee Guida Anomalie Vascolari", pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida - Roma, 16 aprile 2021: https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG-276-Anomalie-Vascolari.pdf/f29ed71c-6d2f-f7e2-82c8-4861c60e2cd0?version=1.0&t=1677495396235 (ultimo accesso: 24/05/2026).
2. Stillo F, Mattassi R, Diociaiuti A, Neri I, Baraldini V, Dalmonte P, Amato B, Ametrano O, Amico G, Bianchini G, Campisi C, Cattaneo E, Causin F, Cavalli R, Colletti G, Corbeddu M, Coppo P, DE Fiores A, DI Giuseppe P, El Hachem M, Esposito F, Fulcheri E, Gandolfo C, Grussu F, Guglielmo A, Leuzzi M, Manunza F, Moneghini L, Monzani N, Nicodemi E, Occella C, Orso M, Pagella F, Paolantonio G, Pasetti F, Rollo M, Ruggiero F, Santecchia L, Spaccini L, Taurino M, Vaghi M, Vercellio G, Zama M, Zocca A, Aguglia M, Castronovo EL, DE Lorenzi E, Fontana E, Gusson E, Lanza J, Lizzio R, Mancardi MM, Rosina E. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). Int Angiol. 2022 Apr;41(2 Suppl 1):1-130. doi: 10.23736/S0392-9590.22.04902-1. PMID: 35546136.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2025. (SIGN publication no. 50). [March 2025]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk (ultimo accesso: 24/05/2026).
4. Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure. Procedure di invio e valutazione di linee guida di pratica clinica per la pubblicazione nel SNLG – Manuale Operativo, v. 3.2 aprile 2025. Disponibile al sito web: https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MO_SNLG_v3.2_apr2025.pdf/be01f3b4-5b46-6a83-9e30-7df07f93d848?t=1744029396491 (ultimo accesso: 24/05/2026).
5. Cartabellotta A, Laganà AS. AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida. Evidence 2016;8(7): e1000146.
6. AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile a: www.gimbe.org/agree (ultimo accesso: 01/02/2025).

CAPITOLO 1. TUMORI VASCOLARI

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

TUMORI VASCOLARI

CLASSIFICAZIONE

La classificazione adottata dalla "International Society for the Study of Vascular Anomalies" (ISSVA), e successivamente aggiornata ed ampliata nel 2025[1] suddivide i tumori vascolari in benigni, localmente aggressivi e maligni. Il nostro capitolo tratterà i tumori vascolari benigni e l'emangioendotelioma kaposiforme che fa parte dei localmente aggressivi.

I tumori vascolari benigni si suddividono in:

a) Emangiomi infantili

b) Emangiomi congeniti:

I. Rapidamente involutivi (RICH)*

II. Non involutivi (NICH)

III. Parzialmente involutivi (PICH)

c) Tufted angioma*

d) Emangioma a cellule fusate

e) Emangioma epitelioide

f) Granuloma piogenico (anche noto come emangioma capillare lobulare)

g) Altri: emangioma targetoide emosiderotico, emangioma microvenulare, anastomosing hemangioma, emangioma gloumeruloide, emangioma papillare, iperplasia endoteliale intravascolare papillare, nodulo

angiomatoso epitelioide cutaneo, emangioma elastolitico acquisito, emangioma a cellule Littoral della milza, il corioangioma placentare.

h) Lesioni correlate: amartoma angiomatoso eccrino, angioendoteliomatosi reattiva, angiomatosi bacillare.

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

EMANGIOMI INFANTILI

CLASSIFICAZIONE

Gli emangiomi infantili (EI) si distinguono in

A. sul piano anatomo-clinico in:

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

B. a seconda della distribuzione, in:

- focali
- multifocali
- segmentali
- eruttivi

EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

L'EI è assai frequente con una prevalenza nella popolazione pediatrica del 3-10% [2]. L'eziopatogenesi, tuttora sconosciuta, sembra essere multifattoriale. Il genere femminile, la razza caucasica, la prematurità, il taglio cesareo e il neonato da parto gemellare sono fattori di rischio così come l'età materna avanzata, la placenta previa e la pre-eclampsia[2]. Molti dati suggeriscono una proliferazione clonale di cellule endoteliali

che producono una vasculogenesi. I fattori maggiormente indiziati in letteratura sono l'ipossia[3], l'embolizzazione placentare, le cellule staminali multipotenti, la mutazione somatica. I mediatori coinvolti nella patogenesi della proliferazione vascolare sono il VEGF, il GLUT1, l'IGF-2, il complesso mTOR, le angiopoietine ANG-1 e ANG-2, la E-selectina e il notch pathway[4].

STORIA NATURALE

L'EI è talvolta presente alla nascita ma, più frequentemente, compare nelle prime settimane di vita. In alcuni casi viene preceduto da un pallore, da una macchia bluastra pallida o da una area ricoperta da teleangectasie fini che rappresenta il precursore della lesione. Il ciclo di vita dell'EI è suddiviso in tre fasi: 1) fase rapida proliferativa (0-1 anno); 2) fase di involuzione (1-5 anni); 3) fase involuta (5-10 anni)[5]:

1) L'EI raggiunge l'80% del suo volume nella fase iniziale della proliferazione completando quasi sempre l'accrescimento nei primi 5-6 mesi. Solo il 3% degli EI cresce oltre il 9° mese di vita. Le forme superficiali crescono generalmente sino al 5° mese mentre quelle profonde e quelle segmentali si manifestano più tardivamente e continuano a crescere più a lungo (anche sino ai 18 mesi).
2) La fase involutiva è caratterizzata da un rammollimento della lesione e uno scolorimento a partire dall'area centrale con progressiva riduzione del volume e diminuzione della vascolarizzazione della lesione.
3) La fase involuta è caratterizzata da regressione completa o quasi, talvolta con esiti quali cute lassa o anetodermica, atrofia, teleangectasie e/o tessuto fibroadiposo.

Gli EI superficiali presentano maggior rischio di residui cicatriziali rispetto a quelli profondi. E' importante monitorizzare strettamente l'EI quando presenta uno schiarimento nei primi 3 mesi in quanto può essere segno precoce di ulcerazione della lesione piuttosto che di regressione[6].

QUADRO CLINICO

EI superficiale: si presenta come una lesione papulosa o nodulare, di colorito rosso o rosso-violaceo, a superficie liscia o lobulata, di consistenza teso elastica; raramente la base è peduncolata. Le dimensioni sono variabili, da pochi millimetri sino al coinvolgimento di un'area estesa (intero arto, emitronco, etc.).

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

EI misto: presenta ambedue le componenti.

Gli EI possono localizzarsi in qualsiasi parte del corpo, con predilezione per la testa ed il collo, in modo particolare al di sopra delle prominenze ossee (zona centro-facciale). Le lesioni segmentali possono essere associate ad anomalie sottostanti (ad es. S. PHACES in caso di emangioma esteso del volto oppure PELVIS*, LUMBAR**, SACRAL*** in presenza di EI della linea mediana ano-genitale o lombosacrale).

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

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

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

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

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

S. PHACES: È un acronimo inglese che indica: P: malformazione della fossa posteriore; H: emangioma; A: anomalie delle arterie, specialmente aorta; C: difetti cardiaci; E: anomalie oculari; S: difetti sternali o del rafe sopraombelicale. Questa sindrome è stata descritta da I. Frieden nel 1996 come PHACE. La S finale che corrisponde al difetto sternale è stata aggiunta successivamente. Il sesso femminile è maggiormente colpito rispetto a quello maschile (rapporto 9/1). Gli EI segmentali sembrano essere conseguenti a sofferenza tissutale verosimilmente da difetto vascolare del territorio cutaneo affetto, infatti esordiscono spesso alla nascita con vasta area anemica. Nella maggior parte dei casi questa sindrome si presenta in maniera incompleta, con la quasi costante presenza dell'emangioma segmentale del volto, in particolare la

distribuzione a barba: regione mandibolare, preauricolare, mento, labbro inferiore, collo e talvolta sterno, oppure a livello dell'arto superiore con estensione alla regione laterale del torace[7].

Emangioma infantile a crescita minima o assente (infantile hemangiomas with minimal or arrested growth, IHMAG): rappresenta una rara varietà di EI. Clinicamente è caratterizzato da chiazze vascolari formate da teleangectasie fini o grossolane con aspetto reticolare su cui successivamente, nel 30% dei casi, compaiono aree di proliferazione rappresentate più spesso da papule angiomatose disposte per lo più alla periferia delle lesioni. Per definizione, la componente proliferativa non supera il 30% della superficie totale. L'IHMAG spesso si presenta circondato da un alone di vasocostrizione. Sedi predilette sono la parte inferiore del corpo ed in particolare gli arti, la regione perineale ed i glutei. Possibile complicanza è l'ulcerazione, più frequente nella localizzazione perineale. Talvolta si associa ad iper o ipotrofia dei tessuti coinvolti. L'IHMAG si differenzia dall'EI classico non solo per l'aspetto morfologico e la scarsa proliferazione, ma anche per l'epoca di comparsa in quanto è per lo più congenito e per l'assenza, nella maggior parte dei casi, dei fattori di rischio riferiti all'EI. Anche l'IHMAG segmentale specie se localizzato alla parte inferiore del corpo può associarsi a disrafismo e anomalie strutturali.

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

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

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

Gli EI ad alto rischio si dividono in:

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

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

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

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

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

DIAGNOSI

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

Indagini diagnostiche

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

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

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

QUESITO 1

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati 2 articoli, una scoping review[14] e l'esperienza di un centro di riferimento nazionale per l'emangioma infantile.

L'endoscopia operativa rimane il gold standard diagnostico per l'emangioma subglottico infantile, ma negli ultimi anni si osserva un crescente utilizzo della laringoscopia ambulatoriale come primo step diagnostico, talvolta seguita da endoscopia operativa o associata a imaging. Non sono state riportate complicanze legate all'endoscopia diagnostica e, nell'era del trattamento con beta-bloccanti, si tende sempre più a usare metodiche meno invasive inizialmente, pur mantenendo l'endoscopia operativa come riferimento soprattutto nei casi sintomatici con stridore.

Nell'articolo di Corbeddu ML et al.[15] la diagnosi di emangioma infantile subglottico deve essere sospettata in caso di stridore associato a manifestazioni cutanee suggestive per emangioma infantile ma deve essere sempre confermata mediante esame endoscopico.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

Uno screening della funzionalità epatica e della coagulazione è indicato in tutti i pazienti con emangiomi epatici multifocali, mentre quello tiroideo è necessario in presenza di EI estesi oppure multifocali numerosi[11].

IMAGING DEI TUMORI VASCOLARI

Metodiche

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

e della dinamica vascolare. I limiti della RM sono i maggiori tempi di esecuzione dell'esame e la necessità di un'anestesia generale/sedazione. Si evita la tomografia computerizzata per lo studio dei tumori vascolari nei bambini per ridurre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e la scarsa risoluzione di contrasto con i tessuti molli. Può essere necessaria nei casi d'interessamento osseo, in particolare nella regione testa-collo[16-19].

QUESITO 2

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

Per i tumori vascolari benigni raramente si ricorre all'imaging, se non per diagnosi cliniche incerte (lesioni profonde, obbiettivamente non valutabili e per valutazione dell'estensione di una lesione profonda o la ricerca di anomalie associate) o per monitoraggio della risposta alla terapia medica[20-22]. Quando necessario, l'eco-color-Doppler è l'esame di prima scelta per la diagnosi [16-19,23,24].

In particolare, le caratteristiche eco-color-Doppler in comune tra i due tipi di emangiomi sono: localizzazione cutanea-sottocutanea, margini tendenzialmente ben definiti, variabilità nell'ecostruttura, alta densità vascolare, flusso arterioso e venoso al Doppler con elevate velocità di picco sistolico, bassi indici di resistenza (RI). Le caratteristiche ecografiche che differenziano significativamente gli emangiomi congeniti dagli infantili sono: visibilità delle strutture vascolari – apprezzabili in B-mode oltre la fascia profonda fino al muscolo – presenza di calcificazioni, possibili margini mal definiti e possibili microshunt artero-venosi (in particolare nei NICH). Inoltre, il diametro delle strutture vascolari visibili in B-mode negli emangiomi congeniti è maggiore nei RICH e PICH, mentre la densità vascolare è maggiore nei NICH [18,21,25].

Gong nello studio retrospettivo del 2020 definisce le caratteristiche ecografiche e color-Doppler degli emangiomi infantili e congeniti[26]. Inoltre, basandosi sull'elastosonorografia gli emangiomi congeniti sono risultati più "soffici"/elastici degli infantili[25,26].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 2, sono stati individuati 4 review non sistematiche (narrative) e 5 serie di casi retrospettive. [17-22,25-27] (*Wildgruber 2019; Tomà 2019; Esposito 2019; Johnson 2017; Gong 2020; Jamshidian-Tehrani 2019; Fernández 2019; Weber 2017; Rotter 2017)*.

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

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

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

L'aggiornamento della revisione della letteratura ha identificato nuovi studi relativi all'impiego dell'ecografia con Color Doppler e dell'imaging RM nella diagnosi e nel monitoraggio dell'emangioma infantile. Le nuove evidenze comprendono una case series su 60 pazienti trattati con propranololo orale, che ha valutato le variazioni dell'indice di resistenza intralesionale, senza dimostrare modifiche significative durante il trattamento, suggerendo che tale parametro non rappresenta un indicatore affidabile di risposta terapeutica[28]. Sono stati inoltre pubblicati studi osservazionali retrospettivi su casistiche più ampie (fino a 204 pazienti), che evidenziano l'utilità dell'ecografia Doppler nella valutazione dell'attività

vascolare, nell'identificazione di caratteristiche subcliniche (ad es. shunt artero-venosi, velocità sistolica elevata) e nel supporto alla decisione clinica sulla prosecuzione o sospensione del trattamento[29,30]. Ulteriori contributi metodologici e descrittivi hanno approfondito il ruolo della RM, inclusa la sequenza DWI, e fornito indicazioni pratiche per l'appropriatezza dell'imaging nelle anomalie vascolari dei tessuti molli, sulla base di documenti di consenso esperto[31-33]. Nel complesso, le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti circa il ruolo del propranololo orale quale terapia di prima linea e rafforzano l'utilità dell'ecografia Doppler come strumento complementare alla valutazione clinica nella caratterizzazione e nel monitoraggio degli emangiomi infantili. Non emergono, tuttavia, dati comparativi prospettici o randomizzati tali da modificare in modo sostanziale l'algoritmo diagnostico-terapeutico o le indicazioni già formulate. Le nuove pubblicazioni contribuiscono piuttosto a definire con maggiore precisione il ruolo operativo dell'imaging nel percorso assistenziale. Dal punto di vista metodologico, le evidenze aggiuntive derivano prevalentemente da studi osservazionali retrospettivi, case series e documenti di consenso, in assenza di trial controllati o meta-analisi quantitative. Le nuove informazioni non modificano la forza della raccomandazione, ma ne confermano l'attualità clinica e ne precisano l'applicazione pratica nell'ambito diagnostico e del monitoraggio.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L'eco-color-Doppler è lo strumento diagnostico di prima scelta per gli emangiomi con diagnosi clinica incerta, in quanto consente la caratterizzazione vascolare della lesione, la valutazione della fase proliferativa e il supporto al monitoraggio terapeutico. La risonanza magnetica è indicata nelle lesioni profonde, estese o quando sia necessario completare la diagnosi differenziale.

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

QUESITO 3

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

Iacobas raccomanda l'eco-color-Doppler del fegato come esame iniziale[34]. Se la diagnosi resta incerta, bisogna eseguire una RM con mdc. Gli emangiomi epatici possono essere focali (prevalentemente congeniti), multifocali o diffusi (prevalentemente infantili). All'ecografia si presentano come formazioni uniformemente ipo- o iperecogene (per lesioni inferiori ai 3 cm), quelli piccoli generalmente omogenei (infantili), quelli più grandi (> 3 cm) ad ecostruttura più complessa ed eterogenea in rapporto a calcificazioni, componenti cistiche e aree di fibrosi (congeniti). Variabilità al color-Doppler: segni di iperafflusso con possibili shunt artero-venosi o basse velocità sisto-diastoliche.

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

Necessaria, tuttavia, l'integrazione dell'imaging con i dati clinico-anamnestici e laboratoristici (Alfafetoproteina AFP)[34]. In genere i livelli di AFP sierica sono normali nei pazienti con emangiomi infantili epatici ma possono aumentare durante la fase proliferativa. Tuttavia, essi non raggiungono mai livelli così alti come nei pazienti con epatoblastoma[34,35].

Xu riporta l'efficacia dell'associazione tra clinica ed ecografia nella diagnosi degli emangiomi infantili epatici[35]. El-Alì ha descritto i reperti dell'ecografia con mezzo di contrasto per gli emangiomi epatici infantili e congeniti[36].

La diagnosi differenziale è con l'epatoblastoma o con le metastasi da neuroblastoma. Se le lesioni focali epatiche vengono rilevate dopo l'infanzia, l'imaging è dubbio o la storia clinica non supporta la diagnosi di emangioma, è raccomandata l'esecuzione di una RM con mdc[34,37].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 3, sono stati individuati: le linee guida americane, una review non sistematica (narrativa), uno studio osservazionale retrospettivo caso-controllo e una review retrospettiva[34-37](*Zavras 2020; Iacobas 2018; Xu 2018; El-Ali 2020*).

Iacobas definisce delle linee guida per la diagnosi e il management degli emangiomi attraverso un consenso multidisciplinare di esperti basato sula letteratura[34].

Xu riporta che l'associazione della clinica con l'ecografia è sufficiente per la diagnosi di emangiomi epatici senza dovere ricorrere a metodiche imaging di secondo livello[35]. El-Alì et al riporta l'utilità dell'ecografia con mezzo di contrasto per la diagnosi degli emangiomi epatici[36].

Vi è coerenza tra gli studi analizzati. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi epatici infantili e congeniti e la relativa semeiotica radiologica. Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi ecografica di emangiomatosi epatica nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli senza dovere ricorrere a metodiche di secondo livello come la TC/RM, maggiormente costose e che richiedono esposizione a radiazione ionizzante (TC), anestesie per il maggiore tempo di acquisizione dell'esame (RM).

È possibile una diagnosi tardiva per eventuale inesperienza dell'operatore; la metodica ecografica è operatore dipendente. Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

L'analisi degli studi più recenti ha incluso due studi osservazionali di buona qualità e linee guida basate su consenso esperto che hanno valutato l'efficacia e l'appropriatezza dello screening ecografico epatico nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli [19,31,38-40]. Lo studio di Mahon ha evidenziato che lo screening ecografico epatico routinario nei bambini con più di due lesioni cutanee non migliora la gestione clinica, suggerendo una razionalizzazione nell'uso di tale esame[39]. In contrasto, lo studio prospettico multicentrico di Ji ha confermato che lo screening ecografico epatico è raccomandato nei bambini con cinque o più lesioni cutanee, in considerazione dell'elevato valore predittivo (AUC = 0,872) per

l'identificazione di emangiomi epatici[38]. Le linee guida basate sul consenso esperto[31] e gli studi descrittivi sull'imaging epatico [19,40] forniscono ulteriori dettagli sui criteri diagnostici e sui fattori di rischio identificabili mediante ecografia addominale, tra cui un'elevata velocità sistolica arteriosa e il volume tumorale, utili per la stratificazione del rischio di complicanze. Nel complesso, queste evidenze confermano e precisano le raccomandazioni precedenti, suggerendo di riservare lo screening ecografico epatico principalmente ai bambini con cinque o più lesioni cutanee, mentre ne sconsigliano l'uso routinario in presenza di un numero inferiore di lesioni, favorendo così un impiego più mirato e razionale delle risorse diagnostiche. Dal punto di vista metodologico, si tratta di studi osservazionali di buona qualità e di linee guida basate su consenso, che forniscono una solida base per la raccomandazione, pur mantenendo un livello di evidenza moderato. L'impatto sul livello di evidenza è positivo, migliorando l'attualità e la specificità della raccomandazione senza modificarne la forza.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli, l'eco-doppler è l'esame più indicato per la diagnosi di emangiomatosi epatica. Si raccomanda lo screening ecografico epatico principalmente nei pazienti con cinque o più lesioni cutanee, mentre nei casi con meno di cinque lesioni l'ecografia epatica routinaria non è indicata in assenza di segni clinici suggestivi (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 4

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

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

L'emangiomatosi epatica infantile diffusa è ad elevato rischio di scompenso cardiaco, non alla nascita come per il congenito ma nei mesi successivi, durante la fase proliferativa, con l'aumento dimensionale degli shunt, con mortalità è del 16%. Questa condizione richiede un monitoraggio maggiore e un tempo di follow-up più lungo rispetto alle altre forme multifocali cutanee. Anche se si concorda sulla necessità di controlli

ecografici seriali del fegato, non è stato ancora definito un protocollo di monitoraggio delle lesioni. Tuttavia, il "Liver Hemangioma Registry" raccomanda controlli ecografici del fegato da eseguire ad intervalli progressivamente più lunghi, il primo di due settimane e continuando ogni due settimane in caso di stabilità. Aggiungendo 2 settimane all'intervallo dopo ogni valutazione stabile. Si raccomanda il monitoraggio degli emangiomi congeniti per almeno un anno, fino a quando l'ecografia epatica non mostra stabilità delle dimensioni e della vascolarizzazione per due volte di seguito. Si raccomanda continuo monitoraggio degli emangiomi infantili fino a loro completa involuzione[34,41,42].

Waelti ha determinato se ci sono criteri ecografici associati ad aumentato rischio di sanguinamento, ulcerazione o scompenso cardiaco per gli emangiomi congeniti rapidamente involutivi (RICH). In particolare, ha distinto tre categorie di vasi all'interno dei RICH in: "visibili", "ectasie venose" e "laghi venosi" e ha concluso che gli ultimi due pattern sono associati ad aumentato rischio di sanguinamento e di scompenso cardiaco[43].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 4, sono stati individuati in letterature uno studio osservazionale retrospettivo e due case report che hanno riportato l'importanza dell'imaging ecografico per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomi congeniti cutanei ed epatico [34,41-43]. In particolare, Waelti identifica il pattern ecografico "venous like" associato al rischio di scompenso cardiaco e i pattern "venous like" e "venous ectasia" associati a rischio di sanguinamento [43].

Vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali. Stabilire un attento monitoraggio e/o trattamento delle lesioni a rischio imaging di complicanze. Complicanze: sanguinamento, ulcerazione o scompenso cardiaco. Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

L’aggiornamento della letteratura ha incluso nuove evidenze sugli emangiomi infantili, in particolare sugli emangiomi epatici, sulla diagnostica ecografica e sul trattamento con propranololo. Gli studi più recenti comprendono:

• uno studio retrospettivo monocentrico su 112 bambini con emangiomi epatici focali, multifocali e diffusi, che identifica fattori di rischio per complicanze cardiovascolari, quali elevata velocità sistolica arteriosa (PSV), volume tumorale e dilatazione della vena epatica; valori di PSV >100–115 cm/s risultano associati a sensibilità e specificità superiori al 70% [40];

• uno studio su 20 feti con emangioma cutaneo diagnosticato in epoca prenatale, che evidenzia un’elevata incidenza di complicanze fetali (40%) e cardiache (88%) nei casi complicati, sottolineando l’importanza della diagnosi e del monitoraggio prenatale [44];

• un’analisi retrospettiva di 29 bambini trattati con propranololo, che conferma l’efficacia dell’ecografia Doppler nella valutazione dell’attività vascolare e nel supporto alla decisione terapeutica, con una sensibilità dell’80% e una specificità del 95% [29];

• un case report su un lattante con emangioma epatico in assenza di lesioni cutanee, trattato con propranololo orale, che documenta una regressione quasi completa dopo un anno, senza eventi avversi significativi [45].

Questi studi confermano e integrano le conoscenze precedenti, rafforzando il ruolo dell’ecografia Doppler come strumento chiave nella valutazione del rischio e nel monitoraggio dei pazienti con emangiomi epatici. Inoltre, le evidenze confermano la sicurezza e l’efficacia del propranololo orale quale trattamento di prima linea, anche in casi atipici privi di manifestazioni cutanee. Lo studio prenatale sottolinea, inoltre, la necessità di un attento monitoraggio nei casi di diagnosi precoce.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L’eco-color-Doppler epatico rimane la metodica di imaging di scelta per l’identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangiomi cutanei di grandi dimensioni.

Si raccomanda inoltre:

- **l'uso mirato dell'eco-Doppler per valutare fattori di rischio quali elevata velocità sistolica arteriosa, volume tumorale e dilatazione della vena epatica, che sono associati a complicanze cardiovascolari;**
- **il monitoraggio ecografico prenatale nei casi di emangiomi cutanei diagnosticati prima della nascita, per identificare tempestivamente possibili complicanze fetali;**
- **il supporto decisionale fornito dall'eco-Doppler nella gestione del trattamento con propranololo, anche in forme atipiche o senza manifestazioni cutanee, dato il suo ruolo nel valutare l'attività vascolare e la fase proliferativa (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).**

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: IMAGING TUMORI VASCOLARI

Nei lattanti con sospetto emangioma epatico (solitario o multiplo) all'ecografia, l'integrazione con mezzo di contrasto (CEUS) può fornire un'accuratezza diagnostica sufficiente da non ricorrere alla risonanza magnetica (RM)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

La revisione sistematica più recente conferma che l'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) rappresenta un metodo affidabile per la valutazione iniziale degli emangiomi epatici nei lattanti, sia solitari sia multipli. Lo studio di Esposito et al. ha descritto i pattern radiologici dei diversi sottotipi di emangiomi epatici (focali, multifocali, diffusi) e ha documentato come la CEUS sia in grado di caratterizzare le lesioni, identificare flussi vascolari anomali e monitorare la regressione naturale senza ricorrere sistematicamente a RM o TC[19]. Queste evidenze confermano le conclusioni precedenti, che indicavano l'ecografia come esame di primo livello nel sospetto di emangioma epatico infantile, fornendo al contempo un supporto aggiuntivo all'uso integrato della CEUS. In molti casi, questa metodica può fornire informazioni diagnostiche sufficienti a evitare esami più complessi o invasivi. L'impatto dei nuovi dati sulla solidità dell'evidenza è moderato, poiché lo studio ha natura descrittiva e non comparativa.

NUOVA RACCOMANDAZIONE

CEUS può essere indicato come metodo aggiuntivo per valutare emangiomi epatici nei lattanti, ma non sostituisce completamente la RM, in assenza di evidenze comparative dirette (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 5

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

La risonanza magnetica (RM) è la metodica di riferimento. Grazie a un imaging multiplanare e a maggiore risoluzione di contrasto per i tessuti molli, è ottimale per valutare l'estensione di malattia e i rapporti con le strutture anatomiche circostanti (ad esempio nelle forme sindromiche) o per le lesioni localizzate nei tessuti molli profondi, clinicamente non diagnosticabili. Può eventualmente definire la cellularità di una lesione sospetta, mentre le sequenze angiografiche consentono lo studio dell'anatomia e della dinamica vascolare. I limiti della RM sono i maggiori tempi di esecuzione dell'esame e la necessità di un'anestesia generale/sedazione[16-19].Gli emangiomi profondi si presentano iso-ipointensi in T1 ed iperintensi in T2, margini netti, possibili flow-voids interni riferibili strutture vascolari intralesionali ed intenso enhancement dopo mdc[21,46].

Nel sospetto di una sindrome PHACE(S), una RM/angio-RM dell'encefalo ed un ecocardiogramma dovrebbero essere sempre eseguiti e in caso di sospette anomalie, è necessario un completamento con cardioRM e angio-RM dell'arco aortico e dei vasi epiaortici. Non c'è un consenso sulla frequenza con cui eseguire i controlli imaging. In alcuni centri, nei casi ad alto rischio di eventi ischemici cardio-vascolari, gli esami vengono eseguiti ogni 3 mesi, in altri annualmente. Ogni caso va valutato individualmente[47].

Nelle forme sindromiche PELVIS, LUMBAR, SACRAL, Subiabre-Ferrer consiglia, in accordo con la letteratura, l'esecuzione dell'ecografia entro i 4-6 mesi, prima che termini l'ossificazione degli elementi spinali posteriori. La RM va eseguita, ma non prima dei 6 mesi, quando è ben formato il tessuto adiposo attorno al filum terminale[48].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 5, sono stati individuati in letteratura 2 studi osservazionali retrospettivi, una review non sistematica (narrativa) e un case report con review della letteratura con riferimento ad emangiomi della regione orbitaria e parotidea e alle forme sindromiche (PHACEs e LUMBAR/SACRAL)[21,46-48.] Anche se l'ecografia è l'esame di prima istanza, la RM è la più informativa per valutare il coinvolgimento profondo (*Weber 2017; Albanese 2019; Subiabre-Ferrer 2018; Rotter 2018*).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

L'aggiornamento della letteratura sugli emangiomi infantili segmentali del volto e del collo e sulle anomalie associate (PHACES) ha incluso linee guida basate sull'evidenza, studi retrospettivi e case series pubblicati tra il 2021 e il 2024. La revisione sistematica più recente ha confermato le raccomandazioni ACR sull'appropriatezza dell'imaging radiologico (RM ed ecografia) per la diagnosi delle anomalie vascolari dei tessuti molli, fornendo un quadro metodologicamente solido basato su approccio GRADE[31]. Studi retrospettivi su coorti di pazienti con sospetto PHACES o emangiomi segmentali hanno evidenziato che la tortuosità vascolare severa, l'ipoplasia e altre anomalie cerebrovascolari sono significativamente associate a un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari (CVA) e di complicanze neurologiche, confermando la necessità di un follow-up multidisciplinare[49,50]. Analogamente, case series su bambini con grandi emangiomi del volto e del collo hanno documentato complicanze sistemiche tardive, quali ipoacusia, anomalie otoscopiche, alterazioni neurologiche e disturbi dello sviluppo, suggerendo l'adozione di protocolli di monitoraggio a lungo termine[51]. Queste nuove evidenze confermano e integrano le conclusioni precedenti, ribadendo l'importanza della RM come strumento diagnostico centrale, dell'eco-color-Doppler come metodica complementare e della valutazione multidisciplinare nei pazienti a rischio di sindrome

PHACES o con emangiomi segmentali di grandi dimensioni. L'analisi dei dati recenti rafforza inoltre la necessità di un follow-up mirato, consentendo l'individuazione di fattori predittivi di complicanze e migliorando la stratificazione del rischio. Dal punto di vista metodologico, le evidenze derivano principalmente da studi osservazionali retrospettivi, case series e linee guida basate su consenso, con un livello di evidenza variabile da 2− a 4. Non emergono trial randomizzati controllati o meta-analisi di alto livello in grado di modificare l'algoritmo diagnostico-terapeutico. L'impatto complessivo consiste in un rafforzamento della coerenza, dell'attualità e della precisione delle raccomandazioni esistenti, senza modificarne la forza, che rimane elevata per quanto riguarda la scelta dell'imaging e il follow-up multidisciplinare dei pazienti a rischi

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La RM rimane la metodica di imaging di scelta per valutare localizzazioni profonde e identificare eventuali anomalie associate nei bambini con emangioma cutaneo infantile, in particolare per emangiomi segmentali del volto, del collo o nei casi a rischio di sindrome PHACES.

Si raccomanda inoltre:

- **il follow-up multidisciplinare per i pazienti con anomalie cerebrovascolari o segmentali facciali/collo, in quanto queste lesioni sono associate a rischio di complicanze neurologiche, cardiovascolari e ENT;**
- **l'integrazione con eco-color-Doppler come metodica complementare per valutare l'attività vascolare e supportare la stratificazione del rischio;**
- **attenzione particolare ai fattori predittivi di complicanze (tortuosità vascolare, ipoplasia, anomalie cerebrovascolari), per guidare decisioni cliniche e monitoraggio (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).**

QUESITO 6

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

I tumori vascolari vengono inseriti nel gruppo delle tumefazioni dei tessuti molli che si distinguono i due categorie: lesioni neoplastiche e non-neoplastiche[19]. Tomà definisce l'ecografia come esame di prima scelta – seguito ovviamente della RM – grazie alla sua ampia disponibilità, mancanza di radiazioni ionizzanti e indipendenza da anestesia/sedazione[19]. In particolare, riporta la diagnosi differenziale (modificata da Kransdorf) delle lesioni dei tessuti molli in funzione del pattern ecografico: per i tumori vascolari la diagnosi differenziale è in funzione del pattern lobulato ipoecogeno, ipervascolare e iperecogeno.

Ding evidenzia il ruolo dell'ecografia nella diagnosi differenziale tra emangioma infantile profondo e malformazione venosa, sottolineando inoltre l'utilità a riguardo dell'elastosonografia (gli emangiomi infantili appaiono meno "elastici" delle malformazioni)[52]. Zaltsberg definisce i reperti ecografici degli emangiomi infantili non specifici ed illustra la diagnosi differenziale con le lesioni dei tessuti molli ad alta densità vascolare[53]. Tuttavia, l'ecografia può essere fuorviante perché la grande parte dei tumori dei tessuti molli pediatrici può mimare un'anomalia vascolare e viceversa. Essere in grado di distinguere i più comuni "imitatori" delle anomalie vascolari è fondamentale non solo per una diagnosi precoce e corretta ma anche per ottimizzare la gestione del paziente[19].

La risonanza magnetica (RM) è comunque la metodica di riferimento nei casi clinicamente ed ecograficamente sospetti[16-19,54,55].

Tuttavia, in alcuni distretti, come quello orbitario, i reperti RM degli emangiomi infantili e dei tumori maligni (rabdomiosarcoma) si sovrappongono rendendo difficile la diagnosi differenziale radiologica. In questi casi Saito e Kralik riportano che le sequenze in diffusione possono aiutare a definire la cellularità della lesione in studio: i tumori maligni, frequentemente associati ad aumentata cellularità, ridotto spazio extracellulare e nuclei di grandi dimensioni, presentano restrizione della diffusività con iperintensità di segnale nelle sequenze DWI e bassi valori di ADC, mentre gli emangiomi ipointensità di DWI e alti valori di ADC[54,55].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 6, sono stati individuati: una review non sistematica (narrativa), un pictorial essay e tre studi osservazionali retrospettivi [19,52-55] (*Ding 2019; Saito 2019; Kralik 2018; Esposito 2019; Zaltsberg 2020*).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La revisione degli studi più recenti conferma e integra le raccomandazioni precedenti sull'uso della risonanza magnetica (RM) per la diagnosi e la caratterizzazione dei tumori vascolari dei tessuti molli in età pediatrica. Studi retrospettivi e case series hanno dimostrato che la RM con mezzo di contrasto, spesso integrata con eco-color-Doppler (Doppler US), rappresenta lo strumento principale per identificare localizzazioni profonde e valutare le caratteristiche vascolari delle lesioni. Marcelin ha evidenziato che, sebbene la RM e il Doppler US siano utili, esiste una rilevante sovrapposizione con malformazioni vascolari atipiche, confermando la necessità dell'analisi istologica per la diagnosi definitiva secondo la classificazione ISSVA[56]. Studi basati su analisi radiomiche e texture MRI hanno dimostrato come l'elaborazione avanzata delle immagini possa migliorare la differenziazione tra KHE e FAVA, o tra RMS e IH, con elevate prestazioni diagnostiche e una potenziale riduzione della necessità di procedure diagnostiche invasive[57,58]. Analisi di lesioni rare, come gli emangiomi mediastinici, hanno inoltre identificato caratteristiche distintive alla TC e alla RM, quali calcificazioni o vasi drenanti aberranti, utili ai fini diagnostici[59]. Le linee guida basate sull'evidenza[31] confermano il ruolo centrale della RM e dell'eco-

color-Doppler nella valutazione dei tumori vascolari dei tessuti molli pediatrici, mentre recenti review narrative forniscono un inquadramento utile per la valutazione sindromica e la gestione radiologica complessiva[60,61]. Nel complesso, queste evidenze confermano le conclusioni precedenti: la RM rimane la metodica di imaging di prima scelta per identificare localizzazioni profonde, caratterizzare i tumori e supportare la pianificazione terapeutica nei pazienti pediatrici, mentre l'eco-color-Doppler rappresenta una metodica complementare. L'integrazione di analisi radiomiche e texture MRI può ulteriormente migliorare la diagnosi differenziale, mentre l'esame istologico rimane necessario nei casi complessi o atipici.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

La RM con mezzo di contrasto permette di evidenziare localizzazioni profonde, caratterizzare le caratteristiche vascolari e supportare la pianificazione terapeutica, mentre l'eco-color-Doppler fornisce informazioni complementari sull'attività vascolare e sulla stratificazione del rischio. L'integrazione di analisi avanzate, come la radiomica e l'analisi texture MRI, può migliorare ulteriormente la differenziazione tra tumori vascolari complessi (KHE, FAVA, RMS, IH) senza ricorrere a procedure invasive. L'istologia rimane necessaria nei casi complessi o atipici secondo classificazione ISSVA.

DIAGNOSTICA ISTOLOGICA DEI TUMORI VASCOLARI

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

a) La correlazione clinico-patologica

b) L'impiego di markers immunoistochimici per supportare le ipotesi diagnostiche istologiche

c) La conoscenza della diagnostica differenziale.

I tumori vascolari sono caratterizzati da una grande varietà di istotipi che vanno da forme benigne più frequenti, in particolare in sede cutanea (emangiomi infantili), a forme benigne più rare (emangiomi congeniti), a forme a grado intermedio di malignità, estremamente rare (emangioendoteliomi), a forme

maligne, rare e legate talora a fattori eziologici riconosciuti come l'angiosarcoma post-radioterapia ed il sarcoma di Kaposi in soggetti affetti da AIDS [62]. Oltre alla già numerosa e riconosciuta varietà di istotipi, più recenti entità sono state descritte quali l'emangioendotelioma pseudomiogenico [63] e l'emangioma poichilodermico simil-placca. Quest'ultimo è caratterizzato da una proliferazione vascolare "a banda" nel derma superficiale [64]. L'ausilio delle indagini immunocitochimiche e la scoperta progressiva di anticorpi hanno permesso e permettono ancora di definirli in modo sempre più preciso, in particolare anticorpi come il FOSB, il MYC e il CAMTA1 sono gli ultimi riconosciuti utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico [65--67], dell'angiosarcoma, in particolare post-radioterapia [68,69] e dell'emangioendotelioma epitelioide [70]. Una varietà, separata dall'emangioendotelioma epitelioide è rappresentata dall' emangioendotelioma YAP1-TFE3 riarrangiato, che si differenzia per un pattern di crescità solido, prognosi lievemente migliore e positività immunoistochimica per TFE3[71,72].

Il marcatore GLUT-1 si conferma inoltre di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede [73]. Mentre l'esame clinico e per immagini permettono di inquadrare e diagnosticare una discreta quantità di tumori vascolari, l'esame istologico assume importanza nella diagnostica differenziale specie con le neoplasie epiteliali maligne metastatiche in alcune sedi critiche come nella mammella, nel rene e nel polmone [74-76].

Infine, per le lesioni vascolari epitelioidi sono stati definiti dei criteri cito-morfologici che permetterebbero la diagnosi su agoaspirati e piccole biopsie utili quando non è fattibile la diagnostica molecolare[72].

Tabella 1: istopatologia dei tumori vascolari

	Quadro istologico	**Immunoistochimica**
Tumori benigni		
Emangioma infantile	Pattern di crescita: ben circoscritto, lobulato. Aspetti evolutivi differenti: - <u>fase precoce/proliferativa</u>: vasi capillari dal lume pressoché virtuale, cellule endoteliali rigonfie, mitoticamente attive e periciti prominenti - <u>fase tardiva/involutiva:</u> progressivo ampliamento del lume vascolare, appiattimento ed apoptosi delle cellule	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, Fli-1 ed ERG) WT-1, GLUT-1

	endoteliali, ispessimento della membrana basale vascolare ed interposizione di tessuto fibro-adiposo.	
Emangioma congenito	Pattern di crescita: circoscritto. Tre sottotipi: - rapidamente involutivo (RICH): piccoli aggregati di vasi capillari capillari con endoteli prominenti nel lume e sottile membrana basale ed aspetti involutivi consistenti nell'ispessimento delle membrane basali capillari, fibrosi, focolai di flogosi cronica, calcificazioni distrofiche, trombosi e depositi di emosiderina -non involutivo (NICH): ampi lobuli a margini netti costituiti da capillari con endoteli a volte prominenti nel lume e membrana basale sottile, ispessita a tratti. Spazi inter-lobulari fibrosi con vasi drenanti, ampi, a volte a parete muscolare ispessita simulati malformazioni e fistole artero-venose -parzialmente involutivo (PICH): aspetti istologici indistinguibili dal NICH	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, Fli-1 ed ERG); GLUT-1 negativo; WT-1; D2-40 in RICH e PICH transitoria e focale[73]
Emangioma epitelioide	Pattern di crescita: ben circoscritto, lobulare. Vasi di piccole dimensioni con endotelio epitelimorfo a tratti obliterante il lume vascolare, privo di atipie e con minima attività mitotica. Presenza di periciti perivascolari, monofilari. In alcuni casi si associa intenso infiltrato flogistico cronico ed acuto a componente granulocitaria eosinofila.	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, ed ERG); meno frequenti citocheratina, EMA e FOSB
Emangioma "tufted"	Pattern di crescita: a lobuli multipli a sede dermica ed ipodermica con aspetto a "palle di cannone" (cannonball appearance), spesso delimitati da derma attraversato da vasi linfatici. I capillari costituenti i lobuli hanno lumi tondeggianti o a fessura, con endotelio da rigonfio a fusato, con mitosi limitate e privi di atipie, con discreta componente pericitaria.	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, ed ERG); WT1[73]; marcatori linfatici (D2-40; LYVE1 e PROX1)
	Tumori intermedi (localmente aggressivi)	
Emangioendotelioma kaposiforme	Pattern di crescita: lobulare/infiltrativo a sede dermo-ipodermica, nei tessuti molli superficiali e profondi, con bande fibrose tra le quali si alternano aspetti simili agli emangiomi e al sarcoma di Kaposi. Cellule endoteliali prive di atipie, con vacuolizzazione citoplasmatica e minima attività mitotica. Possibili micro-trombi in sede luminale.	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, ed ERG); WT-1[73]; marcatori linfatici (D2-40; LYVE1 e PROX1)

	Tumori intermedi (raramente metastatizzanti)	
Emangioendotelioma pseudomiogenico	Pattern di crescita: infiltrativo, prevalentemente in fascicoli lassi ed elementi singoli nei tessuti molli profondi. Elementi endoteliali fusati/simil-rabdomioblasti, con nucleo nucleolato, moderata atipia e minima attività mitotica.	Endotelio positivo per: citocheratine (AE1/AE3); marcatori endoteliali (Fly-1 ed ERG); FOBS
	Tumori maligni	
Emangioendotelioma epitelioide	Pattern di crescita: angiocentrifugo con crescita espansiva/infiltrativa in stroma sclerotico/mixo-ialino. Elementi epiteliomorfi/stellariformi in cordoni ed elementi singoli in stroma mixo-ialino, con citoplasma rosa pallido/"a vetro smerigliato", possibile presenza di alcuni eritrociti intracitoplasmatici, nucleo tondeggiante/reniforme, mitosi e necrosi rare.	Endotelio positivo per: marcatori endoteliali in variabile % (CD31, CD34, D2-40; Fli-1 ed ERG); citocheratine; CAMTA1
Angiosarcoma	Pattern di crescita: infiltrativo, con formazione di lumi irregolari, cordoni ed elementi singoli. Elementi endoteliali a vari gradi di atipia, con attività mitotica e necrosi variabile.	Endotelio positivo per: marcatori endoteliali in variabile % (CD31, CD34, D2-40; Fli-1 ed ERG); citocheratine in % variabile; MYC; PRAME[74]; TRPS1[75]

QUESITO 7

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

La risonanza magnetica o altri esami di imaging non sembrano poter sostituire l'esame istologico nella diagnostica dei tumori vascolari rispetto a neoplasie di altra natura, riccamente vascolarizzate[76,77].

Solamente negli emangiomi atipici vertebrali la risonanza magnetica sembra rivestire un ruolo significativo[78].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 7, sono stati individuati tre studi [76-78] (*Mantilla, 2016; Sternberg, 2015; Hsieh, 2018*).

La raccomandazione deriva da studi retrospettivi su casistiche limitate, mentre sarebbero necessari studi prospettici su casistiche più numerose con confronto diretto tra le differenti indagini diagnostiche. Le conclusioni degli studi analizzati sono limitatamente alle lesioni vascolari a sede mammaria in una casistica retrospettiva di 27 pazienti che evidenzia la necessità di ricorrere all'esame istologico non essendo i dati clinici e per immagini dirimenti tra lesioni benigne e maligne. In 2 studi clinici con neoplasie a carico di organi interni, di cui uno retrospettivo su 15 pazienti con lesione renale l'imaging preoperatorio non sembra essere in grado di differenziare con certezza gli emangiomi da tumori maligni [76-78].

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nella letteratura recente è stata identificata solo l'articolo di Juin Hsien BL et al. sull'angiosarcoma della milza. La splenectomia è proposta, assieme alle indagini cliniche e radiologiche, a scopo sia diagnostico, sia terapeutico per i casi di angiosarcoma splenico[79].

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L'esame istologico rappresenta un utile ausilio alla clinica e alle indagini di imaging per differenziare le lesioni vascolari benigne dalle lesioni maligne (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 8

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 8, sono stati analizzati 8 studi [64-70,80] (*Sugita 2016; Ortins-Pina 2018; Hung 2017; Fraga-Guedes 2015; Udager 2016; Doyle 2016; Semkova 2019; da Silva Filho 2017*).

La determinazione immunocitochimica per FOSB è specifica e sensibile per la diagnosi istologica dell'emangioma epitelioide e del emangioendotelioma pseudomiogenico, ed è pertanto utile per la diagnosi differenziale con entità istologicamente simili (il nodulo angiomatoso epitelioide cutaneo, emangioendotelioma epitelioide, l'angiosarcoma, l'angiosarcoma epitelioide ed il sarcoma epitelioide)[65]. La determinazione immunocitochimica per Myc è molto specifica e poco sensibile per la diagnosi istologica degli angiosarcomi secondari della mammella ed è associata a prognosi infausta[68]. Gli angiosarcomi de novo ad alto grado hanno una espressione immunocitochimica di Myc maggiore rispetto a quelli di basso grado[69]. La determinazione immunocitochimica per CAMTA1 è altamente specifica e sensibile per la diagnosi istologica di emangioendotelioma epitelioide[70]. All'elenco degli emangiomi è stata aggiunta una nuova variante caratterizzata istologicamente da una proliferazione vascolare "a banda" nel derma superficiale[64]. La determinazione immunocitochimica per GLUT-1 è importante per la diagnosi di emangiomi infantili del cavo orale[80].

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La positività per CAMTA1 è stata confermata in 3 casi su 4 di emangioendotelioma epitelioide epatico impiegando la tecnica di ibridazione in situ (FISH)[81].

Negli angiosarcomi mammari post-radiazione appare utile l'impiego del PRAME nella diagnosi differenziale istologica con le lesioni vascolari benigne e con quelle atipiche[82].

RACCOMANDAZIONI MODIFICATE

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

Il marcatore GLUT-1 è di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede. Gli anticorpi FASD, il MYC e CAMTA1 sono utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico, dell'angiosarcoma (in particolare post-radioterapia) e dell'emangioendotelioma epitelioide (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

Il marcatore PRAME appare utile per la diagnosi differenziale tra angiosarcoma e lesioni vascolari atipiche/tumori vascolari benigni della mammella (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

TRATTAMENTO

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

QUESITO 9

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Gli studi analizzati considerano la somministrazione di propranololo orale in popolazioni di pazienti pediatrici con emangiomi infantili localizzati in differenti sedi anatomiche.

In particolare, un case series osservazionale suggerisce l'utilizzo del farmaco in caso di emangiomi infantili di grandi dimensioni, localizzati in sedi critiche e con rischio funzionale o di ulcerazione[86] . In alcune sedi

anatomiche, come ad esempio in caso di localizzazione parotidea, la somministrazione di propranololo per un tempo prolungato si è dimostrata efficace in termini di riduzione delle recidive[88]. I benefici più evidenti si riscontrano rispetto alla riduzione delle dimensioni dell'emangioma infantile, al miglioramento del colore e dello spessore[83-].

Per rispondere al QUESITO 9 sono stati analizzati:

- Uno studio osservazionale di coorte retrospettivo, su 24 pazienti, per valutare l'efficacia e la sicurezza del propranololo per via orale nel trattamento degli emangiomi infantili degli annessi oculari [83];
- Uno studio osservazionale su due casi di lattanti con emangioma infantile della regione testa-collo, con coinvolgimento funzionale (occhio) e in un caso ulcerazione, che sono stati trattati con successo con propranololo per via orale [84];
- Uno studio retrospettivo osservazionale monocentrico (case series) su 27 lattanti con emangioma infantile perioculare, con potenziale rischio funzionale visivo (ambliopia, astigmatismo, occlusione dell'asse visivo), per valutare l'efficacia del trattamento con propranololo su questo specifico tipo di emangioma infantile [85];
- Uno studio osservazionale retrospettivo, non randomizzato e senza gruppo di controllo, che compara l'efficacia del trattamento con propranololo su lattanti affetti da emangioma infantile considerato clinicamente significativo (50 con sede tiroidea e 1513 in altre sedi) [86];
- Uno studio osservazionale retrospettivo, serie di casi clinici, senza randomizzazione e gruppo di controllo, su 35 neonati e lattanti affetti da emangioma infantile della regione periorbitale, che valuta l'efficacia del trattamento con propranololo in termini di regressione clinica e di tollerabilità del trattamento [87];
- Uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico, che confronta 15 pazienti con emangioma infantile della ghiandola parotide, di cui 14 trattati con propranololo, per valutare l'efficacia del trattamento, il tasso di recidiva alla sospensione del trattamento, la tollerabilità e la sicurezza del trattamento[88];

- Un lavoro di metanalisi e revisione sistematica che ha riguardato 124 pazienti con emangioma infantile laringeo, in terapia con propranololo, con l'obiettivo di valutare la sicurezza, l'efficacia, i protocolli di somministrazione e i potenziali effetti indesiderati del propranololo nella gestione degli emangiomi infantili delle vie aeree nei bambini[89];
- Una review retrospettiva che ha osservato 10 pazienti di età uguale o superiore a 11 anni con emangioma infantile mammario, descrivendone il quadro clinico, la gestione e gli esiti a lungo termine [90];

Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list (*Herberger et al., 2025; Labow et al., 2024; Malvindi et al., 2025; Kreshanti et al., 2021; Bejjanki et al., 2021; Wang et al., 2021; Sun et al., 2020; Harris et al., 2021*).

Gli studi analizzati sono coerenti. La popolazione target è rappresentata da pazienti pediatrici con emangiomi infantili localizzati in particolari sedi anatomiche (vie aeree superiori, regione mammaria, regione oculare e perioculare, distretto testa-collo e regione parotidea). Nonostante il trattamento con propranololo possa comportare l'insorgenza degli effetti collaterali noti del farmaco (irritabilità, estremità fredde, bradicardia, insorgenza sintomatologia respiratoria, ipoglicemia, etc.), il rapporto rischio/beneficio risulta favorevole.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L'indicazione al trattamento è limitata agli EI a rischio di vita (scompenso cardiaco ad alta portata o ostruzione/compressione delle vie respiratorie), a rischio di danno funzionale (vista, nutrizione, udito e manualità), di danno estetico rilevante e/o permanente e agli EI ulcerati che non rispondono ai trattamenti topici standard (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

PROPRANOLOLO

QUESITO 10

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

Il propranololo è il farmaco di prima scelta per il trattamento degli EI, una metanalisi mostra che il propranololo orale è superiore ad ogni altro trattamento per gli EI e può essere utilizzato come terapia di prima linea ad un dosaggio di 2 mg/kg/die[91]. Il propranololo è un antagonista beta adrenergico non selettivo. Il farmaco agisce attraverso un'azione vasocostrittrice, un'azione di inibizione del VEGF ed un effetto a lungo termine dovuto all'induzione di apoptosi cellulare[92].

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 10 sono stati individuati in letteratura una metanalisi e un trial clinico randomizzato che descrivevano pazienti con EI[12,91,93] (*Yang 2019; Kim 2017; Krowchuk 2019*).

La metanalisi di Yang mostra che il propranololo orale è superiore ad ogni altro trattamento per gli EI e può essere utilizzato come terapia di prima linea ad un dosaggio di 2 mg/kg/die. Sono inclusi anche trial non randomizzati e studi di coorte data la limitatezza del campione. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e metanalisi, con i seguenti risultati: alta qualità ++[91].

Lo studio randomizzato controllato di Kim mostra che il propranololo non è inferiore allo steroide nell'effetto terapeutico sugli EI. Lo studio non è in doppio cieco. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per studi randomizzati, con i seguenti risultati: qualità accettabile +[93].

Sono state inoltre analizzate le linee guida americane mediante e l'AGREE Reporting Checklist 2016, che identificano il propranololo orale come terapia di prima linea per gli EI che richiedono trattamento, con una raccomandazione forte [12].

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

Il trattamento degli EI con propranololo ha dimostrato di avere efficacia superiore a quello con steroide e una minore incidenza di complicanze. Gli effetti collaterali sono noti ma controllabili e transitori.

Prevalentemente disturbi del sonno, broncospasmo, bradicardia, disturbi gastrointestinali e ipoglicemia. In caso di alcune condizioni la dose del farmaco potrebbe essere inferiore a quella raccomandata ottenendo un risultato inferiore. Per esempio, la prematurità, il basso peso e la sindrome PHACE.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nell'aggiornamento 2026 sono emerse nuove evidenze coerenti con le conclusioni precedenti. È disponibile un documento di consenso/CPG basato su revisione della letteratura post-2016, che ribadisce il propranololo orale come terapia di prima linea nelle forme con indicazione assoluta al trattamento e colloca i corticosteroidi sistemici come opzione alternativa quando vi è controindicazione alla somministrazione dei beta-bloccanti o quando non sono disponibili[94].

È stata inoltre identificata una meta-analisi comparativa che include 9 studi (RCT e studi osservazionali) e confronta propranololo vs corticosteroidi per efficacia clinica, recidiva, eventi avversi e necessità di chirurgia: i risultati supportano una maggiore efficacia e un migliore profilo di sicurezza del propranololo rispetto agli steroidi, pur con limiti legati al mix di disegni e a possibile eterogeneità clinica[95]. Una narrative review conferma l'impostazione terapeutica e fornisce indicazioni pratiche su dose/timing e controindicazioni[96].

Nel complesso, le nuove evidenze confermano la raccomandazione già presente: il propranololo rimane trattamento di prima linea negli EI a rischio di complicanze; i corticosteroidi orali restano una seconda scelta in caso di controindicazione, intolleranza o mancata risposta ai beta-bloccanti. L'impatto sull'attualità della raccomandazione è quindi di conferma, con un rafforzamento della coerenza esterna (consenso/CPG, 2025)[94] e del confronto diretto tra interventi (meta-analisi comparativa ,2021)[96].

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze il propranololo orale è il trattamento di prima linea poiché ha dimostrato maggior efficacia e sicurezza rispetto ai corticosteroidi orali (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 11

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 11 sono state analizzate le linee guida americane, che affermano che l'educazione terapeutica dei genitori aumenta l'aderenza alla terapia e migliora la gestione domiciliare [12] (*Krowchuk 2019*).

L'educazione dovrebbe comprendere spiegazioni sulla patologia e la sua storia naturale, le potenziali complicanze e la sua evoluzione. Qualora si renda necessaria una terapia, lo specialista dovrebbe educare i genitori sul farmaco, il dosaggio, i possibili eventi avversi e la durata attesa del trattamento, anche servendosi dell'ausilio di un foglio informativo.

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nell'aggiornamento degli ultimi 5 anni è stato trovato un solo studio rispondente al quesito (Tan X et al. 2025) [97].

Questo studio ha esaminato le conoscenze, gli atteggiamenti e le pratiche dei genitori di pazienti affetti da emangioma infantile nella Cina meridionale attraverso un'indagine trasversale condotta da novembre 2023 a marzo 2024. È stato somministrato un questionario strutturato a 51. L'analisi dell'effetto diretto ha indicato che il numero di consultazioni e la presenza di anomalie vascolari congenite o disturbi metabolici hanno influenzato positivamente la conoscenza dei genitori. Le conoscenze hanno influenzato in modo

significativo gli atteggiamenti, mentre sia gli atteggiamenti che le condizioni congenite hanno influenzato le pratiche. I risultati evidenziano la necessità di interventi educativi mirati per migliorare la comprensione e l'impegno dei genitori nella gestione efficace dell'IH con conseguente riduzione dei rischi di complicanze.

Questo articolo è nella stessa direzione dello studio considerato nelle precedenti linee guida.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

Timing, dose e follow up del trattamento

QUESITO 12

Nei pazienti per i quali è indicato il propranololo sistemico (P) è necessario effettuare indagini preliminari (I) o è consigliabile iniziare direttamente il farmaco (C) per ridurre il rischio di complicanze legate al farmaco?

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Uno studio osservazionale retrospettivo ha analizzato l'utilità di screening con ECG preliminare nei pazienti candidati al trattamento con propranololo. Lo studio ha dimostrato che raramente l'esecuzione di questo esame modifica la gestione clinica o preclude l'inizio del propranololo in pazienti senza fattori di rischio anamnestici[18]. Anche il monitoraggio prolungato dei parametri vitali all'inizio dell'assunzione di propranololo raramente modifica la gestione dei pazienti e non riduce il numero di complicanze[23].

Si conferma l'utilità di una valutazione preliminare dei parametri vitali e prima dell'inizio del trattamento con propranololo[21], con particolare attenzione a gruppi di pazienti che possono presentare fattori di rischio[19].

Per rispondere al QUESITO 12 sono stati analizzati:

- uno studio di coorte retrospettivo che ha valutato 207 pazienti con emangioma infantile trattati con propranololo, analizzando l'età di inizio della terapia (prima o dopo i 70 giorni di vita), valutando l'efficacia del trattamento[98];
- una revisione retrospettiva su 806 pazienti trattati con propranololo che ha confrontato la necessità di visita cardiologica prima e dopo l'introduzione di una check list di screening dei pazienti, evidenziando come, con un adeguato screening, fosse possibile ridurre il numero di pazienti che necessitavano della visita[99];
- uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico che ha valutato 336 neonati e lattanti con emangioma infantile di popolazione asiatica, trattati con propranololo sistemico, con trattamento avviato in ospedale, previo monitoraggio dei parametri, dimostrando la sicurezza del trattamento e la necessità di una valutazione preliminare prima del suo inizio[100];
- uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico su 333 neonati e lattanti con emangioma infantile candidati a trattamento sistemico con propranololo, che ha valutato l'utilità clinica dello screening ECG, e di eventuale ecocardiogramma in caso di anomalie ECG ed in casi selezionati, prima dell'inizio della terapia; i risultati suggeriscono che le indagini preliminari possano essere riservate a pazienti selezionati sulla base della valutazione clinica[101];
- uno studio osservazionale retrospettivo comparativo su 54 lattanti con emangioma infantile in trattamento sistemico con propranololo orale (39 gruppo A: 2 mg/kg/die ; 15 gruppo B: 3 mg/kg/die) iniziato dopo valutazione clinica standard, a dose di 2 mg/kg/die (3 somministrazioni) oppure 3 mg/kg/die (2 somministrazioni), valutandone efficacia e sicurezza[102];

- uno studio di coorte retrospettivo multicentrico su 783 bambini con emangioma infantile in trattamento con propranololo orale sottoposti a monitoraggio prolungato dei parametri vitali, valutandone l'utilità, che risulta raramente significativa[103].

Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list[98-103] (*Zhang K. et al. 2025, Champaloux EP et al. 2025, Yu L et al. 2022, Phillips JD et al. 2021, Goto K et al. 2020, Püttgen KB et al. 2021*).

Gli studi analizzati sono coerenti nelle conclusioni e risultano rilevanti per la popolazione target; la presenza di comorbidità o di alterazioni all'esame ECG di base viene, in alcuni casi, considerata, evidenziando la necessità di ulteriori approfondimenti in questa specifica sottopopolazione. L'esecuzione di indagini preliminari, in particolare l'ECG e il monitoraggio dei parametri, può risultare utile soprattutto in una popolazione selezionata che presenti fattori di rischio cardiologici. Non emergono effetti indesiderati per i pazienti legati all'esecuzione di esami di screening preliminari, sebbene la maggior parte degli studi li consideri necessari principalmente nei pazienti selezionati con fattori di rischio, per tale motivo si raccomanda di effettuare in tutti i casi una valutazione cardiologica preliminare con ECG.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

È consigliabile una valutazione cardiologica con ECG per nulla osta al trattamento (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 13

Nei pazienti per i quali è indicato il propranololo sistemico (P) è consigliabile iniziare il trattamento il prima possibile (I) o è necessario attendere che il bambino abbia raggiunto le 5 settimane di età corretta (C) per avere il miglior rapporto rischio/beneficio (O)?

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Tre studi recenti confermano che un inizio precoce della terapia con propranololo è associato a migliori outcome clinici negli EI che richiedono trattamento. In particolare, l'avvio del trattamento nelle prime settimane o mesi di vita è associato a una maggiore probabilità di risposta clinica e di risoluzione della lesione [104-106].

Nel complesso, le nuove evidenze confermano l'importanza di iniziare il trattamento il più precocemente possibile nei pazienti per i quali è indicata la terapia sistemica.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 14

I pazienti che devono iniziare il propranololo (P) devono effettuare un test di tollerabilità sotto monitoraggio in una struttura sanitaria (I) o possono iniziare direttamente il trattamento a domicilio (O) per ridurre il rischio di effetti collaterali?

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La revisione della letteratura più recente ha identificato studi osservazionali che hanno valutato la sicurezza dell'avvio della terapia con propranololo orale nei lattanti con emangioma infantile. In particolare, studi retrospettivi hanno analizzato l'impatto della prima dose sui parametri vitali, mostrando che le variazioni di frequenza cardiaca e pressione arteriosa sono generalmente modeste e raramente associate a eventi avversi clinicamente rilevanti. Le evidenze disponibili suggeriscono che il monitoraggio ospedaliero prolungato potrebbe non essere necessario in tutti i pazienti, soprattutto nei lattanti a basso rischio. Tuttavia, la qualità delle evidenze rimane limitata, poiché gli studi disponibili sono prevalentemente osservazionali e retrospettivi.

Sulla base di questi dati, pur confermando la necessità di un'attenta valutazione clinica e di un monitoraggio iniziale dei parametri vitali, emerge la possibilità di avviare la terapia in regime ambulatoriale nei pazienti selezionati a basso rischio, mantenendo invece l'avvio in ambiente ospedaliero nei pazienti con fattori di rischio o comorbidità rilevanti[107].

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei lattanti con emangioma infantile candidati a terapia sistemica con propranololo, la somministrazione della prima dose potrebbe essere indicata in regime ambulatoriale, purché venga effettuata un'adeguata selezione clinica del paziente e siano adottate appropriate misure di monitoraggio. La prima dose dovrebbe essere somministrata dopo alimentazione e dovrebbe essere previsto il monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa prima della somministrazione e nelle due ore successive.

Nei pazienti a maggior rischio (ad esempio lattanti con età corretta <5 settimane, prematurità, basso peso, comorbidità cardiovascolari o respiratorie, o sospetta/nota sindrome PHACE), l'avvio della terapia potrebbe essere indicato in ambiente ospedaliero o in regime di ricovero (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

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

QUESITO 15

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 15 è stata analizzata una review della letteratura, che indica come il trattamento debba essere iniziato in una struttura equipaggiata per la gestione immediata degli eventi avversi (es.

bradicardia). Il ricovero è necessario nei casi in cui il paziente abbia un'età corretta <2 mesi e peso <2kg, in caso di inadeguato supporto sociale, comorbidità cardiovascolari, respiratorie o di controllo glicemico [11] (*Léauté-Labrèze 2017*).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La revisione della letteratura ha identificato studi che hanno valutato il setting più appropriato per l'avvio della terapia sistemica con propranololo nei lattanti con emangioma infantile, con particolare attenzione ai pazienti a maggior rischio di eventi avversi. Una review della letteratura evidenzia che l'inizio del trattamento dovrebbe avvenire in una struttura adeguatamente equipaggiata per la gestione immediata di eventuali eventi avversi, quali bradicardia, ipotensione o ipoglicemia. In particolare, il ricovero viene tradizionalmente raccomandato nei lattanti con età corretta <2 mesi, peso <2 kg, presenza di comorbidità cardiovascolari, respiratorie o metaboliche, o in presenza di un contesto socio-familiare che non garantisca un adeguato monitoraggio domiciliare.

Un recente studio osservazionale comparativo ha valutato la sicurezza dell'avvio ambulatoriale della terapia con propranololo anche nei lattanti ad alto rischio, mostrando che in pazienti selezionati l'inizio del trattamento in regime ambulatoriale con incremento graduale del dosaggio può essere sicuro e comportare una riduzione dei costi sanitari. Tuttavia, gli autori sottolineano l'importanza di un'attenta selezione dei pazienti e della disponibilità di un adeguato monitoraggio clinico.

Nel complesso, le evidenze disponibili suggeriscono che l'avvio ambulatoriale può essere considerato in pazienti selezionati e in contesti assistenziali adeguatamente organizzati, ma confermano l'opportunità di un approccio più prudente nei lattanti ad alto rischio di eventi avversi[108] .

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei lattanti con emangioma infantile candidati a terapia sistemica con propranololo, l'avvio del trattamento in regime di ricovero ordinario o di ricovero diurno potrebbe essere indicato nei pazienti ad elevato rischio di complicanze (età corretta <2 mesi, peso <2 kg, presenza di comorbidità cardiovascolari, respiratorie o metaboliche, contesto socio-familiare che non garantisce un adeguato monitoraggio domiciliare) (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 16

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

La dose del farmaco è di 2-3 mg/Kg/die suddivise generalmente in 2 somministrazioni, e in 3 nei bambini ad alto rischio. Una review della letteratura riporta l'efficacia di una dose di 2-3 mg/kg/die, per una media di 6 mesi di terapia con una risposta del 96-98% con regressione completa o quasi completa nel 60% dei casi[11]. A questi dosaggi è efficace anche per gli EI ostruttivi delle vie aree e per quelli ulcerati. Inoltre, uno studio di coorte ha valutato che la dose terapeutica mediana efficace era di 2 mg/kg/die anche nei pazienti al di sotto delle 5 settimane di età e al di sopra dei 5 mesi [108] e un trial clinico randomizzato ha dimostrato CHE IL propranololo non è meno efficace rispetto allo steroide al dosaggio di 2mg/kg/die[93]. Una metanalisi che ha dimostrato come il propranololo orale sia superiore agli altri trattamenti nel migliorare la risposta degli EI ad un dosaggio di 2mg/kg/die[91]. Anche le linee guida americane raccomandano una dose tra 2-3 mg/kg/die in caso non sussistano comorbidità o eventi avversi che necessitino di un dosaggio inferiore (S. PHACE, disturbi del sonno)[12].

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 16 sono stati analizzati, una review della letteratura che riporta l'efficacia di una dose di 2-3 mg/kg/die, per una media di 6 mesi di terapia con una risposta del 96-98% con regressione completa o quasi completa nel 60% dei casi. A questi dosaggi è efficace anche per gli EI ostruttivi delle vie aree e per quelli ulcerati [11].

Uno studio di coorte ha valutato che la dose terapeutica mediana efficace era di 2 mg/kg/die anche nei pazienti al di sotto delle 5 settimane di età e al di sopra dei 5 mesi[108].

Un trial clinico randomizzato di non inferiorità ha dimostrato una non inferiorità del propranololo rispetto allo steroide al dosaggio di 2mg/kg/die[93].

Una review sistematica della letteratura ha dimostrato che il propranololo al dosaggio di 3 mg/kg/die rispetto al placebo migliora la clearance e la mediana del volume valutati dal clinico a 24 settimane[109].

Una metanalisi che ha dimostrato come il propranololo orale sia superiore agli altri trattamenti nel migliorare la risposta degli EI ad un dosaggio di 2mg/kg/die[91].

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nell'aggiornamento 2026 è stato identificato uno studio di coorte retrospettivo monocentrico (Huang et al.) che confronta due strategie di dose iniziale di propranololo: avvio a 1 mg/kg/die versus avvio diretto a 2 mg/kg/die (accelerated initiation), in un campione di 244 pazienti trattati in setting ambulatoriale[110]. Gli outcome principali riguardano la sicurezza in fase di inizio terapia (eventi avversi riferiti dai genitori, ipotensione secondo criteri PALS e bradicardia <1° percentile per età). Lo studio non valuta direttamente l'efficacia clinica in termini di risposta globale dell'emangioma, ma fornisce evidenze coerenti sul fatto che l'avvio diretto a 2 mg/kg/die non aumenta significativamente gli eventi avversi rispetto all'avvio a 1 mg/kg/die con incremento successivo. Sono riportati pochi eventi rilevanti (un caso di bradicardia asintomatica; interruzione in 4 pazienti per ipoglicemia sintomatica), senza eventi sintomatici durante l'avvio in ambulatorio.

Queste nuove evidenze suggeriscono che, in pazienti selezionati e con counselling e monitoraggio standardizzati, può essere considerata una titolazione "accelerata" con avvio diretto a 2 mg/kg/die, con potenziale riduzione del burden di accessi e della fase di incremento posologico. La solidità complessiva dell'evidenza su questo specifico aspetto (strategia di avvio) è moderata (studio retrospettivo, non randomizzato) e rimane prioritario disporre di studi prospettici che valutino anche outcome di efficacia e sottogruppi a rischio. Le nuove evidenze non modificano la conclusione relativa al dosaggio efficace (2–3 mg/kg/die)

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

L'utilizzo del propranololo nella S. PHACES è dibattuto per il rischio di ischemie cerebrali. Tuttavia, sono riportati nella letteratura serie di casi trattati senza alcuna complicanza. Uno studio ha analizzato la perfusione cerebrale di bambini con PHACES trattati con propranololo mediante la tecnica SPECT (single photon emission computed tomography) prima e dopo il trattamento. Non si è evidenziata nessuna area di ridotta perfusione. Pertanto sembrerebbe che il propranololo non aumenti il rischio di ischemia cerebrale[112] Al momento, in attesa di evidenze maggiori dalla letteratura, è consigliabile discutere caso per caso con il neuroradiologo sulla base della RMN[111]

QUESITO 17

I pazienti in trattamento con propranololo (P) devono seguire un protocollo di follow up periodico (I) o possono effettuare direttamente un controllo alla fine del trattamento o in caso di insorgenza di effetti collaterali (C) per ottenere una migliore efficacia, tollerabilità e sicurezza per il paziente (O)?

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La revisione della letteratura più recente non ha identificato studi clinici controllati che abbiano valutato in modo diretto la frequenza ottimale e le modalità del follow-up nei pazienti pediatrici trattati con propranololo per emangioma infantile. Le indicazioni disponibili derivano principalmente da documenti di consenso e linee guida internazionali. Un recente aggiornamento del documento di consenso spagnolo sull'emangioma infantile conferma l'importanza di un monitoraggio clinico periodico durante il trattamento con propranololo, al fine di valutare la risposta terapeutica e identificare precocemente eventuali effetti avversi. Il follow-up regolare consente inoltre di adeguare il dosaggio in relazione alla crescita del lattante

e di monitorare l'evoluzione clinica della lesione. Sebbene le evidenze disponibili siano basate prevalentemente sul consenso di esperti, vi è ampia concordanza tra le raccomandazioni presenti nella letteratura. Il bilancio tra benefici e potenziali svantaggi del monitoraggio periodico è favorevole al follow-up regolare, poiché esso consente di migliorare la sicurezza del trattamento, rafforzare l'aderenza terapeutica e rassicurare i genitori.

Pertanto, le raccomandazioni delle precedenti linee guida SISAV del 2015 rimangono attuali e non necessitano di modifiche sostanziali.[94]

RACCOMANDAZIONI MODIFICATE

È raccomandato un monitoraggio clinico periodico durante il trattamento con propranololo, generalmente con visite mensili presso il centro di riferimento, finalizzate alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali e alla valutazione dell'evoluzione clinica dell'emangioma. La visita dovrebbe includere valutazione clinica, documentazione fotografica della lesione, controllo del peso e misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

Ad ogni visita di controllo è raccomandato indagare la presenza di sintomi respiratori, quali tosse, sibili o stridore (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

È raccomandato il controllo della glicemia in caso di comparsa di sintomi suggestivi di ipoglicemia, quali sudorazione anomala, irritabilità o malessere (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

La comparsa di malessere associato a vomito, diarrea o riduzione dell'assunzione alimentare deve indurre alla sospensione temporanea del trattamento (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

È indicato eseguire ECG e valutazione cardiologica in caso di frequenza cardiaca <70 bpm (<80 bpm nei neonati) o in presenza di auscultazione sospetta, storia di aritmia, cardiopatia o storia materna di connettivopatia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

In caso di procedure diagnostiche o terapeutiche che richiedano digiuno, è indicata la somministrazione di soluzione glucosata per via endovenosa al fine di evitare la sospensione della terapia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

Il trattamento con propranololo non richiede modifiche del calendario vaccinale (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

La durata del trattamento dovrebbe essere di almeno 6 mesi o fino al compimento di un anno di età.

In caso di recidiva è possibile considerare un nuovo ciclo terapeutico (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

La sospensione del trattamento non richiede necessariamente una riduzione graduale del dosaggio (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 18

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 18 sono state analizzate una review sistematica e una review narrativa della letteratura [11,12] (*Léauté-Labrèze 2017; Krowchuk 2019*).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nell'aggiornamento della letteratura è stato identificato un documento di consenso recente sul management dell'emangioma infantile [94](Baselga et al., 2025). Il documento ribadisce l'importanza della corretta gestione domiciliare della terapia con propranololo e raccomanda che il farmaco venga somministrato dopo l'alimentazione al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia nei lattanti trattati per emangioma infantile.

Tale indicazione deriva principalmente dal consenso di esperti e dalla revisione della letteratura disponibile e non da studi comparativi specifici che valutino diverse tempistiche di somministrazione rispetto ai pasti. Le nuove evidenze risultano pertanto coerenti con le raccomandazioni precedenti e confermano che la somministrazione del propranololo in relazione ai pasti rappresenta una misura di sicurezza nella gestione della terapia domiciliare.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per il trattamento di un emangioma infantile, la somministrazione del propranololo durante o dopo i pasti garantisce maggior sicurezza e efficacia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

QUESITO 19

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

CORTICOSTEROIDI ORALI

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

Il dosaggio dello steroide più frequentemente utilizzato e di 2-3 mg/kg/die, con un trattamento a pieno dosaggio per 4-12 settimane, seguito da una graduale sospensione della terapia a 9-12 mesi di età. La percentuale di risposta è di circa 35-85%. Segnalate recidive nel 15-37% dei casi. Gli steroidi per os si associano a Cushing iatrogeno, infezioni, ritardo di crescita, ipertensione, variazioni dell'umore. Il ritardo

di crescita è molto frequente quando la terapia è iniziata prima dei 3 mesi di vita o continuata oltre ai 6 mesi. L'impiego nei prematuri sembra causare una ridotta crescita dell'encefalo[112].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 19 sono state utilizzate le linee guida americane e una review della letteratura [11,12](*Léauté-Labrèze 2017; Krowchuk 2019*).

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze della letteratura riguardanti questo PICO.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con emangiomi infantili con controindicazioni al propranololo orale, che non rispondono allo stesso o che manifestano effetti collaterali, è indicato il corticosteroide per via orale per il miglior rapporto efficacia/sicurezza (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: ATENOLOLO

Nei lattanti con emangioma infantile che sviluppano broncospasmo durante terapia sistemica con propranololo, quale trattamento alternativo è raccomandato per ottenere la regressione dell'emangioma: atenololo o corticosteroidi sistemici?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere a questo quesito sono stati analizzati studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche e metanalisi che confrontano l'efficacia e la sicurezza dell'atenololo rispetto al propranololo nel trattamento degli emangiomi infantili, oltre a studi osservazionali e revisioni narrative sul ruolo dei corticosteroidi sistemici come trattamento alternativo.

Gli studi randomizzati disponibili suggeriscono che atenololo e propranololo presentano un'efficacia comparabile nel determinare la regressione dell'emangioma infantile, con tassi di risposta clinica sovrapponibili a sei mesi di trattamento. Alcune metanalisi riportano inoltre un profilo di sicurezza favorevole dell'atenololo, in particolare per quanto riguarda gli effetti respiratori, probabilmente correlato alla maggiore selettività β1 del farmaco[114].

Sebbene la maggior parte degli studi non abbia valutato specificamente pazienti che hanno sviluppato broncospasmo durante trattamento con propranololo, diversi studi osservazionali e revisioni sistematiche suggeriscono che l'atenololo sia associato a una minore incidenza di eventi respiratori, quali broncospasmo o iperreattività bronchiale[115].

I corticosteroidi sistemici rappresentano un'opzione terapeutica storicamente utilizzata nel trattamento degli emangiomi infantili prima dell'introduzione dei beta-bloccanti. Tuttavia, la letteratura evidenzia che gli steroidi presentano un profilo di efficacia inferiore rispetto ai beta-bloccanti e sono associati a un rischio maggiore di effetti collaterali sistemici, tra cui ritardo di crescita, immunosoppressione, ipertensione e alterazioni metaboliche.

Nel complesso, le evidenze disponibili suggeriscono che l'atenololo possa rappresentare un'alternativa efficace al propranololo nei pazienti che sviluppano effetti collaterali respiratori[110,116-133]. Tuttavia, il livello di evidenza rimane limitato, poiché mancano studi randomizzati che confrontino direttamente atenololo e

corticosteroidi sistemici nei pazienti con broncospasmo indotto da propranololo. Le evidenze disponibili sono pertanto indirette.

RACCOMANDAZIONI

Nei lattanti con emangioma infantile che sviluppano broncospasmo durante terapia sistemica con propranololo, l'atenololo potrebbe essere indicato come alternativa terapeutica sistemica rispetto ai corticosteroidi, quando non vi siano controindicazioni e con adeguato monitoraggio specialistico (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

VINCRISTINA e SIROLIMUS

È un derivato dagli alcaloidi della Vinca ed inibisce la mitosi e l'angiogenesi[134]. Sirolimus, inibitore della via mTOR, si è affermato come terapia di seconda linea per emangiomi infantili complessi e refrattari, con efficacia documentata inclusi casi con compromissione viscerale, vie aeree o rischio funzionale/cosmetico.

QUESITO 20

Nei pazienti con emangioma infantile life-threatening non operabile e resistente o con effetti collaterali importanti da propranololo e cortisone (P), è indicato il trattamento con sirolimus (I) o con vincristina (C) per ottenere il miglior rapporto rischio/beneficio (O)?

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al Quesito 20 sono è stato selezionato un articolo che esamina le esperienze cliniche riportate e le conoscenze meccanicistiche a sostegno dell'uso del sirolimus nella gestione degli IH complessi e propone un protocollo per guidare la selezione dei pazienti, il dosaggio e il monitoraggio. E' stata condotta una ricerca bibliografica mirata per identificare studi rilevanti sull'uso del sirolimus (rapamicina) nel

trattamento degli IH. Sono stati presi in considerazione sia articoli di ricerca primaria che revisioni pertinenti, inclusi casi clinici, serie di casi, studi di coorte e studi meccanicistici.

Nonostante questi risultati incoraggianti, permangono alcune difficoltà nel definire

l'uso ottimale del sirolimus per l'IH. La terapia richiede un attento monitoraggio, dato il suo potenziale immunosoppressivo e le

strategie di dosaggio variabili. In tutti gli articoli inclusi in questa revisione,

il sirolimus è stato generalmente ben tollerato, ma gli effetti avversi non sono stati trascurabili.

Il suo profilo di sicurezza, supportato da dati crescenti derivanti dal suo utilizzo in altre anomalie vascolari, suggerisce che la maggior parte degli eventi avversi sono lievi e gestibili con aggiustamenti della dose e un attento monitoraggio. Vincristina ha mostrato efficacia in casi selezionati di emangioma infantile steroido-dipendente o refrattario, ma il suo utilizzo è limitato da effetti avversi potenzialmente gravi (neuropatia periferica, mielosoppressione) e dalla disponibilità di alternative più sicure ed efficaci. Studi prospettici e trial randomizzati diretti sono ancora necessari per stabilire linee guida definitive sul confronto tra sirolimus e vincristina in questa popolazione, ma l'attuale consenso clinico favorisce l'impiego di sirolimus in questi casi[135].

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Il Sirolimus è preferito rispetto a vincristina nei pazienti con emangioma infantile life-threatening, non operabile e resistente o intollerante a propranololo e cortisone, per il miglior rapporto rischio/beneficio, secondo le evidenze più recenti (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

La tollerabilità è generalmente buona, con effetti collaterali prevalentemente gestibili (mucosite, alterazioni ematiche, infezioni), ma è necessaria una stretta sorveglianza clinica e laboratoristica. Il dosaggio comunemente utilizzato nei trial pediatrici è 0,8 mg/m² ogni 12 ore, con target di sirolimemia tra 10–15 ng/mL.

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: EMANGIOMA ULCERATO E PROPRANOLOLO

Nei bambini con emangioma infantile ulcerato per cui è indicato propranololo (P), la somministrazione di una dose ridotta (I) rispetto alla dose standard (C), oltre alle medicazioni avanzate, migliora o accelera la guarigione dell'ulcera?

L'ulcerazione è una complicanza comune degli emangiomi infantili (IH) e può comportare morbilità significative, tra cui dolore, sanguinamento, rischio di infezione, compromissione funzionale e cicatrici. La patogenesi dell'ulcerazione degli IH è poco conosciuta; mancano dati scientifici relativi alla gestione ottimale. Nonostante le evidenze che la terapia con beta-bloccanti possa ridurre la frequenza e la gravità dell'ulcerazione, l'ulcerazione degli IH continua a rappresentare una complicanza e una sfida gestionale in una minoranza non trascurabile di pazienti.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere a questo quesito di è utilizzato lo studio di EF Faith et al. JAMA Dermatology 2021 che è uno studio retrospettivo multicentrico di coorte su 436 pazienti consecutivi con diagnosi di emangioma ulcerato con documentazione fotografica. Si tratta di pazienti trattati in centri di II livello dal 2012 al 2016. I pazienti sono stati trattati con terapie topiche anche avanzate e propranololo sistemico. Dopo aggiustamento per dimensione, una dose di propranololo inferiore o uguale a 1 si è dimostrata significativamente associata a periodi guarigione più corti. I pazienti con terapia superiore a 1 mg/Kg/die hanno avuto tempi di guarigione 2.04 volte maggiori (HR, 2.04; 95% CI, 1.11-3.73; P = .02). Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo multicentrico con i limiti che questo comporta. Si tratta inoltre di centri di terzo livello con un possibile bias di selezione di casi di maggiore gravità. Sono necessari ulteriori studi prospettici controllati per definire il regime posologico ottimale e gli esiti a lungo termine, ma l'evidenza attuale supporta l'inizio con dose ridotta in questi casi[136].

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei bambini con emangioma infantile ulcerato per cui è indicato propranololo, la somministrazione di una dose ridotta rispetto alla dose standard, oltre alle medicazioni avanzate, è indicata e migliora o accelera la guarigione dell'ulcera (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026: LASER NELL'EMANGIOMA ULCERATO

Negli emangiomi ulcerati (P) il trattamento mediante Dye Laser Pulsato (I) è più efficace rispetto alla terapia medica con Propranololo (C) allo scopo di accelerare la guarigione dell'area ulcerata (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito in oggetto sono stati selezionati sette studi con livello di evidenza compreso fra 1- e 2-, trattandosi principalmente di revisioni sistematiche di case series e studi caso-controllo con alto rischio di bias. Non sono presenti lavori di comparazione diretta fra le due metodiche. La serie maggiore considerata, nel lavoro di David et al.1 del 2003 che risulta essere uno dei più citati sull'argomento specifico, mostra ottimi risultati con il trattamento laser in termini di riduzione del dolore, timing di guarigione e riduzione delle infezioni[137]. La review di Wang et al.2 del 2018 non evidenzia sicuri vantaggi del laser rispetto alle altre metodiche, tra cui il propranololo sistemico, così come lo studio randomizzato di Chen et al.3 del 2021 il cui comparatore però è il timololo locale: in questo caso non si sono evidenziate significative differenze fra le due tipologie di trattamento, se non un incremento dei costi a favore del laser[138,139].

Gli altri lavori considerati, ovvero quelli di Chu del 2025, Rodriguez-Luiz del 2016 e Fernández Faith del 2021 evidenziano in termini qualitativi i vantaggi derivanti dall'associazione delle due metodiche, sebbene talvolta la numerosità del campione ed alcuni bias riscontrati non permettano di evidenziare un sicuro vantaggio statistico [136,140,141]. Non si sono mostrati comunque eventi avversi di rilievo in centri con esperienza nell'uso della metodica.

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Negli emangiomi ulcerati il trattamento mediante Dye Laser Pulsato in associazione alla terapia medica con Propranololo potrebbe essere indicato per ridurre i tempi di riepitelizzazione, ridurre il dolore e il rischio infettivo (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

TERAPIA TOPICA

QUESITO 21

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

Una review sistematica della letteratura, ha analizzato un trial di confronto tra timololo topico 0,5%, 2vv/die e placebo, utilizzato negli EI focali, superficiali e di confronto tra timololo e propranololo nella terapia degli EI infantili e superficiali, ha dimostrato che il timololo topico è più efficace del placebo e di comparabile efficacia rispetto al propranololo[142]. Gli studi analizzati avevano una qualità di evidenza bassa o molto bassa. Anche le linee guida americane, riportano una raccomandazione moderata, nell'utilizzo del timololo topico per gli EI sottili e superficiali [12].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 21 sono stati analizzati:

- una review sistematica della letteratura, che ha analizzato un trial di confronto tra timololo topico 0,5%, 2vv/die e placebo, utilizzato negli EI focali, superficiali e di confronto tra timololo e propranololo nella terapia degli EI infantili superficiali. Il timololo topico è più efficace del placebo e di comparabile efficacia rispetto al propranololo. Gli studi analizzati avevano una qualità di evidenza bassa o molto bassa[109].
- le linee guida americane, che riportano una raccomandazione moderata, nell'utilizzo del timololo topico per gli EI sottili e superficiali [12].
- una metanalisi che riporta evidenza che i b-bloccanti orali, in particolare il timololo possano essere un trattamento di prima linea per gli EI superficiali [143]

- una review sistematica della letteratura riporta che il propranololo topico è utile per pazienti con EI piccoli, superficiali e a rischio di sequele cosmetiche, nei casi in cui l'impatto cosmetico o sintomatico non necessita di terapia orale[142].

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Numerose revisioni della letteratura dimostrano come il timololo topico sia principalmente indicato in caso di emangiomi infantili superficiali, sottili e di piccole dimensioni [148-9, 151]. Una metanalisi e revisione sistematica della letteratura, infatti, non supporta l'uso del timololo topico come monoterapia per emangiomi profondi. L'efficacia dell'uso del timololo topico negli emangiomi infantili superficiali, di piccole dimensioni e localizzati in sedi ad alto rischio è stata dimostrata da un trial clinico randomizzato controllato monocentrico, da cui è emersa una riduzione del rischio di complicanze e della necessità di ulteriori interventi rispetto all'osservazione clinica.

Per rispondere al QUESITO 21 sono stati analizzati:

- Un lavoro di metanalisi e revisione sistematica che ha analizzato 2071 pazienti, confrontando pazienti in terapia con propranololo orale e pazienti in terapia con timololo topico, valutando efficacia del trattamento ed effetti collaterali[144];

- uno studio controllato randomizzato che ha valutato pazienti in trattamento con propranololo topico e pazienti in trattamento con placebo, in termini di efficacia del trattamento e livello di soddisfazione da parte dei genitori[145];

- uno studio di coorte prospettico, che ha valutato la risposta in termini di regressione della lesione in pazienti con emangiomi infantili superficiali trattati con timololo topico, rispetto a pazienti trattati con propranololo orale[147];

- una revisione narrativa della letteratura, che ha incluso neonati e lattanti con emangiomi infantili, prevalentemente superficiali, sottili e di piccole dimensioni, trattati con timololo topico (principalmente soluzione allo 0,5% o gel allo 0,1%), valutando efficacia e sicurezza del trattamento[148];

- una revisione sistematica della letteratura, che ha incluso neonati e lattanti con emangiomi infantili, prevalentemente superficiali, trattati con timololo topico (soluzione o gel, concentrazione variabile tra 0,1% e 0,5 %), valutando efficacia e sicurezza del trattamento[149];

- una revisione narrativa della letteratura con parere degli esperti, che ha valutato pazienti con emangiomi infantili superficiali, ma anche misti e profondi, trattati con timololo topico, in soluzione o gel, a concentrazioni variabili, valutandone efficacia e sicurezza[120];

- uno studio di coorte retrospettivo monocentrico osservazionale, condotto su 1038 pazienti, di cui 31 con emangiomi infantili a minima o arrestata crescita (IH-MAGs), che ha valutato il miglioramento clinico (tramite la GAS, global assessment scale) e l'efficacia del trattamento, confrontando pazienti con IH-MAGs e pazienti con emangiomi infantili non IH-MAGs[150];

- revisione narrativa della letteratura, che prende in considerazione anche pazienti con emangioma infantile trattati con timololo topico, valutando sicurezza ed efficacia del trattamento[151];

- revisione narrativa della letteratura, che prende in considerazione una popolazione affetta da emangioma infantile, trattata con timololo maleato 0,5% gel, valutando indicazioni al trattamento, sicurezza ed efficacia del prodotto[152];

- un trial clinico randomizzato multicentrico, in doppio cieco, su 69 pazienti con emangiomi infantili focali o segmentali, di tipo superficiale, misto, profondo o a minima/arrestata crescita, trattati con timololo topico 0,5% soluzione, 2 volte/die per 24 settimane (gruppo controllo con placebo). Valutata sicurezza ed efficacia del trattamento[146];

- una metanalisi e revisione sistematica di trial clinici randomizzati che hanno coinvolto un totale di 1235 pazienti con emangioma infantile, per valutare l'efficacia e la sicurezza dei beta-bloccanti topici, rispetto all'efficacia e alla sicurezza di altri trattamenti[153];

- una revisione critica della letteratura, basata su selezione sistematica di articoli comparativi, riguardanti studi effettuati su lattanti con emangioma infantile superficiale ad alto rischio. Si valuta se la monoterapia topica con timololo (intervento) è sicura ed efficace rispetto al propranololo per via orale. Lo studio conclude che il timololo topico può avere un'efficacia simile al propranololo orale negli emangiomi superficiali, con un profilo di sicurezza migliore[154];

- una revisione critica della letteratura sul trattamento dell'emangioma infantile con beta-bloccanti; viene analizzato e discusso l'uso del timololo topico, evidenziandone gli effetti positivi principalmente per gli emangiomi infantili superficiali, sottili e di piccole dimensioni[155];

- un trial clinico randomizzato controllato monocentrico che ha confrontato lattanti con emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni, in sedi ad alto rischio, trattati con timololo topico 0,5% in soluzione oftalmica, applicato localmente per 12 mesi con lattanti sottoposti a osservazione clinica senza trattamento farmacologico topico o sistemico, constatando la sicurezza e l'efficacia del trattamento[156].

Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list (Huang et al., 2024; Rikihisa et al., 2022; Muñoz-Garza et al., 2021, Han et al., 2024; Alzaid et al., 2022; Kowalska et al, 2021; Colmant et al., 2022; Bae et al., 2021; Filoni et al., 2021; Jung, 2021; Wang et al., 2021; Patel, 2020; Koh et al., 2020; Cheng et al., 2020).[120, 144-156]

Gli studi analizzati sono coerenti. La popolazione target è rappresentata dagli emangiomi infantili superficiali, di piccole dimensioni e sottili. Il trattamento degli emangiomi infantili superficiali e sottili con timololo topico risulta efficace e sicuro, con profilo di sicurezza maggiore rispetto al propranololo orale. Il timololo topico, presenta raramente effetti sistemici, ma ha potenziale assorbimento sistemico, che va valutato caso per caso. Non è supportato l'uso del timololo topico negli emangiomi profondi o misti ad alto rischio.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Il timololo topico è appropriato solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

TRATTAMENTO LASER DEI TUMORI VASCOLARI

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

QUESITO 22

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 22 sono state analizzate le linee guida americane [12], che sostengono che il PDL sia efficace e sicuro nel rimuovere le macule residue e le teleangectasie superficiali degli EI involuti o in via di involuzione. Tuttavia, questo può richiedere numerosi trattamenti per ottenere un risultato ottimale. Per quanto riguarda il trattamento degli EI in fase proliferativa numerosi case report e case series analizzati dalle LG americane riportano un aumentato rischio di ulcerazione, cicatrizzazione e ipopigmentazione residua.

L'intervento chirurgico e laser andrebbero effettuato precocemente dopo l'infanzia e prima dell'età prescolare, prima dello sviluppo dell'autostima [12](*Krowchuk 2019*).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per l'aggiornamento del 2026 è stata considerata solo una review sistematica basata sul trattamento degli emangiomi infantili; tale revisione ha confermato come l'utilizzo del laser PDL rappresenta un'importante soluzione aggiuntiva rispetto alla terapia locale e sistemica, con buona efficacia anche in combinazione alle stesse e con un ridotto numero di eventi avversi[157].

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

TRATTAMENTO CHIRURGICO: INDICAZIONI E TIMING

Il trattamento chirurgico degli EI è raccomandato in casi selezionati e preferibilmente non molto precocemente nei primi mesi di vita, in cui i rischi legati all'anestesia generale, al sanguinamento intraoperatorio e intrinseci all'intervento sono maggiori. Nella maggior parte dei casi, la chirurgia è raccomandata al termine della fase proliferativa. Inoltre, la chirurgia a scopo cosmetico non ha motivo di essere utilizzata precocemente, dal momento in cui la memoria a lungo termine e l'autostima si sviluppano più tardivamente in epoca scolare. L'opzione chirurgica precoce si rende invece necessaria nei casi in cui l'EI causi ostruzione o deformità di strutture vitali o coinvolga aree sensibili esteticamente, sia ulcerato e non responsivo alla terapia locale o alla terapia per os. La terapia degli EI ulcerati richiede medicazioni locali in associazione a Dye laser, controllo delle infezioni e del dolorde, terapia sistemica ed emostasi[158].

QUESITO 23

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 23 sono stati analizzati (*Men 2020; Yuzuriha 2019; Cheng 2019; Satterfield 2019; Gupta 2017; Espahbodi 2018*)[129,159-163]:

- uno studio di coorte retrospettivo multicentrico che esamina il ruolo della resezione chirurgica dopo terapia medica con beta bloccanti e che afferma un ruolo essenziale della chirurgia sia nel caso dei non responsivi sia nel caso di risposte parziali con possibilità di sequele funzionali ed estetiche;

- uno studio di coorte retrospettivo che analizza le strategie di prevenzione e management di esiti cicatriziali deturpanti degli emangiomi infantili; lo studio riguardo il timing chirurgico consiglia l'escissione precoce nei casi di fallimento o controindicazione della terapia medica, nei casi di emangiomi localizzati in aree ben definite e sicure non richiedenti ricostruzioni complesse o nei casi in cui l'intervento precoce apporterebbe esiti cicatriziali sovrapponibili ad un intervento tardivo; l'escissione chirurgica deve essere considerata nella fase involutiva ugualmente se si precedono cicatrici simili ad un eventuale intervento successivo e se le cicatrici sono in sedi favorevoli. Negli altri casi si consiglia l'asportazione chirurgica a fine involuzione;

- uno studio di coorte retrospettivo su pazienti affetti da emangiomi sottoposti a trattamento chirurgico, che analizza frequenza e percentuale di eventi avversi stratificati per area anatomica, dimensione dell'escissione, dati demografici e presenza di fattori di rischio e che esegue una regressione logistica multivariata per stabilire l'associazione tra fattori di rischio ed evento avverso; si conclude individuando alcuni fattori di rischio associati a più alto tasso di eventi avversi, tra cui l'età: bambini di età inferiore ai 3 anni tendono ad avere un più alto tasso di eventi avversi. Nella scelta del timing chirurgico è dunque fondamentale tenere in considerazione l'età;

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

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

- uno studio di coorte retrospettivo che analizza il ruolo dell'introduzione del propanolo evidenziando un decremento della necessità di escissioni chirurgiche[129, 159-163].

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Negli ultimi 5 anni è risultato solo un articolo di Coulie et al del 2025 – che ha condotto uno studio di Coorte con un totale 625 EI (420 pazienti)[164]; 113 pazienti hanno avuto più di una lesione (26,91%). L'età

mediana alla prima visita era di 7 mesi. Complessivamente, 243 pazienti sono stati trattati (57,86%) con intervento chirurgico (n = 128 pazienti, 141 IH), propranololo (n = 79 pazienti, 89 IH), corticosteroidi (n = 51 pazienti, 56 IH) o laser (n = 34 pazienti, 36 IH). Il propranololo si è dimostrato efficace in tutti i neonati affetti da IH tranne 2. Sette dei 79 pazienti (8,86%) inizialmente trattati con propranololo hanno comunque richiesto un intervento chirurgico, contro i 18 dei 51 pazienti (35,29%) inizialmente trattati con corticosteroidi

e i 103 dei 290 pazienti (35,51%) senza trattamento farmacologico. Da quando è disponibile il propranololo, i pazienti sono stati meno soggetti a intervento chirurgico (48 contro 80 pazienti; P < 0,001). Ciò ha dimostrato che l'uso del propranololo ha ridotto la necessità di intervento chirurgico (P < 0,001; OR, 0,177; IC al 95%, da 0,079 a 0,396). Il propranololo ha ridotto drasticamente la necessità di intervento chirurgico, sia in termini di indicazioni che di numero di pazienti, ma la correzione chirurgica rimane comunque importante per la gestione delle sequele, nei casi di mancata risposta al trattamento.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

- **negli emangiomi infantili resistenti alla terapia medica o con risposta insoddisfacente o nei casi in cui questa sia controindicata;**
- **negli emangiomi infantili la cui asportazione precoce comporterebbe esiti cicatriziali migliori o sovrapponibili alla terapia medica o a un intervento più tardivo, con attenzione particolare agli emangiomi infantili coinvolgenti subunità morfologico-estetiche del volto a causa dell'elevato rischio di deformità associato (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).**

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

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

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

QUESITO 24

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 24 sono stati analizzati (*Cho 2015; Spector 2008*)[165-166]:

- uno studio retrospettivo che analizzando retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da emangioma infantile dello scalpo, ne analizza caratteristiche demografiche, cliniche, sede e tipologia di trattamento. Conclude affermando che gli emangiomi dello scalpo, soprattutto alla luce delle frequenti complicanze cui vanno incontro come alopecia (51,7%) e ulcerazione (23,2%) e grazie alla lassità/elasticità cutanea e alla buona cicatrizzazione, si giovano di una asportazione chirurgica precoce[165].

- uno studio che analizza retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da ampi emangiomi infantili del cuoio capelluto. Conclude affermando che grazie alla grande elasticità della cute dello scalpo è in questi casi indicata l'asportazione chirurgica precoce, spesso in un solo step, prevenendo lo sviluppo di aree di alopecia o di distorsione permanente della linea del capillizio o dell'anatomia auricolare[166].

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei neonati con emangioma infantile voluminoso del cuoio capelluto con probabile inestetismo residuo (alopecia, esito cicatriziale di ulcera) è indicata l'asportazione chirurgica nei primi mesi di vita rispetto alla terapia con propranololo (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 25

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 25 sono stati analizzati (*Cawthorn 2019; Gao 2020; Giugliano 2018; Keller 2017*)[167-170]:

- uno studio di coorte retrospettivo che esamina le strategie terapeutiche per gli emangiomi del labbro analizzando le complicanze in fase evolutiva e involutiva e l'associazione con le caratteristiche morfologiche dell'emangioma; si conclude che durante la fase involutiva gli emangiomi con componente profonda sono a più alto rischio di sviluppare deformità del contorno, fattore che viene quindi considerato predittivo della necessità di intervento chirurgico precoce;

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

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

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

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte con il seguente risultato: concordanza sul trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica nei casi di emangiomi infantili del labbro o della punta nasale non responsivi o scarsamente responsivi alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti elementi e subunità morfologico-estetiche. In questi casi è pertanto indicata la riduzione chirurgica nei primi mesi di vita[167-170].

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nell'aggiornamento 2026 è stato identificato uno studio retrospettivo monocentrico che analizza il trattamento chirurgico degli emangiomi infantili della punta del naso e propone un algoritmo di gestione chirurgica basato sulle caratteristiche morfologiche della lesione e sulla qualità della cute[171]. Lo studio riporta buoni risultati estetici e funzionali dopo trattamento chirurgico nei casi selezionati di emangioma scarsamente responsivo alla terapia medica. Lo studio non confronta direttamente la chirurgia precoce con

la chirurgia differita degli esiti e non fornisce evidenze comparative sul timing ottimale dell'intervento chirurgico. Pertanto, pur confermando la possibilità di un trattamento chirurgico nei casi selezionati, non emergono nuove evidenze tali da modificare le raccomandazioni precedenti.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

Il trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica nei casi di emangiomi infantili del labbro o della punta nasale non responsivi o scarsamente responsivi alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti consente di garantire un corretto sviluppo delle strutture coinvolte ed un adeguato sviluppo psicologico del bambino.

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

- Nella fase proliferativa, la lesione è riccamente vascolarizzata e comporta un difficile controllo dell'emostasi

- Nella Fase Involutiva, l'approccio chirurgico è meno rischioso, ma è opportuno considerare l'entità della vascolarizzazione.

- Nella fase involuta, l'emangioma presenta un flusso ematico ridotto o assente. Spesso la cute residua è ridondante, discromica, traslucida ed anelastica ricordando un sacco vuoto. L'asportazione in questa fase è relativamente agevole in quanto il tumore è composto da tessuto fibroadiposo.

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

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

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

QUESITO 26

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

Quando possibile l'intervento chirurgico dovrebbe essere il trattamento di prima scelta negli emangiomi focali ulcerati, soprattutto se coinvolgenti unità estetiche potenzialmente deturpanti e se interessati da complicanze (ostruzioni respiratorie, emorragie, etc.). Quando la situazione generale o locale pone controindicazioni all'intervento chirurgico, le medicazioni avanzate costituiscono il trattamento di scelta[12,138].

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

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nellaggiornamento 2026 è stato identificato uno studio di coorte retrospettivo multicentrico su 436 pazienti con emangioma infantile ulcerato (Fernández Faith et al., 2021), che analizza andamento clinico, fattori prognostici e tempo alla guarigione in relazione a differenti strategie terapeutiche (wound care, timololo topico, beta-bloccanti sistemici, terapia multimodale, PDL)[136]. Lo studio è altamente rilevante per la gestione complessiva degli emangiomi ulcerati, ma non confronta direttamente l'asportazione chirurgica rispetto alle medicazioni avanzate, né è specificamente focalizzato sugli emangiomi focali ulcerati su gran parte della superficie. Pertanto, pur confermando la necessità di un approccio terapeutico individualizzato e il ruolo centrale del wound care nella gestione dell'ulcerazione, non fornisce nuove evidenze comparative tali da modificare la conclusione precedente del quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie è indicata l'asportazione chirurgica rispetto alle medicazioni avanzate (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

EMANGIOMI CONGENITI

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

Epidemiologia e patogenesi

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

EMANGIOMA CONGENITO RAPIDAMENTE INVOLUTIVO (RICH)

Storia naturale

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

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

Clinica

Clinicamente si distinguono 3 varianti morfologiche di RICH: I) lesione vascolare rilevata di colore rosso-purpurico, con grossolane teleangectasie sulla superficie; II) placca poco rilevata di colore rosso-violaceo e teleangectasie; III) tumefazione vascolare rilevata di colore grigiastro con fini teleangectasie circondata da un alone pallido. Sedi elettive sono gli arti, specie in prossimità di un'articolazione, la testa ed il collo. Possibili complicanze sono l'emorragia, la trombocitopenia transitoria e auto-risolutiva e l'ulcerazione che compare solitamente al centro della lesione e all'inizio della fase di involuzione[173]. E' necessario porre attenzione ad eventuali complicanze durante la fase involutiva (es. sanguinamento) per la possibile compromissione sistemica in cui i lattanti possono incorrere.

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

Diagnosi

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

QUESITO 1

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito uno sono stati individuati in letteratura quattro case report che consideravano pazienti con emangiomi congeniti. Questi ultimi hanno riportato l'importanza dell'imaging (in particolare ecografico) per una corretta valutazione e diagnosi differenziale, in particolare per le forme viscerali senza corrispettivo cutaneo [25,173-175] (*Patel 2019; Knöpfel 2019; Triana 2020; Gong 2020*).

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Le evidenze più recenti confermano e ampliano le conoscenze precedenti sull'evoluzione naturale degli emangiomi epatici congeniti (CHH) e dei tumori vascolari infantili. Studi retrospettivi e case series hanno dimostrato che molti CHH presentano un decorso prevalentemente spontaneo, con regressione significativa o completa entro i primi 12–24 mesi di vita. In particolare, Yang[176] ha riportato che l'87,5% dei tumori regredisce fino a circa l'80% del volume iniziale entro un anno, senza necessità di intervento farmacologico

o chirurgico, mentre Ostertag-Hill[177] ha confermato che la maggior parte dei CHH va incontro a involuzione spontanea senza complicanze, indipendentemente dal trattamento. Rutten[40] ha evidenziato una significativa variabilità evolutiva nei CHH focali, con possibile crescita postnatale seguita da involuzione completa o parziale, in assenza di caratteristiche ecografiche predittive affidabili. Studi basati su case report e piccole serie hanno inoltre sottolineato la difficoltà della diagnosi differenziale in epoca prenatale e postnatale, in particolare nel distinguere gli emangiomi epatici congeniti da tumori maligni[178], nonché la variabilità naturale dei NICH, con un possibile ruolo del sirolimus in casi selezionati [179]. Hua [180] ha inoltre descritto un nuovo sottotipo di emangioma congenito, denominato TECH (tardive-expanding congenital hemangioma), caratterizzato da lesioni già completamente formate alla nascita ma con crescita postnatale tardiva, utile per la differenziazione rispetto a RICH, PICH e NICH. Queste evidenze confermano le raccomandazioni precedenti sull'impiego dell'eco-color-Doppler e della RM come metodiche principali per la diagnosi differenziale e il monitoraggio degli emangiomi epatici infantili. L'integrazione del follow-up ecografico e della valutazione volumetrica consente di distinguere i diversi pattern evolutivi spontanei e di evitare un overtreatment farmacologico o chirurgico nella maggior parte dei casi.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nel sospetto di emangioma congenito, si raccomanda, oltre al corretto inquadramento anamnestico-clinico, l'eco-color-Doppler come approccio diagnostico strumentale non invasivo più adeguato. La RM con mezzo di contrasto può essere aggiunta nei casi complessi o per valutare localizzazioni profonde e caratteristiche vascolari associate, mentre il monitoraggio ecografico regolare è indicato per seguire l'evoluzione naturale dei tumori epatici congeniti e ridurre il rischio di over-treatment. L'istologia resta necessaria nei casi atipici o quando l'evoluzione clinica non sia chiara (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

La RM con mezzo di contrasto può essere aggiunta nei casi complessi o per valutare localizzazioni profonde e caratteristiche vascolari associate, mentre il monitoraggio ecografico regolare è indicato per seguire l'evoluzione naturale dei tumori epatici congeniti e ridurre il rischio di over-treatment. L'istologia resta necessaria nei casi atipici o quando l'evoluzione clinica non sia chiara.

EMANGIOMA CONGENITO NON INVOLUTIVO (NICH)

Clinica

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

In alcuni casi è necessario ricorrere ad indagini strumentali e/o istologiche [181]

EMANGIOMA CONGENITO PARZIALMENTE INVOLUTIVO (PICH)

Si manifesta con aspetto clinico e radiologico tipico del RICH, ad involuzione rapida nel primo anno di vita e più lenta negli ulteriori 2-3 anni. Tuttavia esso non regredisce completamente e assume caratteristiche NICH-like[182].

QUESITO 2

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 2 sono stati individuati in letteratura quattro case report/series che consideravano pazienti con emangiomi congeniti e che hanno riportato la presenza di alcune caratteristiche istologiche e genetiche loro caratterizzanti. Dagli studi è emersa l'assenza di metodiche di genetica validate per distinguere tra loro gli emangiomi congeniti nonché di marker per l'indagine istologica innovativi

(unico elemento di distinzione resta la nota negatività di GLUT1 rispetto agli Emangiomi Infantili) sottolineano il ruolo predominante dell'imaging per una corretta valutazione e diagnosi differenziale[175,183,184,185] (*Cossio 2019 ;Triana 2020; Blumenthal 2019; Ayturk 2016*).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

È stato eseguito un aggiornamento della letteratura atto a rispondere al quesito due. È stato individuato un ulteriore case series che considerava pazienti con emangiomi congeniti [186]. Questo ultimo ha evidenziato come l'integrazione radiologica con i dati istologici possa aiutare nell'inquadramento diagnostico. Le conclusioni degli studi analizzati nella precedente stesura oltre all'ultimo studio incluso di cui sopra, sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e validità della metodica. Le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti. I nuovi dati confermano solidità di evidenza e attualità di raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nel sospetto di emangioma congenito è sempre raccomandato come prima linea un imaging non invasivo ad integrazione dell'approccio clinico piuttosto che un approfondimento istologico/molecolare al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 3).

EMANGIOMA CONGENITO CON RISCONTRO PRENATALE

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

QUESITO 3

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Le evidenze più recenti documentano l'importanza cruciale dell'ecografia prenatale come primo strumento diagnostico nei casi sospetti di emangioma epatico congenito, integrata, quando necessario, dalla RM fetale e dall'imaging postnatale [44,187,188]. I casi riportati mostrano come l'ecografia sia in grado di identificare lesioni di grandi dimensioni, fistole vascolari e segni di complicanze cardiache, guidando la decisione sul timing e sul tipo di intervento (propranololo, embolizzazione o chirurgia). Studi retrospettivi su neonati con GFHH evidenziano che molte lesioni possono regredire spontaneamente o parzialmente dopo la nascita, pur in presenza di una crescita postnatale iniziale, indicando che un follow-up ecografico regolare può evitare interventi non necessari [178,189] . I case report sottolineano inoltre la difficoltà di distinguere in epoca

prenatale gli emangiomi epatici da tumori maligni (HBL) e da altre lesioni epatiche, evidenziando il valore aggiunto di tecniche avanzate, quali il Power Doppler e la Superb Microvascular Imaging, utili per identificare le caratteristiche vascolari e guidare la gestione nei neonati ad alto rischio[190,191].Queste evidenze confermano e rafforzano la raccomandazione precedente sull'uso dell'eco-color-Doppler come metodica diagnostica non invasiva di scelta, integrata dalla RM e da tecniche di imaging avanzato nei casi complessi o ad alto rischio. L'impatto complessivo dei nuovi dati supporta la solidità della raccomandazione e ne conferma l'attualità, pur mantenendo un livello di evidenza moderato-basso [188], a causa della predominanza di case report, case series e studi retrospettivi.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nel caso di riscontro di un emangioma congenito con diagnosi prenatale, al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico e una adeguata gestione clinica, sono raccomandati un approccio multidisciplinare e una valutazione strumentale integrata, comprendente ecografia prenatale dettagliata (2D, Doppler, microvascular imaging), monitoraggio ecografico postnatale e RM nei casi complessi, rispetto al semplice follow-up ecografico mono-specialistico (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

Terapia degli emangiomi congeniti

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

QUESITO 4

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 4 sono stati individuati in letteratura tre case report che consideravano pazienti con emangiomi congeniti accompagnati da deficit funzionali o estetici gravi. In alcuni di questi particolare risalto viene fornito alle terapie poco invasive a cui poter ricorrere (in particolare endovascolari, oltre alle ben note terapie chirurgiche e laser terapiche) garantendo ottimi risultati sia a livello vascolare sia estetico-funzionale[173,180,192] (*Hua 2020; Kavecan 2019; Patel 2019*).

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

È stato eseguito un aggiornamento della letteratura atto a rispondere al quesito quattro. Sono stati individuati tre case series/report che consideravano pazienti con emangiomi congeniti. Questi ultimi hanno sottolineato l'esistenza di diversi approcci terapeutici possibile sia per la gestione farmacologica, sia di radiologia interventistica, rivolta alla gestione delle complicanze e del follow up dei pazienti con emangiomi congeniti [193-195]. Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato.

Vi è concordanza di outcome e validità della metodica. Le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti. I nuovi dati confermano solidità di evidenza e attualità di raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In un paziente con sospetto Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o possibili esiti estetici gravi è raccomandato un intervento attivo mediante tecniche interventiste (embolizzazione, chirurgia, laser terapia) al fine di garantire una miglior qualità di vita ed una risoluzione completa rispetto ad un semplice follow up osservazionale (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

EMANGIOENDOTELIOMA E TUFTED ANGIOMA

L'Emangioendotelioma Kaposiforme (KHE) e il Tufted Angioma (TA) sono tumori molto rari, con tipica insorgenza in età infantile, considerati due entità dello stesso spettro clinico-patologico. La loro presentazione è eterogenea e in particolare il KHE è potenzialmente associato a complicanze e difficoltà di gestione. Ha un comportamento borderline, caratterizzato da aggressività locale che può complicarsi con sintomi sistemici di cui il più grave è rappresentato dal Fenomeno di Kasabach-Merrit (KMP), una coagulopatia da consumo con trombocitopenia severa a rischio di vita. Il TA invece ha un decorso tendenzialmente benigno, raramente associato a KMP.

Molti esperti sostengono che essi facciano parte di uno stesso spettro neoplastico[196] .

PATOGENESI

L'eziopatogenesi, ad oggi, non è ancora perfettamente chiarita, è verosimilmente legata ad un'alterazione dei meccanismi di regolazione dell'angiogenesi e della linfogenesi; le cellule neoplastiche esprimono sia

markers dell'endotelio vascolare (CD31, CD 34, VEGFR-3) che dell'endotelio linfatico (D2-40-podoplanina, LYVE1 e PROX1) (Tab. 1).

Mutazioni del gene GNA14 e PIK3CA sono state evidenziate in alcuni pazienti con KHE.

EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME

EPIDEMIOLOGIA

L'Emangioendotelioma Kaposiforme è un raro tumore vascolare localmente aggressivo, con malignità intermedia e bassissimo potenziale metastatico. La sua incidenza e prevalenza sono stimate rispettivamente di 0.91 e 0,07/100000 bambini per anno[197], esse sono sottostimate, in quanto, le lesioni asintomatiche e piccole, sono talvolta classificate come varianti di emangioma infantile o di altri tumori vascolari. Il 90% dei casi si manifesta in bambini di età inferiore a 1 anno, circa il 50% delle lesioni cutanee sono presenti e diagnosticate alla nascita[198] con lieve predilezione nel sesso maschile. Non c'è predilezione di etnia[197].

CLINICA

Le manifestazioni cliniche sono variabili e dipendono principalmente dalla sede e dalla grandezza del tumore. La forma cutanea di KHE si presenta come una tumefazione vascolare rosso-bluastra, superficiale o profonda, di dimensioni variabili da pochi cm sino a coinvolgere un intero arto, dura e non comprimibile al tatto con margini maldefiniti[197]. Sedi di elezione sono le estremità (50% circa) prevalentemente a livello articolare, il tronco (29%), testa e collo (24%).

Le sedi extracutanee più frequentemente coinvolte sono il retroperitoneo e il mediastino, raramente gli organi interni, le ossa e le articolazioni[199]. Nei lattanti le localizzazioni cefaliche e retroperitoneale sono più comuni.

I KHEs, in base alla profondità delle lesioni sono stati classificati in:

-superficiali: lesioni che interessano il derma, il tessuto sottocutaneo e la fascia profonda;

-misti: lesioni cutanee che infiltrano muscoli, ossa, sedi intratoraciche e retroperitoneali;

-profondi: lesioni senza coinvolgimento cutaneo localizzate nel mediastino, retroperitoneo, organi interni, ossa e articolazioni (10%).

Sintomi generali possono essere riscontrati in funzione di specifiche localizzazioni e coinvolgimento/ compressione di strutture adiacenti.

DIAGNOSI

La diagnosi si basa sulla concordanza tra dati clinici, esami radiologici (ecodoppler ed RM) e conferma con esame istologico.

Gli esami di laboratorio (emocromo, PT, PTT, fibrionogeno, D dimero, FDP) sono indispensabili per la diagnosi e il monitoraggio del KMP.

Le principali diagnosi differenziali da prendere in considerazione sono: emangiomi infantili a rapido accrescimento, emangiomi congeniti, anomalia vascolare fibroadiposa, angiosarcoma, fibrosarcoma congenito, rabdomiosarcoma, tumore rabdoide, neuroblastoma.

PROGNOSI

I tumori piccoli (< 5 cm) sembrano avere prognosi migliore per il basso rischio di complicanze, quale il KMP. Il rischio di rapida crescita, lo sviluppo di sintomi sistemici e la prognosi infausta sono più frequenti nei pazienti di età inferiore a 5 anni. Le localizzazioni retroperitoneale e intratoraciche sono più a rischio di FKM.

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

Il FKM, riportato in circa la metà dei casi, è caratterizzato da coagulopatia da consumo

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

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

TUFTED ANGIOMA

EPIDEMIOLOGIA

Il TA è un tumore vascolare benigno che si manifesta nei primi 5 anni di vita, il 50% dei casi nel primo anno di vita. Non c'è predominanza di etnia, in alcuni studi è riportata una lieve predilezione per il sesso maschile[196].

Benché originariamente descritto nei giovani adulti, in realtà si verifica più comunemente in età prepuberale.

CLINICA

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

La localizzazione comune è agli arti, (56%), volto- collo (23%) con predilezione della regione mandibolare, tronco. La cute sovrastante può presentare ipertricosi e iperidrosi. È caratterizzato da una fase di crescita lenta, una fase di stabilizzazione, a cui fa seguito una regressione spontanea, parziale o completa, che avviene nei primi due anni di vita. Esistono tuttavia casi a decorso protratto. È necessario un attento follow-up soprattutto nella prima infanzia, per il rischio di complicanze quale il KMP.

Il TA Non mostra predilezioni di razza né di sesso. È congenito o acquisito con esordio generalmente entro i primi 5 anni di vita. Benché originariamente descritto nei giovani adulti, in realtà si verifica più comunemente in età prepuberale. La lesione tende a crescere lentamente per poi stabilizzarsi. La regressione spontanea è possibile e avviene nei primi due anni di vita. Esistono tuttavia casi a decorso protratto.

Sebbene non sia mai stata riportata la trasformazione maligna del tumore è necessario un attento

follow-up soprattutto nella prima infanzia, per il rischio di complicanze quale il FKM

DIAGNOSI

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

L'immunoistochimica è sovrapponibile a quella del KHE

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

PROGNOSI

La prognosi è migliore per i TA congeniti e per quelli che si manifestano nel primo anno di vita, per cui un approccio "wait and see" dovrebbe essere l'opzione iniziale. Una parziale o completa regressione spontanea è stata segnalate nel 61.54% dei casi di TA congeniti[196]. Gli esiti più comuni sono l'atrofia, le teleangectasie, le anomalie della pigmentazione.

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

FENOMENO DI KASABACH-MERRITT

Il 70% circa dei casi di Emangioendotelioma Kaposiforme (KHE) e il 10% dei casi di Tufted Angioma (TA) possono complicarsi con il Fenomeno di Kasabach- Merrit (KMP) una coagulopatia trombocitopenica life-threatening. La particolare struttura istologica di questi tumori può determinare l'adesione, il sequestro e l'attivazione delle piastrine a cui segue la coagulopatia da consumo. Clinicamente il KMP va sospettato se il tumore presenta una rapida crescita, se compare dolore e petecchie/ ecchimosi diffuse. Nel sospetto di KMP si impone il controllo di emocromo con conta piastrinica, il dosaggio del D-dimero e del fibrinogeno. La trombocitopenia può essere severa con valori di PLT inferiori a $50x10^9$/L, il fibrinogeno (< 1,6 g/L) significativamente diminuito, il d-dimero elevato (>0,5 microg/ ml) e i prodotti di degradazione della fibrina aumentati, il PT e il PTT normali o lievemente elevati. Possibile il riscontro di anemia secondaria ad emorragia intralesionale determinata dalla piastrinopenia e/o per l'emolisi dei globuli rossi nella struttura del tumore.

I fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di KMP includono: giovane età dei pazienti < ai 4,75 mesi (79% in pz di età inferiore ad 1 anno, 47% tra 1-5 anni), dimensione della lesione (75% nei pazienti con

tumori > di 5,35 cm^2), KHE misti con infiltrazione profonda (forme retroperitoneali), forme multifocali. In queste situazioni è suggerito intervento terapeutico precoce (embolizzazione, chirurgia ecc.).

TERAPIA

Il panorama terapeutico si è evoluto significativamente negli ultimi anni con il sirolimus che sta emergendo come terapia di prima linea sebbene la vincristina rimanga un trattamento consolidato ed efficace quando la chirurgia non possa essere radicale.

Spesso la scelta terapeutica dipende dalla presentazione clinica, dalla presenza del KMP e dell'esperienza del Centro. Raccomandata è la gestione multidisciplinare presso Centri di riferimento esperti in anomalie vascolari.

Evidenze recenti relative a Sirolimus documentano una efficacia elevata e duratura, riduzione della mortalità, vantaggio di somministrazione orale, modesti effetti avversi prevalentemente di tipo infettivo. Un'associazione con steroidi e/o TAE rendono la risposta più rapida ed efficace anche in forme molto aggressive.

Una valutazione più dettagliata dell'efficacia e comparazione tra corticosteroidi, vincristina e sirolimus oltre che dell'eventuale ricorso a scleroterapia transarteriosa (TAE) è di seguito riportata.

Per i TA superficiale è riportata in letteratura una terapia topica con sirolimus e tacrolimus topici.

QUESITO 1

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

Per i tumori vascolari aggressivi e/o maligni è sempre necessaria la diagnostica per immagini, in particolare quella di secondo livello, ai fini della valutazione dell'estensione di malattia, interessamento delle strutture anatomiche contigue e potenziali metastasi[16,17,19]

All'esame ecografico gli emangioendoteliomi kaposiformi (KHE) si presentano come lesioni ad ecostruttura disomogenamente iperecogena, margini sfumati, vascolarizzazione intensa ed eterogenea sostenuta da peduncoli vascolari profondi, interessamento multi-compartimentale e "stranding" nel tessuto

adiposo sottocutaneo adiacente o nei tessuti molli profondi (da linfedema reticolare) ed ispessimento cutaneo. Anche se l'ecografia può suggerire l'ipotesi di KHE, una diagnosi più specifica può essere ottenuta attraverso la RM che può meglio evidenziarne l'estensione e l'aspetto infiltrativo. Ryu riporta tre pattern morfologici distinti per il KHE: massa solida ben definita, massa solida centrale con aree infiltrative circostanti e lesione infiltrativa senza area solida centrale[199]. Ai fini della diagnosi differenziale con gli altri tumori vascolari e in particolare con gli emangiomi, oltre al pattern infiltrativo, gli altri reperti sono: variabilità di segnale in T1 (iso-iperintensità in T1) e soprattutto in T2 – disomogena iso-ipointensità o lieve iperintensità in T2 per depositi di emosiderina o matrice stromale ialina intralesionale –, eterogeneo enhancement dopo contrasto – verosimilmente in rapporto alla presenza di anomali vasi linfatici a pareti sottili intralesionali– e distruzione/rimodellamento dell'osso adiacente. Nelle sequenze in diffusione, le lesioni si presentano lievemente iperintense con basso valore di ADC.

Hu riporta che rispetto alle lesioni solitarie, i sottotipi infiltrativi diffusi dei KHE sono maggiormente associati al fenomeno di Kasabach-Merritt e a linfedema reticolare [200,201]

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Negli studi più recenti pubblicati sono emerse evidenze rilevanti per il corretto inquadramento diagnostico e la gestione del Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) nei pazienti pediatrici con emangioendotelioma kaposiforme (KHE). I dati confermano che le lesioni di grandi dimensioni (>6 cm), a localizzazione profonda o con coinvolgimento misto, presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare KMP. L'eco-color-Doppler si conferma come strumento utile per il monitoraggio precoce, mentre la RM, eventualmente integrata con modelli radiomici, consente una caratterizzazione dettagliata delle lesioni, permettendo di differenziare il KHE da altre anomalie vascolari o da FAVA e di definire l'estensione del coinvolgimento dei tessuti molli. Gli studi clinici evidenziano inoltre che un approccio terapeutico personalizzato, comprendente il sirolimus e procedure mirate quali l'embolizzazione, è supportato dall'integrazione della valutazione clinica, ecografica e mediante RM. L'embolizzazione associata al trattamento farmacologico sembra accelerare la risoluzione del KMP, senza determinare una significativa riduzione volumetrica del tumore. Le caratteristiche radiologiche, quali ipervascolarizzazione, eterogeneità

delle lesioni, enhancement infiltrativo e segni di osteolisi, risultano correlate al rischio di KMP e devono orientare il processo decisionale clinico. Queste nuove evidenze confermano e rafforzano le indicazioni precedenti, sottolineando l'importanza di un approccio multidisciplinare integrato, basato su imaging ecografico e RM, per la diagnosi precoce, la stratificazione del rischio e la gestione personalizzata dei pazienti[57,202-207].

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La RM, integrata dall'ecografia con valutazione del flusso, è indicata come metodica di imaging di scelta per l'inquadramento del KHE. Questo approccio consente di definire l'estensione della lesione, differenziare il KHE da altre anomalie vascolari o FAVA, identificare lesioni a rischio di KMP e guidare la gestione multidisciplinare personalizzata, inclusi interventi farmacologici o procedurali se necessari (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026

Nei pazienti con sospetto EEK/TE è sempre necessaria un'indagine istologica/molecolare rispetto alla sola valutazione clinico strumentale al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?

L' istologia e gli esami immunoistochimici restano il gold standard diagnostico.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito ci si è riferiti all'unico lavoro disponibile [208](Chuang) che suggerisce per la diagnosi di emangioendotelioma Kaposiforme l'impiego della radiomica degli ultrasuoni avendo mostrato una sensibilità del 81,82 %, una specificità del 77,42% e un'accuratezza del l'80,41 %.

NUOVA RACCOMANDAZIONE

L'esame istologico è il gold standard diagnostico. Qualora disponibile in centri di comprovata esperienza la radiomica per ultrasuoni potrebbe rappresentare un utile complemento diagnostico specie quando la biopsia è controindicata (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

TRATTAMENTO

QUESITO 2

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

Ad oggi non esiste un protocollo terapeutico approvato.

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito tre sono stati individuati in letteratura quattro articoli: una consensus, due metanalisi e una review retrospettiva (*Drolet 2013; Liu 2016; Liu 2016 (1); Schmid 2018*) [209-212].

Il trattamento con steroide sistemico (prednisone 2 mg/Kg/die per os o metilprednisolone 1,6 mg/kg/die e.v.), nella consensus del 2013, era indicato come prima linea di trattamento per i pazienti affetti da KHE/TA senza KMP, in accrescimento o sintomatici, l'associazione steroide - vincristina come terapia di prima linea per il trattamento del KHE associato a KMP[209].

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

Sebbenea terapia con steroide sistemico, per anni sia stata usata e considerata di prima linea nel trattamento di KHE/TA, ma sono stati descritti casi in cui si ha avuto scarsa risposta in monoterapia, recidive alla sospensione o addirittura resistenza ad esso[211,214]. La vincristina era considerata un'ottima scelta terapeutica in questi casi.

Nella metanalisi di LIU 2016, la vincristina veniva comparata (0,05 mg/kg e.v. settimana) oltre che allo steroide ad altre terapie (interferon α, radioterapia, embolizzazione, aspirina/ticlopidina e sirolimus) nei pazienti affetti da KEH/TA con /senza KMP. Risultava relativamente più efficace, dava minori effetti

collaterali e migliori outcomes rispetto allo steroide sistemico (prednisone 2 mg/Kg/die per os o metilprednisolone 1,6 mg/kg/die e.v.), per cui poteva essere considerata farmaco di prima scelta. I migliori risultati si avevano per i pazienti < 3 a nei quali si osservavano meno complicanze rispetto ai pazienti più grandi, supportando con forte evidenza la necessità di iniziare la terapia precocemente[210].

Nella review retrospettiva di Schmid del 2018, veniva analizzato l'effetto dello steroide e vincristina sulla riduzione della massa e fenomeno KMP in monoterapia o in combinazione. La vincristina dava migliori risultati sia sulla riduzione della massa che sul KMP[212].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica più recente è stato selezionato l'RCT di Yao in cui veniva valutata e comparata l'efficacia dello Steroide sistemico ad alto dosaggio e della Vincristina in monoterapia (Metilprednisolone 4 mg/kg/die e.v gradualmente ridotto dopo 4-6 settimane, Vincristina 0,05 mg/kg settimana per 4 somministrazioni, poi una volta al mese per 6 mesi) considerando come parametri il valore delle piastrine, fibrinogeno, dimensione, struttura e aspetto del tumore[213]. Gli autori concludevano che gli effetti terapeutici della Vincristina sulla conta piastrinica, ipofibrinogenemia e miglioramento del tumore erano significativamente migliori di quelli dello Steroide sistemico, pertanto, veniva proposta la Vincristina come farmaco di prima scelta nel trattamento KHE/TA.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Il trattamento con Vincristina e Steroide nei pazienti con KHE non operabile con o meno KMP è raccomandato (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-).

QUESITO 3

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito tre sono stati individuati in letteratura sei articoli (*Adams 2016; Ji 2017; Wang 2018; Schmid 2018; Wang 2019; Ji 2020*) [199,197,212,215-217].

Nell' ultimo decennio sono stati pubblicati numerosi casi di pazienti affetti da KHE trattati con sirolimus. La dose utilizzata di 0,8 mg/m2/dose 2 volte al giorno mantenendo i livelli ematici tra 8-15 ng/ml. il sirolimus si è dimostrato efficace e sicuro nei pazienti con KHE progressivo, sintomatico, con crescita drammatica, compromissione funzionale, e/o presenza di KMP (40% già trattati con altri farmaci con risposta insufficiente)[199]. Lo steroide veniva associato in presenza di KMP o sintomi da compressione e sospeso gradualmente dopo una media 7,2 settimane. La terapia veniva proseguita con il solo sirolimus. Non veniva riscontrata significativa differenza tra quelli trattati con steroide + sirolimus rispetto a quelli trattati con il solo sirolimus.

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

Nella review di Schmid il sirolimus confrontato allo steroide (oltre che alla vincristina e interferon alfa) dava una migliore risposta sia sul FKM che sulla riduzione della massa[212].

Nel lavoro di Wang del 2019 pazienti con KMP con e senza KMP già trattati con altri farmaci (steroide, vincristina, propranololo, interferone e scleroterapia) che non avevano risposto o presentato recidive venivano trattati con solo sirolimus con risposta efficace e scarsi effetti collaterali[217]. L'associazione sirolimus + steroide è considerata, nella review di JI 2020, prima linea di trattamento nei pazienti affetti da KHE con KMP, più efficace rispetto alla monoterapia nelle forme severe di FKM[197]. Al momento però mancano studi prospettici randomizzati per definire l'associazione sirolimus + steroide trattamento di prima scelta. Il sirolimus risulta comunque efficace anche utilizzato in monoterapia e l'inserimento dello steroide va valutata caso per caso.

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica più recente sono stati individuati 6 articoli che rafforzano le precedenti evidenze, documentando la tendenza all'uso degli inibitori di mTOR, in particolare il Sirolimus che ha dimostrato tassi di risposta clinica e radiologica estremamente elevati, spesso superiori al 80-90%. Una revisione sistematica su 327 pazienti ha confermato che il 96,3% dei soggetti ha avuto esiti positivi (miglioramento dei sintomi, delle dimensioni del tumore e dei parametri di laboratorio)[218] .Al contrario, i Corticosteroidi in monoterapia presentano tassi di risposta bassi (13-26%) e sono gravati da significativi effetti collaterali a lungo termine.

Studi di coorte multicentrici non hanno rilevato differenze significative nei tassi di risposta globale o nella durata della risposta a 6 mesi tra Sirolimus e Vincristina. Sebbene la Vincristina possa indurre una risposta radiologica più rapida nei primi 3 mesi (72,7% vs 20%), tale vantaggio non si traduce in esiti migliori a lungo termine [219]. Il Sirolimus offre il vantaggio di una somministrazione orale. Per i pazienti con KMP, la combinazione di Sirolimus e Prednisolone è risultata superiore al Sirolimus in monoterapia. La terapia combinata accelera significativamente la normalizzazione del conteggio piastrinico entro le prime 4 settimane (94,6% vs 66,7%), riduce il tasso di rebound del KMP e l'incidenza di sequele a lungo termine, come il dolore cronico e la limitazione funzionale[220].

In presenza di KMP o complicazioni gravi, è raccomandato un regime ad alto dosaggio (livelli target ematici di 10-15 ng/mL)[221] .

Per i pazienti senza KMP, il Sirolimus a basso dosaggio, mantenendo livello ematico di 5-8 ng/mL si è dimostrato non inferiore al regime ad alto dosaggio in termini di efficacia a 12 mesi. Il basso dosaggio è associato a una minore incidenza di eventi avversi respiratori, cutanei e mucosali, una migliore tollerabilità a lungo termine [222,223].

Il trattamento deve essere individualizzato, ma evidenze suggeriscono che una durata inferiore ai 18 mesi aumenti significativamente il rischio di recidiva del tumore, specialmente nelle lesioni di tipo misto.

Il Sirolimus può essere considerato terapia di prima scelta per i pazienti con KHE in progressione o non asportabili. Nei casi complicati da KMP, la combinazione iniziale con un breve ciclo di Prednisolone è fortemente raccomandata per ottenere una risposta ematologica rapida.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 4

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito tre sono stati individuati in letteratura tre articoli (*Zhang 2019; Burleigh 2018; Ji 2020*) [224,225,197].

L'eterogeneità clinica di EEK e TA giustifica la necessità di individuare un percorso terapeutico meno invasivo, rispetto ai farmaci sistemici citati in precedenza, per le forme superficiali o circoscritte, dove la chirurgia non è indicata, che presentino progressione e/o invasività superficiale. Il rischio evolutivo del wait and see di tali lesioni è comunque verso esiti sclero atrofico. Il Tacrolimus 0,1% unguento applicato 2 volte al giorno su lesioni KHE/TA superficiali rappresenta una terapia efficace e sicura (applicato per 12 mesi). L'esito è riduzione di edema ed esiti fibrosi[102]. Il razionale dell'utilizzo è rappresentato da attività inibitoria su fattori angiogenetici tra cui il VEGF, fibroblast growth factor e IL6.

Il profilo di sicurezza dell'inibitore topico della calcineurina e l'efficacia anche nel paziente pediatrico è comprovata per le patologie infiammatorie ad evoluzione fibrotica[103].

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica più recente sono stati individuati tre articoli a rafforzare la raccomandazione.

Per il trattamento del TA e del KHE in forma superficiale, l'impiego di terapie topiche con Tacrolimus o Sirolimus rappresenta un'alternativa terapeutica promettente rispetto alla semplice osservazione ("wait and see"), specialmente in presenza di sintomi o progressione della lesione.

Sebbene alcune lesioni di KHE possano mostrare una crescita lenta o rimanere stabili, molte tendono a espandersi progressivamente prima del trattamento. Pertanto, l'avvio di una terapia farmacologica minimamente invasiva è auspicabile per limitare la crescita e gestire i sintomi senza i rischi sistemici dei trattamenti orali.

Il recente RCT multicentrico di Zhou ha dimostrato che il Tacrolimus unguento è efficace nel trattamento del TA superficiale. L'unguento allo 0,1% applicato due volte al giorno ha mostrato risultati significativamente migliore rispetto allo 0,03% in termini di riduzione delle dimensioni (72,2% vs 33,3% del gruppo trattato con concentrazione più bassa) e miglioramento del colore a 12 e 24 mesi[226] .

Il Sirolimus topico è stato studiato sia in trial clinici randomizzati che in case series, mostrando benefici sulla riduzione della massa tumorale.

Nonostante un trial di fase II con Sirolimus gel alla concentrazione 0,2% vs 0,4% vs placebo non abbia dimostrato una superiorità statistica nel punteggio di miglioramento globale rispetto al placebo a 12 settimane, le analisi secondarie hanno confermato che il gel di Sirolimus allo 0,4% riduce significativamente le dimensioni della lesione (p=0,031) [227].

In una serie di 15 bambini con KHE superficiale, l'applicazione di Sirolimus allo 0,1% ha prodotto un miglioramento clinico nell'87% dei casi entro 1-2 mesi, con una riduzione evidente dell'indurimento e dell'attenuazione del colore e del dolore[228].

Gli effetti collaterali sono locali e includono dermatite irritativa da contatto, bruciore, prurito nel sito di applicazione.

I pazienti trattati con Sirolimus topico devono essere monitorizzati con attenzione, in caso di evoluzione verso malattia aggressiva, è necessario passare tempestivamente alla terapia sistemica.

Il Tacrolimus 0,1% unguento e il Sirolimus 0,1%-0,4% (gel o unguento) rappresentano le opzioni più supportate dalle evidenze correnti.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

È indicato il trattamento topico con Tacrolimus e Sirolimus per TA/KHE superficiali rispetto alla semplice osservazione (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 5 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026) SU KHE PROFONDO

Nei pazienti pediatrici con KHE, la localizzazione profonda del tumore rispetto alla localizzazione superficiale è associata a prognosi più sfavorevole, maggiore incidenza di KMP?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito cinque sono stati individuati in letteratura quattro articoli (*Ji 2018; Zhou 2023; Huo 2023; Li 2024*)[229-232].

I KHEs in base alla profondità delle lesioni sono stati classificati in:

-superficiali, lesioni che interessano il derma, il tessuto sottocutaneo e la fascia profonda;

-misti, lesioni cutanee che infiltrano muscoli, ossa, sedi intratoraciche e retroperitoneali;

-profondi, lesioni non cutanee localizzate nel mediastino, retroperitoneo, organi interni, ossa e articolazioni.

La morfologia correlata all'età del paziente, alla sede, alle dimensioni del tumore e al valore delle PLT è stata utilizzata nella valutazione del rischio di KMP.

Le lesioni miste presentano un rischio quattro volte superiore alle superficiali.

I KHEs localizzati nel mediastino e nel retroperitoneo si associano tutte al KMP[229].

Considerando come cutoff l'età < 4,75 mesi e le dimensioni >5,35 cm il rischio di KMP aumenta significativamente. Con l'analisi multivariata il rischio aumenta di 2,428 per i KHEs misti e 4,006 per i profondi rispetto ai superficiali[230].

Il valore delle piastrine, comparato alla morfologia, è stato utilizzato per definire il livello di rischio KMP e le scelte terapeutiche:

- basso rischio: lesioni superficiali o miste con piastrine normali;
- alto rischio: lesioni miste e profonde con piastrine < 100.000 ma ≥30.000;
- altissimo rischio lesioni miste e profonde con piastrine < 30.000.

La localizzazione profonda del KHE determina un più alto rischio di KMP, rapportandola al valore delle piastrine, permette con la stratificazione del rischio un intervento terapeutico tempestivo, efficace, individuale e sequenziale, riducendo la mortalità e morbilità[231,232].

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti pediatrici con KHE la localizzazione profonda del tumore rispetto alla localizzazione superficiale è associata a prognosi più sfavorevole e maggiore incidenza di KMP (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 6 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026) SU SCLEROEMBOLIZZAZIONE

Nei pazienti con KHE inoperabile, la sclero-embolizzazione, rispetto alla sola terapia medica sistemica, è più efficace nel ridurre la massa tumorale e nel controllare la coagulopatia (Fenomeno di Kasabach-Merritt)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito sei sono stati individuati in letteratura quattro articoli (*Wang 2014; Brill 2021; Chuan-gaoYin 2023; Junming Huo 2023*). [202,231,233,234].

Poiché la resezione chirurgica è spesso impraticabile o associata a un'alta mortalità, la gestione si concentra sulla terapia medica e interventistica. Le evidenze indicano che la sclero-embolizzazione

(TAE/TACE a base di copolimero di etilene- vinil- alcol, particelle, miscela di bleomicina, olio iodato e desametasone) se utilizzata in associazione alla terapia medica sistemica, offre una risoluzione significativamente più rapida della coagulopatia rispetto alla sola farmacoterapia. In particolare, uno studio comparativo ha dimostrato che i pazienti trattati con la combinazione di Embolizzazione Transarteriosa e Sirolimus raggiungono la normalizzazione dei livelli piastrinici (>150 ×10 ^{3}/ microgr/L) in un tempo mediano di 7-14 giorni, a fronte dei 3 mesi necessari con il solo Sirolimus. [234,202](*Wang 2014; Brill 2021).* Questo approccio è particolarmente prezioso nei neonati e nei casi critici, dove è necessario un intervento tempestivo per prevenire emorragie fatali. Nei neonati con KMP, l'embolizzazione arteriosa (con una miscela di bleomicina, olio iodato e desametasone) ha mostrato un tasso di efficacia del 64,3% [234].

Per quanto riguarda la riduzione della massa tumorale, i dati mostrano un quadro più complesso.

La risposta a lungo termine, sei e dodici mesi, del tumore primitivo valutata tramite RMN non mostra differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con terapia combinata (embolizzazione + Sirolimus) e quelli trattati con solo Sirolimus. Entrambi i regimi portano a una risposta parziale o completa nella maggior parte dei casi [202].

Tuttavia, studi focalizzati sulla combinazione TACE e Sirolimus hanno riportato una riduzione drastica del volume tumorale (da una mediana di 49,0 a 7,0 cm^3 a sei mesi), suggerendo un'elevata efficacia locale della combinazione [231,233].

Un vantaggio potenziale dell'embolizzazione è la prevenzione delle recidive dopo la sospensione del Sirolimus; nello studio di coorte di Brill non si sono verificate recidive nel gruppo con embolizzazione, rispetto a un tasso del 33% nel gruppo trattato con solo Sirolimus.

La sclero-embolizzazione in monoterapia è associata a un alto rischio di recidiva entro pochi mesi, pertanto, l'approccio raccomandato per il KHE inoperabile con KMP è la **terapia combinata**: l'embolizzazione arteriosa stabilizza rapidamente i parametri ematologici e la terapia sistemica (Sirolimus o Vincristina) mantiene la risposta e previene le recidive.

NUOVA RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti con KHE inoperabile e critici, la sclero-embolizzazione è più efficace nel ridurre la massa tumorale e nel controllare la coagulopatia KMP rispetto alla sola terapia medica sistemica (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

QUESITO 7 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026) SIROLIMUS VS VINCRISTINA

Nei pazienti con KHE complicato da KMP, il trattamento con Sirolimus, con o senza corticosteroidi, rispetto a Vincristina, con o senza corticosteroidi, è sufficiente a controllare la coagulopatia e a migliorare l'outcome clinico (qualità di vita e necessità di interventi chirurgici secondari)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito sette sono stati individuati in letteratura otto articoli *(Ji 2017; Peng 2019; Wang 2019; Freixo 2020; Maza-Morales 2023; Zhou 2023; Tan 2025; Gasparella 2026*)[199,217,218,230,236-238].

Il Sirolimus ha dimostrato una efficacia superiore nel normalizzare la coagulopatia associata al KMP rispetto ai trattamenti tradizionali.

Studi recenti confermano che il Sirolimus porta alla normalizzazione dei parametri ematologici nel 93-100% dei pazienti, mentre la Vincristina mostra tassi di risposta inferiori, stimati tra il 72% e l'82% [237,218,236,235](*Tan 2025, Maza-Morales 2023, Freixo 2020, Peng 2019).*

Il Sirolimus può indurre un miglioramento clinico abbastanza rapido con stabilizzazione della conta piastrinica in mediamente 14 giorni (range 6-26 giorni), mentre i livelli di fibrinogeno tendono a normalizzarsi in circa 5 settimane.

Sebbene possa essere efficace in monoterapia, la letteratura suggerisce che la combinazione a breve termine con Corticosteroidi sia particolarmente indicata per i casi di KMP ad alto rischio o con sintomi

gravi. Questa associazione sembra avere un effetto additivo o sinergico, accelerando la stabilizzazione ematologica iniziale e il controllo dei sintomi compressivi, senza tuttavia accelerare l'involuzione tumorale a lungo termine rispetto al solo Sirolimus [237].

Il Sirolimus è in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti, riducendo significativamente il dolore cronico e le funzioni muscolo-scheletriche compromesse dall'infiltrazione tumorale [217].

E' altamente efficace nel ridurre il volume del tumore, con una riduzione superiore al 75% ottenuta in circa il 46% dei pazienti dopo 6 mesi e nel 71% dopo 12 mesi di terapia [199]

E' inoltre documentata una riduzione inferiore al 2% della mortalità nei pz con KHE e KMP complicati [218,230].

Il passaggio al Sirolimus è raccomandato nei pazienti resistenti alla Vincristina o ai Corticosteroidi, per i quali ha dimostrato risposte eccellenti. E' generalmente ben tollerato ed ha un profilo di sicurezza elevato nei bambini, sebbene richieda un monitoraggio attento dei livelli ematici (target 5-15 ng/mL). A causa del rischio di infezioni opportunistiche, è spesso raccomandata la profilassi con trimetoprim-sulfametossazolo.

In conclusione, le evidenze correnti supportano fortemente il Sirolimus come opzione di prima linea in combinazione iniziale con corticosteroidi per i pazienti con KHE complicato da KMP, essendo più efficace della Vincristina nel controllare rapidamente la coagulopatia, migliorare la funzionalità clinica e ridurre la massa tumorale [222,238].

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti con KHE complicato da fenomeno di Kasabach-Merritt il trattamento con Sirolimus, con o senza corticosteroidi, è sufficiente a controllare la coagulopatia e a migliorare l'outcome clinico rispetto a Vincristina, con o senza corticosteroidi (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

BIBLIOGRAFIA

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies. https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVAUpdatedflowdiagram_03152025_copyright_3.21.25.pdf

2. Haggstrom, A. N. et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. J. Pediatr. 150, 291–294 (2007).

3. Drolet, B. A. & Frieden, I. J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: Does hypoxia connect the dots? Archives of Dermatology 146, 1295–1299 (2010).

4. Greenberger, S. & Bischoff, J. Pathogenesis of infantile haemangioma. British Journal of Dermatology 169, 12–19 (2013).

5. Léauté-Labrèze, C., Prey, S. & Ezzedine, K. Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 25, 1245–1253 (2011).

6. Maguiness, S. M., Hoffman, W. Y., McCalmont, T. H. & Frieden, I. J. Early white discoloration of infantile hemangioma: A sign of impending ulceration. Arch. Dermatol. 146, 1235–1239 (2010).

7. Garzon, M. C. et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. J. Pediatr. 178, 24-33.e2 (2016).

8. Canty, K. M., Horii, K. A., Ahmad, H., Lowe, L. H. & Nopper, A. J. Multiple cutaneous and hepatic hemangiomas in infants. South. Med. J. 107, 159–164 (2014).

9. Hsi Dickie, B., Fishman, S. J. & Azizkhan, R. G. Hepatic vascular tumors. Semin. Pediatr. Surg. 23, 168–172 (2014).

10. Baselga, E. et al. Efficacy of propranolol between 6 and 12 months of age in high-risk infantile hemangioma. Pediatrics 142, (2018).

11. Léauté-Labrèze, C., Harper, J. I. & Hoeger, P. H. Infantile haemangioma. The Lancet 390, 85–94 (2017).

12. Krowchuk, D. P. et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. Pediatrics 143, (2019).

13. Léauté-Labrèze, C. et al. The infantile hemangioma referral score: A validated tool for physicians. Pediatrics 145, (2020).

14. Ezeh UC, Tesema N, Hasnie S, Ben-Dov T, Gallant SC, Gaffey MM, Blei F, April MM. Diagnostic Techniques for Infantile Subglottic Hemangiomas: A Scoping Review. Laryngoscope 135:1287-1294 (2025)

15. Corbeddu M, Meucci D, Diociaiuti A, Giancristoforo S, Rotunno R, Gonfiantini MV, Trozzi M, Bottero S, El Hachem M. Management of Upper Airway Infantile Hemangiomas: Experience of One Italian Multidisciplinary Center. Front Pediatr. 9:717232 (2021)

16. Green, J. R., Resnick, S. A., Restrepo, R. & Lee, E. Y. Spectrum of Imaging Manifestations of Vascular Malformations and Tumors Beyond Childhood: What General Radiologists Need to Know. Radiologic Clinics of North America 58, 583–601 (2020).

17. Wildgruber, M., Sadick, M., Müller-Wille, R. & Wohlgemuth, W. A. Vascular tumors in infants and adolescents. Insights into Imaging 10, 30–30 (2019).

18. Johnson, C. M. & Navarro, O. M. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors. Pediatr. Radiol. 47, 1184–1195 (2017).

19. Esposito, F. et al. Classification and ultrasound findings of vascular anomalies in pediatric age: the essential. Journal of Ultrasound 22, 13–25 (2019).

20. Jamshidian-Tehrani, M. et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Infantile Periocular Hemangioma Treated With Oral Propranolol. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 35, 484–486 (2019).

21. Weber, F. C. et al. Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 102, 61–66 (2017).

22. Rotter, A. et al. Ultrasonography as an objective tool for assessment of infantile hemangioma treatment with propranolol. Int. J. Dermatol. 56, 190–194 (2017).

23. Tekes, A. et al. S.E. Mitchell Vascular Anomalies Flow Chart (SEMVAFC): A visual pathway combining clinical and imaging findings for classification of soft-tissue vascular anomalies. Clinical Radiology 69, 443–457 (2014).

24. Ballah, D. et al. Vascular Anomalies: What They Are, How to Diagnose Them, and How to Treat Them. Current Problems in Diagnostic Radiology 40, 233–247 (2011).

25. Gong, X. et al. Conventional ultrasonography and elastography for the diagnosis of congenital and infantile hemangiomas. J. Dermatol. 47, 527–533 (2020).

26. Fernández, I. S. et al. Ultrasound Elastography Images in Vascular Anomalies. J. Ultrasound Med. 38, 2225–2231 (2019).

27. Tomà, P. et al. Up-to-date imaging review of paediatric soft tissue vascular masses, focusing on sonography. Radiol. Medica 124, 935–945 (2019).

28. Parapatt GK, Oranges T, Paolantonio G, Ravà L, Giancristoforo S, Diociaiuti A, El Hachem M, Rollo M. Color Doppler Evaluation of Arterial Resistive Index in Infantile Hemangioma: A Useful Parameter to Monitor the Response to Oral Propranolol? Front Pediatr. 9:718135 (2021).

29. Börjesson C, Malloizel-Delaunay J, Onnis G, Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I. Value of Doppler ultrasound scans in deciding whether to treat infantile haemangioma with oral propranolol. Ann Dermatol Venereol. 148:233-237 (202)1.

30. McNab M, García C, Tabak D, Aranibar L, Castro A, Wortsman X. Subclinical Ultrasound Characteristics of Infantile Hemangiomas That May Potentially Affect Involution. J Ultrasound Med. 40:1125-1130 (2021).

31. Bardo DME, Gill AE, Iyer RS, Chan SS, Cooper ML, Dasgupta RA, Guimaraes CV, Hammer MR, Krowchuk DP, Levin TL, Liang MG, Meyers ML, Samet JD, Sammer MBK, Schooler GR, Squires JH, Sura AS, Trout AT, Pruthi S. ACR Appropriateness Criteria® Soft Tissue Vascular Anomalies: Vascular Malformations and Infantile Vascular Tumors (Non-CNS)-Child. Expert Panel on Pediatric Imaging; J Am Coll Radiol.;21:S310-S325 (2024).

32. Inarejos Clemente EJ, Diaz Leyva J, Karakas SP, Duarte AM, Mas TR, Restrepo R. Radiologic and Clinical Features of Infantile Hemangioma: Potential Pitfalls and Differential Diagnosis. Radiographics 43:e230064 (2023).

33. Kitami M, Saito M, Aoki H. Diffusion-weighted Imaging as a "Gatekeeper" Sequence in the Evaluation of Clinically Diagnosed "Infantile Hemangioma". Radiographics. 2024 Apr;44(4):e240041.

34. Iacobas, I. et al. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring. J. Pediatr. 203, 294-300.e2 (2018).

35. Xu, M. et al. The value of clinical and ultrasound features for the diagnosis of infantile hepatic hemangioma: Comparison with contrast-enhanced CT/MRI. Clin. Imaging 51, 311–317 (2018).

36. El-Ali, A. M. et al. Contrast-Enhanced Ultrasound of Congenital and Infantile Hemangiomas: Preliminary Results From a Case Series. Am. J. Roentgenol. 214, 658–664 (2020).

37. Zavras, N., Dimopoulou, A., Machairas, N., Paspala, A. & Vaos, G. Infantile hepatic hemangioma: current state of the art, controversies, and perspectives. European Journal of Pediatrics 179, (2020).

38. Ji Y, Chen S, Yang K, Xiang B, Jiang X, Xu X, Li L, Qiu T, Zhou J, Dai S, Zhang X, Lu G, Kong F, Yang G, Qiu Q. Screening for infantile hepatic hemangioma in patients with cutaneous infantile hemangioma: A multicenter prospective study. J Am Acad Dermatol 84:1378-1384 (2021).

39. Mahon C, McHugh K, Alband N, Rampling D, Sebire N, Williamson E, Glover M, Kinsler VA. Routine liver ultrasound screening does not alter clinical management in a cohort study of multiple cutaneous infantile haemangioma. Br J Dermatol 184:340-341 (2021).

40. Rutten C, Ackermann O, Lambert V, Durand P, Gonzales E, Kreindel TG, Guérin F, Franchi-Abella S. Pediatric hepatic hemangiomas: spectrum and prognostic significance of initial ultrasound findings. Pediatr Radiol 53:2446-2457 (2023).

41. Shah, S. S. et al. Scalp congenital hemangioma with associated high-output cardiac failure in a premature infant: Case report and review of literature. Interv. Neuroradiol. 23, 102–106 (2017).

42. Lewis, D., Hachey, K., Fitzgerald, S. & Vaidya, R. Rapidly involuting congenital haemangioma of the liver. BMJ Case Rep. 2018, bcr-2018-224337 (2018).

43. Waelti, S. L. et al. Ultrasound findings in rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) — beware of venous ectasia and venous lakes. Pediatr. Radiol. 48, 586–593 (2018).

44. Liao M, He B, Xiao Z, Wang L, Chen Y, Liu X, Shu S, Shang N. Prenatal ultrasound evaluation of fetal cutaneous hemangioma and related complications. J Matern Fetal Neonatal Med 36:2157257 (2023).

45. Li Z, Wu Z, Dong Y, Yuan X, Zhang D. Diffuse infantile hepatic hemangioma successfully treated with propranolol orally: a case report and literature review. Front Oncol 14:1336742 (2024).

46. Albanese, G. et al. Orbital infantile haemangioma: radiological features and treatment–case series and literature review. Orbit (London) 38, 67–71 (2019).

47. Rotter, A., Samorano, L. P., Rivitti-Machado, M. C., Oliveira, Z. N. P. & Gontijo, B. PHACE syndrome: Clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. Anais Brasileiros de Dermatologia 93, 405–411 (2018).

48. Subiabre-Ferrer, D., García-Rabasco, A., Correa-González, N., Ortiz-Salvador, J. M. & Barreda-Solana, M. Role of Magnetic Resonance Image in Children with Lumbosacral and Perineal Hemangiomas: Case Reports and Review of the Literature. Actas Dermosifiliogr. 110, (2018).

49. Proisy M, Powell J, McCuaig C, Jalbout RE, Lapierre C, Dubois J. PHACES Syndrome and Associated Anomalies: Risk Associated With Small and Large Facial Hemangiomas. AJR Am J Roentgenol 217:507-514 (2021).

50. Wiśniewski K, Tyfa Z, Reorowicz P, Brandel MG, Adel T, Obidowski D, Jóźwik K, Levy ML. Numerical flow experiment for assessing predictors for cerebrovascular accidents in patients with

PHACES syndrome. Sci Rep 14:5161 (2024).

51. Lamotte M, Paris C, Euvrard E, Pomero E, Schwartz C, Vené Y, Aubin F, Puzenat E. Long-term follow-up of patients with extensive segmental infantile hemangioma of the cervical or facial region: A French single-center prospective study. Arch Pediatr 30:366-371 (2023).

52. Ding, A. A., Gong, X., Li, J. & Xiong, P. Role of ultrasound in diagnosis and differential diagnosis of deep infantile hemangioma and venous malformation. J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. 7, 715–723 (2019).

53. Zaltsberg, G. S. et al. Soft Tissue Lesions With High Vascular Density on Sonography in Pediatric Patients: Beyond Hemangiomas. Can. Assoc. Radiol. J. 084653711989953 (2020). doi:10.1177/0846537119899539

54. Saito, M., Kitami, M. & Takase, K. Usefulness of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Using Apparent Diffusion Coefficient Values for Diagnosis of Infantile Hemangioma. J. Comput. Assist. Tomogr. 43, 563–567 (2019).

55. Kralik, S. F. et al. Orbital infantile hemangioma and rhabdomyosarcoma in children: differentiation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. J. AAPOS 22, 27–31 (2018).

56. Marcelin C, Dubois J, Kokta V, Giroux MF, Danino MA, Mottard S, Soulez G. Soft tissue vascular tumor-like lesions in adults: imaging and pathological analysis pitfalls per ISSVA classification. Insights Imaging 15:135 (2024).

57. Ding Y, Wang Z, Xu P, Ma Y, Yao W, Li K, Gong Y. MRI-based radiomics in distinguishing Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) and fibro-adipose vascular anomaly (FAVA) in extremities: A preliminary retrospective study. J Pediatr Surg 57:1228-1234 (2022).

58. Sarioglu FC, Sarioglu O, Guleryuz H, Ozer E, Ince D, Olgun HN. MRI-based texture analysis for differentiating pediatric craniofacial rhabdomyosarcoma from infantile hemangioma. Eur Radiol 30:5227-5236 (2020).

59. Li JL, Liu HJ, Cui YH, Lin XF, Guo Y, Zheng ZJ, Rajiah P, Saboo S. Mediastinal hemangiomas: Spectrum of CT and MRI findings - retrospective case series study and systematic review of the literature. Eur J Radiol 126:108905 (2020).

60. Green JR, Resnick SA, Restrepo R, Lee EY. Spectrum of imaging manifestations of vascular malformations and tumors beyond childhood: what general radiologists need to know. Radiol Clin North Am 58:583-601 (2020).

61. Wang MX, Kamel S, Elsayes KM, Guillerman RP, Habiba A, Heng L, Revzin M, Mellnick V, Iacobas I, Chau A. Vascular Anomaly Syndromes in the ISSVA Classification System: Imaging Findings and Role of Interventional Radiology in Management. Radiographics 42:1598-1620 (2022).

62. CDE., F. WHO classification of tumours editorial board: soft tissue and bone tumors, 5th edition, vol 3. International Agency for Research on Cancer, Lyon; 2020. New WHO classification of soft tissue tumors includes molecular characterization of rare subgroups.

63. Friel, N. A., Rothenberg, A. C. & Weiss, K. Pseudomyogenic Hemangioendothelioma of Bone Initially Managed as Slipped Capital Femoral Epiphysis: A Case Report. J. Cancer Ther. 05, 363–368 (2014).

64. Semkova, K. et al. Poikilodermatous plaque-like hemangioma: Case series of a newly defined entity. J. Am. Acad. Dermatol. 81, 1257–1270 (2019).e

65. Sugita, S. et al. Diagnostic utility of FOSB immunohistochemistry in pseudomyogenic hemangioendothelioma and its histological mimics. Diagn. Pathol. 11, (2016).

66. Hung, Y. P., Fletcher, C. D. M. & Hornick, J. L. FOSB is a useful diagnostic marker for pseudomyogenic hemangioendothelioma. Am. J. Surg. Pathol. 41, 596–606 (2017).

67. Ortins-Pina, A. et al. FOSB immunoreactivity in endothelia of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia). J. Cutan. Pathol. 45, 395–402 (2018).

68. Fraga-Guedes, C. et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. Breast Cancer Res. Treat. 151, 131–140 (2015).

69. Udager, A. M., Ishikawa, M. K., Lucas, D. R., McHugh, J. B. & Patel, R. M. MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: practical considerations based on a single institutional experience. Pathology 48, 697–704 (2016).

70. Doyle, L. A., Fletcher, C. D. M. & Hornick, J. L. Nuclear expression of CAMTA1 distinguishes epithelioid hemangioendothelioma from histologic mimics. Am. J. Surg. Pathol. 40, 94–102 (2016).

71. Dermawan JK, Azzato EM, Billings SD, Fritchie KJ, Aubert S, Bahrami A, Barisella M, Baumhoer D, Blum V, Bode B, Aesif SW, Bovée JVMG, Dickson BC, van den Hout M, Lucas DR, Moch H, Oaxaca G, Righi A, Sciot R, Sumathi V, Yoshida A, Rubin BP. YAP1-TFE3-fused hemangioendothelioma: a multi-institutional clinicopathologic study of 24 genetically-confirmed cases. Mod Pathol 34:2211-2221 (2021).

72. Tabish N, Monaco SE. Epithelioid Vascular Lesions: The Differential Diagnosis and Approach in Cytology and Small Biopsies. Adv Anat Pathol Nov 29:389-400 (2022).

73. Alaggio R, et al. Soft tuissue and bone tumours: vascular tumours. In WHO classification of tumours Editorial Board. Pediatric tumours. Lyon (France): International Agency for Research on cancer; (WHO classification of tumours series V° Edition; Vol. 7) 2022. http://publications.iarc.fr/608.

74. Cammareri C, Beltzung F, Michal M, Vanhersecke L, Coindre JM, Velasco V, Le Loarer F, Vergier B, Perret R. PRAME immunohistochemistry in soft tissue tumors and mimics: a study of 350 cases highlighting its imperfect specificity but potentially useful diagnostic applications. Virchows Arch 483:145-156 (2023).

75. Pancsa T, Pósfai B, Schubert A, Almási S, Papp E, Chien YC, Kálmán E, Kovács KA, Kulka J, Varga L, Cserni G, Kuthi L. TRPS1 expression in breast angiosarcoma. Virchows Arch 486:479-490 (2025).

76. Mantilla, J. G. et al. Core biopsy of vascular neoplasms of the breast: Pathologic features, imaging, and clinical findings. Am. J. Surg. Pathol. 40, 1424–1434 (2016).

77. Sternberg, I. A. et al. Can renal hemangiomas be diagnosed preoperatively? Isr. Med. Assoc. J. 17, 157–160 (2015).

78. Hsieh, M. S., Lee, Y. H., Lin, M. W. & Chen, J. S. Solitary pulmonary capillary hemangioma: An under-recognized pulmonary lesion mimicking early lung cancer on computed tomography images. Lung Cancer 124, 227–232 (2018).

79. Juin Hsien BL, Shelat VG. Spleen angiosarcoma: a world review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 15:1115-1141 (2021).

80. Da Silva Filho, T. J. et al. An update of 77 cases diagnosed as oral hemangiomas based on GLUT-1 positivity. Exp. Mol. Pathol. 103, 9–13 (2017).Anderson WJ, Fletcher CDM, Hornick JL. Loss of

expression of YAP1 C-terminus as an ancillary marker for epithelioid hemangioendothelioma variant with YAP1-TFE3 fusion and other YAP1-related vascular neoplasms. Mod Pathol 34:2036-2042 (2021).

81. Kaur G, Mitra S, Barwad A, Chatterjee D, Dey T, Khosla D, Saikia UN, Kaman L, Dutta U, Duseja A, Das A. Clinical, Histopathological, and Immunophenotypic Spectrum of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Eight Years' Data of a Tertiary Care Center from North India. J Clin Exp Hepatol 15:102429 (2025).

82. Corbin HN, Neyaz A, Jones TE, Clark BZ, Yu J, Fine JL, John I, Bhargava R. PRAME immunohistochemistry distinguishes breast secondary angiosarcoma from benign and atypical vascular lesions of the breast. Am J Clin Pathol 164:600-607 (2025).

83. Malvindi S, Sammarco E, Elefante A, Lanni V, Cicala D, Esposito F, Picardi C, Iuliano A, Cohen D, Mariniello G, D'Aponte A, Costagliola C, Briganti F, Strianese D. Real-life efficacy and safety of oral propranolol for ocular adnexal infantile hemangiomas: observational cohort study. Front Ophthalmol (Lausanne) 5:1493171 (2025).

84. Kreshanti P, Putri NT, Martin VJ, Sukasah CL. The effectiveness of oral propranolol for infantile hemangioma on the head and neck region: A case series. Int J Surg Case Rep 84:106120 (2021).

85. Bejjanki KM, Akhtar K, Gupta AP, Kaliki S. Effect of Oral Propranolol on Periocular Infantile Capillary Hemangioma: Outcomes Based on Extent of Involvement. Middle East Afr J Ophthalmol 28:6-10 (2021).

86. Wang L, Li S, Gao Q, Lv R, Xu G, Li X, Bi J, Huo R. Oral propranolol therapy in parotid hemangiomas: A retrospective comparison with other infantile hemangiomas. Head Neck 43:1553-1562 (2021).

87. Sun LM, Xu Y, Xu MN, Wang M, Su Y, Yuan SM. Diagnosis and treatment of periorbital infantile hemangiomas: Case series and literature review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 136:110157 (2020).

88. Harris J, Phillips JD. Evaluating the Clinical Outcomes of Parotid Hemangiomas in the Pediatric Patient Population. Ear Nose Throat J 100:NP242-NP245 (2021).

89. Herberger L, Gilliam S, Hosseini M, Bishara P, Farsi S, Eckard P, Hunter C, Richter GT. Assessing the effectiveness of propranolol in treating pediatric airway hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 198:112576 (2025).

90. Labow BI, Alshamekh SA, Carlberg VM, Zacur JL, Uihlein LC, Mulliken JB, Liang MG. Infantile Hemangioma of the Breast: Long-Term Assessment of Outcomes. Plast Reconstr Surg Glob Open 12:e5506 (2024).

91. Yang, H., Hu, D. L., Shu, Q. & Guo, X. D. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. World J. Pediatr. 15, 546–558 (2019).

92. Storch, C. H. & Hoeger, P. H. Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action. British Journal of Dermatology 163, 269–274 (2010).

93. Kim, K. H. et al. Comparison of efficacy and safety between propranolol and steroid for infantile hemangioma: A randomized clinical trial. JAMA Dermatology 153, 529–536 (2017).

94. Baselga E, Bernabeu-Wittel J, Betlloch Mas I, Campos Domínguez M, Carrasco Sanz A, Del Boz J, de Lucas Laguna R, Del Pozo Losada J, Hernández Martín A, Jiménez Montañés L, López Gutiérrez JC, Martín-Santiago A, Redondo P, Torrelo Fernández A, Vicente Villa A. [Translated

article] Update of the Spanish Consensus Document on Infantile Hemangioma. Actas Dermosifiliogr 116:T837-T848 (2025).

95. You Y, Li Y, Xiao Y, Zhang J. Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis. Mol Clin Oncol 15:156 (2021).

96. Kim JH, Lam JM. Paediatrics: how to manage infantile haemangioma. Drugs Context 10:2020-12-6 (2021).

97. Tan X, Liu Z, Li H, Xia J, Niu C, Liu X, Liang X, Wang H. Knowledge, attitudes, and practices on hemangioma among parents of infantile hemangioma patients in South China. Sci Rep 2;15:15350 (2025).

98. Zhang K, Qiu T, Zhou J, Gong X, Zhang Z, Xiang S, Ji Y. Timing of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma. BMC Pediatr 25:684 (2025).

99. Champaloux EP, Epstein S, Bull C, Vernon MM, Meyer S, Lutsky E, Wang X, Ganti S, Gupta D, Perkins JA, Dahl JP. Reducing Routine Cardiology Evaluation Prior to Initiating Propranolol for Infantile Hemangiomas. Otolaryngol Head Neck Surg Nov 173:1291-1296 (2025).

100. Yu L, Wei L, Xu Z, Zhang B, Han X, Sun Y, Liu Y, Wang C, Qiu L, Xiu B, He R, Li L, Ma L. Safety assessment of propranolol for infantile hemangioma: a study in an Asian population. Expert Rev Clin Pharmacol 15:237-242 (2022).

101. Phillips JD, Merrill T, Gardner JR, Thomas Collins R 2nd, Sanchez J, Johnson AB, Eble BK, Hartzell LD, Kincannon JM, Richter GT. Clinical Significance of Screening Electrocardiograms for the Administration of Propranolol for Problematic Infantile Hemangiomas. Int J Pediatr 2021:6657796 (2021).

102. Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 or 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. Pediatr Int 62:751-753 (2020).

103. Püttgen KB, Hansen LM, Lauren C, Stefanko N, Mathes E, Olsen GM, Tollefson MM, Adams D, Baselga E, Chamlin S, Corey K, Frascari FF, Frieden IJ, Galligan ER, Gupta D, Haggstrom A, Horii K, Hornik CP, Klajn J, Liberman L, Mancini A, Mannschreck D, McGinness A, McCuaig C, Newell B, Nguyen H, Nopper A, Oyesanya T, Powell J, Reynolds M, Rios M, Siegel DH, Ward K, Garzon MC, Frommelt P, Drolet BA. Limited utility of repeated vital sign monitoring during initiation of oral propranolol for complicated infantile hemangioma. J Am Acad Dermatol 85:345-352 (2021).

104. Giachetti A, Díaz MS, Boggio P, Posadas Martínez ML. Early propranolol treatment of infantile hemangiomas improves outcome. An Bras Dermatol 98:310-315 (2023).

105. Léauté-Labrèze C, Frieden I, Delarue A. Early initiation of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma improves success rate. Pediatr Dermatol 40:261-264 (2023).

106. Tan JMC, Lim HW, Koh MJ. Oral propranolol for the treatment of infantile haemangiomas in Singapore. Singapore Med J 62:139-142 (2021).

107. Su R, Qian H, Hu C, Li W, Li J, Wu B, Gu Y, Zhang T, Wu Y, Qian Y, Lu H. Oral propranolol for the treatment of hemangiomas in high-risk infants: safety and cost analysis of outpatient-initiated therapy. Front Med (Lausanne) 11:1439449 (2024).

108. El Hachem, M. et al. Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5 weeks and after 5 months of age: An Italian multicenter experience. Ital. J. Pediatr. 43, (2017).

109. Novoa, M. et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin: abridged Cochrane systematic

review and GRADE assessments. British Journal of Dermatology 180, 527–533 (2019).

110. Huang CY, Perman MJ, Yan AC. Regimen for accelerated propranolol initial dosing (RAPID). Pediatr Dermatol 41: 621-627 (2024).

111. Hernandez-Martin, S. et al. Brain perfusion SPECT in patients with PHACES syndrome under propranolol treatment. European Journal of Pediatric Surgery 22, 54–59 (2012).

112. Bennett, M. L., Fleischer, A. B., Chamlin, S. L. & Frieden, I. J. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: An evidence-based evaluation. Arch. Dermatol. 137, 1208–1213 (2001).

113. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. J Am Acad Dermatol 70:1045-92014.

114. Ballona R, Zevallos J, Núñez J. Clinical evaluation of infantile hemangiomas treated with atenolol. Dermatol Online J 15;26:13030/qt0xf7g59m (2020).

115. Baruch S, Ben Amitai D, Friedland R. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas after Propranolol versus Atenolol Treatment: A Retrospective Study. Dermatology 240:879-884 (2024).

116. Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, Wang L, Golden AB. Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study. Pediatr Dermatol 34:413-421 (2017).

117. Calderón-Castrat X, Velásquez F, Castro R, Ballona R. Oral Atenolol for Infantile Hemangioma: Case Series of 46 Infants. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed) 111:59-62 (2020).

118. Canu D, Mary-Prey S, Leauté-Labreze C. Diagnosis and management of infantile hemangiomas: Tremendous advances over the last 15 years. Presse Med 54:104291 (2025).

119. Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, Carroll W, Clemmens C. Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol. Ann Otol Rhinol Laryngol 132:332-340 (2023).

120. Colmant C, Powell J. Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update. Paediatr Drugs 24:29-43 (2022).

121. Dakoutrou M, Alexopoulos A, Miligkos M, Georgiadou E, Kanaka-Gantenbein C, Kakourou T. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas: comparison with a propranolol group of our centre. J Eur Acad Dermatol Venereol 33:e199-e200 (2019).

122. de Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Kon M, Breur JM, Pasmans SG. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group. J Plast Reconstr Aesthet Surg 66: 1732-40 (2013).

123. Hermans MM, Breugem CC, Schappin R, Jonge Poerink E, Mendels EJ, Ragamin A, Breur JMPJ, Langeveld HR, Raphael MF, De Laat PCJ, De Wildt SN, Rietman AB, Pasmans SGMA, De Graaf M. Aesthetic Outcome of Propranolol vs Atenolol Treatment of Children with Infantile Haemangioma. Acta Derm Venereol 102:adv00788 (2022).

124. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhang X, Zhou J, Li L, Xiang B, Qiu T, Dai S, Jiang X, Lu G, Qiu L, Kong F, Zhang Y. Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 147:599-607 (2021).

125. Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. PLoS One 10:e0138100 (2015).

126. Liu Z, Wu C, Song D, Wang L, Li J, Wang C, Guo L. Atenolol vs. propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med 20:1644-1652 (2020).

127. Meza Viteri V, Aranibar L. Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma. Medwave 23:e2753 (2023).

128. Pattanshetti SA, Mahalmani VM, Sarma P, Kaur H, Ali MM, Malik MA, Peters NJ, Prajapat M, Kumar S, Medhi B, Samujh R. Oral Atenolol versus Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Indian Assoc Pediatr Surg 27:279-286 (2022).

129. Satterfield, K. R. & Chambers, C. B. Current treatment and management of infantile hemangiomas. Survey of Ophthalmology 64, 608–618 (2019).

130. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera AL, Wong LF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. J Am Acad Dermatol 85:1395-1404 (2021).

131. Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO, Walker L, Harrop AR. Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas. Can J Plast Surg 21:23-8 (2013).

132. Sharma A, Gupta M, Mahajan R. Infantile hemangiomas: a dermatologist's perspective. Eur J Pediatr 183:4159-4168 (2024).

133. Shi M, Wargon O, Tatian A. Efficacy and safety of atenolol vs. propranolol for treatment of infantile haemangioma: a narrative review. Clin Exp Dermatol 50:331-338 (2025).

134. Enjolras, O. et al. Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. Arch. Pediatr. 11, 99–107 (2004).

135. Lopes FCPS, Levy ML, Ruth JS, Priola G, Greenberger S. Sirolimus in the Management of Complex Infantile Hemangiomas: A State-of-the-Art Review. Pediatr Dermatol 42:1126-1132 (2025).

136. Fernández Faith E, Shah S, Witman PM, Harfmann K, Bradley F, Blei F, Pope E, Alsumait A, Gupta D, Covelli I, Streicher JL, Cotton C, Tollefson M, Nguyen H, Hunt R, Moore-Clingenpeel M, Frieden IJ. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. JAMA Dermatol 157:566-572 (2021).

137. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. Br J Plast Surg 56:317-27 (2003).

138. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A. Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review [Formula: see text]. J Cutan Med Surg 22:495-504 (2018).

139. Chen QY, Chang L, Qiu YJ, Ying HR, Chang SJ, Zhang Y, Chen ZA, Ma G, Lin XX. Comparison of the efficacy between topical timolol and pulsed dye laser in the treatment of ulcerated infantile haemangiomas: a randomized controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol 35:e303-e305 (2021).

140. Chu AKY, Cheng JWC, Lam YY, Bao WKJ, Luk DCK. Clinical characteristics, treatment outcomes and prognostic factors of ulcerated infantile hemangioma: 15 years of experience from a pediatric dermatology center in Hong Kong. J Dermatolog Treat 36:2581741 (2025).

141. Rodríguez-Ruiz M, Tellado MG, del Pozo Losada J. Combinación de propranolol oral y láser de colorante pulsado en el tratamiento de los hemangiomas infantiles ulcerados [Combination of pulsed dye laser and propranolol in the treatment of ulcerated infantile haemangioma]. An Pediatr (Barc) 84:92-6 (2016).

142. Price, A., Rai, S., Mcleod, R. W. J., Birchall, J. C. & Elhassan, H. A. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 32, 2083–2089 (2018).

143. Lin, Z., Zhang, B., Yu, Z. & Li, H. The effectiveness and safety of topical β-receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: A meta-analysis including 20 studies. British Journal of Clinical Pharmacology 86, 199–209 (2020).

144. Huang X, Si W, Zou Z, Li B, Mu Y, Zhong W, Yang K. Efficacy and safety of oral propranolol and topical timolol in the treatment of infantile hemangioma: a meta-analysis and systematic review. Front Pharmacol 15:1515901 (2024).

145. Rikihisa N, Takatsuka H, Suzuki T, Shiko Y, Kawasaki Y, Hanawa M, Ishii I, Mitsukawa N. Efficacy and Safety of Propranolol Gel for Infantile Hemangioma: A Randomized, Double-Blind Study. Biol Pharm Bull 45:42-50 (2022).

146. Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roé-Crespo E, Bernabeu-Wittel J, Montserrat-García MT, Puig L, Gich I, Baselga E. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 157:583-587 (2021).

147. Han K, Wei J, Zheng H, Li X, Zhang A, Ma Y, Meng J, Hu Y. Efficacy and Safety of Oral Propranolol or Topical Timolol for the Treatment of Superficial Infantile Hemangiomas. J Craniofac Surg doi: 10.1097/SCS.0000000000010001(2024).

148. Alzaid M, Al-Naseem A, Al-Niaimi F, Ali FR. Topical timolol in dermatology: infantile haemangiomas and beyond. Clin Exp Dermatol 47:819-832 (2022).

149. Kowalska M, Dębek W, Matuszczak E. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. J Clin Med 10:4631 (2021).

150. Bae KN, Shin K, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HC. Infantile Hemangiomas with Minimal and Arrested Growth: Clinical Features and Treatment Outcomes with 0.5% Topical Timolol Maleate. Ann Dermatol 33:448-455 (2021).

151. Filoni A, Ambrogio F, De Marco A, Pacifico A, Bonamonte D. Topical beta-blockers in dermatologic therapy. Dermatol Ther 34:e15016 (2021).

152. Jung HL. Update on infantile hemangioma. Clin Exp Pediatr 64:559-572 (2021).

153. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. Dermatology 237:433-443 (2021).

154. Patel M. Is topical timolol monotherapy safe and effective in the management of high-risk infantile haemangioma? Arch Dis Child 105:1124-1125 (2020).

155. Koh SP, Leadbitter P, Smithers F, Tan ST. β-blocker therapy for infantile hemangioma. Expert Rev Clin Pharmacol 13:899-915 (2020).

156. Cheng JWCH, Lam YY, Fung GPG, Sin C, Luk DCK, Chan BHB, Chiu WK. Randomised controlled trial: Can topical timolol maleate prevent complications for small superficial infantile haemangiomata in high-risk areas? Pediatr Res 88:756-760 (2020).

157. Hashemi DA, Tao J, Wang JV, Geronemus RG. The 595-nm Wavelength Pulsed Dye Laser for Pediatric Port-Wine Birthmarks and Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. Lasers Surg Med 57:27-36 (2025).

158. McCuaig, C. C. et al. Therapy of ulcerated hemangiomas. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 17, 233–242 (2013).

159. Men, C. J. et al. Surgical intervention of periocular infantile hemangiomas in the era of β-blockers. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 36, 70–73 (2020).

160. Yuzuriha, S., Nagai, F. & Noguchi, M. How to Manage Disfiguring Scars in Involuted Infantile Hemangioma. Adv. Wound Care 8, 221–229 (2019).

161. Cheng, J., Liu, B. & Lee, H. J. Outcomes of surgical treatment for hemangiomas. Pediatr. Dermatol. 36, 207–212 (2019).

162. Gupta, A., Verma, A., Dhua, A. & Bhatnagar, V. Vascular Anomalies: A Pediatric Surgeon's Perspective. Indian J. Pediatr. 84, 612–617 (2017).

163. Espahbodi, M., Yan, K., Chun, R. H. & McCormick, M. E. Management trends of infantile hemangioma: A national perspective. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 104, 84–87 (2018).

164. Coulie J, Dekeuleneer V, Gerdom A, Roggen M, Bataille AC, Moniotte S, Coyette M, De Roo AK, Boon LM. Has Propranolol Eradicated the Need for Surgery in the Management of Infantile Hemangioma? Plast Reconstr Surg 155:539-546 (2025).

165. Cho, Y. K. et al. Surgical management of scalp infantile hemangiomas. J. Craniofac. Surg. 26, 1169–1172 (2015).

166. Spector, J. A., Blei, F. & Zide, B. M. Early surgical intervention for proliferating hemangiomas of the scalp: Indications and outcomes. Plast. Reconstr. Surg. 122, 457–462 (2008).

167. Cawthorn, T. R., Fraulin, F. O. G. & Harrop, A. R. Infantile Hemangiomas of the Lip: Complications and Need for Surgical Intervention. Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open 7, e2308 (2019).

168. Gao, W., Jin, Y. & Lin, X. Nasolabial Flap Based on the Upper Lateral Lip Subunit for Large Involuted Infantile Hemangiomas of the Upper Lip. Ann. Plast. Surg. 84, 545–549 (2020).

169. Giugliano, C., Recule, F., Guler, K., Gantz, J. T. & Hasbu, T. Persistent nasal infantile hemangioma: A surgical treatment algorithm. J. Craniofac. Surg. 29, 1509–1513 (2018).

170. Keller, R. G., Stevens, S. & Hochman, M. Modern management of nasal hemangiomas. JAMA Facial Plastic Surgery 19, 327–332 (2017).

171. Akinbiyi T, Jackson OA, Nguyen PD, Low DW. A Novel Approach in the Surgical Management of Nasal Tip Hemangiomas: A 26-Year Experience. Plast Reconstr Surg 146:1348-1351 (2020).

172. Andreu-Barasoain, M., Naz, E., Díaz, M. & López-Estebaranz, J. L. Rapidly involuting congenital hemangioma associated with transient anemia and thrombocytopenia. Int. J. Dermatol. 52, 1025–1026 (2013).

173. Patel, A., De Leacy, R. & Berenstein, A. Angiographic and clinical features of noninvoluting congenital hemangiomas. Am. J. Neuroradiol. 40, 845–848 (2019).

174. Knöpfel, N. et al. Congenital hemangioma exhibiting postnatal growth. Pediatr. Dermatol. 36, 548–549 (2019).

175. Triana, P. et al. Congenital hepatic hemangiomas: Clinical, histologic, and genetic correlation. J.

Pediatr Surg doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.02.008 (2020).

176. Yang L, Dou W, Chen X, Teng J, Wei X. A new type of congenital hepatic hemangioma - rapid postnatal proliferation followed by regression. Front Oncol 15:1508461 (2025).

177. Ostertag-Hill CA, Fevurly RD, Kulungowski AM, Christison-Lagay ER, McGuire AM, Rialon KL, Duggan EM, Murillo R, Zurakowski D, Staffa SJ, Alomari AI, Kozakewich HPW, Al-Ibraheemi A, Fishman SJ, Dickie BH. The Natural History of Congenital Hepatic Hemangiomas. J Pediatr 281:114523 (2025).

178. Madan M, Hansoge SS, Nagdeve NG, Banait N. Congenital hepatic haemangioma: navigating the diagnostic dilemma of an antenatally detected abdominal mass. BMJ Case Rep 18:e265624 (2025).

179. Estefanía-Fernández K, Triana P, Ramírez-Amorós C, Gaspar-Pérez M, Muñoz-Serrano AJ, Velayos M, San Basilio M, Buitrago NM, Parrón M, Andrés A, Hernández-Oliveros F, López Gutiérrez JC. Non-Involuting Congenital Hepatic Hemangioma: Lessons from a Case Series. Children (Basel) 12:893 (2025).

180. Hua C, Wang L, Jin Y, Chen H, Ma G, Gong X, Qiu Y, Yang X, Ying H, Lin X. A case series of tardive expansion congenital hemangioma: A variation of noninvoluting congenital hemangioma or a new hemangiomatous entity? J Am Acad Dermatol 84:1371-1377 (2021).

181. Lee, P. W., Frieden, I. J., Streicher, J. L., McCalmont, T. & Haggstrom, A. N. Characteristics of noninvoluting congenital hemangioma: A retrospective review. J. Am. Acad. Dermatol. 70, 899–903 (2014).

182. Nasseri, E. et al. Partially involuting congenital hemangiomas: A report of 8 cases and review of the literature. J. Am. Acad. Dermatol. 70, 75–79 (2014).

183. Cossio, M. L. et al. Non-involuting congenital hemangiomas (NICH) with postnatal atypical growth: A case series. Pediatr. Dermatol. 36, pde.13837 (2019).

184. Blumenthal, S. et al. Multifocal congenital hemangioma: Expanding the pathogenesis of “neonatal hemangiomatosis”. Pediatr. Dermatol. 36, 720–722 (2019).

185. Ayturk, U. M. et al. Somatic Activating Mutations in GNAQ and GNA11 Are Associated with Congenital Hemangioma. Am. J. Hum. Genet. 98, 789–795 (2016).

186. Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes JC, Tallón-Guerola P, Niveiro-De Jaime M, Betlloch-Mas I. A Case Series of 18 Congenital Haemangiomas: Clinical, Histological and Ultrasound Features, and their Relationship with Complications and Atypical Behaviour. Acta Derm Venereol 103:adv00849 (2023)

187. Weng X, Jiang J, Wen G. Ultrasonographic diagnosis and follow-up of a special type of giant fetal hepatic hemangioma. Pediatr Radiol 55:1024-1028 (2025).

188. Yokomine M, Horinouchi T, Yoshizato T, Sumi A, Koganemaru M, Kinoshita M, Ozono S, Ushijima K. Fetal Hepatic Hemangioma Diagnosed in Utero Using Doppler Microvascular Imaging. Kurume Med J 70:69-72 (2024).

189. Xie LL, Huang YB, Dong KR, Yang SB, Shen C, Ma YY. Postnatal treatment and evolution patterns of giant fetal hepatic hemangioma: a case series of 29 patients. BMC Pediatr 24:8 (2024).

190. Jin Y, Li L, Yang F. Infantile hepatic hemangioma misdiagnosed by prenatal ultrasonography: A case report. Medicine (Baltimore) 100: e24242 (2021).

191. Liu D, Yu J, Yang Y, Ouyang M, Zhang M, Zeng S, Xu G. Unusual presentation of a case of fetal

hepatic mass: a case report. BMC Pregnancy Childbirth 23:290 (2023).

192. Kavecan, I. et al. Evolution of Partially Involuting Congenital Hemangiomas of the Face. J. Cutan. Med. Surg. 23, 225 (2019).

193. Hou Y, Li K, Wang Z. Successful Management of Refractory Congenital Hemangioma With Sirolimus in a Neonate. Pediatr Blood Cance 73:e32133 (2026).

194. Kudo M, Akasaka M, Sakuraba M, Murakami Y, Kusano S. A Neonatal Case of Hemorrhagic Shock Due to Congenital Hemangioma. Cureus 17: e79719 (2025).

195. Palma AM, Gracia-Cazaña T, Ruiz de la Cuesta-Martín C, Gilaberte Y. Rapidly involuting congenital haemangioma (RICH) associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy. An Bras Dermatol 99:299-302 (2024).

196. Feito-Rodríguez, M. et al. Congenital tufted angioma: A multicenter retrospective study of 30 cases. Pediatr. Dermatol. 35, 808–816 (2018).

197. Ji, Y., Chen, S., Yang, K., Xia, C. & Li, L. Kaposiform hemangioendothelioma: Current knowledge and future perspectives. Orphanet Journal of Rare Diseases 15, (2020).

198. Wang, Z. et al. Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up. J. Dermatol. 46, 956–961 (2019).

199. Ji, Y. et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study. Int. J. Cancer 141, 848–855 (2017).

200. Ryu, Y. J. et al. Imaging findings of Kaposiform Hemangioendothelioma in children. Eur. J. Radiol. 86, 198–205 (2017).

201. Hu, P. A. & Zhou, Z. R. Clinical and imaging features of Kaposiform Hemangioendothelioma. Br. J. Radiol. 91, (2018).

202. Brill R, Uller W, Huf V, Müller-Wille R, Schmid I, Pohl A, Häberle B, Perkowski S, Funke K, Till AM, Lauten M, Neumann J, Güttel C, Heid E, Ziermann F, Schmid A, Hüsemann D, Meyer L, Sporns PB, Schinner R, Schmidt VF, Ricke J, Rössler J, Kapp FG, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Additive value of transarterial embolization to systemic sirolimus treatment in kaposiform hemangioendothelioma. Int J Cancer 148:2345-2351 (2021).

203. Hu Y, Song D, Wu C, Wang L, Li J, Guo L. Clinical and imaging features of Kaposiform hemangioendothelioma in infants. Heliyon 9:e15425 (2023).

204. Li C, Shen Z, Sun Q, Wu G. Analysis of ultrasound and magnetic resonance imaging characteristics of kaposiform hemangioen dothelioma. Cancer Imaging 24:150 (2024).

205. Peng S, Xia C, Yang K, Chen S, Ji Y. Kaposiform haemangioendothelioma: magnetic resonance imaging features in 64 cases. BMC Pediatr 21:107 (2021).

206. Zhao J, Yuan JJ, Dong CX, Zhang X, Li C, Sun Q, Wu G. Kaposiform haemangioendothelioma: ultrasonographic features and risk factors for the Kasabach-Merritt phenomenon. Ultraschall Med 46 :278-284 (2025).

207. Zhou J, Qiu T, Zhang Z, Lan Y, Huo R, Xiang B, Chen S, Qiu L, Xia C, Xu X, Li J, Ma Y, Yao W, Wang Z, Dong C, Qin Z, Tai M, Guo L, He X, Gu S, Li L, Hou F, Cai Y, Wang H, Wang J, Jiang X, Zheng J, Li K, Ji Y. Consensus statement for the diagnosis, treatment, and prognosis of kaposiform hemangioendothelioma. Int J Cancer 156:1986-1994 (2025).

208. Li C, Dong W, Li Y. Diagnosis and differentiation of Kaposiform hemangioendothelioma based on

ultrasound radiomics. Am J Cancer Res 14:4935-4945 (2024).

209. Drolet, B. A. et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma. in Journal of Pediatrics 163, 285–291 (J Pediatr, 2013).

210. Liu, X. H. et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. Int. J. Cancer 139, 1658–1666 (2016).

211. Liu, X. et al. Clinical Outcomes for Systemic Corticosteroids Versus Vincristine in Treating Kaposiform Hemangioendothelioma and Tufted Angioma. Medicine (United States) 95, (2016).

212. Schmid, I. et al. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. World Journal of Pediatrics 14, 322–329 (2018). 216. Wang, H., Guo, X., Duan, Y., Zheng, B. & Gao, Y. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. Pediatr. Dermatol. 35, 635–638 (2018).

213. Yao W, Li K, Wang Z, Wang J, Ji Y, Zhou L, Huang H, Gao X, Huang Z, Gu S, Yang H, Zheng S. Comparison of efficacy and safety of corticosteroid and vincristine in treating kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: A multicenter prospective randomized controlled clinical trial. J Dermatol 48:576-584 (2021).

214. Wang, Z. et al. Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: A retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up. Pediatr. Blood Cancer 62, 577–580 (2015).

215. Adams, D. M. et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. Pediatrics 137, (2016).

216. Wang H, Guo X, Duan Y, Zheng B, Gao Y. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. Pediatr Dermatol 35: 635-638 (2018).

217. Wang Z, Yao W, Sun H, Dong K, Ma Y, Chen L, Zheng S, Li K. Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up. J Dermatol 46:956-961 (2019).

218. Maza-Morales M, Valdés-Loperena S, Durán-McKinster LC, García-Romero MT. The use of mTOR inhibitors for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma. A systematic review. Pediatr Dermatol 40:440-445 (2023).

219. Borst AJ, Eng W, Griffin M, Ricci KW, Engel E, Adams DM, Dayneka J, Cohen-Cutler SJ, Andreoli SM, Wu MD, Wheeler AP, Heym KM, Crary SE, Nakano TA, Schulte RR, Setty BA, McLean TW, Pahl KS, Intzes S, Pateva I, Teitelbaum M, Zong Z, Li Y, Jeng MR. Treatment practices and response in kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter cohort study. Pediatr Blood Cancer 71:e30779 (2024).

220. Ji Y, Chen S, Zhou J, Yang K, Zhang X, Xiang B, Qiu T, Gong X, Zhang Z, Lan Y, Hu F, Kong F, Qiu Q, Zhang Y. Sirolimus plus prednisolone vs sirolimus monotherapy for kaposiform hemangioendothelioma: a randomized clinical trial. Blood 139:1619-1630 (2022).

221. Shan Y, Tian R, Gao H, Zhang L, Li J, Xie C, Liang Y, Chen Y, Wang J, Xu M, Gu S. Sirolimus for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma: In a trough level-dependent way. J Dermatol 48:1201-1209 (2021).

222. Zhou J, Li Y, Qiu T, Gong X, Yang K, Zhang X, Zhang Z, Lan Y, Hu F, Peng Q, Zhang Y, Kong F, Chen S, Ji Y. Long-term outcomes of sirolimus treatment for kaposiform hemangioendothelioma: Continuing successes and ongoing challenges. Int J Cancer 153:600-608 (2023).

223. Zhou J, Lan Y, Qiu T, Zhang Z, Gong X, Zhang X, Yang C, Zhou Z, Zhang Y, Yang M, Fu J, He

C, Peng Q, Hu F, Xia C, Kong F, Chen S, Ji Y. Efficacy and safety of high-vs low-dose sirolimus in patients with kaposiform hemangioendothelioma: A randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol 93:124-131 (2025).

224. Zhang, X., Yang, K., Chen, S. & Ji, Y. Tacrolimus ointment for the treatment of superficial kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. J. Dermatol. 46, 898–901 (2019).

225. Burleigh, A., Kanigsberg, N. & Lam, J. M. Topical rapamycin (sirolimus) for the treatment of uncomplicated tufted angiomas in two children and review of the literature. Pediatr. Dermatol. 35, e286–e290 (2018).

226. Zhou J, Gong X, Yang M, Zhang Z, Qiu T, Lan Y, Zhang X, Yang C, Zhou Z, Zhang Y, Zhang K, He C, Peng Q, Hou F, Hu F, Xia C, Shan W, Bao P, Chen S, Ji Y. Topical tacrolimus for superficial tufted angioma: A randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol 94:956-958 (2026).

227. Jinnin M, Shimokawa T, Kishi A, Hayashi N, Nagahama M, Kubo A, Ozeki M, Shimada S, Fukushima S, Kawabata T, Okuyama T, Okubo A, Sawai Y, Hayashi A, Kurimoto-Nishiguchi M, Sakata M, Kunimoto K, Yamamoto Y. Topical sirolimus therapy for cutaneous vascular anomalies: A randomized phase II clinical trial. J Dermatol 52:872-887 (2025).

228. Liu YX, Zhang J, Nie XL, Chen YL, Wang ZY, Xu ZG. The effect of topical sirolimus on superficial Kaposiform haemangioendothelioma. Australas J Dermatol 62:e329-e331 (2021).

229. Ji Y, Yang K, Peng S, Chen S, Xiang B, Xu Z, Li Y, Wang Q, Wang C, Xia C, Li L, Liu X, Lu G, Yang G, Wu H. Kaposiform haemangioendothelioma: clinical features, complications and risk factors for Kasabach-Merritt phenomenon. Br J Dermatol 179:457-463 (2018).

230. Zhou J, Lan Y, Qiu T, Gong X, Zhang Z, He C, Peng Q, Hu F, Zhang X, Lu G, Qiu L, Kong F, Zhang Y, Chen S, Ji Y. Impact of age and tumor size on the development of the Kasabach-Merritt phenomenon in patients with kaposiform hemangioendothelioma: a retrospective cohort study. Precis Clin Med 6:pbad008 (2023).

231. Huo J, Chen S, Li J, Liu C. Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with kasabach-merritt phenomenon in children: A case report and review of the literature. Front Pediatr 11:1138689 (2023).

232. Li M, Wang X, Kieran R, Sun ZW, Gong Y, Lei H, Sun B, Xiao L, Wang Y, Wang S, Li Z, Wang L, Lv R, Xue F, Ge J, Dong C, Huo R. Treatment experience for different risk groups of Kaposiform hemangioendothelioma. Front Oncol 14:1336763 (2024).

233. Yin CG, Qi WW, Wang S, Pan D, Chen XL, Li SY. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with sirolimus for treating Kasabach-Merritt phenomenon in infants, a retrospective study. Ann Med 55:2196090 (2023).

234. Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen XW. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. BMC Pediatr 14:146 (2014).

235. Peng S, Yang K, Xu Z, Chen S, Ji Y. Vincristine and sirolimus in the treatment of kaposiform haemangioendothelioma. J Paediatr Child Health 55:1119-1124 (2019).

236. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, Costa J, Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg 71:318-327 (2020).

237. Tan X, Liu Z, Chen K, Zhang M, Xia J, Niu C, Li H. Corticosteroid-to-sirolimus sequential therapy: a case series of infantile kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt

phenomenon. Transl Pediatr 14:2177-2185 (2025).

238. Gasparella P, Haxhija EQ, Andersen R, Barea M, Baselga E, Serrano MB, Berger S, Bisdorff AA, Boccara O, Borgards P, Bom-Sucesso M, Boon LM, Cimpean AM, Diociaiuti A, Dvorakova V, Hachem ME, Frisk S, Ghaffarpour N, Holm A, Irvine AD, Kaltoft M, Kapp FG, Koskova O, Kyrklund K, Madureira M, Palionis D, Przewratil P, Schönewolf-Greulich B, Stanciulescu MC, Štěrba J, Tolonen J, Vaisnyte B, van der Vleuten C, Wyrzykowski D, Kool LS, Vikkula M. The VASCERN-VASCA diagnostic and management pathways for kaposiform hemangioendothelioma. Eur J Pediatr 185:14 (2025).

CAPITOLO 2. MALFORMAZIONI CAPILLARI

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

INTRODUZIONE

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

Le MC possono essere isolate o in associazione ad altre anomalie congenite nell'ambito di sindromi polimalformative complesse, la cui descrizione viene trattata nel capitolo ad esse dedicato [1–3].

CLASSIFICAZIONE E NOMENCLATURA

Si riporta la Classificazione ISSVA 2018, opportunamente tradotta in italiano, in cui vengono elencate come sottovoci comprese nel capitolo delle malformazioni capillari diverse situazioni sindromiche per la cui trattazione si rimanda al capitolo delle sindromi malformative complesse.

Verranno qui considerate soltanto le malformazioni capillari pure.

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

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

Si possono distinguere due forme principali:

a) *Macula capillare congenita mediale*

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

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

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

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

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

b) *Macula capillare congenita laterale*

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

Si presenta alla nascita come una macchia di colore roseo-rosso o a vino porto, che cede alla vitropressione, con bordi netti, di dimensione variabile [4–7].

QUESITO 1

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

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

RACCOMANDAZIONE

La macula capillare congenita laterale deve essere differenziata dalla macula capillare congenita mediale, forma benigna che non si associa ad altre patologie e non necessita di ulteriori accertamenti (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

In accordo alla più recente classificazione ISSVA 2025 delle malformazioni capillari (MC) si riporta la classificazione aggiornata. Le MC sono anomalie vascolari a basso flusso localizzate a livello della cute e delle mucose. Si presentano come macchie congenite di colore variabile dal rosa al rosso-violaceo e sono caratterizzate, dal punto di vista istologico, dalla presenza di una fitta rete di vasi di piccolo calibro (capillari propriamente detti e venule post-capillari) abnormemente e permanentemente dilatati, situati nello spessore del derma papillare e reticolare della cute e delle mucose.

Le MC possono manifestarsi in forma isolata oppure associarsi ad altre anomalie congenite nell'ambito di sindromi polimalformative complesse, la cui descrizione è trattata nel capitolo dedicato.

CLASSIFICAZIONE E NOMENCLATURA

Secondo la nuova classificazione ISSVA 2025, le malformazioni capillari sono incluse nel gruppo delle malformazioni vascolari a basso flusso [8].

CLASSIFICAZIONE DELLE MALFORMAZIONI CAPILLARI

Il gruppo delle malformazioni capillari (MC) può essere suddiviso in sette categorie principali:

1. Nevus simplex (salmon patch)
2. Malformazione capillare Port Wine (nevus flammeus / port wine birthmark, PWS)

- Isolate, inclusa la facomatosi pigmento-vascolare
- Sindromiche

- Con ipertrofia o malattia extracutanea
- Sindrome di Sturge-Weber
- Diffuse Capillary Malformation with Overgrowth (DCMO)

3. MC reticolata / teleangectasica

- Isolata
- Sindromica
  - Sindrome megalencefalia-malformazione capillare (M-CM)
  - Microcephaly Capillary Malformation (MIC-CAP)
  - DCMO

4. MC con pattern geografico

- Isolate
- Sindromiche
  - Sindrome di Klippel-Trénaunay
  - Associata a Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, and Skeletal Anomalies (CLOVES) / PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)

5. MC a basso o alto flusso (malformazioni artero-venose)

- Isolate
- Sindromiche
  - Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM) 1 e 2
  - Sindrome di Parkes Weber

6. Cutis marmorata teleangectasica congenita (CMTC)

7. Teleangectasie e spider angioma

- Isolate
- Sindromiche
  - CM-AVM 1 e 2
  - Rendu-Osler-Weber (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia; HHT 1 e 2)
  - Juvenile Polyposis Hemorrhagic Telangiectasia (JPHT)

I paragrafi seguenti hanno lo scopo di descrivere le entità nosologiche incluse nell'ultima classificazione; per le forme complesse si rimanda ai capitoli dedicati.

NEVUS SIMPLEX

Sinonimo: salmon patch. È una condizione estremamente comune nella popolazione caucasica, essendo presente fino all'82% dei neonati. Clinicamente si manifesta alla nascita come una macula cutanea di colore rosa-rosso, che sbianca alla vitropressione e tende a diventare più evidente in seguito a variazioni della temperatura o ad attività energica (ad esempio il pianto). Nella maggior parte dei casi è caratterizzata da una progressiva risoluzione spontanea nei primi anni di vita.

Le sedi anatomiche più frequentemente interessate sono localizzate lungo la linea mediana del corpo:

- Nuca e regione occipitale ("morso della cicogna", stork bite): in questa sede la lesione tende più spesso a persistere in età adulta.
- Fronte, glabella (dove assume frequentemente un aspetto a V) e palpebre superiori ("nevo di Unna", "bacio dell'angelo", angel kiss).
- Regione lombo-sacrale ("butterfly mark"): la lesione può essere unica in sede mediana oppure presentarsi con più macchie distribuite in modo casuale sul dorso.
- Altre sedi meno comuni includono il filtro, la regione parietale del cuoio capelluto e il dorso superiore.

Nelle forme estese o con coinvolgimento di più distretti anatomici è stato proposto il termine di nevus simplex complex.

Una variante particolare è rappresentata dalla malformazione capillare fronto-facciale mediale, talora a carattere familiare. Si tratta di una forma di nevus simplex che interessa la linea mediana del volto (fronte, glabella, palpebre superiori, naso e labbro superiore) e si presenta con una colorazione rosso intenso, talvolta simile a quella della PWS. Fronte e glabella sono costantemente coinvolte, mentre altre chiazze lungo la linea mediana possono associarsi in modo variabile. Rispetto al nevus simplex classico, questa variante si distingue per una risoluzione più lenta e spesso incompleta.

Sebbene nella maggior parte dei casi il nevus simplex sia isolato, in alcune circostanze può rappresentare un segno associato a sindromi genetiche, quali la sindrome di Beckwith-Wiedemann, la sindrome NOVA, l'odontodisplasia, la sindrome M-CM e la sindrome di Roberts-SC. Tali condizioni presentano tuttavia un fenotipo complesso e caratteristico che ne consente generalmente il riconoscimento clinico.

È controversa l'indicazione a eseguire indagini strumentali (ecografia o risonanza magnetica) per escludere un eventuale disrafismo spinale occulto in presenza di nevus simplex della regione lombosacrale. La maggior parte degli autori concorda nel ritenere che lo screening non sia indicato in assenza di altri segni cutanei associati e/o in presenza di nevus simplex in sedi multiple. Al contrario, si raccomanda l'approfondimento diagnostico qualora la lesione si associ a lipoma, fossetta sacrale atipica, aplasia cutis, sinus tract o ipertricosi localizzata.

PORT WINE STAIN

Le port wine stains (PWS) rappresentano la seconda MC per frequenza in età pediatrica. Si manifestano come macule di colore variabile dal rosa-rosso al violaceo e possono localizzarsi in qualsiasi sede corporea. Le lesioni possono presentarsi come ampie chiazze unilaterali a distribuzione segmentale, con risparmio della linea mediana, oppure come piccole macule isolate.

La sede della PWS è un elemento rilevante per prevederne l'evoluzione clinica e il rischio di eventuali anomalie associate. In alcuni casi, le PWS localizzate al volto possono andare incontro, nel corso degli anni, a una progressiva ipertrofia dei tessuti molli sottostanti.

Sebbene la PWS facciale sia nella maggior parte dei casi isolata, fino al 10% dei pazienti può presentare un'associazione con la Sindrome di Sturge-Weber (SWS), in particolare quando la lesione interessa l'area compresa tra la linea mediana della fronte e la linea che congiunge il canto esterno dell'occhio con l'orecchio, includendo la palpebra, soprattutto in presenza di coinvolgimento bilaterale.

Le PWS possono inoltre associarsi ad anomalie pigmentarie configurando la facomatosi cesio-flammea, oppure coesistere con un nevo anemico (nevus vascularis mixtus).

Nella maggior parte dei casi le PWS non richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici, ad eccezione delle localizzazioni considerate ad alto rischio per SWS, per le quali si rimanda al capitolo dedicato.

La diagnosi differenziale tra PWS e nevus simplex può talvolta risultare complessa. In generale, la PWS tende a presentare una colorazione più intensa e margini più netti, mentre il nevus simplex è solitamente di tonalità rosa più chiara e frequentemente localizzato in più sedi. Le rare PWS localizzate in sede mediana frontale possono tuttavia risultare clinicamente indistinguibili da un nevus simplex particolarmente evidente.

MALFORMAZIONI CAPILLARI RETICOLATE

La forma reticolata di MC è stata descritta per la prima volta da Marii e Frieden con il termine blotchy segmental. È caratterizzata dalla presenza di una macula vascolare a disposizione reticolata, scarsamente demarcata, di colore variabile dal rosa pallido al rosso chiaro. In presenza di una colorazione più omogenea e intensa, la diagnosi differenziale con la PWS può risultare più complessa.

La MC reticolata può presentarsi come riscontro isolato oppure associarsi a quadri sindromici caratterizzati da alterazioni della crescita, quali condizioni con iperaccrescimento (come la DCMO), ipoaccrescimento o sindromi complesse quali M-CM e lo spettro PROS.

Nei casi associati a iperaccrescimento, quest'ultimo può interessare un singolo arto, ipsilaterale o controlaterale rispetto alla MC reticolata; oppure, più raramente, coinvolgere un intero emilato corporeo. Nei pazienti affetti da M-CM è frequentemente presente un nevus simplex prominente, localizzato in particolare a livello della glabella o del filtro.

MALFORMAZIONI CAPILLARI GEOGRAFICHE

Le MC a distribuzione geografica possono estendersi da pochi centimetri fino a coinvolgere un intero arto. L'elemento distintivo è rappresentato dai margini nettamente demarcati e dalla forma irregolare, ben definita, che ricorda una carta geografica. Il colore varia dal rosso scuro al violaceo; alla nascita possono essere presenti piccole papule emorragiche o vescicole, che talvolta compaiono anche nel corso del tempo. Queste MC sono osservate più frequentemente agli arti, in particolare a quelli inferiori, sebbene possano interessare qualsiasi sede corporea. Possono presentarsi in forma isolata oppure associarsi ad anomalie venose e linfatiche e a iperaccrescimento, come nella Sindrome di Klippel-Trénaunay, nella Sindrome CLOVES e in altri disordini dello spettro PROS.

Le anomalie associate, in particolare quelle vascolari profonde e l'iperaccrescimento, non sono generalmente evidenti alla nascita, ma possono manifestarsi progressivamente nel tempo.

MALFORMAZIONI CAPILLARI AD ALTO FLUSSO – MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

Queste lesioni sono incluse nel capitolo delle malformazioni capillari in ragione del loro aspetto clinico; tuttavia, sottendono una malformazione artero-venosa ad alto flusso.

Dal punto di vista clinico si presentano come macule di colore rosa pallido, circondate da un alone anemico, che, alla vitropressione, scompaiono lasciando spazio a un reticolo brunastro. Risultano calde al termotatto, generalmente di forma rotondeggiante od ovale, con margini talora frastagliati.

negli anni; alla palpazione può essere percepita una lieve pulsazione, associata a rapido refill capillare dopo la pressione. Sebbene nella maggior parte dei pazienti tali lesioni siano presenti alla nascita, nuove manifestazioni possono comparire durante l'adolescenza o nella prima età adulta.

Possono presentarsi in forma isolata oppure nell'ambito di quadri sindromici quali la CM-AVM tipo 1, la CM-AVM tipo 2 e la Sindrome di Parkes Weber.

CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA

La cutis marmorata teleangectasica congenita (CMTC) è caratterizzata dalla presenza, fin dalla nascita, di macule a distribuzione reticolata, eritematose o di colore violaceo, con un aspetto simile alla livedo reticolare; tuttavia, a differenza di quest'ultima, è stabile e non si modifica con l'aumento di temperatura. Può talora si associa, con variabilità clinica, ad atrofia focale o a ulcerazioni. Le sedi più comunemente interessate sono gli arti inferiori, seguiti da tronco, arti superiori e volto. In alcuni casi è presente ipoaccrescimento dell'arto coinvolto. Si manifesta in forma localizzata o generalizzata ed è frequentemente unilaterale.

Nelle forme segmentali La diagnosi differenziale si pone principalmente con le MC reticolate e con l'emangioma infantile a crescita minima o assente.

TELEANGECTASIE E SPIDER ANGIOMA

Le teleangectasie rappresentano dilatazioni di piccoli vasi cutanei o mucosi visibili ad occhio nudo. Possono presentarsi con aspetto lineare, reticolare, puntiforme o stellato (stellariforme). A differenza della porpora,

le teleangectasie scompaiono alla digitopressione. Il numero delle lesioni può variare da pochi elementi isolati a forme multiple, talora disseminate.

Tra le forme a lesioni multiple si distinguono la Teleangectasia nevoide unilaterale (limitata a un solo lato del corpo) e la Teleangectasia benigna ereditaria (caratterizzata da lesioni diffuse), entrambe confinate alla cute. La HHT, nota anche come malattia di Rendu-Osler-Weber, è una patologia complessa che si manifesta con teleangectasie mucocutanee prediligendo viso, labbra e mani, associate a epistassi ricorrenti, spesso il primo segno clinico orientativo. Possono inoltre verificarsi emorragie viscerali, principalmente a carico di malformazioni arterovenose polmonari e gastrointestinali.

NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026

È necessario distinguere tra nevus simplex, malformazione capillare Port Wine, MC reticolata o teleangectasica, MC con pattern geografico, MC a basso o alto flusso, cutis marmorata teleangectasica congenita e teleangectasie e spider angioma?

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

NUOVA RACCOMANDAZIONE

È necessario distinguere tra le diverse tipologie di MC al fine di differenziare le forme che non si associano ad altre patologie e non necessitano di ulteriori accertamenti (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

Di seguito una tabella comparativa che riassume le principali caratteristiche delle malformazioni capillari per aiutare il clinico nella diagnosi differenziale:

Nome malformazione capillare	Descrizione clinica	Margini	Sede	Vitropressione	Calore al termotatto	Isolato/sistemico
Nevus simplex (salmon patch)	Macula cutanea di colore rosa-rosso	Scarsamente demarcati	Sedi tipiche volto, nuca, dorso, lombare	Sbianca alla vitropressione	No	Isolato

Malformazione capillare Port Wine (nevus flammeus / port wine birthmark, PWS)	Macule di colore variabile dal rosa-rosso al violaceo	Demarcati	Qualsiasi sede corporea	Non sbianca alla vitropressione	No	Solitamente isolata, se localizzata nelle sedi a rischio del volto escludere PWS
MC reticolata / teleangectasica	Macula vascolare a disposizione reticolata, scarsamente demarcata, dal rosa pallido al rosso chiaro	Scarsamente demarcati	Qualsiasi sede corporea	Non sbianca alla vitropressione	No	Isolata o associata a condizioni sindromiche
MC con pattern geografico	Macula vascolare di forma irregolare, ben definita, che ricorda una carta geografica, di colore variabile dal rosso scuro al violaceo	Nettamente demarcati	Qualsiasi sede corporea, più frequentemente arti	Non sbianca alla vitropressione	No	Isolata o associata a condizioni sindromiche
MC ad alto flusso (malformazioni artero-venose)	Macule di colore rosa pallido, di dimensioni variabili, talvolta circondate da un alone anemico	Demarcati	Qualsiasi sede corporea	Sbianca alla vitropressione (nelle CM-AVM lasciando reticolo brunastro)	Sì	Isolata o associata a condizioni sindromiche
Cutis marmorata teleangectasica congenita (CMTC)	Macule a distribuzione reticolata, eritematose o di colore violaceo; può associarsi ad atrofia o ulcerazioni focali	Scarsamente demarcati	Qualsiasi sede corporea	Non sbianca alla vitropressione	No	Forma localizzata o generalizzata
Teleangectasie e spider angioma	Dilatazioni di piccoli vasi cutanei o mucosi visibili ad occhio nudo	Demarcati	Qualsiasi sede corporea	Sbianca alla vitropressione	No	Isolata o associata a condizioni sindromiche

EPIDEMIOLOGIA

Le MC rappresentano la forma più comune di malformazione vascolare, con un'incidenza stimata nella popolazione generale dello 0,3 %, escluse le *macule capillari congenite mediali*.

La distribuzione tra i sessi è uguale. Sono potenzialmente ubiquitarie, ma la maggior parte di esse sono riscontrate nell'estremo cefalico (57% nella regione centro-facciale) e l'85% sono unilaterali, localizzate a quadrante lungo un dermatomero [1–3].

EZIOPATOGENESI

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

Sono per lo più forme sporadiche ma sono state riportate anche rare forme familiari a trasmissione autosomico dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile [9].

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi eziopatogenetici:

- L'ectasia dei vasi capillari potrebbe essere determinata da un mancato controllo neuronale del tono vasale. Studi di immunoistochimica hanno dimostrato un minor numero di fibre nervose associate ai capillari ectasici delle MC [10,11].
- L'iper-espressione di VEGF e del recettore per VEGF, che risultano aumentati [12].
- La mutazione somatica del gene GNAQ è osservata nei pazienti affetti da malformazioni capillari e da Sindrome di Sturge-Weber (SWS) [13]. Le MC isolate o non sindromiche potrebbero rappresentare il risultato di una mutazione somatica più tardiva nelle cellule endoteliali vascolari, mentre nella SWS una mutazione più precoce coinvolgerebbe un progenitore precursore di più tessuti e responsabile del quadro sindromico neurocutaneo complessivo. Inoltre, studi più recenti hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione genotipo-fenotipo evidenziando come la mutazione p.Arg183Gln del gene GNAQ sia fortemente associata alle MC della regione superiore della faccia e alla SWS [13]. Più recentemente è stata identificata una mutazione somatica del gene GNA11 nei pazienti con MC associata a iperaccrescimento dell'arto coinvolto [14,15].
- La mutazione germinale o post-zigotica del *pathway* PI3K/AKT/mTOR è stata identificata nei pazienti con sindrome di *Klippel-Trenaunay*, con sindrome CLOVES (*Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular malformation, Epidermal Nevi and Spinal/Skeletal anomalies and/or Scoliosis*), con malformazioni capillari diffuse e ipertrofia (CMO, *capillary malformation with overgrowth*), e con sindrome malformazione capillare - megalencefalia - polimicrogiria (MCAP) e in altre condizioni facenti parte del *PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum* (PROS) [16–19]
- Mutazioni a carico dei *pathways* di RAS-MEK-ERK e di RAS-AKT-mTORC1 sono coinvolte nella patogenesi alcune MC associate a malformazioni artero-venose.

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

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

PRESENTAZIONE CLINICA

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

Le MC possono manifestarsi in qualsiasi sede corporea con una predilezione per il viso, dove assumono spesso una distribuzione "a mosaico" o a quadrante, simil-metamerica secondo il territorio di distribuzione

segmentaria della vascolarizzazione embrionale [23]. In tale sede la MC può essere unica o multipla, mono o bilaterale. Possibile l'estensione anche alle superfici mucose. La distribuzione della MC ai quadranti superiori del capo può rappresentare la spia di una SWS in cui si osserva un coinvolgimento leptomeningeo ed oculare. La SWS è il risultato di una mutazione somatica e il rischio non correla con la localizzazione della MC lungo il territorio di distribuzione del nervo trigemino ma con la localizzazione emifacciale, frontale o mediana. Per le altre sedi in assenza di segni o sintomi neurologici si raccomanda il follow-up clinico. Per lo screening si rimanda al capitolo specifico [24,25].

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

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

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

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

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

Inoltre bisogna effettuare un attento esame obiettivo dell'intero ambito cutaneo per ricercare la presenza di asimmetria di solito per iperaccrescimento di un segmento o di un emicorpo, anomalie delle dita (sindattilia, "*sandal gap*", macrodattilia), macrocefalia, altre anomalie associate delle ossa e anomalie neurologiche. Un altro dato importante e da indagare è la familiarità [23–25].

Tipicamente una MC è già presente alla nascita e persiste durante la vita accrescendosi in superficie proporzionalmente alla crescita corporea. Alla nascita hanno spesso un colore rosso-violaceo dovuto all'elevato contenuto di emoglobina nei capillari cutanei in età neonatale o al fenomeno della vasoparalisi. Tale intensità cromatica si attenua naturalmente nel corso dei primi mesi di vita.

A differenza della macula capillare congenita mediale (*salmon patch o nevus simplex*), la quale non riflette un mosaicismo cutaneo per cui può andare incontro a risoluzione nel corso degli anni e non è associata a sindromi malformative complesse [27], le MC congenite laterali o PWS possono assumere nel corso degli anni un colore rosso-purpurico a causa dell'incremento della densità di vasi capillari nel derma e del perdurare dell'ectasia dei vasi stessi con conseguente stasi. Come detto, le MC possono presentare una distribuzione a "carta geografica", più frequentemente in associazione a sindromi malformative complesse che andranno pertanto indagate [28].

Talvolta la cute interessata dalla MC presenta nell'età adulta un'evoluzione di tipo ipertrofico- nodulare con progressivo ispessimento e comparsa sulla superficie di noduli con un aspetto definito "ad acciottolato" (in inglese "*cobblestone*"). Si ritiene che tale evoluzione sia da ascrivere alla proliferazione dei vasi con il loro stroma circostante e all'alterazione nervosa del flusso ematico a causa di un deficit progressivo del sistema autonomico con conseguente deregolazione del tono vasale [29].

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

Recenti studi hanno evidenziato che tale ipertrofia non è riscontrabile solo nelle forme sindromiche, ma anche nelle forme isolate di MC; la sede prediletta è il volto e l'età media di esordio è di 31 anni [29,30].

VARIANTI CLINICHE

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

sebbene il risultato sia variabile [31,32].

Forme acquisite di PWS-*like* entrano in diagnosi differenziale con la morfea lineare in fase infiammatoria iniziale e con il *tufted* angioma con componente infiltrativa minima [33,34].

QUESITO 2

Quali sono gli aspetti caratteristici della malformazione capillare?

QUESITO 3

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

QUESITO 4

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

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

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

Quesito 2: La valutazione clinica della forma, del colore, della sede e del numero di lesioni è fondamentale per la caratterizzazione della malformazione capillare (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

Quesito 3: Le caratteristiche morfologiche e la sede, unitamente alla presenza di segni associati, sono importanti per la distinzione tra forme isolate di malformazione capillare e sindromi malformative complesse (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

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

TELEANGECTASIE

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

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

a malformazioni artero- venose polmonari e gastrointestinali (si rimanda al capitolo delle forme sindromiche) [27].

DIAGNOSI

CLINICA

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

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

Infatti, la MC può raramente simulare un emangioma infantile durante la fase prodromica. Tuttavia in caso di MC la dermatoscopia evidenzierà i seguenti aspetti: nelle forme di MC superficiali (o del derma papillare) i vasi presentano aspetto puntiforme o globulare e sono orientati in direzione verticale, mentre nelle MC profonde (o del derma subpapillare) i vasi appaiono lineari in quanto orientati in direzione orizzontale [35,36]. La valutazione strumentale deve fondamentalmente distinguere le forme capillari pure dalle forme miste capillaro-venose ed escludere l'eventuale presenza di fistole artero-venose congenite presenti nelle forme capillaro-artero-venose.

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

QUESITO 1

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

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La diagnosi di malformazione capillare è clinica; la dermatoscopia rappresenta un importante ausilio diagnostico e predittivo della risposta al trattamento laser (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

ISTOLOGIA

Le MC, seppure possano avere aspetti clinici differenti, hanno un quadro istologico comune [37]. Possono essere presenti in quadri sindromici, e possono essere isolate o combinate ad altri tipi di malformazioni vascolari [27]. Le MC si riscontrano più frequentemente in sede cutanea, nel derma papillare e reticolare, e più raramente si estendono al tessuto sottocutaneo. I vasi malformati sono di piccole dimensioni, di tipo capillare/post-venulare, con densità superiore rispetto al tessuto circostante. Il loro lume è ectasico, tondeggiante ed occupato da emazie; la parete è sottile e costituita da un solo strato di cellule endoteliali piatte, prive di atipie e di attività mitotica, appoggiate su membrana basale circondata da occasionali periciti. Questi aumentano di numero andando verso le venule post-capillari e si associano ad alcune cellule muscolari lisce. Con il passare degli anni la parete vascolare tende ad ispessirsi e a diventare fibrosa [37–39].

La malformazione venulo-capillare verrucosa (emangioma verrucoso) è una variante delle MC con caratteristiche istologiche che variano nel tempo per una progressiva ipercheratosi ortocheratosica epidermica. Tale MC è limitata al derma papillare, con risparmio del derma reticolare e presenta nel sottocute vasi capillari/venulare, spesso raggruppati. Oltre alla diffusa positività per i marcatori immunocitochimici CD31 e CD34, gli endoteli dei vasi del derma papillare possono presentare focale positività per D2-40 e GLUT-1 [37–40].

QUESITO 2

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

ECO-COLOR-DOPPLER

Il protocollo diagnostico prevede l'eco-color-Doppler degli arti inferiori come studio di primo livello nella diagnosi differenziale con le malformazioni vascolari complesse capillaro-venoso-linfatiche o capillaro- artero-venose, con eventuale approfondimento mediante una risonanza magnetica (RM) qualora il quadro clinico lo richieda [41].

Con le sonde utilizzate di routine, le MC semplici sono spesso non visibili o appaiono come focali ispessimenti della cute e del tessuto sottocutaneo, rispetto all'area controlaterale. Mediante sonde ultrasonografiche a elevata frequenza (20 MHz), è possibile visualizzare le MC come aree ipoecogene superficiali che si estendono da una profondità di 0.2 mm a 3.7 mm, con una profondità media di 1.0 mm. L'eco-color-Doppler può evidenziare un lieve incremento di densità del segnale vascolare dermico quando confrontato con il derma sano controlaterale, riflettendo la progressiva dilatazione dei capillari ectasici [42,43]. Tuttavia anche con questi strumenti, circa il 18% delle MC non viene individuato; inoltre, l'eco-color-Doppler non permette di visualizzare i vasi superficiali e le caratteristiche della porzione più superficiale delle MC. Pertanto, è stato proposto l'utilizzo della tomografia ottica computerizzata (OCT), l'equivalente dell'ecografia con una risoluzione su scala micrometrica 10-100 volte superiore a quella dell'ecografia, della RM o della tomografia assiale computerizzata (CT), avvicinandosi così al livello dell'istologia convenzionale. Inoltre, l'OCT può essere utilizzato per visualizzare le particelle in movimento utilizzando l'effetto Doppler e quindi per l'imaging funzionale del flusso sanguigno [44]

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Dagli articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati tre revisioni narrative e un original article (*Dubois 1999* [41], *Johnson 2017* [42], *Hussein 2020* [43], *Latrive 2016* [44]).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Una revisione narrativa del 2025 ha sostanzialmente confermato l'importanza dell'eco-color-Doppler arterioso e venoso per la valutazione di eventuali anomalie emodinamiche associate alle MC, soprattutto nell'ambito dello screening di sindromi polimalformative vascolari complesse (Baselga 2025).

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

L'eco-color-Doppler venoso è fondamentale per la valutazione di eventuali anomalie emodinamiche associate alla malformazione capillare nell'ambito dello screening delle sindromi polimalformative vascolari complesse (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

RISONANZA MAGNETICA (RM)

Alla RM, le MC possono presentarsi come una sottile anomalia del segnale all'interno del grasso sottocutaneo nel contesto di cute ispessita [43].

La RM con e senza mezzo di contrasto può essere utile per lo studio delle anomalie associate nelle forme miste o complesse [41]. Inoltre, è indispensabile nella valutazione del coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale [43].

ALTRE INDAGINI

Nel sospetto di sindromi complesse o sistemiche occorre integrare il protocollo con indagini strumentali mirate: la RM rappresenta l'esame di prima scelta nel riconoscimento di sindromi malformative complesse a basso o alto flusso, e della relazione con i tessuti circostanti. La CT è riservata ai casi in cui la RM sia controindicata o per evidenziare la presenza di fleboliti, calcificazioni e coinvolgimento dell'osso [43].

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

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

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Le MC possono raramente simulare un emangioma infantile durante fase prodromica. L'emangioma infantile segmentale del volto nella fase precoce che precede la crescita rapida può presentarsi in forma teleangectasica o di chiazza rosso roseo. La dermatoscopia è un utile ausilio diagnostico [45].

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

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

TRATTAMENTO

LASERTERAPIA

Il Pulsed Dye Laser (PDL) rimane il trattamento di prima scelta nelle MC [46,47].

Agisce mediante fototermolisi selettiva dell'emoglobina con microagglutinazione dei globuli rossi intracapillari che genera obliterazione dei vasi senza produrre esiti cicatriziali. Il target selettivo di questo processo sono i capillari dilatati e le venule post-capillari del derma reticolare e papillare localizzati ad una profondità media di 1,2-1,5mm e con diametro compreso tra 10 e 500 micrometri [48,49].

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

La scomparsa completa della MC a seguito del trattamento PDL, conseguente ad una fotocoagulazione completa dei vasi target, avviene solo nel 10% dei pazienti trattati [50,51]; nella maggior parte dei casi (circa il 70%) l'outcome terapeutico si traduce in una riduzione variabile dell'intensità cromatica della MC. Nelle MC che rispondono solo parzialmente al trattamento, il livello di schiarimento raggiunto può non essere stabile e duraturo nel tempo. La progressiva ectasia dei capillari malformati dovuta ad ridotta innervazione, la neovascolarizzazione post-trattamento nei capillari più superficiali e la neoangiogenesi a partenza dalle strutture capillari della componente più profonda che non vengono raggiunte dall'azione del PDL, fanno si che si possa assistere ad un peggioramento rispetto al risultato raggiunto [52].

La decisione di intraprendere un trattamento laser dipende dalla sede e dalle caratteristiche della MC. Evoluzione naturale della MC nel tempo quando non trattata, rischi, benefici e limiti del trattamento dovrebbero essere presentati e discussi con il paziente e le famiglie [53,54].

In particolare, per quanto riguarda le MC del volto, esse possono rappresentare una stigmate fonte di stress e sviluppo di scarsa autostima [55,56]. Sebbene non vi siano studi prospettici che confermino che l'uso precoce del PDL riduca la progressione naturale della MC in termini di colore, ipertrofia e nodosità [57], l'esperienza

clinica suggerisce che un trattamento precoce nei primi anni di vita debba essere raccomandato per i vantaggi che esso comporta in termini di maggiore efficacia sullo schiarimento della MC e per i conseguenti benefici di tipo psico-sociale che ne conseguono [58–61].

In base alla sede anatomica, la risposta al laser è differente: sul volto, le porzioni centro-facciali rispondono con minor efficacia rispetto alle porzioni laterali [62]. Gli arti, specie nelle porzioni più distali e declivi, hanno una scarsa risposta al PDL [63]. Le ragioni dipendono dal fatto che le aree cutanee a minor riposta sono caratterizzate da maggiore spessore del derma, ridotta innervazione, maggior densità di vasi capillari e calibro dei vasi o estremamente ridotto o estremamente ampio [64–67] che rendono la fototermolisi meno efficace perché meno selettiva.

Una percentuale pari al 20% delle MC trattate con PDL mostra una risposta inefficace ed insoddisfacente al PDL [68]; in questo sottogruppo di pazienti, possono essere utilizzati in seconda battuta altri tipi di laser nel tentativo di migliorare l'efficacia del trattamento a fronte però di un profilo di sicurezza più basso [51,69].

Tra i laser vascolari più usati negli ultimi anni, il Dual Wavelengths (DWL), ha dimostrato di avere una efficacia sovrapponibile al PDL nelle MC piane, ma presenta un profilo di sicurezza peggiore essendo gravato da una percentuale maggiore di effetti collaterali [70]. La sua indicazione trova quindi spazio nel trattamento delle malformazioni capillari resistenti al PDL e/o nelle forme ipertrofiche. Questa metodica sequenziale prevede l'erogazione in rapida sequenza di un doppio impulso PDL-Nd:YAG. I due impulsi a diversa lunghezza d'onda (rispettivamente 595 nm e 1064 nm) vengono emessi a distanza di una frazione di secondo e consentono la preliminare trasformazione dell'ossiemoglobina in metaemoglobina e una successiva penetrazione della radiazione Nd:YAG fino ad una profondità di 7-8 mm.

Negli ultimi anni, per migliorare l'outcome del trattamento laser, l'uso complementare di farmaci topici ad azione anti-angiogenetica è stato utilizzato in modo sperimentale nel tentativo di stabilizzare nel tempo lo schiarimento raggiunto mediante il trattamento laser. La letteratura sull'argomento comprende l'uso di diversi principi attivi quali timololo [71]. imiquimod, rapamicina [72,73] e axitinib. Al momento questi topici hanno un'efficacia ancora incerta ed in corso di valutazione in diversi trials clinici [74].

QUESITO 1

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

Il Pulsed- Dye Laser (PDL) si conferma il trattamento di prima scelta nelle Malformazioni Capillari (MC). Dalla revisione della letteratura recente non sono emerse evidenze che apportino variazioni alle precedenti raccomandazioni riportate delle linee guida SISAV del 2021 relativamente al Questito 1.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Dai 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati una meta-analisi, uno studio randomizzato controllato e tre review narrative (van Raath 2019 [47], Wang 2018 [70], Updyke 2017 [49], Brightman 2015 [46], Lee 2018 [69]). Tutti gli studi ed in particolare la meta-analisi della letteratura, concordano nel ritenere ancora oggi che il PDL 595-nm sia il trattamento di prima scelta nelle malformazioni vascolari capillari pure non ipertrofiche e non sottoposte a precedenti trattamenti. Pur non dimostrandosi il trattamento ottimale e presentando dei limiti intrinseci alla metodica, il PDL dimostra comunque il miglior profilo di efficacia e di sicurezza rispetto agli altri laser; in questa tipologia di MC non si rilevano quindi sostanziali vantaggi nell'utilizzare tecniche laser differenti dal PDL 595-nm. Secondo l'unico studio randomizzato controllato di alta qualità che mette a confronto PDL con altri laser vascolari, nel trattamento delle MC, il DWL (Dual Wavelength Laser) mostra un'efficacia sovrapponibile al PDL, ma gravata da maggiori effetti collaterali ed è quindi da considerare un trattamento di seconda scelta. La qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse check-list è risultata complessivamente buona. Il limite principale alle evidenze scientifiche su questo argomento è la mancanza, nella maggior parte degli studi, di misure di outcome oggettive, a fronte dell'uso diffuso di scale IGA su fotografie seriate, soggette a bias operatore dipendenti; le misure di outcome, in termini di schiarimento della MC, non sono complessivamente ottimali in letteratura, ma soddisfacenti; le conclusioni di tutti gli studi sono però coerenti tra loro e con le evidenze della letteratura precedente al 2015.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al QUESITO 1, dagli 80 articoli della letteratura analizzati sull'argomento (periodo dal 2020 al 2025), sono state selezionate, 6 revisioni sistematiche: 4 con meta-analisi (*Farsi S et al. 2025* [75], *Shi MD et al. 2023* [76], *Cinkara G et al. 2021*[77], *Snast I et al.2021*[78]), 2 con Network meta-analisi (*Nguyen L et al.*

2025[79]*, Jamjanya S et al. 2021*[80]). Tutte le pubblicazioni prese in esame sono state sottoposte alle rispettive check-list; sebbene la qualità scientifica di queste pubblicazioni sia complessivamente massima per il loro disegno e per la robustezza metodologica (adesione agli standard PRISMA, trasparenza, rigore nella selezione), la forza delle conclusioni risulta comunque bassa a causa dei bias degli studi primari ad oggi disponibili per le meta-analisi. Tutte le revisioni risentono di questo limite che gli autori ammettono con trasparenza, ma concordano universalmente nel concludere che il PDL 595-nm debba rimanere il Gold standard nel trattamento delle malformazioni vascolari capillari non sottoposte a precedenti trattamenti.

Secondo queste recenti meta-analisi tuttavia, a seconda di fattori quali presenza di aree nodulari, ipertrofia, fototipi scuri e risposta inefficace al trattamento PDL, possono essere considerate secondariamente terapie alternative o combinate; laser con lunghezze d'onda maggiori come Alessandrite 755 nm e Nd:YAG 1064 possono risultare più efficaci nel colpire vasi più grandi e profondi. La scelta del trattamento dovrebbe comunque essere personalizzata.

La terapia fotodinamica con HMME ha mostrato un' efficacia sovrapponibile al PDL e teoricamente potrebbe essere considerata un'alternativa ragionevole come trattamento di seconda scelta per i pazienti adulti con lesioni resistenti; tuttavia gli studi sulla HMME-PDT provengono esclusivamente dalla Cina, il che limita la generalizzabilità dei risultati ad altre popolazioni o fototipi cutanei e la sua implementazione in contesti non cinesi richiede ulteriori studi di validazione e conferme sulla sicurezza a lungo termine ad oggi pendenti.

Concludendo quindi, la qualità dell'evidenza, valutata tramite le check-list SIGN è risultata complessivamente di livello 1, ma di bassa qualità (-). Il limite principale alle evidenze scientifiche su questo argomento è legato all'alto rischio di bias degli studi primari conseguente alla mancanza di standardizzazione dei protocolli di trattamento, dei dati anamnestici raccolti e riportati negli studi e delle misure di outcome, che continuano ad essere complessivamente non ottimali ; le conclusioni di questi ultimi studi, pur con questi limiti, sono però più robuste del passato, coerenti tra loro e con le evidenze della letteratura precedente al 2020.

Gli studi analizzati sono coerenti nel ritenere ancora oggi il PDL il Gold standard indiscusso per il trattamento delle MC naive per la sua efficacia ormai nota, combinata al più alto livello di sicurezza rispetto a tutti gli altri trattamenti disponibili.

Pur presentando dei limiti di efficacia intrinseci alla metodica, il suo favorevole rapporto efficacia/sicurezza ormai ampiamente dimostrato dalle evidenze disponibili, conferma che il PDL rimane il trattamento di prima scelta nelle attuali linee guida ed è da preferirsi agli altri trattamenti emergenti e ad altre tecnologie laser. In questa tipologia di MC naive, non si rilevano quindi sostanziali vantaggi nell'utilizzare tecniche laser differenti dal PDL 595-nm.

Le complicanze post-trattamento risultano poco frequenti e per la maggior parte temporanee e di minima entità. Va evidenziato che i pazienti con fototipo IV-VI hanno un rischio decisamente più elevato di eventi avversi rispetto ai fototipi I-III a causa della maggior quantità di melanina che, avendo uno spettro di assorbimento simile all'ossiemoglobina, assorbe parte dell'energia laser esponendo l'epidermide a un danno termico collaterale. Sebbene l'uso del PDL non sia controindicato in assoluto su questi fototipi, è raccomandato adottare una maggiore cautela e parametri laser più conservativi (energie più basse, spot più grandi, intervalli più lunghi tra le sedute). Tra gli effetti collaterali, l'iperpigmentazione è la complicanza più frequente con il PDL: il rischio è circa quattro volte superiore rispetto ai fototipi chiari (25,3% vs 6,7%). In tutti i pazienti, ma particolarmente in quelli con fototipi più scuri è fondamentale quindi l'uso di tecniche di raffreddamento epidermico efficaci. Il successo terapeutico e la riduzione degli eventi avversi a lungo termine, dipendono inoltre da una corretta gestione della fase post-trattamento: la protezione solare è indispensabile per favorire la risoluzione della maggior parte delle alterazioni pigmentarie e la cura corretta di eventuali abrasioni e croste è fondamentale per la prevenzione delle cicatrici [76] .

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con malformazioni capillari pure mai trattate, il Pulse-Dye Laser è raccomandato come trattamento di prima scelta rispetto ad altri tipi di laser vascolari (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-).

QUESITO 2

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

Dalla revisione della recente letteratura sono emerse ulteriori evidenze a supporto della precedente raccomandazione al trattamento delle MC in età infantile già presente nelle linee guida SISAV del 2015. L'analisi della letteratura più recente indica ormai con chiarezza che il trattamento precoce sia più efficace e vantaggioso. Esistono ormai delle evidenze chiare sulla sicurezza del trattamento in età pediatrica a supporto di questa indicazione, che insieme alle esperienze cliniche dei panel di esperti pubblicate in precedenza permettono di confermare questa raccomandazione sulla base di evidenze ancora più solide.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Dai 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento nel periodo dal 2015 al 2020 sono stati selezionati 4 studi di coorte e 3 review narrative (Sadeghinia 2019 [59], Khandpur 2016 [60], Li 2020 [61], Passeron 2016 [53], Brightman 2015 [46], Updyke 2017 [49], Lee 2018 [69]). La raccomandazione al trattamento PDL in epoca infantile viene suggerita nella maggior parte dei lavori sull'argomento (tutti studi di coorte retrospettivi e prospettici e review narrative) perché permette di ottenere una maggiore efficacia del trattamento laser in relazione alle caratteristiche morfologiche della cute del bambino e di quelle della MC in questa fascia di età, oltre che per il vantaggio di tipo psicosociale in termini di qualità di vita che il trattamento precoce comporta. Sebbene non vi siano studi prospettici che dimostrino con chiarezza che il trattamento precoce controlli l'evoluzione peggiorativa della MC e quindi questa evidenza sia tecnicamente modesta, l'importanza clinica degli altri due aspetti è tale da far comunque formulare una raccomandazione forte. La qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse check-list è risultata complessivamente discreta. Non tutti gli studi esaminati sono stati giudicati rilevanti per la popolazione target, per cui molti sono stati scartati (solo adulti); molti studi utilizzano come popolazione esclusivamente quella pediatrica impedendo un confronto con la risposta nell'adulto. L'assenza di un metodo standardizzato ed oggettivo di facile utilizzo nella pratica clinica per misurare l'outcome del trattamento laser impedisce di mettere a confronto efficacemente i risultati dei vari trials clinici, riducendo la qualità delle evidenze scientifiche e ripercuotendosi negativamente sulla pratica clinica. Uno sforzo della comunità scientifica nell' identificare una misura di outcome oggettiva e univoca sarebbe auspicabile. Nelle misure di outcome, come già

affermato per rispondere alla KQ1, vengono usate spesso scale Investigator Global Assessment (IGA) su fotografie seriate soggette a bias operatore dipendenti; gli outcome dei risultati non sono complessivamente soddisfacenti e uniformi; le conclusioni sono coerenti tra loro e con la letteratura precedente al 2015. Concludendo, l'analisi della letteratura suggerisce che un trattamento precoce sia più efficace e vantaggioso e quindi indicato. L'importanza clinica dell'argomento è molto rilevante per la pratica clinica e tale, a parere del panel, da far formulare una raccomandazione forte a favore.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al Quesito 2, dall'analisi della letteratura pubblicata nel periodo dal 2020 al 2025 sull'argomento, la recente revisione sistematica con meta-analisi di *Hashemi DA et al. (2025)*[81,82] è la più rilevante. Essa si focalizza sulla valutazione di efficacia e sicurezza del PDL 595 nm nella popolazione pediatrica e costituisce un riferimento essenziale, fornendo una base scientifica solida a supporto dell'utilizzo del PDL 595 nm in questa fascia di età. La sua forza risiede nel rigore metodologico e nell'enorme numero di casi analizzati (2033 pazienti pediatrici con fototipo I-VI) che permette di affermare con certezza quasi assoluta la sicurezza del PDL 595 nm anche sui neonati; fornisce un supporto scientifico alla base della recente decisione della *FDA del giugno 2023,* di approvare ufficialmente questo tipo di laser per il trattamento delle MC nella popolazione pediatrica confermando oltre alla già nota efficacia (*Tran JM et al.2020*)[83] , l'estrema sicurezza in questa fascia di età ed in particolare nella sottopopolazione <1 anno di vita.

La raccomandazione al trattamento PDL in epoca infantile viene suggerita, pur non essendo l'outcome primario, anche nelle ultime revisioni sistematiche con meta-analisi sul trattamento PDL delle MC che sono state elencate per rispondere al quesito 1, perché il trattamento precoce minimizza i rischi, ottimizza l' efficacia in relazione alle caratteristiche morfologiche della cute del bambino e di quelle della MC in questa fascia di età e offre inoltre un vantaggio considerevole di tipo psicosociale *(Snast I. 2021, Shi MD 2023*)[76,78].

Come già osservato rispondendo al quesito 1, la terapia fotodinamica mediata da ematoporfirina monometil etere (HMME-PDT) che viene largamente utilizzata per il trattamento delle MC in Cina ma non in altri paesi, viene al momento sconsigliata nella popolazione pediatrica. Una recente revisione sistematica con metanalisi che mette a confronto il PDL con questo trattamento conclude che, a fronte di una efficacia

simile, i dati relativi alla sicurezza a breve e lungo termine della HMME-PDT rimangono ad oggi inadeguati e insufficienti a supportare questa metodica come trattamento di prima scelta nella popolazione pediatrica sollevando grossi dubbi sul potenziale impatto a lungo termine dell'HMME sul SNC dei bambini, la cui barriera emato-encefalica è più permeabile rispetto a quella degli adulti (*Gao C. et al, 2024*) [84].

Anche per il quesito 2, l'assenza di un metodo standardizzato di facile utilizzo nella pratica clinica per misurare gli outcome del trattamento laser impedisce di mettere a confronto efficacemente i risultati dei vari trials clinici, riducendo la qualità delle evidenze scientifiche su cui basare la forza delle raccomandazioni da fornire nelle linee guida e ripercuotendosi quindi negativamente sulla pratica clinica. Complessivamente però, per l'affidabilità scientifica delle metanalisi pubblicate negli ultimi 5 anni, le evidenze risultano più soddisfacenti e solide come conseguenza del rigore metodologico delle analisi condotte sui dati della letteratura; la qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse check-list è risultata complessivamente più alta. Le conclusioni sono uniformi tra loro e coerenti con la letteratura precedente al 2020 rafforzando le precedenti raccomandazioni.

Nel giugno 2023 il PDL 595-nm è stato ufficialmente approvato dalla FDA per il trattamento delle MC nella popolazione pediatrica (0-21 aa) ,estendendo la sua indicazione a questa fascia di età e confermando la sua maggiore efficacia e sicurezza anche nei neonat*i (Hashemi DA et al 2024)* [81].

Come è noto, la scomparsa completa della MC a seguito del trattamento PDL, definita clearance del 100%, avviene solo nel 10% dei pazienti trattati; nella maggior parte dei casi (~70%) il risultato terapeutico si traduce in una riduzione variabile dell'intensità cromatica della MC [50,51,68].

Ciò che emerge dalla letteratura più recente è che nella sottopopolazione pediatrica, specie <1 anno di vita, il tasso di risposta è decisamente più favorevole, con una clearance del 100% pari a 26-32% *(Tran JM et al 2020*) [83], e clearance $\geq$ 75% nel 63-90 % dei pazienti pediatrici contro il 43% dei pazienti adulti *(Cinkara G et al 2021*) [77]. Questa maggiore efficacia, legata verosimilmente alle caratteristiche anatomiche della cute del bambino e all'architettura della MC nelle sue fasi iniziali, rende ragione della indicazione ad avviare il trattamento della MC in età infantile, idealmente entro il primo anno di vita (*Snast et al 2021*)[78].

Le più recenti evidenze scientifiche inoltre, suggeriscono che il trattamento precoce debba essere raccomandato anche per i maggiori vantaggi che esso comporta in termini di sicurezza e tollerabilità. Per

quanto concerne inoltre le MC del volto, che costituiscono una delle localizzazione più comuni, il trattamento in età infantile offre anche un vantaggio di tipo psicosociale in termini di qualità di vita per il paziente e le famiglie che non deve essere sottovalutato [55,56,58–61].

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con malformazioni capillari, il trattamento con Pulse-Dye Laser in età precoce è raccomandato specie in caso di localizzazioni al volto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

QUESITO 3

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

Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse ulteriori evidenze a supporto della precedente raccomandazione sull'uso della terapia antiangiogenetica topica in combinazione con il PDL rispetto alla alle indicazioni contenute nelle linee guida SISAV del 2015: nei pazienti con malformazioni capillari trattate con Pulse-Dye Laser l'associazione di questi farmaci topici ha dato dei risultati contrastanti. Continuano ad essere necessari ulteriori studi per stabilire se il loro utilizzo abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Dai 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati 1 revisione narrativa, 1 studi randomizzati controllati, 2 case-series (Lipner 2018 [74], Cheon 2017 [71], Greveling 2017 [72], Musalem 2018 [73]). Il PDL rappresenta il Gold standard nel trattamento delle MC, ma ha una efficacia parziale. Il suo utilizzo risulta nella maggior parte dei casi in una clearance incompleta della MC nonostante le numerose sedute di trattamento. La MC spesso, dopo un iniziale schiarimento, tende a rivascolarizzarsi, come riportato da molti autori, dopo trattamento PDL, come conseguenza della neoangiogenesi che avviene in fase di rimodellamento tissutale. Questo rende ragione del tentativo di

trovare dei metodi alternativi o complementari per migliorare i risultati del laser. L'uso della terapia antiangiogenetica topica appare promettente in tal senso. Dalle evidenze della letteratura, imiquimod, e rapamicina hanno mostrato una certa efficacia, ma al momento sono ancora oggetto di valutazione. Non è possibile formulare una raccomandazione sull'efficacia clinica del loro utilizzo. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la check-list per la letteratura analizzata, è risultata insufficiente. Gli studi esaminati, sono disegnati su una popolazione poco numerosa e le conclusioni sono discordanti. Le evidenze sono deboli e troppo scarse come numero per trarre delle conclusioni sull'argomento e formulare una raccomandazione sul loro utilizzo. Considerando i limiti intrinseci alla metodica PDL nel trattamento delle MC, certamente l'individuazione di un trattamento topico che possa migliorare l'efficacia del trattamento laser è un argomento centrale su cui la ricerca dovrebbe compiere maggiori sforzi; ulteriori studi prospettici sui farmaci antiangiogenetici su coorti di pazienti più ampie aiuterebbero a trarre delle conclusioni più solide sull'argomento. Le pathways coinvolte nel mantenimento della lesione e nel rimodellamento del tessuto endoteliale della MC devono essere maggiormente investigate. Maggiori conoscenze in questo senso si tradurrebbero nella individuazione di trattamenti più efficaci e selettivi. Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dagli 80 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2020 al 2025) sono stati selezionati: 1 revisione sistematica sull'efficacia clinica del sirolimus in associazione all'uso del PDL (*Tan IJ et al. 2024*)[85] , 1 revisione sistematica sulle terapie topiche adiuvanti in associazione al PDL (*Chou M et al. 2024*)[86] e 1 revisione narrativa della letteratura sull'argomento *(Wang B et al. 2021*) [87].

Il PDL rappresenta il Gold standard nel trattamento delle MC. Il suo utilizzo risulta nella maggior parte dei casi in una clearance incompleta della MC nonostante le numerose sedute di trattamento. La MC spesso, dopo un iniziale schiarimento, tende a rivascolarizzarsi, come riportato da molti autori, come conseguenza della neoangiogenesi che avviene in fase di rimodellamento tissutale. Questo rende ragione del tentativo di trovare dei metodi alternativi o complementari per migliorare i risultati del laser. L'uso della terapia antiangiogenetica topica appare promettente in tal senso. Dalle evidenze della letteratura, imiquimod e

rapamicina sono i farmaci che hanno mostrato una certa efficacia, ma al momento, sono ancora oggetto di valutazione. Altre molecole come timololo, axitinib e ossimetazolina sono state testate a scopo sperimentale. Ulteriori tentativi sono stati effettuati con bosentan per via orale e in ultimo, con l'infusione endovenosa di globuli rossi artificiali (Hb-Vs) prima della seduta PDL per potenziare la fototermolisi sul microcircolo.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la check-list per la letteratura analizzata, è risultata insufficiente. Gli studi esaminati, sono disegnati su una popolazione poco numerosa e le conclusioni sono discordanti. Le evidenze sono deboli e troppo scarse come numero per trarre delle conclusioni sull'argomento e formulare una raccomandazione sul loro utilizzo clinico. Al momento le evidenze sono tali da indicare l'utilizzo di queste terapie per la ricerca o per l'uso limitato all'interno di trial clinici.

Considerando i limiti intrinseci alla metodica PDL nel trattamento delle MC, certamente l'individuazione di un trattamento topico che possa migliorare l'efficacia del trattamento laser è un argomento centrale su cui la ricerca dovrebbe compiere maggiori sforzi; ulteriori studi prospettici sui farmaci antiangiogenetici su coorti di pazienti più ampie e con metodologia analitica standardizzata aiuterebbero a trarre delle conclusioni più solide sull'argomento. È ormai noto che le PWB sono causate da **mutazioni somatiche a mosaico** in geni che controllano la regolazione del ciclo cellulare. Questa scoperta ha aumentato la nostra comprensione della loro fisiopatologia e oggi sappiamo che questi geni condividono percorsi oncogenici che portano a una proliferazione e crescita cellulare. Le pathways coinvolte nel mantenimento della lesione e nel rimodellamento del tessuto endoteliale della MC continuano ad essere oggetto di ricerca e ci si auspica che si tradurranno nel futuro nella individuazione di trattamenti topici più efficaci e selettivi. Al momento tutte queste terapie hannoun'efficacia ancora incerta ed in corso di valutazione. Non è possibile quindi formulare una raccomandazione sulla loro efficacia clinica.

Considerando i limiti intrinseci alla metodica PDL nel trattamento delle MC, certamente l'individuazione di un trattamento topico che possa migliorare l'efficacia del trattamento laser è un argomento centrale su cui la ricerca dovrebbe compiere maggiori sforzi; ulteriori studi prospettici sui farmaci antiangiogenetici su coorti di pazienti più ampie e con protocolli standardizzati aiuterebbero a trarre delle conclusioni più

solide sull'argomento. È ormai noto che le PWB sono causate da **mutazioni somatiche a mosaico** in geni che controllano la regolazione del ciclo cellulare. Questa scoperta ha aumentato la nostra comprensione della loro fisiopatologia e oggi sappiamo che questi geni condividono percorsi oncogenici che portano a una proliferazione e crescita cellulare. Le pathways coinvolte nel mantenimento della lesione e nel rimodellamento del tessuto endoteliale della MC continuano ad essere oggetto di ricerca e ci si auspica che si tradurranno nel futuro nella individuazione di trattamenti topici più efficaci e selettivi. Al momento, nonostante il numero di pubblicazioni sull'argomento sia più consistente rispetto al momento in cui queste linee guida sono state revisionate nel 2020, queste terapie continuano ad avere un'efficacia incerta che non ne giustifica l'utilizzo sistematico nella pratica clinica.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

CHIRURGIA

Il ricorso alla chirurgia dovrebbe essere preso in considerazione in casi selezionati: per la correzione delle ipertrofie del massiccio facciale associate a malformazioni capillari, per l'asportazione delle malformazioni capillari ipertrofiche dell'adulto in presenza di vegetazioni polipoidi, e in caso di angiocheratomi ipertrofici asportabili radicalmente. La tecnica chirurgica si avvale di impiego di skin expander o di lembi rotazionali a scopo ricostruttivo. La novità sono ultimamente anche l'uso di lembi perforanti liberi per la ricostruzione del collo e faccia basati su arteria toraco-dorsale [69,88–92].

BIBLIOGRAFIA

1. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, eds. Mulliken and Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations. Oxford University Press; 2013. doi:10.1093/med/9780195145052.001.0001

2. Waner e Suen. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck - National Library of Medicine Institution. Accessed March 1, 2026. https://catalog.nlm.nih.gov/discovery/fulldisplay/alma998408973406676/01NLM_INST:01NLM_INST
3. Wassef M, Enjolras O, Chapot R, eds. VASCULAR MALFORMATIONS. In: Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations. Cambridge University Press; 2007:123-286. doi:10.1017/CBO9780511722073.004
4. Hook KP. Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period. Semin Perinatol. 2013;37(1):40-48. doi:10.1053/j.semperi.2012.11.002
5. Sillard L, Léauté-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Medial fronto-facial capillary malformations. J Pediatr. 2011;158(5):836-841. doi:10.1016/j.jpeds.2010.11.001
6. Juern AM, Glick ZR, Drolet BA, Frieden IJ. Nevus simplex: a reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. J Am Acad Dermatol. 2010;63(5):805-814. doi:10.1016/j.jaad.2009.08.066
7. Happle R. What is a capillary malformation? J Am Acad Dermatol. 2008;59(6):1077-1079. doi:10.1016/j.jaad.2008.07.035
8. Baselga E, Morillo LFM. Capillary malformations updates on aetiopathogenesis, diagnosis, and management. Presse Med. 2025;54(3):104292. doi:10.1016/j.lpm.2025.104292
9. Breugem CC, Alders M, Salieb-Beugelaar GB, Mannens MM, Van Der Horst CM, Hennekam RC. A locus for hereditary capillary malformations mapped on chromosome 5q. Hum Genet. 2002;110(4):343-347. doi:10.1007/s00439-002-0700-z
10. Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. Plast Reconstr Surg. 1991;87(3):419-422. doi:10.1097/00006534-199103000-00003
11. Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Zelickson BD. Confocal Microscopy Study of Nerves and Blood Vessels in Untreated and Treated Port Wine Stains: Preliminary Observations. Dermatol Surg. 2004;30(6):892-897. doi:10.1111/j.1524-4725.2004.30259.x
12. Vural E, Ramakrishnan J, Cetin N, Buckmiller L, Suen JY, Fan CY. The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in port-wine stains. Otolaryngol Neck Surg. 2008;139(4):560-564. doi:10.1016/j.otohns.2008.07.015
13. Lee KT, Park JE, Eom Y, Lim HS, Ki CS, Lim SY. Phenotypic association of presence of a somatic GNAQ mutation with port-wine stain distribution in capillary malformation. Head Neck. 2019;41(12):4143-4150. doi:10.1002/hed.25962
14. Couto JA, Ayturk UM, Konczyk DJ, et al. A somatic GNA11 mutation is associated with extremity capillary malformation and overgrowth. Angiogenesis. 2017;20(3):303-306. doi:10.1007/s10456-016-9538-1
15. Couto JA, Huang L, Vivero MP, et al. Endothelial Cells from Capillary Malformations Are Enriched for Somatic GNAQ Mutations. Plast Reconstr Surg. 2016;137(1):77e-82e. doi:10.1097/PRS.0000000000001868
16. Goss JA, Konczyk DJ, Smits P, et al. Diffuse capillary malformation with overgrowth contains somatic PIK3CA variants. Clin Genet. 2020;97(5):736-740. doi:10.1111/cge.13702
17. Ruggieri M, Praticò AD. Mosaic Neurocutaneous Disorders and Their Causes. Semin Pediatr Neurol. 2015;22(4):207-233. doi:10.1016/j.spen.2015.11.001
18. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet A. 2015;167A(2):287-295. doi:10.1002/ajmg.a.36836
19. Mirzaa G, Timms AE, Conti V, et al. PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. JCI Insight. 2016;1(9):e87623, 87623. doi:10.1172/jci.insight.87623
20. Hershkovitz D, Bercovich D, Sprecher E, Lapidot M. RASA1 mutations may cause hereditary capillary malformations without arteriovenous malformations. Br J Dermatol. 2008;158(5):1035-1040. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08493.x
21. Amyere M, Revencu N, Helaers R, et al. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. Circulation. 2017;136(11):1037-1048. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026886

22. Yu J, Streicher JL, Medne L, Krantz ID, Yan AC. EPHB4 Mutation Implicated in Capillary Malformation–Arteriovenous Malformation Syndrome: A Case Report. Pediatr Dermatol. 2017;34(5):e227-e230. doi:10.1111/pde.13208
23. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. Br J Dermatol. 2014;171(4):861-867. doi:10.1111/bjd.13203
24. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. J Am Acad Dermatol. 2015;72(3):473-480. doi:10.1016/j.jaad.2014.11.009
25. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay MT, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. Pediatr Dermatol. 2018;35(1):30-42. doi:10.1111/pde.13304
26. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. Tech Vasc Interv Radiol. 2019;22(4):100634. doi:10.1016/j.tvir.2019.100634
27. Happle R. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2015;29(12):2295-2305. doi:10.1111/jdv.13147
28. Prather HB, Arndt KA. The Development of Hypertrophy in Port-Wine Stains, a Common Phenomenon that Affects Treatment Recommendations. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2015;41(11):1246-1248. doi:10.1097/DSS.0000000000000524
29. Lee JW, Chung HY, Cerrati EW, O TM, Waner M. The Natural History of Soft Tissue Hypertrophy, Bony Hypertrophy, and Nodule Formation in Patients With Untreated Head and Neck Capillary Malformations. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2015;41(11):1241-1245. doi:10.1097/DSS.0000000000000525
30. Ma G, Yu Z, Liu F, et al. Somatic GNAQ mutation in different structures of port-wine macrocheilia. Br J Dermatol. 2018;179(5):1109-1114. doi:10.1111/bjd.16830
31. Rosenthal J, Sibbald C, Jen M, Deardorff MA, Treat J. A PIK3CA mutation in an acquired capillary malformation. Pediatr Dermatol. 2020;37(1):246-247. doi:10.1111/pde.14068
32. Stephens MR, Putterman E, Yan AC, Castelo-Soccio L, Perman MJ. Acquired port-wine stains in six pediatric patients. Pediatr Dermatol. 2020;37(1):93-97. doi:10.1111/pde.14019
33. Tobe J, Shum D, Somers GR, Pope E, Mohammed JA. Port-Wine Stain-Like Presentation of a Tufted Angioma on the Face. Pediatr Dermatol. 2016;33(2):e166-7. doi:10.1111/pde.12805
34. Bassi A, Piccini P, Filippeschi C, et al. Inflammatory morphea presenting as a hemifacial acquired port-wine stain. Arch Dis Child. 2019;104(3):296. doi:10.1136/archdischild-2017-314721
35. Vázquez-López F, Coto-Segura P, Fueyo-Casado A, Pérez-Oliva N. Dermoscopy of port-wine stains. Arch Dermatol. 2007;143(7):962. doi:10.1001/archderm.143.7.962
36. Piccolo V, Russo T, Moscarella E, Brancaccio G, Alfano R, Argenziano G. Dermatoscopy of Vascular Lesions. Dermatol Clin. 2018;36(4):389-395. doi:10.1016/j.det.2018.05.006
37. North PE, Sander T, eds. Vascular Tumors and Developmental Malformations: Pathogenic Mechanisms and Molecular Diagnosis. Springer; 2016. doi:10.1007/978-1-4939-3240-5
38. Moneghini L, Sangiorgio VFI, Tosi D, et al. Head and neck vascular anomalies. A multidisciplinary approach and diagnostic criteria. Pathologica. 2017;109:47-59.
39. Stockman. Diagnostic Pathology: Vascular. ScienceDirect. Accessed March 1, 2026. https://www.sciencedirect.com/book/edited-volume/9780323376747/diagnostic-pathology-vascular
40. Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, et al. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. Pediatr Dermatol. 2018;35(6):e378-e381. doi:10.1111/pde.13671
41. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol. 1999;29(12):879-893. doi:10.1007/s002470050718
42. Johnson CM, Navarro OM. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Pediatr Radiol. 2017;47(9):1196-1208. doi:10.1007/s00247-017-3906-x
43. Hussein A, Malguria N. Imaging of Vascular Malformations. Radiol Clin North Am. 2020;58(4):815-830. doi:10.1016/j.rcl.2020.02.003

44. Latrive A, Teixeira LRC, Gomes ASL, Zezell DM. Characterization of skin Port-Wine Stain and Hemangioma vascular lesions using Doppler OCT. Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging. 2016;22(2):223-229. doi:10.1111/srt.12253
45. Thomson J, Greig A, Lloyd C, Morrison D, Flohr C. PHACE syndrome misdiagnosed as a port-wine stain. BMJ Case Rep. 2015;2015:bcr2015209889. doi:10.1136/bcr-2015-209889
46. Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. Laser treatment of port-wine stains. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:27-33. doi:10.2147/CCID.S53118
47. van Raath MI, Chohan S, Wolkerstorfer A, van der Horst CMAM, Storm G, Heger M. Port wine stain treatment outcomes have not improved over the past three decades. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1369-1377. doi:10.1111/jdv.15599
48. Cole PD, Sonabend ML, Levy ML. Laser treatment of pediatric vascular lesions. Semin Plast Surg. 2007;21(3):159-166. doi:10.1055/s-2007-991184
49. Updyke KM, Khachemoune A. Port-Wine Stains: A Focused Review on Their Management. J Drugs Dermatol. 2017;16(11):1145-1151.
50. Latkowski I, Wysocki M, Siewiera I. [Own clinical experience in treatment of port-wine stain with KTP 532 nm laser]. Wiad Lek Wars Pol 1960. 2005;58:391-396.
51. Valdebran M, Martin B, Kelly KM. State-of-the-art lasers and light treatments for vascular lesions: from red faces to vascular malformations. Semin Cutan Med Surg. 2017;36(4):207-212. doi:10.12788/j.sder.2017.044
52. Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, Beek JF, van Gemert MJC, van der Horst CMAM. Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. N Engl J Med. 2007;356(12):1235-1240. doi:10.1056/NEJMoa064329
53. Passeron T, Salhi A, Mazer JM, et al. Prognosis and response to laser treatment of early-onset hypertrophic port-wine stains (PWS). J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):64-68. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1167
54. van Drooge AM, Beek JF, van der Veen JPW, van der Horst CMAM, Wolkerstorfer A. Hypertrophy in port-wine stains: prevalence and patient characteristics in a large patient cohort. J Am Acad Dermatol. 2012;67(6):1214-1219. doi:10.1016/j.jaad.2012.05.027
55. Troilius A, Wrangsjö B, Ljunggren B. Patients with port-wine stains and their psychosocial reactions after photothermolytic treatment. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2000;26(3):190-196. doi:10.1046/j.1524-4725.2000.09204.x
56. Hansen K, Kreiter CD, Rosenbaum M, Whitaker DC, Arpey CJ. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed-dye laser therapy for patients with port-wine stains. Dermatol Surg. 2003;29(1):49-55. doi:10.1046/j.1524-4725.2003.29010.x
57. Tan OT, ed. Management and Treatment of Benign Cutaneous Vascular Lesions. Lea & Febiger; 1992.
58. Ashinoff R, Geronemus RG. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for port-wine stains in infancy: Earlier versus later treatment. J Am Acad Dermatol. 1991;24(3):467-472. doi:10.1016/0190-9622(91)70075-D
59. Sadeghinia A, Moghaddas S, Tavakolpour S, Teimourpour A, Danespazhooh M, Mahmoudi H. Treatment of port wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 27 pediatric patients: A prospective study in the Iranian population. J Cosmet Laser Ther. 637041024000000000;21(7-8):373-377. doi:10.1080/14764172.2019.1661489
60. Khandpur S, Sharma VK. Assessment of Efficacy of the 595-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Facial Port-Wine Stains in Indian Patients. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2016;42(6):717-726. doi:10.1097/DSS.0000000000000723
61. Li D, Chen B, Zhang H, Yuan Y, Fan W, Ying Z. Retrospective study of the treatment of port-wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 261 Chinese patients. Lasers Med Sci. 2020;35(8):1811-1819. doi:10.1007/s10103-020-03013-2
62. Yu W, Ma G, Qiu Y, et al. Why do port-wine stains (PWS) on the lateral face respond better to pulsed dye laser (PDL) than those located on the central face? J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):527-535. doi:10.1016/j.jaad.2015.08.026

63. Renfro L, Geronemus RG. Anatomical Differences of Port-Wine Stains in Response to Treatment With the Pulsed Dye Laser. Arch Dermatol. 1993;129(2):182-188. doi:10.1001/archderm.1993.01680230066007
64. Choi B, Tan W, Jia W, et al. The Role of Laser Speckle Imaging in Port-Wine Stain Research: Recent Advances and Opportunities. IEEE J Sel Top Quantum Electron Publ IEEE Lasers Electro-Opt Soc. 2016;2016(3):6800812. doi:10.1109/JSTQE.2015.2493961
65. Woo WK, Jasim ZF, Handley JM. Evaluating the efficacy of treatment of resistant port-wine stains with variable-pulse 595-nm pulsed dye and 532-nm Nd:YAG lasers. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2004;30(2 Pt 1):158-162; discussion 162. doi:10.1046/j.1076-0512.2003.30055.x
66. Eubanks LE, McBurney EI. Videomicroscopy of port-wine stains: correlation of location and depth of lesion. J Am Acad Dermatol. 2001;44(6):948-951. doi:10.1067/mjd.2001.113467
67. Nagore E, Requena C, Sevila A, et al. Thickness of Healthy and Affected Skin of Children with Port Wine Stains: Potential Repercussions on Response to Pulsed Dye Laser Treatment. Dermatol Surg. 2004;30(12 Part I):1457.
68. Savas J a., Ledon J a., Franca K, Chacon A, Nouri K. Pulsed dye laser-resistant port-wine stains: mechanisms of resistance and implications for treatment. Br J Dermatol. 2013;168(5):941-953. doi:10.1111/bjd.12204
69. Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):197-211. doi:10.1016/J.OTC.2017.09.004
70. Wang T, Chen D, Yang J, Ma G, Yu W, Lin X. Safety and efficacy of dual-wavelength laser (1064 + 595 nm) for treatment of non-treated port-wine stains. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2018;32(2):260-264. doi:10.1111/jdv.14490
71. Cheon SJ, Shim WH, Kim GW, et al. Treatment of capillary malformation using topical timolol combined with 585-nm pulsed dye laser: a prospective, randomized, split-lesion study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(7):e328-e329. doi:10.1111/jdv.14117
72. Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)-A randomized controlled trial. Lasers Surg Med. 2017;49(1):104-109. doi:10.1002/lsm.22548
73. Musalem HM, Alshaikh AA, Tuleimat LM, Alajlan S. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone. Ann Saudi Med. 2018;38(5):376-380. doi:10.5144/0256-4947.2018.376
74. Lipner SR. Topical Adjuncts to Pulsed Dye Laser for Treatment of Port Wine Stains: Review of the Literature. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2018;44(6):796-802. doi:10.1097/DSS.0000000000001507
75. Farsi S, Eckard P, Bartels W, Pinkus P, Richter GT. Efficacy and Safety of Lasers in Treating Head and Neck Capillary Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Neck Surg. 2025;173(3):566-574. doi:10.1002/ohn.1309
76. Shi MD, Yang K, Li SB, Zhao Q, Huo R, Fu C. Complication rates and safety of pulsed dye laser treatment for port-wine stain: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 2023;39(1):16. doi:10.1007/s10103-023-03961-5
77. Cinkara G, Langbroek GB, van der Horst CMAM, Wolkerstorfer A, Horbach SER, Ubbink DT. Therapeutic Strategies for Untreated Capillary Malformations of the Head and Neck Region: A Systematic Review and Meta-Analyses. Am J Clin Dermatol. 2021;22(5):603-614. doi:10.1007/s40257-021-00616-5
78. Snast I, Lapidoth M, Kaftory R, et al. Does interval time between pulsed dye laser treatments for port-wine stains influence outcome? A systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 2021;36(9):1909-1916. doi:10.1007/s10103-021-03264-7
79. Nguyen L, Sorbe C, Schoen G, Schneider SW, Herberger K. Laser and light-based treatments for port-wine birthmarks – a systematic review and network meta-analysis. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. 2025;23(3):293-301. doi:10.1111/ddg.15612
80. Jamjanya S, Vejjabhinanta V, Tanasombatkul K, Phinyo P. Comparative effectiveness among available treatments in difficult-to-treat port-wine stains (PWS): a Network Meta-Analysis of observational evidence. J Dermatol Treat. 2023;34(1):2231582. doi:10.1080/09546634.2023.2231582

81. Hashemi DA, Tao J, Wang JV, Geronemus RG. The 595-nm Wavelength Pulsed Dye Laser for Pediatric Port-Wine Birthmarks and Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. Lasers Surg Med. 2025;57(1):27-36. doi:10.1002/lsm.23864
82. www.ushealthconnect.com H. FDA Clears Candela's Vbeam 595 nm Pulsed Dye Laser for the Treatment of Port Wine Stains and Hemangiomas in the Pediatric Population - PracticalDermatology. Accessed April 19, 2026. https://practicaldermatology.com/news/fda-clears-vbeam-595-nm-pulsed-dye-laser-for-the-treatment-of-port-wine-stains-and-hemangiomas-in-the-pediatric-population/2461824/
83. Tran JM, Kelly KM, Drolet BA, Krakowski AC, Arkin LM. Light-based treatment of pediatric port-wine birthmarks. Pediatr Dermatol. 2021;38(2):351-358. doi:10.1111/pde.14503
84. Gao C, Nguyen V, Hochman ML, et al. Current clinical evidence is insufficient to support HMME–PDT as the first choice of treatment for young children with Port Wine Birthmarks. Lasers Surg Med. 2024;56(4):321-333. doi:10.1002/lsm.23779
85. Tan IJ, Truong TM, Pathak GN, Mehdikhani S, Rao B, Cohen BA. Evaluating the clinical efficacy of pulsed dye laser with sirolimus for treatment of capillary malformations: A systematic review. Skin Health Dis. 2024;4(1):e333. doi:10.1002/ski2.333
86. Chou M, Karim M, Josephs J, Itzkowitz T, Dreker MR, Labadie JG. Pulsed dye laser and adjuvant topical therapies for the treatment of port-wine stains: A systematic review. Lasers Surg Med. 2024;56(1):39-44. doi:10.1002/lsm.23706
87. Wang B, Mei X, Wang Y, Hu X, Li F. Adjuncts to pulsed dye laser for treatment of port wine stains: a literature review. J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol. 2021;23(7-8):209-217. doi:10.1080/14764172.2022.2052901
88. Oostvogels M, Meijer-Jorna LB, van der Wal AC, Oduber CEU, Lapid O, van der Horst CMAM. Hypertrophy in labial capillary malformations: clinical and pathological findings in 11 patients. Ann Plast Surg. 2014;72(3):351-354. doi:10.1097/SAP.0b013e31826053e9
89. Park SM, Bae YC, Lee JW, Kim HS, Lee IS. Outcomes of Surgical Treatment of Vascular Anomalies on the Vermilion. Arch Plast Surg. 2016;43(1):19-25. doi:10.5999/aps.2016.43.1.19
90. Lee DH, Pyon JK, Mun GH, Bang SI, Oh KS, Lim SY. Reconstruction of Head and Neck Capillary Malformations With Free Perforator Flaps for Aesthetic Purposes. Ann Plast Surg. 2016;77(1):13-16. doi:10.1097/SAP.0000000000000337
91. Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):197-211. doi:10.1016/j.otc.2017.09.004
92. Mazhar A, Moosa S, Abbas A, Mallick Y, Samad L. A multi-disciplinary, multimodal approach for the management of vascular anomalies. Pak J Med Sci. 2020;36(1):S14-S19. doi:10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1710

CAPITOLO 3. MALFORMAZIONI VENOSE

Francesco Stillo, Giuseppe Bianchini, Raul Mattassi, Laura Moneghini, Daniela Maria Grazia Graziani, Tommaso Rossi, Matteo Stefanini, Francesco Esposito, Nicolò Ubaldi, Ezio Nicodemi, Enrico Bernè, Federica Ruggiero

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

Le malformazioni venose (MV) sono anomalie congenite del sistema venoso centrale o periferico causate da errori evolutivi in diverse fasi dell'embriogenesi. Spesso ancora erroneamente chiamate emangiomi venosi, emangiomi cavernosi e cavernomi.

Dal punto di vista fisiopatologico sono lesioni a basso flusso, prive di componente arteriosa e generalmente associate a fenomeni di stasi venosa e trombosi intralesionale, con possibile sviluppo di fleboliti.

Istologicamente sono caratterizzate da vasi venosi che possono avere alterazioni nel numero, nel calibro e nello spessore della parete. I vasi venosi possono essere numerosi ed addossati l'uno all'altro, a parete sottile e fibrosa, con un quadro definibile come "spongiforme", oppure possono avere un aspetto "flebectasico", caratterizzato da vasi diradati, dal calibro ampio e irregolare, parete con spessore variabile, fibrosa, fibro-muscolare, e, a volte, presentare noduli leiomuscolari. Vasi venosi con caratteristiche miste sono spesso presenti nella medesima lesione. Alternativamente alla coagulazione intravascolare o in associazione ad essa, negli ampi spazi vascolari si possono formare focolai di iperplasia papillare endoteliale (fenomeno di Masson). L'endotelio delle MV è solitamente appiattito e immunoreattivo per i comuni marcatori endoteliali ematici come il CD31, mentre il CD34 ha espressione variabile; sono, invece, assenti i marcatori linfatici, quali il D2-40 e il PROX-1. Come nelle altre malformazioni vascolari l'endotelio delle MV è negativo per WT-1 e l'espressione dell'indice di proliferazione Ki67 è basso. In alcune MV i vasi sono circondati da cellule muscolari indifferenziate (cellule glomiche) arrangiate in filiere irregolari nello spessore della parete vascolare il che dà origine alle malformazioni glomo-venose [1], [2], [3], [4], [5].

Le MV possono, infine, riscontrarsi in associazione ad altre forme malformative, specie capillari e linfatiche oppure essere una componente di sindromi da “over-growth” tissutale (PROS). Si possono anche associare ad iperplasia ed ipercheratosi epidermica, come nella MV verrucosa, caratterizzata dalla possibile presenza di aggregati vascolari con l’espressione immunofenotipica endoteliale di GLUT-1 [5], [6].

CLASSIFICAZIONE

Secondo la più recente classificazione della International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA 2025), le malformazioni venose (MV) appartengono al gruppo delle malformazioni vascolari semplici a basso flusso (slow-flow vascular malformations) e rappresentano la tipologia più frequente tra le anomalie vascolari congenite [4].

La classificazione ISSVA aggiornata (Tab.1) riconosce diverse categorie di malformazioni venose sulla base di caratteristiche cliniche, distribuzione anatomica e correlazioni genetiche. In particolare, le MV vengono suddivise in:

- malformazioni venose isolate (sporadiche)
- forme multifocali ereditarie
- malformazioni venose associate a specifiche entità cliniche
- forme sindromiche

L’identificazione della categoria classificativa riveste un ruolo rilevante nella definizione del percorso diagnostico e terapeutico, in quanto molte di queste condizioni presentano specifiche basi molecolari, frequentemente coinvolgenti i pathway TEK/TIE2 e PI3K–AKT–mTOR, oggi sempre più rilevanti anche per l’impiego di terapie target.

Tab.1 Classificazione ISSVA 2025 delle Malformazioni Venose

Categoria	Entità clinica	Gene principale associato
Malformazioni venose isolate	Malformazione venosa sporadica	mutazioni somatiche **TEK (TIE2)**, **PIK3CA**
Malformazioni venose multifocali ereditarie	Malformazioni venose cutaneo-mucose familiari (VMCM)	**TEK (TIE2)**
	Malformazioni glomu-venose (GVM)	**GLMN**
Malformazioni venose associate a distretti specifici	Malformazioni cavernose cerebrali (CCM)	**KRIT1 (CCM1)**, **CCM2**, **PDCD10 (CCM3)**
	Malformazioni vascolari intraossee familiari	vari geni

Categoria	Entità clinica	Gene principale associato
Malformazioni venose sindromiche	Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (Sindrome di Bean)	**TEK**
	Sindromi da iperaccrescimento correlate a PIK3CA (PROS spectrum, es. Klippel-Trénaunay, CLOVES)	**PIK3CA**
Altre varianti	Malformazioni venose verrucose	vari

Accanto alla classificazione ISSVA, la classificazione di Amburgo rimane uno strumento utile per descrivere l'assetto embriologico e morfologico delle malformazioni venose, distinguendo due categorie principali:

- forme tronculari
- forme extratronculari

Questa distinzione riflette il momento dell'errore nello sviluppo embriologico del sistema venoso e presenta importanti implicazioni fisiopatologiche e terapeutiche [7], [8].

Forme tronculari

Le forme tronculari derivano da anomalie che si verificano nelle fasi tardive dell'embriogenesi vascolare, quando i principali tronchi venosi sono già formati. Esse determinano alterazioni strutturali delle vene principali del distretto interessato e presentano generalmente limitato potenziale proliferativo.

Dal punto di vista emodinamico possono causare significative alterazioni della circolazione venosa con stasi, reflusso o ostruzione venosa.

Le principali anomalie tronculari comprendono:

- displasia o assenza delle valvole venose (avalvulia)
- anomalie ostruttive (atresia, aplasia, ipoplasia venosa, setti intraluminali)
- dilatazioni aneurismatiche venose
- persistenza di vene embrionarie avalvulate (es. vena marginale laterale, vena ischiatica persistente)

Forme extratronculari

Le forme extratronculari rappresentano la variante più frequente di malformazioni venose. Esse derivano da un errore che interviene nelle fasi precoci dello sviluppo embrionale del sistema vascolare, con persistenza di tessuto vascolare mesenchimale immaturo.

Sono costituite da vene displasiche localizzate nei tessuti molli, che possono presentarsi come:

- lesioni circoscritte
- malformazioni diffuse infiltranti

Queste lesioni sono caratterizzate da elevato potenziale proliferativo e da una tendenza alla progressione nel tempo, con possibile coinvolgimento infiltrativo delle strutture anatomiche circostanti. Per questo motivo presentano un rischio più elevato di recidiva dopo trattamento rispetto alle forme tronculari.

L'identificazione del sottotipo embriologico (tronculare o extratronculare) costituisce quindi un elemento importante nella pianificazione della strategia terapeutica.

Classificazione radiologica delle malformazioni venose

La valutazione radiologica rappresenta un elemento fondamentale nello studio delle malformazioni venose (MV), sia ai fini diagnostici sia per la pianificazione terapeutica. Tra i diversi sistemi proposti, la classificazione più utilizzata in ambito clinico-interventistico è quella descritta da Puig S e collaboratori, basata sulle caratteristiche morfologiche e sul pattern di drenaggio venoso osservato durante flebografia o venografia diretta [9].

Questa classificazione consente di distinguere diversi sottotipi di MV in relazione al grado di comunicazione con il sistema venoso profondo e alla presenza di vie di drenaggio dominanti, elementi che hanno importanti implicazioni per la selezione del trattamento e per il rischio di complicanze durante la scleroterapia (Tab.2).

Tab.2 Classificazione radiologica delle malformazioni venose (Puig)

Tipo	Caratteristiche radiologiche	Implicazioni terapeutiche
Tipo I	Lesione isolata senza drenaggio venoso identificabile	Lesioni generalmente ben circoscritte; trattamento sclerosante generalmente efficace
Tipo II	Malformazione con drenaggio in vene normali	Forma più comune; scleroterapia generalmente sicura
Tipo III	Malformazione con drenaggio in vene displastiche o ectasiche	Maggiore rischio di diffusione dello sclerosante; spesso richiede controllo del deflusso
Tipo IV	Lesioni costituite prevalentemente da ectasie venose diffuse	Trattamento più complesso; possibile necessità di approccio combinato

EPIDEMIOLOGIA

Le malformazioni venose rappresentano **la forma più frequente di malformazione vascolare congenita**, costituendo circa **il 60–70% di tutte le anomalie vascolari**. La prevalenza nella popolazione generale è stimata tra **0,8% e 1%**, sebbene il dato reale possa essere superiore a causa della presenza di forme paucisintomatiche o non diagnosticate [10], [11].

EZIOLOGIA

Di molte MV è stata identificata la base genetica e le mutazioni che si riscontrano possono essere sia somatiche, post-zigotiche che germinali. Il "pathway" coinvolto è quello di PI3K/AKT/mTOR , il gene principale implicato è TEK/TIE2 e le mutazioni sono tipicamente hot spot attivanti (GOF- Gain of Fuction). Nella maggior parte dei casi le MV sono sporadiche, si presentano come unifocali e mostrano mutazioni somatiche: la variante Hot-spot è nell'esone 17 del gene TEK: L914F (60% dei casi) un meccanismo alternativo può essere invece dovuto a un coinvolgimento del gene PIK3CA.

Le forme a presentazione multifocale (MVM) possono presentare una mutazione a mosaico germinale e in cis sullo stesso allele un second hit somatico (mutazioni TEK ricorrenti: Y897C-R915C).

La Sindrome Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) si presenta con due mutazioni somatiche, sempre sullo stesso allele, nel gene TEK (le mutazioni ricorrenti in questo caso sono T1105N-T1106P, Y897F -R915L).

La forma Cutaneo Mucosale (VMCM) è dovuta a una mutazione germinale (mutazioni TEK ricorrenti: R849W con second hit somatico Y1108*).

Il gene della Glomulina (GLMN) è coinvolto nelle forme Glomovenose, le mutazioni sono germinali e a livello delle malformazioni si riscontra un second hit somatico, in questo caso le mutazioni sono diffuse lungo tutto il gene e il meccanismo è perdita di funzione (LOF- Loss of Function).

Oltre a mutazioni in TEK le MV possono presentare mutazioni somatiche hot spot GOF in MAP3K3 (I441M) come nel caso delle MV verrucose, e nei geni IDH1 o IDH2 (ai codoni 132, 140, 172) nella Sindrome di Maffucci.

Mutazioni germinali con perdita di funzione sono state invece osservate a carico del gene KRIT1/CCM1 (nelle MV ipercheratosiche cutaneo capillari); il meccanismo anche in questo caso è di second hit somatico a livello delle lesioni.[12], [13], [14], [15]

STORIA NATURALE

Nella maggior parte dei casi le MV sono presenti fin dalla nascita, sebbene possano diventare clinicamente evidenti solo più tardivamente, quando l'aumento delle dimensioni della lesione o la comparsa di sintomi ne rende evidente la presenza.

A differenza dei tumori vascolari, le MV non presentano una fase proliferativa né una regressione spontanea e tendono a persistere per tutta la vita. Il loro decorso è generalmente caratterizzato da una crescita lenta e progressiva, spesso proporzionale allo sviluppo somatico dell'individuo.

Nel corso della vita possono tuttavia verificarsi periodi di accelerazione della crescita o di aggravamento clinico, frequentemente correlati a fattori scatenanti quali traumi, infezioni o variazioni ormonali. In particolare, numerosi studi hanno evidenziato che le MV possono aumentare di dimensioni o diventare sintomatiche durante la pubertà e la gravidanza, probabilmente per l'influenza di fattori ormonali, in particolare estrogeno-dipendenti, che possono modulare la crescita e la dilatazione dei vasi malformativi.

Nel tempo le lesioni possono determinare un progressivo incremento volumetrico e l'insorgenza di complicanze locali quali dolore, trombosi intralesionale, formazione di fleboliti e compromissione funzionale delle strutture adiacenti, soprattutto nelle forme diffuse o infiltranti [11], [16], [17], [18].

QUADRO CLINICO

Le MV si presentano nella maggior parte dei casi come lesioni sporadiche e isolate, ma possono anche manifestarsi in forma multifocale o nell'ambito di sindromi vascolari complesse associate a specifiche alterazioni genetiche. Le dimensioni e l'estensione delle lesioni sono estremamente variabili e possono coinvolgere singoli distretti anatomici oppure estendersi diffusamente ai tessuti circostanti.

Le MV possono localizzarsi in qualsiasi sede anatomica, con una maggiore frequenza a livello degli arti e del distretto cranio-facciale, ma anche nelle regioni pelvico-perineali e toraco-addominali. Le forme superficiali cutanee e mucose rappresentano le localizzazioni più comuni; tuttavia, sono frequentemente descritte anche forme profonde intramuscolari, intraossee o viscerali [5].

Le malformazioni venose possono inoltre associarsi ad altre anomalie vascolari congenite, in particolare malformazioni capillari e linfatiche, configurando quadri di malformazioni vascolari combinate secondo la classificazione ISSVA [19].

Dal punto di vista clinico, sia le forme tronculari sia le forme extratronculari possono determinare manifestazioni cliniche rilevanti e complicanze potenzialmente severe.

Le **malformazioni venose tronculari**, che coinvolgono i principali assi venosi, determinano principalmente alterazioni emodinamiche della circolazione venosa, con quadri clinici riconducibili all'insufficienza venosa cronica, quali edema persistente, dermatite da stasi, varicosità e, nei casi più avanzati, ulcerazioni cutanee [20].

In alcune situazioni, soprattutto quando le lesioni interessano gli arti, possono essere presenti alterazioni dello sviluppo scheletrico secondarie ad anomalie della vascolarizzazione ossea, con quadri di angio-osteoipertrofia o angio-osteoipotrofia regionale [21]. Queste condizioni rientrano nello spettro delle cosiddette vascular bone syndromes e possono manifestarsi clinicamente con dismetria degli arti. Un esempio paradigmatico è rappresentato dalla Klippel-Trénaunay syndrome, caratterizzata dall'associazione di malformazioni capillari, venose e linfatiche con ipertrofia dei tessuti molli e ossei dell'arto interessato [22].

Le forme tronculari possono inoltre essere associate a un aumentato rischio di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare, in particolare quando sono presenti anomalie strutturali dei principali tronchi venosi.

Le **malformazioni venose extratronculari** superficiali sono generalmente facilmente riconoscibili all'esame clinico e si presentano tipicamente come tumefazioni di colorito bluastro o violaceo, di consistenza molle-elastica, non pulsanti, espansibili e collassabili alla compressione. La lesione tende ad aumentare di volume in condizioni di dipendenza declive o manovre di Valsalva.

Le forme profonde, invece, possono risultare meno evidenti all'ispezione e più difficili da identificare clinicamente. In questi casi i segni e sintomi più frequenti includono tumefazione locale, dolore cronico e aumento volumetrico della lesione con le variazioni posturali, fenomeno particolarmente evidente nelle localizzazioni cranio-facciali [23].

Le MV diffuse o infiltranti possono determinare compressione o infiltrazione delle strutture anatomiche circostanti, con coinvolgimento di strutture nervose, muscolo-tendinee, osteo-articolari o viscerali, determinando deficit funzionali variabili in base alla sede e all'estensione della lesione.

Una caratteristica fisiopatologica rilevante delle MV, soprattutto nelle forme estese, è la presenza di una coagulopatia intralesionale, nota come coagulazione intravascolare localizzata (Localized Intravascular Coagulopathy, LIC). Questa condizione, riportata in una percentuale significativa di pazienti con MV, è determinata dalla stasi ematica all'interno dei canali venosi displastici, che favorisce l'attivazione della cascata coagulativa e la formazione di trombi intralesionali [24].

Dal punto di vista laboratoristico la LIC è caratterizzata tipicamente da aumento dei livelli di D-dimero e dei prodotti di degradazione della fibrina, con conta piastrinica generalmente normale e, nei casi più severi, possibile riduzione dei livelli di fibrinogeno.

La progressiva organizzazione e calcificazione dei trombi intralesionali può portare alla formazione di noduli calcifici palpabili denominati fleboliti, reperto radiologico frequentemente associato alle MV.

Le complicanze trombotiche risultano più frequenti nelle malformazioni venose estese e infiltranti [25], [26]

L'esame clinico rappresenta il primo passo nell'inquadramento diagnostico delle MV e deve includere una valutazione completa del distretto anatomico interessato e dell'intero sistema vascolare. È inoltre fondamentale ricercare la possibile coesistenza di altre anomalie vascolari (capillari, linfatiche o artero-venose) al fine di definire correttamente il quadro diagnostico secondo la classificazione ISSVA.

QUESITO 1

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

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2021.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

RACCOMANDAZIONI INVARIATA

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

DIAGNOSI

QUESITO 1

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune, l'Eco-color-Doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?

ECO-COLOR-DOPPLER

L' Eco-color-Doppler fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione.

L'Eco-color-Doppler (ECD) rappresenta l'esame di primo livello nella valutazione delle malformazioni venose (MV) per disponibilità, non invasività e assenza di radiazioni ionizzanti [27], [28], [29].

In modalità B-mode, le MV si presentano come lacune vascolari nei tessuti molli, ipo/anecogene ad aspetto "spongiforme", compressibili alla pressione della sonda; la presenza di fleboliti, visualizzabili come strutture iperecogene con cono d'ombra posteriore, costituisce un reperto altamente suggestivo, sebbene risultino presente soltanto in un 9-16% dei casi [14], [29].

In modalità Color-Doppler si documenta flusso a bassa velocità, talora evidenziabile solo mediante manovre dinamiche.

L'elastosonografia strain può contribuire alla diagnosi differenziale con tumori solidi dei tessuti molli, migliorando l'accuratezza diagnostica nei casi dubbi [30].

L'ecografia consente inoltre il riconoscimento di forme diffuse quali la malattia di Bockenheimer [29], di varianti verrucose sottocutanee [14]e lesioni post-traumatiche [31].

Sono descritti in letteratura possibili errori diagnostici, con tumori non vascolari inizialmente interpretati come MV all'esame ecografico [32], [33].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1, sono stati individuati un consensus statement e due revisioni narrative della letteratura che consideravano l'imaging ad ultrasuoni come metodica di primo livello nell'iter diagnostico: *Heit 2017, Fowell 2017, Wang 2017 [34], [35], [36]*.

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono emersi ulteriori articoli a supporto del ruolo dell'eco-color-Doppler nell'inquadramento iniziale delle malformazioni venose comuni. Tra quelli analizzati, oltre agli articoli già considerati nella precedente versione (un consensus statement e due revisioni narrative), sono stati inclusi tre ulteriori articoli (due studi osservazionali e una case series), complessivamente coerenti nel riconoscere all'imaging ultrasonografico un ruolo centrale come metodica di primo livello nell'iter diagnostico delle malformazioni venose [30], [31], [33].

Gli articoli analizzati concordano nel ritenere l'Eco-color-Doppler l'esame iniziale più utile per una prima definizione morfologica ed emodinamica della lesione, consentendo di valutarne estensione, comprimibilità, rapporti con i tessuti circostanti e pattern di flusso. Inoltre, viene sottolineato come l'esame debba essere eseguito e interpretato da operatori esperti, alla luce del possibile rischio di errori diagnostici, in particolare nella distinzione con lesioni non vascolari che possono mimare una malformazione.

Tra gli articoli più recenti, Mitamura et al. (2025) hanno evidenziato i possibili errori diagnostici ecografici nelle anomalie vascolari, mentre Sandomenico et al. (2024) suggeriscono un possibile ruolo dell'elastosonografia come metodica integrativa nei casi dubbi o sospetti, soprattutto nella caratterizzazione

tissutale e nella diagnosi differenziale con altre lesioni dei tessuti molli, sebbene le evidenze siano ancora limitate e indirette [30], [33].

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che l'Eco-color-Doppler mantiene il miglior profilo beneficio/rischio come esame di primo livello: è ampiamente disponibile, non invasivo, privo di effetti indesiderati rilevanti e ben accettato dal paziente. Permangono tuttavia i limiti delle evidenze, legati alla rarità della patologia, alla ridotta numerosità dei campioni e alla mancanza di studi comparativi robusti. Nonostante ciò, la coerenza dei risultati, l'assenza di danno e la buona fattibilità nel contesto nazionale supportano una **raccomandazione forte a favore** dell'utilizzo dell'Eco-color-Doppler come primo esame nei pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune, con eventuale integrazione mediante elastosonografia nei casi selezionati.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune è raccomandato eseguire l'Eco-color-Doppler, come esame di primo livello, al fine di valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione ed eventualmente aggiungendo l'elastosonografia ad integrazione diagnostica nei casi sospetti (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

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

RISONANZA MAGNETICA

La Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto rappresenta l'esame di riferimento per la stadiazione delle MV (superiore all'ecografia nella valutazione dell'estensione profonda e nel coinvolgimento muscolare) e la pianificazione terapeutica [28], [37], [38].

Consente:

· definizione dell'estensione tridimensionale

- valutazione del coinvolgimento muscolare
- studio dei rapporti con strutture nervose
- identificazione di eventuale componente linfatica associata

Nelle sequenze T1 pesate le malformazioni venose presentano segnale iso-ipointenso rispetto al muscolo, mentre nelle sequenze T2 e con soppressione del grasso risultano marcatamente iperintense. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto si osserva un enhancement progressivo, generalmente disomogeneo.

Le sequenze T2 con soppressione del grasso sono utili nella caratterizzazione delle lesioni a basso flusso; studi osservazionali suggeriscono una possibile correlazione tra caratteristiche di segnale e risposta alla scleroterapia [38].

La RM è fondamentale nella valutazione delle sindromi dello spettro PROS e nella sindrome di Klippel-Trénaunay [39].

La linfo-RM (MR lymphangiography) è indicata nei casi con sospetto coinvolgimento linfatico o linfedema [40], [41].

La RM è inoltre determinante nella diagnosi differenziale con anomalie fibro-adipose vascolari (FAVA) [42], [43] e nella valutazione di anomalie cerebrovascolari associate in pazienti sindromici [44].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, sono stati analizzati un consensus statement e due revisioni narrative: *Heit 2017, Fowell 2017, Wang 2017 [34], [35], [36]*.

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono stati pubblicati ulteriori articoli riguardanti l'imaging di secondo livello nelle malformazioni venose; tuttavia, la qualità delle evidenze rimane limitata, essendo prevalentemente costituita da revisioni narrative, studi osservazionali e pareri di esperti, in assenza di studi comparativi di elevata qualità.

In particolare, oltre agli articoli già considerati nella precedente versione (un consensus statement e due revisioni narrative), sono stati inclusi due ulteriori studi (uno studio di coorte e uno studio retrospettivo), complessivamente coerenti nel confermare il ruolo della risonanza magnetica con mezzo di contrasto come metodica di secondo livello nell'iter diagnostico delle malformazioni venose [38], [45].

Gli articoli analizzati concordano nel ritenere la RM con mezzo di contrasto l'esame più idoneo per completare la valutazione preoperatoria dopo l'Eco-color-Doppler, in quanto consente una caratterizzazione accurata dell'estensione della malformazione, del coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni, nonché della vascolarizzazione.

Tra gli articoli più recenti, Savic et al. (2024), in uno studio di coorte su un'ampia popolazione, hanno confermato il ruolo centrale dell'imaging RM nella pianificazione delle terapie mini-invasive guidate, mentre Nagata et al. (2023) hanno evidenziato come specifiche sequenze RM (T2 pesate con soppressione del grasso) possano fornire informazioni utili anche nella predizione della risposta clinica al trattamento [38], [45].

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che la RM con mezzo di contrasto rappresenta l'esame di secondo livello con il miglior profilo beneficio/rischio: consente una valutazione completa e accurata della malformazione, non comporta rischi significativi ed è generalmente ben accettata dai pazienti, risultando inoltre ampiamente disponibile sul territorio nazionale, sebbene l'interpretazione richieda competenze radiologiche specifiche. Permangono tuttavia alcuni limiti delle evidenze, legati alla mancanza di studi comparativi diretti tra metodiche e alla ridotta numerosità dei campioni. Nonostante ciò, la coerenza dei

risultati, l'assenza di danno e il rilevante impatto clinico sulla pianificazione terapeutica supportano una raccomandazione forte a favore dell'utilizzo della RM con mezzo di contrasto come esame di secondo livello nei pazienti con eco-color-Doppler suggestivo di malformazione venosa comune.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con Eco-color-Doppler suggestivo di malformazione venosa, è raccomandato eseguire la RM con mezzo di contrasto, come esame di secondo livello, per una completa valutazione preoperatoria (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

La TC con protocollo venografico è indicata nello studio delle anomalie venose tronculari profonde e del sistema iliaco-cavo [46], [47] .

Nei pazienti con sindromi complesse può evidenziare anomalie del sistema portale e, più raramente, aneurismi arteriosi associati [48], [49].

L'acquisizione volumetrica TC può essere utilizzata per modellazione e stampa 3D nei casi chirurgici complessi [50].

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze ulteriori che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La TC con mezzo di contrasto può essere utile in alcuni casi: nelle malformazioni venose extratronculari per studiare l'interessamento scheletrico, nelle malformazioni venose tronculari per

una valutazione anatomica preoperatoria, nelle malformazioni venose cranio-facciali per la ricerca di comunicazioni extra-intracraniche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

FLEBOGRAFIA

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

La flebografia ascendente consente di valutare la pervietà e l'emodinamica del circolo venoso profondo. La flebografia discendente è utile nello studio dell'incontinenza venosa profonda di tipo congenito da malfunzionamento valvolare, legato ad anomalia delle cuspidi, asimmetria valvolare, ipoplasia o aplasia delle stesse [51]. La flebografia per puntura diretta permette di valutare il decorso dei tronchi venosi embrionari o le vene di scarico delle malformazioni venose extratronculari e va eseguita in fase diagnostica intraoperatoria prima del trattamento chirurgico o di scleroembolizzazione [8], [52].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze ulteriori che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni, seppur presente negli studi riguardanti il trattamento delle MV nessuno studio ha come obiettivo principale la dimostrazione della validità di tale metodica. Non ci sono studi di confronto con altre metodiche intraoperatorie.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La flebografia trova indicazione in fase intra-operatoria per guidare il trattamento di scleroembolizzazione. L'arteriografia non è di alcuna utilità e va pertanto evitata (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 3

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

LARINGOSCOPIA

Nei casi di malformazioni venose cervicali con impegno faringo-laringeo e interessamento delle vie aeree superiori, diagnosticato mediante RM, una laringoscopia preoperatoria consente di valutare i rischi dell'intubazione e dell'edema post-scleroembolizzazione [53], [54], [55], [56][57].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 3, sono stati analizzati un consensus statement e una revisione sistematica sul trattamento delle malformazioni venose cefaliche: *Heit 2017, De Maria 2020* [34], [55].

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono stati pubblicati ulteriori articoli riguardanti la gestione delle malformazioni venose del distretto cervico-facciale, in particolare nei casi con coinvolgimento delle vie aeree; tuttavia, la qualità complessiva delle evidenze rimane eterogenea, includendo revisioni sistematiche, consensus statement e studi osservazionali, in assenza di studi comparativi randomizzati.

In particolare, oltre agli articoli già considerati nella precedente versione (un consensus statement e una revisione sistematica), sono stati inclusi ulteriori contributi (revisioni sistematiche, studi di coorte e case

series), complessivamente coerenti nel sottolineare l'importanza della valutazione preoperatoria delle vie aeree nei pazienti con malformazioni venose faringo-laringee, confermando il ruolo della laringoscopia nella riduzione delle complicanze perioperatorie e nella selezione dei pazienti candidabili a procedure più complesse [11], [53], [56], [58], [59].

Gli articoli analizzati concordano nel ritenere la laringoscopia un esame utile nella valutazione preoperatoria, in quanto consente di identificare il coinvolgimento delle strutture delle vie aeree e di stimare il rischio correlato all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione, permettendo di pianificare adeguatamente la gestione anestesiologica e, nei casi selezionati, l'indicazione a una tracheostomia preventiva.

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che la laringoscopia preoperatoria rappresenta uno strumento diagnostico con un favorevole profilo beneficio/rischio: consente una valutazione mirata dei rischi legati alle vie aeree, con effetti collaterali generalmente limitati a disturbi transitori, pur potendo avere un impatto emotivo rilevante nei casi in cui indirizzi verso una tracheostomia. La metodica è ampiamente disponibile e applicabile nel contesto nazionale. Nonostante la limitata disponibilità di studi di elevata qualità, la coerenza delle evidenze e il rilevante impatto clinico sulla sicurezza perioperatoria supportano una raccomandazione forte a favore dell'esecuzione della laringoscopia preoperatoria nei pazienti con malformazione venosa laterocervicale con estensione faringo-laringea.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con malformazione venosa faringo-laringea e laterocervicale, è consigliabile eseguire una laringoscopia preoperatoria per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

TRATTAMENTO

QUESITO 4

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

ELASTOCOMPRESSIONE

La terapia elastocompressiva mediante bendaggi o calze elastiche medicali su misura rappresenta uno dei principali trattamenti conservativi nelle malformazioni venose sintomatiche, in particolare nelle localizzazioni agli arti. L'elastocompressione contribuisce a ridurre la stasi venosa, il dolore e il rischio di trombosi intralesionale e può migliorare la qualità di vita dei pazienti con lesioni estese o con segni di ipertensione venosa periferica. Il trattamento compressivo deve essere personalizzato in base alla sede della lesione, alla tollerabilità del paziente e alla gravità della sintomatologia [5], [60], [61].

FISIOTERAPIA

nterventi fisioterapici possono essere utili in casi selezionati come trattamento complementare, soprattutto nelle malformazioni venose localizzate agli arti con dolore cronico, limitazione funzionale o alterazioni biomeccaniche. Nei quadri di malformazioni vascolari combinate con componente linfatica può essere indicato un approccio riabilitativo mirato alla gestione dell'edema e alla prevenzione delle complicanze cutanee. L'utilizzo di ortesi o plantari correttivi può contribuire al miglioramento della funzionalità e della qualità di vita nei pazienti con anomalie scheletriche associate, come le dismetrie degli arti inferiori[28], [60].

TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica trova indicazione principalmente nel trattamento delle complicanze associate alle malformazioni venose.

Il trattamento anticoagulante con eparina a basso peso molecolare (EBPM) è indicato nei pazienti con segni clinici o laboratoristici di coagulazione intravascolare localizzata (LIC), in particolare in presenza di elevati livelli di D-dimero o riduzione del fibrinogeno, con l'obiettivo di ridurre il dolore correlato alla trombosi intralesionale e prevenire la progressione verso coagulopatie più severe[5], [26].

Negli ultimi anni è stato inoltre proposto l'utilizzo di anticoagulanti orali diretti (DOAC) in casi selezionati di malformazioni venose complicate da LIC o da episodi trombotici ricorrenti, sebbene le evidenze disponibili siano ancora limitate e derivino prevalentemente da studi osservazionali [25].

Nei casi più gravi e refrattari alle terapie convenzionali è stato proposto l'impiego di farmaci mirati come sirolimus, che agisce sul pathway mTOR e può contribuire alla riduzione della sintomatologia e della progressione della malattia nelle malformazioni vascolari a basso flusso estese o complesse. Tuttavia, l'utilizzo di questa terapia è ancora in fase sperimentale e necessita di ulteriori studi di conferma[62], [63][64].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 4 sono stati analizzati due review sistematiche, una review narrativa della letteratura e uno studio di coorte retrospettivo: *Langbroek 2018, Pozzi 2016, Fowell 2017, Wieck 2017 [20], [35], [61], [65]*.

Tutti gli studi indicano l'utilità di trattamenti conservativi come l'elastocompressione e la terapia farmacologica con EBPM in pazienti con malformazione venosa comune complicata e localizzata. Tali trattamenti permettono di ridurre l'incidenza di complicanze quali trombosi o lesioni ulcerative senza indurre eventi avversi. Si tratta di terapie accettabili per i pazienti, pur essendo necessariamente croniche, in quanto migliorano la qualità della vita. La fattibilità è buona, trattandosi di terapie facilmente accessibili e a basso costo.

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono stati pubblicati ulteriori articoli riguardanti il trattamento conservativo delle malformazioni venose comuni complicate e localizzate. Tra quelli analizzati, oltre agli articoli già considerati nella precedente versione, sono stati inclusi nuovi contributi costituiti da una metanalisi, una revisione narrativa, uno studio retrospettivo, che confermano il ruolo dei trattamenti conservativi nel miglioramento del controllo clinico e della qualità della vita dei pazienti [11], [25], [66].

Gli articoli analizzati risultano coerenti nell'indicare l'utilità di trattamenti conservativi quali elastocompressione, terapia medica anticoagulante e medicazioni locali nei pazienti con malformazione venosa comune complicata e localizzata. Tali interventi consentono di ridurre il rischio di trombosi, contenere le manifestazioni dolorose e limitare l'insorgenza o il peggioramento di lesioni ulcerative, con un impatto complessivamente favorevole sulla qualità di vita.

Tra gli articoli più recenti, Lagneaux et al. (2024) hanno riportato dati favorevoli sull'impiego degli anticoagulanti orali diretti in pazienti con malformazioni venose, mentre Wang et al. (2025), in una metanalisi di studi prospettici, hanno evidenziato efficacia e sicurezza del sirolimus nel trattamento delle malformazioni venose, ampliando il quadro delle possibili opzioni terapeutiche conservative nei casi selezionati. Anche i contributi più recenti confermano quindi che il trattamento conservativo non rappresenta soltanto un supporto al trattamento invasivo, ma può costituire, in pazienti selezionati, un'opzione utile in associazione o in sostituzione di esso [25], [66].

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che i trattamenti conservativi presentano un favorevole profilo beneficio/rischio: sono generalmente accessibili, a basso costo, ben tollerati e non associati a specifici danni rilevanti riportati in letteratura, pur richiedendo spesso una gestione protratta nel tempo. Permangono tuttavia alcuni limiti delle evidenze, legati all'eterogeneità della popolazione studiata, alla variabilità clinica della patologia e alla ridotta numerosità di alcuni campioni. Nonostante ciò, la coerenza dei risultati, la buona qualità complessiva delle evidenze e il chiaro vantaggio clinico supportano una raccomandazione forte a favore dell'impiego di trattamenti conservativi, in associazione o in sostituzione del trattamento invasivo, nei pazienti con malformazione venosa comune complicata e localizzata.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Nei pazienti con malformazioni venose è indicato associare trattamenti conservativi appropriati, quali elastocompressione, terapia farmacologica e interventi riabilitativi, in particolare nei casi sintomatici o complicati, al fine di migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di complicanze (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

QUESITO 5

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

TRATTAMENTO INVASIVO

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 5 sono stati analizzati una revisione sistematica e metanalisi, uno studio di coorte retrospettivo e una revisione narrativa [35], [65], [67]: *Fowell 2017, Wieck 2017, Horbach 2016*.

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

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono stati pubblicati ulteriori articoli riguardanti il trattamento invasivo delle malformazioni venose sintomatiche; In particolare, oltre agli articoli già considerati nella

precedente versione (una revisione sistematica e metanalisi, uno studio di coorte retrospettivo e una revisione narrativa), sono stati inclusi ulteriori contributi (due revisioni sistematiche e metanalisi, uno studio di coorte prospettico e una revisione narrativa), complessivamente coerenti nell'indicare la necessità di un trattamento invasivo nei pazienti con sintomatologia invalidante, alterazioni emodinamiche o complicanze severe correlate alla malformazione venosa [11], [59], [68], [69], [70].

Gli articoli analizzati concordano nel ritenere che il trattamento invasivo (in particolare scleroembolizzazione e trattamento chirurgico) consenta un miglioramento significativo della qualità della vita e dell'emodinamica della malformazione, pur essendo associato a possibili complicanze, tra cui necrosi cutanea, eventi tromboembolici, neurotossicità, mancata eradicazione della lesione e cicatrici cutanee. Tuttavia, tali trattamenti risultano generalmente accettabili per i pazienti in relazione ai benefici clinici ottenibili.

Tra gli articoli più recenti, le metanalisi di Cao et al. (2023) e Hu et al. (2022) hanno confermato l'efficacia delle principali tecniche di trattamento invasivo, in particolare della scleroterapia con diversi agenti, mentre England et al. (2021), in uno studio prospettico, hanno introdotto strumenti specifici per la valutazione della qualità di vita nei pazienti con malformazioni vascolari [59], [69], [70].

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che il trattamento invasivo presenta un favorevole bilancio beneficio/rischio nei pazienti con indicazione clinica appropriata: consente un miglioramento significativo della qualità della vita e dei parametri emodinamici, a fronte di rischi noti ma generalmente gestibili in contesti specialistici. Permangono tuttavia alcuni limiti delle evidenze, legati all'eterogeneità delle popolazioni studiate e alla mancanza di una valutazione standardizzata degli outcome, in particolare della qualità di vita. Nonostante ciò, la coerenza dei risultati, la qualità complessiva delle evidenze e il rilevante impatto clinico supportano una **raccomandazione forte a favore** dell'esecuzione di un trattamento invasivo nei pazienti con malformazione venosa sintomatica, alterazioni emodinamiche e complicanze severe, da eseguire in centri altamente specializzati.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Il trattamento invasivo è indicato in tutte le malformazioni venose con sintomatologia invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe, per migliorare la qualità della vita del paziente e l'emodinamica della malformazione stessa (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

QUESITO 6

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

SCLEROEMBOLIZZAZIONE

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

Viene abitualmente praticata sia in alternativa che in combinazione con la chirurgia [71], [72], [73], [74].

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

Può essere eseguita su guida ecografica o fluoroscopica. L'ecografia è utile nella fase della puntura percutanea per localizzare la malformazione e controllare la posizione dell'ago. La fluoroscopia percutanea consente di effettuare una diagnostica intraoperatoria della malformazione venosa e le vie di scarico nelle vene del circolo profondo in particolare nelle malformazioni venose cranio-facciali e pelviche. Risulta indispensabile, inoltre, nel monitorare la diffusione dell'agente sclerosante, opportunamente miscelato a un mezzo di contrasto, all'interno della malformazione.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 6 sono state analizzate quattro review sistematiche della letteratura che indicano l'efficacia della scleroembolizzazione con diversi agenti, senza definire nettamente la superiorità di uno di questi, sia come pretrattamento che come trattamento elettivo: *Horbach 2016, De Maria 2020, Asdahl 2018, Horbach 2016* [55], [75], [76], [77] .

Tutti gli studi dimostrano che la scleroembolizzazione ha il vantaggio di ridurre le dimensioni delle malformazioni venose con minor sanguinamento e minore impatto estetico rispetto alla chirurgia, inducendo un significativo miglioramento della sintomatologia clinica e dell'emodinamica. Tali benefici

sono superiori ai rischi di complicanze locali e sistemiche tra cui la necrosi cutanea, la tromboembolia polmonare e la neurotossicità.

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono stati pubblicati ulteriori articoli riguardanti l'efficacia della scleroembolizzazione nel trattamento delle malformazioni venose; le evidenze disponibili comprendono revisioni sistematiche e metanalisi, studi di coorte, revisioni narrative e documenti di consenso, in assenza di studi randomizzati.

In particolare, oltre agli articoli già considerati nella precedente versione (quattro revisioni sistematiche della letteratura), sono stati inclusi ulteriori contributi (due revisioni sistematiche e metanalisi, una revisione sistematica sul trattamento chirurgico, uno studio di coorte, una revisione narrativa e documenti di consenso), complessivamente coerenti nel confermare l'efficacia della scleroembolizzazione con diversi agenti, senza definire una chiara superiorità di uno specifico sclerosante [11], [59], [75], [78], [79], [80], [81].

Gli articoli analizzati concordano nel ritenere che la scleroembolizzazione rappresenti il trattamento invasivo di prima linea, sia come terapia elettiva sia come pretrattamento chirurgico, in quanto consente una significativa riduzione delle dimensioni della malformazione, con minore sanguinamento e miglior risultato estetico rispetto alla chirurgia, associati a un miglioramento della sintomatologia clinica e dell'emodinamica. Tali benefici risultano generalmente superiori ai rischi di complicanze locali e sistemiche, tra cui necrosi cutanea, eventi tromboembolici e neurotossicità.

Tra gli articoli più recenti, le metanalisi di Cao et al. (2023) e Hu et al. (2022) hanno confermato l'efficacia della scleroterapia con diversi agenti sclerosanti, mentre Lokhorst et al. (2021), in una revisione sistematica e metanalisi sul trattamento chirurgico, hanno evidenziato come quest'ultimo sia generalmente riservato a casi selezionati, spesso in associazione alla scleroembolizzazione [59], [72], [75]. Inoltre, studi più recenti e contributi di consenso (Liu et al., 2024; Kamireddy et al., 2024) hanno ulteriormente supportato il ruolo centrale della scleroembolizzazione nella strategia terapeutica delle malformazioni venose [11], [81].

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che la scleroembolizzazione presenta un favorevole bilancio beneficio/rischio rispetto al trattamento chirurgico, pur richiedendo spesso procedure ripetute e comportando effetti collaterali locali transitori (edema e dolore). La metodica è generalmente ben accettata dai pazienti, ma la sua esecuzione è limitata a centri altamente specializzati. Nonostante l'assenza di studi comparativi randomizzati, la qualità complessiva delle evidenze, la coerenza dei risultati e il rilevante impatto clinico supportano una **raccomandazione forte a favore** dell'utilizzo della scleroembolizzazione come trattamento invasivo principale nelle malformazioni venose.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nel trattamento invasivo delle malformazioni venose, la scleroembolizzazione è indicata sia come pretrattamento che come trattamento elettivo (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

AGENTI SCLEROSANTI

Numerosi agenti sclerosanti vengono utilizzati nella scleroterapia delle malformazioni venose. L'etanolo (95 -98%) è l'agente sclerosante più diffusamente utilizzato nella scleroembolizzazione delle malformazioni venose estese, poiché provoca lesioni intimale e della lamìna elastica interna con occlusione permanente del vaso [82].

Nell'esperienza clinica esso consente di ottenere in malformazioni selezionate, risultati migliori rispetto agli altri agenti sclerosanti. Se non adeguatamente impiegato da personale esperto, è gravato da un elevato tasso di morbilità [59]. Le complicanze possono essere locali e sistemiche: ulcerazioni cutanee, neuropatie

e tromboembolie. Il rischio è maggiore nelle malformazioni venose localizzate in sede muco-cutanea, in prossimità di nervi periferici o in regioni acrali. Essendo l'iniezione di etanolo molto dolorosa, è necessaria un'anestesia loco-regionale o generale. Essendo l'etanolo liquido estremamente fluido con aumentato rischio di deflusso in sedi non desiderate, è stata proposta una variante con una viscosità incrementata mediante etilcelluosa al 5,88% [83]; con possibilità di ridurre il dosaggio e le complicanze [84].

Il polidocanolo (1-3%) e il sodiotetradecilsolfato (STDS) (0,2-3%) sono agenti sclerosanti altrettanto validi nel trattamento delle malformazioni venose, utilizzati soprattutto per la loro bassa morbilità. Meno utilizzati sono il mourrato di sodio e l'oleato di etanolamina. Vengono somministrati prevalentemente in forma di schiuma allo scopo di incrementare il contatto dello sclerosante con l'endotelio. Trovano indicazione specialmente nelle malformazioni venose a localizzazione superficiale, cutanea o mucosa. Questi agenti sclerosanti consentono di ottenere risultati clinici soddisfacenti riducendo il rischio di effetti collaterali cutanei o neurologici. Il limite principale è l'elevata incidenza di recidive a distanza, rispetto all'etanolo. Va segnalato inoltre un rischio elevato di complicanze neurologiche su base embolica nei pazienti con pervietà del forame ovale o altri shunts destra- sinistra [79], [85].

Nelle malformazioni venose anche le colle a base cianoacrilica trovano un'applicabilità seppur limitata rispetto alle malformazioni artero-venose. In particolare, il Glubran-2, un collante sintetico biodegradabile a base cianoacrilica modificato per aggiunta di un monomero sintetizzato dal produttore GEM, viene usato in fase prechirurgica in pazienti affetti da malformazioni localizzate per ridurre il massivo sanguinamento correlato alla procedura chirurgica o in caso di malformazioni intramuscolari profonde anche come single stage [86], [87], [88], [89], [90].

Inoltre, la colla trova impiego anche per evitare un deflusso incontrollato dello sclerosante dalla zona da trattare, in alternativa all'occlusione temporanea mediante compressione manuale diretta sotto controllo radioscopico previa iniezione di contrasto [91].

La Bleomicina è un agente citotossico che induce danno endoteliale e fibrosi. Non è un detergente, come il polidocanolo o il STDS, per cui non viene somministrato come schiuma, ma in forma liquida. Recentemente è stata introdotta anche una variante in cui viene combinato bleomicina e polidocanolo per poterla somministrare in forma di schiuma [92]. È utilizzato in oncologia come antiblastico; con questo utilizzo si

è riscontrata la sua capacità di provocare infiammazione degli alveoli polmonari e successiva fibrosi [93]. Tuttavia, i fenomeni tossici sono stati osservati con alte dosi di Bleomicina nel trattamento di tumori, abbinata a altri antiblastici, come il cisplatino e la vincristina nell'ambito di una terapia breve combinata in cui vengono somministrati nel corso di 30 giorni circa 450 mg di Bleomicina. In uno studio su 61 casi si è riscontrata una incidenza di 11,5% di tossicità polmonare con una mortalità del 3,3%. [94]. E' nota la sua tossicità polmonare legata a un accumulo di dose, per cui è consigliato non superare nel tempo una somministrazione totale di 300 U.I. nei bambini e 400 U.I. negli adulti [95]. Questo dato deriva da studi in pazienti oncologici; come uso sclerosante, la tossicità risulta molto più bassa anche perché i dosaggi sono lontani da quelli in terapia oncologica [77]. La bleomicina è un ottimo sclerosante gravato di minori effetti collaterali: il più comune è la iperpigmentazione cutanea nella zona trattata se la cute viene traumatizzata nei primi 2-3 giorni dopo il trattamento [96].

ELETTROSCLEROTERAPIA

La elettroscleroterapia (BEST) è una procedura di sclerosi che utilizza la Bleomicina il cui effetto sclerosante viene notevolmente potenziato dalla applicazione di una corrente elettrica nella zona in cui lo sclerosante è stato precedentemente iniettato [97]. La tecnica deriva dalla oncologia, dove si iniettano sostanze antiblastiche nella neoplasia, come Bleomicina o Cisplatino, seguita poi dalla applicazione locale di corrente pulsata tramite un particolare mutipuntore collegato a un apparecchio che genera la corrente nel contesto del tumore stesso [98], [99], [100].

La corrente applicata produce un aumento temporaneo della permeabilità di membrana delle cellule permettendo l'ingresso del farmaco; si ha anche una vasocostrizione temporanea che mantiene il farmaco in sede ed incrementa l'effetto sclerosante.

La procedura è stata recentemente applicata alle malformazioni vascolari linfatiche e venose, utilizzando la Bleomicina come agente sclerosante. Nelle forme venose la Bleomicina viene iniettata nel contesto della malformazione seguita dal posizionamento nella massa vascolare displasica stessa, degli aghi di un particolare mutipuntore collegato ad un apparecchio che genera degli spot di corrente nella malformazione stessa [101].

Attualmente sono ancora pochi gli studi con ampia casistica disponibili con questa procedura; spesso non vengono distinti chiaramente i casi venosi da quelli linfatici o misti. I risultati riportati sembrano positivi e le complicanze rare. In uno studio si riporta il 9% di contratture muscolari post trattamento e nel 2,9% la emorragia post trattamento. L'edema postoperatorio risulta costante, ma regredisce in tutti i casi dopo alcune settimane. Non sono state segnalate deficit nervosi o ulcere cutanee. Non risultano invece segnalazioni di tossicità polmonare in seguito a BEST; il dosaggio estremamente più basso di Bleomicina (in media 6,5 mg a seduta nei trattamenti con il dosaggio più alto) può spiegare questa differenza [102].

QUESITO 7

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

CHIRURGIA VENOSA ABLATIVA

La chirurgia ablativa è comunemente utilizzata sia nelle malformazioni venose extra-tronculari che in quelle tronculari.

Nelle malformazioni venose extra-tronculari la chirurgia ablativa trova la sua principale indicazione in tutti i casi in cui è possibile garantire un'asportazione radicale della lesione. In particolare, è utilizzata quando la lesione è focale e circoscritta, sia nelle localizzazioni superficiali cutaneo-mucose che nelle localizzazioni profonde coinvolgenti un singolo ventre muscolare o nelle forme intra-articolari soprattutto del ginocchio. Di fondamentale è garantire la radicalità dell'escissione a causa dell'elevato rischio di recidiva in presenza di malformazione residua. Nelle malformazioni venose molto estese e infiltranti l'indicazione alla chirurgia ablativa è limitata dal rischio significativo di emorragie, lesioni neurologiche e recidive. La morbilità può essere ridotta da un approccio chirurgico in sessioni multiple o da un trattamento chirurgico in combinazione con la scleroterapia [103], [104], [105], [106].

Nelle malformazioni venose tronculari con persistenza di vene embrionarie come la vena marginale o la vena ischiatica, l'asportazione chirurgica è comunemente riconosciuta come un'alternativa valida al trattamento sclerosante. In questi casi, dopo un adeguato studio anatomo-emodinamico, si può eseguire la deconnessione della vena embrionaria dal circolo venoso profondo e l'asportazione plurisegmentaria del

tronco venoso anomalo mediante microincisioni cutanee multiple lungo il suo decorso. Lo stripping può essere attuato in casi selezionati, dopo un accurato mappaggio dei rami venosi collaterali, essendo gravato da un discreto rischio emorragico. Diversi studi concordano sulla opportunità di eseguire la rimozione delle vene embrionarie il più precocemente possibile, anche in età pediatrica, al fine di prevenire lo sviluppo di una sindrome osteo-angiodistrofica. L'exeresi dei tronchi venosi embrionari è controindicata nei casi in cui coesistano atresie del circolo venoso profondo [107], [108].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 8 sono state analizzate una review sistematica e una review narrativa della letteratura: *Pozzi 2016, Fowell 2017* [20], [35].

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono stati pubblicati ulteriori articoli riguardanti il ruolo del trattamento chirurgico ablativo nelle malformazioni venose focali o associate a vene embrionarie; le evidenze disponibili comprendono revisioni sistematiche e revisioni narrative, in assenza di studi randomizzati.

In particolare, oltre agli articoli già considerati nella precedente versione (una revisione sistematica e una revisione narrativa), sono stati inclusi ulteriori contributi (due revisioni sistematiche e una revisione narrativa), complessivamente coerenti nell'indicare il ruolo della chirurgia ablativa nei casi selezionati di malformazioni venose focali, in presenza di trombosi o di tronchi venosi embrionari persistenti [59], [68], [75].

Gli articoli analizzati concordano nel ritenere che, nelle lesioni focali, il trattamento chirurgico consenta un'asportazione radicale e potenzialmente definitiva della malformazione, mentre nei casi associati a vene embrionarie (quali la vena marginale) l'approccio ablativo permette di eliminare il reflusso e l'ipertensione venosa, prevenendo l'evoluzione verso quadri più complessi, come la sindrome osteo-angiodistrofica. In tali contesti, viene sottolineata la necessità di una corretta deconnessione dal circolo venoso profondo e di un'accurata valutazione preoperatoria per escludere eventuali anomalie dell'asse venoso profondo.

Tra gli articoli più recenti, le revisioni sistematiche di Lokhorst et al. (2021) e Cao et al. (2023) hanno confermato il ruolo del trattamento chirurgico nei casi selezionati, mentre contributi più recenti di revisione narrativa (Acord et al., 2021) hanno ulteriormente supportato l'indicazione chirurgica nelle forme focali e nelle malformazioni associate a vene embrionarie, in un'ottica di trattamento mirato e personalizzato [59], [68], [75].

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che il trattamento chirurgico ablativo presenta un favorevole bilancio beneficio/rischio nei pazienti con indicazione appropriata: consente un controllo definitivo della lesione e la prevenzione delle complicanze emodinamiche, a fronte di rischi generalmente limitati se l'indicazione è correttamente posta. La metodica è tuttavia riservata a centri altamente specializzati. Nonostante i limiti legati alla rarità della patologia e all'eterogeneità dei campioni, la qualità complessiva delle evidenze, la coerenza dei risultati e il rilevante impatto clinico supportano una **raccomandazione forte a favore** del trattamento chirurgico ablativo nei pazienti con malformazioni venose focali o con vene embrionarie selezionate.

RACCOMANDAZIONI INVARIATA

Nelle malformazioni venose focali, specialmente se trombizzate, e nelle malformazioni con persistenza di vene embrionarie, la chirurgia ablativa è indicata. Si raccomanda di escludere con gli esami strumentali un'eventuale atresia del circolo venoso profondo, che controindica la chirurgia ablativa dei tronchi embrionari (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

CHIRURGIA VENOSA RICOSTRUTTIVA

La chirurgia ricostruttiva trova indicazione in alcune forme di malformazioni venose tronculari per correggere l'ipertensione venosa provocata da lesioni steno-ostruttive congenite o da insufficienza valvolare congenita.

In presenza di setti o membrane venose intraluminali, l'escissione chirurgica costituisce il trattamento più semplice ed efficace[109].

Negli aneurismi venosi congeniti del circolo profondo (specialmente della vena poplitea e della vena femorale superficiale) trovano indicazione la resezione chirurgica seguita da endorrafia o da innesto / trasposizione venosa per prevenire potenziali complicanze tromboemboliche.

Nelle steno-ostruzioni congenite delle vene profonde (soprattutto a livello della vena iliaca o della vena cava inferiore), si possono attuare interventi di angioplastica percutanea transluminale, eventualmente completati dall'impianto di stent endovascolari.

Nelle valvulopatie congenite sono stati proposti vari interventi di valvuloplastica interna o esterna per il trattamento delle ipoplasie oppure la trasposizione di segmenti venosi valvolati o l'impianto percutaneo di protesi valvolari per la correzione delle agenesie valvolari [110], [111], [112].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Diverse metodiche di chirurgia ricostruttiva possono trovare indicazione nelle anomalie dei tronchi venosi: resezione di setti congeniti, innesto o trasposizione venosa, aneurismorrafia, valvuloplastica, angioplastica e stenting venoso (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

METODICHE INNOVATIVE

In tempi recenti sono state proposte e sperimentate diverse metodiche innovative nel trattamento delle malformazioni venose.

La crioterapia è stata proposta per realizzare l'occlusione di malformazioni venose extra-tronculari in sede sottocutanea o intramuscolare [113], [114], [115], [116].

La radiofrequenza per via intraluminale è stata sperimentata nel trattamento sia delle malformazioni venose extra-tronculari che di quelle tronculari con vene embrionarie [117], [118], [119].

Gli ultrasuoni ad alta frequenza sono in fase di studio quale tecnica mini-invasiva per l'occlusione di malformazioni venose extra-tronculari [120], [121].

La laserterapia può svolgere un ruolo complementare nel trattamento non ablativo ed ablativo delle malformazioni venose. Può essere eseguita con l'impiego di metodiche diversificate in base alla sede ed all'estensione della malformazione venosa. Possono essere utilizzate diverse lunghezze d'onda (laser a diodi con lunghezza d'onda tra 980 e 1470 nm o laser Nd:YAG con lunghezza d'onda 1064 nm). Si distinguono le seguenti metodiche di applicazione:

- ✓ transdermica o transmucosa nelle forme superficiali (specialmente del cavo orale)
- ✓ interstiziale nelle forme sottocutanee profonde
- ✓ endoscopica nelle forme viscerali
- ✓ endovascolare nel trattamento di malformazioni venose tronculari, soprattutto per l'occlusione di vene embrionarie come la vena marginale.

La procedura di fotocoagulazione laser endovascolare viene eseguita per via percutanea mediante agocannule endoluminale per inserimento di una fibra "nuda" di diversi calibri (micron) del laser a diodi. La potenza massima utilizzata è variabile da 7 a 15 W in diverse modalità di pulsato in base al calibro del vaso incannulato [122], [123], [124], [125].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'analisi della letteratura disponibile emergono pochi articoli riguardanti l'impiego delle tecnologie laser nel trattamento delle malformazioni vascolari a basso flusso, costituiti prevalentemente da uno studio retrospettivo, una revisione narrativa e contributi di tipo descrittivo (case report), in assenza di studi comparativi o randomizzati.

Gli studi analizzati suggeriscono un possibile ruolo dei sistemi laser nella capacita' fotocoagulativa, in particolare Nd:YAG (1064 nm) e laser a diodi (810-980-1470 nm) sia con approccio transdermico sia interstiziale, nel trattamento delle malformazioni venose. In particolare, il lavoro retrospettivo di Liu et al. (2014), condotto su una casistica relativamente ampia, riporta percentuali di successo comprese tra il 65% e il 97% con una bassa incidenza di complicanze, supportando l'efficacia della tecnica laser intralesionale in diversi distretti corporei [126].

Ulteriori contributi più recenti, prevalentemente di tipo descrittivo, suggeriscono possibili vantaggi dell'impiego del laser anche in ambito chirurgico o in distretti meno tradizionalmente trattati. Eyhoboglu et al. (2023), in un case report, descrivono l'utilizzo intraoperatorio di laser a diodi a 1470 nm nel trattamento di una malformazione artero-venosa plantare, evidenziando una riduzione delle perdite ematiche e un miglior controllo del campo operatorio [127]. Analogamente, la revisione narrativa di Patil (2023) riporta esperienze cliniche eterogenee che suggeriscono un possibile impiego delle tecnologie laser in differenti distretti anatomici e tipologie di anomalie vascolari [128].

Nel complesso, gli studi disponibili indicano che i sistemi laser possono rappresentare una valida tecnica terapeutica utile in pazienti selezionati, in particolare per il controllo del sanguinamento, la riduzione del volume della lesione o la sua risoluzione ed il miglioramento dell'outcome estetico-funzionale. Tuttavia, tali risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto derivano prevalentemente da studi retrospettivi, casistiche limitate e contributi descrittivi, con elevata eterogeneità delle popolazioni trattate, delle tecniche utilizzate e degli outcome valutati.

Inoltre, l'efficacia e la sicurezza del trattamento laser risultano fortemente dipendenti dall'esperienza dell'operatore, dalla corretta selezione dei pazienti e dalla conoscenza delle caratteristiche fisiche delle diverse lunghezze d'onda, considerato il rischio di danno termico e di complicanze locali in caso di utilizzo non appropriato.

Nel complesso, la qualità delle evidenze disponibili è da considerarsi bassa, per la natura osservazionale e retrospettiva degli studi, l'assenza di confronti diretti con altre metodiche e la mancanza di outcome standardizzati. Pertanto, pur in presenza di dati che suggeriscono un potenziale beneficio clinico, le evidenze non consentono di formulare raccomandazioni forti. L'utilizzo delle tecnologie laser nelle malformazioni venose può essere quindi considerato sulla base dell'esperienza clinica e del contesto specialistico, configurandosi come raccomandazione di buona pratica clinica.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La laserterapia può essere un'alternativa alla scleroembolizzazione o alla chirurgia in casi selezionati di malformazioni venose, se eseguito da personale esperto nella scelta della/e lunghezza/e d'onda idonea/e per lo specifico trattamento (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 8

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

CHIRURGIA PLASTICA CRANIO-FACCIALE

Approccio multidisciplinare è essenziale. La gestione delle malformazioni venose craniofacciali richiede un team multidisciplinare (chirurgia plastica, chirurgia vascolare, radiologia interventistica) piuttosto che ricorrere ad un singolo intervento [129]. La chirurgia delle malformazioni vascolari del distretto cranio-facciale ha come primo obiettivo la massima radicalità. Tuttavia, si impone anche la necessità di ricercare un risultato il più possibile estetico, conservando la simmetria del volto e ottenendo cicatrici poco vistose. Per questo motivo la chirurgia plastica ricostruttiva trova largo impiego nelle malformazioni venose cefaliche, soprattutto dopo interventi demolitivi molto estesi [130], [131], [132], [133].

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

La fase ricostruttiva viene generalmente attuata realizzando lembi fascio-cutanei che consentono di rimodellare le linee naturali del viso. Se necessario, si ricorre all'impianto di espansori cutanei in una fase di preparazione all'intervento definitivo. La scleroterapia può precedere o combinarsi con la chirurgia. In molti protocolli contemporanei, la chirurgia viene preceduta da tecniche mini-invasive per ridurre il volume della malformazione e facilitare la ricostruzione. La chirurgia ricostruttiva è appropriata in casi selezionati, ma deve essere pianificata per evitare esiti peggiori o recidive.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 8 sono state analizzate due revisioni sistematiche sul trattamento delle malformazioni venose cefaliche: *Heit 2017, De Maria 2020* [34], [55].

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dall'ultima edizione di queste linee guida sono stati pubblicati ulteriori articoli riguardanti il ruolo della chirurgia plastica ricostruttiva nelle malformazioni venose cranio-facciali estese; le evidenze disponibili comprendono revisioni sistematiche e studi osservazionali, in assenza di studi randomizzati.

In particolare, oltre agli articoli già considerati nella precedente versione (due revisioni sistematiche), sono stati inclusi ulteriori contributi (una revisione sistematica e uno studio retrospettivo), complessivamente

coerenti nel supportare il ruolo della chirurgia ricostruttiva nei pazienti sottoposti a exeresi di malformazioni venose cranio-facciali con estese demolizioni tissutali [75], [134].

Gli articoli analizzati concordano nel ritenere che la chirurgia ricostruttiva consenta un significativo miglioramento dei risultati estetico-funzionali, contribuendo al recupero morfologico e funzionale e determinando un impatto favorevole sulla qualità di vita dei pazienti. Inoltre, un'adeguata ricostruzione tissutale può contribuire a ridurre il rischio di recidiva nei casi di exeresi non completamente radicale.

Tra gli articoli più recenti, la revisione sistematica di Lokhorst et al. (2021) ha evidenziato il ruolo delle tecniche chirurgiche integrate nella gestione delle malformazioni vascolari, mentre Leyman et al. (2023), in uno studio retrospettivo su lunga casistica, hanno confermato l'importanza di un approccio ricostruttivo nei casi complessi del distretto cranio-facciale [75], [134].

Nel complesso, l'aggiornamento conferma che la chirurgia plastica ricostruttiva presenta un favorevole bilancio beneficio/rischio nei pazienti con indicazione appropriata: consente un miglioramento significativo degli outcome estetici e funzionali e della qualità di vita, a fronte di rischi generalmente limitati al decorso post-operatorio. La procedura è attuabile nei centri competenti e con esperienza nel trattamento delle malformazioni vascolari. Nonostante alcuni limiti delle evidenze, legati alla mancanza di valutazioni standardizzate degli outcome e alla natura osservazionale degli studi, la coerenza dei risultati e il rilevante impatto clinico supportano una **raccomandazione forte a favore** dell'esecuzione di interventi di chirurgia plastica ricostruttiva nei pazienti con malformazioni venose cranio-facciali estese.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nelle malformazioni venose cranio-facciali estese è indicato eseguire interventi di chirurgia ricostruttiva per garantire il miglior risultato estetico-funzionale (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

BIBLIOGRAFIA

[1] M. Wassef, "[Vascular tumors and pseudo-tumors. Common venous malformation]," *Ann. Pathol.*, vol. 31, no. 4, pp. 281–286, Aug. 2011, doi: 10.1016/J.ANNPAT.2011.06.004.

[2] D. D. Miller and A. Gupta, "Histopathology of vascular anomalies: update based on the revised 2014 ISSVA classification," *Semin. Cutan. Med. Surg.*, vol. 35, no. 3, pp. 137–146, 2016, doi: 10.12788/J.SDER.2016.053.

[3] F. Trindade, Ó. Tellechea, A. Torrelo, L. Requena, and I. Colmenero, “Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations,” *Am. J. Dermatopathol.*, vol. 33, no. 6, pp. 569–572, Aug. 2011, doi: 10.1097/DAD.0B013E3182092527.

[4] D. C. Goldenberg *et al.*, “Updated Classification of Vascular Anomalies. A living document from the International Society for the Study of Vascular Anomalies Classification Group,” *Journal of vascular anomalies*, vol. 6, no. 2, p. e113, Jun. 2025, doi: 10.1097/JOVA.0000000000000113.

[5] A. Dompmartin *et al.*, “The VASCERN-VASCA Working Group Diagnostic and Management Pathways for Venous Malformations,” *Journal of vascular anomalies*, vol. 4, no. 2, p. e064, Mar. 2023, doi: 10.1097/JOVA.0000000000000064.

[6] K. E. Holland and B. A. Drolet, “Vascular Tumors and Developmental Malformations,” *Skin Disease*, pp. 131–144, 2016, Accessed: Mar. 04, 2026. [Online]. Available: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3240-5

[7] “Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013 - International Angiology 2015 April;34(2):97-149 - Minerva Medica - Journals.” Accessed: Mar. 04, 2026. [Online]. Available: https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2015N02A0097

[8] “LINEE GUIDA FLEBO-LINFOLOGICHE SIF-SICVE 2016 DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FLEBOLOGIA E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA VASCOLARE ED ENDOVASCOLARE”.

[9] S. Puig, H. Aref, V. Chigot, B. Bonin, and F. Brunelle, “Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 33, no. 2, pp. 99–103, Feb. 2003, doi: 10.1007/S00247-002-0838-9.

[10] G. Tasnádi, “Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations.,” *Semin. Vasc. Surg.*, vol. 6, no. 4, pp. 200–3, Dec. 1993.

[11] A. Kamireddy and C. R. Weiss, “Venous Malformations: Diagnosis, Management, and Future Directions,” *Semin. Intervent. Radiol.*, vol. 41, no. 4, p. 376, Nov. 2024, doi: 10.1055/S-0044-1791280.

[12] N. Revencu, J. Coulie, L. M. Boon, and M. Vikkula, “Genetic aspects of vascular malformations,” *Presse Med.*, vol. 54, no. 3, Sep. 2025, doi: 10.1016/J.LPM.2025.104295.

[13] J. Soblet *et al.*, “Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 137, no. 1, pp. 207–216, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.JID.2016.07.034.

[14] B. A. R. Schmidt *et al.*, “Verrucous Venous Malformation-Subcutaneous Variant,” *Am. J. Dermatopathol.*, vol. 43, no. 12, pp. E181–E184, Dec. 2021, doi: 10.1097/DAD.0000000000001963.

[15] T. C. Pansuriya *et al.*, “Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome,” *Nat. Genet.*, vol. 43, no. 12, pp. 1256–1261, Dec. 2011, doi: 10.1038/NG.1004.

[16] L. Hu *et al.*, “Risk factors associated with pain in patients with venous malformations of the extremities,” *Vasc. Med.*, vol. 24, no. 1, pp. 56–62, Feb. 2019, doi: 10.1177/1358863X18802007.

[17] A. J. Gong, A. Khalil, and C. R. Weiss, “Clinical Emergence of Low-flow Vascular Malformations After Vaccination Against SARS-CoV-2: A Case Series,” *Journal of Vascular Anomalies*, vol. 3, no. 4, p. e049, Sep. 2022, doi: 10.1097/JOVA.0000000000000049.

[18] W. Wang *et al.*, “Optimizing treatment selection in venous malformations through imaging-assisted sequential therapy: A case series analysis,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 13, no. 5, p. 102250, Sep. 2025, doi: 10.1016/J.JVSV.2025.102250.

[19] D. C. Goldenberg *et al.*, “Updated Classification of Vascular Anomalies. A living document from the International Society for the Study of Vascular Anomalies Classification Group,” *Journal of vascular anomalies*, vol. 6, no. 2, p. e113, Jun. 2025, doi: 10.1097/JOVA.0000000000000113.

[20] A. Pozzi, M. A. El Lakis, J. Chamieh, B. B. Carbonell, and F. Villa, “The Typical Presentation Spectrum of Deep Vein Thrombosis Associated with Inferior Vena Cava Malformations,” *Thrombosis*, vol. 2016, p. 4965458, Jul. 2016, doi: 10.1155/2016/4965458.

[21] R. Mattassi and M. Vaghi, “Vascular bone syndrome - Angio-osteodystrophy: Current concepts,” *Phlebology*, vol. 22, no. 6, pp. 287–290, Dec. 2007, doi: 10.1258/026835507782655263.

[22] J. A. Harvey *et al.*, “Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 79, no. 5, pp. 899–903, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.JAAD.2018.05.1245.

[23] R. Somanath *et al.*, "Soft Tissue Vascular Anomalies of the Extremities: A Proposed Diagnostic Approach," 2024, doi: 10.3390/life14060670.
[24] J. W. S. Hung *et al.*, "Venous Malformation and Localized Intravascular Coagulopathy in Children," *Eur. J. Pediatr. Surg.*, vol. 27, no. 2, pp. 181–184, Apr. 2017, doi: 10.1055/S-0036-1582241.
[25] E. Lagneaux, L. M. Boon, N. Revencu, M. Vikkula, and C. Hermans, "Direct oral anticoagulants and venous malformations: literature review and retrospective study of 29 patients," *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, vol. 8, no. 3, p. 102400, Mar. 2024, doi: 10.1016/J.RPTH.2024.102400.
[26] J. M. Mack *et al.*, "Impact of anticoagulation on quality of life in patients with slow-flow vascular malformations," *Blood Vessels, Thrombosis & Hemostasis*, vol. 3, no. 1, p. 100112, Feb. 2025, doi: 10.1016/J.BVTH.2025.100112.
[27] R. S. Quigley and N. Huang, "Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome," *Orthopaedics for the Newborn and Young Child: a Practical Clinical Guide*, pp. 491–501, Apr. 2023, doi: 10.1007/978-3-031-11136-5_48.
[28] P. Pavone *et al.*, "Klippel–Trenaunay Syndrome, Segmental/Focal Overgrowth Malformations: A Review," *Children*, vol. 10, no. 8, p. 1421, Aug. 2023, doi: 10.3390/CHILDREN10081421.
[29] C. Pan and H. Wang, "Diffuse Venous Malformations of the Upper Extremity (Bockenheimer Disease): Diagnosis and Management.," *Plast. Reconstr. Surg.*, Oct. 2021, doi: 10.1097/PRS.0000000000008456.
[30] F. Sandomenico *et al.*, "Free-hand ultrasound strain elastography in evaluation of soft tissue tumors," *J. Ultrasound*, vol. 27, no. 3, pp. 589–598, Sep. 2024, doi: 10.1007/S40477-024-00893-W.
[31] H. S. Scheer, Y. Banz, A. O. Grobbelaar, and E. Vögelin, "Posttraumatic Vascular Anomalies in Hand Surgery-A Case-based Approach," *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*, vol. 9, no. 9, p. E3802, Sep. 2021, doi: 10.1097/GOX.0000000000003802.
[32] H. Liu *et al.*, "Characteristic appearance of spindle cell hemangiomatosis, often misdiagnosed as venous malformation: A retrospective study of 11 cases," *J. Dermatol.*, vol. 47, no. 12, pp. 1424–1431, Dec. 2020, doi: 10.1111/1346-8138.15571.
[33] S. Mitamura, K. Ishikawa, Y. Sasaki, N. Murao, and S. Sasaki, "Pitfalls in Ultrasound Diagnosis of Vascular Malformations: A Retrospective Review of 14 Nonvascular Tumors Treated as Vascular Malformations.," *Diagnostics (Basel)*, vol. 15, no. 4, Feb. 2025, doi: 10.3390/diagnostics15040506.
[34] J. J. Heit *et al.*, "Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations," *J. Neurointerv. Surg.*, vol. 9, no. 6, pp. 611–617, Jun. 2017, doi: 10.1136/NEURINTSURG-2015-012255.
[35] C. Fowell, C. Verea Linares, R. Jones, H. Nishikawa, and A. Monaghan, "Venous malformations of the head and neck: current concepts in management," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 55, no. 1, pp. 3–9, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.BJOMS.2016.10.023.
[36] S. K. Wang, N. A. Drucker, A. K. Gupta, F. E. Marshalleck, and M. C. Dalsing, "Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 5, no. 4, pp. 587–595, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.JVSV.2016.10.084.
[37] M. H. Meissner *et al.*, "The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 9, no. 3, pp. 568–584, May 2021, doi: 10.1016/J.JVSV.2020.12.084.
[38] S. Nagata *et al.*, "Value of fat-suppressed T2-weighted imaging for predicting short-term pain relief after sclerotherapy for venous malformations in the extremities," *Jpn. J. Radiol.*, vol. 41, no. 10, pp. 1157–1163, Oct. 2023, doi: 10.1007/S11604-023-01442-X.
[39] K. M. Keppler-Noreuil *et al.*, "PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation," *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 167, no. 2, pp. 287–295, Feb. 2015, doi: 10.1002/ajmg.a.36836.
[40] M. Mills *et al.*, "Magnetic resonance lymphangiography: Establishing normal," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 12, no. 4, Jul. 2024, doi: 10.1016/J.JVSV.2024.101870.
[41] S. Soga, F. Onishi, M. Jinzaki, A. Mikoshi, T. Minabe, and H. Shinmoto, "Analysis of collateral lymphatic circulation in patients with lower limb lymphedema using magnetic resonance lymphangiography," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 9, no. 2, pp. 471-481.e1, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.JVSV.2020.04.029.

[42] F. Stillo, F. Ruggiero, A. De Fiores, R. Compagna, and B. Amato, "Hybrid treatment of fibroadipose vascular anomaly: A case report," *Open Med. (Wars).*, vol. 15, no. 1, pp. 890–897, Jan. 2020, doi: 10.1515/MED-2020-0228.

[43] V. F. Schmidt, H. Schulz, B. Häberle, and M. Wildgruber, "Fibro-Adipose Vascular Anomaly of the Lower Extremity," *JACC Case Rep.*, vol. 29, no. 8, Apr. 2024, doi: 10.1016/J.JACCAS.2024.102274.

[44] M. Palermo, A. Olivi, and C. L. Sturiale, "High-Flow and Low-Flow Cerebrovascular Malformations Syndromes Associated With Klippel–Trénaunay and Parkes–Weber Syndromes. A Systematic Review," *Pediatr. Neurol.*, vol. 173, pp. 79–87, Dec. 2025, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.09.007.

[45] G. D. Savic *et al.*, "Regimens and Response Assessment in Minimally Invasive Image-Guided Therapies for Vascular Malformations: Insights from a Large Cohort Study at a Tertiary-Care Hospital," *Life (Basel)*, vol. 14, no. 10, Oct. 2024, doi: 10.3390/LIFE14101270.

[46] A. Maqsood *et al.*, "Portal vein dilation in Klippel-Trenaunay and CLOVES syndromes," *Int. Angiol.*, vol. 44, no. 2, pp. 159–163, Apr. 2025, doi: 10.23736/S0392-9590.25.05416-1.

[47] H. Yamamuro *et al.*, "Congenital anomalies of the left brachiocephalic vein detected in adults on computed tomography," *Jpn. J. Radiol.*, vol. 35, no. 10, pp. 597–605, Oct. 2017, doi: 10.1007/S11604-017-0673-4.

[48] T. Ohta and S. Matsubara, "Nosological Consideration of Arterial Aneurysms Associated with Klippel-Trenaunay Syndrome," *Ann. Vasc. Dis.*, vol. 13, no. 4, pp. 359–364, Dec. 2020, doi: 10.3400/AVD.RA.20-00089.

[49] A. A. K. Abdel Razek, "Imaging Findings of Klippel-Trenaunay Syndrome," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 43, no. 5, pp. 786–792, 2019, doi: 10.1097/RCT.0000000000000895.

[50] J. Lee *et al.*, "Clinical situations for which 3D Printing is considered an appropriate representation or extension of data contained in a medical imaging examination: vascular conditions," *3D Print. Med.*, vol. 9, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/S41205-023-00196-6.

[51] O. Maleti, M. Lugli, and M. Perrin, "After Superficial Ablation for Superficial Reflux Associated with Primary Deep Axial Reflux, Can Variable Outcomes be Caused by Deep Venous Valve Anomalies?," *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 53, no. 2, pp. 229–236, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.EJVS.2016.10.009.

[52] B. B. Lee *et al.*, "Guideline. Diagnosis and treatment of venous malformations. consensus document of the international union of phlebology (iup): updated-2013.," *Int. Angiol.*, Jun. 2014.

[53] K. Ishikawa *et al.*, "Fluoroscopy- and Endoscopy-Guided Transoral Sclerotherapy Using Foamed Polidocanol for Oropharyngolaryngeal Venous Malformations in a Hybrid Operation Room: A Case Series," *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 8, Apr. 2024, doi: 10.3390/JCM13082369.

[54] K. P. Q. Oomen *et al.*, "Endoscopic transmucosal direct puncture sclerotherapy for management of airway vascular malformations," *Laryngoscope*, vol. 126, no. 1, pp. 205–211, Jan. 2016, doi: 10.1002/LARY.25284.

[55] L. De Maria, P. De Sanctis, K. Balakrishnan, M. Tollefson, and W. Brinjikji, "Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis," *Neurointervention*, vol. 15, no. 1, pp. 4–17, Mar. 2020, doi: 10.5469/NEUROINT.2019.00213.

[56] X. Jiang, L. Hu, X. Yang, Y. Jin, H. Chen, and X. Lin, "Airway First: A Retrospective Study of Tracheotomy-Primed Sclerotherapy for High-Risk Cervicofacial Venous Malformations," *J. Clin. Med.*, vol. 14, no. 17, Sep. 2025, doi: 10.3390/JCM14176154.

[57] N. A. Patel *et al.*, "American society of pediatric otolaryngology vascular anomalies task force review of tongue venous malformations: Techniques, pearls, and pitfalls," *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 167, Apr. 2023, doi: 10.1016/J.IJPORL.2023.111497.

[58] V. Vielsmeier *et al.*, "Bleomycin Electrosclerotherapy (BEST) for Slow-Flow Malformations of the Upper Aerodigestive Tract," *Biomedicines*, vol. 13, no. 5, May 2025, doi: 10.3390/BIOMEDICINES13051055.

[59] J. Cao, J. Liu, X. Zhang, and Z. Wang, "A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 11, no. 1, pp. 210-218.e3, Jan. 2023, doi: 10.1016/J.JVSV.2022.08.004.

[60] K. Ishikawa, Y. Yamamoto, E. Funayama, H. Furukawa, and S. Sasaki, "Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome," *Adv. Wound Care (New. Rochelle).*, vol. 8, no. 6, pp. 246–255, Jun. 2019, doi: 10.1089/WOUND.2018.0835.

[61] G. B. Langbroek, S. E. R. Horbach, C. J. M. van der Vleuten, D. T. Ubbink, and C. M. A. M. van der Horst, "Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review," *Phlebology*, vol. 33, no. 1, pp. 5–13, Feb. 2018, doi: 10.1177/0268355516684694.

[62] E. Seront *et al.*, “Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations,” *JCI Insight*, vol. 8, no. 21, Nov. 2023, doi: 10.1172/JCI.INSIGHT.173095.

[63] J. Hammer *et al.*, “Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: A monocentric prospective phase II study,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 13, no. 1, Oct. 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0934-z.

[64] R. Nisbet *et al.*, “Oral sirolimus therapy for patients with complex low-flow vascular malformations,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 13, no. 5, Sep. 2025, doi: 10.1016/J.JVSV.2025.102261.

[65] M. M. Wieck, D. Nowicki, K. A. Schall, C. Zeinati, L. K. Howell, and D. M. Anselmo, “Management of pediatric intramuscular venous malformations,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 52, no. 4, pp. 598–601, Apr. 2017, doi: 10.1016/J.JPEDSURG.2016.08.019.

[66] G. Wang, W. Lu, Y. Zhu, C. Wang, and X. Yang, “Effectiveness and safety of sirolimus in the treatment of venous malformations: A meta-analysis of prospective studies,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 13, no. 6, Nov. 2025, doi: 10.1016/J.JVSV.2025.102284.

[67] S. E. R. Horbach, M. M. Lokhorst, P. Saeed, C. M. F. De Goüyon Matignon De Pontouraude, A. Rothová, and C. M. A. M. Van Der Horst, “Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents,” *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, vol. 69, no. 3, pp. 295–304, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.BJPS.2015.10.045.

[68] M. Acord and A. Srinivasan, “Management of Venous Malformations,” *Semin. Intervent. Radiol.*, vol. 38, no. 2, pp. 215–225, Jun. 2021, doi: 10.1055/S-0041-1729743.

[69] R. W. England, M. Motaghi, B. Kohler, T. E. Hemmingson, A. W. Wu, and C. R. Weiss, “Development and Preliminary Validation of the Patient-Reported Outcome Measure for Vascular Malformation Questionnaire: A Prospective Cohort Study,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 32, no. 5, pp. 683-690.e4, May 2021, doi: 10.1016/J.JVIR.2021.01.263.

[70] Z. Liu, W. Hu, J. Sun, L. Wang, D. Song, and L. Guo, “Effectiveness of Polidocanol in the Treatment of Venous Malformations: A Meta-Analysis,” *Front. Pediatr.*, vol. 10, Jul. 2022, doi: 10.3389/FPED.2022.925318.

[71] T. Guzelbey, M. Cingoz, C. Erdim, I. N. Mutlu, and O. Kılıckesmez, “Effectiveness of polidocanol sclerotherapy in alleviating symptoms in patients with venous malformations,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 12, no. 2, Mar. 2024, doi: 10.1016/J.JVSV.2023.101698.

[72] S. Hu *et al.*, “Surgical Management of Vascular Malformations of the Upper Extremity: A 12-Year Retrospective Cohort Study,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 92, no. 4S Suppl 2, pp. S132–S135, Apr. 2024, doi: 10.1097/SAP.0000000000003852.

[73] J. N. Markovic, U. Nag, and C. K. Shortell, “Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 8, no. 6, pp. 1074–1082, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.JVSV.2019.11.023.

[74] R. Brill *et al.*, “Safety and effectiveness of percutaneous sclerotherapy for venous disorders of the labia majora in patients with vascular malformations,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 8, no. 6, pp. 1083–1089, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.JVSV.2020.01.008.

[75] M. M. Lokhorst, F. Jolink, S. E. R. Horbach, P. I. Spuls, and C. M. A. M. Van Der Horst, “Surgical Treatment of Peripheral Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 147, no. 5, pp. 1149–1161, May 2021, doi: 10.1097/PRS.0000000000007837.

[76] K. R. Asdahl, L. Hedelund, J. Keller, T. Baad-Hansen, and T. Damsgaard, “Outcome Measures After Sclerotherapy of Venous Malformations: A Systematic Review,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 41, no. 8, pp. 1141–1151, Aug. 2018, doi: 10.1007/S00270-018-1919-Y.

[77] S. E. R. Horbach, I. M. Rigter, J. H. S. Smitt, J. A. Reekers, P. I. Spuls, and C. M. A. M. Van Der Horst, “Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 137, no. 1, pp. 244–256, Jan. 2016, doi: 10.1097/PRS.0000000000001924.

[78] A. Bini, C. Topalidis, T. Koletsa, A. Papas, E. Demiri, and L. Pavlidis, “The Role of Bleomycin Sclerotherapy in Venous Malformation Management: A Narrative Review,” *Life (Basel)*, vol. 15, no. 10, Oct. 2025, doi: 10.3390/LIFE15101553.

[79] Z. Sun, Y. Liu, A. Chen, T. Wang, and S. Liu, "Efficacy and safety of hyaluronic-polidocanol foam in sclerotherapy for head and neck venous malformations," *Front. Neurol.*, vol. 15, p. 1444896, Aug. 2024, doi: 10.3389/FNEUR.2024.1444896/TEXT.

[80] T. Muir *et al.*, "Bleomycin electrosclerotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report," *Radiol. Oncol.*, vol. 57, no. 2, pp. 141–149, Jun. 2023, doi: 10.2478/RAON-2023-0029.

[81] J. wen Liu *et al.*, "Comparison of bleomycin polidocanol foam vs electrochemotherapy combined with polidocanol foam for treatment of venous malformations," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 12, no. 2, Mar. 2024, doi: 10.1016/J.JVSV.2023.101697.

[82] W. F. Yakes, P. Rossi, and H. Odink, "How I do it. Arteriovenous malformation management," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 19, no. 2, pp. 65–71, 1996, doi: 10.1007/BF02563895.

[83] A. Dompmartin *et al.*, "Radio-opaque ethylcellulose-ethanol is a safe and efficient sclerosing agent for venous malformations," *Eur. Radiol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2647–2656, Dec. 2011, doi: 10.1007/S00330-011-2213-4.

[84] M. Schumacher *et al.*, "Treatment of venous malformations: first experience with a new sclerosing agent--a multicenter study," *Eur. J. Radiol.*, vol. 80, no. 3, Dec. 2011, doi: 10.1016/J.EJRAD.2010.12.074.

[85] J. N. Markovic, U. Nag, and C. K. Shortell, "Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 8, no. 6, pp. 1074–1082, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.JVSV.2019.11.023.

[86] F. Stillo, F. Ruggiero, R. Mattassi, B. Amato, and R. Compagna, "Glubran- 2 Acrylic Glue for Percutaneous Embolization of Intramuscular Vascular Malformations of Lower Limbs: Preliminary Experience," *Journal of Basic & Applied Sciences*, vol. 16, pp. 79–87, Nov. 2020, doi: 10.29169/1927-5129.2020.16.11.

[87] W. Uller *et al.*, "Preoperative Embolization of Venous Malformations Using n-Butyl Cyanoacrylate," *Vasc. Endovascular Surg.*, vol. 52, no. 4, pp. 269–274, May 2018, doi: 10.1177/1538574418762192.

[88] H. Li *et al.*, "Clinical efficacy of absolute ethanol combined with n-butyl cyanoacrylate sclerotherapy in the treatment of Puig's classified advanced venous malformation in children," *Exp. Ther. Med.*, vol. 17, no. 2, Dec. 2019, doi: 10.3892/ETM.2018.7051.

[89] B. Fiani *et al.*, "Direct N-butyl-2-cyanoacrylate injections to the head and neck for percutaneous embolized devascularization," *Surg. Neurol. Int.*, vol. 12, Mar. 2021, doi: 10.25259/SNI_154_2021.

[90] "Raghunandan Prasad, Pole Shivaji marotrao, Virendra Singh Sheorain, Shivanand Gamanagatti: Safety and Efficacy of Lipiodol and N-Butyl Cyanoacrylate (N-BCA) Combination for Vascular Embolization Journal of Clinical Interventional Radiology: Accepted for publication on 12th May,2024 | Request PDF." Accessed: Mar. 10, 2026. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/390284200_Raghunandan_Prasad_Pole_Shivaji_marotrao_Virendra_Singh_Sheorain_Shivanand_Gamanagatti_Safety_and_Efficacy_of_Lipiodol_and_N-Butyl_Cyanoacrylate_N-BCA_Combination_for_Vascular_Embolization_Journal_of_

[91] G. M. Legiehn, "Sclerotherapy with Adjunctive Stasis of Efflux (STASE) in Venous Malformations: Techniques and Strategies," *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 22, no. 4, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.TVIR.2019.100630.

[92] W. H. Yang, X. J. Xiang, and H. L. Li, "Sclerotherapy for congenital vascular malformations with mixing foam of polidocanol and liquid of bleomycin," *Phlebology*, vol. 38, no. 7, pp. 451–457, Aug. 2023, doi: 10.1177/02683555231184772.

[93] L. Knudsen *et al.*, "Alveolar Micromechanics in Bleomycin-induced Lung Injury," *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, vol. 59, no. 6, pp. 757–769, Dec. 2018, doi: 10.1165/RCMB.2018-0044OC.

[94] K. Do Ki *et al.*, "Pulmonary toxicity after a quick course of combinatorial vincristine, bleomycin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer," *J. Korean Med. Sci.*, vol. 25, no. 2, pp. 240–244, Feb. 2010, doi: 10.3346/JKMS.2010.25.2.240.

[95] J. M. O'Sullivan, R. A. Huddart, A. R. Norman, J. Nicholls, D. P. Dearnaley, and A. Horwich, "Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours," *Ann. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 91–96, Jan. 2003, doi: 10.1093/ANNONC/MDG020.

[96] D. C. G. Sainsbury *et al.*, "Unexpected hyperpigmentation following intralesional bleomycin injection," *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, vol. 62, no. 11, Nov. 2009, doi: 10.1016/J.BJPS.2008.09.016.

[97] M. L. Yarmush, A. Golberg, G. Serša, T. Kotnik, and D. Miklavčič, "Electroporation-based technologies for medicine: principles, applications, and challenges," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 16, pp. 295–320, 2014, doi: 10.1146/ANNUREV-BIOENG-071813-104622.

[98] A. Gothelf, L. M. Mir, and J. Gehl, "Electrochemotherapy: Results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 29, no. 5, pp. 371–387, 2003, doi: 10.1016/S0305-7372(03)00073-2.

[99] M. Wichtowski and D. Murawa, "Electrochemotherapy in the treatment of melanoma," *Contemp. Oncol. (Pozn).*, vol. 22, no. 1, pp. 8–13, 2018, doi: 10.5114/WO.2018.74387.

[100] L. G. Campana *et al.*, "Electrochemotherapy - Emerging applications technical advances, new indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 45, no. 2, pp. 92–102, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.EJSO.2018.11.023.

[101] T. Muir *et al.*, "Current Operating Procedure (COP) for Bleomycin ElectroScleroTherapy (BEST) of low-flow vascular malformations," *Radiol. Oncol.*, vol. 58, no. 4, pp. 469–479, Dec. 2024, doi: 10.2478/RAON-2024-0061.

[102] J. Haehl *et al.*, "Bleomycin Electrosclerotherapy (BEST) of Slow-Flow Vascular Malformations (SFVMs) in Children," *J. Pediatr. Surg.*, vol. 60, no. 11, Nov. 2025, doi: 10.1016/J.JPEDSURG.2025.162631.

[103] R. J. Chen, J. I. Vrazas, and A. J. Penington, "Surgical Management of Intramuscular Venous Malformations," *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 41, no. 1, pp. e67–e73, Jan. 2021, doi: 10.1097/BPO.0000000000001667.

[104] P. Gasparella *et al.*, "Outcome after surgical treatment of venous malformations of the hand in childhood," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 11, no. 4, pp. 793–800, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.JVSV.2023.02.004.

[105] S. Hu *et al.*, "Surgical Management of Vascular Malformations of the Upper Extremity: A 12-Year Retrospective Cohort Study," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 92, no. 4S Suppl 2, pp. S132–S135, Apr. 2024, doi: 10.1097/SAP.0000000000003852.

[106] N. Pireau, L. M. Boon, P. Poilvache, and P. L. Docquier, "Surgical Treatment of Intra-articular Knee Venous Malformations: When and How?," *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 36, no. 3, pp. 316–322, 2016, doi: 10.1097/BPO.0000000000000432.

[107] R. D. Malgor *et al.*, "Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome," *Phlebology*, vol. 31, no. 3, pp. 209–215, Jan. 2016, doi: 10.1177/0268355515577322.

[108] A. Rathore, P. Gloviczki, and H. Bjarnason, "Management of giant embryonic vein in Klippel-Trénaunay syndrome," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 6, no. 4, pp. 523–525, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.JVSV.2018.04.005.

[109] R. R. Goel, S. C. Hardy, and T. Brown, "Surgery for deep venous insufficiency," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 9, no. 9, Sep. 2021, doi: 10.1002/14651858.CD001097.PUB4.

[110] H. Verma, R. Srinivas, R. K. George, and R. K. Tripathi, "Reduction internal valvuloplasty is a new technical improvement on plication internal valvuloplasty for primary deep vein valvular incompetence," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 2, no. 4, pp. 383–389, Oct. 2014, doi: 10.1016/J.JVSV.2014.04.013.

[111] O. Maleti, M. Orso, M. Lugli, and M. Perrin, "Systematic review and meta-analysis of deep venous reflux correction in chronic venous insufficiency," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 11, no. 6, pp. 1265-1275.e5, Nov. 2023, doi: 10.1016/J.JVSV.2023.07.003.

[112] O. Maleti, M. Lugli, and R. K. Tripathi, "Deep venous reconstructive surgery," *Semin. Vasc. Surg.*, vol. 28, no. 1, pp. 39–46, Mar. 2015, doi: 10.1053/J.SEMVASCSURG.2015.06.003.

[113] F. H. Cornelis *et al.*, "Percutaneous Image-Guided Cryoablation as Second-Line Therapy of Soft-Tissue Venous Vascular Malformations of Extremities: A Prospective Study of Safety and 6-Month Efficacy," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 40, no. 9, pp. 1358–1366, Sep. 2017, doi: 10.1007/S00270-017-1636-Y.

[114] C. Marcelin *et al.*, "Percutaneous image-guided cryoablation of venous malformation and fibro-adipose vascular anomaly: prognostic factors of clinical efficacy," *Eur. Radiol.*, vol. 35, no. 10, pp. 6554–6563, Oct. 2025, doi: 10.1007/S00330-025-11545-W.

[115] A. Fish, A. Moushey, S. M. Chan, L. Staib, A. Marino, and T. Schlachter, "Cryoablation of Venous Malformations: A Systematic Review," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 33, no. 8, pp. 993–1000, Aug. 2022, doi: 10.1016/J.JVIR.2022.04.010.

[116] H. Fujiwara *et al.*, “Percutaneous Cryoablation of Lower Limb Soft-Tissue Venous Malformations: Preliminary Results of Long-Term Efficacy,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 44, no. 9, pp. 1485–1490, Sep. 2021, doi: 10.1007/S00270-021-02876-4.
[117] P. B. Sporns, M. Psychogios, K. Blackham, C. Zech, M. Wildgruber, and M. Takes, “Ultrasonography-guided radiofrequency ablation of vascular malformations-The moving shot technique,” *Front. Med. (Lausanne).*, vol. 10, 2024, doi: 10.3389/FMED.2023.1345904.
[118] L. Verhaeghe, V. Labarque, J. Vranckx, I. Fourneau, S. Pans, and G. Maleux, “Long-Term Outcome of Single-Session, Ultrasound-Guided, Radiofrequency Ablation for Symptomatic Small, Lower Limb, Venous Malformations,” *J. Belg. Soc. Radiol.*, vol. 106, no. 1, 2022, doi: 10.5334/JBSR.2801.
[119] W. Uller, S. Hammer, M. Wildgruber, R. Müller-Wille, H. Goessmann, and W. A. Wohlgemuth, “Radiofrequency Ablation of the Marginal Venous System in Patients with Venous Malformations,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 42, no. 2, pp. 213–219, Feb. 2019, doi: 10.1007/S00270-018-2099-5.
[120] J. Danahey *et al.*, “Imaging of vascular malformations with a high-intensity focused ultrasound probe for treatment planning,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 9, no. 6, pp. 1467-1472.e2, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.JVSV.2021.03.011.
[121] S. Huang *et al.*, “Efficacy of ultrasound-guided microwave ablation for vascular malformations in children,” *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 13, no. 4, Jul. 2025, doi: 10.1016/J.JVSV.2025.102240.
[122] B. B. Lee, “Commentary on Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser Treatment of Pediatric Venous Malformation in the Oral Cavity,” *Dermatol. Surg.*, vol. 42, no. 7, pp. 880–882, Jul. 2016, doi: 10.1097/DSS.0000000000000737.
[123] P. A. Patel, A. M. Barnacle, S. Stuart, J. G. Amaral, and P. R. John, “Endovenous laser ablation therapy in children: applications and outcomes,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 47, no. 10, pp. 1353–1363, Sep. 2017, doi: 10.1007/S00247-017-3863-4.
[124] M. Bittles, D. S. Jodeh, J. L. R. Mayer, M. Gallant, and S. A. Rottgers, “Laser ablation of embryonic veins in children,” *Pediatr. Int.*, vol. 61, no. 4, pp. 358–363, Apr. 2019, doi: 10.1111/PED.13804.
[125] M. Fresa, O. El Ezzi, A. de Buys Roessingh, S. D. Qanadli, B. Ney, and L. Mazzolai, “Ultrasound-guided percutaneous endovenous laser treatment combined with sclerotherapy for the treatment of large intramuscular venous malformations,” *Int. Angiol.*, vol. 40, no. 1, pp. 1–8, Feb. 2021, doi: 10.23736/S0392-9590.20.04549-6.
[126] G. Liu *et al.*, “Ultrasound-guided intralesional diode laser treatment of congenital extratruncular venous malformations: mid-term results,” *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 47, no. 5, pp. 558–564, 2014, doi: 10.1016/J.EJVS.2014.02.014.
[127] A. A. Eyuboglu, T. M. Isken, A. Demir, and M. Kurklu, “Laser-Assisted Vascular Malformation Resection: A Novel Surgical Approach,” *J. Cutan. Aesthet. Surg.*, vol. 16, no. 2, pp. 149–151, Apr. 2023, doi: 10.4103/JCAS.JCAS_9_22.
[128] U. A. Patil, “Application of Lasers in Vascular Anomalies,” *Indian J. Plast. Surg.*, vol. 56, no. 5, pp. 395–404, Nov. 2023, doi: 10.1055/S-0043-1775871.
[129] D. Vrinceanu *et al.*, “New Insights into Cervicofacial Vascular Anomalies,” *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 12, Jun. 2024, doi: 10.3390/JCM13123515.
[130] P. Morgan, R. Keller, and K. Patel, “Evidence-Based Management of Vascular Malformations,” *Facial Plast. Surg.*, vol. 32, no. 2, pp. 162–176, Apr. 2016, doi: 10.1055/S-0036-1581141.
[131] G. Colletti and A. M. Ierardi, “Understanding venous malformations of the head and neck: a comprehensive insight,” *Med. Oncol.*, vol. 34, no. 3, Mar. 2017, doi: 10.1007/S12032-017-0896-3.
[132] N. Brahami *et al.*, “Facial cutaneo-mucosal venous malformations can develop independently of mutation of TEK gene but may be associated with excessive expression of Src and p-Src,” *J. Negat. Results Biomed.*, vol. 16, no. 1, Mar. 2017, doi: 10.1186/S12952-017-0072-5.
[133] M. Altındaş, H. Arslan, U. A. Bingöl, and A. Demiröz, “Prelaminated extended temporoparietal fascia flap without tissue expansion for hemifacial reconstruction,” *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, vol. 70, no. 10, pp. 1457–1463, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.BJPS.2017.05.016.
[134] B. Leyman *et al.*, “A 16-year retrospective study of vascular anomalies in the head and neck region,” *Head Face Med.*, vol. 19, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/S13005-023-00376-Z.

CAPITOLO 4. MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

Raul Mattassi, Francesco Stillo, Giacomo Colletti, Luca Crespi, Giulia Amico, Gabriele Pagliariccio, Michele Rossi, Piero Di Giuseppe, Bruno Amato, Massimo Vaghi, Laura Moneghini, Luigino Santecchia

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

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

CLASSIFICAZIONE

Le MAV sono distinguibili in forme "tronculari" (comunicazioni a-v dirette) e di forme "extratronculari" (caratterizzate da connessioni indirette fra vasi di piccolo e medio calibro con o senza la presenza di un "nido"). Questa terminologia, deriva dalla classificazione di Amburgo basata su concetti fisiopatologici (1). La classificazione ISSVA del 2015 (2) si basa sugli stessi concetti e distingue pure forme tronculari ed extratronculari, ma utilizza termini differenti: "anomalie dei vasi maggiori" per le forme tronculari e "forme semplici" per le extratronculari. Le prime (forme tronculari) sono piuttosto rare e caratterizzate da una comunicazione artero-venosa diretta ed unica fra vasi di grosso e medio calibro. Le seconde (extratronculari) rappresentano la grande maggioranza dei casi.

Una recente revisione ISSVA (2025) della classificazione ha introdotto notevoli modifiche. E' stato eliminato il termine "semplice" (extratronculare), sostituito da "isolato", "multifocale" e "sindromico". Le forme isolate comprendono malformazioni artero-venose, forme ad alto flusso intramuscolari e fistole artero-venose. Le forme multifocali comprendono il tipo capillaro-arterovenoso (CM-AVN), la teleangectasia emorragica ereditaria 1 e 2 (HHT) e la sindrome del tumore amartoma PTEN (PHTS). Le forme sindromiche comprendono l'amartoma PTEN dei tessuti molli, la sindrome di Parkes – Weber, la sindrome metamerica arterovenosa spinale (SAMS) e la sindrome arterovenosa metamerica cerebrofacciale (CAMS). (3) Tab 1

Tab. 1 Classificazione ISSVA modificata delle forme artero-venose (2025) **Forme ad alto flusso**
Isolate - Arterovenose (AVM) - Anomalie ad alto flusso intramuscolari - Fistole artero-venose
Multifocali - CM-AVM 1 e 2 - HHT 1 e 2 - PHTS
Sindromiche - PHOST - Sindrome di Parkes-Weber - SAMS - CAMS

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

La classificazione morfologico/emodinamica di Cho e coll (4**)** distingue i seguenti tipi (**tab 2**):

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

Successivamente, Yakes ha integrato questa classificazione morfologica inserendo nella stessa il gruppo delle comunicazioni dirette (tipo I) e quella dell'area di microfistole retiformi (tipo 4) **(Tab. 3)** (5).

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

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

EPIDEMIOLOGIA

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

(6) Questo studio però non consente di stabilire la incidenza di MAV, che può essere dedotta da altre analisi. Secondo uno studio di Tasnadi, su 3573 bambini di 3 anni e di BB Lee su un gruppo di 1475 casi di malformazioni vascolari periferiche, la incidenza di MAV risulta del 12% (7,8). Altri dati, più numerosi, si riferiscono però a MAV cerebrospinali, da cui risulta che l'incidenza di MAV è di 18 ogni 100000 persone (9). In una revisione di un registro monocentrico, su 2971 casi il 17% risultò essere di tipo artero-venoso; la sede più frequente era agli arti inferiori (55%), seguita da testa e collo (34%) e tronco (14%) (10). Uno studio più recente su 261 casi riscontrò una localizzazione diversa a secondo se la forma era circoscritta o infiltrante: nelle forme circoscritte, predominava la forma craniofacciale (52%), seguita dagli arti inferiori (24%), dagli arti

superiori (14%) e dal tronco 8%, mentre nelle forme infiltranti diffuse prevalevano gli arti inferiori (33%), seguti dagli arti superiori (28%), dalla regione della testa e del collo (23%), addome 12% e torace 4% (11)

EZIOLOGIA

Le MAV sono disordini vascolari congeniti ad alto flusso che si originano da un errore nello sviluppo dei vasi a livello embrionale per effetto di una mutazione genetica. Per quanto concerne le MAV a localizzazione extracranica, anche se la loro genesi è congenita, i sintomi emergono tipicamente nell'adolescenza o nell'età adulta (12, 13,14).

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

L'avvento del sequenziamento di nuova generazione ha permesso di approcciare in modo massivo e parallelo la diagnosi genetica di routine delle diverse tipologie di malformazioni vascolari (15). Questo, insieme all'individuazione dei due principali pathways coinvolti nell'eziopatogenesi (RAS/RAF/MAPK e PI3K/AKT/mTOR), ha condotto allo sviluppo e all'accesso di terapie farmacologiche specifiche per i pazienti (16,17,18,19).

Per le MAV sono noti due tipi di quadri clinici: sindromici e non-sindromici. Nei primi rientrano le diverse forme di Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) e la PTEN Hamartoma-Tumor Syndrome (PHTS), condizioni mendeliane, autosomiche dominanti causate da mutazioni germinali in eterozigosi nei geni associati (HHT: ACVRL1, ENG, GDF2, SMAD4 – PHTS: PTEN). In entrambe le patologie le malformazioni vascolari ad alto flusso rappresentano solo parte dei molteplici tratti fenotipici (20). I secondi, non sindromici, includono le forme di MAV isolate e sporadiche causate da mutazioni somatiche a mosaico principalmente nei geni MAP2K1, BRAF e KRAS, facenti parte dei pathways sopra menzionati (21, 22). Tale condizione, definita come mosaicismo somatico, implica la copresenza di due o più linee cellulari genotipicamente distinte che originano dall'avvento di mutazioni post- zigotiche nello stesso individuo (23). Il riscontro di varianti patogenetiche tipicamente tumorali in campioni di MAV intracraniche ed extracraniche (mosaicismi somatici) suggerisce il loro ruolo causale anche nelle MAV (24,25,26).

In particolare per i geni KRAS e MAP2K1 le mutazioni somatiche sembrerebbero essere esclusivamente a livello delle cellule endoteliali della lesione vascolare (27, 28). Studi di letteratura stimano che circa il 50% delle MAV extracraniche sono causate da una mutazione somatica di tipo "gain-of-function" nel gene MAP2K1; mutazioni somatiche nei geni KRAS e BRAF rappresentano eventi più rari (24, 26, 29). Ad oggi non è nota una chiara correlazione genotipo-fenotipo, ma le conoscenze attuali ipotizzano che le MAV extracraniche con mutazioni nel gene KRAS mostrano un decorso clinico più aggressivo con un più elevato rischio di ricorrenza rispetto alle MAV extracraniche MAP2K1-correlate. Ciò sembrerebbe essere dovuto dal fatto che KRAS agisce a monte nel pathway RAS/MAPK rispetto a MAP2K1 (24, 29).

Esiste un'altra patologia genetica nota come Capillary-Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM) di tipo I e II (rispettivamente, geni RASA1 e EPHB4) che causa l'insorgenza di MAV nel contesto di altre anomalie vascolari. In CM-AVM di tipo I, il meccanismo di malattia sembrerebbe essere la presenza di una mutazione in eterozigosi nella linea germinale in combinazione con un secondo evento mutazionale somatico, a carico dell'allele normale, nella lesione vascolare (second-hit hypothesis) (30). Il mosaicismo costituzionale, definito come la presenza di una variante a mosaico in tutti i tipi cellulari di uno stesso individuo, è stato recentemente proposto in letteratura come meccanismo eziopatogenetico di CM-AVM di tipo I (23). Tuttavia, ulteriori studi sarebbero necessari per confermare tale ipotesi. CM-AVM di tipo II è invece causata da mutazioni germinali in eterozigosi a carico del gene EPHB4 (23).

FISIOPATOLOGIA

Il sistema arterioso ad alta pressione e quello venoso a bassa pressione comunicano fra di loro per mezzo del sistema capillare il quale ha la funzione di mantenere un delicato equilibrio fra questi due sistemi a pressione differente. In caso di comunicazione anomala diretta fra il sistema arterioso e quello venoso, "saltando" il sistema capillare ("corto circuito") per via di una MAV, viene meno il meccanismo di equilibrio del sistema capillare stesso fra i due sistemi. A valle della MAV la pressione arteriosa è più o meno ridotta per via della diversione di una parte del sangue verso la zona a bassa resistenza: la MAV stessa (31) Se l'effetto emodinamico della MAV è modesto, la caduta pressoria potrà essere anche poco evidente; se invece la comunicazione anomala è significativa, la caduta pressoria può provocare ischemia periferica (32). Nel sistema venoso invece, si ha un fenomeno di ipertensione dovuto all'aumentato afflusso

ematico. La ipertensione venosa a sua volta, comporta un effetto di sovraccarico del lavoro cardiaco. arterioso e venoso. A queste alterazioni emodinamiche l'organismo risponde con dei fenomeni di adattamento. Nel primo periodo, detto di compenso, si ha un aumento della gettata cardiaca che ha lo scopo di mantenere un flusso arterioso adeguato nonostante le minori resistenze periferiche. Nella fase di scompenso, si ha degenerazione della parete arteriosa con tortuosità e dilatazione aneurismatica, dilatazione venosa con insufficienza valvolare e reflussi periferici, ulcerazione cutanea e fenomeni emorragici, generalmente da rottura di vene superficiali ipertese. Nelle fasi tardive compare dilatazione del cuore e scompenso (33,34)**.** Questo ultimo fenomeno è però meno frequente di quanto si riteneva un tempo. La tendenza alla evolutività, variabile da caso a caso, richiede un monitoraggio continuo clinico-strumentale ed una strategia terapeutica di grande flessibilità.

STORIA NATURALE

Le malformazioni artero-venose sono presenti fin dalla nascita, ma possono restare silenti per anni senza dare segni di sé. Soltanto il 40% circa viene riconosciuto alla nascita. La evoluzione si caratterizza generalmente con fasi di quiescenza, alternate a progressione con peggioramenti improvvisi. Una revisione della letteratura basata su 16 studi ha evidenziato che esiste una proliferazione microvascolare da abnorme attività angiogenetica endoteliale nelle forme artero-venose con tendenza alla invasione dei tessuti vicini; questo dato potrebbe spiegare la tendenza evolutiva delle MAV (35). Le fasi di stabilità senza accrescimento possono essere interrotte da attivazione della crescita per l'azione di fattori esterni alla malformazione, come la pubertà (15 – 20%), la gravidanza (25 – 50%) o i traumi (2,5% di peggioramenti) (36,37,38,39). La regressione spontanea non sembra possibile (40).

QUADRO CLINICO

Dal punto di vista clinico, le MAV si classificano secondo Schobinger in 4 stadi che considerano il differente impatto clinico e la conseguente necessità di trattamento (Tab.3) (41).

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

Stadio IV Scompenso: Stadio III + scompenso cardiaco congestizio

Tipicamente una MAV si presenta in maniera molto diversa a seconda della sede e dello stadio di Schobinger. Nello stadio I può non essere evidente o manifestarsi solo con una area leggermente esuberante, a volte come un nevo cutaneo o un leggero arrossamento, certe volte debolmente pulsante, facilmente confondibile con una malformazione capillare (PWS) (42). I sintomi possono essere assenti o manifestarsi solo come una sensazione di area ipertermica e, a volte, pulsante. Nello stadio II la massa può aumentare di volume (nelle localizzazioni profonde non sempre evidente: vi può essere un leggero aumento di volume di un arto) e presentarsi come massa calda, iperemica, animata da pulsazione abnorme e/o da fremiti, con possibile evoluzione caratterizzata da rigonfiamento ed ipertrofia dei tessuti coinvolti, segmenti ossei compresi. L'ipertrofia può manifestarsi anche con allungamento di una estremità con conseguente dismetria fra i due arti (43,44). In caso di MAV localizzate all'arto inferiore una particolare manifestazione cutanea nota come acroangiodermatite (o Psedokaposi sarcoma) può̀ evidenziarsi sotto forma di papule e/o lesioni discromiche violaceo/purpuree (45). Nello stadio III compaiono progressivamente aree di necrosi cutanea che evolvono verso la ulcerazione. La emorragia dall'ulcera può avvenire improvvisamente , anche nel momento dell'ulcerazione, e può essere copiosa. Nello stadio IV l'aumento del flusso nella MAV e l'incremento di flusso verso il cuore comporta lo scompenso cardiaco (46).

La malformazione ha una tendenza al progressivo peggioramento in tempi variabili (47,48). In uno studio su 446 pazienti si è osservato una progressione dello stadio I di Schobinger nel 41,9% prima dell'adolescenza, un 80% prima dell'età adulta e un 96,2% successivamente. Le lesioni estese hanno una maggior probabilità di evolvere di quelle circoscritte (49). L'evoluzione clinica delle MAV è accelerata da eventi traumatici o biologici (pubertà̀, gravidanza) ed inoltre dalla assunzione di estro-progestinici.

DIAGNOSI

ESAME CLINICO

Il primo inquadramento del paziente avviene mediante l'esame clinico che deve sempre precedere gli esami strumentali. La clinica fornisce dati utili a un orientamento verso la diagnosi. Colorazione purpurea o

rossastra della cute può essere evidenziata. La ricerca e il riconoscimento di una dismetria degli arti, con quantificazione della differenza di lunghezza, è altro dato importante da acquisire. Ipertermia locale, vene cutanee dilatate e sensazione di pulsazione anomala e di fremito sono altri segni tipici. Tuttavia, questi segni non sempre risultano evidenti. Cute distrofica, ulcere senza tendenza alla guarigione, dolore locale e fenomeni emorragici recidivanti sono segni di un peggioramento della situazione. La presenza di dispnea può indicare un impegno cardiaco che può essere indagato mediante ECG e ecocardiogramma. L' esame clinico accurato deve evidenziare i segni di MAV e ottenere una prima impressione sullo stadio di Schobinger.

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

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

La diagnostica strumentale e quella per immagini delle MAV includono:

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

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

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

DOPPLER CW

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

ULTRASONOGRAFIA DOPPLER

Maggiori informazioni, nell'ambio della diagnostica non invasiva, si possono ottenere mediante l'Ultrasonografia Doppler (USD) o Eco-color-Doppler (ECD). Si tratta di una procedura non invasiva che consente una diagnosi di MAV sulla base delle caratteristiche del flusso e una individuazione nei tessuti. L'eco-color-Doppler si effettua combinando diverse modalità che forniscono differenti informazioni sulle caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione.

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

Il "colorDoppler" evidenzia. colorandoli (a seconda della direzione del flusso), i foci vascolari e ne fornisce una mappa in estensione.

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

L'ecodoppler può riconoscere, visualizzare e localizzare la presenza di comunicazioni artero-venose, anche a livello viscerale, muscolo scheletrico e nei tessuti nervosi (50,51,52).

È ormai consolidata anche la diagnostica ecografica utilizzando mezzo di contrasto (CEUS); il mezzo di contrasto costituito da microbolle rilevabili dagli ultrasuoni consente di studiare in tempo reale (e registrato) l'andamento della vascolarizzazione visualizzando e mappando anche la perfusione di vasi di calibro molto ridotto mal rilevabili con il colorDoppler. Tale procedura si è dimostrata utile per differenziare i vari tipi di malformazioni e per incrementare l'accuratezza diagnostica (53,54).

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

Non ci sono studi di confronto con altri metodi diagnostici non invasivi, ma è oramai acquisto che questo esame è il primo livello nella diagnosi strumentale delle MAV (55).

RISONANZA MAGNETICA

Lo studio di Risonanza Magnetica (RM) applicata allo studio di malformazioni artero-venose consente un'ottima capacità di tipizzazione e di bilancio complessivo sia morfologico che di estensione grazie alla sua eccellente intrinseca risoluzione di contrasto dei tessuti. Per una completa caratterizzazione lo studio deve essere eseguito con sequenze basali convenzionali seguite da sequenze angiografiche. Nelle sequenze convenzionali T1 e T2 pesate a differenza di quanto osservato nelle lesioni a basso flusso, le MAV si caratterizzano generalmente per un segnale scuro nelle sequenze T1 e T2 (detto flow void) ma possono essere eseguite sequenze dette "single shot" la cui rapidità dell'impulso permette di evidenziare segnale nelle strutture vascolari ("sequenze a sangue bianco"). L'indagine angiografica seguente può essere eseguita con particolari tecniche (ASL, TOF) in determinati distretti corporei (soprattutto encefalo) senza impiego di mdc, ma attualmente la tecnica con MDC a base di gadolinio è quella più utilizzata nella maggior parte dei distretti corporei. Le sequenze angiografiche con mdc attualmente vengono effettuate dopo sequenze basali analoghe dette "maschera" e questo permette di ottenere ricostruzioni in sottrazione digitale che evidenziano le sole strutture vascolarizzate con risultati simili immagini della angiografia con cateterismo. Esistono poi sequenze di RM dinamiche che permettono di visualizzare in modo quasi cinematografico le caratteristiche di flusso. L'elevato potere contrastografico del gadolinio consente la corretta visualizzazione dei nidi anche con vasi di piccolo calibro e uno studio adeguato sia dei vasi afferenti che efferenti la MAV. Il limite della RM risiede nella numerosità delle sequenze che implica tempi lunghi di acquisizione. Recentemente con l'applicazione dell'intelligenza artificiale alla RM è possibile ottenere una drastica riduzione dei tempi di esecuzione delle sequenze (dal 20 all'80%) e un marcato incremento della qualità delle immagini con risoluzione spaziale simile alla TC. (56)

La tecnica di RM è la più frequentemente utilizzata nel bilancio complessivo delle MAV (57,58,59,60,61,62).

TAC

L'esame di tomografia computerizzata (TC) fornisce migliore risoluzione spaziale rispetto alla RM ma minore risoluzione di contrasto. Lo studio angioTC (che utilizza la somministrazione di mezzo di contrasto iodato in pompa e acquisizione volumetrica in tempi rapidi) consente lo studio morfologico (anche

volumetrico 3D) del nidus così come della distribuzione dei vasi afferenti ed efferenti; la metodica fornisce utili indicazioni anatomiche nel sospetto di interessamento osseo o di dilatazioni venose e di aneurismi venosi (61, 63, 64). È generalmente meno utilizzata della Risonanza Magnetica (55,61) tuttavia in distretti come il torace data la miglior risoluzione spaziale e la velocità di acquisizione è ancora considerata metodica di scelta (65).

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

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

MEDICINA NUCLEARE

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

La angioscintigrafia total body (WBB-PS), che consiste nella iniezione endovena di eritrociti marcati e valutazione della loro distribuzione mediante gamma camera, è utile per individuare aree non evidenti di MAV, valutare la loro estensione e anche per visualizzare la radicalità di un intervento o procedura come pure la evoluzione nel tempo della MAV (66).

Il test perfusionale alle microsfere (TLPS), prevede la iniezione in una arteria, a monte della MAV da studiare, di microaggregati di albumina (o "microsfere") marcati con Tecnezio 99 e la valutazione dell'accumulo di tracciante nei polmoni mediante gamma camera. In un circolo capillare normale, il passaggio delle microsfere attraverso i capillari e il loro arrivo ai polmoni è trascurabile perché vengono trattenuti nei capillari stessi per via del loro diametro, maggiore del lume capillare, mentre in caso di MAV, le microsfere raggiungono i polmoni in quantità proporzionale alla entità dello shunt. Questa metodica consente di quantificare il volume della MAV come pure di valutare il grado di successo di un intervento o procedura (67,68) Questa metodica è praticabile solo sugli arti.

ARTERIOGRAFIA

L'arteriografia selettiva e superselettiva infine, salvo casi particolari, non viene più eseguita a scopo diagnostico, ma contestualmente a procedure di embolizzazione perché le metodiche RMN e TAC forniscono dati sufficienti e hanno il vantaggio di non essere invasivi come la angiografia (69).

RADIOGRAFIA SEMPLICE

Un semplice esame radiografico permette di studiare la morfologia ossea e un suo eventuale coinvolgimento nella malformazione. Localizzazione di nidi di MAV intraossee possono essere sospettate da segni specifici di alterazione della struttura ossea, specialmente negli arti (70).

ISTOLOGIA

L'aspetto istologico caratteristico delle MAV consiste nella presenza di vasi d'ampiezza sproporzionata rispetto al tessuto in cui sono presenti. Si tratta di vasi arteriosi, venosi e di piccolo calibro. Le arterie hanno spesso aspetto tortuoso e possono presentare tratti in cui la lamina elastica interna scompare e focali ispessimenti intimali; le vene hanno modificazioni secondarie al carico ipertensivo con ispessimento della loro parete (arterializzazione) o assottigliamento e fibrosi della stessa. I vasi di piccolo calibro, oltre ad essere presenti in numero spesso consistente, sono anche caratterizzati da una struttura non definita, intermedia tra quella delle piccole arterie, delle vene e dei capillari, con lume di dimensioni variabili e la parete costituita da tessuto muscolare liscio e connettivale. Infine, possono essere presenti aggregati e lobuli di piccoli vasi capillari/simil-capillari, con attività mitotica endoteliale evidente sino a simulare varie forme di emangioma. Nel contesto delle MAV si trova spesso interposto tessuto connettivale e/o fibro-adiposo e si possono anche riscontrare depositi di emosiderina.

Con colorazioni specifiche per le fibre elastiche è possibile distinguere con maggiore facilità le arterie dalle vene arterializzate per la diversa disposizione delle fibre elastiche stesse.

La colorazione immunocitochimica per WT-1, negativa nelle altre tipologie di malformazioni vascolari, è spesso positiva nelle MAV (71,72,73).

SCELTA DELLE INDAGINI

La scelta del tipo di indagini da eseguire segue generalmente il principio di procedere dall'esame meno invasivo a quello ad invasività maggiore. L'esame preliminare che fornisce dati utili e consente immediatamente di distinguere una forma artero-venosa da quella venosa o da quella linfatica è il doppler ad onda continua (CW) che nella versione tascabile rappresenta un mezzo semplice e rapido (74). L'eco-

color-Doppler permette poi la conferma diagnostica con la registrazione dei segnali di flusso ed una prima informazione sulla localizzazione ed estensione della MAV. È necessario però che l'operatore abbia dimestichezza con lo studio eco-color-Doppler delle MAV.

QUESITO 1

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1, sono stati individuati un consensus statement (75) e quattro revisioni narrative della letteratura (50,57,61,69).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro. Gli esperti concordano nell'indicare l'Eco-color-Doppler come esame strumentale di primo livello per le malformazioni artero-venose, in quanto consente una valutazione iniziale, rapida e non invasiva, delle principali caratteristiche della malformazione artero-venosa: estensione, emodinamica, infiltrazione tissutale e morfologia. L'indagine è del tutto esente da rischi. L'impatto sul paziente è minimo, trattandosi di un accertamento non invasivo. La fattibilità è buona nell'intero contesto nazionale ma, essendo un esame operatore-dipendente, dovrebbe essere eseguito da personale esperto in materia. Il principale limite di questo esame è la esecuzione fatta da un operatore con scarsa esperienza in malformazioni vascolari artero-venose. Il costo è nettamente minore di altre indagini più complesse. Utilizzando come primo esame l'eco-color-Doppler si evita di effettuare esami invasivi non necessari. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e non presentano possibili bias.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Sono stati analizzati 3 revisioni narrative della letteratura. (76,77,78) Non ci sono metanalisi ne studi di coorte. Le pubblicazioni confermano la validità della diagnostica ultrasonica o ecodoppler e viene consigliata come primo esame. Le conclusioni PICO non vanno modificate.

Una volta accertata la forma artero-venosa e la sua sede, si procede generalmente con esami di imaging che definiscano con maggior chiarezza la sede, estensione, infiltrazione di tessuti e morfologia del tipo di MAV, secondo la classificazione di Chou e Yakes (vedi sopra: 4,5). Questo ultimo dato, non sempre facilmente

deducibile dall'esame di imaging, è utile per decidere una strategia terapeutica in caso di trattamento endovascolare. La RMN e la TAC forniscono generalmente dati adeguati e sufficienti per una diagnosi completa. Le elaborazioni 3D degli esami aggiungono ulteriori elementi diagnostici, anche se non sono obbligatori. Esiste una maggior preferenza personale degli autori per la RMN (61).

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

QUESITO 2

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, sono stati analizzati un consensus statement (75) e sei revisioni narrative (57,60, 61,62, 63,69).

Gli studi concordano sull'esecuzione quale esame strumentale di secondo livello, dopo l'Eco-color-Doppler, di una RM o di una TAC con mezzo di contrasto. Entrambe le indagini permetto di completare la valutazione diagnostica della malformazione artero-venosa in termini di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni e morfologia del tipo di MAV secondo le classificazioni di Chou e di Yakes (4, 5). Le elaborazioni 3D degli esami aggiungono ulteriori elementi diagnostici, anche se non sono obbligatori. Esiste una maggior preferenza personale degli autori per la RMN (55).

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Sono stati analizzati due revisioni narrative (76, 77) e due serie di casi (79, 80). Gli autori concordano con la utilità dell’esame MRN e della TAC, con preferenza del primo, il quale può essere implementato con particolari tecniche. La RMN 3D dinamica con contrasto facilita la diagnosi differenziale fra i diversi tipi di MAV secondo la classificazione di Yakes (Calastra).

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

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

TRATTAMENTO

Le MAV vengono considerate il gruppo di malformazioni vascolari più difficilmente trattabili (82,83). Pur avendo a disposizione queste diverse possibilità terapeutiche, la cura delle MAV viene considerata particolarmente difficile e controversa per la estrema variabilità dei casi, per la complessità delle lesioni, per le notevoli difficoltà tecniche del trattamento, per le frequenti recidive e per il rischio elevato di peggioramento delle condizioni cliniche dopo terapia, non solo in caso di procedure incomplete (74,83,84).

La complessità di certe lesioni comporta anche un aumentato rischio di complicanze durante e dopo il trattamento.

In considerazione di tutti questi fattori, la indicazione all'intervento deve essere ben ponderata. Alcuni autori sostengono che ogni paziente andrebbe trattato per prevenire evoluzioni che aumentano la difficoltà del trattamento (85). Tuttavia, considerando che una buona parte di pazienti al 1° e anche al 2° stadio di Schobinger non mostrano significativa evoluzione a medio periodo (5-6 anni) (55), si tende ad evitare di intervenire in questi casi (61,74,75,86,87). Tuttavia, può essere indicato un trattamento anche in alcuni casi al 1° e 2° stadio di Schobinger se vi è un dismorfismo accentuato o altre situazioni che provocano un importante condizionamento della qualità della vita, anche dal punto di vista psicologico. L'indicazione al trattamento è invece perentoria nello stadio 3 e 4 della classificazione di Schobinger. La comparsa di ulcere, segno di un peggioramento significativo, è una delle condizioni maggiormente difficili da trattare (88). È stata proposta una stadiazione volta a essere utile per un orientamento terapeutico; la proposta deve ancora essere validata da casistiche adeguate (89).

QUESITO 3

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3, sono stati analizzati un consensus internazionale (75) e quattro lavori descrittivi (61,70,86,87).

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

difficilmente trattabile. Questa strategia non comporta danni per il paziente a condizione che, in caso di peggioramento con comparsa di sintomi, venga trattato tempestivamente.

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non vi sono altre pubblicazioni in merito al quesito. Le conclusioni della PICO restano invariate.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

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

Il trattamento si basa sulle seguenti opzioni: terapia medica, trattamento chirurgico, embolizzazione mediante cateterismo arterioso o venoso, alcolizzazione percutanea e trattamento laser. Una delle difficoltà maggiori nella scelta del trattamento è la estrema variabilità dei casi per cui la strategia, il tipo di tecnica da utilizzare e il timing può essere difficile se non impossibile da codificare in modo generalizzato e va decisa caso per caso. Spesso è indicata una strategia basata su una combinazione di tecniche, da eseguire a tappe (91,92). L'embolizzazione seguita a distanza di giorni dalla resezione chirurgica è una procedura utilizzata con una certa frequenza (75,93). Tuttavia, secondo il caso, possono essere combinate altre tecniche, anche in ordine cronologico differente, come alcolizzazione percutanea ed il laser. È stata proposta anche la combinazione di scleroterapia con polidocanolo ed embolizzazione (94). Non raramente, il risultato di un trattamento può condizionare la scelta ed il timing del trattamento successivo.

L'esperienza dell'operatore spesso rappresenta un fattore determinante nella scelta (95). Altro elemento importante è il coinvolgimento di altri specialisti nel trattamento nell'ambito di una strategia di multidisciplinarità (96). Tuttavia, anche la multidisciplinarità non è obbligatoria ma anch'essa dipende dalle caratteristiche del singolo caso.

Indipendentemente dal tipo di tecnica, si ritiene che la semplice occlusione dei vasi afferenti la MAV, senza la eliminazione del nido, utilizzando tecniche differenti, sia gravata da un'alta incidenza di recidive, per la precoce dilatazioni di collaterali che riforniscono la MAV. Si ottiene così una situazione peggiore di prima perché i collaterali riabilitati sono generalmente più tortuosi e meno adatti per un trattamento endovascolare. Esistono varie pubblicazioni di occlusioni e/o legatura di vasi afferenti con estesa comparsa di recidive da sviluppo di collaterali; si tratta però solo di lavori su una serie di casi (97,98).

TRATTAMENTO MEDICO

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

La ricerca scientifica degli ultimi anni ha consentito di identificare le mutazioni geniche che sottendono a numerose malformazioni vascolari. La disponibilità di farmaci che inibiscono selettivamente gli effetti di tali mutazioni amplia molto l'orizzonte terapeutico. Il processo di impiegare un farmaco sulla base di una fase diagnostica molecolare viene definito "theranostic" (99).

Utilizzare agenti antiangiogenetici sembra offrire qualche vantaggio (100). Il Bevacizumab, inibitore di VEGF-A, ha mostrato scarsa efficacia (101), mentre Talidomide, ad effetto inibitorio di VEGF e anti infiammatorio, sembra offrire migliori risultati in casi gravi (102). Trametinib, un inibitore MEK, sembra più promettente (95). Queste sostanze agiscono inibendo l'peractività abnorme del pathway RAS/RAF/MEK/ERK, generalmente coinvolto nelle MAV. Sono state sperimentati anche inibitorori mTOR, come lo Sirolimus, già ampiamente studiato nelle malformazoni a basso flusso, ma esso non si è dimostrato efficace in quanto le basi genetiche sono differenti (103,104,105).

I cortisonici sono stati utilizzati come antinfiammatori con miglioramenti a lungo termine, ma ad alti dosaggi con effetti collaterali importanti (48). Il propanololo ha dato risultati modesti, attribuiti probabilente al suo effetto ipotensivo nel contesto della malformazione, piuttosto che per una azione sull'endotelio (106).

È anche in valutazione la possibilità di utilizzare la terapia medica come adjuvante in associazione ad altro tipo di trattamento con possibilità di ottenere una riduzione nella incidenza di recidive (77, 106).

Attualmente, l'utilizzo di questi farmaci è off label e compassionevole.

CHIRURGIA

L'asportazione chirurgica "en bloc" della malformazione è stata per anni l'unica possibilità di trattamento. Le probabilità di successo definitivo sono legate alla radicalità dell'escissione chirurgica. Dovuto alla estrema variabilità di sede, estensione ed infiltrazione dei tessuti, l'intervento può essere relativamente semplice in casi circoscritti e a sede superficiale ma anche estremamente impegnativo in forme diffuse, infiltranti i tessuti e in sedi ad anatomia complessa, come il viso, la mano il collo, la pelvi ed altre (108,109) Il coinvolgimento di strutture nobili, come i nervi, a volte difficili da isolare dalla malformazione senza provocare danni, possono complicare ulteriormente un intervento chirurgico di asportazione di una MAV. In alcuni casi, può essere necessario ricorrere a tecniche di microchirurgia vascolare per ricostruzione di vasi che garantiscono la vitalità di segmenti distali specialmente nelle estremità (110) o per la ricostruzione di vaste demolizioni tegumentarie con lembi liberi (microchirurgia secondaria) ; tuttavia, l'utilizzo di lembi liberi non sembra prevenire le recidive (111). La rimozione di MAV infiltranti può comportare in molte circostanze un atto estremamente demolitivo ed, in casi estremi, gravi emorragie **(**75**,** 112). Le perdite ematiche possono essere minimizzate con l'uso di tourniquets pneumatici nelle localizzazioni periferiche e con l'impiego dell'emorecupero. Per ridurre i rischi intraoperatori e aumentare le probabilità di successo può essere utile eseguire interventi in equipe con uno specialista della zona interessata. Le possibilità di successo sono maggiori nei casi rari di MAV circoscritte e nei più frequenti casi di MAV intramuscolari. Per aumentare le possibilità di successo con una maggiore radicalità, in circostanze selezionate, può essere preso in considerazione, dopo ampia demolizione di tessuti compromessi, la ricostruzione con innesti, il confezionamento di innesti liberi vascolarizzati muscolo-cutanei o l'uso di espansori cutanei (113). L'asportazione parziale, in particolar modo in età pediatrica o adolescenziale, può comportare un peggioramento della situazione clinica. La combinazione con embolizzazioni è una strategia utilizzata con una certa frequenza, anche se non sempre è indicata o possibile (93). Nonostante tutti questi rischi e problemi tecnici, il trattamento chirurgico può essere la unica opzione terapeutica praticabile in casi particolari e rivelarsi anche una soluzione salvavita. Per localizzazioni particolari, la elaborazione di protocolli di lavoro può essere utile, considerando però che le eccezioni sono sempre possibili (114).

EMBOLIZZAZIONE

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

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

In particolari situazioni, l'approccio al nidus può essere ottenuto analogamente per via retrograda mediante tecnica di cateterismo venoso (86, 115) La strategia può cambiare in base al tipo di malformazione a-v secondo la classificazione di Yakes: malformazioni del tipo III in particolare vengono spesso trattate preferentemente mediante un approccio venoso (116).

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

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

L'embolizzazione endovascolare è considerata la metodica terapeutica di prima scelta per le MAV estese o chirurgicamente inaccessibili. Pur con le stesse riserve espresse in merito alla chirurgia riguardo gli effetti peggiorativi in caso di chiusura parziale del nidus, l'embolizzazione è ammessa anche come terapia palliativa allo scopo di stabilizzare o rallentare la progressione dei sintomi. Le migliori possibilità di successo con il trattamento endovascolare si hanno nelle MAV di tipo I e II (artero-venose e arteriolo-venose) e minori con le forme tipo III (arteriolo-venulari) della classificazione di Cho.

Il rischio di danni iatrogeni in corso di embolizzazione aumenta esponenzialmente nel trattamento di patologie localizzate in regioni acrali (mani piedi, avambracci, naso, padiglioni auricolari etc). In particolare, a livello della mano l'embolizzazione comporta rischi di complicazioni (quali necrosi e lesioni nervose) e può essere utilizzata da mani esperte selezionando con cura l'indicazione (117).

I materiali embolizzanti si possono suddividere grossolanamente in due categorie:

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

- Coils (spirali)
- Particelle di PVA
- Plug

2) **Liquidi**, tra cui i principali sono:

- adesivi (tipo NBCA)
- Non adesivi (EVOH, alla base di varie preparazioni commerciali quali Onyx, Squid e Phil)
- Etanolo puro.

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

Anche le spirali (Coils) vengono impiantate raramente in quanto determinano un'occlusione prossimale del vaso afferente senza escludere il "nido"; ciò determina un importante stimolo alla neoangiogenesi reattiva e ostacolando eventuali successivi trattamenti endovascolari. Il loro uso viene proposto per la chiusura dei vasi efferenti venosi delle MAV di tipo II (arteriolo-venose), specie nelle embolizzazioni con etanolo (118).

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

Il materiale non adesivo (EVOH), utilizzato ampiamente in neuroradiologia interventistica, è un materiale coesivo in grado di determinare, polimerizzando, un "calco" molto consistente del nido. Il suo impiego

nelle MAV estese è controverso sia per l'alto costo che per il rischio di indurre neoangiogenesi; è gravato da non trascurabili rischi di embolizzazione paradossa (determinata prevalentemente dalla tecnica "stop&go" con conseguente ripresa di iniezione in condizione di blocco di flusso). Come la colla, è particolarmente raccomandato nelle procedure prechirurgiche (119,120).

L'etanolo, infine, utilizzato sotto forma di alcool assoluto al 98%, è da molti anni considerato l'agente embolizzante più efficace per l'effetto "primo passaggio", ossia la capacità di distruzione dell'endotelio durante il passaggio attraverso il nidus. Tale effetto denaturante determina l'eliminazione della componente recettoriale pro-angiogenetica espressa in membrana e una completa distruzione del nido della MAV (121,122). Il vantaggio di questo effetto è la occlusione completa del vaso e la inibizione della secrezione di nuovi fattori angiogenetici che stimolano la neoagiogenesi (121). Le complicanze nell'utilizzo dell'etanolo sono sito- specifici e volume-specifici, con notevoli variazioni: emoglobinuria transitoria, necrosi tissutale limitrofa (cutanea, in primis), le neurolisi (lesione di nervi periferici eventualmente inglobati dalla MAV) e la repentina modificazione dei parametri cardio-respiratori (vasodilatazione, bradicardia, ipertensione polmonare), particolarmente evidente nei soggetti pediatrici. Questa ultima può essere minimizzata sia rispettando il volume massimo somministrabile (1ml/kg) (123)**,** sia mediante il frazionamento dei boli (max. 0.14 ml/etanolo/Kg) (124). I report più recenti, a differenza di quelli datati, dimostrano che le complicanze del trattamento mediante alcolizzazione sono rari, specie se eseguiti da personale con ampia esperienza (125).

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

a) compressione manuale delle vene efferenti, dove possibile

b) riduzione del flusso "a tergo" con catetere a palloncino,

c) occlusione delle vie di scarico mediante coils o tourniquet pneumatico (61).

d) In caso di MAV superficiali (specie quelle di tipo III, arteriolo-venulari) può essere indicata l'iniezione percutanea nel nido.

ALCOLIZZAZIONE PERCUTANEA

Oltre all'utilizzo dell'etanolo per embolizzazione transcatetere, può essere utilizzata la tecnica di puntura percutanea diretta della zona di MAV per introdurre l'etanolo. La introduzione dell'ago e il controllo del corretto posizionamento, possono essere guidati da Doppler o Ecodoppler intra procedurale oppure da controllo angiografico iniettando contrasto nell'ago stesso alla comparsa di reflusso. La procedura può essere effettuata anche per localizzazioni in sedi particolari, come la regione peri orbitale (126) la lingua (127,128), il naso e le intraossee; in queste ultime può essere combinata con la applicazione di spirali durante la procedura stessa (129,130).

Anche per questa tecnica, come per quella di alcolizzazione transcatetere, è consigliato di non superare la dose massima di 1 cc/kg, frazionato in più iniezioni. Altri autori consigliano dosi totali minori (0,4 -0,5 ml/kg). Le complicanze di questa tecnica sono meno gravi di quanto si pensava all'inizio, e sono le stesse del trattamento mediante catetere: emoglobinuria transitoria (rara e che regredisce senza esiti), necrosi cutanea (in rari casi anche estesa), lesioni nervose (molto rare e generalmente temporanee), contratture muscolari (in caso di trattamento di MAV intramuscolare), ipertensione polmonare (126,129,130). In rarissimi casi vi è stato exitus. La evoluzione verso una necrosi durante la procedura stessa è imprevedibile perché non sono visibili al momento i segni di sofferenza cutanea. Queste compaiono generalmente dopo alcune ore (aree di cianosi a "macchia di leopardo"): la necrosi vera e propria si manifesta dopo alcuni giorni (131). L'area di necrosi si delimita e guarisce con medicazioni adeguate. In caso di necrosi, spesso il risultato è una estesa occlusione, anche completa, della MAV. Si sottolinea la importanza di una buona esperienza nella metodica di chi la esegue che riduce nettamente le complicanze.

ELETTROSCLEROTERAPIA

La tecnica di elettroscleroterapia o elettroporazione è una procedura di sclerosi implementata dalla applicazione locale di corrente pulsata previa iniezione locale di un agente sclerosante. La procedura deriva dalla oncologia in cui la applicazione di corrente pulsata nella sede del tumore agisce sulla membrana cellulare provocando un incremento temporaneo della permeabilità della membtrana stessa consentendo l'ingresso di sotanze a cui prima era poco o totalmente inaccessibile (132)

Il flusso di corrente elettrica provoca, oltre all'aumento di permeabilità della membrana cellulare, anche una vasocostrizione temporanea, il cosidetto "vacular lock effect" con arresto della circolazione nella zona trattata che incrementa l'effetto del farmaco iniettato localmente (133)

La tecnica viene utlizzata in oncologia per somministrare in forma mirata farmaci citotossici, come Bleomicina o Cisplatino in tumori superficiali, come melanomi o profondi, come epatici o pancreatici. (134,135,136)

Nelle malformazioni vascolari la metodica viene utilizzata iniettando localmente il farmaco sclerosante Bleomicina dopodichè si applicano in sede delle piastre specifice minute di aghi multipli a profondità variabile e collegate a un apparecchio che eroga degli spot di corrente: si ottiene così una dilatazione dei pori di membrana cellulare che permette l'ingresso del farmaco nelle cellule aumentando notevolmente l'effetto della scleroterapia (137).

La Elettroscleroterapia o Elettroporazione con Bleomicina (BEST), proposta inizialmente nel trattamento delle malformazioni linfatiche e venose, ha trovato applicazione anche nelle forme artero-venose. In queste ultime però, la tecnica di somministrazione è ancora da definire, in quanto ne sono state proposte varie. La iniezione diretta percutanea endovasale di Bleomicina nell'area di fistole ha il difetto di venire rapidamente eliminata dall'alto flusso della zona fistolosa stessa. E' stata proposta anche la somministrazione per via endovenosa o intraarteiosa della Bleomicina con successiva applicazione della scarica elettrica in concomitanza con l'arrivo del farmaco nella zona dela malformazione (138)

La iniezione extravasale, intersitizale, sotto guida ecografica, nella zona del nidus è una ulteriore opzione proposta recentemente (139). I risultati di quesi metodi sono ancora da controllare mediante studi piu ampi.

LASER

Il trattamento laser, superficiale o intralesionale, può essere utile per occludere in maniera mirata aree circoscritte di MAV di dimensioni modeste. La tecnica prevede l'utilizzo di una fibra che può essere applicata sia superficialmente che per via percutanea interstiziale nel contesto della MAV. L'utilizzo di un ecodoppler come guida per individuate con precisione la sede di MAV profonde può essere utile (140,141). Esiste anche la possibilità teorica di applicare il trattamento mirato introducendo la fibra in un catetere (142).

CRIOTERAPIA

Recentemente è stata proposto il trattamento mediante crioterapia percutanea in MAV residue dopo trattamento di embolizzazione in regione craniofacciale. La pubblicazione è limitata a 4 casi e necessita di ulteriore validazione (143).

QUESITO 4

Quali trattamenti sono efficaci nelle malformazioni artero-venose?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 4 sono stati analizzati un consenso internazionale di esperti (75), una linea guida (117), nove studi su casistica propria (11,20,93,94,115,125,129,130,131) una review sistematica (121), e quattro lavori discorsivi (61, 130,140,141).

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

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

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Sono stati individuati nel periodo 2021 – 2026 ulteriori 2 review sistematiche (144,145).

L'analisi delle pubblicazioni ha confermato l'assenza di confronto sistematico fra le diverse tecniche. Vari lavori si limitano a confrontare solo due tecniche. Appare ancora deficitario il report di standards sulle procedure (1). Varie pubblicazioni si riferiscono solo a singole sedi anatomiche con scelte terapeutiche non sempre proiettabili su altre localizzazioni. Si conferma la conclusione della PICO.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Data la grande variabilità delle MAV, la scelta della tecnica terapeutica deve essere fatta specificamente per il singolo caso. Se utile e necessario, possono essere impiegate combinazioni di tecniche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

BIBLIOGRAFIA

1) Belov St: Classification of congenital vascular defects. Int Angiol 1990 9 (3) 141-146.
2) Wassef M, Blei F, Adams D. et al and ISSVA Board and Scientific Committee. Pediatrics 2015 Jul 136(1):e203-14. Doi: 10.1542/peds.2014-3673. Epub 2015 Jun 8 PMID: 26055853.
3) Goldenberg DC, Vikkula M, Pennington A et al.: Updated classification of Vascular Anomalies. A living document from the International Society for the Study of Vascular Anomalies Classification Group. J Vasc Anom 6(2):p 3113 June 2025 *DOI:* 10.1097/JOVA.0000000000000113.
4) Cho SK, Do YS, Shin SW et al: Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. J Endovasc Ther 2006;13:527-38.
5) Yakes W, Baumgartner I: Interventional treatment of arteriovenous malformations Gefaesschirurgie 2014: 19(04):325-330.
6) Kennedy WP: Epidemiologic aspects of the problem of congenital malformations. In: Persaud TNV (ed) Problems of birth defects. University Park Press, Baltimore, 1977, p. 35 – 52.
7) Tasnàdi G: Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. Semin Vasc Surg 1993; 6: 200-203.
8) Lee BB: Changing concepts on vascular malformations: no longer enigma. Ann Vasc Dis 2008; 1(1): 11-19.

9) Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations in the brain in adults. Brain 2001 124(10): 1900-1926.
10) Kim YW, Lee, BB: Epidemiologic aspect of congenital vascular malformations. In: Kim YW, Lee BB, Yakes WF, Do YS. Congental Vascular Malformations. Springer, Berlin 2017, p. p. 31 – 34.
11) Mattassi R, Di Giuseppe P, Grappolini S. et al.: Multidisciplinary, single center approach to 261 cases of peripheral arteriovenous malformations: a retrospective analysis. It J of Vasc and Endovasc Surg 2021 March: 28(1): 3 – 9.
12) Shen Y, Wang Z, Yang X et al (2022) Novel classification for simple peripheral arteriovenous malformations based on anatomic localization: Prevalence data from the tertiary referral center in China. Front Cardiovasc Med 2022 9:935313.
13) Trenor CC 3rd, Adams D. Vascular Anomalies: A Guide for the Hematologist/Oncologist. Springer, Cham, Switzerland (2022) , pp 159–172.
14) Hirose K, Hori Y, Maruyama K et al: Pathogenic mechanism of extracranial arteriovenous malformations: insights from clinical, pathological, and genetic analyses. Virchows Arch. 2025 Jul 2].
15) Paolacci S, Zulian A, Bruson A et al: Vascular anomalies: molecular bases, genetic testing and therapeutic approaches. Int Angiol 2019 april: 38(2):157-70 DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04154-3.
16) Lian T, Li C, Wang H (2019) Trametinib in the treatment of multiple malignancies harboring MEK1 mutations. Cancer Treat Rev 81:101907.
17) Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al (2020) KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med 383:1207–1217.
18) 17) Croce L, Coperchini F, Magri F, Chiovato L, Rotondi M (2019) The multifaceted anti-cancer effects of BRAF-inhibitors. Oncotarget 10:6623–6640).
19) Deukeileneer V, Seront E, Van Damme A et al. Theranostic advances in vascular malformations. J Invest Dermatol 2020 apr; 140(4): 756-763. Doi: 10.1016/j.jid.2019.10.001.
20) Qiao C, Richter GT, Pan W et. al: Extracranial arteriovenous malformations: from beside to brench. Mutagenesis 2019; 34: 299-306 doi:10.1093/mutage/gez028.
21) Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ et al. : Somatic MAP2K1 mutations are associated with extracranial arteriovenous malformation. Am J Hum Genet 2017; 100, 546-554 http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.018.
22) Al-Olabi L, Poloubouthu S, Dowsett K er al. : Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to target therapy. J Clin Invest 2018; 128(4): 1496-1508 https://doi.org/10.1172/JCi98589.
23) Gordo G, Rodriguez-Laguna L, Agra N, Mendez P et al: . Constitutional mosaicism in RASA1-related capillary malformation-arteriovenous malformation. Clin Genet. 2019 Apr;95(4):516-519.
24) El Sissy FN, Wassef M, Faucon B et al: Somatic mutational landscape of extracranial arteriovenous malformations and phenotypic correlations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022 36:905–912.
25) Alharbi S, Merkle S, Hammill AM et al. RAS pathway mutations and therapeutics in vascular anomalies. Pediatr Blood Cancer (2025) e31605.
26) Zenner K, Jensen DM, Cook TT et al Cell-free DNA as a diagnostic analyte for molecular diagnosis of vascular malformations. Genet Med 2021 23:123–130).
27) Bameri O, Salarzaei M, Parooie F KRAS/BRAF mutations in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. Interv Neuroradiol (2021) 27:539–546.
28) Smits PJ, Konczyk DJ, Sudduth CL et al. Endothelial MAP2K1 mutations in arteriovenous malformation activate the RAS/MAPK pathway. Biochem Biophys Res Commun (2020) 529:450–454).
29) Hirose K, Hori Y, Maruyama K et al.: Pathogenic mechanism of extracranial arteriovenous malformations: insights from clinical, pathological, and genetic analyses. Virchows Arch. 2025 Jul 2).
30) Lapinski PE, Doosti A, Salato V et al. Somatic Second Hit Mutation of RASA1 in Vascular Endothelial Cells in Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation. Eur J Med Genet. 2018 Jan;61(1):11-16.
31) Strandness DE, Sumner DS: Arteriovenous fistula. In: Hemodynamics for surgeons. New York,

Grune& Stratton, 1975, p. 621.
32) Lavigne JE, Messina IM, Golding MR et al. Fistula sixe and hemodynamic events within and about canine femoral arteriovenous fistulas. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 74: 551.
33) Nakano J. Effect of arteriovenous fistula on the cardio.vascular dynamics. Jpn Hear J 1971: 12:392.
34) Götze CJ, Secknus MA, Strauss HJ et al.: High-output congestive heart failure due to congenital iliac arteriovenous fistula. Herz 2006;31:793-7.
35) Utami AM, Azahaf D, De Boer OJ et al. A literature review of microvascular proliferation in arteriovenous malformations of skin and soft tissue. J Clin Transl Res 2021 Lu 30:7(4):540-557 eCollection 2021 Aug 26.
36) Zou Y, Qiao C, Lin X et al. Clinical course of extracranial arteriovenous malformations: natural progression an recurrence after treatment. Plast Reconstr Surg 2010;125(4):1185-96.
37) Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial arteriove- nous malformations: natural progression and recurrence after treatment. Plast Reconstr Surg 2010;125(4):1185–94.
38) Meijer-Jorna LB, van der Loos CM, Teeling P, de Boer OJ, Florquin S, van der Horst CM, et al. Proliferation and Maturation of Microvessels in Arteriovenous Malformations-Expression Patterns of Angiogenic and Cell Cycle-Dependent Factors. J Cutan Pathol. 2012;39:610–20. doi: 10.1111/j.1600-0560.2012.01913.
39) Uller W, Alomari AI, Richter GT: Arteriovenous malformations. Semin Pediatr Surg 2014; 23: 203-7.
40) Schobinger R A, Schobinger R A: Diagnostische und therapeutische Moeglichkeiten bei peripheren Angiodysplasien. Helv Chir Acta 1971; 38 (3): 313-220.
41) Goldman MP, Fitzpatrick RE, Ruiz-Esparza J. Treatment of port-wine stains (capillary malformation) with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. J Pediatr 1993;122:71-7.
42) Horton BT. Hemihypertrophy of Extremities associated with Congenital Arteriovenous Fistula. JAMA 1932;98:373.
43) Mattassi R, Vaghi M. Vascular bone syndrome – angio-osteodystrophy: current concepts. Phlebology 2007; 22: 287-90.
44) Bluefarb SM, Adams LA, Arteriovenous malformation with angiodermatitis. Stasis dermatitis simulating Kaposi's sarcoma. Arch Dermatol 1967; 96:176-81.
45) Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. J Dermatol 1997;24(11):701–710.
46) Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. Dermatol Clin 1998;16 (03):455–488.
47) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. Plast Reconstr Surg 1998;102(03):643–654.
48) Zou Y, Qiao C, Lin X et al. Clinical course of extracranial arteriovenous malformations. J CraniofacialSurg (2020); 31: 372-376.
49) Laroche JP, Blaise S, Becker F et al.: le groupe de travail de la SFMV (Malformations Vasculaires de la Société Française de Médecine Vasculaire), Nou-Howaldt M, Pichot O, Desmurs-Clavel H et al. Quality Standards for Ultrasonographic Assessment of Peripheral Vascular Malformations and Vascular Tumors. Report of the French Society for Vascular Medicine. 2018 Update] J Med Vasc. 2018 Feb;43(1):36-51. doi: 10.1016/j.jdmv.2017.11.004. Epub 2018 Jan 3.
50) Fey S, Haine A, Kammer R et al. Haemodynamic characterization of peripheral arterio venous malformation. Annals of Biomedical Engeneering Vol 45, n°6, June 2017 p. 1449-1461.
51) Maruno M, Kiyosue H, Tanoue S et al. Renal Arteriovenous Shunts: Clinical Features, Imaging Appearance, and Transcatheter Embolization Based on Angioarchitecture. J Radiographics. 2016 Mar- Apr;36(2):580-95. doi: 10.1148/rg.2016150124. Epub 2016 Feb 12.
52) Liu C, Shen W, Fu P t al. Contrast enhanced ultrasound in the detection and evaluation of maxillofacial arteriovenous malformation: a case report. Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy 2023; Vol 7 3: 288-292 DOI: 10.37015/AUDT.2023.220024.
53) Sangwan A, Goyal A, Kumar A et al: Contrast enhanced ultrasound for characterization of suspected soft tissue vascular anomalies. Eur J Radiol 153 (2022) 110370.
54) Soulez G, Gilbert P, Interventional management of arteriovenous malformations. Tech Vasc

Interventional Rad 22: 100633 2019 Elsevier.
55) Shrooq T, Aldahery Artificial intelligence in MRI clinical practice: From historical innovation to emerging trends. - Journal of Radiation Research and Applied Sciences Volume 19, Issue 1, March 2026,
56) Samadi K, Salazar GM: Role of Imaging in the Diagnosis of Vascular Malformations Cardiovasc Diagn Ther. 2019 Aug;9(Suppl 1):S143-S151. doi: 10.21037/cdt.2018.08.06.
57) Lidsky M, Spritzer C, Shortell C. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations. J Vasc Surg I 2011;53:131- 7.
58) Markovic JN, Shortell C. Multidisciplinary treatment of extremity arteriovenous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2015 Apr;3(2):209-18 doi: 10.1016/j.jvsv.2014.02.008. Epub 2014 Mar 25.
59) Breugem CC, Maas M, Reekers JA, van der Horst CM. Use of magnetic resonance imaging for the evaluation of vascular malformations of the lower extremity. Plast Reconstr Surg 2001;108:870-7.
60) Gilbert P, Dubois J, Giroux MF, Soulez G: New treatment approaches to arteriovenous malformations. Semin Intervent Radiol 2017; 34:258-271.
61) Madani H, Farrant J, Chhaya N et al. Peripheral limb vascular malformations: an update of appropriate imaging and treatment options of a challenging condition. Br J Radiol. 2015; 88(1047): 20140406> PMCD4651202 doi: 10.1259/brj.20140406.
62) Tao Q Lv B, Bhatia KS, Qiao B et al: Three-dimensional CT angiography for the diagnosis and assessment of arteriovenous malformations in the oral and maxillofacial region. J Craniomaxillofac Surg 2010: 38(01): 32-37.
63) Napoli A, Fleischmann D, Chan FP et al.: Computed tomography angiography: state-of-the-art imaging using multidetector row technology. J Comput Assist Tomogr 2004;28(Suppl 1):S32-45.
64) Van den Heuvel DAF, Post MC, Koot W et al. Comparison of Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography to Computed Tomography in Detecting Pulmonary Arteriovenous Malformations J Clin Med. 2020 Nov 14;9(11):3662 doi: 10.3390/jcm9113662.
65) Lee BB, Mattassi R, Kim BT et al.: Contemporary diagnosis and management of venous and AV shunting malformation by whole body blood pool scintigraphy (WBBPS). Int Angiol 2004; 23: 355-367.
66) Lee BB, Mattassi R, Kim BT, Park JM. Advanced management of arteriovenous shunting malformation with Transarterial Lung Perfusion Scintigraphy (TLPS) for follow up assessment. Int Angiol 2005;24:173-84.
67) Dentici R, Mattassi R: Nuclear Medicine Diagnostics. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment. Springer, 2015 Milan, p. 223 – 236.
68) Dubois J, Allison M: Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. Pediatr Radiol 2010; 40(6): 895-905.
69) Marzella L, Atzei A, Cannavò F et. al Indicazioni diagnostico terapeutiche per le malformazioni vascolari dell'arto superiore: valutazione dell'appropriatezza tra un gruppo di esperti e adozione di linee guida multidisciplinari. Chirurgia della Mano 2016: vol. 53(3): 77-87.
70) Stockman D.L.- Diagnostic Pathology Vascular- Elsevier Press 2016.
71) Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D et al.- Pathologica. 2017 Mar;109(1):47-59.
72) WHO Classification of tumour- 5thEdtion – Soft Tissue and Bone Tumours – WHO 2019.
73) Vercellio G, Frigerio A. "Congenital Vascular Malformations" In: Settembrini P, editor. Vascular Surgery. Why When How. Torino: Minerva Medica; 2017: 86-93.
74) Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP et al: International Union of Angiology. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA) – 2013. Current concept on the management of arteriovenous malformations. Int Angiol. 2013 feb; 32(1): 9 – 36.
75) Struebing F, Porubsky S, Bigdeli AK et al. Interdisciplinary mamagement of peripheral arteriovenous malformations: review of the literature and current proceedings. Journal of plastic Surgery and Hand Surgery 2022, vol. 56, n°. 1, 1–10 https://doi.org/10.1080/2000656X.2021.1913743.
76) Coulie J, Vikkula M, Boon LM: Peripheral arteriovenous malformations: diagnosis and future

prospects. Presse Med 54: 2025 104296 doi.org/10.1016/j.Ipm.2025.104296.
77) Das A, Goyal A, Sangwan A et al. Vascular anomalies: diagnosis, features and step-wise approach. Acta Radiologica 2023, vol. 64(2) 850-867.
78) Abdel R, Elmokadem, A, Soliman M et al. MR Imaging of Vascular Malformations and Tumors of Head and Neck. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2022 Feb;30(1):199-213. doi: 10.1016/j.mric.2021.07.005.
79) Calastra CG, Bono M, Blanch Granada A et al. Hemodynamic caracterization of peripheral arterio-venous malformations using rapid contrast -enhanced MRI imaging, Annals of Biomedical Engineering (2025) 53:2147–2163 https://doi.org/10.1007/s10439-025-03766-3.
80) Majewska NK, Stansky M, Ryczksowska J et al. The usefulness of MRI Dynamic Flow Sequences in differentiating High- and Low-Flow Vascular Malformations J. Clin. Med. 2023, 12, 101. https://doi.org/10.3390/jcm12010101.
81) Johnson A, Richter G: Surgical considerations in vascular Malformations. Tech Vasc Intervent Rad. 2019: 22: 1 – 8.
82) Lee BB, Villavicencio L. General considerations. Congenital vascular malformations. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. Rutherford‘s vascular surgery. 7th edition. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2010. p. 1046-64.
83) Stillo F. Anomalie arterto-venose. In: Settacci C: Trattato di Chirurgia Vascolare. Minerva Medica, Torino.2012 Cap. 19, p. 473-90.
84) Liu AS, Mulliken JB, Zurakowsky D et al: Extracranial arteriovenous malformations. Natural progression and recurrence after treatment. Plast Reconstr Surg 2010: 125:1185-1194.
85) Wohlgemuth WA, Muller-Wille R, Teusch VI et al: The Retrograde Transvenous Push-Through Method: A Novel Treatment of Peripheral Arteriovenous Malformations with Dominant Venous Outflow. Cardiovasc Intervent Radiol 2015: 38:623-631 doi 10.1007/s00270-015-1063-x.
86) Nassiri N, Cirillo-Pen NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. J Vasc Surg 2015; 62:1667-76.
87) Jin YB, Yang Xi, Hua C et al. Ethanol embolotherapy of refractory chronic skin ulcers caused by arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol 2018: 29: 107-113.
88) Colletti G, Biglioli F, Ierardi AM et al: SECg Staging System: a new approach to the management of arteriovenous malformations of the head and neck. J Cardiovasc Surg 2020 1-4.
89) Mojica E, Taghinia A, Upton J et al. The hand surgeon’s role in the management of upper-extremity arteriovenous malformations. A review of the literature. J Hand Surg Am 2025 Apr 9:S0363-5023(25)00102 doi: 10.1016/j.jhsa.2025.02.021.
90) Lidsky ME, Markovic JN, Miller MJ, Shortell CK: Analysis of the treatment of congenital vascular malformations using a multidisciplinary approach. J Vasc Surg 2012 Nov; 56(5): 1355-62. doi: 10.1016/j.vs.2012.04.066. Epub 2012 Sept 19.
91) Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, Mattassi R, Hyon WS. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. J Vasc Surg 2004: 39(3): 590-600.
92) Goldenberg DC, Hiraki PY, Caldas JG et al. Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a series of 31 patients. Plastic Reconstr Surg 2015.
93) Kitagawa A, Yamamoto T, Matsunaga N et al. Polidocanol sclerotherapy combined with Transarterial embolization using *n*-Butyl cyanoacrylates for extracranial arteriovenous malformations. Cardiovasc Intervent Radiol 2018 41: 856-866.
94) Loose DA. Combined therapy in arteriovenous malformations (Surgery and interventional radiology). Phlebol Rev 2005;13:51-8.
95) Markovic JN, Shortell C. Multidisciplinary treatment of extremity arteriovenous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2015 Apr;3(2):209-18 doi: 10.1016/j.vsv.2014.02.008. Epub 2014 Mar 25.
96) Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB: Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management and outcome. Plast Reconstr Surg 2005: 115: 985-95.
97) Slaba S, Herbretau D, Jhaveri HS et al. Therapeutic approach to arteriovenous malformations of the thongue. Eur Radiol 1998: 140: 773-8.
98) Deukeileneer V, Seront E, Van Damme An et al. Theranostic advances in vascular malformations.

J Invest Dermatol 2020 apr; 140(4): 756-763. Doi: 10.1016/j.jid.2019.10.001.
99) Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic basis and therapies for vascular anomalies. Circ Res 2021;129(1):155–73.
100) Coulie J, Seront E, Vikkula M, Boon LM. Extracranial arteriovenous malformations: towards etiology-based therapeutic management. J Clin Invest 2025;135(6):e172837.
101) Nguyen HL, Boon LM, Vikkula M. Trametinib as a promising therapeutic option in alleviating vascular defects in an endothelial KRAS-induced mouse model. Hum Mol Genet 2023;32(2):276–89.
102) Gabeff R, Boccara O, Soupre V et al. Efficacy and tolerance of Sirolimus (Rapamycin) in arteriovenous malformations in children and adults. Acta Dermv Venereol 2019; 99: 1105-09.
103) Freixo C, Ferreira V, Martins J et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: a systematic review. J Vasc Surg 2020; 71: 318-27.
104) Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. Pediatrics 2016;137(2): e20153257.
105) Chastanet S, Maruani A, Laure B, Herbreteau D, Joly A. Effect of beta-blockers on extracranial arteriovenous malformations. Acta Derm Venereol 2022;102:1412.
106) Colletti G, Dalmonte P, Moneghini L, et al. Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations. Med Hypotheses 2015;85(3):298–302.
107) Di Giuseppe P: Treatment of vascular malformations of the hand. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: Hemangiomas and vascular malformations. Springer, Milan, 2015, p.379 – 386.
108) Mattassi, R, Vaghi M: Pelvic vascular malformations. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: Hemangiomas and vascular malformations. Springer, Milan, 2015, p. 407 – 416.
109) Narushima M, Shiraishi M, Banda C and Ishiura R: Microsurgical treatment for arteriovenous malformations in the hand. Hand Chir 2024 May;40(2):229-236. Doi: 10.1016/j.hcl.2023.12.00.
110) Shiraishi M, Narushima M, Banda C et al. Treatment effectiveness and recurrence of extracranial arteriovenous malformations following surgical operations: a 15 year retrospective study. Ann Plast Surg 2024 Jun 1;92(6):688-693 doi: 10.1097/SAP.0000000000003924 £pub 2024 May 14.
111) Vercellio G, Baraldini V. Fistole artero-venose. In: Dionigi R. Chirurgia basi teoriche e chirurgia generale. Milano: Elsevier-Masson; 2006: 1017-22.
112) Ding W, Chen H, Lin X, Hu X: Dynamic brow restoration using a soft tissue expander in adult patients with arteriovenous malformation. Ann Plast Surg 2020;84: 397-401.
113) Ferreira M, Goldenberg C, Kharmandayan V, Gemperli R: Management of arteriovenous malformations of the ear: a protocol for resection and reconstruction. Laryngoscope; 2019, 00: 1-5.
114) Conway AM, Qato K, Drury J et al.: Embolization techniques for high-flow arteriovenous malformations with a dominant outflow vein. J Vasc Surg: venous and Lymph Dis 2015;3:178-183.
115) Kim GG, Lee SY, Park KB et al. Vein-first embolization is superior to transarterial approach in type IIIb arteriovenous malformations. Vasc Surg Venous Disord 2025 Jun 6;13(5):102274. doi: 10.1016/j.jvsv.2025.102274.
116) Mimura H, Akita S, Fujino A et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017 Jpn J Radiol 2020; 38(4): 287-342.
117) Jackson JE, Mansfield AO, Allison DJ. Treatment of high-flow vascular malformations aided by flow occlusion techniques. Cardiovasc Intervent Radiol 1996;19:323-8.
118) Velat GJ, Reavey-Cantwell JF, Sistrom C et al.: Comparison of N-butyl cyanoacrylate and onyx for the embolization of intracranial arteriovenous malformations: analysis of fluoroscop and procedure times. Neurosurgery 2008;63(1 Suppl 1): ONS73-8; discussion ONS78-80.
119) Loh Y, Duckwiler GR. Onyx Trial Investigators. A prospective multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. J Neurosurg 2010;113:733-41.
120) Prasetyono TO, Kreshanti P. Efficacy of intra-lesional alcohol injection as alternative and/or complementary treatment of vascular malformations: a systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010;63(07):1071–1079.
121) Do YS, Yakes WF, Shin SW, et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. Radiology 2005; 235(02):674–682.
122) Yakes WF, Pevsner P, Reed M et al.: Serial embolizations of an extremity AVM with alcohol via

direct puncture. AJR 1986;146:1038-44.
123) Shin BS, Do YS, Lee BB et. Al.: Multistage ethanol sclerotherapy of soft- tissue arteriovenous malformations: effect on pulmonary arterial pressure. Radiology 2005;235:1072-7.
124) Su L, Wang D, Han et al.: Absolute ethanol embolization of infiltrating extracranial arteriovenous malformations in the head and neck. Eur J Endovasc Surg 2015; 50:114-121.
125) Su L, Jia RB, Wang D-M et al: Absolute ethanol embolization of arteriovenous malformations of the periorbital region. Cardiovasc Intervent Radiol 2015; 38:632-641.
126) Zheng L, Su L, Wang D et al: Ethanol embolization of lingual arteriovenous malformation: positive experience in 52 patients. J Vasc Surg 2019.
127) Wiegand S, Tiburtius J, Zimmermann AP et al. Localization and treatment of lingual venous and arteriovenous malformations. Vascular Medicine 2014; 19(1): 49-53.
128) Yang XT, Su L, X Fan XD: Intraosseous Arteriovenous Malformations in the Extremities Managed with Coils and Absolute Ethanol Treatment. Ann Vasc Surg 2020 may; 65: 152-59 doi: 10.1016/j.avsg.2019.11.022 Eub 2019 Nov 16. PMID: 31743786.
129) Do YS, Park KB: Special consideration for intraosseous arteriovenous malformations. Semin Intervent Radiol 2017;34: 272-279 doi: 10.1055/s-0037-1605368 ISSN 0739-9529.
130) Jin YB, Yang X, Hua C et al: Ethanol embolotherapy for the management of refractory chronic skin ulcers caused by arteriovenous malformations. J Vascinterv Radiol 2018; 29:107-113 doi.org/10.1016 (j.jvir.2017.09.013.
131) Yarmush ML, Golberg A, Sersa G et al: Electroporation-based technologies for medicine principles, applications and challenges. Ann Rev Biomed Eng. 2014; 16: 259-320 doi: 10.1146/annurev-bio-eng-071813-104622.
132) Muir T, Bertino G, Groselj A et al. Bleomycine electrosclerotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report. Radiol Oncol 2023; 57(2):141-149 doi: 10.2478/raon-2023-0029. eCollection 2023 Jun 1.
133) Gothelf A, Mir LM, Gehl J: Electrochemotherapy: results of cancer treatment usingenhanced delivery of Bleomycine by electroporation. Cancer Treat Rev 2003; 29:371-387.
134) Wichtowsky M, Murawa D: Electrochemotherapy in the treatment of melanoma. Contemp Oncol (Pozn) 2018;22(1):8-13 doi: 10.5114/wo.2018.7438.
135) Campana LG, Edhemovich I, Soden D et al.: Electrochemotherapy-emerging application, technical advances, new indications, combined approaches and multi-insitutional collaboration. Eur J Surg Oncol 2019 45:92-102 doi: 10.1016/j.elso.2018.11.023.
136) Muir T, Wohlgemuth W, Cemazar M et al.: Current operating procedure (COP) for Bleomycine ElectroScleroTherapy of low-flow vascular malformations- Radiol Oncol 2024; 58(4):469-479.
137) Obereisenbuchner F, Schmidt VF, Goldann C et al: Combining reversible electroporation and Bleomycine in treatment of arteriovenous malformations. Cardiovasc Intervent Radiol 2025 48:1632-1637 doi.org/10.1007/s00270-025-04178-5.
138) Colletti G, Roizell-Shannon L, Nocini R: MEST: Modified electrosclerotherapy to treat AVM (Extracranial Arterio-venous malformations). Better than BEST. J Carniomaxillofac Surg 2025 Apr;53(4)391-398. Doi: 10.1016/j.jcms.2025.01.004.Epub 2025 Jan 23.
139) Hintringer T. Treatment of haemangiomas and vascular malformations with the neodymium-YAG laser-strate-gy and results in over 2000 cases. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009;41:83-7.
140) Berlien H-P: laser treatment in vascular malformations. In Mattassi R, Loose DA, Vaghi M eds: Hemangiomas and vascular malformations. Springer, Milano 2015 p. 291-306.
141) Urban P, Poetke M, Mueller U et al. Interstitial ND:YAG laser treatment of vascular malformations controlled by color coded duplex sonography (CCDS). Med Laser Appl 2011: 26: 85.
142) Woolen S, Gemmette J. Treatment of residual facial arteriovenous malformations after embolization with percutaneous cryotherapy. J Vasc Interv Radiol 2016; 27: 1570-1575.
143) Lilje D, Wiesman M, Dimah Hasan et al. Interventional therapy of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck - PLoS ONE 2022 17(7): e0268809. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0268809.
144) Sulaiman II, Hashim MA, Ismail M. The Complexities of Orbital Arteriovenous Malformations: A Systematic Review of Clinical Features and Treatment Approaches. Cureus. 2024 Oct

12;16(10):e71323. doi: 10.7759/cureus.71323. eCollection 2024 Oct.PMID: 39529779.
145) Lilje D, Wiesmann M, Hasan D et al. Interventional embolization combined with surgical resection for treatment of extracranial AVM of the head and neck: A monocentric retrospective analysis PLoS One 2022 Sep 1;17(9):e0273018. doi: 10.1371/journal.pone.0273018. eCollection 2022.
146) Dawkins d, Motiwala M, Peterson J et al. Head and neck arteriovenous malformations: University of Tennessee experience, 2012-2022 Neurosurg Focus. 2022 Jul;53(1):E17. doi: 10.3171/2022.4.FOCUS22123.PMID: 35901747.
147) Shiraishi M, Narushima M, Banda CH et al. Treatment Effectiveness and Recurrence of Extracranial Arteriovenous Malformations Following Surgical Operations: A 15-Year Retrospective Cohort Study Ann Plast Surg. 2024 Jun 1;92(6):688-693. doi: 10.1097/SAP.0000000000003924. Epub 2024 May 14.
148) Wang Q, Cui L, Zou M et al. Individualized therapy for artertiovenous malformationsin soft tissues; single-center retrospectiove study and discussion of treatment strategy. J Craniofac Surg, 2025, 36: 1879 – 1883 DOI: 10.1097/SCS.000000000011249.

CAPITOLO 5. MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE

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

Co-autori: Maria Aguglia, Alessandra De Franco, Anna Fabris, Elena Fontana, Elena Gusson, Maria Margherita Mancardi, Nicola Adriano Monzani, Savino Pasquadibisceglie, Alfredo Zocca

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

Nell'ampio spettro delle malformazioni vascolari, classificate tradizionalmente secondo criteri istologici integrati con criteri emodinamici (1996 ISSVA XI Workshop-Roma), una collocazione particolare merita un gruppo di malformazioni definibili come Malformazioni Vascolari Complesse (MVC) o Sindromiche, il cui inquadramento nosologico è stato riesaminato in base alle recenti acquisizioni genetiche[1].

Si caratterizzano per alcune peculiarità:

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

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

L'uso della terminologia tradizionale applicata in modo scorretto è stata ed è ancora fonte di confusione ed ambiguità anche a causa della sovrapposizione di alcune caratteristiche cliniche.

La corretta ridefinizione ed interpretazione dei criteri distintivi di queste patologie è pertanto imprescindibile nella pratica clinica, non solo ai fini della prognosi, della strategia terapeutica e del timing di trattamento, ma anche per un corretto counceling nei confronti dei famigliari dei pazienti affetti[2-4]. Studi recenti hanno infatti sottolineato l'inaffidabilità delle casistiche nelle quali i criteri distintivi tra le sindromi non fossero stati correttamente applicati [5,6]. L'anomalia vascolare in questi quadri malformativi può non essere la caratteristica prioritaria[7]. Un elemento comune a molte sindromi è l'ipertrofia/gigantismo scheletrico e di altre componenti tissutali, definibile nella terminologia anglosassone come *overgrowth*.

QUESITO 1

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

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

AGGIORNAMENTO 2026

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE INVARIATE

- Data la complessità e la rarità delle forme sindromiche è indicato che l'inquadramento diagnostico venga effettuato presso un Centro di Riferimento – Struttura specializzata in Anomalie Vascolari.

- Su richiesta dello Specialista è indicato completare l'esame clinico-anamnestico con indagini diagnostiche radiologiche non-invasive mirate (es: Eco-color-Doppler, RX, RMN, angio-TAC, linfoscintigrafia). Il timing raccomandato per alcune indagini strumentali potrà differire in base alla necessità di eseguire tali indagini in sedazione anestesiologica durante l'età pediatrica.

- Il counseling genetico e gli esami genetico-molecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico e/o su sangue periferico potrebbero essere indicati ai fini del corretto inquadramento e della certificazione della malattia rara.

- È indicato che l'esame istopatologico del materiale prelevato in corso di procedure chirurgiche venga analizzato da Personale esperto per una corretta refertazione e classificazione dell'anomalia vascolare.

(Punti di Buona Pratica Clinica - GPP)

QUESITO 2

Qual è il percorso raccomandato ai fini di una corretta gestione terapeutica delle malformazioni vascolari complesse?

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

AGGIORNAMENTO 2026

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE/GESTIONALI INVARIATE

- Le indicazioni terapeutiche non sono standardizzabili per i pazienti affetti da MVC: è indicato che per ciascun paziente venga elaborato un piano terapeutico individuale sulla base della complessità del quadro clinico e dei distretti anatomici interessati dalla patologia malformativa.

- È indicato il coinvolgimento multidisciplinare di tutti gli Specialisti dei distretti anatomici interessati dalla malformazione.

- È indicato eseguire procedure interventistiche precoci ai fini del mantenimento della qualità di vita del paziente, della prevenzione e/o del contenimento della spontanea progressione della malformazione.

- È indicata una gestione multidisciplinare con ricorso a tutte le possibili modalità di trattamento.

- In presenza di sintomatologia clinica secondaria e/o di deformità clinicamente evidenti e ingravescenti, non responsive ai trattamenti standard, potrebbe essere indicato il ricorso a nuove terapie sistemiche a bersaglio molecolare ("targeted therapies") somministrate off-label.

- In presenza di dolore cronico/deficit funzionale/dismorfismo clinicamente rilevanti è indicato un supporto psicologico.

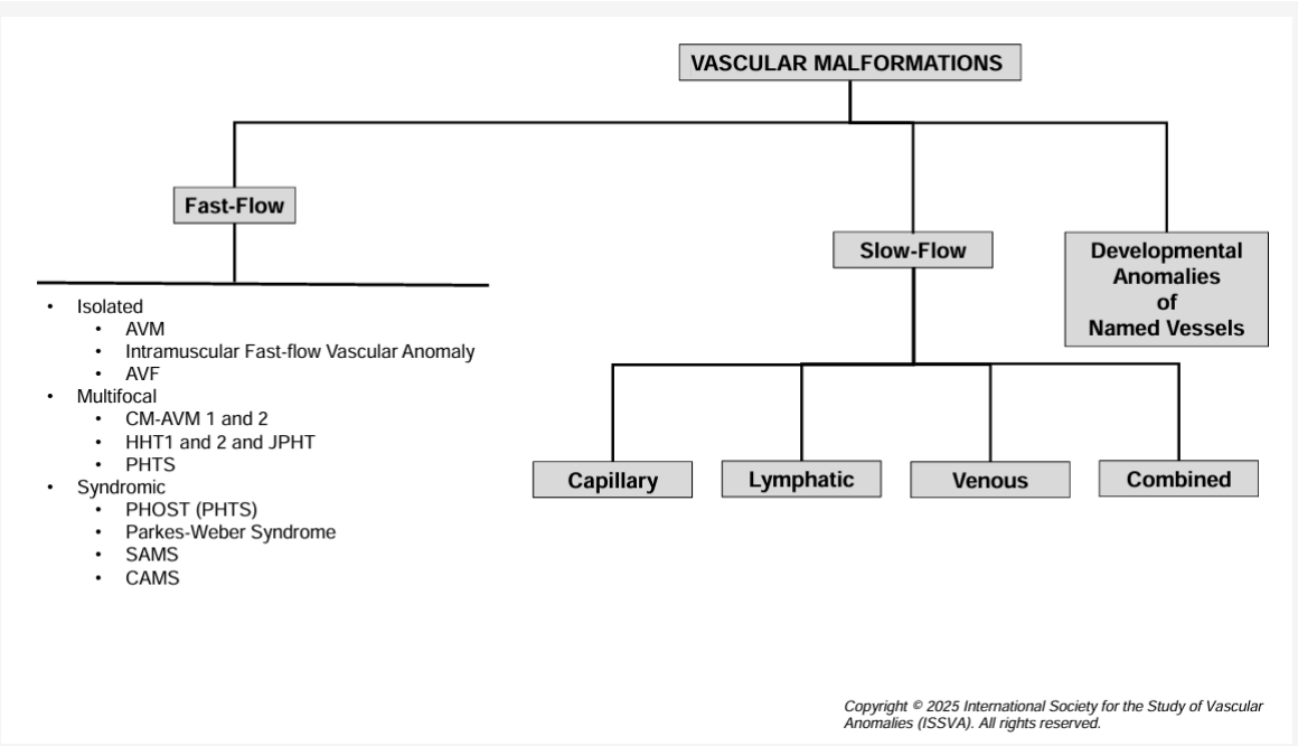
- Per le famiglie dei pazienti affetti da Malattie Vascolari Complesse di tipo Sindromico potrebbe essere indicata l'iscrizione ad un'associazione che raggruppa le famiglie dei pazienti affetti dalla stessa patologia (ove presente) in modo da ottenere un beneficio psicologico e un supporto nel reperire informazioni utili alla gestione della malattia.

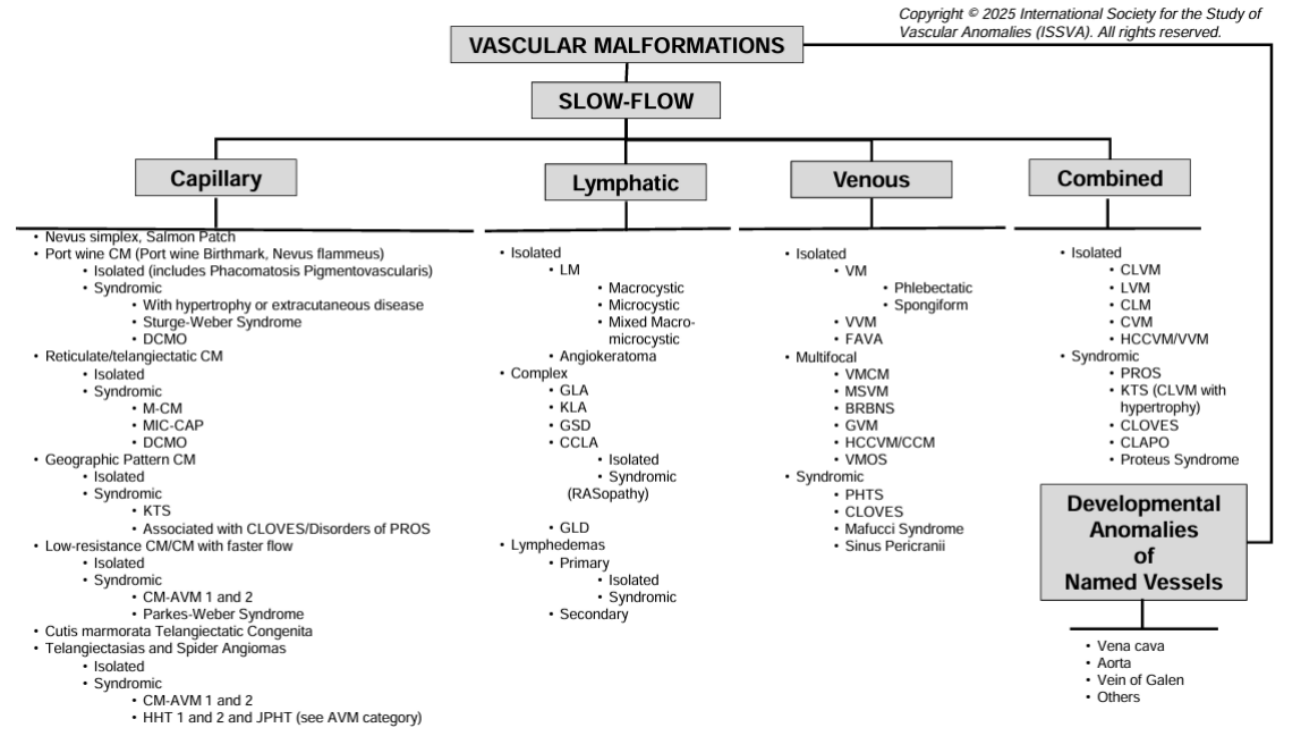
(Punti di Buona Pratica Clinica - GPP)

CLASSIFICAZIONE

AGGIORNAMENTO 2026

Secondo l'aggiornamento del 2025 della Classificazione ISSVA delle Anomalie Vascolari le MVC si suddividono in forme sindromiche ad *alto flusso* e forme sindromiche a *basso flusso*, come mostrato nei seguenti diagrammi riassuntivi[8].





Fra le forme ad alto flusso, oltre alla *sindrome di Parkes-Weber* già trattata nella precedente edizione delle LG SISAV (vedi paragrafo 7.A), nell'aggiornamento 2026 della Classificazione ISSVA sono state inserite altre tre voci:

- Sindrome da amartoma tumorale PTEN (PHTS): è una rara sindrome dovuta a varianti ereditarie del gene PTEN, con un ampio spettro fenotipico, che comprende macrocefalia, disturbi dello spettro autistico, anomalie vascolari a flusso lento e rapido, ipertrofia tissutale, amartomi e un aumentato rischio di cancro al seno, all'endometrio e alla tiroide. Tale condizione verrà approfondita in un nuovo paragrafo di questo capitolo.

- Sindrome metamerica arterovenosa spinale (SAMS): un sottotipo di malformazione vascolare a flusso rapido. La SAMS comprende tutte le malformazioni vascolari spinali di origine metamerica genetica non ereditaria, che interessano non solo il sistema nervoso centrale (midollo spinale) ma anche altri tessuti che originano dallo stesso metamero. La definizione classica di *sindrome di Cobb* (vedi paragrafo 3.B) è limitata alle malformazioni di origine metamerica che coinvolgono il midollo spinale, le ossa e la pelle. La SAMS intende includere tutte le forme di malformazioni metameriche, anche se le lesioni si manifestano senza coinvolgere il midollo spinale.

- Sindrome metamerica arterovenosa cerebrofacciale (CAMS): sottotipo di malformazione vascolare sindromica a flusso rapido. La sindrome metamerica arterovenosa cerebrofacciale (CAMS) è una recente classificazione delle malformazioni vascolari che comprende uno spettro di espressione fenotipica che coinvolge malformazioni arterovenose (MAV) della regione cerebrale, orbitaria e facciale. Tale condizione rientra nelle malformazioni vascolari intracraniche di competenza Neurochirurgica/Neuroradiologica e pertanto non verrà approfondita in questo capitolo.

Nelle forme sindromiche a basso flusso sono incluse numerose MVC già approfondite nelle linee guida SISAV ed. 2021. A queste si aggiunge la sindrome del Sinus Pericranii o Seno Pericranico: anomalia venosa cranica in cui si verifica una comunicazione anomala tra i seni durali intracranici e le strutture venose extracraniche, solitamente tramite una vena transossea emissaria. Tale condizione rientra nelle malformazioni vascolari intracraniche di competenza Neurochirurgica/Neuroradiologica e pertanto non verrà approfondita in questo capitolo.

Le Malformazioni Vascolari Complesse o sindromiche possono essere suddivise in 2 grandi gruppi sulla base della presenza o meno di una caratteristica comune a molte forme: l'ipertrofia tissutale segmentaria o *gigantismo*.

Gruppo A **Associate ad ipertrofia e/o gigantismo**	**Gruppo B** **Non associate ad ipertrofia e/o gigantismo**
1. *Klippel-Trenaunay* (KTS)	1. *Sindrome di Sturge-Weber*
2. *CLOVES*	2. Sindrome *di Osler-Weber-Rendu* (OWR) o *Teleangectasia Emorragica Ereditaria* (HHT)
3. *CLAPO*	3. *Sindrome di Cobb*
4. *Anomalia fibro-adiposa* (FAVA)	4. *Sindrome Blue Rubber Bleb Noevus (BRBN)*
5. *Malformazione Capillare Diffusa con Ipertrofia* (DCMO)	5. *Sindrome di Maffucci*
6. *Macrocefalia-Malformazione Capillare* (M-CAP o M-CM)	6. *Sindrome con malformazioni capillari-malformazioni artero-venose (CM-AVM)*
7. *Parkes Weber* (PKWS)	7. *Microcefalia-Malformazione Capillare (MIC-CAP)*
8. *Proteus (PS)*	8. *Cutis Marmorata Teleangectasica Congenita (CMTC)*

CRITERI DISTINTIVI

Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo A

Le prime sei condizioni in elenco nel Gruppo A rientrano nel capitolo delle patologie da mutazione del gene *PIK3CA:* ***PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS).***

L'acronimo PROS, *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum, include un gruppo di condizioni congenite o ad esordio precoce con fenotipo molto eterogeneo, caratterizzate dalla presenza di varianti patogenetiche attivanti, somatiche, del gene *PIK3CA* condizionanti iperaccrescimento segmentale o "a mosaico". Nello spettro di presentazione delle PROS si distinguono due gruppi in base a criteri clinici: il gruppo PROS-A (in cui si associano due o più anomalie congenite) ed il gruppo PROS-B (in cui è presente una sola anomalia isolata)[3]. Lo spettro di anomalie congenite caratterizzanti il gruppo PROS-A comprende: iperaccrescimento segmentale, malformazione vascolare (capillare, venosa, artero-venosa, linfatica) e nevo epidermico.

L'insorgenza di varianti patogenetiche nel gene *PIK3CA* (mutazioni *gain of function*) comporta l'incremento dell'attività enzimatica del fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3K) con conseguente disregolazione della via di segnale *PI3K-AKT-mTOR* con effetti secondari sulla crescita cellulare, l'apoptosi e l'angiogenesi[8]. Le mutazioni somatiche per definizione sono casuali ed avvengono dopo il concepimento, coinvolgendo solo una parte di tessuti del soggetto. Con il termine di mosaicismo somatico si intende la presenza nello stesso individuo di due popolazioni cellulari che si distinguono dal punto di vista genetico, derivate da una mutazione post-zigotica: una linea cellulare è interessata dalla mutazione ed una linea cellulare ne è priva. Queste mutazioni non coinvolgono la linea germinale, come dimostrato dal fatto che esse si riscontrano nei campioni di tessuto affetto dalla malformazione e non si riscontrano nel sangue periferico dello stesso soggetto o nei tessuti non interessati dalla malformazione.

Le mutazioni a mosaico del gene *PIK3CA* sono correlate a quadri clinici differenti che tuttavia condividono alcune caratteristiche principali:

- esordio congenito o nella primissima infanzia
- caso sporadico e non familiare
- distribuzione delle lesioni a mosaico

- iperaccrescimento che può coinvolgere diversi tessuti: il tessuto osseo e/o i tessuti molli (il muscolo, il tessuto adiposo, la cute, il tessuto nervoso)
- la severità dell'iperaccrescimento può variare dal coinvolgimento di un singolo distretto (ad es: macrodattilia) sino al gigantismo di un intero emisoma
- la manifestazione cutanea del mosaicismo può determinare la formazione di una malformazione capillare e/o di un nevo epidermico

Lo spettro PROS-A include le seguenti condizioni:

1. **Klippel-Trenaunay Syndrome**
2. **Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal (CLOVES) syndrome**
3. **CLAPO (Lower Lip CM- Face and neck LM – asymmetry and partial/generalized overgrowth)**
4. **FAVA (Fibroadipous Vascular Anomaly)**
5. **Diffuse Capillary Malformation with Overgrowth (DCMO)**
6. **Megalencephaly-Capillary Malformation (MCAP or M-CM)**
7. Fibroadipose hyperplasia or Overgrowth (FAO)
8. Hemihyperplasia Multiple Lipomatosis (HHML)
9. Fibroadipose Infiltrating Lipomatosis / Facial Infiltrative Lipomatosi
10. Dysplastic Megalencephaly (DMEG)

Le prime sei condizioni in elenco, che si classificano come PROS-A e rientrano nel capitolo delle MVC (Gruppo A), verranno descritte nel dettaglio a seguire.

Per alcune malformazioni del gruppo PROS è stata descritta un'aumentata incidenza di tumori di Wilms[9] nei primi anni di vita.

QUESITO 3

Esiste un'aumentata incidenza di neoplasie nei pazienti affetti da sindrome PROS?

Poiché non vi sono pubblicazioni sufficienti per rispondere a tale quesito, la decisione di intraprendere o meno la sorveglianza oncologica è lasciata al clinico sulla base del dato genetico e delle caratteristiche cliniche del paziente.

AGGIORNAMENTO 2026

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con diagnosi clinica e/o molecolare di PROS potrebbe essere indicato eseguire uno screening ecografico periodico dalla nascita fino ai 7 anni di vita ai fini della sorveglianza oncologica (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

***RASA1*-Related disorders**

La sindrome di Parkes Weber (PKWS, gruppo A) e la sindrome con malformazioni capillari-malformazioni arterovenose (CM-AVM, gruppo B) rientrano nel capitolo delle patologie da mutazione del gene *RASA1: RASA1-Related disorders.*

La proteina codificata dal gene *RASA1* è implicata nello sviluppo vascolare come regolatrice della proliferazione e differenziazione cellulare [11].

Mutazioni in eterozigosi del gene *RASA1* sono causative di CM-AVM con modalità di trasmissione autosomica dominante, mentre nella sindrome di PKWS le mutazioni identificate sono somatiche, a mosaico. Il fenotipo della sindrome di PKWS è principalmente caratterizzato dalla presenza di una estesa malformazione capillare cutanea a livello di una estremità associata ad iperaccrescimento della stessa con coinvolgimento del tessuto osseo e molle e da lesioni arterovenose [11].

Le principali caratteristiche cliniche della sindrome CM-AVM sono invece la presenza di malformazioni capillari cutanee multifocali associate, nel 30% circa dei casi, a lesioni vascolari ad alto flusso, malformazioni arterovenose che possono interessare il distretto cutaneo, sottocutaneo, intramuscolare, osseo e cerebrale [11].

Recentemente è stato proposto anche per la sindrome CM-AVM, per spiegarne la sua eterogeneità fenotipica, il meccanismo genetico basato sul second hit. Per alcuni di questi pazienti è stata dimostrata la

presenza della mutazione in eterozigosi nella linea germinale in combinazione con un secondo evento mutazionale somatico, a carico dell'allele normale, nella lesione vascolare (second-hit hypothesis)[12,13].

In ultimo, nel 2019 Gordo et al. hanno descritto due pazienti con diagnosi clinica di CM-AVM e mosaicismo costituzionale per *RASA1* definito come la presenza di una variante a mosaico in tutti i tipi cellulari di uno stesso individuo. Ulteriori studi saranno tuttavia necessari per confermare tale ipotesi [14].

BIBLIOGRAFIA

1. Mattassi, R., Loose, D. A., & Vaghi, M. (Eds.). (2015). Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment. springer.
2. Antignani, P. L., Baraldini, V., Baumgartner, I., Berlien, P., Blei, F., & Carrafiello, G. (2014). ISVI-IUA Consensus Document. Int Angiol.
3. Stillo, F., Baraldini, V., Dalmonte, P., El Hachem, M., Mattassi, R., Vercellio, G., ... & Diociaiuti, A. (2015). Vascular Anomalies Guidelines by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). International angiology: a journal of the International Union of Angiology, 34(2 Suppl 1), 1.
4. Linee guida SICVE 2015. 11. Anomalie vascolari. Stillo F, Amato B, Baraldini V, Bianchini G, Dalmonte P, Gandolfo C, El Hachem M, Mattassi R, Rollo M, Vaghi M, Vercellio G. The Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2015, Sett; vol 22, suppl 2, N 3: 139-158
5. Turner J.T., Cohen M.M., and Biesecker L.G. Reassessment of the Proteus Syndrome Literature: Application of Diagnostic Criteria to Published Cases American Journal of Medical Genetics 2004;130A:111–122
6. Alomari A.I., Orbach D.B. Mulliken G.B., Bisdorff A., Fishman S.J, Norbash A., Alokaili L., Lord D.J, Burrows P.E Klippel-Trenaunay Syndrome and Spinal Arteriovenous Malformations: An Erroneous Association. Am J Neuroradiol 2010; 31:1608 –1612
7. Moneghini, L., Sangiorgio, V., Tosi, D., Colletti, G., Melchiorre, F., Baraldini, V., ... & Bulfamante, G. (2017). Head and neck vascular anomalies. A multidisciplinary approach and diagnostic criteria. Pathologica, 109(1), 47-59.
8. Goldenberg DC, Vikkula M, Penington A, Blei F, Kool LS, Wassef M, Frieden IJ; ISSVA Vascular Anomalies Classification Group. Updated Classification of Vascular Anomalies. A living document from the International Society for the Study of Vascular Anomalies Classification Group. J Vasc Anom (Phila). 2025 Jun;6(2):e113. doi: 10.1097/JOVA.0000000000000113. Epub 2025 Jun 3. PMID: 40636925; PMCID: PMC12237419.
9. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, Ezaki M, Dobyns W, Biesecker LG. 2015. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet Part A 167A:287–295.
10. Peterman CM, Fevurly RD, Alomari AI, et al. Sonographic screening for Wilms tumor in children with CLOVES syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2017 Dec;64(12).
11. Laurence M Boon et al.; RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. Current Opinion in Genetics & Development 2005, 15:265–269
12. Nicole Revencu et al.; RASA1 Mutations and Associated Phenotypes in 68 Families with Capillary Malformation–Arteriovenous Malformation. HUMAN MUTATION, Vol. 34, No. 12, 1632–1641, 2013
13. Nicole Revencu et al.; RASA1 mosaic mutations in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation. J Med Genet 2019;0:1–5
14. Gema Gordo et al.; Constitutional mosaicism in RASA1-related capillary malformation-arteriovenous malformation. Clinical Genetics. 2019;95:516–519.

AGGIORNAMENTO 2026

Terapia Farmaco-genetica delle PROS

Sono diversi gli studi[1-14] che sostengono l'utilizzo di terapia farmacologica a bersaglio molecolare nelle malformazioni vascolari complesse, sebbene gli stessi siano attualmente limitati dalla dimensione del campione, dalla mancanza di gruppi di controllo e dalla eterogeneità della popolazione target.

Per i pazienti affetti da condizione ascrivibile al gruppo PROS (diagnosi clinica e/o molecolare) sono due le categorie di farmaci che possono essere somministrati off label: l'inibitore del complesso mTOR (Sirolimus[1,5,13,14]) e gli inibitori specifici della subunità PI3K di PIK3CA (Alpelisib/Taselisib/ Serabelisib [2,3,4,11]).

Le indicazioni principali all'utilizzo della terapia farmacologica sono:

- assenza di risposta a terapie convenzionali
- iperaccrescimento segmentario
- dolore cronico
- episodi frequenti di sanguinamento
- coagulopatia /complicanze tromboemboliche
- infezioni ricorrenti
- ridotta qualità di vita

Gli effetti ottenuti dalla terapia farmacologica portano principalmente ad un miglioramento globale della qualità di vita e miglioramento funzionale del segmento corporeo coinvolto.

Effetti favorevoli sono descritti anche in termini di riduzione della frequenza di complicanze specifiche quali il sanguinamento e le complicanze tromboemboliche. La riduzione significativa del livello di D-dimero e l'aumento del fibrinogeno serico rappresentano un marker biochimico dell'efficacia del trattamento farmacologico sulla coagulopatia.

La riduzione volumetrica dei tessuti coinvolti dall'iperaccrescimento non è sempre statisticamente significativa negli studi analizzati[1,5,13,14].

La terapia sistemica con Sirolimus è generalmente ben tollerata al dosaggio indicato per le malformazioni vascolari (target range sirolemia 5-10 ng/ml nel bambino, 10-15 ng/ml nell'adulto). Sebbene il Sirolimus

sia associato a eventi avversi nella maggior parte dei pazienti (96% nello studio VASE)[13], questi sono prevalentemente lievi, facilmente gestibili e reversibili, in linea con altri studi [1,5,12]. Gli eventi avversi di grado 1-2 più comuni osservati nello studio VASE[13] ed in altri studi[1,5,14] sono astenia (37%-70%), mucosite (37%-66%), diarrea (37%-44%), cefalea (25%-58%), ed eruzione cutanea (31%-37%). Eventi avversi di grado 3-4 sono stati riportati nel 18% dei pazienti, tra cui principalmente mucosite (8%-11%); questi si sono risolti completamente dopo l'adattamento della dose o l'interruzione del trattamento. Solo l'8% dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento con Sirolimus a causa di eventi avversi[13].

La terapia sistemica con Alpelisib si è dimostrata efficace nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti con riduzione del volume di lesioni target e dell'iperaccrescimento.

Prevede un dosaggio di 50 mg al giorno per via orale nei bambini e 250 mg al giorno per via orale negli adulti.

Ha una buona tollerabilità[2,3,4,6] sebbene siano stati registrati eventi avversi tra cui l'iperglicemia transitoria (sino al 13% circa), la diarrea (sino al 25%), la perdita di capelli (sino al 30%), le ulcere aftose ed il ritardo di crescita (sino al 23%).[12]

Non sono disponibili ad oggi dati prospettici che confrontino l'efficacia di Alpelisib rispetto a Sirolimus nelle PROS.

Alpelisib potrebbe essere considerato come alternativa nei pazienti che non rispondono al Sirolimus.

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da gravi manifestazioni correlate allo spettro PROS è indicata una terapia sistemica target con inibitori farmacologici della via PK3/AKT/mTOR ai fini di un miglioramento della qualità di vita?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1, relativo alla terapia con inibitore del complesso mTOR - Sirolimus -, sono stati analizzati quattro studi: due studi di coorte multicentrici retrospettivi[5,1] e due studi clinici[13,14].

Gli studi di coorte, retrospettivi, osservazionali, non randomizzati, si rivolgono ad una popolazione costituita da pazienti con eterogeneità fenotipica, prevalentemente malformazioni a basso flusso, non caratterizzate dal punto di vista molecolare. In entrambi gli studi la terapia farmacologica è risultata efficace

nel migliorare la qualità di vita del paziente in particolare rispetto alla gestione della sintomatologia dolorosa piuttosto che nella riduzione della lesione target.

Il farmaco è stato ben tollerato con reazioni avverse moderate. Nessun paziente ha dovuto sospendere la terapia.

Vascular Anomaly -Sirolimus- Europe o VASE[13], studio clinico prospettico, multicentrico, di fase III, ha valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco **Sirolimus** nel trattamento di pazienti pediatrici ed adulti affetti da **malformazioni vascolari a basso flusso** sintomatiche e refrattarie alle terapie convenzionali. L'**85% dei pazienti** ha mostrato un miglioramento clinico. La maggior parte ha riportato benefici già entro il primo mese di terapia. Il trattamento ha reso possibile la chirurgia e/o la scleroterapia in 20 pazienti precedentemente considerati non operabili. Il farmaco è stato generalmente ben tollerato. Effetti avversi gravi (grado 3-4) si sono verificati nel **18% dei casi**, principalmente astenia e mucosite e si sono risolti sospendendo o modificando il dosaggio. Al termine dei 2 anni di trattamento, il **54% dei pazienti** ha manifestato una ricomparsa dei sintomi dopo una media di 13 mesi dall'interruzione. I pazienti con variante patogenetica in ***PIK3CA*** hanno risposto più velocemente al trattamento rispetto a quelli con variante patogenetica in ***TIE2***, ma hanno presentato una recidiva dei sintomi più rapida dopo la sospensione del farmaco.

Sirolimus Intractable Vascular Anomalies o SIVA[14] è il secondo studio clinico, aperto, a singolo braccio, prospettico e multicentrico che ha valutato l'efficacia della terapia con Sirolimus in 13 pazienti pediatrici ed adulti con malformazione vascolare e/o tumore vascolare. Il tasso di risposta radiologica a 24 settimane è stato del 53,8% (7/13; IC 95%: 25,1%–80,8%). Nessun paziente ha raggiunto la risposta completa. Otto pazienti (61,5%) hanno mostrato una parziale risposta a 12 settimane e i volumi di metà delle lesioni si sono ulteriormente ridotti a 24 settimane. Eventi avversi sono stati osservati in tutti i 13 soggetti, ma nessuno ha superato il grado 4. Eventi avversi di grado 3 sono stati osservati in nove soggetti (69,2%). Non si sono verificati eventi avversi fatali. La stomatite è stata l'effetto collaterale più comune, verificatasi in 10 pazienti (76,9%), seguita da febbre in nove (69,2%), diarrea in quattro (30,8%) e dermatite acneiforme e neutropenia in tre ciascuna (23,1%).

Per rispondere al quesito 1, relativo alla terapia con inibitore specifico della subunità PIK3 di PIK3CA sono stati analizzati quattro studi: due studi di coorte[4,11] e due studi clinici[3,2].

Alpelisib è in sperimentazione per i pazienti pediatrici di età maggiore o uguale ai 2 anni ed adulti. Il dosaggio utilizzato è di 50 mg/die per il paziente pediatrico e 250 mg/die per il paziente adulto.

Gli studi di coorte, retrospettivi, osservazionali, non randomizzati, si rivolgono ad una popolazione costituita da pazienti con eterogeneità fenotipica e diagnosi clinica o molecolare di PROS. In entrambi gli studi Alpelisib ha mostrato una buona efficacia e sicurezza. Tutti i pazienti (5 del primo studio e 57 del secondo) hanno avuto beneficio dal trattamento con miglioramento della qualità di vita

Lo studio clinico EPIK-P1[11] ha riportato una diminuzione del volume di lesione target nel 74,2% dei pazienti PROS trattati per 6 mesi, con una riduzione media del 13,7%, ed ha portato all'approvazione di Alpelisib da parte della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti. Gli eventi avversi più frequenti sono stati l'iperglicemia nel 12,3 % dei pazienti e la mucosite nel 10% dei casi.

Lo studio TOTEM[2], di fase 1/2, multicentrico, open-label, a braccio singolo ha valutato una popolazione di soggetti adulti con spettro PROS sottoposti a terapia, a basso dosaggio orale, con inibitore di PIK3 -Taselisib-. Miglioramenti clinici e radiologici sono riportati in una parte dei pazienti. Gli eventi avversi sono frequenti ma generalmente gestibili. Taselisib mostra una discreta attività clinica ma con tossicità non trascurabile (tipicamente gastrointestinale e metabolica per classe PI3K-inibitori). Lo studio TOTEM è importante come studio preliminare nello sviluppo di terapie mirate per PROS, i cui dati hanno contribuito allo sviluppo successivo di Alpelisib.

Il secondo studio[3] multicentrico, randomizzato, doppio cieco, di fase II ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un inibitore selettivo di PI3K (Serabelisib) in malformazioni vascolari a basso flusso. 35 pazienti pediatrici ed adulti hanno ricevuto 17, un dosaggio pari a 50 mg, e 18 un dosaggio pari a 250 mg, per 24 settimane. Entrambi i dosaggi sono stati ben tollerati: gli eventi avversi sono stati in gran parte lievi o moderati senza eventi avversi gravi. Serabelisib ha mostrato efficacia clinica nella riduzione del volume delle lesioni in pazienti con malformazioni a basso flusso.

NUOVA RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti affetti da gravi manifestazioni dello spettro PROS potrebbe essere indicata una terapia sistemica target con inibitori farmacologici della via PIK3/AKT/mTOR ai fini di un miglioramento della qualità di vita (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

BIBLIOGRAFIA

1.Response to sirolimus in capillary lymphatic venous malformations and associated syndromes: Impact on symptomatology, quality of life, and radiographic response
Elissa R. Engel, Adrienne Hammill, Denise Adams, Roderic J. Phillips, Michael Jeng, Megha M. Tollefson, Ionela Iacobas, Deborah Schiff, Shoshana Greenberger, Michael Kelly, Ilona Frieden, Nibal Zaghloul, Beth Drolet, Amy Geddis, Dov Goldenberg, Kiersten Ricci. Pediatr Blood Cancer. 2023;70:e30215.

2.Safety and efficacy of low-dose PI3K inhibitor taselisib in adult patients with CLOVES and Klippel–Trenaunay syndrome (KTS): the TOTEM trial, a phase 1/2 multicenter, open-label, single-arm study
M. Luu, P. Vabres, H. Devilliers, R. Loffroy, A. Phan, L. Martin, F. Morice-Picard, F. Petit, M. Willems, D. Bessis, M. L. Jacquemont, A. Maruani, C. Chiaverini, T. Mirault, J. Clayton-Smith, M. Carpentier, C. Fleck, A. Maurer, M. Yousfi, V. E. R. Parker, R. K. Semple, M. Bardou and L. Faivre. Genetics in Medicine (2021) 23:2433–2442

3. A phase 2 randomized, double-blind trial of ART-001, a selective PI3Kα inhibitor, for the treatment of slow-flow vascular malformations
Michio Ozeki, Akira Tanaka, Kanako Kuniyeda, Taiki Nozaki, Akihiro Fujino, Tadashi Nomura, Naoto Uemura, Souichi Suenobu, Noriko Aramaki-Hattori, Ayato Hayashi, Aiko Kato, Hiro Kiyosue, Kotaro Imagawa, Munetomo Nagao, Fumiaki Shimizu, Junko Ochi, Saya Horiuchi, Tetsuji Ohyama, Haruhi Ando and Hiroshi Nagabukuro.
Orphanet Journal of Rare Diseases (2025) 20:64

4. Clinical Response to PI3K-α Inhibition in a Cohort of Children and Adults With *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum Disorders
Prashant Raghavendrana, Sharon E. Albersb, James D. Phillipsc, Sara Zarnegar-Lumleya, Alexandra J. Borstd.
Journal of Vascular Anomalies (2022) 3:e038

5. Long-term effects of sirolimus treatment for slow-flow Vascular malformations: Real-world evidence from the French observational multicentre SIROLO study.
Cécilia Maillet | Olivia Boccara| Stéphanie Mallet | Didier Bessis | Christine Labrèze | Sorilla Mary-Prey| Laurent Guibaud | Annouk Bisdorff | Anne Dompmartin| Juliette Mazereeuw-Hautier| Christine Chiaverini| Thomas Hubiche| Bertille Bonniaud| Caroline Degrugillier-Chopinet|Anne-Claire Bursztejn| Hélène Aubert| Maella Severino| Sophie Leducq| Mathilde Tardieu| Aline Joly| Grégoire Boulouis| Anne Le Touze| Arnaud Paré| Elsa Tavernier | Annabel Maruani.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39:1046–1054.

6. **Alpelisib in pediatric PIK3CA- and TIE-2–mutant vascular anomalies: a case series on safety, efficacy, and drug exposure.**
Albert Etingin, Amandine Remy, Thomas Sonea, Francis Fortin, Josée Dubois, Sandrine Essouri, Sandra Ondrejchak, Chantal Lapointe, Yves Théôret, Audrey Denoncourt, Facundo Garcia-Bournissen, Thierry Ducruet, Jérôme Coulombe, Julie Powell, Thai Hoa Tran & Niina Kleiber.
Pediatric Hematology and Oncology, 42:4, 228-241

7. **Overgrowth syndromes and New Therapies.** Whitney Eng MD, MPH , Adrienne M. Hammill MD , *Denise M. Adams MD, PhD*. Seminars in Pediatric Surgery (2020)

8. **PIK3CA vascular overgrowth syndromes: an update**.
Meagan Hughes, Michelle Hao, and Minnelly Luu. Curr Opin Pediatr 2020, 32:539–546

9. **Vascular malformations: An overview of their molecular pathways, detection of mutational profiles and subsequent targets for drug therapy**. Ann Mansur and Ivan Radovanovic. *Front. Neurol.* 14:1099328 (2023)

10. **Targeted management of vascular anomalies.** Jessie T. Lu | Marra Aghajani | Deshan F. Sebaratnam**.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;00:1–9.
11. **Alpelisib for treatment of patients with PIK3CArelated overgrowth spectrum (PROS).**
Guillaume Canaud, Juan Carlos Lopez Gutierrez, Alan D. Irvine, Pierre Vabres, Jordan R. Hansford, Nii Ankrah, Fabrice Branle, Athanasia Papadimitriou, Antonia Ridolfi, Paul O'Connell, Stuart Turner, Denise M. Adams. Genetics in Medicine (2023) 25, 100969
12. **Targeted treatments for vascular malformations: current state of the art.**
Emmanuel Seront | Cedric Hermans | Laurence M. Boon | Miikka Vikkula. J Thromb Haemost. 2024;22:2961–2975
13. **Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular**
malformations.
Emmanuel Seront, An Van Damme, Catherine Legrand, Annouk Bisdorff-Bresson,
Philippe Orcel, Thomas Funck-Brentano, Marie-Antoinette Sevestre, Anne Dompmartin, Isabelle Quere, Pascal Brouillard, Nicole Revencu, Martina De Bortoli, Frank Hammer, Philippe Clapuyt, Dana Dumitriu, Miikka Vikkula and Laurence M. Boon. J*CI Insight*. 2023;8(21):e173095.
14. **Sirolimus treatment for intractable vascular anomalies (SIVA): An open-label, single-arm, multicenter, prospective trial**
Michio Ozeki| Saori Endo | Shiho Yasue | Ryuta Asada | Akiko M. Saito | Hiroya Hashimoto | Shigeru Ueno | Shoji Watanabe | Motoi Kato | Kyoichi Deie | Shunsuke Nosaka | Mikiko Miyasaka| Akihiro Umezawa | Kentaro Matsuoka | Mototoshi Kato | Tatsuo Kuroda | Takanobu Maekawa | Satoshi Hirakawa | Taizo Furukawa | Shigehisa Fumino | Tatsuro Tajiri | Junkichi Takemoto | Naonori Kawakubo | Akihiro Fujino. *Pediatr Int.* 2025;67:e70002

1.A - SINDROME DI KLIPPEL TRENAUNAY

DEFINIZIONE

La sindrome di Klippel-Trenaunay è una malformazione vascolare complessa di tipo capillaro-venoso-linfatico con interessamento di uno o più arti e possibile estensione al tronco con coinvolgimento genitale, pelvico e viscerale. La SKT è più frequentemente unilaterale (85-95% dei casi) e coinvolge soprattutto l'arto inferiore (90% dei casi). L'arto superiore è coinvolto in circa il 25% dei casi, ma raramente rappresenta l'unica sede di malattia[1]. Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di un'associazione di anomalie che interessano i tessuti cutaneo, sottocutaneo, muscolare e scheletrico osteo-articolare della regione interessata: lesioni cutanee (malformazione capillare, angiocheratomi), anomalie del circolo venoso superficiale e talvolta profondo (varicosità superficiali atipiche, insufficienza venosa cronica, atresia del circolo venoso profondo), ipertrofia o ipotrofia dell'arto coinvolto, linfedema.

Se presenti microfistole artero-venose periferiche nel distretto coinvolto il quadro clinico si configura come Sindrome di "Klippel-Trenaunay-Weber" o "Parkes-Weber".

EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza: si stima che la SKT colpisca almeno 1 persona su 100.000 in tutto il mondo. Nella maggior parte dei casi è una malattia sporadica senza predilezione di sesso o di etnia. E' compresa nell'elenco delle malattie rare: codice di esenzione RN1510.

EZIOPATOGENESI

La sindrome di Klippel-Trenaunay è una condizione su base genetica, appartenente al gruppo di condizioni definite come "*PIK3CA* Related Overgrowth Spectrum" (abbreviato nell'acronimo PROS). È causata da varianti patogenetiche attivanti (gain of function), a mosaico, nel gene *PIK3CA*. La presenza di tali varianti patogenetiche determina l'attivazione dell'attività enzimatica del fosfatidil inositolo 3 chinasi (PI3K) con conseguente disregolazione della via di segnale PI3K-AKT-mTOR ed effetti secondari sulla crescita cellulare, l'apoptosi e l'angiogenesi [2,3].

QUADRO CLINICO

La SKT è caratterizzata dalla seguente triade diagnostica:

1) Malformazione capillare cutanea estesa alla quasi totalità di un arto inferiore (più raramente superiore), con distribuzione a carta geografica e rispetto della linea mediana, spesso associata ad angiocheratomi ipertrofici o microvescicolazioni linfatiche superficiali con il caratteristico aspetto *"a uova di salmone"*.

2) Anomalie del circolo venoso superficiale e/o profondo: varicosità o ectasie venose superficiali, vena marginale embrionaria di Servelle persistente (presente nel 55% dei casi), vene perforanti in sede atipica, atresia/ipoplasia del circolo venoso profondo. Le varicosità sono presenti fino al 95% dei casi, solitamente si evidenziano sulla faccia laterale dell'arto colpito dalla malattia e possono essere responsabili dell'insorgenza di complicanze severe come il tromboembolismo venoso;

3) Ipertrofia (gigantismo) dell'arto interessato dalla malformazione vascolare con conseguente dismetria funzionale[4]. Più raramente si osserva al contrario un'ipotrofia dell'arto inferiore affetto (fenomeno di "Servelle-Martorelle").

Nel 30% dei casi presenta estensione intrapelvica con coinvolgimento degli organi viscerali, in particolar modo del colon discendente, sigma e retto nonché dell'uretra e della vescica. La componente viscerale si

manifesta solitamente sotto forma di emorragia intestinale o vescicale, ma può determinare anemizzazione cronica.

Il coinvolgimento gastrointestinale è relativamente frequente ma viene spesso sottovalutato: la complicanza più comune è il sanguinamento rettale, che può variare da occulto a massivo. Le localizzazioni anorettosigmoidee presentano un drenaggio attraverso la vena iliaca interna o attraverso la vena mesenterica inferiore, comportando un rischio potenziale di trombosi/ipertensione portale[(5)].

Il coinvolgimento del sistema genitourinario può causare complicanze emorragiche, trombotiche e disfunzionali. Nell'uomo può manifestarsi con malformazioni del pene, varicosità scrotali, coinvolgimento della prostata e sanguinamento uretrale. Nella donna può determinare menometrorragie o sanguinamento vaginale e costituisce un importante fattore di rischio trombotico in gravidanza ed emorragico durante il parto[(6)].

Il coinvolgimento viscerale si può associare a coagulopatia cronica da consumo tipo LIC (localized intravascular coagulopathy), caratterizzata da elevati valori cronici dei d-dimeri di fibrina e ridotti valori di fibrinogenemia correlati all'attivazione cronica locale dei fattori della coagulazione secondaria alla stasi venosa intralesionale. La LIC costituisce un rischio simultaneo di trombosi e di sanguinamento nelle malformazioni venose di volume elevato [(7)].

La SKT può essere associata ad un ampio spettro di malformazioni neurovascolari intracraniche e spinali che generalmente non vengono riconosciute perché clinicamente silenti. La loro frequenza è probabilmente sottostimata per mancanza di screening sistematico. Le malformazioni neurovascolari associate riflettono la natura venosa e a basso flusso della sindrome: non sono tipiche le malformazioni artero-venose ad alto flusso. Le anomalie dello sviluppo venoso intracranico più frequenti sono anomalie dei seni venosi durali e malformazioni cavernose. Le più comuni malformazioni neurovascolari spinali sono malformazioni venose epidurali/paraspinali, cavernomi spinali e raramente shunt artero-venosi spinali. Alcune possono causare morbilità significativa, tuttavia attualmente non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare uno screening neuroradiologico sistematico.[(8,9,10)]

DIAGNOSI

L’esame Eco-color-Doppler dell'arto interessato dalla malformazione vascolare rappresenta l’esame di primo livello utile per la valutazione dei pazienti con clinica suggestiva per SKT e gioca un ruolo fondamentale anche nella pianificazione dell’iter terapeutico.

In particolare l’Eco-color-Doppler permette:

- di riconoscere o escludere la presenza di anomalie del circolo venoso superficiale e profondo (atresia/ipoplasia dell'asse venoso profondo femoro-popliteo, persistenza della vena marginale embrionaria di Servelle, presenza di vena perforanti incontinenti in sedi atipiche, presenza di incontinenza venosa profonda su base displasica[11];

- di riconoscere o escludere la presenza di shunts artero-venosi consentendo la diagnosi differenziale con la sindrome di Parkes Weber.

L’inquadramento diagnostico nella SKT si avvale inoltre dei seguenti esami strumentali [12,13]:

- Risonanza Magnetica Nucleare con mezzo di contrasto (RMN con mdc): che completa l’Eco-color-Doppler per una miglior definizione anatomica del coinvolgimento dei tessuti profondi ed è fondamentale per lo studio delle malformazioni splancniche. La RMN si pone come mezzo di diagnosi specifico per lo studio delle infiltrazioni intra-articolari[14].

- Radiografia (RX) comparata degli arti: per lo studio ed il monitoraggio della dismetria degli arti inferiori in particolare durante l'età evolutiva. In presenza di dismetria degli arti inferiori funzionalmente rilevante è indicato un attento follow-up ortopedico durante l’età evolutiva ai fini di una correzione precoce del difetto mediante epifisiodesi o altri interventi precoci correttivi, preferibili alla correzione tardiva della dismetria mediante intervento di Ilizarov.

- Counseling genetico ed esame genetico-molecolare su campione bioptico prelevato nella sede della malformazione vascolare per la ricerca di mutazioni a mosaico nel gene PIK3CA[15].

- Gait Analysis o Analisi del cammino per la valutazione fisiatrica del deficit deambulatorio.

- Linfoscintigrafia per lo studio del sistema linfatico superficiale e profondo.

- Rettosigmoidoscopia, Uretro-Cistoscopia: questi esami endoscopici sono importanti in caso di emorragie sia intestinali che urinarie.

- Spirometria/prove di funzionalità respiratorie per la diagnosi precoce di ipertensione polmonare.

- La Flebografia ascendente per venopuntura distale ed iniezione di mdc viene talvolta effettuata in casi selezionati per lo studio del circolo venoso profondo.

TRATTAMENTO

La terapia della SKT si avvale di due opzioni:

1 - La gestione conservativa mirata al trattamento dei sintomi, al contenimento dell'evoluzione peggiorativa spontanea ed alla prevenzione delle complicanze correlate all'ipertensione venosa distale: elastocompressione su misura[16], ausili ortopedici (scarpe-plantari) per la correzione della dismetria fra gli arti inferiori[17] e dell'appoggio plantare, linfodrenaggio manuale per il trattamento del linfedema distale.

Nonostante il basso livello di evidenze scientifiche, l'elastocompressione rappresenta l'opzione di prima scelta per il contenimento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica nella SKT.

2 - Le terapie invasive: scleroterapia, laserterapia e chirurgia[18].

Le terapie invasive nella SKT includono:

- trattamento delle varicosità displasiche superficiali e della vena embrionaria marginale di Servelle mediante metodiche diversificate in base al quadro clinico (scleroterapia; trattamento laser endovascolare EVLT; legatura e sezione chirurgica/stripping): tali procedure sono indicate solo in caso di pervietà del circolo venoso profondo[19]. In caso di atresia del circolo venoso profondo è necessaria un'attenta valutazione preoperatoria del circolo venoso compensatorio;
- scleroembolizzazione delle malformazioni venose extratronculari;
- fotocoagulazione laser transcutanea delle malformazioni capillari, degli angiocheratomi e delle vescicolazioni linfatiche cutanee *"a uova di salmone"*;
- epifisiodesi per il contenimento dell'ipertrofia diafisaria nell'arto ipermetrico: indicato in casi di dismetria fra gli arti maggiore di 2 cm.

Nel caso di malformazione vascolare complessa associata ad overgrowth, anche in assenza di attuale sintomatologia clinica, è indicato eseguire procedure interventistiche invasive ai fini del mantenimento della qualità di vita del paziente, della prevenzione e/o del contenimento della spontanea progressione della malformazione. Il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante

chirurgia o scleroembolizzazione è efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)[20, 21].

Le tecniche ablative endovenose ('EVLT con laser a diodi 810 nm, radiofrequenza, MOCA) rappresentano un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT in associazione alle altre strategie terapeutiche (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia)[22-26].

La profilassi anticoagulante, in assenza di chiare linee guida terapeutiche, viene prescritta in casi selezionati con tromboflebiti ricorrenti per la prevenzione degli eventi tromboembolici e per il controllo della coagulopatia intravascolare localizzata. L'utilizzo dei DOAC (anticoagulanti orali diretti) potrebbe essere indicato in questi pazienti ad alto rischio tromboembolico per la prevenzione delle recidive trombotiche. Tuttavia mancano evidenze solide per un uso profilattico standard.[27]

Le nuove acquisizioni in campo farmaco-genetico hanno dimostrato l'efficacia dei farmaci inibitori del pathway m-TOR nelle sindromi PROS. Pertanto l'utilizzo off-label della Rapamicina (Sirolimus) o di altri farmaci inibitori selettivi del gene *PIK3CA* immessi in commercio più recentemente (i.e. Alpelisib) potrebbe essere giustificato nel trattamento della SKT ai fini del controllo del dolore cronico, della correzione della coagulopatia cronica e del trattamento della componente linfatica microcistica[28].

COMPLICANZE

Le principali cause di morbilità nella SKT includono: trombosi venose superficiali (14%) e profonde (4%), embolia polmonare (2%)[29,30], celluliti infettive (10%), ulcere cutanee secondarie a ipertensione venosa distale e sanguinamento degli angiocheratomi cutanei.

Le complicanze cutanee sono molto frequenti, presenti in circa il 50% dei pazienti. Le più frequenti sono rappresentate da sanguinamento in sede di vescicolazioni cutanee, ispessimento degli angiocheratomi, cellulite e ulcerazione. I pazienti maggiormente a rischio di complicanze cutanee sono quelli con malformazioni capillaro-linfatiche localizzate in sedi ad alto rischio di macerazione (i.e. sede perineale o nei piedi).[31]

Complicanze tromboemboliche si presentano in circa il 30% dei casi. La frequente insorgenza di fenomeni tromboembolici si correla ad un aumentato rischio di ipertensione polmonare secondaria (20%) fino alla formazione di aneurismi arteriolari polmonari[32].

Il coinvolgimento articolare, in particolare del ginocchio, può comportare una degenerazione cronica di tipo artrosico precoce[33].

La gravidanza nelle pazienti affette da SKT determina un aggravamento dei sintomi e potrebbe determinare un incremento del rischio trombo-embolico e di sanguinamento post-partum. E' pertanto necessaria una profilassi antitrombotica[34,35].

Nel caso di dolore cronico/deficit funzionale clinicamente rilevanti è indicato un supporto psicologico a causa del distress psico-sociale secondario[36]. Complicanze psichiatriche quali depressione e ansia correlate al dolore e alla gravità della malattia (impotenza funzionale) possono inficiare la qualità della vita in questi pazienti[37].

Non esiste un'aumentata prevalenza di neoplasie maligne embrionali nei pazienti affetti da SKT[38].

QUESITO 1

Quali sono le indagini strumentali necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti con clinica suggestiva per SKT?

Ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti che presentano reperti clinici suggestivi per SKT (malformazione capillare, ipertrofia, varicosità displasiche con interessamento di un arto inferiore) è opportuno indagare l'anatomia del circolo venoso superficiale e profondo.

L'esame Eco-color-Doppler rappresenta l'esame strumentale di prima scelta in quanto fornisce informazioni anatomiche ed emodinamiche, non è invasivo e gioca un ruolo fondamentale anche nella pianificazione dell'iter terapeutico.

L'esame Eco-color-Doppler è un esame operatore-dipendente: pertanto è auspicabile che venga effettuato da un operatore esperto nel contesto di un Centro di Riferimento per le Malformazioni Vascolari.

Qualora le informazioni fornite dalla diagnostica Eco-color-Doppler non fossero dirimenti è indicato procedere a completamento diagnostico con esami radiologici strumentali di secondo livello, in particolare la RMN con mdc.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 sono stati individuati in letteratura 2 revisioni narrative[12,17] e 1 case series[13] che descrivono pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay e che hanno definito che l'Eco-color-Doppler

dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente. Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti con clinica suggestiva per SKT è indicato eseguire l'Eco-color-Doppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico.

L'esame non è invasivo ed i danni derivanti da un incompleto inquadramento diagnostico della SKT sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti dall'esame diagnostico necessario per il corretto inquadramento. Inoltre l'esame ha una rilevanza significativa nella pianificazione dell'iter terapeutico.

L'impatto della diagnostica Eco-color-Doppler è accettabile per i pazienti e familiari.

La diagnostica Eco-color-Doppler dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti. Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con clinica suggestiva per SKT è indicato eseguire l'Eco-color-Doppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da SKT con dismetria degli arti inferiori è indicato un follow-up radiografico ai fini di una correzione precoce del difetto?

In presenza di dismetria degli arti inferiori funzionalmente rilevante è indicato un attento follow-up ortopedico, mediante radiografia comparativa degli arti inferiori, durante l'età evolutiva ai fini di una correzione precoce del difetto mediante epifisiodesi o altri interventi precoci correttivi, preferibili alla correzione tardiva della dismetria mediante intervento di Ilizarov.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 sono stati individuati in letteratura 3 case series[17,22,33] e 3 revisioni narrative[4, 18,20] che descrivono la necessità di eseguire un follow-up radiologico durante l'età evolutiva al fine di individuare precocemente le dismetrie degli arti nei pazienti con SKT. Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti affetti da SKT con dismetria degli arti inferiori è indicato eseguire un attento follow-up mediante studio radiografico comparativo durante l'età evolutiva al fine di individuare e trattare precocemente il difetto.

L'esame non è invasivo e l'individuazione precoce delle dismetrie degli arti permette di ottimizzare il timing di intervento. I danni del follow-up radiografico derivano dall'esposizione ai raggi X. L'esame radiologico è eseguibile anche in età pediatrica senza necessità di sedazione anestesiologica su tutto il territorio nazionale. L'impatto della diagnostica radiografica è accettabile per i pazienti e familiari.

La diagnosi tardiva della asimmetria degli arti comporterebbe una correzione tardiva e non ottimale del difetto per raggiunta maturità scheletrica.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti. Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In presenza di dismetria degli arti inferiori è indicato un attento follow-up ortopedico durante l'età evolutiva mediante Radiografia (RX) comparata periodica degli arti inferiori ai fini di una correzione precoce del difetto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 3

L'elastocompressione rappresenta una terapia conservativa efficace nella SKT?

La gestione conservativa nella SKT è mirata al trattamento dei sintomi, al contenimento dell'evoluzione peggiorativa spontanea ed alla prevenzione delle complicanze correlate all'ipertensione venosa distale.

L'elastocompressione rappresenta l'opzione di prima scelta nel trattamento conservativo dell'insufficienza venosa cronica e dell'ipertensione venosa distale.

Nell'età pediatrica è necessario il confezionamento dei presidi elastocompressivi su misura in base all'estensione della malformazione e con un progressivo adattamento dei tutori elastici alla crescita corporea del paziente.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 2 è stata individuata in letteratura 1 Review sistematica[16], che valuta il beneficio della terapia conservativa mediante elastocompressione in paziente con sindrome di Klippel-Trenaunay.

La review analizzata revisiona studi retrospettivi con basso livello di evidenza. Gli studi analizzati concordano sul beneficio della terapia conservativa. Gli esperti concordano nell'affermare i benefici della terapia conservativa: riduzione della coagulopatia cronica LIC, miglioramento dei sintomi, riduzione dell'edema e protezione dai traumatismi, prevenzione delle complicanze.

Il trattamento conservativo è esente da rischi significativi e viene ben tollerato dal paziente e dalla famiglia. Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias. Tuttavia sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura è emerso uno studio[39] interventistico prospettico, multicentrico e a braccio singolo in cui viene dimostrato che indossare un tutore elastocompressivo su misura da 30 mmHg riduce significativamente la circonferenza degli arti in pazienti con sindrome di Klippel Trenaunay in assenza di eventi avversi. Tale studio conferma le conclusioni precedenti, pur non modificando il livello di evidenza.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nonostante il basso livello di evidenze scientifiche, l'elastocompressione è indicata e rappresenta l'opzione di prima scelta per il contenimento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica nella SKT (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 4

È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)?

Il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia o scleroembolizzazione è efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letteratura 2 case series[19,30] che valutano l'efficacia del trattamento precoce delle vene displasiche nei paziente con Klippel-Trenaunay con chirurgia, scleroembolizzazione o laser EVLT nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche e della insufficienza venosa cronica distale. Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti affetti da SKT con varicosità displasiche degli arti inferiori il trattamento precoce è utile nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche e della insufficienza venosa cronica distale.

Il trattamento è invasivo per il paziente, tuttavia i benefici ottenuti in termini di prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze legate all'ipertensione venosa cronica distale sono superiori ai danni derivanti dal trattamento, che sono legati alle tecniche di ablazione chirurgica (emorragie, ematomi, infezioni di ferita chirurgica), di scleroembolizzazione (ulcere cutanee, tromboembolia polmonare), di EVLT (ustioni della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda).

Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente perché richiede ospedalizzazione e sedazione. Tuttavia è accettabile per il paziente ed i familiari. Entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi che potrebbero inficiare i risultati in termini di sicurezza ed efficacia.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

Uno studio retrospettivo monocentrico conferma che interventi personalizzati sul sistema venoso superficiale (mediante laser, radiofrequenza, MOCA, scleroterapia, stripping o varicectomie) e profondo (stenting iliofemorale, rilascio della vena poplitea, valvuloplastica) migliorano significativamente la sintomatologia dolorosa e la qualità di vita nei pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay[40]

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia, scleroembolizzazione o laser EVLT in quanto efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC) (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 5

La terapia ablativa endovenosa rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 5 sono stati individuati in letteratura 2 case series[24,26] che valutano l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità della terapia ablativa endovenosa mediante laser delle vene displasiche nei pazienti con Klippel-Trenaunay.

Le due case series analizzate sono coerenti nell'affermare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità del trattamento.

Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti affetti sa SKT con varici displasiche e clinica suggestiva il trattamento ablativo endovascolare è efficace nell'occludere le suddette angiodisplasie al fine di migliorare la sintomatologia. I danni derivanti dal trattamento posso essere i seguenti: ustioni della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda. Il tasso di complicanze del trattamento è talmente basso da rendere il rischio accettabile rispetto ai benefici apportati. Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente che richiede ospedalizzazione e sedazione.

Entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi che potrebbero inficiare i risultati in termini di sicurezza ed efficacia.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura sono emerse due case series[41,42] che riportano l'utilizzo della tecnica MOCA (ablazione endovenosa meccanochimica delle vene varicose) per il trattamento di varie forme di insufficienza venosa cronica in pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay. Secondo questi due recenti studi prospettici la MOCA rappresenta una tecnica promettente che offre un elevato tasso di successo con elevato profilo di sicurezza. Anche questi studi si riferiscono a piccoli campioni di pazienti, con follow-up di durata breve e in assenza di un comparatore. Tuttavia le due case series sono coerenti nel sostenere questa metodica, che può essere impiegata in alternativa o in associazione alle altre strategie terapeutiche disponibili.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT potrebbe essere indicato l'impiego della terapia ablativa endovenosa, mediante tecnica EVLT con laser a diodi 810 nm o mediante tecnica MOCA di ablazione endovenosa meccanochimica, in quanto queste rappresentano opzioni terapeutiche efficaci e sicure in associazione alle altre strategie terapeutiche disponibili (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia) (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 6

La gravidanza nelle pazienti affette da SKT determina un aggravamento dei sintomi e potrebbe determinare un incremento del rischio trombo-embolico e di sanguinamento post-partum. È necessaria una profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da SKT in gravidanza?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 6 sono stati individuati in letteratura 1 studio retrospettivo caso-controllo[35] e 1 studio osservazionale retrospettivo[34] che valutano il rischio trombo-embolico in gravidanza ed il rischio di sanguinamento post-partum nelle donne affette da SKT. Non vi è concordanza negli studi analizzati circa

l'aumentato rischio trombotico nelle pazienti con SKT in gravidanza e l'aumentato rischio di sanguinamento post-partum nelle stesse. Tuttavia seppur con un livello di evidenza basso è suggerita la terapia profilattica antitrombotica nelle pazienti gravide.

I benefici ottenuti in termini di prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze legate all'ipertensione venosa cronica distale sono superiori ai danni correlati con la profilassi anti-trombotica (ecchimosi e sanguinamenti minori, infezione del sito di inoculazione).

Entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi che potrebbero inficiare i risultati ottenuti.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nelle pazienti gravide affette da SKT potrebbe essere indicata una profilassi antitrombotica peri-partum (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

BIBLIOGRAFIA

1. Zwerink L, Praster R, van der Vleuten C. Prevalence and inventory of venous anatomical abnormalities in the arms of patients with combined capillary, venous and lymphatic malformations (Klippel-Trénaunay syndrome). Phlebology. 2021 Aug;36(7):549-554. doi: 10.1177/0268355521989873. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33499729.
2. Vahidnezhad, H., Youssefian, L., & Uitto, J. (2016). Klippel–Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). Experimental dermatology, 25 (1), 17-19.
3. Martinez-Lopez, A., Salvador-Rodriguez, L., Montero-Vilchez, T., Molina-Leyva, A., Tercedor-Sanchez, J., & Arias-Santiago, S. (2019). Vascular malformations syndromes: an update.Current opinion in pediatrics, 31(6), 747-753.
4. Brandigi, E., Torino, G., Messina, M., Molinaro, F., Mazzei, O., Matucci, T., & Gutiérrez, J. C. L. (2018). Combined capillary-venous-lymphatic malformations without overgrowth in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 6(2), 230-236.
5. Wang H, Lin W, Xie C, Yang W, Zhou J, Guo Z. Gastrointestinal involvement in Klippel-Trénaunay syndrome: pathophysiology, evaluation, and management. Orphanet J Rare Dis. 2023 Sep 12;18(1):288. doi: 10.1186/s13023-023-02857-5. PMID: 37700367; PMCID: PMC10496303
6. Lin W, Xie C, Wang H, Yang W, Wang P, Guo Z. Genitourinary involvement in Klippel-Trénaunay syndrome: pathophysiology, evaluation, and management. Front Surg. 2025 Sep 3;12:1532509. doi: 10.3389/fsurg.2025.1532509. PMID: 40969309; PMCID: PMC12442737.
7. John, P. R. (2019). Klippel-Trenaunay syndrome. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, 22(4), 100634.
8. Covington TN, Anderson KR, Tollefson MM, Guerin JB, Brinjikji W. Intracranial and extracranial vascular manifestations of patients with a clinical diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome.

Neuroradiology. 2021 Mar;63(3):409-415. doi: 10.1007/s00234-020-02560-3. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064164.
9. Larson A, Covington T, Anderson K, Tollefson M, Lanzino G, Brinjikji W. Spinal Neurovascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome: A Single Center Study. Neurosurgery. 2021 Feb 16;88(3):515-522. doi: 10.1093/neuros/nyaa457. PMID: 33073841
10. Palermo M, Olivi A, Sturiale CL. High-Flow and Low-Flow Cerebrovascular Malformations Syndromes Associated With Klippel-Trénaunay and Parkes-Weber Syndromes. A Systematic Review. Pediatr Neurol. 2025 Dec;173:79-87. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.09.007. Epub 2025 Sep 16. PMID: 41061326.
11. Johnson, C. M., & Navarro, O. M. (2017). Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Pediatric Radiology, 47(9), 1196-1208.
12. Razek, A. A. K. A. (2019). Imaging findings of Klippel-Trenaunay syndrome. Journal of Computer Assisted Tomography, 43(5), 786-792.
13. Alwalid, O., Makamure, J., Cheng, Q. G., Wu, W. J., Yang, C., Samran, E., ... & Liang, H. M. (2018). Radiological aspect of Klippel-Trenaunay syndrome: a case series with review of literature. Current Medical Science, 38(5), 925-931.
14. Cardarelli-Leite L, Velloni FG, Salvadori PS, Lemos MD, D'Ippolito G. Abdominal vascular syndromes: characteristic imaging findings. Radiol Bras. 2016, Jul/Ago;49(4):257–263
15. Moneghini, L., Tosi, D., Graziani, D., Caretti, A., Colletti, G., Baraldini, V., ... & Bulfamante, G. P. (2020). CD10 and CD34 as markers in vascular malformations with PIK3CA and TEK mutations: Immunohistochemical Profile in Vascular Anomalies.Human Pathology.
16. Langbroek, G. B., Horbach, S. E., van der Vleuten, C. J., Ubbink, D. T., & van der Horst, C. M. (2018). Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. Phlebology, 33(1), 5-13
17. Schoch, J. J., Nguyen, H., Schoch, B. S., Anderson, K. R., Stans, A. A., Driscoll, D., & Tollefson, M. (2019). Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. Journal of children's orthopaedics, 13(5), 457-462.
18. Wang, S. K., Drucker, N. A., Gupta, A. K., Marshalleck, F. E., & Dalsing, M. C. (2017). Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 5(4), 587-595.
19. Malgor, R. D., Gloviczki, P., Fahrni, J., Kalra, M., Duncan, A. A., Oderich, G. S., ... & Driscoll, D. (2016). Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel–Trenaunay syndrome. Phlebology, 31(3), 209-215.
20. Ishikawa, K., Yamamoto, Y., Funayama, E., Furukawa, H., & Sasaki, S. (2019). Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel–Trenaunay Syndrome. Advances in Wound Care, 8(6), 246-255.
21. Baraldini, V., Coletti, M., Cipolat, L., Santuari, D., & Vercellio, G. (2002). Early surgical management of Klippel-Trenaunay syndrome in childhood can prevent long-term haemodynamic effects of distal venous hypertension. Journal of pediatric surgery, 37(2), 232-235.
22. Sung, H. M., Chung, H. Y., Lee, S. J., Lee, J. M., Huh, S., Lee, J. W., ... & Cho, B. C. (2015). Clinical experience of the Klippel-Trenaunay syndrome. Archives of plastic surgery, 42(5), 552.
23. Maclellan, R. A., Chaudry, G., & Greene, A. K. (2016). Combined lymphedema and capillary malformation of the lower extremity. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open,4(2).
24. Patel, P. A., Barnacle, A. M., Stuart, S., Amaral, J. G., & John, P. R. (2017). Endovenous laser ablation therapy in children: applications and outcomes. Pediatric Radiology, 47(10), 1353-1363
25. Fereydooni, A., & Nassiri, N. (2020). Evaluation and management of the lateral marginal vein in Klippel-Trénaunay and other PIK3CA-related overgrowth syndromes. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.
26. Bittles, M., Jodeh, D. S., Mayer, J. L., Gallant, M., & Rottgers, S. A. (2019). Laser ablation of embryonic veins in children.Pediatrics International, 61(4), 358-363.
27. Van der Vleuten CJM, Zwerink LGJM, Klappe EM, de Jong EMGJ, Te Loo DMWM. Is there a place for prophylaxis with DOACs in Klippel-Trenaunay syndrome and other low-flow vascular malformations with intravascular coagulopathy and thromboembolic events? Thromb Res. 2022 May;213:30-33. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.004. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35278888.

28. Bertino, F., Braithwaite, K. A., Hawkins, C. M., Gill, A. E., Briones, M. A., Swerdlin, R., & Milla, S. S. (2019). Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies.Radiographics, 39(2), 491-515.
29. Seferian, A., Jaïs, X., Savale, L., Jevnikar, M., Ghigna, M. R., Weatherald, J., ... & Humbert, M. (2019). Klippel-Trenaunay syndrome as a rare cause of chronic thromboemboembolic pulmonary hypertension. Respiratory medicine and research, 76, 48-53.
30. Reis III, J., Alomari, A. I., Trenor III, C. C., Adams, D. M., Fishman, S. J., Spencer, S. A., ... & Chaudry, G. (2018). Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 6(4), 511-516.
31. Anderson KR, Nguyen H, Schoch JJ, Lohse CM, Driscoll DJ, Tollefson MM. Skin-Related complications of Klippel-Trenaunay Syndrome: a retrospective review of 410 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):517-522. doi: 10.1111/jdv.16999. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33070382.
32. Hammer, M. M., & Miller Jr, W. T. (2017). Thoracic manifestations of Klippel-Trenaunay syndrome. Journal of Thoracic Imaging, 32(3), W5-W6.
33. Labott, J. R., Wyles, C. C., Houdek, M. T., Tollefson, M. M., Driscoll, D. J., Shaughnessy, W. J., & Sierra, R. J. (2019). Total knee arthroplasty is safe and successful in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. The Journal of arthroplasty, 34(4), 682-685.
34. Horbach, S. E., Lokhorst, M. M., Oduber, C. E., Middeldorp, S., van der Post, J. A., & van der Horst, C. M. (2017). Complications of pregnancy and labour in women with Klippel–Trénaunay syndrome: a nationwide cross-sectional study. BJOG: An International Jurnal of Obstetrics & Gynecology, 124 (11), 1780-1788
35. Marvin, E. K., Schoch, J. J., Nguyen, H., Anderson, K. R., Driscoll, D. J., Rose, C. H., ... & Tollefson, M. M. (2019). Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology, 81(6), 1277-1282.
36. Harvey, J. A., Nguyen, H., Anderson, K. R., Schoch, J. J., Bendel, E. C., Driscoll, D. J., ... & Tollefson, M. M. (2018). Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology, 79(5), 899-903.
37. Nguyen, H. L., Bonadurer, G. F., & Tollefson, M. M. (2018). Vascular malformations and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. JAMA dermatology,154(6), 661-669.
38. Blatt, J., Finger, M., Price, V., Crary, S. E., Pandya, A., & Adams, D. M. (2019). Cancer Risk in Klippel–Trenaunay Syndrome. Lymphatic Research and Biology, 17(6), 630-636.
39. Noguchi M, Akita S, Nagai F, Nomura T, Morishita T, Yuzuriha S. A Multi-Institutional Study on the Efficacy and Safety of Wearing a Custom-Made Compression Elastic Garment for 6 Months for Klippel-Trenaunay Syndrome with Venous Malformation. J Clin Med. 2025 Jul 7;14(13):4808. doi: 10.3390/jcm14134808. PMID: 40649181; PMCID: PMC12250998.
40. Saleem T, Luke C, Raju S. Options in the treatment of superficial and deep venous disease in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022 Nov;10(6):1343-1351.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.04.020. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35779829.
41. Lambert G, Teplisky D, Cabezas M, Szhafir I, Silva M, Garriga M, Oliva A, Sierre S. Mechanochemical Endovenous Ablation of Varicose Veins in Pediatric Patients with Klippel-Trénaunay Syndrome: Feasibility, Safety, and Initial Results. J Vasc Interv Radiol. 2021 Jan;32(1):80-86. doi: 10.1016/j.jvir.2020.08.019. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33139184.
42. Terlecki P, Terlecki K, Przywara S, Iłżecki M, Toborek M, Pietura R, Maga P, Maga M, Zubilewicz T. Klippel-Trenaunay Syndrome: Employment of a New Endovascular Treatment Technique-Mechanochemical Ablation Using the Flebogrif System. J Clin Med. 2022 Sep 6;11(18):5255. doi: 10.3390/jcm11185255. PMID: 36142903; PMCID: PMC9503983.

2.A CLOVES

DEFINIZIONE

Acronimo di **C**ongenital **L**ipomatous asymmetric **O**vergrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous and combined **V**ascular malformations, **E**pidermal naevi, **S**coliosis/**S**keletal and **S**pinal anomalies.

EPIDEMIOLOGIA

Ignota. Compresa nell'elenco ministeriale delle malattie rare con il codice RNG142 (altre sindromi malformative congenite gravi ed invalidanti dei vasi periferici).

EZIOLOGIA

La sindrome CLOVES appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti, a mosaico, nel gene *PIK3CA*(3)

QUADRO CLINICO

Distribuzione a mosaico delle lesioni, iperaccrescimento asimmetrico con anomalie scheletriche. Presenza di iperaccrescimento del tessuto adiposo (lipomi) a livello, più frequentemente, della parete toracica e/o addominale. I lipomi possono estendersi all'inguine, al retroperitoneo ed al mediastino. È piuttosto comune il nevo epidermico. Si possono associare anomalie dei visceri e del sistema nervoso centrale. I pazienti con la sindrome di CLOVES manifestano un'ampia varietà di anomalie vascolari: più frequentemente anomalie a basso flusso (capillari, venose e linfatiche) e meno frequentemente ad alto flusso (malformazioni arterovenose in regione paraspinale o in adiacenza alle masse lipomatose). Le malformazioni linfatiche possono essere microcistiche, macrocistiche o combinate e frequentemente si localizzano in adiacenza alle masse lipomatose del tronco o dell'addome(1,2,6).

Altre anomalie associate(1,2,6,9):

- Muscoloscheletriche: iperaccrescimento asimmetrico delle estremità (mani e piedi) Anomalie delle estremità: macrodattilia, polidattilia, sandal gap, sindattilia.

Petto escavato e scoliosi progressiva

- Anomalie dei visceri: ipoplasia/agenesia renale, cisti renali, idroureteronefrosi, tumore di Wilms, lesioni spleniche

- Anomalie neurologiche: malformazioni arterovenose spinali o paraspinali; spina bifida, ipoplasia o agenesia del corpo calloso, emimegalencefalia, polimicrogiria, difetti della migrazione neuronale

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene *PIK3CA*(6).

La diagnostica strumentale si avvale dei seguenti esami di imaging (6):

-risonanza magnetica cerebrale e midollare per l'inquadramento delle anomalie cerebrali e spinali

- angioRMN midollare per lo studio delle malformazioni arterovenose

- RMN, tomografia computerizzata, eco-color-Doppler per l'inquadramento e la caratterizzazione delle malformazioni vascolari

- ecografia addome per l'identificazione di anomalie viscerali

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare

Valutazione del chirurgo vascolare per la caratterizzazione delle malformazioni vascolari

Valutazione ortopedica per l'inquadramento delle anomalie muscoloscheletriche

Valutazione dermatologica per l'identificazione delle anomalie cutanee

Valutazione neurologica/neuropsichiatrica in caso di ritardo psicomotorio e/o anomalie cerebrali

TRATTAMENTO

La complessità clinica della sindrome di CLOVES richiede un follow-up multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti: chirurgo vascolare, pediatra, ortopedico, chirurgo plastico, neurologo/neuropsichiatra infantile, dermatologo, nefrologo, neuroradiologo, neurochirurgo ed altri specialisti in base alle necessità cliniche.

I trattamenti sono conservativi, riabilitativi e chirurgici. L'approccio chirurgico è previsto per l'asportazione di lipomi e delle malformazioni linfatiche (eventuale scleroterapia delle forme macrocistiche), per la correzione delle anomalie delle mani e piedi, dell'asimmetria degli arti inferiori e l'embolizzazione delle MAV spinali.

La scoliosi progressiva potrebbe richiedere un approccio chirurgico (6).

È indicato il supporto psicologico per il paziente e la famiglia

È indicata la valutazione ematologica per la definizione del rischiotromboembolico (4).

Sono attualmente in sperimentazione alcune terapie farmacogenetiche target, somministrate attualmente off-label o nell'ambito di trial internazionali multicentrici: in particolare vengono impiegati un inibitore del pathway PIK3-AKT-mTOR (Sirolimus) e un inibitore specifico sub unità PIK3 di PIK3CA (Alpelisib) (5,8,10,12,13,14). Si rimanda al paragrafo sulla terapia farmaco-genetica nelle PROS.

QUESITO 1

Esiste un'aumentata incidenza di neoplasia embrionale quale il tumore di Wilms nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 1 è stato analizzato il research article[7]

Lo studio retrospettivo condotto presso il Children Hospital di Boston su 122 pazienti affetti da sindrome di CLOVES ha evidenziato un'incidenza del tumore di Wilms (WT) pari al 3.3%, incidenza più alta rispetto alla popolazione generale (1/10.000; $p<0.001$). Gli autori raccomandano l'esecuzione periodica (trimestrale) di ecografia addome dalla nascita sino a 7 anni di vita (maggior beneficio sotto ai 3 anni). Tale esame permette l'identificazione ed il trattamento precoce del tumore di Wilms senza indurre eventi avversi. Si tratta di un esame strumentale accettabile per i pazienti, poiché non invasivo, sebbene sia necessaria la compliance familiare per la frequenza di esecuzione nei primi anni di vita.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES è indicato uno screening ecografico addominale periodico per l'identificazione precoce dell'insorgenza di tumore di Wilms dalla nascita sino ai 7 anni di vita (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Sapp, J.C., Turner, J.T., van de Kamp, J.M., van Dijk, F.S., Lowry, R.B., and Biesecker, L.G. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. 2007; Am. J. Med. Genet. A. 143A, 2944–2958
2. Alomari, A.I. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: A descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. Clin. Dysmorphol 2009; 18, 1–7
3. Martinez-Lopez A., Blasco-Morente G., Perez-Lopez I., Herrera-Garcia J.D., Luque-Valenzuela M., Sanchez-Cano D., Lopez-Gutierrez J.C., Ruiz-Villaverde R., Tercedor-Sanchez J. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowthspectrum (PROS). Clin Genet 2017: 91: 14–21
4. Kim M. Keppler-Noreuil, Jay Lozier, Neal Oden, Anjali Taneja, Jasmine Burton-Akright, Julie C. Sapp, Leslie G. Biesecker. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. Am J Med Genet. 2019;181C:571–581
5. Venot, Q., Blanc, T., Rabia, S. H., Berteloot, L., Ladraa, S., Duong, J. P., ... &Sarnacki, S. (2018). Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. Nature,558(7711), 540-546.
6. Mirzaa, G., Conway, R., Graham Jr, J. M., & Dobyns, W. B. (2013). PIK3CA-related segmental overgrowth. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle.
7. Caitlin M Peterman et al. "Sonographic Screening for Wilms Tumor in Children With CLOVES Syndrome**".** Pediatric Blood & Cancer, 2017
8. Gemma Garreta Fontelles, Júlia Pardo Pastor, Carme Grande Moreillo. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the PIK3CA-related overgrowth syndrome spectrum. Br J ClinPharmacol. 2022;88:3891–3895
9. EmelÖztürkDurmaz, Deniz Demircioğlu, PınarYalınayDikmen, YaseminAlanay, Ahmet Alanay, CüyanDemirkesen, Fatma Tokat, ErcanKaraarslan.A Review on Cutaneous and Musculoskeletal Manifestations of CLOVES Syndrome. Clinical, Cosmetic and InvestigationalDermatology 2022:15
10. Angelica Pagliazzi, Teresa Oranges, Giovanna Traficante, Chiara Trapani,Flavio Facchini, Alessandra Martin, Alessandro Semeraro, Anna Perrone,Cesare Filippeschi and Sabrina Giglio. PIK3CA-Related OvergrowthSpectrum From Diagnosis toTargeted Therapy: A Case of CLOVES Syndrome Treated With Alpelisib. Frontiers in PediatricsSeptember 2021, Volume 9,Article 732836
11. Joe¨ lle St-Pierre, MD, PhD1, Anirudh Mirakhur, MD2, and Nauzer Forbes, MD, MSc, FASGE Gastrointestinal Manifestations of CLOVES Syndrome. ACG Case Rep J 2023;10:e01050
12. Katarina Nadjkovic, PharmD and Kevin Lonabaugh, PharmD. Alpelisib: A Novel Agent for PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. J PediatrPharmacolTher2023 Vol. 28 No. 7
13. Gabriel Morin, Ilaria Galasso& Guillaume Canaud. Vascular malformations: from genetics to therapeutics. EMBO Molecular Medicine Volume 18 | January 2026 | 1 – 21
14. Elissa R. Engel, Adrienne Hammill,Denise Adams,Roderic J. Phillips, Michael Jeng,Megha M. Tollefson,Ionela Iacobas,Deborah Schiff,Shoshana Greenberger,Michael Kelly,Ilona Frieden,Nibal Zaghloul,Beth Drolet,Amy Geddis,Dov Goldenberg,Kiersten Ricci. Response to sirolimus in capillary lymphatic venous malformations and associated syndromes: Impact on symptomatology, quality of life, and radiographic response. Pediatr Blood Cancer. 2023;70:e30215.

3.A CLAPO

DEFINIZIONE

Acronimo di Capillary Malformation of the Lower Lip, Lymphatic Malformation of the Face and Neck,

Asymmetry and Partial/generalized Overgrowth (1). Condizione di recente identificazione.

EPIDEMIOLOGIA

Ignota.

EZIOLOGIA

Appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti a mosaico nel gene PIK3CA (2).

QUADRO CLINICO

Caratterizzata da malformazione capillare limitata al labbro inferiore associata ad ipertrofia progressiva dello stesso (macrocheilia) nella totalità dei pazienti, malformazione linfatica al volto o alla lingua, più raramente agli arti inferiori. Le malformazioni venose, pur non essendo caratteristica principale della condizione, sono piuttosto frequenti. Presenza di asimmetria e parziale o totale ipertrofia di un segmento corporeo non correlata con la malformazione vascolare. Non è associata a disabilità intellettiva (1,2).

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene PIK3CA (2,3).

La diagnostica strumentale si avvale di risonanza magnetica e tomografia computerizzata maxillo facciale ed eco-color-Doppler per l'identificazione e caratterizzazione delle malformazioni vascolari. Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Il trattamento è chirurgico con plastica labiale, trattamento chirurgico e/o sclerosante della componente linfatico-venosa (4). È attualmente in sperimentazione la terapia farmacologica off-label con inibitore del pathway PIK3-AKT-mTOR (Sirolimus) (5,6,7).

Il follow up viene effettuato da equipe multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. Lopez-Gutierrez, J. C., Lapunzina, P.Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association. Am. J. Med. Genet. 146A: 2583-2588, 2008
2. Rodriguez-Laguna, L., Ibañez, K., Gordo, G., Garcia-Minaur, S., Santos-Simarro, F., Agra, N., ... & Gonzalez-Pecellín, H. (2018). CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype. Genetics in Medicine, 20(8), 882-889.
3. Marta Ivars et al.; Clinical overlap between CLAPO syndrome and macrocephaly-capillary malformation syndrome. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). 2020.

4. Mindy X. Wang et. al.; VascularAnomalySyndromes in the ISSVA Classification System: Imaging Findings and Role of InterventionalRadiology in Management.RG treatment and management updates, 2022, 1598-1620.
5. María R. González-Hermosa et al.; CLAPO syndrome:Effectiveresponse to treatment with oralrapamycin. Dermatologic Therapy. 2019;32: e12991.
6. Andrea Diociaiuti et al.; VascularBirthmarksas a Clue forComplex and SyndromicVascularAnomalies. Frontiers in pediatrics. 2021.
7. Noah Hewitt et al.; CLAPO syndrome: A case report emphasizing diagnosis and treatment options. JAAD case reports, June 2025.

4.A – FAVA

DEFINIZIONE

Malformazione vascolare complessa, intramuscolare ed extra-fasciale, descritta da alcuni anni [1] ed inserita nel gruppo delle anomalie vascolari correlate alla mutazione somatica del gene PIK3CA (PROS) [2].

EPIDEMIOLOGIA

Rara, ad insorgenza prevalentemente in età adolescenziale, più comune nel sesso femminile.

EZIOPATOGENESI

La mutazione somatica del gene PIK3CA è stata riconosciuta come mutazione associata alla FAVA [2; 3]. Tuttavia non sempre la mutazione risiede nel gene PIK3CA [4], ma può trovarsi anche in altri geni della stessa via come, per esempio, nel gene mTOR [5].

QUADRO CLINICO

Interessa più frequentemente gli arti inferiori, in particolare il muscolo gastrocnemio, ma può interessare anche i muscoli dei piedi, delle cosce e del tronco. Il coinvolgimento cutaneo è assente o minimale [6]. Di recente è stata segnalata una casistica in cui era limitata agli arti superiori [7]. Può determinare una sintomatologia complessa comprendente dolore persistente, malessere, impedimento funzionale e contratture legate alla presenza di malformazioni vascolari di tipo venoso o venoso/linfatico, associate ad ipertrofia del tessuto adiposo e fibroso intramuscolare, talora con focolai di infiltrato linfo-plasmacellulare. La cute, quando interessata, presenta malformazioni soprattutto di tipo venoso e linfatico [8].

DIAGNOSI

L'ecografia, seppure utile come esame di primo approccio, ha limiti nell'identificazione delle anomalie vascolari complesse, mentre la RMN rappresenta lo strumento di maggiore accuratezza diagnostica [6,9]. L'ecografia permette comunque la diagnosi differenziale tra FAVA ed emangioma simil-capillare intramuscolare [10]; inoltre l'uso degli ultrasuoni associati alla "machine learning" potrebbe permettere la diagnosi differenziale con le malformazioni venose intramuscolari [11]. La venografia intra-lesionale viene eseguita in occasione di procedure interventistiche per trattamento sclerosante.

In alcuni casi la diagnosi differenziale si pone con i tumori muscolari benigni correlati alla mutazione PTEN nella sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba o nella sindrome di Cowden: in tali casi l'esame istologico su agobiopsia potrebbe essere indicato [8].

TRATTAMENTO

Il trattamento convenzionale include un approccio conservativo, sclerosante, o chirurgico. La scleroterapia rappresenta spesso il primo approccio terapeutico, ma è frequentemente fallimentare. La chirurgia radicale può essere risolutiva in modo definitivo, ma spesso è eccessivamente demolitiva [9]. Nel corso degli ultimi anni sono state proposte differenti trattamenti finalizzati prevalentemente a ridurre la sintomatologia o limitare l'aspetto demolitivo. La dissezione microchirurgica [12] e la chirurgia endoscopica [13, 14] si sono dimostrate tecniche minimamente invasive, efficaci e sicure in bambini affetti da FAVA. Con questo tipo di

approccio è stato riportato successo sul dolore e sul movimento articolare [15] e ad una più rapida riabilitazione rispetto a quanto si ottiene con la chirurgia convenzionale. In circa la metà dei casi però è stato comunque necessario passare alla resezione chirurgica per la profondità della lesione [16]. La crio-ablazione percutanea [17], l'ablazione a microonde guidata da ultrasuoni [18], l'ablazione a radiofrequenza con la tecnica "moving shot" [19]e la chemoembolizzazione arteriosa trans-catetere (pTACE) [20] rappresentano nuovi approcci terapeutici mini-invasivi alternativi soprattutto per il trattamento del dolore. La crioablazione viene proposta anche per le lesioni discrete senza contratture o quando la resezione chirurgica risulti difficile [21]. La terapia sistemica con Sirolimus è stata impiegata di recente con successo in diversi casi [22, 23] ed è stata proposta (assieme all'Alpelisib) nel trattamento del dolore neuropatico post-operatorio e nelle lesioni non resecabili [14].

È stato infine proposto sia a scopo diagnostico sia per fini terapeutici l'uso di olio di semi di papavero etiodizzato in bambini, adolescenti e adulti senza il riscontro di eventi avversi a tale sostanza [24].

BIBLIOGRAFIA

1. Alomari AI, Spencer SA, Arnold RW et al - Fibro-adipose vascular anomaly: clinical-radiologic-pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity. - J Pediatr Orthop. 2014 34:109–117
2. Valerie L. Luks, Nolan Kamitaki, Matthew P. Vivero, et al- Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA- J Pediatr. 2015 April; 166(4): 1048–54.e1-5. .
3. Shuang Xue, Qiuyu Liu, Yuewu Zhao, Lingfei Kong, Fangfang Fu, Yubin Gong, Xiaonan Guo, Changxian Dong, Meiyun Wang - Fibroadipose vascular anomaly: a clinicopathological study of 75 cases- Histopathology - 2023 Aug;83(2):286-297. doi: 10.1111/his.14923. Epub 2023 Apr 26.
4. Fei Xiong, Cai-Jun Jin, Shi-Qi Wang, Hai-Yan Zhong, Miao Zheng, Ming-Li Zou, Qian Wang and Si-Ming Yuan, - Clinicopathological Characteristics, Gene Mutations, and Treatment of Fibro-adipose Vascular Anomaly-Ann Plast Surg 2025;94: 581–588
5. Hori Katsutoshi Hirose, Michio Ozeki, Kenji Hata, Daisuke Motooka, Shinichiro Tahara, Takahiro Matsui, Masaharu Kohara, Hiroki Higashihara, Yusuke Ono, Kaishu Tanaka, Satoru Toyosawa and Eiichi Morii Yumiko – Correction to: PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibro adipose vascular anomaly (FAVA) -Diagnostic Pathology (2022) 17:19 https://doi.org/10.1186/s13000-022-01199-3
6. F. Bertino, Kiery A. Braithwaite, C. Matthew Hawkins, et al.- Congenital Limb Overgrowth Syndromes Associated with Vascular Anomalies- RadioGraphics 2019; 39:491–515
7. Kevin Cheung, Amir H. Taghinia, Ravi F. Sood, et al.- Fibroadipose Vascular Anomaly in the Upper Extremity: A Distinct Entity With Characteristic Clinical, Radiological, and Histopathological Findings (J Hand Surg Am. 2020;45(1):68.e1-e13
8. Mohammad Amarneh, Raja Shaikh- Clinical and imaging features in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA) Pediatric Radiology (2020) 50:380–387 Craig M. Johnson & Oscar M. Navarro-Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations - Pediatr Radiol (2017) 47:1196–1208 DOI 10.1007/s00247-017-3906-x
9. Stillo F, Ruggiero F, De Fiores A, Compagna R, Amato B. Hybrid treatment of fibroadipose vascular anomaly: A case report – Open Medicine 2020; 15; 890-897
10. Wen-Jia Hu, Hai-Ting Li, Zhi-Na Fan, Yu-Bin Gong, Xiao-Nan Guo, Chang-Xian Dong, Pan-Hong Fan, Xiao Yang and Gang Wu - Summary of the application value of ultrasound imaging features in the clinical differential diagnosis of intramuscular capillary-type hemangioma and fibro-adipose vascular anomaly - Front Oncol. 2023 Dec 6:13:1256667. doi: 10.3389/fonc.2023. 1256667 eCollection 2023.
11. Wen-Jia Hu, Gang Wu, Jian-Jun Yuan, Bing-Xin Ma, Yu-Han Liu, Xiao-Nan Guo, Chang-Xian Dong, Hong Kang, Xiao Yang, Jian-Chu Li- Differentiation Between Fibro-Adipose Vascular Anomaly and Intramuscular Venous Malformation Using Grey-Scale Ultrasound-Based Radiomics and Machine Learning- Ultrason Imaging . 2025 Nov;47(6):223-231. doi: 10.1177/01617346251342608. Epub 2025 Aug 13
12. Horan KMH, Beijnen UEA, Upton J, Taghinia H. – Microsurical Resection of Vascular Malformation of the Upper Extremity - Plast Reconstr Surg Glob Open. 2023 May 10;11(5):e4974. doi: 10.1097/GOX.0000000000004974. eCollection 2023 May.PMID: 37180988
13. Wang H, Xie C, Lin W, Zhou J, Yang W, Guo Z. – Endoscopic Resection for Vascular Anomalies in Children: A New Standard.- Ann Surg. 2023 Oct 1;278(4):e870-e875. doi:

10.1097/SLA.0000000000005832. Epub 2023 Feb 24.PMID: 36825502
14. Huaijie Wang 1, Chong Xie 1, Weilong Lin 1, Peihua Wang 1, Weijia Yang 1, Zhengtuan Guo 2- Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA) - diagnosis, staging and management-Orphanet J Rare Dis. 2023 Nov 7;18(1):347. doi: 10.1186/s13023-023-02961-6.
15. Chong Xie, Huaijie Wang, Zhengtuan Guo, Weilong Lin, Peihua Wang, and Weijia Yang, - Soft Tissue Endoscopy—A New Spectrum of Endoscopic Surgery- JOURNAL OF LAPAROENDOSCOPIC & ADVANCED SURGICAL TECHNIQUES Volume 35, Number 11, 2025, DOI: 10.1177/10926429251393109
16. Chong Xie, Huaijie Wang, Weilong Lin,· Weijia Yang- A Novel Endoscopic Approach to Fibroadipose Vascular Anomaly -J Pediatr Surg . 2025 Feb;60(2):162064. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.162064. Epub 2024 Nov 13
17. Raja Shaikh, Ahmad I. Alomari, Cindy L. Kerr, Patricia Mille, Samantha A. Spencer- Cryoablation in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): a minimally invasive treatment option Pediatr Radiol (2016) 46:1179–1186
18. Shuting Huang, Fenglin Xu, Xin Li, Hongxia Zhang, Jingyu Chen, Zhenzhen Zhao, Jun Zhang, Liang Peng, Xiangru Kong - Efficacy of ultrasound-guided microwave ablation for vascular malformations in children- J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2025 Jul;13(4):102240. doi: 10.1016/ j.jvsv.2025.102240. Epub 2025 Mar 25
19. Peter B. Sporns, Marios Psychogios, Kristine Blackham, Christoph Zech, Moritz Wildgruber and Martin Takes- Ultrasonography-guided radiofrequency ablation of vascular malformations-The moving shot technique - Front Med (Lausanne. 2024 Jan 12:10:1345904. doi: 10.3389/ fmed.2023. 1345904. eCollection 2023.
20. Liang Wang, Jie Zhou1 , Dan Song, Lei Guo*- Precision TACE can be used as a minimally invasive treatment to relieve FAVA symptoms- Asian J Surg. 2023 Nov;46(11):4907-4908.doi: 10.1016/j.asjsur.2023.05.175. Epub 2023 Jun 14
21. C Lipede, D Nikkhah, R Ashton, G Murphy, AM Barnacle, PA Patel, GD Smith, DM Eastwood, B Sivakumar- Management of Fibro-adipose Vascular Anomalies (FAVA) in Paediatric Practice- JPRAS Open 29 (2021) 71–81
22. Erickson J, McAuliffe W, Blennerhassett L, Halbert A. Fibroadipose vascular anomaly treated with sirolimus: successful outcome in two patients. Pediatr Dermatol 2017;34(6):e317–e320
23. Zuopeng Wang, Hanlei Yan, Yingjing Ding, Ying Gong, Yangyang Ma, Wei Yao, Kai Li- Successful Treatment of Fibro-Adipose Vascular Requisiti dc with Sirolimus -J Pediatr Surg . 2023 Jul;58(7):1337-1341. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.01.063. Epub 2023 Feb 15
24. Robert K Clemens, Tim Sebastian, Cindy Kerr, Ahmad I Alomari – Clinical Uses and Short-Term Safety Profile of Ethiodized Poppy Seed Oil Contrast Agent in the Diagnosis and Treatment of Vascular Anomalies and Tumors - Diagnostics (Basel) . 2021 Sep 27;11(10):1776. doi: 10.3390/diagnostics11101776.

5.A MALFORMAZIONE CAPILLARE DIFFUSA CON IPERTROFIA (DCMO)

DEFINIZIONE

Acronimo di **D**iffuse **C**apillary **M**alformation with **O**vergrowth (1). Condizione di recente identificazione.

EPIDEMIOLOGIA

Ignota.

EZIOLOGIA

Appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti, a mosaico, nel gene *PIK3CA*(1).

QUADRO CLINICO

Malformazione capillare reticolare diffusa ed estesa, associata ad iperaccrescimento di un arto o dell'intero emisoma. Le malformazioni capillari si localizzano più comunemente al tronco ed alle estremità. Possono essere presenti anomalie delle mani e dei piedi (sindattilia, macrodattilia, sandal gap) (1,2,3).

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene *PIK3CA*(1,4).

La diagnostica strumentale si avvale di eco-color-Doppler per l'identificazione e caratterizzazione delle malformazioni vascolari.

Valutazione radiologica degli arti inferiori (3).

Eventuale RMN per lo studio delle sedi con iperaccrescimento.

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Terapia conservativa, Dye laser pulsato su malformazione capillare. Monitoraggio ortopedico della dismetria degli arti inferiori (3).

Tali trattamenti prevedono un Follow-up multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti: pediatra, chirurgo vascolare, ortopedico.

BIBLIOGRAFIA

1. Goss, J. A., Konczyk, D. J., Smits, P., Sudduth, C. L., Bischoff, J., Liang, M. G., & Greene, A. K. (2020). Diffuse capillary malformation with overgrowth contains somatic PIK3CA variants. Clinical Genetics, 97(5), 736-740.
2. Andrea Diociaiuti et al.; Clinical and Molecular Spectrum of Sporadic Vascular Malformations: A Single-Center Study. Biomedicines 2022, 10, 1460.

3. Liu, K. X., Prajapati, V. H., Liang, M. G., Mulliken, J. B., & Lee, M. S. (2018). A cross-sectional survey of long-term outcomes for patients with diffuse capillary malformation with overgrowth. Journal of the American Academy of Dermatology, 78(5), 1023-1025.
4. Andrea Diociaiuti et al.; Vascular Birthmarks as a Clue for Complex and Syndromic Vascular Anomalies.Frontiers in Pediatrics. 2021.

6.A MACROCEFALIA – MALFORMAZIONE CAPILLARE (M-CAP)

DEFINIZIONE

Acronimo di **M**egalencephaly- **Cap**illary Malformation syndrome (1)

EPIDEMIOLOGIA

Ignota.

EZIOLOGIA

Appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti a mosaico nel gene *PIK3CA* (1).

QUADRO CLINICO

Definita da tre caratteristiche principali (1):

1. megalencefalia o emimegalencefalia congenita associata a sintomatologia neurologica (ipotonia, epilessia, disabilità intellettiva moderata/severa)
2. malformazione capillare cutanea, più frequentemente al volto, o diffusa
3. iperaccrescimento segmentale o generalizzato

Alla megalencefalia si può associare malformazione della corteccia cerebrale (polimicrogiria), ventricolomegalia, ectopia delle tonsille cerebellari ed ispessimento del corpo calloso.

Possono essere inoltre presenti anomalie delle dita (polidattilia, sindattilia) e displasia del tessuto connettivo (iperelasticità cutanea, iperlassità articolare, consistenza soffice della cute e del sottocute).

L'iperaccrescimento può coinvolgere il tessuto osseo degli arti inferiori con conseguente dismetria.

Una minoranza di pazienti presenta malformazioni cardiache (1).

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene *PIK3CA* (1).

La diagnostica strumentale si avvale di risonanza magnetica cerebrale e midollare, tomografia computerizzata cerebrale e cranio-facciale per l'inquadramento delle anomalie cerebrali.

L'eco-color-Doppler per l'identificazione e caratterizzazione delle malformazioni vascolari.

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

È indicato follow-up ortopedico delle asimmetrie somatiche. Sono inoltre indicati uno screening cardiologico mediante Elettrocardiogramma ed Ecocardiocolordoppler per la ricerca di malformazioni cardiache associate e screening ecografico addominale periodico per il rischio oncologico (1).

TRATTAMENTO

Terapia conservativa.

Il follow-up è multidisciplinare con coinvolgimento di diversi specialisti: chirurgo vascolare, pediatra, neurologo/neuropsichiatra infantile, neuroradiologo, ortopedico.

Il follow-up neuroradiologico è raccomandato ogni 6 mesi dalla nascita sino ai 2 anni ed annuale dai 2 ai 6 anni (1), (3), (6).

In considerazione della scarsità di evidenze, viene raccomandato lo screening ecografico per l'identificazione precoce dell'insorgenza di tumore di Wilms, analogamente alla sindrome di CLOVES (2).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La letteratura più recente documenta manifestazioni endocrinologiche in una minoranza di pazienti, soprattutto ipoglicemia, deficit di GH e più raramente ipotiroidismo. (3), (4), (5). (6).

È in corso uno studio clinico di fase II dedicato alla terapia con Alpelisib con endpoint specificamente definiti per MCAP (SESAM). Si rimanda all'introduzione «Malformazioni Vascolari Complesse». (7)(8)

BIBLIOGRAFIA

1. Mirzaa, G., Conway, R., Graham Jr, J. M., & Dobyns, W. B. (2013). PIK3CA-related segmental overgrowth. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle, Last Revision: April 6, 2023.
2. Caitlin M. Peterman et al.; Wilms tumor screening in diffuse capillary malformation with overgrowth and macrocephaly e capillary malformation: A retrospective study. J Am Acad Dermatol, 2017

3. Sofia Douzgou, , Rawson M, Baselga E, et al.; A standard of care for individuals with PIK3CA-related disorders : An internation experts consensus statement. Clinical Genetics, 2022
4. Meagen Hughes, Michelle Hao, Minnelly Luu; PIK3CA vascular overgrowth syndromes: an update. Curr Opin Pediatr, 2020
5. Sharon Anderson, MilenVelinov; An Extremely Preterm Infant With PIK3CA-Related Overgrowth
Spectrum (PROS):Alpelisib Treatment and Outcome. Wiley, 2025
6. M. Alamar, S. Candela, A. Flor-Goikoetxea, H. Salvador, AF. Martyinet-Monseny, J.Muchart, J.Hinojosa ; Megalencephaly-capillary malfromation syndrome and associated hydrocephalus : treatment options and revision of the literature ;Child's Nervous System, 2021
7. Garde A, Guibaud L, Goldenberg A, et al. Clinical and neuroimaging findings in 33 patients with MCAP syndrome: A survey to evaluate relevant endpoints for future clinical trials. Clinical Genetics. 2021;
8. Luu M, Vabres P, Espitalier A, et al. A phase II double- blind multicentre, placebo- controlled trial to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in paediatric and adult patients with Megalencephaly- Capillary malformation Polymicrogyria syndrome (MCAP): the SESAM study protocol. BMJ Open, 2024.

7.A - SINDROME DI PARKES-WEBER (PKWS)

DEFINIZIONE

La Sindrome di Parkes-Weber (PKWS) viene spesso misdiagnosticata e confusa con la Sindrome di Klippel-Trenaunay: secondo molti autori tale condizione viene anche definita come Sindrome di Klipplel-Trenaunay-Weber.

Entrambe sono accomunate dalla presenza di una malformazione vascolare complessa capillaro-venoso-linfatica, associata ad ipertrofia scheletrica e delle parti molli a carico di un arto: nell'87,5% dei casi è coinvolto un arto inferiore fino alla pelvi, ma può essere interessato anche l'arto superiore. Viene generalmente ritenuta eccezionale nella PKWS l'estensione al rachide, con conseguente mielopatia.

EPIDEMIOLOGIA

È sconosciuta; non è stata riportata prevalenza di sesso.

EZIOLOGIA

Correlata ad una mutazione a mosaico del gene *RASA1*[1,2].

DIAGNOSI

Ai fini della diagnosi di PKWS sono fondamentali le seguenti indagini diagnostiche[3]: Eco-color-Doppler[4], angio-RMN e angio-TC per la ricerca di shunts artero-venosi intralesionali[5,6].

A completamento diagnostico è indicato il test genetico-molecolare su biopsia del tessuto interessato dalla malformazione per ricerca di mutazione a mosaico del gene *RASA1* (più frequente) o EPHB4.

L'arteriografia selettiva e superselettiva non viene più eseguita a scopo diagnostico, ma contestualmente a procedure di embolizzazione perché le metodiche angio-RMN e angio-TAC forniscono sufficienti informazioni e hanno il vantaggio di non essere invasive come la angiografia.

TERAPIA

La gestione terapeutica è condizionata dalla presenza della malformazione artero-venosa e comprende un approccio conservativo (elastocompressione, trattamento laser delle lesioni cutanee sanguinanti), radiologico interventistico (embolizzazione degli shunts artero-venosi per cateterismo selettivo), chirurgico (flebectomie, debulking del tessuto patologico fino in casi estremi all'amputazione progressiva dell'arto), ortopedico per la correzione delle dismetrie (epifisiodesi).

L'obiettivo primario nella gestione clinica dei pazienti affetti da PKWS dovrebbe essere il miglioramento della qualità di vita ed il contenimento delle complicanze.

Le indicazioni al trattamento chirurgico includono ulcere venose ricorrenti ed emorragie ricorrenti, dolore cronico, presenza di aneurismi arteriosi, ischemia arteriosa distale, scompenso cardiaco secondario. L'occlusione o la rimozione chirurgica della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione eventualmente associata a resezione chirurgica del nidus/amputazione portano ad un miglioramento clinico con conseguente miglioramento della qualità della vita e ad una riduzione del rischio di progressione della patologia.

Per la terapia medica e interventista delle malformazioni ad alto flusso tipicamente presenti nella S. di Parkes-Weber si rimanda al capitolo sulle malformazioni artero-venose.

QUESITO 1

Quali sono le indagini diagnostiche fondamentali ai fini della diagnosi differenziale fra la S. di Klippel–Trenaunay e la S. di Parkes-Weber?

La presenza di una malformazione artero-venosa rappresenta il criterio di distinzione fra la PKWS e la SKT. La presenza di shunts artero-venosi può condizionare gravi complicanze a lungo termine come

l'insorgenza di scompenso cardiaco (fino al 31,3% dei casi), ipertensione venosa distale, insufficienza veno-linfatica, ulcere venose, ipossia periferica con necrosi cutanee distali, emorragie, dolore cronico.

Le indagini diagnostiche necessarie per la ricerca di shunts artero-venosi intralesionali sono le seguenti: Eco-color-Doppler, angio-RMN/angio-TC.

A completamento diagnostico è indicato il test genetico-molecolare su biopsia del tessuto interessato dalla malformazione per ricerca di mutazione a mosaico del gene RASA1 (più frequente) o EPHB4.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 1 Review sistematica[3], 2 Revisioni narrative[4,6] e 2 Case series[2,5], che descrivevano pazienti con sindrome di Parkes-Weber e che hanno definito che la presenza di shunts artero-venosi nel contesto della malformazione vascolare sia una caratteristica patognomonica ai fini della diagnosi differenziale con la Sindrome di Klippel-Trenaunay.

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che la presenza di shunts artero-venosi intralesionali influisce negativamente sulla prognosi e modifica il percorso terapeutico del paziente.

I danni derivanti da uno scorretto inquadramento diagnostico della sindrome di PW sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti delle indagini diagnostiche necessarie ad un corretto inquadramento.

L'impatto della diagnostica radiologica strumentale è accettabile per i pazienti e familiari.

La diagnostica strumentale necessaria dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.

Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2025 confronta le malformazioni neurovascolari associate alla sindrome di Klippel–Trénaunay (SKT) e alla sindrome di Parkes Weber (PKWS) con l'obiettivo di identificare le differenze nelle anomalie vascolari del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) tra le due forme sindromiche, per migliorare la diagnosi differenziale (1- Palermo). La revisione sistematica include 40 studi per un totale di 76 pazienti (SKT n=61; PKWS n=15). Dallo studio

emerge che le lesioni neurovascolari associate alla sindrome di Parkes Weber riflettono chiaramente la sua natura artero-venosa ad alto flusso, con coinvolgimento sistemico. Nel 100% dei casi infatti le malformazioni associate a livello neurovascolare sono malformazioni ad alto flusso, con predominanza assoluta di localizzazioni spinali, tipicamente nel tratto toraco-lombare (T9–L5) e frequente coinvolgimento del conus medullaris, mentre non è stato documentato alcun caso di malformazione vascolare cerebrale nella revisione. Questi dati potrebbero suggerire la necessità di effettuare uno screening spinale anche nei pazienti asintomatici, tuttavia a causa dell'esiguità numerica del campione attualmente non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare uno screening neuroradiologico spinale sistematico.[7]

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber, della certificazione di malattia rara e del corretto iter terapeutico sono indicate indagini mirate all'identificazione di shunts artero-venosi nel contesto del distretto interessato dalla malformazione vascolare (Eco-color-Doppler, angioRMN/angioTC) (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber è indicato il trattamento invasivo mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva ai fini del miglioramento della qualità di vita?

L'obbiettivo primario nella gestione clinica dei pazienti affetti da PKWS dovrebbe essere il miglioramento della qualità di vita ed il contenimento delle complicanze.

Le indicazioni al trattamento chirurgico includono ulcere venose ricorrenti ed emorragie ricorrenti, dolore cronico, presenza di aneurismi arteriosi, ischemia arteriosa distale, scompenso cardiaco secondario. L'occlusione o la rimozione chirurgica della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione eventualmente associata a resezione chirurgica del nidus/amputazione portano ad un miglioramento clinico con conseguente miglioramento della qualità della vita e ad una riduzione del rischio di progressione della patologia.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere alla KQ2 è stata individuata in letteratura 1 review sistematica[3] che descrive il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con sindrome di Parkes-Weber. Gli studi retrospettivi analizzati dalla review sono concordi nell'affermare i benefici del trattamento invasivo mediante embolizzazione e/o chirurgica demolitiva del nidus artero-venoso nei pazienti con sindrome di Parkes-Weber, sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti. I benefici attesi dal trattamento sono rappresentati dal miglioramento del quadro clinico, della qualità della vita dei pazienti e riduzione delle complicanze relative alla progressione della patologia. I potenziali danni derivanti dal trattamento invasivo sono rappresentati da: occlusione incompleta del nidus artero-venoso con recidiva della sintomatologia, embolia polmonare, ulcere cutanee, deiscenza di ferita chirurgica. Il trattamento invasivo richiede ospedalizzazione e sedazione, medicazioni della ferita chirurgica e ha un impatto importante sul paziente, tuttavia dopo accurato counseling è accettato dal paziente e dai familiari. Il trattamento invasivo dovrebbe essere eseguito presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.

I possibili bias evidenziati dalla review sono i seguenti: assenza di studi randomizzati e follow-up di breve durata dei pazienti in esame, che potrebbe falsare i risultati esposti.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti. Una case series pubblicata nel 2020 (2-Conway AM) riporta 14 casi di PKTS trattati mediante embolizzazione per cateterismo selettivo in un singolo istituto. I risultati confermano l'efficacia del trattamento di embolizzazione selettiva nella gestione sintomatologica delle malformazioni artero-venose distali, in associazione al trattamento chirurgico della componente venosa. Gli interventi di embolizzazione vengono effettuati in più tempi a intervalli variabili (da 7 a 84 mesi), con un numero di procedure variabile da 1 a 10 per singolo paziente. Il trattamento produce una remissione parziale e temporanea dei sintomi con recidive a distanza nella maggior parte dei casi.[8]

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini del miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da PKWS con sintomatologia invalidante potrebbe essere indicato il trattamento invasivo della malformazione artero-venosa

mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

BIBLIOGRAFIA

1. Nicole Revencu et al.; RASA1 mosaic mutations in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation. J Med Genet 2019;0:1–5
2. Wooderchak-Donahue, W. L., Johnson, P., McDonald, J., Blei, F., Berenstein, A., Sorscher, M., ... & Richter, G. T. (2018). Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. European Journal of Human Genetics, 26(10), 1521-1536.
3. Banzic, I., Brankovic, M., Maksimović, Ž., Davidović, L., Marković, M., Rančić, Z. (2017). Parkes Weber syndrome-Diagnostic and management paradigms: A systematic review.Phlebology, 32(6), 371-383
4. Johnson, C. M., & Navarro, O. M. (2017). Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Pediatric Radiology, 47(9), 1196-1208.
5. Volz, K. R., Kanner, C. D., Evans, J., & Evans, K. D. (2016). Klippel-Trénaunay Syndrome: Need for Careful Clinical Classification. Journal of Ultrasound in Medicine, 35(9), 2057-2065.
6. Bertino, F., Braithwaite, K. A., Hawkins, C. M., Gill, A. E., Briones, M. A., Swerdlin, R., & Milla, S. S. (2019). Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies.Radiographics, 39(2), 491-515.
7. Palermo M, Olivi A, Sturiale CL. High-Flow and Low-Flow Cerebrovascular Malformations Syndromes Associated With Klippel-Trénaunay and Parkes-Weber Syndromes. A Systematic Review. Pediatr Neurol. 2025 Dec;173:79-87. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.09.007. Epub 2025 Sep 16. PMID: 41061326.
8. Conway AM, Qato K, Nguyen Tran NT, Short H, Giangola G, Carroccio A, Rosen RJ. Embolization Techniques for Arteriovenous Malformations in Parkes-Weber Syndrome. Ann Vasc Surg. 2020 Nov;69:224-231. doi: 10.1016/j.avsg.2020.05.039. Epub 2020 May 29. PMID: 32479884.

8.A SINDROME DI PROTEUS (PS)

DEFINIZIONE

Condizione estremamente rara caratterizzata principalmente dall'iperaccrescimento segmentale (a mosaico) di vari tessuti del corpo. L'iperaccrescimento è asimmetrico e progressivo [1,2,14].

EPIDEMIOLOGIA

Estremamente rara (< 1/1.000.00). È compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN1170)

EZIOLOGIA

Condizione genetica, sporadica, causata da una variante patogenetica (mutazione ricorrente), a mosaico, nel gene *AKT* (*c.49G>A; p.Glu17Lys)*[2]

QUADRO CLINICO

Iperaccrescimento segmentale e/o irregolarmente diffuso, che può coinvolgere il tessuto osseo, la cute, il tessuto adiposo ed il sistema nervoso centrale. Anche gli organi interni possono essere interessati dall'iperaccrescimento. Più frequentemente sono coinvolti la milza, i reni, i testicoli, le tonsille e le adenoidi. Esordio congenito dell'emimegalencefalia con possibile conseguente coinvolgimento neurologico e deficit cognitivo. L'iperaccrescimento del tessuto osseo e dei tessuti molli si manifesta in particolare a livello degli arti durante la prima infanzia (6-18 mesi), con progressivo aggravamento fino a determinare deformità deturpanti e invalidanti.

Anomalie dermatologiche: nevo cerebriforme, che si localizza prevalentemente alla pianta dei piedi, mani, volto. È raro che sia congenito, si rende evidente durante l'infanzia con progressione durante l'adolescenza.

Anomalie del tessuto adiposo: iperaccrescimento regionale del tessuto adiposo associato o non a lipoatrofia regionale.

Malformazioni vascolari: più frequentemente si riconoscono malformazioni capillari, venose e linfatiche. Rare le malformazioni artero-venose.

La malattia polmonare bollosa è piuttosto inusuale, sebbene sia stata identificata in qualche paziente con PS nella tarda infanzia o nell'adolescenza.

Anomalie minori del volto: dolicocefalia, volto allungato, rime palpebrali rivolte verso il basso, radice nasale depressa, narici anteverse.

Predisposizione allo sviluppo di tumori in giovane età (molti dei quali benigni): meningioma, cistoadenoma ovarico, adenoma parotideo, neoplasia testicolare[1,2,6].

DIAGNOSI

La diagnosi clinica di sindrome di Proteus viene posta sulla base della presenza dei seguenti criteri generali e specifici[2,3].

Criteri Generali:

- Distribuzione a mosaico delle lesioni
- Caso sporadico
- Decorso progressivo

Criteri specifici:

Categoria **A**: tessuto connettivo cerebriforme (nevo cerebriforme)

Categoria **B**:

- Nevo lineare epidermico
- Iperaccrescimento asimmetrico e progressivo
- Esordio entro la II decade delle seguenti neoplasie: cistoadenoma ovarico bilaterale, adenoma parotideo

Categoria **C**:

- Disregolazione crescita tessuto adiposo (lipoma, lipoatrofia regionale)
- Malformazione vascolare: capillare, venosa, linfatica
- Degenerazione polmonare bollosa
- Anomalie del volto

  (dolicocefalia, downslanting rime palpebrali, radice nasale infossata, narici anteverse)

Per la diagnosi clinica di sindrome di Proteus sono necessari tutti i criteri generali associati a:

- il criterio della categoria A, oppure
- due criteri appartenenti alla categoria B, oppure
- tre criteri appartenenti alla categoria C

Qualora i criteri clinici siano inconclusivi l'identificazione della variante patogenetica a mosaico nel gene *AKT1* permette di porre diagnosi di sindrome di Proteus.

Gli accertamenti volti alla diagnosi sono: risonanza magnetica delle regioni corporee affette; risonanza magnetica torace ed addome anche in assenza di sintomatologia, valutazione radiologica dello scheletro; eventuale tomografia computerizzata in presenza di scoliosi, valutazione oncologica[6].

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

Al momento della diagnosi è inoltre indicata:

- ecografia addome di screening
- valutazione pneumologica nei soggetti con segni o sintomi di malattia polmonare bollosa (12-15)
- valutazione neuropsichiatrica nei soggetti con ritardo dello sviluppo psicomotorio[6]

TRATTAMENTO

La terapia è conservativa e riabilitativa. Sono in studio terapie farmaco-genetiche (inibitore di *AKT1*)[5,9]. La complessità clinica della sindrome di PROTEUS richiede un follow-up multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti: chirurgo vascolare, dermatologo, ortopedico, ematologo, neurologo/neuropsichiatra infantile, oncologo, radiologo. Altri specialisti a seconda delle necessità cliniche.

Sulla base dei dati clinici è indicata:

- sorveglianza clinica del rischio oncologico ogni 6 -12 mesi (6-16)
- monitoraggio ortopedico (7-13)
- monitoraggio ecografico addominale periodico nei pazienti con lesioni focali a livello epatico o splenico (6)
- monitoraggio mediante eco-color-Doppler periodico dei vasi splancnici nei pazienti con trombocitopenia e splenomegalia per verificare il possibile sviluppo di ipertensione portale o trombosi della vena porta (10)
- valutazione ematologica per accertare od escludere il rischio trombo-embolico [4,8]

In considerazione della gravità della condizione è indicato il supporto psicologico per il paziente e la famiglia.

BIBLIOGRAFIA

1. Biesecker, L. (2006). The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. European Journal of Human Genetics, 14(11), 1151-1157.
2. Cohen Jr, M. M. (2014). Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. Clinical genetics, 85(2), 111-119.
3. Leslie G Biesecker, MD and Julie C Sapp, ScM. Proteus Syndrome. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle. Last revision 2019.
4. Sapp, J. C., Buser, A., Burton-Akright, J., Keppler-Noreuil, K. M., & Biesecker, L. G. (2019, December). A dyadic genotype–phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics (Vol. 181, No. 4, pp. 565-570). Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc..
5. Keppler-Noreuil, K. M., Sapp, J. C., Lindhurst, M. J., Darling, T. N., Burton-Akright, J., Bagheri, M., ... & Nathan, N. (2019). Pharmacodynamic study of miransertib in individuals with Proteus syndrome. The American Journal of Human Genetics,104(3), 484-491.
6. Leoni C et al.; First evidence of a therapeutic effect of miransertib in a teenager with Proteus syndrome and ovarian carcinoma. American journal of medical genetics. Part A, 2019.
7. Crenshaw, Molly M.; Goerlich, Cara G.; Ivey, Lauren E.; Sapp, Julie C.; Keppler-Noreuil, Kim M.; Scott, Allison C.; Biesecker, Leslie G.; Tosi, Laura L. Orthopaedic Management of Leg-length Discrepancy in Proteus Syndrome: A Case Series. Journal of pediatric orthopedics, 2018.
8. Takyar, Varun et al.; Characterization of the hepatosplenic and portal venous findings in patients with Proteus syndrome. American journal of medical genetics. Part A, 2018.

9. Keppler-Noreuil, K. M., Lozier, J. N., Sapp, J. C., & Biesecker, L. G. (2017). Characterization of thrombosis in patients with Proteus syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A, 173(9), 2359-2365.
10. Kim M. Keppler-Noreuil, Jay Lozier, Neal Oden, Anjali Taneja, Jasmine Burton-Akright, Julie C. Sapp, Leslie G. Biesecker. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. Am J Med Genet. 2019;181C:571–581.
11. Deeti J. Pithadia, MD1, Alexander M. Cartron, BS1, Leslie G. Biesecker, MD2, Thomas N. Darling, MD PhD1. Dermatologic findings in individuals with genetically confirmed Proteus syndrome. Pediatr Dermatol. 2021 July ; 38(4): 794–799. doi:10.1111/pde.14624.
12. Kim M. Keppler-Noreuil1*, Jasmine Burton-Akright1 , David E. Kleiner 2 , Julie C. Sapp 3 , Marjorie J.,Lindhurst3 ,Chen G. Han4 , Leslie G. Biesecker 3 , and Bernadette R. Gochuico 4. Phenotypic Features of Cystic Lung Disease in Proteus Syndrome. A Clinical Trial. AnnalsATS Volume 19 Number 11 |November Nov;19(11):1871-1880.
13. Rosa M. Egea-Ga´ mez 1, Marı´a Gala´ n-Olleros2 , Carmen Martı´nez-Gonza´ lez 1, Rafael Gonza´ lez-Dı´az Scoliosis Associated with Proteus Syndrome: Report of 2 Cases and Review of the Literature. World Neurosurgery 138: 274-283, j une 2020.
14. R.-B. JIA1,2, Y.-F. WANG1,2 , R.-B. JIA1,2 Ophthalmic manifestations and treatments of proteus syndrome: a case report and systematic review. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2023; 27: 10313-10321.
15. Christopher A. Ours1* , Anna Buser1, Mia B. Hodges1, Marcus Y. Chen2, Julie C. Sapp1, Bernadette R. Gochuico3 and Leslie G. Biesecker1 Quantification of Proteus syndrome-associated lung disease Orphanet Journal of Rare Diseases (2024) 19:44.
16. Olivia M. Rostagni1, Charlotte Linton Ridge Early1, Mia B. Hodges1, Justice O. Obasohan1, Julie Chevalier Sapp1, Alicia A. Livinski2, Leslie G. Biesecker1, Christopher A. Ours1 Tumor spectrum in AKT1-related Proteus syndrome: A systematic review of clinical reports and series. J Med Genet;62(2): 74–81. doi:10.1136/jmg-2024-110173.

CRITERI DISTINTIVI

Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo B

1B – SINDROME DI STURGE-WEBER (SSW)

DEFINIZIONE

La sindrome di Sturge-Weber (SW) è caratterizzata da una malformazione capillare del volto associata ad una anomalia vascolare delle leptomeningi e a glaucoma. Non sono necessarie tutte e tre le manifestazioni per definire la malattia. Si distinguono infatti 3 forme: il tipo I caratterizzato dalla triade caratteristica, il tipo II cutaneo ed oculare e il tipo III, o forma frusta, caratterizzata dal solo coinvolgimento cerebrale.

EPIDEMIOLOGIA

Secondo l'ente nazionale americano per le malattie rare la sindrome di Sturge Weber avrebbe un'incidenza di 1/20.000-50.000 nati vivi. Si tratta di una condizione sporadica senza differenza di incidenza nel territorio[1].

EZIOPATOGENESI

È causata da una mutazione somatica (gain of function) dei geni *GNAQ* (p.R183q) e *GNA11*[2, 3]. Il derma del volto è composto da cellule originate dal prosencefalo. Una mutazione molto precoce di uno di questi due geni a livello del prosencefalo provoca un'anomala vascolarizzazione della cute della regione fronto-palpebrale e una possibile malformazione vascolare a livello oculare e della pia madre.

Nell'articolo di Shirley et al. sono state identificate varianti missenso nel gene *GNAQ* in tessuto proveniente dall'88% dei pazienti affetti da SWS e in nessuno dei tessuti provenienti da pazienti sani o con altra patologia[2]. Nello studio di Polibothu et al. un paziente affetto da SW è risultato affetto da mutazione a mosaico nel gene *GNA11*. Questo paziente presentava una estesa malformazione capillare reticolata comprendente la fronte, glaucoma e una ipotrofia della parte destra del volto e della gamba destra[3].

QUADRO CLINICO

La presenza di una malformazione capillare cutanea estesa ai quadranti superiori del capo può rappresentare la spia di una sindrome di Sturge-Weber (SWS), in cui si osserva un coinvolgimento leptomeningeo ed oculare. In particolare l'interessamento dell'area fronto-palpebrale, con distribuzione lateralizzata mono o bilaterale e con possibile estensione al cuoio capelluto fronto-parieto-temporale e/o ai segmenti inferiori del volto è predittivo per SWS[4, 5].

Le crisi epilettiche sono comuni e spesso gravi. Sono presenti nel 75% dei casi monolaterali e nel 90% dei casi bilaterali. L'insorgenza precoce dell'epilessia, l'elevata frequenza delle crisi e l'interessamento bilaterale sono segni prognostici negativi dal punto di vista cognitivo[6].

Oltre all'epilessia, la sindrome può comportare altre problematiche in ambito neurologico quali emicrania, emiparesi, ritardo dello sviluppo/disabilità intellettiva ed episodi simil-ischemici cerebrali. Questi ultimi sono caratterizzati da comparsa improvvisa di disturbi motori (es. emiparesi) e disturbi della vista difficilmente distinguibili da attacchi epilettici in fase acuta, perduranti ore o giorni. Questi sarebbero determinati da ischemie corticali indotte dalla malformazione vascolare cerebrale. Episodi trombotici

sarebbero alla base di questi fenomeni e per tale motivo è stato proposto un trattamento profilattico con acido acetilsalicilico alla dose di 3-5 mg/Kg/die allo scopo di prevenire un peggioramento neurologico di questi pazienti[7]. Mancano però studi clinici controllati e randomizzati per avvalorare questo trattamento. Gli effetti collaterali della terapia con aspirina a basse dosi sono in genere modesti ed ascrivibili per lo più ad ecchimosi post traumatiche, epistassi e sanguinamento gengivale.

La cefalea è presente nel 30-45% dei casi[8] ed ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti. L'emicrania con aura prolungata associata ad attacchi emiplegici è frequente. Le conseguenze di questa sintomatologia portano a problemi cognitivi, comportamentali e dell'apprendimento che influiscono sul tono dell'umore in senso negativo per la comparsa di nevrosi di tipo depressivo e/o ansioso. Mentre l'epilessia è tipica dei primi anni di vita, la cefalea si manifesta generalmente in età scolare insieme ai problemi comportamentali. La depressione e in generale i disturbi psichiatrici caratterizzano l'età adolescenziale ed adulta.

I pazienti affetti da SWS presentano spesso disturbi dell'adattamento oltre che cognitivi. Mentre questi ultimi sarebbero correlati alla frequenza ed all'intensità degli attacchi epilettici, i disturbi dell'adattamento correlano con la presenza e la gravità dei fenomeni paretici e soprattutto paralitici.

Il 60% dei pazienti affetti da SW ha ritardo mentale[9], grave nel 33% dei casi. L'ADHD colpisce il 40% dei pazienti[10]. L'uso di stimolanti per il trattamento dell'ADHD avrebbe mostrato benefici soggettivi senza significativi effetti collaterali.

I problemi comportamentali sono tipici dell'adolescente e dell'adulto e trovano sicuramente almeno in parte le premesse nella presenza della malformazione capillare del volto e nelle suddette problematiche neurologiche e cognitive. La malformazione capillare, inoltre si associa molto spesso ad ipertrofia dei tessuti molli sottostanti, con asimmetria del volto e spesso coinvolgimento delle arcate dentarie e della mucosa gengivale con possibili complicazioni odontoiatriche. La maggior parte dei pazienti ha esperienza di ansia e depressione, senso di vergogna e isolamento[11]. La qualità della vita di questi pazienti è almeno in parte compromessa dalla presenza della macchia vascolare sul viso che li rende socialmente riconoscibili[12]. Anche per tale motivo è importante il trattamento laser della malformazione capillare di questi pazienti. Secondo alcuni studi l'esposizione di pazienti pediatrici a ripetute anestesie per il

trattamento laser non incrementerebbe il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico rispetto alla popolazione[13]. Nel 2007, la Food and Drug Administration ha raccomandato di ridurre il rischio neurotossico derivante dall'uso di anestetici sulla base di studi preclinici, ma studi randomizzati controllati non hanno evidenziato differenze nello sviluppo neurologico tra soggetti sottoposti ad anestesia generale e ad anestesia locoregionale nel periodo neonatale e infantile.[14] Quando è interessato l'occhio nella sindrome di SW si possono osservare anomalie vascolari episclerali e coroidali ed eterocromia dell'iride. Il glaucoma rappresenta la complicanza più frequente con possibile danno al nervo ottico a causa dell'aumentata pressione endo-oculare[15]. Il 60% dei pazienti sviluppa glaucoma durante l'infanzia ma la restante parte nell'età pediatrica o adulta.

Si pensa che il glaucoma posa generare dalla malformazione vascolare della camera anteriore e dell'aumentata pressione della vena episclerale.

DIAGNOSI

La visita oculistica è indicata per tutti i neonati che presentano una malformazione capillare ad alto rischio della regione fronto-nasale. Questa deve essere fatta nel più breve tempo possibile per poter diagnosticare un eventuale glaucoma mediante la misurazione del tono oculare (tonometria). Dato il rischio di sviluppare glaucoma anche oltre l'età infantile, sono necessari controlli periodici con o senza la sedazione del paziente in base alla collaborazione dello stesso. Poiché il rischio di sviluppare glaucoma persiste per tutta la vita in questi pazienti, sarebbe raccomandato un controllo oculistico annuale anche negli adulti.

L'Elettroencefalogramma è un esame estremamente utile nei pazienti affetti da SWS. In particolare, la presenza di alterazioni EEG potrebbe predire l'insorgenza di crisi comiziali e l'identificazione di Spike intercritici avrebbe un valore predittivo positivo per lo sviluppo di deficit cognitivi.

La risonanza magnetica (RMN) cerebrale è l'esame fondamentale per la conferma dell'interessamento neurologico. Soprattutto nei pazienti di età inferiore ai 2 anni di vita dovrebbe essere effettuata con sequenze specifiche ed interpretata da un radiologo esperto. Nel primo anno di vita infatti sono possibili falsi positivi secondari all'incompleta mielinizzazione cerebrale, ma è possibile effettuare l'esame con la tecnica del feed and wrap nei primi mesi di vita. Uno studio privo di sedazione e di mezzo di contrasto può evitare i rischi legati alla deposizione del gadolinio nei tessuti e fornire informazioni su anomalie venose

corticali, meningee, del plesso coroidale o sulla presenza di ingorgo delle vene midollari ed ependimali, encefalomalacia, atrofia e calcificazioni[16]. Nel paziente asintomatico, una consensus multidisciplinare americana suggerisce di effettuare lo studio completo con il mezzo di contrasto dopo il compimento del primo anno di età, [17] ma studi recenti raccomandano l'effettuazione dello studio già nel primo anno di vita. [18, 19]

Nei pazienti con sintomatologia neurologica è indicata RMN con mezzo di contrasto in sedazione. In caso di esame negativo, in bambini di età inferiore a 2 anni sarà opportuno ripetere lo stesso a distanza di 1-2 anni.

In alcuni studi recenti si sarebbe identificata la possibilità di ottenere informazioni equivalenti o superiori alla RMN con gadolinio mediante l'analisi quantitativa della ADC (Apparent Diffusion of Contrast)[6].

Nei pazienti stabili non è necessario ripetere la RMN routinariamente, ma solo in caso di peggioramento della sintomatologia.

Molti Autori sottolineano l'importanza della valutazione elettroencefalografica e neuroradiologica precoce anche in pazienti asintomatici per interessamento intracranico al fine di riconoscere i pazienti a rischio di sviluppare problematiche neurologiche.

A completamento diagnostico potrebbero essere indicati il counseling genetico e l'esame genetico-molecolare su prelievo bioptico del tessuto interessato dalla malformazione capillare per la ricerca della mutazione somatica nei geni *GNAQ* (p.R183q) e *GNA11*.

TRATTAMENTO

Il controllo delle crisi epilettiche è fondamentale per la prognosi del paziente dal punto di vista cognitivo. È importante allertare preventivamente la famiglia del rischio di crisi epilettiche nei pazienti con sindrome di SW in modo da organizzarsi per l'eventuale emergenza con la somministrazione di benzodiazepine estemporanee. Le famiglie vanno inoltre, istruite sui segni di possibili crisi epilettiche nei bambini più piccoli dove potrebbero essere confuse per piccole anomalie comportamentali. I genitori dovrebbero prendere nota di qualsiasi variazione negli atteggiamenti e nei comportamenti del piccolo e riferirli allo specialista. In caso di stato mentale alterato è suggerito anche un elettroencefalogramma per escludere la possibilità di un uno stato epilettico non convulsivo.

Non esistono linee guida per la gestione della cefalea nei pazienti con SW. Vengono suggeriti il sonno, l'ibuprofene, l'idratazione del paziente e l'impiego di antiemetici.

La profilassi delle crisi comiziali con farmaci antiepilettici quali l'Acido Valproico, il Levetiracetam, il Tegretol e il Topiramato è stata proposta, ma su quest'ultimo ci sono preoccupazioni riguardo un possibile peggioramento del glaucoma. La fisiopatologia dello sviluppo del glaucoma nei pazienti affetti da SWS è tuttavia differente e negli studi che lo hanno valutato, il topiramato non si è associato ad un aumento del rischio di sviluppare glaucoma. Questo va tenuto presente soprattutto per l'uso del topiramato come farmaco aggiuntivo nelle crisi epilettiche non responsive alla monoterapia ed eventualmente come profilassi antiemicranica. L'utilizzo della terapia antiepilettica prima dell'esordio delle crisi è stato valutato in singole segnalazioni, tuttavia viene considerato dalla maggior parte dei clinici come molto controverso e controindicato.

Altri presidi igienici fortemente raccomandati per la prevenzione di crisi/cefalea/eventi stroke-like sono la dieta bilanciata, il ritmo sonno/veglia regolare, l'adeguata idratazione in corso di eventi infettivi intercorrenti e la prevenzione dei traumi cranici, risparmiando il paziente dalle attività sportive o ricreative a rischio.

Nei soggetti con interessamento neurologico noto lo specialista neurologo/neuropsichiatra valuterà se iniziare i test neuropsichiatrici sin dall'età di 3-4 anni in modo da diagnosticare precocemente i pazienti a rischio e mettere in opera gli opportuni interventi educativo-comportamentali.

I pazienti con episodi epilettici refrattari alla terapia medica e soprattutto quelli affetti da malformazione capillare leptomeningea unilaterale possono essere sottoposti a trattamento neurochirurgico con una significativa riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi comiziali. Spesso l'intervento chirurgico porta alla loro risoluzione permanente. La tipologia di trattamento chirurgico va valutata necessariamente in un Centro Specialistico d chirurgia dell'epilessia.

La fotocoagulazione mediante Dye-laser pulsato rappresenta il metodo di prima scelta per il trattamento della malformazione capillare al volto, per migliorare le condizioni psicologiche del paziente correlate all'aspetto estetico. L'efficacia del trattamento è maggiore se eseguito nella prima infanzia. Sono possibili anche altre opzioni terapeutiche come l'associazione con la Rapamicina topica o l'impiego di tecnologie

laser sequenziali che prevedono l'erogazione in rapida sequenza di un doppio impulso Dye-Nd:YAG. I due impulsi a diversa lunghezza d'onda (rispettivamente 595-1064 nm) emessi a distanza di una frazione di secondo consentono la preliminare trasformazione dell'ossiemoglobina in metaemoglobina e una successiva penetrazione della radiazione Nd:YAG fino ad una profondità di 7-8 mm. La metodica sequenziale trova indicazione per il trattamento delle malformazioni capillari ipertrofiche o resistenti al trattamento con Dye laser[20, 21]. In considerazione delle controversie in letteratura circa l'impiego ripetuto dell'anestesia per il trattamento con Dye laser e dell'efficacia di differenti laser è opportuno un consenso informato adeguato con le famiglie dei pazienti, informando i genitori di tutte le possibilità terapeutiche e delle conoscenze attuali.

Al momento il trattamento di prima scelta per il trattamento del glaucoma dei pazienti affetti da SW è la terapia topica con betabloccanti che riducono la produzione di umore acqueo, prostaglandine che aumentano il deflusso di umore acqueo e alfa-agonisti che agiscono su entrambi i fattori. L'intervento chirurgico di goniotomia e trabeculotomia sono i trattamenti chirurgici di prima scelta. In questi pazienti le complicanze sono più frequenti e il successo è ridotto rispetto alla popolazione non affetta da SW[22]. La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e scheletrici del volto può migliorare la simmetria e l'armonia del volto[23] con evidente beneficio psico-sociale.

QUESITO 1

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce di problematiche neurologiche?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

La risposta al quesito 1 si basa sui risultati presentati dallo studio di Bar et al, 2018[24]. Sono stati presi in esame 11 pazienti. In 8 di questi erano presenti asimmetrie nei tracciati EEG ed in 5 non erano presenti asimmetrie. Di questi 8 pazienti, 6 hanno successivamente sviluppato crisi epilettiche. Negli EEG sono poi stati valutati la presenza di Spike o "Sharp Waves". Questi erano presenti in 6 pazienti. Cinque di questi hanno successivamente sviluppato crisi epilettiche. Dei pazienti che non presentavano anomalie all'EEG,

uno ha sviluppato crisi epilettiche. Lo studio suggerisce un buon valore predittivo positivo e negativo. Si tratta però di una case-series su soli 11 pazienti e quindi la validità scientifica è purtroppo limitata. La raccomandazione è in ogni caso forte a favore poiché vi è un indubbio vantaggio a fronte di svantaggi non significativi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Negli ultimi 5 anni sono state inoltre pubblicate due consensus sulla SWS nelle quali è stato affrontato questo tema. Nella consensus americana[25] si afferma che ogni bambino a rischio per SWS per una malformazione capillare della fronte deve essere riferito al neurologo per una valutazione clinica con anche EEG anche se asintomatici. Nella consensus italiana[26] gli esperti concordano sulla stessa raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, anche in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce delle problematiche neurologiche potenzialmente correlate alla Sindrome di Sturge Weber (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

Nota: Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da Sindrome di Sturge Weber con malformazione capillare del volto è indicata l'associazione con farmaci antiangiogenetici ad uso topico (Rapamicina) rispetto al trattamento Pulse Dye-laser in monoterapia?

Nei pazienti affetti da malformazione capillare del volto è indicato il trattamento precoce in età pediatrica mediante fotocoagulazione con Dye laser pulsato per migliorare le condizioni psicologiche del paziente correlate all'aspetto estetico (vedi raccomandazioni terapeutiche nel Capitolo su Malformazioni Capillari).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, è stato analizzato uno studio di fase II randomizzato in doppio cieco placebo/controllo: Marques L 2015[27].

Lo studio si basa su 23 pazienti con SW sui quali sono stati valutati 4 interventi: placebo, PDL, rapamicina, e PDL + rapamicina. La risposta clinica e istologica è stata valutata a vari intervalli dopo l'intervento.

La popolazione è molto limitata (23 pazienti); la qualità metodologica sembra buona ma, vista la limitatezza del campione, non può fornire indicazioni robuste riguardo efficacia e sicurezza. Lo studio è coerente con la conclusione anche se la significatività statistica limita la forza della raccomandazione. Lo studio include una popolazione target ed effettua un confronto diretto. I benefici sono probabili, dal momento che l'associazione con la rapamicina ha dato lo score migliore e la massima riduzione di capillari all'istologia rispetto agli altri interventi. I danni potrebbero derivare da un assorbimento del farmaco rapamicina attraverso la cute affetta. La fattibilità è un problema perché il trattamento topico con rapamicina è off-label e costoso e non garantito dal sistema sanitario nazionale. Per tale motivo sarebbe totalmente a carico del paziente. Sebbene lo studio sia ben costruito a favore dell'impiego di rapamicina, il piccolo numero di pazienti inficia la significatività statistica e la difficile fattibilità (uso off-label) ne limita la possibile applicazione.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Un recente studio è una revisione sistematica del 2024 di Chou M[28] su 1835 studi sulla terapia topica associata a dyelaser. Sono stati utilizzati diversi tipi di misura degli outcome. L'efficacia della terapia topica adiuvante non è chiara e gli studi sono limitati per la concentrazione, e la durata, follow up. Per tale motivo non è possibile al momento trarre conclusioni sull'efficacia di questa terapia combinata. La raccomandazione dunque è di effettuare nuovi studi clinici rigorosi per la ricerca all'interno di trial clinici.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con S. di Sturge-Weber il trattamento della malformazione capillare del volto con Pulse-Dye Laser in associazione alla Rapamicina ad uso topico ha dato dei risultati favorevoli in un campione limitato di pazienti. Sono necessari ulteriori trials clinici per stabilire se l'utilizzo della

Rapamicina topica abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia (Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici).

QUESITO 3

In presenza di una malformazione capillare che interessa le palpebre è indicato eseguire una visita oculistica in tempi brevi ai fini di una diagnosi precoce di un possibile glaucoma?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3, è stata analizzata una revisione sistematica della letteratura[29].

Nella revisione sistematica di Javaid et al. Si conferma che l'interessamento della palpebra superiore è un fattore di rischio per il glaucoma. La raccomandazione si basa su una proposta di review dove gli autori raccomandano come parere dell'esperto di prolungare il follow up del paziente per tutta la vita (Silverstein et al.) Nell'articolo di Reyes-Capo su una serie di pazienti l'interessamento palpebrale viene identificato come fattore di rischio per il glaucoma. Questa raccomandazione può portare solamente a benefici derivanti dalla diagnosi precoce del glaucoma in assenza di danni possibili. Sarà poi lo stesso oculista a decidere se il paziente deve essere sottoposto a visita in narcosi con misurazione del tono oculare. Gli studi citati sono coerenti con le conclusioni.

L'impatto potenziale è positivo perché l'identificazione precoce dei pazienti affetti da glaucoma permette di instaurare rapidamente la terapia più adeguata in modo da evitare le possibili complicanze.

L'intervento è facilmente attuabile poiché necessita solo della presenza dell'oculista all'interno della struttura.

La raccomandazione è forte a favore dal momento che i benefici sono certi. Il ritardo diagnostico di un glaucoma, infatti, può portare a conseguenze permanenti e gravi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nell'aggiornamento 2026 sono stati identificati nuovi studi che forniscono ulteriori elementi a supporto della valutazione oculistica precoce nei neonati con malformazione capillare del viso e interessamento palpebrale. In particolare, uno studio retrospettivo su una coorte di neonati con port-wine stain facciale valutati entro le prime quattro settimane di vita ha analizzato in modo dettagliato la distribuzione delle

lesioni cutanee e la loro associazione con il rischio di glaucoma precoce.[30] I risultati mostrano che il coinvolgimento palpebrale, soprattutto della palpebra inferiore, e una maggiore estensione delle lesioni nell'area S2 sono significativamente associati alla diagnosi di glaucoma nel periodo neonatale, mentre l'assenza di interessamento palpebrale è risultata associata a un rischio nullo di glaucoma in questa fase.

Un ulteriore contributo deriva da uno studio nazionale population-based basato su registro di malattia rara, che ha valutato l'incidenza della Sindrome di Sturge-Weber e il rischio di glaucoma secondario.[31] Tale studio ha evidenziato che, nei pazienti con Sindrome di Sturge-Weber, il glaucoma viene diagnosticato prevalentemente in età molto precoce, nella grande maggioranza dei casi entro il primo anno di vita e comunque entro i primi due anni.

Nel complesso, le nuove evidenze emerse dalla revisione sistematica più recente risultano coerenti con le conclusioni della versione 2021 della Linea Guida. Esse confermano il ruolo dell'interessamento palpebrale come fattore di rischio per lo sviluppo di glaucoma e rafforzano il razionale temporale per una valutazione oculistica tempestiva. Alla luce di tali dati, le conclusioni precedenti risultano confermate e non si rende necessaria una modifica della raccomandazione né della sua forza.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In tutti i neonati con una malformazione capillare del viso che interessa anche la regione palpebrale è indicato effettuare una visita oculistica in tempi brevi per una diagnosi precoce di un possibile glaucoma mediante tonometria (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

Nota: Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".

QUESITO 4

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicata l'effettuazione di un esame RMN encefalo nel primo anno di vita ai fini della diagnosi di un eventuale coinvolgimento del SNC oppure l'effettuazione di neuroimaging è indicato solo in caso di comparsa di sintomi neurologici?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'esecuzione della sola valutazione clinica (associata ad EEG) è sufficiente nel caso di un bambino asintomatico. Inoltre la RMN, per ragioni tecniche e fisiopatologiche può essere scarsamente attendibile prima dell'anno di vita, soprattutto se effettuata senza mdc, senza sequenze ad hoc e in centri non specializzati. L'evidenza è tratta da valutazioni espresse sulla base di parere degli esperti[32, 33] e da case series[24] e non essendoci trattamenti specifici disponibili nei bambini con interessamento intracranico l'evidenza scientifica è molto modesta. La raccomandazione è forte a favore poiché non vi sono chiari vantaggi nell'eseguire una RMN prima dell'anno di età mentre gli svantaggi non sono trascurabili per la necessità di eseguire una sedazione profonda.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Recentemente alcuni studi di coorte e caso controllo hanno valutato la sensibilità e la specificità della RM effettuata precocemente, nell'identificazione dell'angioma leptomeningeo prima dell'esordio di sintomi neurologici.[18,19] E' risultata una discreta affidabilità della metodica, anche in base alla valutazione di segni indiretti e senza necessità di somministrazione di mezzo di contrasto, nell'identificazione dei pazienti con interessamento intracranico e quindi a rischio di sviluppare sintomi neurologici, pur rimanendo possibile l'occorrenza di falsi negativi per esami effettuati nel primo anno di vita. Le nuove evidenze supportano oggi l'opportunità di effettuare una RM encefalo prima dell'esordio dei sintomi neurologici nei soggetti a rischio per SSW, laddove possibile nei primi due mesi di vita con esami RM in sonno dopo alimentazione (tecnica "feed and wrap") che non comportano l'utilizzo di mdc, oppure in sedazione e con mdc nel primo anno di vita.

L'identificazione precoce permette una sorveglianza attiva, l'educazione alle famiglie al riconoscimento dei sintomi neurologici ed in alcuni casi selezionati l'impostazione di una terapia farmacologica di profilassi.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

Durante il primo anno di vita, in presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, l'effettuazione di neuroimaging mediante esame RM encefalo, con tecniche "feed and wrap" laddove possibile nei

primi due mesi o in sedazione con mdc è indicata poiché permette l'identificazione di una popolazione di soggetti a rischio di sviluppare sintomi neurologici anche gravi, permette di educare e informare le famiglie e in alcuni casi selezionati di introdurre di terapie di profilassi.

Va ricordato che per esami RM effettuati nel primo anno di età esiste la possibilità di falsi negativi pertanto l'esame potrebbe essere ripetuto in caso di negatività se comparsa di sintomatologia neurologica o a raggiunta collaborazione.

(Raccomandazione forte, livello di evidenza 3)

QUESITO 5

La terapia farmacologica con acido acetil-salicilico è indicata per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo nella Sindrome di Sturge Weber?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'analisi della letteratura al riguardo ha prodotto esclusivamente articoli basati sul parere di esperti[32, 33]. La somministrazione di aspirina a basse dosi potrebbe ridurre il rischio di insulti neurologici per la mancata formazione di fenomeni trombotici nei vasi malformati dell'encefalo colpito dalla patologia. Gli effetti collaterali derivanti dalla somministrazione di aspirina sarebbero minimi e sempre controllabili. Va precisato tuttavia che l'indicazione è ancora discussa e vi sono alcuni centri che non la pongono. La raccomandazione che ne deriva è di conseguenza forte a favore ma l'evidenza scientifica è scarsa.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuovi studi emersi dalla revisione sistematica più recente.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nella Sindrome di Sturge Weber non esiste una terapia farmacologica mirata per il contenimento della progressione dei sintomi neurologici nel bambino. Potrebbe essere indicata la terapia farmacologica con acido acetil-salicilico a basse dosi (3-5mg/Kg di peso) per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 6

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e delle deformità scheletriche nella sindrome di Sturge Weber può migliorare la simmetria e l'armonia del volto?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 6, è stata analizzata una serie di casi[34].

L'articolo riporta una interessante tecnica in due passaggi a distanza di mesi tra le due fasi. Secondo questo approccio nel primo passaggio viene corretta la deformità dento-scheletrica e nel secondo l'asimmetria dei tessuti molli.

Purtroppo la casistica estremamente ridotta (2 soli casi) impedisce di effettuare qualsiasi considerazione sulla applicabilità nella popolazione di pazienti affetti da SWS.

I risultati ottenuti sono discreti ma l'approccio è intellettualmente valido. Pertanto lo studio è poco rilevante e carente per assenza di comparatori. Comunque, la procedura di correzione scheletrica e dei tessuti molli nelle ipertrofie associate alla SWS potrebbe produrre un significativo miglioramento della simmetria del volto dei pazienti con evidente beneficio psico-sociale.

I danni possibili sono legati al rischio operatorio e alle possibili complicanze legate all'intervento.

Nel complesso l'intervento è probabile che possa dare beneficio ed è fattibile nei centri esperti che gestiscono le anomalie vascolari e posseggono chirurghi plastici o maxillofacciali con esperienza in questo campo.

Gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati. Pur non essendoci una popolazione di controllo è noto il disagio della deformità del volto in questo gruppo di pazienti e la possibilità di correggere o migliore la deformità può costituire un indubbio vantaggio.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 6, sono stati analizzati 1 case report [35], 2 case series[34,36] con 2 pazienti ciascuno, e una revisione sistematica della letteratura[37].

Il case report singolo riguarda la correzione di una seconda classe scheletrica mediante osteotomia mandibolare preceduta da ortodonzia[35].

La prima case series riguarda 2 pazienti nei quali è stata eseguita la correzione chirurgica dell'ipertrofia del labbro inferiore in un caso e di labbro superiore e inferiore in un caso[36].

La seconda case series descrive una tecnica in due passaggi a distanza di mesi tra le due fasi. Secondo questo approccio nel primo passaggio viene corretta la deformità dento-scheletrica e nel secondo l'asimmetria dei tessuti molli[34].

Tutte e tre le pubblicazioni presentano conclusioni coerenti nel definire la chirurgia come utile e di beneficio per i pazienti. Tutte le pubblicazioni, essendo basate su campioni estremamente esigui, hanno un valore scientifico trascurabile.

La revisione sistematica della letteratura ha preso in esame tutte le pubblicazioni riguardanti le correzioni chirurgiche dell'ipertrofia, dei tessuti molli o dello scheletro facciale, nei pazienti con malformazioni capillari[37]. La revisione non ha portato ad una meta-analisi poiché tutte le pubblicazioni reperibili si basavano su case report o case series ridotte o presentavano rigore metodologico insufficiente. Ciononostante, le conclusioni di tutte le pubblicazioni dello studio convergono nel definire la chirurgia come utile per i pazienti ed efficace nel migliorare l'armonia e l'estetica del volto.

I danni possibili sono legati al rischio operatorio e alle possibili complicanze legate all'intervento. Non viene rilevato tuttavia un incremento del rischio specifico relativo alla coesistenza della malformazione capillare.

Nel complesso l'intervento appare di beneficio ed è fattibile nei centri con esperienza nel trattamento delle anomalie vascolari e posseggono chirurghi con casistica in questo campo.

Gli effetti desiderati superano gli effetti indesiderati. Pur non essendoci una popolazione di controllo è noto il disagio della deformità del volto in questo gruppo di pazienti e la possibilità di correggere o migliore la deformità costituisce un indubbio vantaggio.

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e scheletrici del volto potrebbe essere indicata per migliorare la simmetria e l'armonia del volto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

Acknowledgments:

Questo capitolo è stato scritto con la collaborazione dell'*Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber*.

BIBLIOGRAFIA

1. Sturge Weber Syndrome. National Organization for Rare Disorders. Available at https://rarediseases.org/rare-diseases/sturge-weber-syndrome/. Accessed: January 4, 2018.
2. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. N Engl J Med. 2013;368:1971–1979.
3. Polubothu S, Al-Olabi L, Carmen Del Boente M, et al. GNA11 Mutation as a Cause of Sturge-Weber Syndrome: Expansion of the Phenotypic Spectrum of Gα/11 Mosaicism and the Associated Clinical Diagnoses. J Invest Dermatol. 2020;140(5):1110-1113.
4. Dutkiewicz AS, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. J Am Acad Dermatol. 2015 Mar;72(3):473-80.
5. Waelchli R, et al. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. Br J Dermatol. 2014 Oct;171(4):861-7
6. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge eber syndrome. F1000Res. 2016;5.
7. Lance EI, Sreenivasan AK, Zabel TA, Kossoff EH, Comi AM. Aspirin use in Sturge- Weber syndrome: side effects and clinical outcomes. J Child Neurol. 2013;28: 213–218.
8. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. Pediatr Neurol. 2004;30:303–310.
9. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. Can J Neurol Sci. 2008;35:301–307.
10. Lance EI, Lanier KE, Zabel TA, Comi AM. Stimulant use in patients with Sturge- Weber syndrome: safety and efficacy. Pediatr Neurol. 2014;51:675–680.
11. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. Am J Med Genet. 1995;57:35–45.
12. Hagen SL, Grey KR, Korta DZ, Kelly KM. Qualityoflifeinadultswithfacialport- wine stains. J Am Acad Dermatol. 2017;76:695–702.
13. Terushkin V, Brauer J, Bernstein L, Geronemus R. Effects of general anesthesia on neurodevelopmental abnormalities in children undergoing treatment of vascular anomalies with laser surgery: a retrospective review. Dermatol Surg. 2017; 43:534–540
14. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. Lancet. 2019;393:664–77.

15. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. Int Ophthalmol. 2017.

16. Lo W, Marchuk DA, Ball KL, et al. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement. Dev Med Child Neurol. 2012;54:214–223.

17. De la Torre AJ, Luat AF, Juhász C, et al. A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. Pediatr Neurol. 2018;84:11-20.

18. Catsman-Berrevoets CE, Koudijs SM, Buijze MSJ, de Laat PCJ, Pasmans SGMA, Dremmen MHG. Early MRI diagnosis of Sturge Weber Syndrome type 1 in infants. Eur J Paediatr Neurol. 2022;38:66-72.

19. Mia A Mologousis, Racquel A Bitar, Anna L Pinto, Joanne M Rispoli , Marilyn G Liang Early Magnetic Resonance Imaging as a Screen for Sturge-Weber Syndrome-Related Seizures in Infants With Upper-Facial Capillary Malformations. Pediatr Dermatol . 2026;43:56-63.

20. Borges da Costa J1, Boixeda P, Moreno C, Santiago J. Treatment of resistant port-wine stains with a pulsed dual wavelength 595 and 1064 nm laser: a histochemical evaluation of the vessel wall destruction and selectivity. Photomed Laser Surg. 2009 Aug;27(4):599-605.

21. Alster TS1, Tanzi EL. Combined 595-nm and 1,064-nm laser irradiation of recalcitrant and hypertrophic port-wine stains in children and adults. Dermatol Surg. 2009 Jun;35(6):914-8;

22. Saltzmann RM, Reinecke S, Lin X, Cavanagh HD, Whitson JT. Long-term out-comes of a pseudo 360-degree trabeculotomy ab externo technique for congenital glaucoma at children's medical center. Clin Ophthalmol. 2012;6:689–698.

23. Yamaguchi K, Lonic D, Chen C, Lo LJ. Correction of Facial Deformity in Sturge-Weber Syndrome. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016;4(8):e843.

24. Bar C, Kaminska A, Nabbout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: A pilot study. Epilepsy Res. 2018 Jul;143:75-78.

25. Sabeti S, Ball KL, Bhattacharya SK, Bitrian E, Blieden LS, Brandt JD, Burkhart C, Chugani HT, Falchek SJ, Jain BG, Juhasz C, Loeb JA, Luat A, Pinto A, Segal E, Salvin J, Kelly KM. Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge-Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations. Pediatr Neurol. 2021 Aug;121:59-66.

26. El Hachem M, Diociaiuti A, Galeotti A, Grussu F, Gusson E, Ferretti A, Marras CE, Vecchio D, Cappelletti S, Severino M, Gandolfo C, Reali S, Longo R, D'Amore C, Gariazzo L, Marraffa F, Ciofi Degli Atti ML, Mancardi MM; and the Sturge-Weber Syndrome Multidisciplinary Group. Multidisciplinary, multicenter consensus for the care of patients affected with Sturge-Weber syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2025 Jan 16;20(1):28.

27. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, Baselga E, Redondo P. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):151-8.e1.

28. Chou M, Karim M, Josephs J, Itzkowitz T, Dreker MR, Labadie JG. Pulsed dye laser and adjuvant topical therapies for the treatment of port-wine stains: A systematic review. Lasers Surg Med. 2024 Jan;56(1):39-44.

29. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. Int Ophthalmol. 2018;38(1):409-416.

30. Ha A, Kim JS, Baek SU, Park YJ, Jeoung JW, Park KH, Kim YK. Facial Port-Wine Stain Phenotypes Associated with Glaucoma Risk in Neonates. Am J Ophthalmol. 2020;220:183-190.

31. Ha A, Kim SH, Baek SU, Kim JS, Yoon HJ, Kim YK. Incidence of Sturge-Weber Syndrome and Risk of Secondary Glaucoma: A Nationwide Population-based Study Using a Rare Disease Registry. Am J Ophthalmol. 2023;247:121-126.

32. Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. Semin Pediatr Neurol. 2015 Dec;22(4):295-301.

33. Comi A. Sturge–Weber syndrome. Chapter 11. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 132 (3rd series) Neurocutaneous Syndromes. M.P. Islam and E.S. Roach, Editors; 2015 Elsevier.

34. Yamaguchi K, Lonic D, Chen C, Lo LJ. Correction of Facial Deformity in Sturge-Weber Syndrome. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Aug 15;4(8):e843.

35. Kado I, Ogashira S, Ono S, Koizumi K, Nakagawa T, Yoshimi Y, Kunimatsu R, Ito S, Koizumi Y, Ogasawara T, Aikawa T, Tanimoto K. Surgical Orthodontic Treatment for Skeletal Maxillary Protrusion in Sturge-Weber Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. Cureus. 2024 May 9;16(5):e59964. doi: 10.7759/cureus.59964. PMID: 38854229; PMCID: PMC11162147.

36. King BW, Anderson EW, Sudduth JD, Marquez JL, Dunklebarger M, Collar-Yagas L, Gociman B. A Simple Surgical Solution for Functional Improvement of Deforming Vascular Malformations with Lip Involvement. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2023 Feb 17;11(2):e4816. doi: 10.1097/GOX.0000000000004816. PMID: 36817280; PMCID: PMC9937089.

37. Colletti G, Negrello S, Rozell-Shannon L, Levitin GM, Colletti L, Chiarini L, Anesi A, Di Bartolomeo M, Pellacani A, Nocini R. Surgery for Port-Wine Stains: A Systematic Review. J Pers Med. 2023 Jun 28;13(7):1058. doi: 10.3390/jpm13071058. PMID: 37511671; PMCID: PMC10381445.

2.B – SINDROME DI OSLER-WEBER-RENDU o TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA (HHT)

DEFINIZIONE

La teleangectasia emorragica ereditaria (HHT), nota anche come malattia di Rendu-Osler-Weber, è una patologia a trasmissione autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di teleangectasie mucocutanee e malformazioni arterovenose multidistrettuali. È caratterizzata da sanguinamenti ricorrenti (epistassi), multiple telangectasie e malformazioni artero-venose negli organi maggiori [1,2] La patologia, per via della sua presentazione sistemica, è di competenza multidisciplinare e l'otorinolaringoiatra riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce e nel trattamento della malattia di Rendu-Osler-Weber, dal momento che una delle prime e più evidenti manifestazioni della patologia è l'epistassi.

EPIDEMIOLOGIA

La teleangectasia emorragica ereditaria è una malattia rara, la cui incidenza è difficilmente calcolabile con precisione a causa di un elevato numero di casi non diagnosticati. La prevalenza della patologia è di 1 persona su 5000-8000 con uguale distribuzione tra i due sessi.[3] Nell'85% dei casi di pazienti con diagnosi confermata sono state riscontrate mutazioni dei geni ENG (HHT1) o ACVRL1 (HHT2). In una minoranza dei casi (1-2%), sono state identificate mutazioni di SMAD4 (che nel 25% dei casi insorge *de novo*) associata ad alto rischio di sviluppo di poliposi intestinale o di tumore del colon-retto.[4] Studi più recenti hanno identificato anche il gene GDF2 come responsabile della malattia (<1% dei casi). Nella restante percentuale (10-15%) non viene individuata la mutazione, pur potendo confermare la diagnosi secondo i criteri clinici.

EZIOPATOGENESI

Le proteine espresse in modo anomalo costituiscono i recettori e i co-recettori della proteina TGFβ espressi nelle cellule endoteliali. [3] La teoria più accreditata dagli studi recenti afferma che il deficit delle proteine che mediano la trasduzione del segnale TGFβ nelle cellule endoteliali sia la causa delle anomalie vascolari. Non è ancora chiaro quale sia il meccanismo esatto che correla le alterazioni genetiche ai difetti strutturali vascolari, ma, secondo studi su modelli murini, si sospetta che la singola alterazione genetica non sia sufficiente allo sviluppo delle alterazioni vascolari, e che sia necessario un ulteriore trigger secondario proangiogenetico (es. espressione ectopica di fattore di crescita endoteliale, infiammazione, fattori ambientali, stress meccanici). [3]

Le lesioni teleangectasiche si presentano come dilatazione focale della venula post capillare che si allarga fino alla connessione con un'arteriola a sua volta dilatata. Il risultato è una connessione arterovenosa non intercalata da un letto capillare, associata a un infiltrato linfocitario perivascolare. Si teorizza che le MAV siano il risultato del rimodellamento vascolare progressivo di queste lesioni più piccole. [5]

QUADRO CLINICO

Le manifestazioni nei singoli pazienti variano per età di insorgenza dei sintomi, frequenza e gravità delle lesioni vascolari anche all'interno dello stesso sottotipo genetico e della stessa famiglia. [5]

La patologia si manifesta con teleangectasie cutanee e mucose, interessanti principalmente mucosa nasale, cute, cavo orale e tratto gastrointestinale, e malformazioni arterovenose (MAV) localizzate a livello polmonare, epatico e cerebrale (più raramente interessano anche il pancreas e i vasi del midollo spinale).

Le manifestazioni più caratteristiche sono l'epistassi (95% dei casi), teleangectasie mucocutanee (80% casi) più evidenti a livello di labbra, lingua, cavo orale, regione malare e dita delle mani.

La presenza di malformazioni arterovenose viscerali può causare complicanze dovute alla presenza di shunts o a possibili emorragie determinate dalla combinazione di fragilità del vaso e struttura inadeguata e alta pressione del flusso ematico.[5]

L'epistassi è conseguenza della presenza di teleangectasie mucose a livello della mucosa nasale le cui pareti tipicamente fragili si rompono facilmente a fronte di minimi insulti termici o meccanici. Alcuni pazienti presentano epistassi infrequenti e di scarsa entità, altri possono invece manifestare quadri gravi che determinano anemizzazione profonda incidendo in maniera significativa sulla qualità di vita del paziente. [6]

Le epistassi spontanee e ricorrenti sono di entità e frequenza variabile e insorgono in media intorno ai 12 anni o comunque antecedentemente ai 21 anni di età nella quasi totalità dei casi. [7]

Le MAV polmonari sono asintomatiche nella maggior parte dei casi, ma possono complicarsi in quadri dispnoici e ipossiemici causati dagli shunts arterovenosi (complicanze che possono verificarsi soprattutto dopo la quarta decade). La presenza di shunts permette il verificarsi di embolie paradosse di varia natura (batterica, gassosa, da una trombosi venosa profonda, ecc) che possono determinare quadri di ischemia o ascessi cerebrali. [8]

Le MAV gastrointestinali (15-30%) possono causare uno stillicidio cronico e conseguente anemia e sono indagabili mediante gastroduodenoscopia, videocapsula e colonscopia [5,9]

Le MAV epatiche sono asintomatiche o mostrano solo un lieve aumento di GGT nel 90% dei casi. Più raramente uno shunt arteroportale può dare complicanze quali ipertensione portale, ipertensione portopolmonare,[10] ascite, encefalopatia ed ematemesi [10] o complicanze quali scompenso cardiaco e colangite necrotizzante per furto dell'apporto arterioso.[11] Il metodo ideale per osservare le MAV epatiche è l'ecografia con Doppler.

Le malformazioni vascolari cerebrali (10-20%, più comuni in HHT1) nella maggior parte dei casi si presentano come fistole arterovenose e possono causare emorragie cerebrali, emicranie, ictus, attacchi ischemici transitori e quadri epilettici. Si pensa che tali lesioni siano presenti fin dalla nascita e che il loro sviluppo si completi durante l'infanzia. [5]

Le MAV spinali sono significativamente meno frequenti (<1% dei casi) rispetto alle MAV cerebrali e insorgono tipicamente come paralisi o dolore alla schiena. [6]

DIAGNOSI

Per confermare la diagnosi di teleangectasia emorragica ereditaria vengono utilizzati i criteri di Curaçao che includono: epistassi spontanea ricorrente, presenza di teleangectasie mucocutanee, presenza di malformazioni arterovenose viscerali, anamnesi familiare positiva per la patologia. [5]

La diagnosi è confermata con la presenza di almeno tre dei criteri sopraelencati.[4] Con la presenza di due criteri su quattro, la malattia viene sospettata mentre la presenza di meno di due criteri permette di considerare improbabile la diagnosi di HHT. [12] La diagnosi può essere confermata anche in assenza dei criteri di Curaçao avvalendosi della positività dell'indagine genetica. [13]

L'applicazione dei criteri diagnostici sui pazienti pediatrici può essere fuorviante, in quanto sintomi e segni della malattia si sviluppano generalmente durante l'adolescenza e possono essere assenti nei bambini. [7]

In seguito alla conferma della diagnosi, viene eseguita un'indagine genetica per identificare il gene mutato. La ricerca viene estesa anche ai familiari del paziente come screening volto ad identificare i casi asintomatici o scarsamente sintomatici. [5] Il difetto genetico viene identificato nell'80-85% di casi.

A seguito della conferma diagnostica e/o dell'identificazione della mutazione, è opportuno eseguire alcune indagini cliniche e strumentali volte alla ricerca delle eventuali malformazioni arterovenose. L'esame obiettivo completo con particolare attenzione all'ispezione delle teleangectasie è imprescindibile per un corretto inquadramento clinico del paziente. L'esame emocromocitometrico completo deve essere ripetuto frequentemente nei pazienti con sanguinamenti ricorrenti. L'ecocardio-Bubble e TC torace sono esami mirati alla ricerca di eventuali shunts e MAV polmonari o per individuare precocemente un quadro di ipertensione polmonare. Se gli accertamenti hanno esito negativo, andranno ripetuti a distanza di 5 anni. In presenza di un riscontro positivo ogni caso è affidato alla valutazione multidisciplinare per stabilire

un'indicazione terapeutica o avviare il paziente al follow-up con lo scopo di monitorare lesioni che nel tempo possono raggiungere dimensioni tali da meritare un trattamento. Per pazienti con piccole MAV non trattate o lesioni dubbie o microscopiche il periodo di follow-up dovrebbe essere determinato caso per caso (tra uno e cinque anni). La TAC del torace dovrebbe quindi essere effettuata entro 6-12 mesi dopo l'embolizzazione e poi circa ogni 3 anni anche per identificare l'eventuale riperfusione di lesioni già trattate. [14]

L'ecografia epatica, non invasiva e priva di complicanze procedurali, è l'esame di scelta per l'identificazione di MAV epatiche, ai fini diagnostici, terapeutici e prognostici. L'angiografia, eseguita mediante cateterismo, è stata tradizionalmente considerata lo "standard di riferimento" diagnostico, ma è un esame invasivo, e pertanto usato più raramente. La TAC o RMN dell'addome seppur caratterizzati da specifica accuratezza diagnostica, presentano una scarsa applicabilità per gli elevati costi, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e gli effetti collaterali secondari alla somministrazione di mezzo di contrasto.[14] Gastroscopia/colonscopia sono indicati nei casi di anemizzazione cronica non correlabile all'epistassi o in presenza di melena o ematemesi. È raccomandato eseguire una RMN encefalo almeno una volta nella vita preferibilmente il più precocemente possibile, da ripetere per sorveglianza in caso di positività. [7]

SCREENING

È necessario effettuare uno screening sui membri della famiglia di pazienti con diagnosi di HHT in modo da individuare potenziali affetti misconosciuti. Lo screening polmonare è fortemente consigliato per tutti i pazienti con HHT possibile e viene eseguito con un'ecocardiografia con contrasto (Eco Bubble) o con una TC polmonare. Lo screening epatico viene eseguito generalmente attraverso un'ecografia doppler addominale. In pazienti con mutazione del gene SMAD4 lo screening prevede anche l'esecuzione di una colonscopia a partire dall'età di 15 anni.[14]

PROGNOSI

La maggior parte dei pazienti HHT che ha accesso a cure sanitarie presenta un'aspettativa di vita paragonabile alla popolazione generale. È stato evidenziato un aumento della mortalità nei pazienti con presentazione durante l'infanzia e l'adolescenza soprattutto a causa di MAV cerebrali e, più tardivamente, di complicanze avvenute durante una gravidanza.

TRATTAMENTO

Dal momento che non è ancora stato identificato un bersaglio terapeutico che permetta di curare la malattia in modo definitivo, l'approccio terapeutico prevede una strategia di supporto e prevenzione delle complicanze. Il trattamento deve essere personalizzato sulla base delle manifestazioni presentate dal singolo paziente. Uno dei principali obiettivi terapeutici è rappresentato dal controllo dell'epistassi e dell'anemia sideropenica determinata dalle emorragie ricorrenti. L'anemia da stillicidio cronico può essere trattata con ferro per via orale o endovenosa, o con l'impiego di trasfusioni nei casi più gravi.

La gestione delle epistassi parte dalla corretta informazione del paziente sulla gestione domiciliare, consigliando l'utilizzo di pomate nasali, umidificazione dell'ambiente domestico e chiusura del vestibolo nasale con garze grasse. Qualora tali rimedi risultino inefficaci, si possono prendere in considerazione trattamenti sia medici che chirurgici.

Le terapie per uso topico vengono impiegate per il trattamento di epistassi di entità lieve. I farmaci che possono essere utilizzati per questo scopo sono l'acido tranexamico in gel, gli estrogeni in pomata, la mupirocina topica e bevacizumab topico. Si tratta di formulazioni applicabili direttamente sulla mucosa nasale, che rappresentano un'opzione non invasiva e priva di effetti collaterali per via dell'assorbimento locale del principio attivo. Lo svantaggio di questa strategia terapeutica è rappresentato dalla scarsa applicabilità sui casi di epistassi di entità maggiore e dalla variabilità soggettiva della risposta al trattamento. Alcuni autori hanno inoltre proposto l'iniezione locale di sostanze sclerosanti con risultati incoraggianti seppur eseguiti su casistiche esigue. [15]

Tra le opzioni chirurgiche come prima scelta sono preferibili trattamenti endoscopici, mini-invasivi con l'ausilio di strumenti delicati (Argon-Plasma o laser) che consentono il trattamento selettivo delle teleangectasie nasali, risultando ben tollerati e ripetibili.[16,17] L'embolizzazione sotto controllo angiografico dei principali apporti vascolari arteriosi delle cavità nasali è un trattamento con un'efficacia di breve durata, da riservare a casi selezionati, in quanto anche questo non scevro da complicanze, anche gravi. L'intervento di settodermoplastica, uno dei primi interventi proposti, trova oggi indicazioni limitate, andando ad agire solo sulle lesioni localizzate a livello del setto nasale.

Nei casi refrattari, con importante compromissione della qualità della vita, può essere proposta la chiusura chirurgica delle fosse nasali. Tale metodica, irreversibile, va presa in considerazione in caso di mancata risposta a tutti gli altri trattamenti meno invasivi. [18]

Le terapie sistemiche prevedono l'uso di farmaci che a causa della loro formulazione possono causare una serie di effetti collaterali. Sul versante medico nuove e recenti linee di ricerca hanno sviluppato terapie dirette contro fattori implicati nei meccanismi patogenetici dell'HHT. La Talidomide, ad esempio, somministrata per via orale, ha mostrato un'efficacia nel controllo delle epistassi con scarsi effetti collaterali. [19,20,21] Il bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro VEGF è stato somministrato sia per via endovenosa che intranasale tramite iniezioni submucose o spray, con difficoltà nel trovare un equilibrio fra efficacia ed effetti collaterali. [5,21] Il pazopanib è un inibitore di VEGF e si trova attualmente in fase II di trial clinico (controllo con placebo).

È stata proposta anche una terapia di tipo ormonale, con estrogeni-progesterone e tamoxifene, sulla base di osservazioni riguardo la capacità degli estrogeni di indurre metaplasia squamosa sull'epitelio respiratorio, costituendo una maggiore protezione delle teleangectasie sottostanti. [7,22] Altre strategie di tipo medico sono state messe in campo per intervenire sul controllo dell'attività antifibrinolitica quali l'acido aminocaproico, con scarsi risultati e l'acido tranexamico che invece ha mostrato, in una certa percentuale di casi, un'efficacia soddisfacente. [7]

Le teleangectasie orali sanguinanti possono essere trattate con l'ausilio della fotocoagulazione laser in sedute multiple. [17]

L'embolizzazione è il trattamento di elezione per le MAV polmonari in adulti e bambini e permette di ottenere benefici a lungo termine, se effettuata in centri di riferimento per la malattia. La selezione dei casi da trattare mediante embolizzazione è basata sul diametro dell'arteriola afferente, generalmente uguale o superiore a 3 mm.[14] Ai pazienti con MAV polmonari anche asintomatiche sono precluse le immersioni subacquee ed è fortemente raccomandata la profilassi antibiotica prima di sottoporsi a interventi chirurgici o cure odontoiatriche [7,14]

Il trattamento delle MAV gastrointestinali non è generalmente necessario, a meno che non vi sia un insuccesso della terapia sostitutiva con ferro al fine di mantenere adeguato il livello di emoglobina. Le lesioni gastrointestinali possono essere trattate localmente con trattamento endoscopico. [7]

Il trattamento delle MAV cerebrali quando indicato si avvale di tecniche quali embolizzazione, microchirurgia e radiologia interventista. [5]

AGGIORNAMENTO 2026

Attualmente è in fase di elaborazione da parte di un panel di esperti internazionale un aggiornamento delle linee guida sulla sindrome HHT. La versione precedente era stata pubblicata nel 2020 (14) e si prevede che nel 2027 venga pubblicata la versione aggiornata. In questo capitolo pertanto ci limitiamo a confermare le raccomandazioni della precedente versione, in attesa di condividere il prossimo aggiornamento.

QUESITI CLINICI, INTERPRETAZIONE DELLE PROVE E RACCOMANDAZIONI

Il panel degli autori ha formulato 5 quesiti clinici relativi alla patologia HHT. Per rispondere a tali quesiti sono state identificate le recenti Seconde Linee Guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria.[14] La qualità metodologica delle linee guida è stata valutata in modo indipendente da tre valutatori tramite lo strumento AGREE II. Lo score complessivo AGREE II è risultato essere 83% (Dimensione 3: 85%; Dimensione 6: 100%), per cui le linee guida sono state accettate, avendo superato la soglia minima di accettabilità del 60% (Dimensioni 3 e 6: soglia 50%) prevista dal Manuale Operativo CNEC, versione 3.02 – febbraio 2020.

Il panel degli autori ha deciso di adottare senza alcuna modifica le raccomandazioni originali delle linee guida internazionali relative ai 5 quesiti clinici individuati, avendo verificato che tali raccomandazioni sono aggiornate, attendibili, accettabili da parte dei pazienti/familiari e associazioni di pazienti, applicabili e implementabili nel contesto italiano.

QUESITO 1

Come deve essere eseguita la diagnosi di HHT?

Per confermare la diagnosi di teleangectasia emorragica ereditaria vengono utilizzati i criteri di Curaçao che includono: epistassi spontanea ricorrente, presenza di teleangectasie mucocutanee, presenza di malformazioni arterovenose viscerali, anamnesi familiare positiva per la patologia.

La diagnosi è confermata con la presenza di almeno tre dei criteri. Con la presenza di due criteri su quattro, la malattia viene sospettata, mentre la presenza di meno di due criteri permette di considerare improbabile la diagnosi di HHT. La diagnosi può essere confermata anche in assenza dei criteri di Curaçao avvalendosi della positività dell'indagine genetica.

In seguito alla conferma della diagnosi, viene eseguita un'indagine genetica per identificare il gene mutato. La ricerca viene estesa anche ai familiari del paziente come screening volto ad identificare i casi asintomatici o scarsamente sintomatici. Il difetto genetico viene identificato nell'80-85% di casi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria [14].

RACCOMANDAZIONI

1. La diagnosi di HHT deve essere effettuata utilizzando i criteri di Curaçao o identificando una mutazione causale.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

2. È raccomandato che i clinici considerino la diagnosi di HHT in pazienti con uno o più criteri Curaçao.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

3. I figli asintomatici di un genitore con HHT dovrebbero essere considerati portatori di HHT possibile, a meno che la diagnosi non venga esclusa dai test genetici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

4. Il gruppo di esperti raccomanda ai medici di indirizzare i pazienti alla ricerca genetica delle mutazioni responsabili di HHT al fine di:

a) identificare la mutazione causale in una famiglia con diagnosi di HHT confermata clinicamente;

b) stabilire una diagnosi nei parenti di un paziente con una mutazione nota, compresi individui asintomatici o minimamente sintomatici ed individui che esprimono la volontà di eseguire test prenatali;

c) stabilire una diagnosi di HHT in soggetti che non soddisfano i criteri diagnostici clinici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

5. Per i pazienti che risultano negativi per mutazioni in ENG e ACVRL1, il test per la ricerca di mutazioni in SMAD4 dovrebbe essere considerato al fine di identificare la mutazione causale.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

QUESITO 2

Come deve essere gestita l'epistassi nei pazienti HHT?

L'epistassi è conseguenza della presenza di teleangectasie mucose a livello della mucosa nasale le cui pareti tipicamente fragili si rompono facilmente a fronte di minimi insulti termici o meccanici. Alcuni pazienti presentano epistassi infrequenti e di scarsa entità, altri possono invece manifestare quadri gravi che determinano anemizzazione profonda incidendo in maniera significativa sulla qualità di vita del paziente. [6] Le epistassi spontanee e ricorrenti sono di entità e frequenza variabile e insorgono in media intorno ai 12 anni o comunque antecedentemente ai 21 anni di età nella quasi totalità dei casi. [7]

La gestione delle epistassi parte dalla corretta informazione del paziente sulla gestione domiciliare, consigliando l'utilizzo di pomate nasali e l'umidificazione dell'ambiente domestico. Le terapie per uso topico vengono impiegate per il trattamento di epistassi di entità lieve. I farmaci che possono essere

utilizzati per questo scopo sono l'acido tranexamico. Alcuni autori hanno inoltre proposto l'iniezione locale di sostanze sclerosanti con risultati incoraggianti seppur eseguiti su casistiche esigue.

Tra le opzioni chirurgiche come prima scelta sono preferibili trattamenti endoscopici, mini-invasivi con l'ausilio di strumenti delicati (Argon-Plasma o laser) che consentono il trattamento selettivo delle teleangectasie nasali, risultando ben tollerati e ripetibili.[16] L'intervento di settodermoplastica, uno dei primi interventi proposti, trova oggi indicazioni limitate, andando ad agire solo sulle lesioni localizzate a livello del setto nasale.

Nei casi refrattari, con importante compromissione della qualità della vita, può essere proposta la chiusura chirurgica delle fosse nasali. Tale metodica, irreversibile, va presa in considerazione in caso di mancata risposta a tutti gli altri trattamenti meno invasivi. [18]

Le terapie sistemiche prevedono l'uso di farmaci che a causa della loro formulazione possono causare una serie di effetti collaterali. Sul versante medico nuove e recenti linee di ricerca hanno sviluppato terapie dirette contro fattori implicati nei meccanismi patogenetici dell'HHT mediante molecole come il Bevacizumab e la Talidomide.

Le teleangectasie orali sanguinanti possono essere trattate con l'ausilio della fotocoagulazione laser in sedute multiple. [17]

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria [14].

RACCOMANDAZIONI

Si consiglia ai pazienti con epistassi HHT correlata di utilizzare terapie topiche idratanti che umidificano la mucosa nasale per ridurre l'epistassi.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

Prendere in considerazione l'uso di acido tranexamico orale per la gestione dell'epistassi che non risponde alle terapie topiche idratanti.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

Nei pazienti che non hanno risposto alle terapie topiche idratanti, prendere in considerazione terapie ablative per le teleangectasie nasali, compreso il trattamento laser, l'ablazione con radiofrequenza, l'elettrochirurgia e la scleroterapia.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: debole a favore

L'uso di agenti antiangiogenici sistemici va riservato alla gestione dell'epistassi che non rispondono a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

La settodermoplastica può trovare indicazione per i pazienti la cui epistassi non ha risposto in modo sufficiente a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

La chiusura delle fosse nasali è un intervento da riservare a pazienti la cui epistassi non ha risposto sufficientemente a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

È necessario che i pazienti HHT con epistassi che desiderano un trattamento specifico siano indirizzati in centri specializzati con esperienza nella gestione dell'epistassi HHT correlata per una valutazione specifica ed un trattamento personalizzato.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

La gestione dell'epistassi acuta richiede l'utilizzo di materiale emostatico che possieda una bassa probabilità di provocare nuove emorragie con la sua rimozione.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

QUESITO 3

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MAV epatiche nei pazienti HHT?

Le MAV epatiche sono pressoché asintomatiche o mostrano solo un lieve aumento di GGT nel 90% dei casi. Più raramente uno shunt artero-portale può dare complicanze quali ipertensione portale, ipertensione portopolmonare,[10] ascite, encefalopatia ed ematemesi [10] o complicanze quali scompenso cardiaco e colangite necrotizzante per furto dell'apporto arterioso.[11] La diagnostica strumentale di lesioni malformative vascolari epatiche è raccomandata nei pazienti con diagnosi confermata di HHT, mentre nei pazienti con sospetta HHT può essere di ausilio nella conferma diagnostica.

Le tecniche di screening possono essere Ecografia con Doppler, la TC con MdC multifase e la RM.

L'ecografia epatica, non invasiva e priva di complicanze procedurali, è l'esame di scelta per l'identificazione di MAV epatiche, ai fini diagnostici, terapeutici e prognostici. Di seconda scelta e riservate a casi selezionati sono la RM e la TC. La RM dell'addome, in particolare con MdC, presenta una minore applicabilità per gli elevati costi e la necessità di collaborazione del paziente, nonché per l'eventuale necessità sedazione in età pediatrica. La TC con MdC è un esame certamente più breve ma espone a radiazioni ionizzanti. L'angiografia, eseguita mediante cateterismo, è stata tradizionalmente considerata lo "standard di riferimento" diagnostico, ma è un esame invasivo, e pertanto usato più raramente.

Gastroscopia/colonscopia sono indicate nei casi di anemizzazione cronica non correlabile all'epistassi o in presenza di melena o ematemesi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria [14].

RACCOMANDAZIONI

Lo screening per MAV epatiche dovrebbe essere offerto agli adulti con HHT certa o sospetta.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

Gli accertamenti diagnostici per MAV epatiche andrebbero eseguiti in pazienti con HHT con sintomi e / o segni indicativi di MAV epatiche complicate (inclusi insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare, markers cardiaci anormali, anomalie dei test di funzionalità epatica, dolore addominale, ipertensione portale o encefalopatia), utilizzando l'ecografia Doppler, la TC multifase con contrasto o la risonanza magnetica addominale con mezzo di contrasto per la valutazione diagnostica delle MAV epatiche.

Qualità delle prove: alta

Forza della raccomandazione: forte a favore

Una gestione intensiva di prima linea va riservata solo ai pazienti con MAV epatiche complicate e / o sintomatiche, adattata al tipo di MAV incorsa in complicanze. I pazienti HHT con insufficienza cardiaca ad alta gittata e ipertensione polmonare dovrebbero essere assistiti da un Centro di eccellenza HHT e da un cardiologo esperto in HHT o da una clinica specializzata in ipertensione polmonare.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

La prognosi delle MAV epatiche andrebbe stimata utilizzando elementi predittivi disponibili, per identificare i pazienti che necessitano di un monitoraggio più attento.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

Prendere in considerazione l'infusione di bevacizumab per via endovenosa in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica ad alta gittata dovuta a MAV epatiche che non hanno risposto in modo sufficiente alla gestione di prima linea.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

Il trapianto di fegato può essere preso in considerazione per i pazienti con complicanze sintomatiche delle MAV epatiche, in particolare insufficienza cardiaca refrattaria ad alta gittata, ischemia biliare o ipertensione portale complicata.

Qualità delle prove: moderata

Forza della Raccomandazione: forte a favore

Si raccomanda di evitare la biopsia epatica in qualsiasi paziente con HHT accertato o sospetto.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

Evitare l'embolizzazione dell'arteria epatica nei pazienti con MAV epatiche in quanto caratterizzata da efficacia temporanea e rischio significativo di morbilità e mortalità.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

QUESITO 4

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MAV polmonari nei pazienti HHT?

Le MAV polmonari sono asintomatiche nella maggior parte dei casi, ma possono complicarsi in quadri dispnoici e ipossiemici causati dagli shunts arterovenosi (complicanze che possono verificarsi soprattutto dopo la quarta decade). La presenza di shunts permette il verificarsi di embolie paradosse di varia natura (batterica, gassosa, da una trombosi venosa profonda, ecc) che possono determinare quadri di ischemia o ascessi cerebrali. [8] In seguito alla conferma diagnostica e/o all'identificazione della mutazione, è opportuno eseguire alcune indagini cliniche e strumentali volte alla ricerca delle eventuali malformazioni arterovenose. L'ecocardio Bubble e TC torace sono esami mirati alla ricerca di eventuali shunts e MAV polmonari o per individuare precocemente un quadro di ipertensione polmonare. Se gli accertamenti hanno esito negativo, andranno ripetuti a distanza di 5 anni. In presenza di un riscontro positivo ogni caso è affidato alla valutazione multidisciplinare per stabilire un'indicazione terapeutica o avviare il paziente al follow-up con lo scopo di monitorare lesioni che nel tempo possono raggiungere dimensioni tali da meritare un trattamento. L'embolizzazione è il trattamento di elezione per le MAV polmonari in adulti e bambini e permette di ottenere benefici a lungo termine, se effettuata in centri di riferimento per la malattia (1, 2). Non ci sono dati a supporto di una tecnica endovascolare migliore rispetto ad un'altra; l'utilizzo di plug o spirali o di altri agenti embolizzanti è prevalentemente dipendente dalle caratteristiche della lesione e dall'esperienza del centro. La selezione dei casi da trattare mediante embolizzazione è basata sul diametro dell'arteriola afferente, generalmente uguale o superiore a 3 mm. Per pazienti con piccole MAV polmonari non trattate o lesioni dubbie o microscopiche il periodo di follow-up dovrebbe essere determinato caso per caso (tra uno e cinque anni).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 4 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria [14].

RACCOMANDAZIONI

Bisognerebbe sottoporre a screening tutti i pazienti con HHT certa o possibile per MAV polmonari.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

L'ecocardiografia transtoracica con mezzo di contrasto dovrebbe essere utilizzata come esame di screening iniziale per le MAV polmonari.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

Il trattamento di scelta per le MAV polmonari è l'embolizzazione transcatetere.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

I pazienti con MAV polmonari documentate (trattate e non trattate) dovrebbero essere adeguatamente informati sui seguenti consigli a lungo termine:

a. Profilassi antibiotica per procedure con rischio di batteriemia

b. Quando si posiziona un accesso venoso, prestare particolare attenzione all'ingresso d'aria.

c. Evitare le immersioni subacquee

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

Deve essere programmato un follow-up a lungo termine per i pazienti con MAV polmonari, al fine di monitorare la crescita delle MAV polmonari non trattate nonché la riperfusione di MAV già sottoposte a trattamento

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

QUESITO 5

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MV cerebrali nei pazienti HHT?

Le malformazioni vascolari cerebrali (10-20%, più comuni in HHT1) possono essere asintomatiche, causare emorragie cerebrali, cefalea, disturbi clinici deficitari transitori o progressivi e quadri irritativi di tipo epilettico.

Le malformazioni cerebrovascolari (CVM) differiscono in base al genotipo HHT e si distinguono più sottotipi: le malformazioni artero-venose (AVM), le fistole artero-venose (AVF), teleangectasie capillari e malformazioni cavernose. I pazienti possono anche avere anomalie di sviluppo venoso (DVA) e / o aneurismi intracranici.

Le terapie attualmente disponibili per le malformazioni cerebrovascolari includono l'embolizzazione endovascolare, la resezione chirurgica, la radiochirurgia o la combinazione di queste. Si tratta di procedure invasive che comportano un rischio di complicanze e sequele cliniche non trascurabile, la cui indicazione deve essere posta sulla base del quadro clinico e dell'analisi dei fattori di rischio e della storia naturale. Le anomalie vascolari cerebrali caratterizzate da un particolare rischio più alto di emorragia nei pazienti con HHT sono gli aneurismi "large" (> 2 cm) e "giganti" (>2.5 cm) e le fistole artero-venose ad alto flusso. Entrambe queste lesioni si verificano molto più frequentemente (quasi esclusivamente, probabilmente a causa del basso tasso di sopravvivenza) nella popolazione neonatale. La maggior parte di queste lesioni, a causa delle loro grandi dimensioni, possono essere osservate con una semplice ecografia della testa nel neonato nei suoi primi giorni di vita o prima della nascita con studi fetali di ecografia e RM.

Le MV cerebrali sono un riscontro frequente negli adulti affetti da HHT, ma il rischio di andare incontro ad emorragia è inferiore rispetto al neonato. [23]

Le MAV spinali sono significativamente meno frequenti (<1% dei casi) rispetto alle MAV cerebrali e possono rendersi clinicamente evidenti con emorragie, disturbi compressivi o come algie aspecifiche alla colonna o irradiazione radicolare. [6]

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 5 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria [14].

RACCOMANDAZIONI

La Risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto, utilizzando sequenze che rilevano i prodotti di degradazione sanguigna è l'esame di scelta per lo screening delle MV cerebrali negli adulti con HHT certa o sospetta.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

Gli adulti con un'emorragia acuta secondaria a rottura di MV cerebrale, dovrebbero essere presi in carico presso un centro con competenze neurovascolari per il trattamento definitivo.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

Tutti i pazienti con MV cerebrali dovrebbero essere indirizzati presso un centro con competenze neurovascolari per l'esecuzione di ulteriori approfondimenti ed eventuale indicazione a trattamento personalizzato.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

Le donne in gravidanza con diagnosi HHT certa o sospetta, che presentano una MV cerebrale asintomatica dovrebbero essere sottoposte a trattamento definitivo della MV cerebrale dopo il parto. Il gruppo di esperti raccomanda che il parto segua i principi ostetrici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

Acknowledgments:

Questo capitolo è stato scritto con la collaborazione dell'associazione *HHT Onlus*.

BIBLIOGRAFIA

1. Grigg, C., Anderson, D. & Earnshaw, J. Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ochsner J.* **17**, 157–161 (2017).

2. Cappon, D. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Br. Med. J.* **2**, 997–998 (1948).

3. Gkatzis, K. *et al.* Interaction between ALK1 Signaling and Connexin40 in the Development of Arteriovenous Malformations. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **36**, 707–717 (2016).

4. Kim, Y. H., Choe, S. W., Chae, M. Y., Hong, S. & Oh, S. P. SMAD4 deficiency leads to development of arteriovenous malformations in neonatal and adult mice. *J. Am. Heart Assoc.* **7**, 1–12 (2018).

5. Shovlin, C. L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* **24**, 203–219 (2010).

6. McDonald, J., Bayrak-Toydemir, P. & Pyeritz, R. E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet. Med.* **13**, 607–616 (2011).

7. McDonald J, P. R. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Summary Diagnosis Suggestive Findings. *GeneReviews® [Internet]* 1–25 (2000).

8. Carette, M. F. *et al.* Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **32**, 745–757 (2009).

9. Canzonieri, C. *et al.* Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet. Med.* **16**, 3–10 (2014).

10. Greco, A. *et al.* Different forms of pulmonary hypertension in a family with clinical and genetic evidence for hereditary hemorrhagic teleangectasia type 2. *Pulm. Circ.* **8**, 4–7 (2018).

11. Brinjikji, W. *et al.* High rates of bleeding complications among hospitalized patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **13**, 1505–1511 (2016).

12. Ruiz-Llorente, L. *et al.* Characterization of a family mutation in the 5' untranslated region of the endoglin gene causative of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Hum. Genet.* **64**, 333–339 (2019).

13. Steineger, J. *et al.* Pentraxin 3 level is elevated in hereditary hemorrhagic telangiectasia and reflects the severity of disease-associated epistaxis. *Laryngoscope* **129**, E44–E49 (2019).

14. Faughnan ME et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Ann Intern Med. 2020 Sep 8. doi: 10.7326/M20-1443. Epub ahead of print. PMID: 32894695.

15. Esteban-Casado, S. *et al.* Sclerotherapy and Topical Nasal Propranolol: An Effective and Safe Therapy for HHT-Epistaxis. *Laryngoscope* **129**, 2216–2223 (2019).

16. Pagella, F. *et al.* Argon plasma coagulation is an effective treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with severe nosebleeds. *Acta Otolaryngol.* **133**, 174–180 (2013).

17. Abiri, A. *et al.* Laser-Assisted Control of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *Lasers Surg. Med.* **52**, 293–300 (2020).

18. Thomson, R. S. *et al.* The effects of nasal closure on quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* **3**, 178–181 (2018).

19. Invernizzi, R. & Invernizzi, R. Europe PMC Funders Group Efficacy and safety of thalidomide for the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia : results of a prospective phase II clinical trial. **2**, 1–20 (2016).

20. Peng, H. L., Yi, Y. F., Zhou, S. K., Xie, S. S. & Zhang, G. Sen. Thalidomide effects in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia during therapeutic treatment and in Fli-EGFP transgenic zebrafish model. *Chin. Med. J. (Engl).* **128**, 3050–3054 (2015).

21. Buscarini, E. *et al.* Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J. Rare Dis.* **14**, 1–14 (2019).

22. Hsu, Y. P., Hsu, C. W., Bai, C. H., Cheng, S. W. & Chen, C. Medical Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Meta-analysis. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* **160**, 22–35 (2019).

23. Eker OF, Boccardi E et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun 29;15(1):165. doi: 10.1186/s13023-020-01386-9. PMID: 32600364; PMCID: PMC7322871.

3.B – SINDROME DI COBB

DEFINIZIONE

La Sindrome di Cobb è compresa nelle Sindromi artero-venose spinali metameriche (SAMS- spinal Arterovenous Metameric Syndrome) ed è caratterizzata da anomalie vascolari venose/artero-venose a distribuzione metamerica con coinvolgimento del midollo spinale, delle vertebre, dei tessuti molli e della cute; talora ci può essere un interessamento viscerale. I metameri coinvolti possono essere uno (forma metamerica) od alcuni (forma multi-metamerica). I segmenti più frequentemente coinvolti sono compresi tra T3 e T9 [1-3].

EPIDEMIOLOGIA

È una patologia estremamente rara con meno di 100 casi riportati in letteratura, ma, verosimilmente sottostimata in quanto ci sono forme asintomatiche con lesioni cutanee che spesso non vengono adeguatamente considerate [2].

EZIOPATOGENESI

Sconosciuta. Non sono state riportate anomalie cromosomiche, Si tratta di una sindrome non familiare e non ereditaria. La patogenesi è legata ad alterazioni di precursori vascolari presenti nelle prime fasi dell'embriogenesi prima della loro migrazione metamerica, dal midollo spinale alla cute. In due casi è stata recentemente dimostrata l'attivazione somatica di varianti di KRAS [1,2,4].

QUADRO CLINICO

Solitamente esordisce durante l'infanzia e l'adolescenza, senza differenza di genere e razza, con sintomatologia neurologica, soprattutto deficit asimmetrici, sensitivi o motori, correlati ad episodi emorragici o di congestione ematica cronica nel midollo spinale. Le lesioni muscolari e ossee possono essere asintomatiche, causare dolore e/o determinare una sintomatologia da compressione. Il decorso della malattia non è prevedibile e le lesioni possono restare asintomatiche per lunghi periodi di tempo.

La Sindrome di Cobb viene diagnosticata quando i pazienti presentano tre o più delle seguenti alterazioni:

- Malformazioni vascolari artero-venose intramidollari
- Anomalie vascolari epidurali intra-spinali
- Anomalie vascolari vertebrali
- Anomalie vascolari paravertebrali
- Anomalie vascolari cutanee/sottocutanee ("port vein" stain, più raramente angiocheratomi, malformazioni linfatiche ed angiolipomi), nevi melanocitari e "caffè" spots [1-3].

DIAGNOSI

Ai fini diagnostici vengono consigliate angio-RMN e angio-TAC del rachide in toto. Più recentemente viene inoltre proposta l'angiografia spinale per evidenziare al meglio le lesioni metameriche non associate al midollo spinale [5].

Il follow up clinico e radiografico è indicato ai fini di eventuali trattamenti.

TRATTAMENTO

Farmacologica con corticosteroidi; nel caso in cui si riscontra una mutazione somatica del kRAS, potrebbe essere indicata la terapia con un inibitore del MEK, quale il Trametinib [6]. Si consiglia il trattamento laser per le anomalie vascolari cutanee riservando l'embolizzazione e la resezione chirurgica della malformazione artero-venosa (MAV) in casi selezionati. Un'analisi retrospettiva ha evidenziato che, le SAMS in generale hanno un aumentato rischio di sanguinamento nelle fasi precoci della malattia rispetto alle forme di malformazioni artero-venose non SAMS, suggerendo quindi la necessità di un intervento precoce nelle prime [5].

BIBLIOGRAFIA

1. Cobb Syndrome Manifesting as Repetitive Seizures in a 10-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review - Lin Wan, Wen-Rong Ge, Xiu-Yu Shi, Jing Wang, Lin-Yan Hu, Li-Ping Zou and Guang Yang - Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org 1 December 2019 | Volume 10 | Article 1302
2. Vascular Anomalies Guidelines by SISAV – International Angiology- Vol. 31; April 2015; suppl. 1 to Issue N.2
3. Orphanet- Portale malattie rare- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=IT
4. Bhatia KD, Sylvester D, Padhye B, Bateman C, Lord D, McCowage G, Dalla-Pozza L, Harrington T, Steinfort B, Dexter M, Josephi-Taylor S, Dale R, Kahana-Edwin S – Harnessing liquid biopsy to unveil RAS-MEK pathway somatic pathogenic variants in extracranial arterio-venous malformations. Commun Med (Lond). 2025 Dec 5;5(1):508. doi: 10.1038/s43856-025-01174-1
5. Sun Y, Yang X, Fan X, Su L, Cai R. Cobb syndrome effectively treated with trametinib.- Ann Clin Transl Neurol. 2024 Oct;11(10):2811-2814. doi: 10.1002/acn3.52181. Epub 2024 Aug 17
6. Ryu B, Mochizuki T, Shima S, Sato S, Inoue T, Kawamata T, Niimi Y. - Postsurgical dural supply to the spinal cord arteriovenous malformation in spinal arteriovenous metameric syndrome. Neuroradiology 2023 Jun;65(6):1073-1076. doi: 10.1007/s00234-023-03151-8.

4.B - BLUE RUBBER BLEB NOEVUS (BRBN) o SINDROME DI BEAN

DEFINIZIONE

La sindrome Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) è malformazione venosa caratterizzata da lesioni cutanee normalmente presenti alla nascita, di dimensioni variabili e di colorito bluastro, comprimibili e di consistenza gommosa. Le lesioni sono generalmente multiple e disseminate con possibile interessamento viscerale prevalentemente gastro-enterico (tenue in primis) (1). Si associa ad anemia, sideropenia, riduzione dei valori ematici di fibrinogeno ed innalzamento del D-dimero sierico. L'interessamento a carico del SNC è raro. Le lesioni sono di norma asintomatiche, in alcuni casi tuttavia sono state descritte come dolorose (2).

EZIOPATOGENESI

È una sindrome di rarità estrema con circa 200 casi documentati riportati in letteratura. È compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0150). È una sindrome sporadica sebbene siano state descritte famiglie in cui si è evidenziata una trasmissione ereditaria autosomica dominante (3). È stato individuato sul braccio corto del cromosoma 9 il gene mutato, recettore della tirosina kinasi, *TEK (TIE*2) (4). L'alterazione a carico di questo gene è correlata ad un aumento del pathway mTOR mediato, conducendo ad un incremento della crescita cellulare e dell'angiogenesi.

QUADRO CLINICO

Le possibili localizzazioni multiple di malattia implicano un approccio di diagnostica con imaging oltre al monitoraggio clinico. Per la localizzazione gastro intestinale (frequente oltre all'interessamento cutaneo) si ricorre ad angio-risonanza addominale, gastro-colonscopia, video capsula magnetica (5), monitoraggio della crasi ematica (le lesioni sono tipicamente associate a micro-sanguinamenti) (6); per possibili localizzazioni sospette a livello del SNC neuro-tc/rmn.

QUESITO 1

Nei pazienti sospetti per BRBN syndrome è opportuno eseguire indagini di immagine ed ematochimiche rispetto alla sola valutazione clinica per la diagnosi e certificazione di malattia di BRBN?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito uno sono stati individuati in letteratura due case report e due case series che consideravano pazienti con BRBN e che riportano l'importanza di un approfondimento di imaging ed ematochimico per la diagnosi e la certificazione di malattia, oltre alla valutazione di un potenziale interessamento extra cutaneo o gastrointestinale (1,2,6,7).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione dello studio di imaging e di indagine ematochimica all'interno del percorso di screening e di follow up. Gli interventi diagnostici rendono individuabili possibili localizzazioni viscerali. La scarsa invasività delle metodiche di immagine ed ematochimiche associate alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella gestione del BRBN pone il rapporto costi - benefici in favore del paziente garantendo una consapevolezza delle possibili complicanze.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

È stato eseguito un aggiornamento della letteratura atto a rispondere al quesito uno. Sono stati individuati tre case series/report che consideravano pazienti con BRBN. Questi ultimi hanno ribadito l'importanza di una valutazione completa inclusiva di imaging ed indagini ematochimiche per diagnosi e certificazione di

malattia (8,9,10). Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e validità della metodica. Le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti. I nuovi dati confermano solidità di evidenza e attualità di raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini della diagnosi e della certificazione di BRBN è indicato che l'esame clinico-anamnestico venga completato da un approfondimento mediante diagnostica di immagine ed ematochimica (crasi ematica) (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

TRATTAMENTO

Le terapie di riferimento includono la chirurgia, in particolare nelle complicanze occlusive intestinali, la foto termocoagulazione laser o argon plasma per via endoscopica, la terapia medica include il Sirolimus (Rapamicina) (11).

Il Sirolimus, inibitore specifico di mTOR, ha dimostrato una ottima efficacia terapeutica definendosi come farmaco di scelta nel trattamento delle forme disseminate e complesse (12). Il farmaco, pur essendo caratterizzato da un buon profilo di efficacia e di sicurezza, anche nella popolazione pediatrica, richiede un attento monitoraggio condotto in un centro specialistico.

QUESITO 2

Nei pazienti con BRBN è indicato valutare il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) rispetto all'utilizzo di altre metodiche medico-chirurgiche al fine di ottenere un miglioramento della condizione clinica cutanea e viscerale mantenendo un buon profilo di sicurezza?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito due sono stati individuati in letteratura una review sistematica, due studi di coorte, due case reports e quattro case series che descrivevano l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Sirolimus (Rapamicina) nei pazienti affetti da BRBN (1,3,4,5,6,7,10,12,13).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato e con conferma del ruolo terapeutico del Sirolimus. Questi ultimi argomentano su efficacia e sicurezza terapeutica per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati.

La terapia immunosoppressiva anche se non risolutiva e pur aumentando il rischio infettivo si configura come l'unica in grado di ottenere buoni risultati ed in grado di contrastare l'evolutività della malattia. Andrebbe riservata a quei pazienti in cui non fosse possibile praticare la terapia chirurgica o dove l'astensione terapeutica non fosse praticabile.

Tutti gli studi analizzati, tra cui una review sistematica, sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Gli effetti benefici superano gli effetti indesiderati raggiungendo migliori risultati rispetto ad altre metodiche medico-chirurgiche.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

È stato eseguito un aggiornamento della letteratura atto a rispondere al quesito due. Sono stati individuati tre studi di cui un case series/una review/uno studio di coorte che consideravano pazienti con BRBN. Questi ultimi hanno ribadito il ruolo delle terapie mediche, tra cui il sirolimus, per una corretta gestione del sanguinamento nei pazienti affetti da BRBN (14, 15, 16). Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e validità della metodica. Le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti. I nuovi dati confermano solidità di evidenza e attualità di raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nei pazienti con BRBN potrebbe essere indicato il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) per ottenere un miglioramento della condizione cutanea ed un controllo del sanguinamento intestinale mantenendo un buon profilo di sicurezza (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++).

BIBLIOGRAFIA

1. Sara Isoldi, Dalia Belsha et al. Diagnosis and management of children with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A multi-center case series. Dig Liver Dis. 2019 Nov;51(11):1537-1546.
2. Hideaki Nakajima, Hiroshi Nouso et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with Long-Term Follow-Up: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Gastrointest Med. 2018; 2018: 8087659.
3. Hideaki Nakajima, Hiroshi Nouso et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with Long-Term Follow-Up: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Gastrointest Med. 2018; 2018: 8087659.
4. Julie Soblet, Jaakko Kangas et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. Journal of Investigative Dermatology. Volume 137, Issue 1, January 2017, Pages 207-216
5. Gu, Zhujun, Wang et al. Magnetically Controlled Capsule Endoscopy in Children: A Single-center, Retrospective Cohort Study. JPGN. Volume 69, Number 1, July 2019
6. Mamoon Ur Rashid, Muzammil Muhammad Khan et al. Blue rubber bleb nevus: a rare cause of GI bleeding-review of management. BMJ Case Rep. 2019 Dec 16;12(12):e231561.

7. Marta Ivars, Ana Martin-Santiago et al. Fern-shaped patch as a hallmark of blue rubber bleb nevus syndrome in neonatal venous malformations. Eur J Pediatr. 2018 Sep;177(9):1395-1398.
8. Liu L, Wang L, Hu F. Case Report: Combination of sirolimus and endoscopic lauromacrogol sclerotherapy in the management of blue rubber bleb nevus syndrome with gastric tract bleeding. Front Pediatr. 2025 Jan 10;12:1488466. doi: 10.3389/fped.2024.1488466. PMID: 39867693; PMCID: PMC11757019.
9. Duong JT, Geddis A, Carlberg K, Rudzinski E, Len M, Zheng HB. Sirolimus for management of GI bleeding in blue rubber bleb nevus syndrome: A case series. Pediatr Blood Cancer. 2022 Nov;69(11):e29970. doi: 10.1002/pbc.29970. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094280.
10. Gonzalez-Magaña R, García-Romero MT, Durán-McKinster C. Blue rubber bleb nevus syndrome successfully treated with sirolimus: a report of five pediatric patients. Int J Dermatol. 2024 Nov;63(11):1620-1622. doi: 10.1111/ijd.17217. Epub 2024 Apr 28. PMID: 38679758.
11. M Bevacqua, F Baldo et al. Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature. Paediatr Drugs. 2019 Jun;21(3):185-193.
12. B Zhang, L Li et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of blue rubber bleb naevus syndrome in paediatric patients. Clin Exp Dermatol. 2020 Jan;45(1):79-85.
13. Ralph Salloum, Courtney E. et al. Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment. Pediatric Blood and Cancer. Volume63, Issue11, November 2016, Pages 1911-1914
14. Rimondi A, Sorge A, Murino A, Nandi N, Scaramella L, Vecchi M, Tontini GE, Elli L. Treatment options for gastrointestinal bleeding blue rubber bleb nevus syndrome: Systematic review. Dig Endosc. 2024 Feb;36(2):162-171. doi: 10.1111/den.14564. Epub 2023 May 9. PMID: 37029779; PMCID: PMC12136259.
15. Brazao C, Mancha D, Sun L, Antunes-Duarte S, Fernandes S, Rodrigues L, Rodrigues M, De Vasconcelos P, Soares-de-Almeida L, Filipe P. Multiple bluish papules and nodules in a 12-year-old child with lower gastrointestinal bleeding: a diagnostic challenge. Dermatol Online J. 2025 Apr 15;31(2). doi: 10.5070/D331265296. PMID: 40991500.
16. Becq A, Bisdorff A, Riccioni ME, Blaise S, Mallet S, Toth E, Maruani A, Despott E, Labreze C, Cortegoso Valdivia P, Rondonotti E, Carrretero Ribón C, Goffinet L, Coffin E, Rosa B, Medlij C, Saurin JC, Dray X; iCARE group and FAVA-Multi. Blue rubber bleb nevus syndrome: A European multicenter cohort study. Dig Liver Dis. 2025 Feb;57(2):603-608. doi: 10.1016/j.dld.2024.10.001. Epub 2024 Oct 18. PMID: 39426903.

5.B – SINDROME DI MAFFUCCI

DEFINIZIONE

La Sindrome di Maffucci è caratterizzata dall'associazione di encondromi multipli ed anomalie vascolari.

EPIDEMIOLOGIA

Appartiene al gruppo delle malattie rare (RN0960) e MS OMIM %614569 con una prevalenza stimata di 1:100.000.

EZIOPATOGENESI

La Sindrome di Maffucci è sporadica, non ereditaria; correlata alla presenza di mutazioni somatiche a mosaico dei geni *PTHR1, IDH1 e IDH2* (1;2;3). Mutazioni dei geni *IDH* sono coinvolte anche nell'insorgenza di varie neoplasie: "emangiomi a cellule fusate" (4); tumore a cellule granulose giovanile

delle ovaie (5;6); gliomi, glioblastomi (7), leucemia mieloide acuta, linfoma a cellule T, colangiocarcinoma intraepatico (1), angiosarcoma e adenocarcinoma pancreatico (8).

QUADRO CLINICO

La Sindrome di Maffucci è caratterizzata dalla presenza di encondromi localizzati in particolare nelle ossa delle mani, più raramente alla base cranica (13%) (9) con possibile evoluzione maligna (condrosarcomi), associati ad anomalie vascolari, in particolare malformazioni di tipo venoso e, più raramente, "emangiomi a cellule fusate". Le anomalie vascolari possono manifestarsi prima o dopo l'insorgenza di encondromi. Quando gli encondromi si osservano per primi la Sindrome di Maffucci può essere inquadrata erroneamente come sindrome di Ollier, sindrome che, a differenza della Sindrome di Maffucci, non presenta anomalie vascolari, ma solo encondromi multipli. Infine va ricordato che le anomalie vascolari della sindrome di Maffucci possono localizzarsi anche in sede viscerale (10).

DIAGNOSI

La diagnosi è basata su quadro clinico, radiologia convenzionale e risonanza magnetica nucleare.

Ai fini della diagnosi e della certificazione di Sindrome di Maffucci oltre all'esame clinico-anamnestico ed alla diagnostica radiologica non-invasiva potrebbero essere indicati un inquadramento istopatologico e genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Asportazione chirurgica delle malformazioni vascolari e degli encondromi. Riduzione delle fratture secondarie a presenza di encondromi (11). Per l'allungamento degli arti viene anche proposto l'uso di chiodi allungabili (Implantable Lengthening Nails) (12) e chiodi intramidollari (intramedullary reaming and nailing) (13).

QUESITO 1

Nei pazienti con sospetta Sindrome di Maffucci quale indagine strumentale è indicata per l'identificazione dei condromi /condrosarcomi e delle anomalie vascolari?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 è stato analizzato l'unico lavoro disponibile in letteratura (10). Tale lavoro è una revisione di casi clinici descritti precedentemente associata a dati provenienti dagli autori.

Indica la RNM come esame strumentale rilevante per differenziare la S. di Maffucci dalla malattia di Ollier. Infatti pur essendo malattie molto simili hanno differenze per quanto riguarda l'insorgenza di malignità, con una maggiore incidenza nella sindrome di Maffucci. Il lavoro presenta dei limiti legati alla mancanza di una revisione dei dati radiografici ed istologici per quanto riguarda i casi revisionati.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

In pazienti con sospetto di Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato eseguire una RMN total body per una completa valutazione sia delle lesioni ossee e /o cartilaginee sia delle anomalie vascolari (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 2

Nei pazienti con la Sindrome di Maffucci quale follow up è indicato per l'identificazione precoce di eventuali complicanze?

In età pediatrica viene consigliato l'esame clinico ogni 6-12 mesi e radiografia delle lesioni ossee ogni 2-3 anni per diagnosi precoce di anomalie della crescita da sottoporre ad intervento chirurgico.

Nell'adulto vengono consigliati periodici esami clinici (12-24 mesi) e radiografici delle lesioni ossee (2-3 anni) per la diagnosi precoce della trasformazione maligna delle lesioni ossee.

A partire dai 30 anni e nel caso di encondromi di diametro > 5-6 cm vengono consigliate RMN total body periodiche (annuale) per la diagnosi precoce di neoplasie maligne in sede extrascheletrica.

Scintigrafia ossea e TAC possono essere alternativi alla RMN in casi particolari.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Viene suggerito alla diagnosi una indagine RMN total body con un'angiografia a risonanza magnetica mirata per le lesioni vascolari; tali indagini andrebbero procrastinate sino ai 6-8 anni di età, per evitare l'anestesia generale in età molto precoce, salvo che non ci siano sintomi preoccupanti. Se non è possibile effettuare la RMN, viene suggerito il ricorso alla scintigrafia ossea.

Nel follow up sembra opportuno l'esame clinico ogni 6-12 mesi fino all'età adulta e successivamente ogni 12-24 mesi, mentre l'esame radiologico delle lesioni note andrebbe eseguito ogni 2-3 anni. Bambini con lesioni maggiori di 5-6 cm o con lesioni a livello di scapola o pelvi, anche se asintomatici, dovrebbero essere sottoposti a RMN annualmente. Una ricerca dei gliomi con RMN potrebbe essere indicata negli adolescenti, considerati i buoni risultati di un precoce intervento. Infine, RMN e biopsia mirate sono indicate nel sospetto di comparsa di una neoplasia maligna (14).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 è stato utilizzato il medesimo lavoro (10) impiegato per rispondere al quesito 1 che, quindi, presenta le limitazioni già citate.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Dalla revisione della letteratura recente è emersa una review di Michaeli (14) publicata nel 2025 che indica come limiti la mancanza di una validazione prospettica, la necessità di trovare metodo e intervalli ottimali di controllo, nonché l'impatto di possibili nuove terapie dirette contro le anomalie genetiche riscontrate.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Nella Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato un attento follow-up che preveda periodici esami clinici e radiologici per la diagnosi precoce di malignità (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

BIBLIOGRAFIA

1. Maria Gnoli, Francesca Ponti, Luca Sangiorgi -Tumor Syndromes That Include Bone Tumors An Update. Surgical Pathology 10 (2017) 749–764
2. Makoto Hirata, Masato Sasaki, Rob A. Cairns et al - Mutant IDH is sufficient to initiate enchondromatosis in mice. PNAS | March 3, 2015 | vol. 112 | no. 9 | 2829–2834
3. Essia Saiji & Fabienne Gumy Pause & Pierre Lascombes & Christelle Cerato Biderbost & Nathalie Lin Marq & Margaret Berczy & Laura Merlini & Anne-Laure Rougemont- IDH1 immunohistochemistry reactivity and mosaic IDH1 or IDH2 -2019 - Virchows Archiv 475:625–636
4. Roel W. ten Broek, Elise M. Bekers, Wendy W. J. de Leng et al - Mutational analysis using Sanger and NGS in sporadic spindle cell hemangiomas Genes Chromosomes Cancer. 2017;56:855–860.
5. Deborah F. DeLair, Robert A. Soslow - Gynecologic Manifestations of Less Commonly Encountered Hereditary Syndromes. Surgical Pathology 9 (2016) 269–287
6. Fuller P.J., Leung D., Chu S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors - Clin Genet 2017: 91: 285–291
7. Charlotte Bonnet, Laure Thomas, Dimitri Psimaras et al - Characteristics of gliomas in patients with somatic IDH mosaicism Acta Neuropathologica Communications (2016) 4:31

8. Inga-Marie Schaefer, Jason L. Hornick, Judith V.M.G. Bovée - The role of metabolic enzymes in mesenchymal tumors and tumor syndromes - Laboratory Investigation 2018 https://doi.org/10.1038/s41374-017-0003-6
9. Soliman Oushy, Maria Peris-Celda, Jamie J. Van Gompel- Skull Base Enchondroma and Chondrosarcoma in Ollier Disease and Maffucci Syndrome- WORLD NEUROSURGERY, https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.087
10. El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, Levin AS, Valle DL, Morris CD, de Macena Sobreira NL - Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical liter ature. 2020 - Am J Med Genet A. May;182(5):1093-1103.
11. John D. Lubahn, Abdo Bachoura - Enchondroma of the Hand: Evaluation and Management. - J Am Acad Orthop Surg 2016;24: 625-633
12. Aaron J. Huser, Jason Shih Hoellwarth, Valentino Coppa, David S. Feldman and Dror Pale - Lengthening the Lower Extremities of Children with Ollier's and Maffucci's Enchondromatosis Using Implantable Lengthening Nails - Children (Basel). 2021 Jun 14;8(6):502. doi:10.3390/children8060502.
13. Soline Bonneau, Samuel Georges, Bernard Fraisse, Edouard Haumont, Yan Lefèvre, Nicolas Bremond, Zagorka Pejin, and Philippe Violas- Therapeutic effect of intramedullary reaming and nailing for long bones lengthening in children with Ollier disease and Maffucci syndrome on enchondromas: multicentric retrospective case series- SICOT J. 2024;10:43. doi: 10.1051/sicotj/2024035. Epub 2024 Oct 25.
14. Orli Michaeli, Sun Young Kim, Sarah G. Mitchell, Marjolijn C.J. Jongmans, Jonathan D. Wasserman, Melissa R. Perrino, Anirban Das, Suzanne P. MacFarland, Sarah R. Scollon, Mary-Louise C. Greer, Nara Sobreira, Bailey Gallinger, Philip J. Lupo, David Malkin, Kami Wolfe Schneider, Kris Ann P. Schultz, William D. Foulkes, Emma R. Woodward, and Douglas R. Stewart- Update on Cancer Screening in Children with Syndromes of Bone Lesions, Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome, and Other Rare Syndromes- Clin Cancer Res. 2025 Feb 3;31(3):457-465. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-2171.

6.B – SINDROME CON MALFORMAZIONI CAPILLARI-MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE (CM-AVM)

DEFINIZIONE

La Sindrome da malformazioni capillari-malformazioni artero-venose (CM-AVM) è caratterizzata, dal punto di vista clinico, da macule cutanee multiple di colore rosso-brunastro rotondeggianti del diametro di 1-3 cm, che raramente superano le 15 unità. Le lesioni possono essere già presenti alla nascita ed aumentare progressivamente di numero nel corso della vita. Esordiscono tipicamente con un alone bianco di vasocostrizione (1). In circa il 30% dei pazienti si possono associare MAV e fistole artero-venose, ad alto flusso, localizzate a livello del sistema nervoso centrale, di cute e sottocute, a livello di muscoli e/o ossa, del volto, del collo, delle estremità. Il loro riscontro è associato ad un aumento di mortalità e morbilità (2).

EZIOPATOGENESI

La sindrome è autosomica dominante, ad alta penetranza e con una variabilità fenotipica ampia, anche all'interno dello stesso nucleo famigliare. Si tratta di una entità estremamente rara con prevalenza di 1/10.000 pazienti (3). La sindrome CM-AVM può essere causata da mutazioni a carico del gene RASA1, implicato nelle CM-AVM di tipo 1, o del gene EPHB4, implicato nelle CM-AVM di tipo 2 (4). Questa ultima variante di CM-AVM, di recente definizione, ha un aspetto sovrapponibile alla CM-AVM 1 e può presentare un overlapping con la HHT (hereditary hemorrhagic telangiectasia). La CM-AVM 2 evidenzia un rischio più basso di anomalie vascolari ad alto flusso a carico del sistema nervoso centrale, e comunque meritevole di follow up nel tempo (5,6).

QUADRO CLINICO

Le caratteristiche istologiche delle lesioni cutanee associate sono state descritte in letteratura come caratterizzate da vasi cutanei minimamente dilatati nel derma medio-superiore, con o senza riscontro di eritrociti endoluminali (7,8,9).

Recenti analisi istologiche (3) suggeriscono che la componente cutanea tipica delle CM-AVM differisca dalle malformazioni di natura capillare sia per caratteristiche istologiche sia immunoistochimiche. Maggiori similitudini sono invece ravvisabili nei confronti delle malformazioni arterovenose di cui la CM-AVM potrebbe rappresentare una fase incipiente. Tuttavia ulteriori studi sono necessari per confermare questa prima ipotesi.

Per una corretta diagnosi è necessario un approccio multidisciplinare che indaghi la componente vascolare (mediante metodiche di imaging adeguate, eco-doppler, RM), la componente cutanea (epiluminescenza), le caratteristiche genetico-istologiche (RASA1/EPHB4) (10,11,12).

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da CM-AVM è indicata una valutazione con dermatoscopia/epiluminescenza in un centro di riferimento per una corretta diagnosi differenziale dalle altre malformazione vascolari semplici e complesse?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 è stato individuato in letteratura un case series che considerava pazienti con CM-AVM e che ha riportato l'importanza della metodica di epiluminescenza per una corretta diagnosi differenziale e per la successiva certificazione di malattia (13,14).

Lo studio in considerazione è rilevante per la popolazione target, la valutazione con epiluminescenza assume un ruolo rilevante nella diagnosi differenziale. Il beneficio della raccomandazione è quello di favorire una corretta diagnosi differenziale di CM-AVM attraverso una metodica non invasiva, di semplice utilizzo, parte della routine di valutazione dermatologica. L'Intervento è accettabile rispetto al controllo, considerando la non invasività e la rapidità della metodica.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

È stato eseguito un aggiornamento della letteratura atto a rispondere al quesito uno. Sono stati individuati tre case series/report che consideravano pazienti con CMTC. Questi ultimi hanno ribadito l'importanza di una valutazione completa inclusiva di valutazione oculistica (15,16,17). Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e validità della metodica. Le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti. I nuovi dati confermano solidità di evidenza e attualità di raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per una corretta diagnosi differenziale di CM-AVM rispetto ad altre malformazioni vascolari è indicata una valutazione specialistica che includa la dermatoscopia/epiluminescenza presso un Centro di Riferimento (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da CM-AVM il counseling genetico, l'esame istopatologico e gli esami genetico-molecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico sono necessari ai fini della certificazione di malattia rara?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 sono stati individuati in letteratura 8 case series che descrivevano pazienti con CM-AVM e che hanno riportato l'importanza di un approfondimento genetico o istopatologico per la

diagnosi e la certificazione di malattia. Tutti gli studi analizzati sono concordi nella formulazione della raccomandazione.

Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una diagnosi di malattia dei pazienti con sospetta CMAVM individuando possibili malformazioni vascolari associate al sottotipo di malformazione geneticamente correlata. La scarsa invasività delle metodiche (biopsia di lesione cutanea superficiale) associata alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella corretta diagnosi del tipo di CM-AVM pone il rapporto costi/benefici a un livello molto basso. I centri specialistici già presenti e operanti sul territorio nazionale garantiscono una applicabilità a breve termine della raccomandazione con personale genetista e di anatomia patologica specializzato.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

È stato eseguito un aggiornamento della letteratura atto a rispondere al quesito due. Sono stati individuati tre case series/report che consideravano pazienti con CMTC. Questi ultimi hanno ribadito l'importanza di una valutazione inclusiva di dermatoscopia per una corretta diagnosi (18,19,20). Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e validità della metodica. Le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti. I nuovi dati confermano solidità di evidenza e attualità di raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Ai fini della diagnosi e della certificazione di CM-AVM oltre all'esame clinico-anamnestico ed alla diagnostica radiologica non-invasiva potrebbero essere indicati un inquadramento istopatologico e genetico-molecolare (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3).

TRATTAMENTO

SI opta per la chirurgia endovascolare per la cura della FAV mentre per il trattamento della componente superficiale delle lesioni, recentemente alcuni studi hanno dimostrato una buona risposta delle stesse alla laserterapia con Pulsed Dye Laser (14).

BIBLIOGRAFIA

1. Nicole A Weitz, Christine T Lauren et al. Clinical spectrum of capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome presenting to a pediatric dermatology practice: a retrospective study. Pediatr Dermatol. Jan-Feb 2015;32(1):76-84.
2. Sung-Min Park, Jeong-Min Kim et al. 5q14.3 Microdeletions: A Contiguous Gene Syndrome with Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome and Neurologic Findings. Pediatr Dermatol. 2017 Mar;34(2):156-159.
3. M. Valdivielso-Ramos, A. Torrelo et al. Histopathological hallmarks of cutaneous lesions of capillary malformation–arteriovenous malformation syndrome. JEADV, 03 March 2020, 4;96(3):230-240.
4. Whitney L, Gulsen Akay et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? Genet Med. 2019 Sep;21(9):2007-2014.
5. Annabel Maruani, Marine Durieux-Verde et al. Search for RASA1 Variants in Capillary Malformations of the Legs in 113 Children: Results from the French National Paediatric Cohort CONAPE. Acta Derm Venereol. 2018 Feb 7;98(2):251-255.
6. Philip E Lapinski, Abbas Doosti et al. Somatic second hit mutation of RASA1 in vascular endothelial cells in capillary malformation-arteriovenous malformation. Eur J Med Genet. 2018 Jan;61(1):11-16.
7. Mustapha Amyere, Nicole Revencu et al. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. Circulation. 2017 Sep 12;136(11):1037-1048.
8. A Martín-Santiago, N Knöpfel, J del Pozo et al. Hypotrichosis associated with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. Br J Dermatol. 2015 Feb;172(2):450-4.
9. Changhyun Kim, Christine J Ko, Kenneth E Baker, Richard J Antaya. Histopathologic and ultrasound characteristics of cutaneous capillary malformations in a patient with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. Pediatr Dermatol. Jan-Feb 2015;32(1):128-31.
10. Nicole Revencu, Elodie Fastre et al. RASA1 mosaic mutations in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation. J Med Genet. 2020 Jan;57(1):48-52.
11. Rachael T Overcash, Christopher K Gibu et al. Maternal and fetal capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM) due to a novel RASA1 mutation presenting with prenatal non-immune hydrops fetalis. Am J Med Genet A. 2015 Oct;167A(10):2440-3.
12. Whitney L Wooderchak-Donahue, Peter Johnson et al. Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. Eur J Hum Genet. 2018 Oct;26(10):1521-1536.
13. Claudine Gandon, Bertille Bonniaud et al. A Typical Vascular and Pigmentary Dermoscopic Pattern of Capillary Malformations in Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: Report of Four Cases. Pediatr Dermatol. 2016 Sep;33(5):e337-41.
14. Helena Iznardo, Esther Roé et al. Good response to pulsed dye laser in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM). Ped Derm. Volume37, issue2, March/April 2020, Pages 342-344
15. Sun Y, Su L, Zhang Y, Wang Z, Chen S, Gu H, Yue X, Zhao X, Yang X, Wang D, Fan X, Cai R. Dermatoscopic features differentiating among port wine stain, arteriovenous malformation, and capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: to detect potential fast-flow vascular malformations at an early stage. J Am Acad Dermatol. 2022 Dec;87(6):1435-1437. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.053. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35952834.
16. Setó-Torrent N, Iglesias-Sancho M, Altemir-Vidal A, Quintana-Codina M, Fernández-Figueras MT, Salleras-Redonnet M. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome Due to EPHB4 Gene Mutation: Clinical, Dermoscopic, Ecographic and Histopathological Features. Indian J Dermatol. 2022 May-Jun;67(3):295-296. doi: 10.4103/ijd.IJD_769_20. PMID: 36386110; PMCID: PMC9644767.

17. Haefliger S, Adams S, Nandakumar A, Nguyen L, Wargon O. CM-AVM syndrome - A prospective observational study of unrelated paediatric cases. Australas J Dermatol. 2021 Aug;62(3):347-353. doi: 10.1111/ajd.13651. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170521.
18. Rodríguez Bandera AI, Feito Rodríguez M, Chiloeches Fernández C, Stewart N, Valdivielso-Ramos M. Role of colour-Doppler high-frequency ultrasonography in capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a case series. Australas J Dermatol. 2020 Nov;61(4):349-352. doi: 10.1111/ajd.13311. Epub 2020 May 3. PMID: 32363619.
19. Valdivielso-Ramos M, Martin-Santiago A, Azaña JM, Hernández-Nuñez A, Vera A, Perez B, Tercedor J, Feito M, Vicente A, Prat C, Lopez-Gutierrez JC, Garnacho G, Baselga E, Roe E, Palencia S, Cordero P, Moreno R, Agudo A, de la Cueva P, Torrelo A. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a multicentre study. Clin Exp Dermatol. 2021 Mar;46(2):300-305. doi: 10.1111/ced.14428. Epub 2020 Oct 20. PMID: 32840927.
20. Boccara O, Mazereeuw J, Martin L, Bessis D, Hubiche T, Chiaverini C, Dompmartin A, Mallet S, Miquel J, Aubert H, Puzenat E, Abasq C, Gusdorf L, Hadj-Rabia S, Maruani A; Groupe de Recherche Clinique de Dermatologie Pédiatrique (GRDP,); Filière Maladies rares Dermatologiques (FIMARAD). Central nervous system screening in capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: An observational study. J Am Acad Dermatol. 2022 Oct;87(4):914-916. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.030. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34954287.

7.B MICROCEFALIA-MALFORMAZIONE CAPILLARE (MIC-CAP)

DEFINIZIONE

Acronimo di ***MIC****rocephaly* ***CAP****illary Malformation Syndrome* (1)

EPIDEMIOLOGIA

Ignota. Ad oggi sono stati descritti 12 casi con conferma molecolare (1).

EZIOLOGIA

Condizione genetica causata da varianti patogenetiche bialleliche (mutazioni) nel gene *STAMBP* (in ogni cellula entrambe le copie del gene *STAMBP* presentano la mutazione).

La modalità di trasmissione è autosomica recessiva: un soggetto affetto eredita da ciascun genitore, definito portatore sano, una copia alterata del gene *STAMBP (1).*

QUADRO CLINICO

Caratterizzato dall' esordio congenito di microcefalia, malformazioni capillari cutanee, epilessia intrattabile e ritardo psicomotorio.

La microcefalia è presente dalla nascita. Le immagini neuroradiologiche evidenziano un aumento degli spazi periencefalici, girazione semplificata e progressiva atrofia cerebrale. Possono essere inoltre presenti ipoplasia dell'ippocampo, ipoplasia del corpo calloso, ipoplasia dei nervi ottici e del chiasma ottico. Le

malformazioni capillari cutanee sono presenti dalla nascita e tendono ad accrescere consensualmente alla crescita del soggetto. Sono distribuite solitamente al cuoio capelluto, al tronco, agli arti ed ai genitali [2].

L'epilessia ad esordio precoce, generalmente nel primo giorno di vita, è farmacologicamente intrattabile in molti dei pazienti. Tende a divenire meno severa e quindi anche più trattabile dopo i due anni di vita.

Il ritardo psicomotorio e conseguente disabilità intellettiva è severo nella maggior parte dei pazienti. È presente grave ipotonia centrale.

Possono essere associate anomalie delle dita delle mani e dei piedi (falangi ed unghie ipoplasiche o assenti) e del volto (fronte sfuggente, ipertelorismo, epicanto, rime palpebrali allungate, ptosi, padiglioni auricolari a basso impianto, micrognazia).

Sono descritti disturbi del movimento (mioclono degli arti e delle palpebre), difficoltà di alimentazione, ritardo di crescita pre e postnatale, bassa statura, sordità, malformazioni renali e cardiache[1,3,4,5].

DIAGNOSI

La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche e neuroradiologiche. La diagnosi clinica viene confermata dall'identificazione delle mutazioni nel gene *STAMBP*.

È indicata la risonanza magnetica dell'encefalo, la valutazione del neuropsichiatra infantile, la valutazione oculistica, la valutazione otorinolaringoiatrica, la valutazione cardiologica con ecocardiografia e l'ecografia addome[1].

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Il trattamento è prevalentemente riabilitativo. Trattamento farmacologico dell'epilessia associato a follow up neurologico[1].

Il Follow-up è multidisciplinare con coinvolgimento di diversi specialisti a seconda delle necessità cliniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Melissa T Carter et al,;Microcephaly-Capillary Malformation Syndrome. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle.
2. R. Happle. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders JEADV 2015, 29, 2295–2305
3. Ikumi Hori et al. A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome. Journal of Human Genetics (2018) 63:957–963

4. Naseer MI, Sogaty S, Rasool M, Chaudhary AG, Abutalib YA, Walker S, Marshall CR, Merico D, Carter MT, Scherer SW, Al-Qahtani MH, Zarrei M. 2016. Microcephaly-capillary malformation syndrome: Brothers with a homozygous STAMBP mutation, uncovered by exome sequencing. Am J Med Genet Part A 170A:3018–3022
5. Faqeih EA, Bastaki L, Rosti RO, Spencer EG, Zada AAP, Saleh MAM, Um K, Gleeson JG. 2015. Novel STAMBP mutation and additional findings in an arabic family. Am J Med Genet Part A 167A:805–809

8.B – CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA (CMTC)

DEFINIZIONE

La Cutis Marmorata Teleangectasica Congenita (CMTC) viene descritta come malformazione capillare reticolare diffusa persistente su cute atrofica (a volte ulcerata) con demarcazione ad un emisoma associata ad ipotrofia di un arto o dell'intero emisoma (1).

EZIOPATOGENESI

Per la prima volta descritta dalla pediatra olandese Cato van Lohuizen ad inizio '900, è stata riportata in letteratura sotto diversi nomi: flebectasia congenita ereditaria, nevo vascolare reticolare, flebectasia congenita, livedo reticolare congenita, e sindrome di van Lohuizen. Nonostante l'eziologia della malattia rimanga ad oggi ignota, recenti studi hanno identificato mutazioni a carico del gene GNA11 dalle biopsie eseguite sui tessuti cutanei colpiti da CMTC. La medesima mutazione ad oggi risulta difficilmente individuabile, se non in percentuali estremamente basse, anche a livello ematico (2).

QUADRO CLINICO

Essendo una malformazione di natura sia capillare sia venulare è caratterizzata da un basso flusso vascolare. Pur essendo solitamente accompagnata da una evolutività benigna possono esservi associate anomalie a livello oculare (dal glaucoma al calo di visus con potenziale perdita della vista), asimmetria degli arti e interessamento del sistema nervoso centrale che richiedono attenzione da parte del personale medico (1). L'istopatologia, a causa dei riscontri poco specifici e non di rilievo nella definizione di malattia, ricopre ad oggi un ruolo minoritario rendendo la diagnosi di CMTC di natura clinica (3). È compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0540).

DIAGNOSI

Oltre alla valutazione diretta delle anomalie vascolari mediante ecodoppler del circolo venoso è di fondamentale importanza monitorare le possibili comorbilità di malattia mediante un approccio multi specialistico. In particolare monitorando nel tempo il quadro oculare con follow-up oculistico (4) (comprendendo le forme non necessariamente distribuite al volto) oltre alla costante valutazione della componente vascolo-cutanea della zona affetta.

TRATTAMENTO

L'approccio terapeutico ad oggi è di natura conservativa.

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da CMTC è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oculistica, rispetto ad una valutazione monospecialistica, al fine di escludere un interessamento viscerale?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito uno sono stati individuati in letteratura una review sistematica, due case report ed un case series che consideravano pazienti con CM-AVM e che hanno riportato l'importanza di una valutazione multi specialistica ed in particolare oculistica per escludere interessamenti vascolari viscerali (1,2,3,4).

Gli studi in considerazione sono rilevanti per la popolazione target con riscontro di concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione della valutazione oculistica all'interno del percorso di screening e follow up diagnostico. Grado di coerenza elevato tra studi.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano su comorbidità rilevanti per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati. Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione generale dei pazienti con sospetta CMTM al fine di prevenire potenziali danni associati alla presenza di anomalie viscerali misconosciute. La valutazione integrata multi specialistica, e in particolare oculistica, garantirebbe una valutazione multidisciplinare senza ricorrere a metodiche giudicate invasive. Tutti gli studi analizzati, di cui una review sistematica, sono concordi nella

formulazione della raccomandazione. Gli effetti desiderati superano nettamente gli indesiderati in relazione alla scarsa invasività di metodica e agli importanti benefici connessi alla valutazione oculistica precoce.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

È stato eseguito un aggiornamento della letteratura atto a rispondere al quesito uno. Sono stati individuati tre case series/report che consideravano pazienti con CMTC. Questi ultimi hanno ribadito l'importanza di una valutazione completa inclusiva di valutazione oculistica *(5,6,7)*. Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e validità della metodica. Le nuove evidenze confermano le conclusioni precedenti. I nuovi dati confermano solidità di evidenza e attualità di raccomandazione.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per escludere un interessamento viscerale nei pazienti con CMTC è indicata una valutazione multidisciplinare che includa una visita oculistica con valutazione della tonometria oculare e del fundus oculi (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).

BIBLIOGRAFIA

1. Vaidehi S Dedania, Omar Moinuddin et al. Ocular Manifestations of Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. Ophthalmol Retina. 2019 Sep;3(9):791-801.
2. Teresa Nu Phuong Trinh Bui, Ayse Corap et al. et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita: A literature review. Orphanet Journal of Rare Diseases. December 2019. 14 (8): 1750-1172
3. Nicole Knöpfel, Carina M Butzmann et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita-like lesion with fibrotic appearance. Pediatr Dermatol. 2020 Jan;37(1):204-206.
4. Eman A Taleb, Manish P Nagpal et al. Retinal Findings In A Case Of Presumed Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. Retin Cases Brief Rep. 2018 Fall;12(4):322-325.
5. Elitt MS, Tamburro JE, Moran RT, Traboulsi E. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a focus on its diagnosis, ophthalmic anomalies, and possible etiologic factors. Ophthalmic Genet. 2020 Apr;41(2):101-107. doi: 10.1080/13816810.2020.1744018. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32233697.
6. Makita LS, Muniz BC, Medina FMC. Ophthalmologic alterations in cutis marmorata telangiectatica congenita: a series of cases. Arq Bras Oftalmol. 2020 Jun;83(3):239-241. doi: 10.5935/0004-2749.20200064. Epub 2020 May 29. PMID: 32490982; PMCID: PMC11826644.
7. Sassalos TM, Fields TS, Levine R, Gao H. RETINAL NEOVASCULARIZATION FROM A PATIENT WITH CUTIS MARMORATA TELANGIECTATICA CONGENITA. Retin Cases Brief Rep. 2021 Jan 1;15(1):77-80. doi: 10.1097/ICB.0000000000000736. PMID: 29543621.

AGGIORNAMENTO 2026 – NUOVO PARAGRAFO

PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME

DEFINIZIONE

PTEN Hamartoma Tumor Syndrome o PHTS è una patologia genetica, a trasmissione autosomica dominante, che causa predisposizione alla formazione di tumori amartomatosi multipli in diverse sedi ed iperaccrescimento dei tessuti molli, associata a varianti patogenetiche, germinali, nel gene PTEN con sede sul cromosoma 10.

Varianti patogenetiche, in eterozigosi, nel gene PTEN sono causative di uno spettro fenotipico che include la sindrome di Cowden (CS), la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), la sindrome di Proteus correlata a PTEN (PS) e la sindrome Proteus-like correlata a PTEN.

Le caratteristiche cliniche che ricorrono nei pazienti con PHTS sono la presenza di macrocefalia, anomalie cutanee, anomalie vascolari, ritardo dello sviluppo psicomotorio e disturbi del comportamento. I soggetti con PHTS presentano un rischio significativamente elevato, nel corso della vita, di sviluppare neoplasie sia benigne che maligne che interessano vari organi come mammella, colon, endometrio, tiroide, cute e reni.

PHTS comprende:

- La sindrome di Cowden (CS) è una sindrome amartomatosa multipla ad alto rischio di sviluppare tumori benigni e maligni della tiroide, della mammella, dell'endometrio e della cute. È stato dimostrato che anche il carcinoma a cellule renali ed il carcinoma del colon-retto rientrano nello spettro della PHTS. Possono fare parte del quadro clinico anche le malformazioni arterovenose cerebrali (2,4) o extracerebrali. (3,10)
- La sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) si presenta con macrocefalia, poliposi intestinale, lipomi, malformazioni vascolari, comprese le malformazioni arterovenose intra ed extracerebrali (7) e macule pigmentate a livello dei genitali (5). In una minoranza di casi è presente ritardo dello sviluppo psicomotorio e disturbo dello spettro autistico. (12,18)

Inoltre, fanno parte dello spettro PHTS, altri quadri clinici complessi e variabili con caratteristiche sovrapponibili alla sindrome di Proteus pur non presentando varianti nel gene AKT1. Sono due condizioni, in particolare, con varianti in eterozigosi (germinali) in PTEN:

- La sindrome di Proteus (PS) correlata a PTEN è un disturbo complesso e altamente variabile che comporta malformazioni congenite ed una crescita eccessiva amartomatosa di molteplici tessuti, oltre a nevi del tessuto connettivo, nevi epidermici ed iperostosi.
- La Sindrome Proteus-like non è definita con precisione, ma si riferisce a individui che presentano caratteristiche cliniche correlabili a sindrome di Proteus pur non soddisfacendo i criteri diagnostici specifici per quest'ultima.

EPIDEMIOLOGIA

È riportata un'incidenza di 1/200-250.000 circa, sebbene tale incidenza sia probabilmente sottostimata per l'ampia variabilità di espressione clinica della condizione e per la presentazione età dipendente di alcuni segni e/o sintomi. La sottostima può anche dipendere dal fatto che la medesima condizione può essere causata da varianti del gene PTEN a mosaico e non germinali. (14)

EZIOPATOGENESI

Il gene PTEN - Phosphatase and TENsin homolog - è uno dei più importanti oncosoppressori coinvolto, come antagonista, nella via di segnale PI3K/AKT/mTOR deputata alla regolazione della proliferazione cellulare, apoptosi, angiogenesi e regolazione della migrazione cellulare (movimento ed adesione cellulare).

La modalità di trasmissione è autosomica dominante.

In alcuni casi le persone affette ereditano la variante patogenetica da un genitore. In altri casi sono il risultato di nuove mutazioni (origine de novo). Il rischio di trasmissione della patologia è del 50% indipendentemente dal sesso del nascituro.

QUADRO CLINICO

Le anomalie vascolari sono parte del quadro clinico dato da PTEN Hamartoma Tumor Syndrome e vengono identificate in circa il 50% dei pazienti affetti.

Le anomalie venose intracraniche, degli emisferi cerebrali o cerebellari, sono riportate in molti dei pazienti con PHTS che si sottopongono a risonanza encefalo.

Le anomalie vascolari ad alto flusso, in precedenza definite come malformazioni arterovenose o MAV (17), sono tra le malformazioni vascolari più frequenti e caratteristiche di tale condizione. Solo recentemente è

stato documentato che queste lesioni ad alto flusso corrispondono istologicamente ad una miscela variabile di tessuto adiposo, tessuto fibroso, aggregati vascolari con vasi sanguigni anomali di vario tipo (arterie, vene di grandi dimensioni, piccole fistole arterovenose e vasi di natura indeterminata). In alcune, la componente adipocitaria è particolarmente evidente.

Per queste lesioni è stato coniato il termine PTEN Hamartoma Of Soft Tissue o PHOST, sebbene non sia chiaro se si tratti di veri amartomi o di neoplasie benigne (6).

Le lesioni PHOST possono essere più frequentemente multifocali e localizzate a livello intramuscolare con coinvolgimento tuttavia anche di cute, sottocute e più raramente dell'osso.

Si presentano nei primi anni di vita o in età adolescenziale, più frequentemente a carico degli arti inferiori e tendono ad avere comportamento "aggressivo" (11). I sintomi all'esordio sono spesso dolore e gonfiore dell'area interessata. Altre sedi in cui si identificano PHOST sono gli arti superiori, il tronco, la testa ed il collo.

DIAGNOSI

L'ipotesi di PHTS deve essere posta quando alla malformazione vascolare si associa uno o più dei seguenti segni/sintomi:

- Macrocefalia
- Ritardo psicomotorio e/o disturbo dello spettro autistico
- Anomalie cutanee (es. lipoma, papilloma)
- Coinvolgimento viscerale (gastrointestinale per es. poliposi)
- Storia familiare di neoplasie (mammella, tiroide, colon)

La consulenza genetica, se non eseguita, deve essere offerta alla diagnosi. La diagnosi clinica viene confermata dal test molecolare (analisi gene PTEN) da effettuarsi su DNA da sangue periferico e /o DNA da biopsia cutanea.

Le malformazioni vascolari tendono ad essere mal definite, causando espansione e interruzione del muscolo interessato, e mostrano un'ecogenicità eterogenea, essendo prevalentemente iperecogene a causa del tessuto adipocitario ectopico, e con vasi di grandi dimensioni visibili mediante immagini di risonanza.

L'esame Doppler a colori mostra un'elevata densità vascolare e l'analisi Doppler spettrale mostra caratteristiche suggestive di malformazione arterovenosa (6).

La risonanza magnetica generalmente mostra una lesione infiltrativa dei tessuti molli che coinvolge il muscolo, la fascia e il tessuto sottocutaneo, con vasi serpiginosi frequentemente dilatati, piccole fistole arterovenose con vene di drenaggio sproporzionatamente dilatate ed una componente adipocitaria prominente (16).

TRATTAMENTO

Il trattamento delle malformazioni vascolari prevede sia l'approccio chirurgico che quello radiologico che la terapia medica (20) (es. Sirolimus) per la gestione del dolore e/o del deficit funzionale.

La gestione clinica degli individui affetti da PHTS è complessa e richiede un approccio multidisciplinare comprensivo del percorso di sorveglianza tumorale.

Il sostegno psicologico deve essere offerto al paziente ed ai suoi familiari.

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da PHTS è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oncologica ai fini della sorveglianza tumorale multidistrettuale?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Sono state recentemente pubblicate delle linee guida di consenso internazionali in cui vengono formulate raccomandazioni cliniche di consenso per la sorveglianza e la gestione del cancro e delle neoplasie in individui affetti da PHTS. Il gruppo di lavoro internazionale sulle linee guida di consenso per la PHTS ha adottato un approccio Delphi modificato in due fasi per raggiungere un consenso sulle raccomandazioni delle linee guida. Le linee guida comprendono le pratiche raccomandate nei casi di tumori al seno, al colon, all'endometrio, alla tiroide e al rene (21).

La sorveglianza deve prevedere (19):

- Visita pediatrica annuale
- Valutazione testale (cognitiva) infanzia/adolescenza
- Ecografia della tiroide alla diagnosi e successivo follow up su indicazione clinica
- Gastro/colonscopia in caso di sintomatologia e successivo follow up su indicazione clinica

- Visita senologica dai 25 anni. Autopalpazione dai 18 anni

- Visita dermatologica annuale. Indicata protezione solare

- Ecografia addome annuale

- Ecografia testicoli/utero ed ovaie dai 10 anni di età

- Esecuzione di RMN encefalo in presenza di segni o sintomi

RACCOMANDAZIONE

Ai fini della sorveglianza oncologica dei pazienti affetti da PHTS è indicata una valutazione multidisciplinare che includa una presa in carico oncologica ai fini della sorveglianza per l'aumentato rischio di insorgenza di neoplasie maligne a carico di mammella, colon-retto, endometrio, tiroide e rene (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

È attiva l'associazione italiana per i pazienti affetti da PHTS: PTEN Italia: www.ptenitalia.org

BIBLIOGRAFIA:

1. Multiple Genomic Technologies Validate Rare Novel Variant and Direct Medical Care in Vascular Ano-
malies Luciana Daniela Garlisi Torales | Kristina Woodis | Allison Britt | Lea F. Surrey | Abhay Srinivasan |
Arupa Ganguly, Maria Limmina | Dong Li | Suzanne P. MacFarland | Denise M. Adams | Sarah E. Sheppard.
American Journal of Medical Genetics Part A, 2025; 197:e64126
2. Cowden syndrome: a major indication for extensive cancer Surveillance Seda Tutluer • Mine Durusu Tanriover • Gulay Sain Guven. Med Oncol (2012) 29:1365–1368
3.Hepatic Arteriovenous Malformation: The Search for a PTEN Mutation! Léa Duhaut,1 Mélanie Eyries,2,3
Maïté Lewin,1,4 Oriana Ciacio,1 Ilias Kounis,1 Daniel Cherqui,1,5 Teresa Antonini,6
Jean-Charles Duclos-Vallée, 1,5 Cyrille Feray,1,5 Didier Samuel,1,5 Catherine Guettier,5,7 and Audrey Coilly1. Hepatology, VOL . 0, NO. 0, 2021
4. Case of Cowden Syndrome with 15 Spinal Arteriovenous Fistulas
Abderrahmane Hedjoudje, Xiao Peng, Ayushi Gautam, Carlos A. Pardo, Daniel Sciubba, Philippe Gailloud
World Neurosurg. (2020) 139:567-576
5. Thyroid Involvement in Two Patients with Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. Valentina Peiretti, Alessandro Mussa, Francesca Feyles, Gerdi Tuli, Arianna Santanera, Cristina Molinatto, Giovanni Battista
Ferrero, Andrea Corrias. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(4):261-265
6. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Craig M. Johnson1 & Oscar M. Navarro. Pediatr Radiol (2017) 47:1196–1208
7. Complex dural arteriovenous fistula in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Karam Moon, M.D.,1 An-
drew F. Ducruet, M.D.,1 R. Webster Crowley, M.D.,1

Kathleen Klas, C.P.N.P.,2 Ruth Bristol, M.D.,1,2 and Felipe C. Albuquerque, M.D.1. J Neurosurg Pediatrics
12:87–92, 2013
8. Intestinal bleeding from arteriovenous malformations of the small bowel in a patient with Cowden syn-
drome: report of a case. Yoshifumi Nakayama • Jun Segawa • Kazufumi Sujita • Noritaka Minagawa • Takayuki Torigoe • Masanori Hisaoka • Koji Yamaguchi
Surg Today (2013) 43:542–546
9. Catch them if you are aware: PTEN postzygotic mosaicism in clinically suspicious patients with PTEN Hamartoma Tumour Syndrome and literature review. Linda A.J. Hendricks a,b, Janneke Schuurs-Hoeij-makers a, Isabel Spier c,d,1, Maaike L. Haadsma a, Astrid Eijkelenboom e, Kirsten Cremer c, Arjen R. Mensenkamp a, Stefan Aretz c,d,1, Janet R. Vos a,b,1, Nicoline Hoogerbrugge European Journal of Medical
Genetics 65 (2022) 104533
10. Arteriovenous malformation in the sigmoid colon of a patient with Cowden disease
treated with laparoscopy: a case report. Koichi Inukai1* , Nobuhiro Takashima1, Shiro Fujihata1, Hirotaka
Miyai1, Minoru Yamamoto1, Kenji Kobayashi1, Moritsugu Tanaka1 and Tetsushi Hayakawa2. Inukai et al.
BMC Surgery (2018) 18:21
11. Multiple, recurrent, refractory vascular malformations as the primary presenting feature of a PTEN mutation. SafaE.Sharabi, M.D. John C. Koshy, M.D. Larry H.Hollier Jr, M.D., F.A.C.S. Pediatric Dermato-
logy Vol. 28 No. 4 July／August 2011
12. Polyposis deserves a perfect physical examination for final diagnosis: Bannayan-Riley-Ruvalcaba syn-
drome. Hayriye Hızarcıoğlu-Gülşen1, Esra Kılıç2, Elena Dominguez-Garrido3, Yusuf Aydemir1, Gülen Eda
Utine2, İnci Nur Saltık-Temizel1. The Turkish Journal of Pediatrics 2017; 59: 80-83
13. Formation of a de novo intracranial arteriovenous fistula in a child with PTEN hamartoma tumor syn-
drome. Steven G. Roth1,2 · Michael J. Feldman1,2 · Alexandra J. Borst3 · Michael T. Froehler2
14. The Clinical Spectrum of PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Exploring the Value of Thyroid Surveil-
lance. Julia A. Baran, Steven D. Tsai, Amber Isaza, Garrett M., Brodeur Suzanne P, MacFarland , ristin Zelley Denise M, Adams Aime T, Franco Andrew J. Bauer. Horm Res Paediatr 2020;93:634–642
15. Atypical Manifestations of Cowden Syndrome in Pediatric Patients. Ekaterina Zelenova,Tatiana Bely-sheva, Elena Sharapova, Irina Barinova, Alexandra Fedorova , Vera Semenova, Yana Vishnevskaya, Irina Kletskaya, Anna Mitrofanova, Denis Sofronov, Ivan Karasev , Denis Romanov, Timur Valiev and Tatiana
Nasedkina. Diagnostics 2025, 15, 1456
16. PTEN Hamartoma of Soft Tissue: A Distinctive Lesion in PTEN Syndromes. Kyle C. Kurek, Emily Howard, L.B. Tennant, Joseph Upton, Ahmad I. Alomari, Patricia E. Burrows, Kim Chalache, David J. Har-
ris, Cameron C. Trenor III, Charis Eng, Steven J. Fishman, John B. Mulliken, Antonio R. Perez-Atayde and
Harry P. W. Kozakewich. Am J Surg Pathol _ Volume 36, Number 5, May 2012
17. Arteriovenous malformations as a presenting sign of PTEN hamartoma tumor syndrome: A case series.
Morgan Dykman BA1 | Nishitha R. Pillai | Kelsey Lenhart | Cynthia Nicholson| Christina Boull | Erin Fritz |
Siobhan Flanagan | Sheilagh Maguiness. Pediatric Dermatology. 2024;41:292–295.
18. Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome, etiology, clinical manifestations, diagnostic approaches, and current therapeutic measures: a narrative review. Ahmed Mohammed Alolyan , Najla Ibrahim Alenezi, Layla Nasser Alqahtani, Najwa Hamad Almutairi, Nora Abdulrahman Alhedaithi, Abdulrahman Esam

Azhar, Layan Fahad Alsanad, Shatha Yousif Albyali and Moteb Khalaf Alotaibi. Alolyan et al. Discover Oncology (2026) 17:42
19. PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood and adolescence—a comprehensive review and present-
ation of the German pediatric guideline. Michaela Plamper , Bettina Gohlke and Joachim Woelfle. Plamper et al. Molecular and Cellular Pediatrics (2022) 9:3
20. Oral Rapamycin in the Treatment of Patients With Hamartoma Syndromes and PTEN Mutation. Ionela Iacobas, Patricia E. Burrows, Denise M. Adams, Vernon R. Sutton,Larry H. Hollier, and Murali M.
Chintagumpala. Pediatr Blood Cancer 2011;57:321–323
21. Dhawan A, Baitamouni S, Liu D, Yehia L, Anthony K, McCarther A, Tischkowitz M, MacFarland SP, Ngeow J, Hoogerbrugge N, Eng C. Cancer and Overgrowth Manifestations of PTEN Hamartoma Tumor Syndrome:Management Recommendations from the International PHTS Consensus Guidelines Working Group. Clin Cancer Res. 2025 May 1;31(9):1754-1765. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3819. PMID: 39937242; PMCID: PMC12010961.

CAPITOLO 6. MALFORMAZIONI LINFATICHE

Pietro Dalmonte, Corradino Campisi, Francesco Pasetti, Corrado Campisi, Enrico Bernè, Luigino Santecchia, Laura Moneghini

1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

L'aggiornamento della Classificazione ISSVA delle Malformazioni Linfatiche di riferimento è stata recentemente modificata (2025) come segue:

- Nel pargrafo relativo alle Malformazioni Linfatiche Comuni sono stati inclusi anche gli Angiokeratomi che, fino al 2024, erano stati provvisoriamente collocati nel gruppo delle Anomalie Vascolari ancora "non classificate".

Poiché gli Angiokeratomi sono da considerare malformazioni vascolari superficiali di tipo misto (capillaro-linfatiche), per tutte le relative informazioni di aggiornamento si rimanda al Capitolo relativo alle "Malformazioni Vascolari Capillari", dove gli Angiokeratomi erano già stati trattati nella precedente versione delle Linee Guida SISAV.

- È stata definitivamente inserita la "Central Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA)" nel gruppo delle Malformazioni Linfatiche Complesse (MLC), a sua volta suddividìsa in "Forme Isolate" e "Forme Sindromiche (Rasopatie)".

In definitiva, l'ultima revisione (2025) della Classificazione ISSVA è la seguente:

a) Malformazioni linfatiche (ML) comuni (cistiche o extratronculari)

- ***ML macrocistiche***
- ***ML microcistiche***
- ***ML miste (micro-macro-cistiche)***
- ***Angiokeratomi***

b) Malformazioni Linfatiche Complesse (MLC):

- ***Anomalia linfatica generalizzata (GLA, Generalized Lymphatic Anomaly)***

e sua variante Displasia linfatica generalizzata (GLD, Generalized Lymphatic Disease)

- ***Sindrome di Gorham-Stout (GSD, Gorham Stout Disease)***
- ***Linfangiomatosi kaposiforme (KLA, Kaposiform Lymphangiomatosis)***
- ***Central Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA)***

c) Malformazioni linfatiche tronculari: linfedema primario

2. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRATRONCULARI (o COMUNI) di tipo MACROCISTICO

2.1 DEFINIZIONE

In letteratura si definiscono macrocistiche quelle ML costituite completamente o prevalentemente da cisti di diametro superiore a 1-2 cm, e microcistiche quelle ML che sono costituite completamente o prevalentemente da cisti che hanno un diametro inferiore a 1 o a 2 cm o, comunque di dimensioni tali da non poter essere aspirate o trattate con scleroterapia. (1,2,3)

Altri Autori i definiscono macrocistiche quelle ML che presentano una prevalenza (> 50%) di cisti con diametro superiore a 2 cm; microcistiche quelle che non hanno cisti di diametro superiore a 2 cm; miste quelle ML che hanno una prevalenza (> 50%) di cisti inferiori a 2 cm. (4)

2.2 ETIOLOGIA

L'etiologia delle ML extratronculari è ancora sconosciuta. Al momento non è ancora possibile un approccio genetico in quanto si manifestano in modo sporadico senza trasmissione ereditaria. Lo stesso vale per le forme rare GLA e GSD. Invece, nel linfedema primario, espressione paradigmatica delle ML tronculari, sono stati identificati almeno un gene aberrante per tutte le forme note (vedi paragrafo relativo).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

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

L'incidenza globale delle malformazioni vascolari nel loro insieme è attualmente stimata intorno al 1,2%, mentre l'incidenza delle malformazioni linfatiche oscilla approssimativamente tra 1 e 5 casi ogni 10.000 abitanti.(5,6)

2.4 ISTOLOGIA

Le ML extra-tronculari sono caratterizzate istologicamente da spazi vascolari di diametro variabile e, sulla base di questo parametro, possono essere distinte in microcistiche, quando il diametro dei vasi dilatati è

inferiore a 5 mm, e macrocistiche, quando il diametro è superiore a 5 mm. Le ML microcistiche hanno parete sottile, con endotelio piatto o lievemente rilevato, circondato da rari periciti, privo di rivestimento muscolare liscio mentre quelle macrocistiche hanno più frequentemente parete ispessita e fibrosa, con cellule muscolari lisce. I lumi dei vasi linfatici contengono linfa, caratterizzata dall'aspetto amorfo e chiaro, rari linfociti e macrofagi; a volte possono contenere emazie, in particolare quando subiscono traumi o quando sono in connessione con vasi venosi; occasionalmente possono essere presenti valvole endoluminali.

Le ML extratrunculari si possono estendere dalla cute, ai tessuti molli e all'osso, oltre a potersi sviluppare in sede viscerale. Alcune ML extratunculari sono limitate alla parte superficiale della cute e possono assumere caratteristiche peculiari come nel caso del "hobnail" emangioma. (7) Altre nei tessuti in cui si sviluppano possono essere diffusamente dissecati e/o essere accompagnate da fibrosi con o senza infiltrato linfocitario perivascolare.

In tutte le ML extratrunculari l'endotelio presenta modesta attività mitotica, rilevabile con il marker immunocitochimico Ki67, e la differenziazione linfatica può essere dimostrata per la positività a marcatori specifici come la podoplanina (D2-40) e il PROX-1 (8, 9, 10, 11). La podoplanina può essere persa nell'endotelio dei vasi più ampi e nelle formazioni cistiche linfatiche. (12)

2.5 STORIA NATURALE

Nella maggior parte dei casi le malformazioni linfatiche sono evidenti fin dalla nascita, anche se talora si manifestano tardivamente (nel 50% dei casi si manifestano clinicamente alla nascita e nel 90% dei casi nei primi due anni di vita). La possibilità di regressione spontanea è molto rara, e va considerata come esito di episodi flogistico-infettivi che si rendono responsabili di obliterazione delle cisti con secondaria sclerosi e riassorbimento. (11)

L'aumento di dimensioni delle lesioni è progressivo ed usualmente lento e proporzionale allo sviluppo somatico, ma non sono rari gli episodi di incremento volumetrico acuto secondari ad emorragia intracistica. (2) È inoltre possibile osservare un'esacerbazione durante la pubertà o la gravidanza a causa dei cambiamenti ormonali estrogeno-dipendenti. (3,12)

2.6 QUADRO CLINICO

QUESITO 1

Quali sono le manifestazioni cliniche che orientano verso la diagnosi di malformazione linfatica macrocistica?

Il quadro clinico è correlato a volume, sede della lesione e complicanze emorragico/infiammatorie ed infettive. Le sedi più frequenti sono regione cervico-facciale (in oltre il 50% dei casi), regione ascellare, volto, parete toracica e mediastino. Hanno tendenza a graduale incremento volumetrico nel corso degli anni.

La diagnosi viene solitamente sospettata dalla presenza di una tumefazione molle, compressibile o teso-elastica, non dolente, con cute sovrastante indenne.

Se di grandi dimensioni possono essere causa di problematiche funzionali legate alla sede; le problematiche più severe sono: distress respiratorio e/o disfagia nelle localizzazioni cervicali e mediastiniche; proptosi e turbe visive nelle localizzazioni dell'orbita, dolore addominale per quelle viscerali. (1,13)

La complicanza più frequente è l'emorragia endocistica, responsabile di incremento volumetrico acuto della malformazione, con comparsa di febbre, dolore locale, aumento volumetrico anche cospicuo della lesione e relativi sintomi da compressione delle strutture adiacenti. (3)

Le ML sono evidenti già ecograficamente in epoca prenatale, e la diagnosi clinica (o il sospetto) è agevolmente raggiunta in epoca neonatale o nei primi due anni di vita nel 90% dei casi, con l'esclusione delle rare forme viscerali. (14,15,16,17,18) Talvolta la lesione può rimanere non visibile e silente per anni, per poi manifestarsi acutamente, a seguito di complicanza infiammatoria locale o di emorragia endocistica, presentandosi come tumefazione teso-elastica, arrossata e dolente. (2,19,20)

Anche in assenza di complicanze, le ML macrocistiche tendono ad aumentare progressivamente di volume. Esistono, comunque, sporadiche segnalazioni in letteratura di possibile regressione spontanea, talvolta esito di fibrosi secondaria a complicanze flogistico-infettive. (11)

Il maggior rischio di progressione delle ML si verifica durante l'adolescenza, sostenuto dalle variazioni ormonali della pubertà che possono contribuire alla loro espansione. Ed è in ragione di tale rischio di

progressione che alcuni Autori considerano indicata la terapia precoce, anche in presenza di asintomaticità. (12)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 1, sono stati analizzati nove articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti delle malformazioni linfatiche macro-cistiche: sette revisioni narrative (2, 3, 11, 12, 14, 16, 19), uno studio retrospettivo di coorte (15) ed una linea guida (1).

Lerat 2019 (1), Waner 2018 (2), Jeremy 2017 (3), Ma Jing 2017 (11), Hassanein 2012 (12), Schindel 2017 (14), Oliver 2017 (15), Yen-Ni Chen 2017 (16), Peranteau 2017 (17), Eliasson 2017 (19).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Anamnesi accurata ed esame obiettivo completo consentono la diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica nella maggioranza di casi (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2.7 DIAGNOSTICA STRUMENTALE

QUESITO 2

Nel sospetto o evidenza clinica di malformazione linfatica macro-cistica, quale è l'indagine strumentale di primo livello più idonea per la conferma della diagnosi e per valutare le caratteristiche anatomiche della malformazione?

La prima diagnosi (o sospetto diagnostico) è sempre clinica; ad essa deve seguire la valutazione eco-color-Doppler per la conferma della diagnosi e per un primo bilancio di estensione della lesione.

L'eco-color-Doppler consente di documentare la presenza di macrocisti uni- o multiloculate, che si presentano iso- o iperecogene, con possibili livelli liquido-liquido nel caso di emorragia intracistica, causata dalla rottura di piccoli vasi settali.

La vascolarizzazione è presente soltanto nei setti ed assente all'interno delle cisti (1,11,20).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, sono stati analizzati una linea guida (1) e due revisioni narrative della letteratura (11, 20) che considerano l'ultrasonografia come metodica affidabile di primo livello nell'iter diagnostico: *Lerat 2019 (1), Ma 2017 (11), White 2016 (20).*

Negli studi analizzati gli esperti concordano nel definire l'eco-color-Doppler come esame strumentale di primo livello per le malformazioni linfatiche, in quanto consente una prima valutazione delle principali caratteristiche morfologiche e di estensione della malformazione e delle sue possibili complicanze. L'eco-color-Doppler è un'indagine non invasiva, a basso costo, ripetibile e non traumatica per il paziente. Dovrebbe preferibilmente essere eseguita da personale esperto in materia. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica e per un primo bilancio di estensione della lesione, si raccomanda l'esecuzione di eco-color-Doppler come indagine strumentale non invasiva di primo livello (**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4**).

QUESITO 3

Nel caso di diagnosi clinica ed ecografica di malformazione linfatica macrocistica, quali sono le altre indagini strumentali che consentono di meglio definire la malformazione in previsione di provvedimenti terapeutici e/o monitoraggio nel tempo?

- **RISONANZA MAGNETICA**

La RM consente di evidenziare i rapporti delle macrocisti con i tessuti e gli organi profondi (mediastino, faringe, asse laringotracheale, ecc), di visualizzare le localizzazioni profonde e viscerali e di consentire la diagnosi differenziale con altre patologie con presentazione clinica simile. (20)

Le cisti si presentano ipointense nelle sequenze T1 pesate ed iperintense nelle sequenze T2 fat-sat, con trabecolatura ipointensa che corrisponde ai setti. In caso di contenuto emorragico, le macrocisti possono presentare segnale iperintenso in T1 con livelli liquidi.

Dopo somministrazione di mdc (gadolinium), si evidenzia soltanto l'impregnazione dei setti, consentendo la diagnosi differenziale rispetto alle malformazioni venose che, in assenza di mdc, presentano lo stesso segnale in T1 e T2 fat-sat.

Sia le sequenze T1 pesate sia quelle T2 consentono inoltre la diagnosi differenziale rispetto a cisti branchiali, lipomi, cisti tireoglosse, ascessi, masse tiroidee.

Inoltre la RM ha, rispetto all'ecografia, il vantaggio di evidenziare i margini e le aree di infiltrazione; questo dato è importante in quanto consente di evidenziare la componente microcistica associata, e quindi porre diagnosi di ML di tipo misto. (3,9,11,20)

Nel caso di localizzazioni peritoneali, la RM consente la diagnosi differenziale rispetto a mesotelioma cistico, lesioni neoplastiche con componenti cistiche a contenuto mucinoso o mixoide, linfocele, ascite, cisti con pareti o setti ispessiti suggestivi di altre patologie. (21, 13)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3, sono stati individuati sei articoli: cinque revisioni narrative (3,11,13, 20, 21) e un parere di esperti (9).

Moneghini 2017 (9), Jeremy 2017 (3), Ma 2017 (11), Michael 2017 (13), Candace 2016 (20), Raufaste 2020 (21).

Gli studi concordano sull'esecuzione di una RM quale esame strumentale di secondo livello dopo l'eco-color-Doppler. Tale indagine permette di completare la valutazione diagnostica della malformazione linfatica macrocistica in termini di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni. L'esame non comporta rischi significativi, ma necessita di anestesia o sedazione nei bambini al di sotto dei 4-5 anni di età. Con l'esclusione del bambino in età prescolare, la RM è facilmente attuabile sull'intero territorio nazionale, ma l'interpretazione delle immagini dovrebbe essere eseguita da radiologi esperti in materia.

Sebbene gli articoli di riferimento siano pochi e le casistiche numericamente limitate, gli studi relativi sono ormai consolidati nel tempo, omogenei, condivisi ed affidabili. Possono quindi essere considerati rilevanti nel definire la Risonanza Magnetica un'indagine di secondo livello ndispensabileile ai fini terapeutici per la popolazione target. Le conclusioni sono coerenti e i benefici superano chiaramente i danni. Di conseguenza, pur in presenza di deboli evidenze, possiamo formulare una raccomandazione forte.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La Risonanza Magnetica è indicata per la conferma diagnostica e per un preciso bilancio di estensione della malformazione linfatica macrocistica in previsione di trattamento terapeutico (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

- **TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)**

La TC trova indicazione solo nei casi in cui la RM è controindicata, e dovrebbe essere evitata soprattutto in età pediatrica, al fine di limitare al massimo l'esposizione alle radiazioni. Pur consentendo di confermare la diagnosi, la TC non fornisce tutte le informazioni della RM.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La Tomografia Computerizzata ha scarse indicazioni, e sostituisce la RM solo nei casi in cui la RM è controindicata (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

- **ANGIOGRAFIA**

L'angiografia (flebografia, linfografia, linfangiografia) è un'indagine invasiva che non fornisce alcun elemento a favore della diagnosi, non ha nessuna indicazione e dovrebbe essere evitata.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati a valutare l'evidenza scientifica dell'angiografia nella diagnostica delle malformazioni linfatiche macrocistiche.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L'angiografia non va eseguita (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

- **BIOPSIA**

La biopsia trova indicazione nei rari casi dubbi in cui le indagini strumentali non consentono la diagnosi di certezza ai fini terapeutici.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La biopsia è raramente indicata ai fini diagnostici, ma va effettuata ogni volta che le indagini strumentali non consentono la diagnosi di certezza (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2.8 DIAGNOSTICA PRENATALE

QUESITO 4

È possibile la diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica?

Le malformazioni linfatiche macrocistiche o miste possono essere evidenziate ecograficamente già nel primo trimestre di gravidanza, in relazione alle dimensioni e alla sede della lesione. (15,16,17)

Il limite dell'ecografia è la difficoltà di visualizzazione diretta dell'asse laringotracheale.

Invece la RM prenatale consente, oltre alla diagnosi, di valutare anche una via aerea precaria e quindi di definire la necessità di un trattamento terapeutico al momento del parto. (1,14,22,23,24)

Le ML di tipo cistico sono causate da errori dello sviluppo embrionario che avvengono tra la quarta e la sesta settimana di gestazione. Si associano spesso ad aneuploidia, anomalie congenite multiple, polidramnios, morte del feto in utero, sindromi come Noonan, Turner e trisomie. Quando la ML cistica viene diagnosticata in utero precocemente, essa si accompagna frequentemente con tali anomalie e con perdita del feto. Quando il riscontro di ML avviene tardivamente durante la gravidanza, è molto più raro il riscontro di aneuploidia e di altre anomalie strutturali. (25)

La diagnosi prenatale precoce di ML deve essere completata con l'accertamento di eventuali anomalie cromosomiche.

La decisione di interrompere la gravidanza può essere giustificata dalla presenza di cariotipo anomalo (desunto dal liquido amniotico o dal tessuto coriale) oppure da gravi anomalie associate. (22, 23,24)

In conclusione, nel feto con ML macrocistica (o mista) trova indicazione il monitoraggio ecografico della lesione, la RM fetale nelle localizzazioni cervico-mediastiniche, il cariotipo e la ricerca ecografica di altre anomalie strutturali.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 4, sono stati analizzati 7 studi che riguardano la possibilità di diagnosi fetale delle malformazioni linfatiche macrocistiche: cinque revisioni narrative (14, 16, 23, 24, 25), uno studio retrospettivo di coorte (17) e una serie di casi clinici (15):

Schindel 2017 (14), Oliver 2017 (15), Yen-Ni Chen 2017 (16), Peranteau 2017 (17), Jiao-Ling 2018 (23), Li 2018 (24), Bhatnagar 2017 (25).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro. Sia l'eco-color-Doppler sia la RM senza contrasto sono procedure non invasive, del tutto esenti da rischi per il feto e prive di impatto negativo sulla gravidanza.

La fattibilità delle indagini strumentali è buona sull'intero contesto nazionale. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e i benefici superano chiaramente i danni.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

I nuovi studi emersi dalla revisione sistematica più recente confermano e precisano le conclusioni precedenti. In particolare, confermano la solidità dell'evidenza senza sostanziali modifiche e l'attualità delle raccomandazioni finali.

In particolare, viene confermata l'importanza della RM fetale nella valutazione delle malformazioni linfatiche (ML) cervico-facciali a rischio di compromissione della via aerea. I parametri principali desunti dalla RM fetale che indicano la possibilità di severa compromissione della via aerea alla sono la localizzazione retrofaringea della malformazione e l'indice di deviazione della via aerea (tracheoesophageal displacement index-TEDI). (28)

Recenti studi di Podobnik (2024) e Nzelu (2025) sottolineano l'importanza della differenziazione tra ML occipito-cervicale e ML localizzata in altra sede, poiché la prima è costantemente associata a una prognosi molto peggiore. Nel caso di ML occipito-nucale diagnosticata nel primo trimestre, sono spesso presenti anomalie cromosomiche (più comunemente trisomia 21 e sindrome di Turner), idrope fetale e morte in utero. Al contrario, la ML cistica isolata in altre sedi non sembra essere associata a un rischio aumentato di anomalie cromosomiche o sindromi genetiche. (28, 29, 30)

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Le malformazioni linfatiche macrocistiche (o miste) sono suscettibili di diagnosi ecografica fetale dopo il primo trimestre di gestazione; si raccomanda di tenere sempre presente la possibilità di malformazione linfatica cistica del feto nella diagnosi differenziale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Nelle malformazioni linfatiche macrocistiche a sede cervicale esiste il rischio di ostruzione della via aerea; in tale situazione è indicata la RM fetale senza contrasto, poiché l'ecografia non consente una adeguata visualizzazione dell'asse laringotracheale del feto (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

3. In caso di diagnosi fetale precoce di ML macrocistica trova indicazione l'indagine sul cariotipo del feto attraverso il liquido amniotico o il tessuto coriale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

4. NUOVA RACCOMANDAZIONE: Occorre sempre tenere presente la differenza tra malformazione linfatica cistica cervicale a sede anteriore e laterale dall'"igroma" cistico della regione nucale. Quest'ultimo viene ecograficamente diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza ed è spesso associato a idrope, anomalie cromosomiche e strutturali, perdita del feto (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 5

In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica, quale strategia deve essere adottata?

Qualunque sia la localizzazione della ML macrocistica (o mista) diagnosticata in epoca fetale, l'evoluzione volumetrica della malformazione richiede il monitoraggio strumentale (ecografia e RM senza contrasto), essendo a rischio di incremento volumetrico di entità non prevedibile. (23,24)

In assenza di deviazione/compressione della via aerea, una ML macrocistica cervicale o cervico-mediastinica di diametro superiore a 5 cm può essere considerata indicazione al parto cesareo.

Nei casi di ML macro-cistica in regione cervicale o cervico-mediastinica, la RM fetale (senza contrasto) consente di predire la necessità di procedure terapeutiche in occasione del parto nei feti considerati a rischio di ostruzione della via aerea.

In particolare, la RM fetale può predire la necessità di EXIT ("ex-utero intrapartum treatment"), valutando l'estensione del contatto tra malformazione e asse laringotracheale; è proprio l'entità di tale contatto che dovrebbe essere monitorato. La tracheotomia dovrebbe essere considerata quando la ML è a contatto con la via aerea e la circonda per oltre un emiciclo. Inoltre, più lunga è l'estensione del contatto, più probabile è la necessità di EXIT e di tracheotomia. (26,27)

La procedura definita EXIT prevede l'anestesia generale della madre, laparatomia bassa trasversale ed isterotomia. Testa, collo, torace superiore ed un arto superiore del feto vengono esteriorizzati, mentre il resto del corpo del feto restano nella cavità uterina al fine di mantenere il volume uterino e la temperatura

del feto; in questo modo il feto continua a ricevere il supporto placentare. La sequenza operativa prevede: laringoscopia con intubazione; broncoscopia con intubazione; tracheotomia. Una volta assicurata la via aerea, il cordone ombelicale viene interrotto e il parto concluso. Il neonato viene quindi trasferito in una unità di terapia intensiva per la terapia postnatale della malformazione (chirurgia, scleroterapia, terapia farmacologica, oppure solo sorveglianza clinica). (18)

Secondo alcuni Autori la procedura EXIT dovrebbe essere preferibilmente seguita da scleroterapia con bleomicina (alla dose di 0,5 mg/kg in soluzione acquosa) e non da chirurgia, e considerano tale procedura prima opzione terapeutica dopo l'EXIT, ma al riguardo non sono disponibili protocolli operativi condivisi. (23,24)

Le ML della parete toracica sono molto meno frequenti rispetto alle localizzazioni cervicali, mediastiniche ed ascellari. Per tali sedi non occorre prevedere procedure tipo EXIT e può essere consentito il parto naturale, compatibilmente con il volume della malformazione. (28)

L'involuzione spontanea della ML macrocistica è possibile, sia in utero sia dopo la nascita, con una incidenza riportata di circa 9%. (23,24)

Secondo quanto previsto dalla legge 194 del 1978, nei casi di gravi anomalie linfatiche associate ad anomalie strutturali e/o cromosomiche che comportino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna, si può proporre l'interruzione di gravidanza dopo il terzo mese.

In tali situazioni, la decisione e la realizzazione dell'interruzione di gravidanza diventa competenza di altri specialisti, che dovranno seguire un percorso medico-legale molto rigoroso, disciplinato dagli articoli 6 e 7 della Legge 194/1978.

In altri termini, la legge richiede la certificazione oggettiva di uno stato patologico del feto che comporti un grave pericolo per la madre, e tale accertamento spetta a un medico del servizio ostetrico-ginecologico che, a sua volta, può avvalersi della collaborazione di medici specialisti.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 5, sono stati individuati sei articoli, di cui cinque revisioni narrative (18, 23, 24, 26, 27) e una serie di casi (28):

Laje 2016 (18), Jiao-Ling 2018 (23), Li 2018 (24), Ueno 2019 (26), Ueno 2018 (27), Saccone 2019 (28).

Gli studi analizzati concordano sulla necessità di monitoraggio strumentale delle malformazioni linfatiche macrocistiche (o miste) diagnosticate in utero, risultano concordi circa le modalità del parto e le misure terapeutiche da intraprendere e risultano affidabili e coerenti nelle conclusioni

La qualità dell'evidenza, valutata tramite le Checklist, è risultata buona.

In quanto a fattibilità delle procedure, gli articoli riportati evidenziano come il trattamento debba essere riservato ai Centri di provata esperienza nell'assistenza al parto, dotati di unità di terapia intensiva neonatale e con operatori che abbiano familiarità con il trattamento delle malformazioni vascolari in epoca neonatale.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

I nuovi studi emersi dalla revisione bibliografica recente confermano le conclusioni precedenti: nel caso di ML macrocistiche a localizzazione cervico-facciale con rischio di coinvolgimento della via aerea (occlusione e/o dislocamento), la RM fetale consente di prevedere la necessità di procedure invasive alla nascita. (28)

È confermata la solidità dell'evidenza e l'attualità delle raccomandazioni finali, ma l'evidenza resta debole per l'esiguità delle casistiche e difficoltà dei casi (28).

Su una casistica di 42 casi, viene riportata un'incidenza di procedure invasive alla nascita nel 42,3% dei casi: intubazione endotracheale in 18 casi (34.6%), tracheostomia in 4 casi (7,7%) e necessità di procedura EXIT (ex-utero intrapartum treatment) in 15 pazienti (28.8%). La gestione post-partum ha incluso l'escissione chirurgica (32,7%), la scleroterapia (50%) e la terapia adiuvante con rapamicina (17,3%). (34)

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macro-cistica (o mista) cervico-mediastinica con ostruzione della via area, trova indicazione procedura di EXIT ("ex utero intrapartum therapy") con tracheotomia e successivo invio del neonato alla unità di terapia intensiva (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Nel caso di diagnosi fetale di malformazione linfatica macrocistica (o mista) associata ad anomalie cromosomiche e ad altre malformazioni strutturali di entità severa, deve essere valutata l'interruzione di gravidanza (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2.9 TERAPIA

QUESITO 6

Quali sono le procedure terapeutiche utilizzate per il trattamento della malformazione linfatica macrocistica?

La ML macrocistica tende a comprimere ed a dislocare le strutture circostanti e non ha caratteristiche infiltranti, contrariamente a quella microcistica, che ha carattere infiltrante ed è molto più progressiva nella sua evoluzione.

Chirurgia e scleroterapia rappresentano lo standard terapeutico delle ML macrocistiche, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa quale delle due opzioni debba essere considerata di prima scelta.

In particolare, non esistono linee guida specifiche in proposito e la letteratura non ha ancora dimostrato la superiorità di un metodo rispetto all'altro. (29)

In assenza di sintomi, evolutività e problematiche funzionali, si può differire il trattamento terapeutico dopo i due anni di età. E nel caso la sintomatologia permanga assente o minima, è giustificato proseguire la sorveglianza clinica con astensione terapeutica, preferibilmente associando la rivalutazione RM (senza contrasto) per accertarsi della stabilità volumetrica della lesione. Questo orientamento non è tuttavia condiviso da alcuni Autori, i quali considerano indicata la terapia precoce anche in presenza di asintomaticità, in considerazione del rischio elevato di progressività di queste malformazioni. (12)

Nel caso di lesioni sintomatiche e/o evolutive, non esistono linee guida e l'approccio terapeutico standard si basa su scleroterapia e chirurgia escissionale, talora combinate.

❖ CHIRURGIA

Secondo alcuni Autori la chirurgia è riservata alle forme microcistiche, mente la scleroterapia dovrebbe essere riservata preferibilmente alle ML macrocistiche. Tale indicazione è sostenuta dalla difficoltà di effettuare una scleroterapia efficace nelle forme microcistiche e dalla loro maggiore progressività. Secondo

altri, la chirurgia è opzione di prima scelta per le ML macrocistiche cervicali, soprattutto in età pediatrica. (11)

In tutti i casi, i pazienti dovrebbero essere sempre riferiti ad una struttura multidisciplinare ed affidati ad un chirurgo che sia familiare con questo tipo di lesioni e che quindi sappia rimuovere queste malformazioni senza danno di strutture vitali. (11)

Le complicanze della chirurgia sono: linforrea con raccolte linfatiche postoperatorie (sieroma), chilotorace, infezioni, emorragie, danni neurologici transitori o permanenti (più frequentemente si tratta di lesioni dei nervi frenico, vago e laringei ricorrenti), sindrome di Horner. (27,30)

Circa l'esito a distanza, è alta l'incidenza delle recidive, generalmente sostenute da una exeresi incompleta, per cui va rimarcata l'importanza di una escissione il più radicale possibile. (29)

Le sedi ad elevato rischio funzionale e di morbidità sono il collo, torace (mediastino) e regione orbitaria, le cui problematiche specifiche sono evidenziate nel paragrafo 5 ("Localizzazioni a rischio").

- **SCLEROTERAPIA**

La scleroterapia è una procedura che va realizzata per puntura diretta ecoguidata in anestesia generale. In genere non è necessario il controllo flebografico. Soltanto elle malformazioni cistiche di piccole dimensioni dell'adulto la procedura di scleroterapia può essere effettuata a paziente sveglio. Il liquido intracistico deve essere rimosso, almeno parzialmente prima di iniettare l'agente sclerosante. (3)

Le forme monocamerali sono quelle che maggiormente si avvantaggiano della scleroterapia.

Gli agenti sclerosanti utilizzati sono: OK 432 (picibanil), etanolo, bleomicina, pingyangmicina (nota anche come bleomicina A5), doxiciclina, tetracicline, polidocanolo, sodio tetradecil-solfato. (30)

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

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

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

La scleroterapia e la chirurgia possono essere impiegate in maniera combinata o sequenziale nel trattamento delle malformazioni linfatiche. (33,34)

In una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nel gennaio 2020 riguardante 726 casi di ML di testa e collo trattati con scleroterapia, si riporta una cura completa (risoluzione dei sintomi ed esame clinico negativo) nel 53% dei casi di ML macrocistica rispetto al 35% di quelle microcistiche ed al 31% di quelle miste. (4)

In una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nell'agosto 2019 riguardante 154 casi di ML dell'orbita trattati con scleroterapia, viene riportata una cura completa della lesione nel 54,9% dei casi, una bassa incidenza di complicanze con esito permanente (2.7-3.4%) ed un'elevata incidenza di complicanze temporanee pari al 58,5%. (35)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 6, sono stati analizzati i seguenti studi scientifici: due revisioni sistematiche con metanalisi (4, 35), quattro revisioni narrative (11, 30, 32, 34), due serie di casi (29, 33) e una consensus (31):

De Maria 2020 (4), Ma 2017 (11), Bonilla-Velez 2020 (29), Lei Jin 2017 (30), Heit 2017 (31), Tu 2017 (32), Wang Ying 2020 (33), Cho 2016 (34), De Maria 2020 (35).

Dagli studi emerge che nelle malformazioni linfatiche macrocistiche lo standard terapeutico è rappresentato dalla chirurgica escissionale e dalla scleroterapia eco-guidata, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro, e quale delle due opzioni terapeutiche debba essere considerata di prima scelta.

L'orientamento recente sembra preferire la scleroterapia, essendo questa una procedura efficace, ripetibile ed a minor rischio di complicanze o eventi avversi ma, complessivamente, il bilancio rischi-benefici di entrambe le procedure non consente un giudizio definitivo, e non sono ancora stati formulati protocolli definitivi circa la migliore strategia terapeutica in base all'età del paziente a alla sede della lesione.

L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore (chirurgo e radiologo interventista) svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che possono condizionare anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori.

La qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona.

Le conclusioni degli studi sono risultate coerenti e senza conflitti, anche se non hanno consentito di stabilire la superiorità di una procedura terapeutica rispetto all'altra.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Si conferma che nelle Malformazioni Linfatiche (ML) Macrocistiche lo standard terapeutico è rappresentato dalla chirurgica escissionale e dalla scleroterapia eco-guidata, e che non vi è ancora definitiva evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro e circa quale delle due opzioni terapeutiche debba essere considerata di prima scelta.

La chirurgia può essere considerata opzione di prima scelta nei casi in cui l'exeresi radicale della ML è giudicata fattibile, a basso rischio di complicanze e con guarigione definitva. Nei casi in cui la lesione, per sede e dimensioni è giudicata non resecabile in modo radicale e con rischio di complicanze, la scleroterapia diventa l'opzione preferibile, eventualmente associata a terapia farmacologica antilinfangiogenetica (rapamicina). (42)

Poiché è possibile la diagnosi ecografica di ML macrocistica dopo il primo trimestre di gravidanza, occorre sempre valutare con attenzione l'evoluzione RM durante la vita fetale delle ML a sede cervico-facciale. Tale evoluzione può compromettere la via aerea (ostruzione e/o dislocazione) e richiedere una procedura invasiva alla nascita (intubazione endotracheale, tracheostomia, EXIT) e/o nel periodo immediatamente postnatale (escissione chirurgica o scleroterapia, talvota in associazione a terapia farmacologica). (34, 44)

Recentemente è stato introdotto un nuovo trattamento terapeutico che abbina la scleroterapia con bleomicina agli impulsi elettrici, denominato BEST (Bleomycin-electrosclerotherapy). Tale trattamento consente di ottenere risultati favorevoli riducendo il dosaggio del farmaco.

In un articolo recente si riporta una serie di 27 procedure BEST in 20 pazienti affetti da malformazione linfatica e linfatico-venosa, con risultati favorevoli nell'85% dei casi in termini di riduzione volumetrica della lesione e di miglioramento del quadro clinico. (43)

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La scelta della strategia terapeutica, chirurgia o scleroterapia dev'essere basata su un approccio multidisciplinare e su un'accurata valutazione complessiva del singolo caso (età del paziente, sede della lesione, rischi e benefici della procedura terapeutica) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

❖ SCELTA DELL'AGENTE SCLEROSANTE

QUESITO 7

Quale è l'agente sclerosante di prima scelta per la scleroterapia nei pazienti con malformazione linfatica macrocistica?

Tradizionalmente gli agenti sclerosanti utilizzati sono sodio-tetradecil-solfato, OK-432, etanolo, doxiciclina, bleomicina e pingyangmicina (nota anche come bleomicina A5).

Tra i farmaci di recente introduzione, quello che sta ricevendo consensi crescenti è la bleomicina, un antibiotico citotossico ad effetto antitumorale, del quale si sfrutta anche l'effetto sclerosante. Il farmaco ha il vantaggio di causare meno reazioni di tipo infiammatorio, con conseguente ridotto edema locale, pur mantenendo un effetto sclerosante elevato e non minore degli altri farmaci utilizzati; tale aspetto rende la bleomicina particolarmente indicata in spazi ristretti come l'orbita.

La bleomicina è molto utilizzata sia nelle forme macrocistiche sia nelle forme miste e microcistiche, con percentuali di beneficio parziale che superano il 90% e di beneficio completo con totale risoluzione della lesione nel 60% dei casi. (25,36)

La dose massima consigliata per ogni sessione è di 0,5mg/kg, con dose cumulativa massima di 5mg/kg. (34) L'intervallo di tempo suggerito tra una sessione e l'altra risulta molto variabile, da un minimo di 4 settimane a sei mesi.

La bleomicina agisce sulle cellule endoteliali delle cisti linfatiche con un effetto sclerosante mediato dalla inibizione della sintesi del DNA.

Gli effetti collaterali sono: sintomi para-influenzali, perdita di capelli transitoria ed iperpigmentazioni cutanee, a cui si aggiunge il rischio tardivo di fibrosi polmonare. Che la bleomicina possa essere causa di danno polmonare (fibrosi polmonare tardiva) è cosa nota fin dagli anni 60, ma al momento non sono state riportate complicanze polmonari dopo scleroterapia ad un follow up inferiore a 5 anni. Occorre tenere conto

che il danno polmonare da bleomicina sembra instaurarsi in tempi più lunghi e con dosaggi più alti di quelli utilizzati per la scleroterapia. (36,37).

La doxiciclina è un altro antibiotico ad ampio spettro utilizzato come agente sclerosante (classe delle tetraciciline) inibitore delle metalloproteinasi della matrice (MMP) e dei fattori di crescita vascolari endoteliali noti come VEGF ("vascular endothelial growth factor"). Il farmaco è ben tollerato anche a dosi elevate, poco costoso e molto efficace nelle forme microcistiche, e quindi indicato nelle ML estese. Inoltre ha una bassa incidenza di complicanze; tra queste, va segnalato il rischio di colorazione dei denti. (38)

La pingyangmicina (Bleomicina A5) ha struttura del tutto simile alla bleomicina standard, e viene utilizzata in Cina.

L'utilizzo del polidocanolo in schiuma è stato riportato come trattamento sicuro ed efficace sia nelle forme macro sia micro-cistiche, con risultati ottimi e buoni rispettivamente nel 47% e nel 41% dei casi, e bassissima incidenza di complicanze procedurali. L'utilizzo di questo farmaco risulta comunque limitato per le malformazioni linfatiche cistiche. (39, 40)

In una revisione sistematica con metanalisi pubblicata nel gennaio 2020 riguardante 726 casi di ML di testa e collo trattati con scleroterapia, complessivamente il beneficio totale o parziale è stato oltre l'80%, con i migliori risultati per le forme macrocistiche.

L'agente sclerosante che ha avuto il miglior effetto globale è stata la doxiciclina (64,3%) rispetto ad alcool, bleomicina, OK-432, etanolammina.

La doxiciclina ha avuto i migliori risultati, ma anche la maggiore incidenza di complicanze.

La morbidità (danno neurologico periferico) è stata del 1,2%, e le complicanze locali il 14%.

In generale, questa revisione ha dimostrato che i risultati della scleroterapia sono diversi a seconda dell'agente sclerosante utilizzato. (4)

In un'altra revisione sistematica recente con meta-analisi su una casistica di 1325 casi di ML micro- e/o macrocistiche trattate con scleroterapia utilizzando agenti diversi, è stato invece concluso che la bleomicina è l'agente sclerosante di prima scelta, poiché a parità di efficacia si associa ad un basso livello di eventi avversi. (37)

La scelta della bleomicina non è risultata tanto legata all'efficacia, che sembra essere sovrapponibile a quella degli altri agenti sclerosanti, ma alla bassa incidenza di complicanze, specialmente se confrontata con l'etanolo.

In conclusione, si può affermare che in letteratura non è stata ancora documentata la superiorità di un agente sclerosante rispetto agli altri in termini di efficacia e di sicurezza, e risultati e complicanze sono diversi a seconda del farmaco utilizzato. Unica eccezione è l'utilizzo della bleomicina in sedi ristrette ed a rischio funzionali, in cui si vuole limitare l'effetto edemigeno della terapia. (37, 38, 41)

L'incidenza più alta di complicanze è legata all'uso di etanolo (necrosi cutanee e danni neurologici), per cui viene sconsigliato l'impiego dell'etanolo nelle localizzazioni cervicofacciali. (37)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Complessivamente i risultati dei vari agenti sclerosanti sono disomogenei, sia in termini di efficacia sia di effetti collaterali e di rischi. Per rispondere al Quesito numero 7, sono stati individuati sei studi, di cui due revisioni sistematiche con meta-analisi (4, 37), una revisione sistematica (41), due revisioni narrative (38, 40) ed una serie di casi clinici (36).

De Maria 2020 (4), Chaudry 2014 (36), 2016 (75), Thomas 2016 (38), Yamaki 2017 (40), Horbach 2016 (41).

Tra i diversi agenti sclerosanti, gli studi analizzati orientano verso un maggior impiego della bleomicina, che dimostra buona efficacia e basso livello di eventi avversi. Tuttavia il farmaco non può essere considerato agente sclerosante di prima scelta, con la sola eccezione delle sedi ristrette dove va sfruttato il suo effetto poco edemigeno (es. regione orbitaria). Gli studi sono risultati concordi nel ritenere la bleomicina l'agente di prima scelta soltanto a livello dell'orbita.

In tutti gli altri casi, l'esperienza del Centro multidisciplinare e la buona pratica clinica sono gli elementi essenziali nella scelta dell'agente sclerosante. Le conclusioni degli studi sembrano coerenti e senza conflitti.; la qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Gli studi recenti analizzati confermano un sempre maggiore utilizzo della bleomicina quale agente sclerosante che dimostra buona efficacia e basso livello di eventi avversi. Recentemente è stato introdotto un nuovo trattamento terapeutico che abbina la scleroterapia con bleomicina agli impulsi elettrici, denominato BEST (Bleomycin-electrosclerotherapy). Tale trattamento consente di ottenere risultati favorevoli riducendo il dosaggio del farmaco. (43) In un articolo recente si riporta una serie di 27 procedure BEST in 20 pazienti affetti da malformazione linfatica e linfatico-venosa, con risultati favorevoli nell'85% dei casi in termini di riduzione volumetrica della lesione e di miglioramento del quadro clinico. I pazienti hanno ricevuto 1,4 ± 0,6 trattamenti con una dose mediana di bleomicina di 7 mg (intervallo 2-15 mg). (43) Nonostante gli esiti favorevoli dell'elettroterapia con bleomicina, il farmaco non può essere considerato agente sclerosante di prima scelta, con la sola eccezione delle sedi ristrette dove va sfruttato il suo effetto poco edemigeno (es. regione orbitaria).

È comunque ulteriormente confermata, rispetto agli studi precedenti, la superiorità della bleomicina in termini di rapporto efficacia-complicanze rispetto ad altri agenti sclerosanti.

Degli altri farmaci sclerosanti, va segnalato l'esito favorevole anche recentemente riportato della doxiciclina, il cui utilizzo ha consentito risultati clinici eccellenti nella maggior parte dei casi su una casistica di 70 pazienti, senza un aumento della necessità di resezione chirurgica successiva. La doxiciclina è un'opzione terapeutica facilmente reperibile ed economicamente vantaggiosa, con effetti collaterali minimi. (Sihag, 2025) (51)

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. La scelta dell'agente sclerosante è legata sia alla sede della malformazione sia all'esperienza dell'operatore (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Il farmaco di prima scelta nelle ML (macro-micro-cistiche) localizzate in aree ristrette ed a rischio di danno funzionale è la bleomicina (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-).

3. NUOVA RACCOMANDAZIONE: La nuova tecnica di elettroporazione con bleomicina consente di effettuare procedure di scleroterapia efficaci con dosaggi minori di bleomicina rispetto alla tecnica tradizionale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRA-TRONCULARI (o COMUNI) di tipo MICROCISTICO

3.1 QUADRO CLINICO

QUESITO 8

Quali sono le manifestazioni cliniche all'esordio (prima diagnosi o sospetto clinico) di malformazione linfatica microcistica?

Le ML microcistiche hanno caratteristiche infiltranti; le regioni più frequentemente coinvolte sono faccia, collo e torace.

La sede più frequente è quella superficiale (cute, mucose del cavo orale, lingua, regione genitale, congiuntive), dove le lesioni hanno l'aspetto di vescicole, che trasudano e sanguinano, inducendo macerazione, compromissione estetica, cicatrici, dolore, infezioni batteriche, compromissione della qualità della vita e talvolta anemia. A questo quadro clinico generale, si aggiungono le complicanze di tipo funzionale legate alla sede della malformazione. La storia peggiora progressivamente durante la vita (progressivo aumento numerico delle lesioni e delle relative complicanze).

A livello cutaneo le ML microcistico sono complicate più spesso da infezioni batteriche, spesso difficili da debellare, il cui trattamento è sintomatico (antibiotici e corticosteroidi) per limitare o debellare l'evento acuto, a cui potranno poi seguire terapie specifiche. Quando hanno sede più profonda (sottocute, retroperitoneo, mediastino collo), possono diventare responsabili di ipertrofia dei tessuti molli e di asimmetrie. (1,2)

Le localizzazioni mucosali e linguali del cavo orale possono causare sanguinamenti orali, ipersalivazione, macroglossia, ipertrofia del pavimento della bocca, difficoltà di deglutizione, difficoltà nel linguaggio, malocclusione dentale, asimmetria facciale, problematiche di respirazione. (1)

Molto rare le localizzazioni ossee.

Sono nel complesso lesioni evolutive ed infiltranti.

Nessuna possibilità di diagnosi prenatale.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 8, sono stati considerati 2 studi clinici (una linea guida ed una revisione narrativa) già riportati nel paragrafo delle malformazioni linfatiche macrocistiche, in quanto si tratta di studi che analizzano entrambe le forme micro- e macro-cistiche, essendo queste spesso associate: *Lerat 2019 (1), Waner 2018 (2).*

Le malformazioni linfatiche micro-cistiche hanno più frequentemente sede superficiale, con interessamento della cute e delle mucose, per cui la diagnosi clinica risulta agevole nella maggioranza dei casi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Non ci sono nuove evidenze in letteratura su questo quesito.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La presenza di piccole vescicole di cute e mucose che trasudano, sanguinano, macerano e si infettano, devono orientare verso la diagnosi di malformazione linfatica microcistica. Poiché queste malformazioni sono progressive, ai fini terapeutici assume un ruolo importante la diagnosi precoce (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3.2 DIAGNOSI STRUMENTALE

QUESITO 9

Quali sono le indagini strumentali da effettuare per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica microcistica e per il bilancio di estensione in previsione di terapia?

La prima indagine da effettuare per la conferma della diagnosi clinica è l'indagine eco-color-Doppler, la quale dimostra che la regione sede della malformazione ha un aspetto eterogeneo, con tessuto iso- ed ipo-ecogeneo, nel cui contesto si apprezzano numerose piccole cisti subcentimetriche a contenuto liquido, più frequentemente sparpagliate nel tessuto connettivo sottocutaneo e submucosale senza evidenza di piani di clivaggio.

La RM rappresenta l'indagine di secondo livello, che segue la valutazione ecografica e consente di definire l'estensione delle lesioni, che spesso si portano ad occupare gli spazi peri-faringei e laringei, il mediastino, il retroperitoneo.

In linea generale, la RM è particolarmente utile per il bilancio di estensione, ma va segnalato che le forme microcistiche sono difficili da riconoscere con la RM, anche dopo iniezione di mezzo di contrasto; la diagnosi differenziale si pone soprattutto con le malformazioni venose.

Il monitoraggio della evolutività di queste malformazioni dovrebbe essere preferibilmente realizzato con ecografia, ponendo indicazione a rivalutazione con RM nel caso di evidenza clinica ed ecografica di peggioramento della lesione. (1)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Il quadro clinico delle ML microcistiche deve essere completato con indagini strumentali, al fine di consentire un bilancio di estensione delle lesioni e consentirne il monitoraggio della evolutività.

Non vi sono studi adeguati per valutare l'evidenza scientifica del ruolo della ecografia e della RM nella diagnostica delle malformazioni linfatiche micro-cistiche, e non esistono protocolli operativi per il controllo strumentale di queste lesioni nel tempo.

RACCOMANDAZIONI

Il quadro clinico deve essere confermato e supportato da indagini strumentali (ecografia e RM) al fine di un bilancio di estensione della lesione, specialmente nel sospetto di localizzazioni profonde associate a quelle cutanee e mucosali (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3.3 TERAPIA

QUESITO 10 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026)

Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della chirurgia?

La ML macrocistica tende a comprimere ed a dislocare le strutture circostanti e non ha caratteristiche infiltranti, contrariamente a quella microcistica, che ha carattere infiltrante ed è molto più progressiva nella sua evoluzione. (14)

Chirurgia e scleroterapia rappresentano lo standard terapeutico delle ML sia micro- sia macro-cistiche, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa quale delle due opzioni debba essere considerata di prima scelta, specialmente nelle forme miste.

Secondo alcuni Autori la chirurgia è riservata alle forme microcistiche, mente la scleroterapia dovrebbe essereriservata preferibilmente alle ML macrocistiche. Tale indicazione è sostenuta dalla difficoltà di effettuare una scleroterapia efficace nelle forme microcistiche e dalla loro maggiore progressività. (4)

In tutti i casi, i pazienti dovrebbero essere sempre riferiti ad una struttura multidisciplinare ed affidati ad uno specialista che sia familiare con questo tipo di lesioni.

La possibilità di escissione radicale delle forme microcistiche è in genere molto bassa, ed il rischio di recidive alto. La chirurgia associata o seguita da scleroterapia con bleomicina è una tecnica da almeno un decennio utilizzata per ridurre il rischio di recidiva, ma con risultati che necessitano di conferme. (2, 39).

L'associazione delle terapie invasive (chirurgia e/o scleroterapia) con le terapie farmacologiche anti-linfangiogenetiche rappresentano un'ulteriore opzione terapeutica oggi sempre più utilizzata, soprattutto nelle forme infiltranti e giudicate non resecabili (vedi Sessione 4 – Terapia farmacologica).

La sede più frequente di malformazione linfatica micro-cistica è quella cervico-facciale. In questa sede la malformazione è più spesso localizzata superiormente al livello del muscolo miloioideo e tende ad infiltrare la cavità orale, orofaringe, lingua, parotide, ghiandola sottomandibolare, area sovraepiglottica, spazio parafaringeo e retrofaringeo. Di conseguenza, l'escissione radicale di queste lesioni è raramente possibile.

Per l'intervento chirurgico nelle localizzazioni cervico-facciali, sono indispensabili intraoperatoriamente il mappaggio del nervo facciale ed il monitoraggio continuo elettromiografico. Nelle altre sedi la chirurgia delle forme superficiali prevede la rimozione di porzioni di cute e sottocute infiltrate dalla malformazione, per cui può rendersi necessario l'impiego di innesti cutanei, lembi di rotazione, espansori cutanei, lembi vascolarizzati.

Nelle localizzazioni profonde e nei casi di ipertrofia tissutale, la chirurgia escissionale è indicata in casi selezionarti per la riduzione del volume della lesione.

Nel caso di asimmetrie facciali con conseguenti gravi problematiche psico-sociali del paziente, la chirurgia deve essere proposta con molta cautela, specificando al paziente che non esistono garanzie certe di risultato, a fronte di rischi elevati di morbidità ed anche rischi potenziali di peggioramento.

Le maggiori complicanze della chirurgia sono: linforrea con raccolte linfatiche postoperatorie (sieroma), danni neurologici transitori o permanenti (più frequentemente nervi frenico, vago e laringei ricorrenti), sindrome di Horner, difficoltà di cicatrizzazione delle ferite chirurgiche con formazione di cheloidi, infezioni, recidiva precoce.

Le sedi ad elevato rischio funzionale e di morbidità sono collo, torace (mediastino) e regione orbitaria, le cui problematiche specifiche sono evidenziate nel paragrafo 5 (vedi “Localizzazioni a rischio”).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Nelle malformazioni linfatiche microcistiche non esiste uno standard terapeutico, ma diverse opzioni chepossono essere utilizzate anche in combinazione.

Diversi articoli recenti riportano risultati favorevoli con la chirurgia, la scleroterapia, il laser e la radiofrequenza, ma le casistiche sono contenute. Esistono soltanto due studi scientifici significativi di revisione sistematica con meta-analisi su casistica significativa (rispettivamente di 726 e 154 pazienti), i quali riportano gli esiti della scleroterapia nelle malformazioni linfatiche macro- e microcistiche, ma senza consentire alcuna conclusione definitiva né la definizione di un protocollo. Inoltre i parametri utilizzati e i dati riportati sono molto eterogenei e difficilmente comparabili, così come i risultati sono spesso incompleti.

Sono stati analizzati quattro studi clinici per affrontare questo tema: una revisione sistematica con meta-analisi (4), due revisioni narrative (2, 14) e una serie di casi (39): Waner 2018 (2), De Maria 2020 (4), Hessanein 2012 (14), Wang 2020 (39).

Da questi studi emerge che non vi è evidenza circa la superiorità di un metodo sull’altro, sia terapeutico sia di gestione della evoluzione della malattia, e nessuna opzione terapeutica può essere considerata di prima scelta.

Il trattamento terapeutico combinato consente i migliori risultati, anche se solo parziali e/o temporanei.

NUOVE RACCOMANDAZIONI

1) L'impiego della chirurgia nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche rappresenta una opzione terapeutica non risolutiva né definitva nella maggioranza dei casi, a rischio di complicanze e di recidive. Dovrebbe preferibilmente essere utilizzata insieme ad altre opzioni terapeutiche, ed in particolare a quelle farmacologiche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2) Nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di diverse opzioni terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laserterapia) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 11 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026)

Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della scleroterapia?

Il farmaco maggiormente utilizzato è la bleomicina, in quanto poco edemigena e priva di neurotossicità, per cui si può utilizzare nelle lesioni adiacenti al nervo facciale e per quelle dell'orbita. (2, 41, 43)

Per le lesioni superficiali di lingua, mucose e cute, la bleomicina sembra funzionare molto bene, da iniettare direttamente nelle vescicole linfatiche oppure nella mucosa e nella cute e sottocute adiacenti le lesioni. Nelle localizzazioni delle vie aeree superiori, la bleomicina si può utilizzare in associazione al laser CO2. (2)

La scleroterapia con bleomicina trova indicazione anche nella macroglossia sostenuta da ML microcistica; consente buoni risultati con possibilità di normalizzazione del volume linguale e scomparsa delle vescicole mucosali endorali. Vengono consigliate sessioni terapeutiche ogni 4-6 settimane con un dosaggio del farmaco di 0,2 mg/kg (0,75-1U/kg per sessione) e quantità cumulativa di bleomicina inferiore a 15 U/kg.

Nelle localizzazioni del cavo orale, macroglossia e interessamento del pavimento della bocca possono essere causa di glossoptosi, condizione che provoca deformità, alterata apertura buccale, difficoltà di masticazione e di linguaggio. In tali situazioni trova indicazione la terapia combinata: farmacologica off-label (rapamicina) associata a scleroterapia (bleomicina) ed a riduzione chirurgica della lingua o dello spessore del pavimento della bocca. La procedura deve essere effettuata in età precoce, poiché i trattamenti

tardivi compromettono lo sviluppo della mandibola e la dentizione. (2) I genitori devono essere sempre ben edotti circa il rischio di insuccesso e di morbidità della procedura.

Altri agenti sclerosanti utilizzati sono: OK 432, polidocanolo, alcool, doxiciclina, etanolammina. La doxiciclina ha avuto i migliori risultati ma anche la maggiore incidenza di complicanze. (4)

Nella revisione sistematica con metanalisi di De Maria (2019) che ha coinvolto oltre 700 pazienti, viene riportato un esito favorevole della scleroterapia del 53,1% per le lesioni macrocistiche, del 35,1%delle lesioni microcistiche e del 31,1% delle forme miste. Tra gli agenti sclerosanti utilizzati, i migliori risultati si sono ottenuti con la doxiciclina. (4)

In una seconda revisione sistematica con metanalisi di De maria pubblicata nel 2020, vengono riportati i risultati della scleroterapia con bleomicina nelle malformazioni linfatiche dell'orbita e della regione peri-orbitaria in 154 pazienti (13 articoli selzionati), con un risultato favorevole (risposta parziale o completa) nel 54.9% dei casi (95% confidence interval= 34.2%-75.7%). (41)

In una terza revisione sistematica (Faiz, 2021), viene riportata una casistica di 132 casi (con 9 articoli selezionati) di malformazion linfatica dell'orbita e peri-orbitaria con esito favorevole (in termini di riduzione del volume della lesione) nel 96,2% dei casi trattati. Senza nessuna evidenza di effetti collaterali maggiori ed in particolare di fibrosi polmonare. (55)

Recentemente è stato introdotto un nuovo trattamento terapeutico che abbina la scleroterapia con bleomicina agli impulsi elettrici, denominato BEST (Bleomycin-electrosclerotherapy). Tale trattamento consente di ridurre il dosaggio del farmaco e di ottenere risultati favorevoli in termini di riduzione volumetrica della lesione e di miglioramento del quadro clinico. (43)

Nonostante gli esiti favorevi della elettroterapia con bleomicina, il farmaco non può essere considerato agente sclerosante di prima scelta, con la sola eccezione delle sedi ristrette dove va sfruttato il suo effetto poco edemigeno (es. regione orbitaria).

Recentemente è stata introdotta anche una nuova tecnica per le lesioni microcistiche ("lymphography –like technique"), che prevede l'inserimento di molteplici piccoli aghi nella malformazione, con successiva infusione lenta dell'agente sclerosante. (4)

Degli altri farmaci sclerosanti, va segnalato l'esito favorevole della scleroterapia con doxiciclina, il cui utilizzo ha consentito risultati clinici eccellenti nella maggior parte dei casi su una casistica di 70 pazienti. La doxiciclina è un'opzione terapeutica facilmente reperibile ed economicamente vantaggiosa, con effetti collaterali minimi. (Sihag, 2025) (51)

La scleroterapia è una procedura sicura e con esiti favorevoli nel trattamento delle localizzazioni cervico-facciali con compromissione della via aerea anche nel primo anno di vita. (44)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Nelle malformazioni linfatiche microcistiche non esiste uno standard terapeutico, ma diverse opzioni che possono essere utilizzate anche in combinazione.

Diversi articoli recenti riportano risultati favorevoli con la chirurgia, la scleroterapia, il laser e la radiofrequenza, ma le casistiche sono contenute. Esistono soltanto due studi scientifici significativi di revisione sistematica con meta-analisi su casistica significativa (rispettivamente di 726 e 154 pazienti), i quali riportano gli esiti della scleroterapia nelle malformazioni linfatiche macro- e microcistiche, ma senza consentire alcuna conclusione definitiva né la definizione di un protocollo. Inoltre iparametri utilizzati e i dati riportati sono molto eterogenei e difficilmente comparabili, così come i risultati sono spesso incompleti.

Sono stati analizzati sette studi clinici per affrontare questo tema: 6 articoli: due revisioni sistematiche con meta-analisi, una revisione sistematica, uno studio di coorte e due serie di casi: De Maria 2020 (4), revisione sistematica con metanalisi; De Maria 2020: revisione sistematica con meta-analisi (41); Obereisenbuchner 2025 (43): studio di coorte retrospettivo; Sihag 2025(51): serie di casi; Caton 2023: serie di casi (44) ; Faiz 2021 (55): revisione sistematica.

Da questi studi emerge che non vi è evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro, sia terapeutico sia di gestione della evoluzione della malattia, e nessuna opzione terapeutica può essere considerata di prima scelta.

Il trattamento terapeutico combinato consente i migliori risultati, anche se solo parziali e/o temporanei.

NUOVE RACCOMANDAZIONI

1) L'impiego della scleroterapia nelle Malformazioni Linfatiche microcistiche rappresenta una opzione terapeutica sicura e ripetibile, con bassa incidenza di complicanze, ma non è risolutiva né definitiva (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2) Nelle Malformazioni Linfatiche microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di quattro pratiche terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laser e radiofrequenza) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

QUESITO 12 (NUOVO QUESITO – AGGIORNAMENTO 2026)

Quali tipi di laser e quali modalità di laserterapia trovano indicazione nel trattamento della malformazione linfatica microcistica?

La revisione recente della letteratura in merito alla possibilità di trattamento delle malformazioni linfatiche (ML) microcistiche ha mostrato pochi studi effettivamente circostanziati ed attendibili. L'accurato inquadramento clinico/diagnostico che indichi con certezza la diagnosi di ML microcistica o nell'ambito delle lesioni cheratinizzanti superficiali come gli angiocheratomi puo' includere un prelievo bioptico con lo scopo di conferma diagnostica per le sedi supericiali piu' esposte, come l'area dei genitali e della regione orale e periorale. L'indicazione all'utilizzo di tecnologie laser e'assoluta quando ipotizza una possibilita' ablativa completa con margini in tessuto sano e sussistono le condizioni per una corretta gestione delle aree trattate con basso/nessun rischio di sovrainfezioni. (56, 57, 58, 59)

Le lunghezze d'onda che presentano maggiore affinità per l'acqua contenuta nelle vescicole del linfangioma sono rappresentate dal laser CO2 che presenta scarsa attitudine alla coagulazione. (56, 57, 58)

La raccomandazione è di non trattare aree di dimensioni superiori ai 5 per 5 cm, specie se contigue, per la maggiore difficolta' a gestire la lesione ulcerativa residua. Non esistono limiti alla possibilità di ripetere le sedute di ablazione, sia per contenere le recidive sia per completare i trattamenti. Ulteriore raccomandazione è quella di provvedere ad un approccio in anestesia generale/sedazione profonda o anestesia loco-regionale ogni qualvolta si debbano trattare aree estese o pazienti fragili.

L'utilizzo del laser a CO2, avendo come cromoforo elettivo l'acqua dei tessuti permette l'ablazione delle vescicole linfatiche lasciando una superficie carbonizzata che, una volta rimossa, lascia spazio ad un tessuto

sano, integro e non ischemico, in grado di riepitelizzare con facilità, soprattutto in ragione della necessità di ripetere gli interventi per la frequente recidiva dei linfangiomi microcistici. (56, 57, 58)

Analogo ragionamento è applicabile agli angiocheratomi, che presentano una superficie ipertrofica ed ispessita, che può essere sottoposta ad ablazione con laser chirurgico CO2.

Una proposta più recente ed in ragione della potenziale affinità verso il target è legata all'utilizzo del laser ad Alessandrite 755 nm. (59) Le attuali conoscenze non contengono elementi francamente positivi a suffragio tali da far ipotizzare l'utilizzo delle tecnologie laser nel trattamento delle ML macrocistiche, di cui si evidenzia l'utilizzo di laser a CO2 nella rimozione di linfangioma del terzo craniale dell'esofago. (60) Nel caso di anomalie linfatiche di altri distretti, come il retroperitoneo (61) ed il distretto orbitario, le indicazioni volgono verso indicazioni differenti. (61, 62)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Nelle malformazioni linfatiche microcistiche non esiste uno standard terapeutico, ma diverse opzioni che possono essere utilizzate anche in combinazione.

Diversi articoli recenti riportano risultati favorevoli con la chirurgia, la scleroterapia, il laser e la radiofrequenza, ma le casistiche sono contenute ed i dati disomogenei.

Per valutare l'impatto della laserterapia nel trattamento delle malformazioni linfatiche extratronculari micro e/o macro-cistiche, sono stati analizzati otto serie di studi clinici per affrontare questo tema: 1 serie di casi, 5 case report e 2 revisioni narrative: Sndeep, 2015 (56), Kana Saade 2021 (57), Ghaleb 2025 (58), Molla 2024 (59), Simon 2008 (60), Van Trung Hoang 2023 (61), Patel 2019 (22).

Da questi studi emergono i limiti del laser, in quanto opzione terapeutica che consente risultati parziali e in genere solo temporanei, che solo raramente si associano a risoluzione completa o a miglioramento clinico e senza recidive nel tempo. Questi dati rappresentano ulteriore conferma dell'utilizzo, quando possibile, di trattamento terapeutico combinato che possa consentire il migliore risultato possibile.

NUOVA RACCOMANDAZIONE

L'impiego delle tecnologie laser deve essere preso in considerazione quando vi siano aree di piccole dimensioni, facilmente accessibili, sulle quali l'approccio ablativo sia risolutivo e circoscritto e con un rischio contenuto di complicanze quali le sovrainfezioni.

L'intervento deve essere condotto da Operatore esperto, con Specifiche competenze ed approfondita conoscenza degli effetti biofisici e delle complicanze correlate al trattamento (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

4. TERAPIA FARMACOLOGICA

QUESITO 13

Quali sono le possibilità di trattamento farmacologico nelle malformazioni linfatiche di tipo microcistico e misto (micro-macro-cistico)?

Nei casi di ML microcistica o mista, sintomatica ed evolutiva, refrattaria alle terapie standard, trova indicazione la terapia farmacologica off-label. Il farmaco che sta fornendo i migliori risultati, non solo per le ML, ma per tutte le malformazioni vascolari a basso flusso, è la rapamicina (sirolimus). Il primo articolo sull'esito favorevole del sirolimus come farmaco antiangiogenetico è stato pubblicato nel 2011.

Si tratta di un antibiotico macrolide nato come farmaco antifungino e successivamente utilizzato come immunosoppressore nei trapianti renali in età pediatrica.

Esso agisce come inibitore del fattore mTOR (mammarian target of rapamycin), che a sua volta attiva la sintesi proteica e l'angiogenesi. Inoltre, il sirolimus blocca il VEGF (vascular endothelial growth factor) e previene il fattore "hypoxia-inducible factor-1" che stimola l'angiogenesi.

Il dosaggio standard del sirolimus orale in avvio di terapia è di 0,8 mg/m2 due volte al giorno in età pediatrica e 0,05mg/m2 due volte al giorno nell'adulto. (46,47,48,49)

Successivamente i dosaggi possono essere variati per mantenere i livelli ematici del farmaco compresi tra 5 e 10 nanogrammi/mL. (48) Secondo alcuni il range terapeutico può oscillare tra 10 e 15 ng/mL.

Nelle malformazioni superficiali della cute, la rapamicina può anche essere utilizzata in forma topica.

In una recente revisione sistematica, comprendente 2 studi controllati randomizzati e 2 studi prospettici non randomizzati, sono stati analizzati gli esiti di 317 casi di pazienti affetti da anomalie vascolari (di cui 108 malformazioni linfatiche) trattati con sirolimus orale e 56 casi trattati con sirolimus topico.

Nelle ML (108 casi) vi è stato un miglioramento nel 95% dei casi trattati, con una riduzione aspecifica del volume della malformazione nel 77,8% dei casi. (51)

Gli effetti collaterali più frequenti del sirolimus orale sono: stomatiti, dislipidemia (ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia), infezioni, inibizione midollare con leucopenia e trombocitopenia, sintomi gastrointestinali, eczema.

Una grande preoccupazione riguarda il rischio di infezione da Pneumocisti carinii pneumonia; per tale ragione è consigliabile il trattamento preventivo con trimethoprim-sulfametoxazolo per tutta la durata della terapia.

In una serie di 50 pazienti in età pediatrica vi è stata una risposta favorevole (completa o parziale) alla rapamicina nel 89,3% dei casi, con pochi e ben tollerati effetti collaterali. (46)

Per risposta completa si intende scomparsa totale (clinica e radiologica) della malformazione e dei sintomi; risposta parziale significa miglioramento > del 20%.

Nelle localizzazioni toraciche, addominali e viscerali in genere, l'efficacia del sirolimus è più limitata rispetto alle localizzazioni cervico-facciali.

Attualmente non vi è ancora consenso circa il dosaggio ottimale e la durata del trattamento del sirolimus orale. (51)

La rapamicina somministrata per os risulta efficace anche in epoca neonatale, e può essere utilizzata nelle ML che comprimono e deviano le vie aeree, con l'obiettivo di ridurre la necessità di tracheotomia. (50)

Purtroppo le informazioni disponibili su efficacia ed effetti collaterali nel neonato sono ancora molto scarse.

Anche nel neonato il dosaggio iniziale è di 0,8 mg/m2 due volte al giorno, per poi mantenere livelli ematici tra 4 e 12 ng/ml. Tuttavia, alcuni preferiscono utilizzare un dosaggio iniziale dimezzato.

La durata media della terapia è 12 mesi per tutte le età. (50,52)

Sono in fase di realizzazione:

- Uno studio aperto multicentrico prospettico (denominato SILA) per asserire la efficacia e la sicurezza della rapamicina nelle ML complesse refrattaria alle terapie standard. (53)
- Uno studio monocentrico prospettico in fase II con pazienti affetti da malformazioni vascolari a basso flusso refrattarie a terapia standard e trattati con sirolimus per un periodo medio di 12 mesi. (48)
- Uno studio francese multicentrico osservazionale randomizzato in fase 2 che recluta 50 pazienti tra 6 e 18 anni affetti da voluminose e complicate malformazioni vascolari a basso flusso. L'obiettivo dello studio è

risolvere le attuali incertezze relative all'efficacia del sirolimus nel ridurre volume ed estensione delle malformazioni. Il progetto evidenzia l'attuale mancanza di linee guida e di trial clinici e sottolinea la discrepanza tra la modesta riduzione del volume (valutata con RM) ed il significativo miglioramento dei sintomi durante la terapia. (54)

Complessivamente il sirolimus orale è una terapia efficace e sicura, capace di ridurre la sintomatologia e migliorare la qualità della vita nella maggior parte dei casi. (48, 50)

Nonostante l'evidenza del miglioramento clinico, la RM evidenzia una riduzione significativa del volume della malformazione solo in una minoranza di casi. (48)

Un altro farmaco utilizzato nelle ML refrattarie alle terapie standard è il sildenafil, ma il suo effetto anti-angiogenetico è ancora oggetto di osservazione. In generale, il farmaco non convince ed il suo uso non viene incoraggiato.

Il sirolimus viene utilizzato anche in forma topica per il trattamento delle vescicole linfatiche superficiali della cute, con l'obiettivo di ridurre la sintomatologia locale e l'incidenza delle complicanze flogistico-infettive della cute. (51,55,56) Attualmente i risultati con il sirolimus topico nelle localizzazioni cutanee sono comunque scarsi e conflittuali.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE: rapamicina sistemica (orale)

Per rispondere al Quesito 13, abbiamo analizzato i seguenti studi scientifici: tre revisioni sistematiche (47, 49, 51), tre serie di casi clinici (46, 50, 52) ed i protocolli relativi a tre trial in corso di cui due ancora non completati: un trial prospettico multicentrico a braccio singolo (53), uno studio prospettico in fase II (48) ed un trial multicentrico in fase II (54)

Tian 2020 (46), Shoji 2020 (47), Hammer 2018 (48), Wiegand 2018 (49), Strychowsky 2018 (50), Freixo 2020 (51), Triana 2019 (52), Ozeki 2019 (53), Maruani 2018 (54).

Complessivamente i risultati della terapia farmacologica off-label e la loro definizione risultano molto disomogenei, soprattutto perché vengono utilizzate terminologie e descrizioni differenti. Un confronto sistematico dei risultati non è stato possibile.

Nella maggioranza degli articoli, non viene riportata una esatta e/o omogenea risposta alla terapia con sirolimus, ma si utilizzano termini come "marked improvement", "significant volume reduction",

"significant decrease", "partial response", ecc. Quindi i risultati non sono comparabili, oltre al fatto che il numero di casi riportati è sempre modesto. In generale, possiamo affermare che la maggioranza dei pazienti ha una risposta parziale ed un parziale beneficio in termini di sintomatologia e qualità di vita.

Quindi l'obiettivo primario della terapia farmacologica consiste nel controllo dei sintomi e della progressione della malattia, il mantenimento della funzionalità e la conservazione dell'aspetto estetico migliore possibile; ma vi è un basso livello di evidenza che il sirolimus possa modificare la prognosi di queste anomalie.

Anche durata della terapia e dosaggio differiscono nelle casistiche riportate, dal momento che anche qui non esistono linee guida, e questo vale soprattutto per i bambini e i neonati.

Vanno segnalati anche il basso livello della metodologia utilizzata nella maggioranza degli studi, la mancanza di trials randomizzati controllati e giunti a conclusione, la eterogeneità nella definizione degli esiti della terapia, la scarsa definizione del rischio tossicità.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La rapamicina (sirolimus) somministrata per via orale continua ad essere il farmaco maggiormente utilizzato in forma off label per tutte le malformazioni vascolari a basso flusso (incluse quelle linfatiche) progressive e invalidanti, che risultano refrattarie o scarsamente responsive alle terapie convenzionali (scleroterapia, laser, chirurgia).

Complessivamente i risultati della terapia farmacologica off-label con rapamicina orale consentono risultati favorevoli in termini di riduzione volumetrica della lesione (documentata con indagine RM) e di miglioramento del quadro clinico, ma sono difficilmente confrontabili in quanto disomogenei e riportati con diverse terminologie e con descrizioni e terminologie differenti. Un confronto sistematico dei risultati continua a non essere possibile. A questo si aggiungono casistiche modeste e terapie differenti per durata e dosaggi farmacologici utilizzati, specialmente nel campo pediatrico.

A ciò si aggiungono anche la scarsa definizione del rischio tossicità e la scarsa conoscenza degli effetti a lungo termine, soprattutto nella popolazione pediatrica.

Attualmente, l'obiettivo primario della terapia farmacologica consiste nel controllo dei sintomi e della progressione della malattia, il mantenimento della funzionalità e la conservazione dell'aspetto estetico

migliore possibile; ma vi è un basso livello di evidenza che il sirolimus possa modificare la prognosi di queste anomalie.

Un altro farmaco utilizzato nel trattamento delle malformazioni linfatiche microcistiche estese, di quelle complesse e nelle forme sindromiche è l'Alpelisib.

Si tratta di un inibitore selettivo della PI3K che sta dimostrando risultati promettenti nelle malformazioni vascolari complesse e nelle sindromi da iperaccrescimento correlate alla mutazione del gene PIK3CA (note come PROS - PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum). Questo farmaco agisce bloccando la via di segnalazione molecolare che causa la crescita anomala dei vasi sanguigni e linfatici.

Studi recenti su casistiche modeste stanno evidenziando una favorevole riduzione volumetrica delle malformazioni trattate ed un miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita in pazienti sia pediatrici sia adulti.

Anche questo farmaco viene utilizzato in forma off label presso Centri specializzati.

Tra gli effetti collaterali sono segnalati con maggior frequenza stomatite, rash cutanei, diarrea, iperglicemia.

Durata ottimale della terapia e dosaggi sono ancora in fase di studio.

In una recente revisione sistematica (Hollmann, 2025), sono riportati risultati favorevoli dalla terapia con alpelisib in 9 casi trattati e con rapamicina orale in 257 casi su 287 pazienti trattati, intendendo per risultati favorevoli la riduzione volumetrica delle lesioni (documentata con RM). In questo articolo vengono però segnalati la eterogeneità dei dati ed il rischio potenziale di bias. (73)

Analoghi risultati con la rapamicina sono stati recentemente segnalati in uno studio di 58 casi di pazienti affetti da Malformazione Linfatica Complessa trattati con sirolimus per un periodo minimo di 6 mesi al dosaggio di 0,8mg/m2 ogni 12 ore, con un target della concentrazione serica del farmaco compresa tra 8 e 15 ng/mL. Durata media del trattamento due anni, con assenza di effetti avversi severi. (74)

In una revisione sistematica con metanalisi (Kamhieh, 2024) vengono riportati i risultati della terapia con sirolimus in una serie di 78 pazienti pediatrici affetti da malformazione linfatica cervico-facciale a rischio di compromissione della via aerea.

Nel 78% (95% CI 57%-94%) dei casi, una popolazione di 72 pazienti ha presentato una riduzione volumetrica della malformazione superiore al 20%, e il 32% (95% CI 11%-57%) una riduzione di volume

maggiore del 50%. Questo studio è interessante anche per il risultato relativo alla via aerea compromessa: in 27 casi di pazienti trachestomia-dipendenti, la metanalisi ha dimostrato il 33% di decannulazione dopo l'avvio della terapia. Sembra inoltre che l'avvio della terapia in età precoce consenta i migliori risultati. (71)

In un report del ERN (European Reference Network) del 2021, vengono riportati esiti favorevoli nel trattamento multimodale (scleroterapia e/o chirurgia associate a terapia farmacologica) in 13 pazienti tracheostomizzati per malformazione linfatica cervico-facciale con compromissione della via aerea (ostruzione e/o dislocazione). La decannulazione è stata possible in 8 casi su 13 (62%).

Una migliore comprensione di quando iniziare la terapia con sirolimus, della durata del trattamento e dei fattori che consentono di prevedere la risposta al trattamento richiederanno ulteriori indagini. (72)

RACCOMANDAZIONI rapamicina sistemica (orale) INVARIATE

1. La terapia farmacologica off label con rapamicina è raccomandata nei casi di malformazione linfatica cistica sintomatica, progressiva e refrattaria alle terapie convenzionali (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. La dose inziale della terapia è di 0,8 mg/ m2 due volte al giorno, con l'obiettivo di mantenere livelli plasmatici della rapamicina nel range 5-15 ng/ml (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3. In assenza di linee guida e di protocolli uniformi si consiglia una durata della terapia di 12 mesi, con controlli clinici, ematologici e strumentali periodici (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE rapamicina (sirolimus) topica

Sono stati analizzati tre studi clinici recenti relativi all'impiego del sirolimus topico nel trattamento delle malformazioni linfatiche micro-cistiche superficiali: una serie di casi (55), una revisione sistematica (51), un trial clinico multicentrico in fase II (56):

Freixo 2020 (51), Dodds 2020 (55), Leducq 2019 (56).

Le modalità di impiego del sirolimus topico sono molto eterogenee ed i risultati difficili da definire, ed un loro confronto non risulta possibile. Anche la durata della terapia risulta disomogenea e mal definita.

Complessivamente, vi è un basso livello di evidenza circa l'utilità del sirolimus topico nelle malformazioni linfatiche microcistiche cutanee.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

La terapia topica con sirolimus trova indicazione esclusivamente per le localizzazioni malformative superficiali e non estese della cute, con l'obiettivo di migliorare la sintomatologia locale.

Le modalità di impiego del sirolimus topico sono molto eterogenee ed i risultati difficili da definire e, complessivamente, vi è un basso livello di evidenza circa l'utilità del sirolimus topico nelle malformazioni linfatiche microcistiche superficiali.

RACCOMANDAZIONI rapamicina (sirolimus) topica INVARIATE

1. L'impiego del sirolimus topico rappresenta una terapia off label che trova indicazione nelle ML microcistiche della cute per ridurre essudati, sanguinamento e vescicole, ispessimenti cutanei, dolore e prurito, problematiche cosmetiche (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Si può utilizzare la crema o la soluzione liquida, ma è preferibile utilizzare la crema con concentrazioni nel range 0,015%-8% (dosaggio più utilizzato 0,1%) (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

5. LOCALIZZAZIONI A RISCHIO

❖ ML CERVICO-MEDIASTINICHE CON COMPRESSIONE ED OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE. INDICAZIONI ALLA TRACHEOTOMIA

QUESITO 14

Quale è la corretta gestione terapeutica delle malformazioni linfatiche cistiche cervico-mediastiniche con compressione ed ostruzione delle vie aeree?

Nelle ML macrocistiche o miste cervicali con evidenza di ostruzione della via aerea laringotracheale, occorre valutare la necessità tracheotomia quando la lesione è a contatto con la via aerea e la circonda per oltre il 50% della circonferenza, a prescindere dalla natura macro-o micro-cistica della lesione. La RM è in

grado di fornire i parametri predittivi per la necessità di tracheotomia, valutando l'estensione del contatto tra malformazione e asse laringotracheale. L'entità di tale contatto dovrebbe essere monitorata. (26,57)

Nel caso si ponga indicazione a scleroterapia, la tracheotomia diventa altamente consigliabile, sebbene esistano in letteratura sporadiche segnalazioni di sessioni sequenziali di scleroterapia effettuate senza tracheotomia. (20)

Se invece si opta per la chirurgia e si prevede possibile una escissione totale o subtotale della malformazione, la tracheotomia non è necessaria (e qualora già presente, può essere rimossa prima della dimissione se l'intervento chirurgico ha avuto esito favorevole).

Per le localizzazioni cervicali, l'accesso chirurgico è preferibilmente cervicale antero-laterale lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo), associato a sternotomia mediana nel caso di ML cervico-mediastinica.

Le ML a sede mediastinica sono più spesso di tipo infiltrante (microcistico o misto), localizzate nel mediastino superiore ed anteriore e nella maggioranza dei casi non sono responsabili di ostruzione della via aerea. Occorre ribadire che, qualunque sia la sede, la RM fornisce parametri predittivi per la necessità di tracheotomia. (27,58)

Nei rari casi di ML cistica mediastinica complicata da compressione ed ostruzione tracheale, la tracheotomia diventa inutile, la scleroterapia non indicata e la chirurgia escissionale diventa unica opzione; in questi casi si raccomanda la chirurgia attraverso una sternotomia mediana, eventualmente seguita da irrigazione del campo operatorio con agente sclerosante (bleomicina). (59)

Se invece l'ostruzione tracheale è prossimale, la scleroterapia può essere effettuata, ma necessita di tracheotomia, al fine di evitare lunghi periodi di intubazione e di permanenza in terapia intensiva, in quanto l'edema post-procedurale è di entità e durata non prevedibili. (59)

Nel caso di asintomaticità o di sintomi lievi, con evidenza strumentale (RM) di assenza di ostruzione della via aerea, si raccomanda una strategia conservativa ed un follow clinico-strumentale.

In conclusione: in sede mediastinica la scleroterapia va considerata una procedura ad alto rischio, mentre la chirurgia può essere realizzata con bassa incidenza di complicanze e buoni risultati, purchè in mani esperte ed in ottica multidisciplinare. (59)

Le complicanze della chirurgia sono: chilotorace, lesioni dei nervi frenico, vago e laringei ricorrenti, emorragie ed infezioni.

La terapia medica anti-angiogenetica con rapamicina può essere utilizzata in forma combinata alla chirurgia o alla scleroterapia già nel neonato, al fine di ridurre il volume della lesione e quindi la necessità di tracheotomia (vedi paragrafo 4).

Si può iniziare con un dosaggio di 0,8 mg/m2 due volte al giorno, modificando poi la dose per mantenere un livello ematico > 4 nanogrammi/ml (livello consigliato tra 4 e 12 ng/ml). (52, 60)

Nel caso di diagnosi prenatale, se vi è evidenza o fondato sospetto di ostruzione della via aerea con distress respiratorio alla nascita, la tracheotomia deve essere prevista e dovrebbe rientrare in un programma di trattamento ex utero intrapartum (EXIT). (26)

La tracheotomia in età molto precoce comporta ritardo nello sviluppo del linguaggio, anche quando è solo temporanea; sono cruciali l'età del bambino al momento della tracheotomia e la durata della stessa. Ad oggi non sono presenti indicatori specifici condivisi per la tracheotomia nel bambino piccolo. (26)

In tutti i casi, i pazienti dovrebbero essere sempre riferiti ad una struttura multidisciplinare ed affidati ad un chirurgo che sia familiare con questo tipo di lesioni e con la complessa anatomia del collo e del mediastino, e che quindi sappia rimuovere queste malformazioni senza danno di strutture vitali. (11)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 14, considerando la rarità di queste anomalie, sono stati analizzati nel dettaglio tutti gli articoli recenti che, nel loro complesso, hanno consentito una risposta esauriente; si tratta di quattro revisioni narrative (11, 26, 27,59) e due serie di casi (52, 60):

Ma 2017 (11), Ueno Shigeru 2019 (26), Ueno, 2018 (27), Triana 2019 (52), Ghaffarpour 2018 (59), Amodeo 2017 (60).

In particolare, risulta evidente che nelle malformazioni linfatiche macrocistiche o miste cervicali e cervico-mediastiniche con ostruzione della via aerea laringotracheale, è cruciale garantire l'assistenza ventilatoria in previsione di procedure terapeutiche.

Per questi pazienti, nella maggioranza pediatrici, il fulcro della discussione riguarda la valutazione della necessità di tracheotomia; solo successivamente si può programmare la terapia elettiva (chirurgia e/o scleroterapia).

La decisione relativa alla tracheotomia deve essere sempre definita, e la tracheotomia transitoria deve essere considerata procedura irrinunciabile nei casi a rischio, a prescindere dall'età del paziente.

La chirurgia escissionale di queste malformazioni prevede un intervento lungo e complesso, gravato dal rischio di alta morbidità; per tale ragione questi casi dovrebbero essere affrontati in Centri di alta specializzazione specifica, ed il chirurgo deve avere familiarità con questo tipo di lesioni. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite Checklist ed è stata giudicata complessivamente buona.

Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti ma sussiste il rischio potenziale di bias, soprattutto in considerazione delle casistiche limitate.

In ultimo, va segnalato l'effetto favorevole della terapia farmacologica con rapamicina in associazione alle terapie invasive, per il quale si rimanda al paragrafo 4.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Tutti gli studi recenti analizzati, anche quelli relativi alla diagnosi ed al monitoraggio delle Malformazioni Linfatiche diagnosticate in utero (vedi Giudizi Ponderati n. 4 e 5), concordano sulla necessità di eseguire sempre una RM per una corretta visualizzazione delle vie aeree nei casi di malformazione linfatica cistica cervico-facciale. L'esecuzione della sola ecografia non garantisce la visualizzazione di tutti i dettagli necessari ai fini chirurgici. La TC potrebbe essere considerata una valida alternativa alla RM, ma va tenuto conto dell'esposizione alle radiazioni, specialmente nella donna fertile o gravida e nella popolazione pediatrica.

Nei casi di malformazione linfatica cervico-faccial estesa, deve essere valutata la terapia multimodale, che associa la terapia farmacologica con rapamicina alle procedure invasive (chirurgia e/o scleroterapia), specialmente nei casi di exeresi chirurgica parziale o laddove si preveda una procedura di scleroterapia per tappe sequenziali.

L'indagine RM deve essere effettuta anche nel caso di diagnosi prenatale di ML cervico-facciale con rischo potenziale di compromissione della via aerea alla nascita, al fine d iimpostare una corretta strategia al momento del parto (28), (72).

I dati RM più importanti che devono orientare verso una procedura di EXIT sono la presenza di componente posteriore retrofaringea della malformazione e l'indice di dislocamento tracheoesofageo (TEDI). (71)

Nelle malformazioni linfatiche cervico-facciali non responsabili di compromissione della via aerea, la scleroterapia percutanea è un trattamento sicuro ed efficace anche nel primo anno di vita. La strategia di trattamento deve essere sempre pianificata da un team multidisciplinare esperto. (44)

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Si raccomanda di effettuare sempre la RM, prima di qualunque trattamento, per valutare se e in che misura la lesione è a contatto con la via aerea, in quanto la RM è in grado di fornire i parametri predittivi per la necessità di tracheotomia (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

2. Nel caso di contatto tra malformazione e asse laringotracheale, l'entità di tale contatto e la sua sede devono essere monitorati (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3. Nelle ML macrocistiche o miste cervicali con evidenza di ostruzione della via aerea laringotracheale, si raccomanda di valutare sempre la necessità di tracheotomia prima di qualunque gesto terapeutico invasivo (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4).

❖ ML DELL'ORBITA

QUESITO 15

Quali sono le opzioni terapeutiche nelle malformazioni linfatiche cistiche (macro-, micro-, miste) della regione orbitaria?

Le ML dell'orbita si presentano clinicamente nella prima decade di vita con ptosi, proptosi, restrizione della motilità oculare, diplopia, scotoma, compressione del nervo ottico, danno estetico, dolore, ecchimosi ed emorragie locali.

Il trattamento terapeutico precoce è cruciale per prevenire i danni alla visione e comprende scleroterapia, chirurgia, terapia farmacologica. Ancora non esiste un gol standard di trattamento e non esistono trials

controllati randomizzati per il trattamento delle ML cistiche dell'orbita nel bambino e nel giovane adulto. (61)

Una recente revisione sistematica non ha dimostrato significative differenze in termini di risultato tra chirurgia e scleroterapia, sottolineando che le due tecniche possono anche coesistere. In altri termini, non esiste ancora definitivo consenso circa il trattamento terapeutico ottimale per le ML dell'orbita. (39,66,63,64)

La complessa anatomia dell'orbita e il fatto che il suo contenuto facilmente può soffrire per una sindrome compartimentale spiegano le difficoltà di trattamento con esito favorevole. (65)

La scleroterapia risulta l'opzione terapeutica di prima scelta nelle limitate casistiche dell'ultimo decennio, e la bleomicina l'agente sclerosante più frequentemente utilizzato. (35,66,67,68)

Il farmaco ha il vantaggio di causare meno reazioni di tipo infiammatorio, con conseguente ridotto edema locale, pur mantenendo un effetto sclerosante elevato e non minore degli altri farmaci utilizzati; tale aspetto la rende particolarmente indicata in spazi ristretti come l'orbita.

La dose massima consigliata di bleomicina per le ML dell'orbita risulta di 1U/kg per sessione, con massima dose cumulativa di 15U per sessione e 150U la dose cumulativa per tutte le sessioni; minimo 6-8 settimane tra una sessione e la successiva. (69)

In una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nell'agosto 2019 riguardante 154 casi di ML dell'orbita trattati con scleroterapia, viene riportata una cura completa della lesione nel 54,9% dei casi ed una necessità di chirurgia decompressiva post-scleroterapia in emergenza del 3,4%.

Le complicanze della scleroterapia sono state: perdita della visione (1 caso, 2.7%); sindrome compartimentale (8 casi, 3.4%); difetti della sensibilità locale (1 caso, 2.7%) complicanze temporanee (edema, dolore) in 71 casi (58,5%), necrosi cutanea (1 caso, 2.7%).

L'etanolo comporta il maggior rischio di complicanze per questa sede; mentre la bleomicina ha avuto la minore incidenza di complicanze. (35)

La terapia farmacologica con sirolimus può essere utilizzata nelle ML cistiche dell'orbita, da sola o in associazione alle terapie invasive (vedi paragrafo 4).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Sono stati individuati sei studi scientifici che nel loro complesso esprimono con chiarezza e senza conflitto, ma con evidenza di disomogeneità dei dati, il trattamento suggerito per le malformazioni linfatiche cistiche dell'orbita: una revisione sistematica con meta-analisi (35), quattro revisioni narrative (61, 65, 67, 69), una serie di casi (63):

De Maria 2020 (35), Patel, 2019 (61), Colletti 2019 (65), Hanif 2019 (69), Woo 2017 (63), Barnacle 2016 (67)

Ancora non esistono trials controllati randomizzati per le ML cistiche dell'orbita, e non esiste definitivo consenso circa la terapia ottimale.

Le difficoltà della decisione terapeutica sono legate a diversi fattori: casistiche e quindi esperienze limitate, complessa anatomia dell'orbita e il fatto che il contenuto orbitario facilmente può soffrire per una sindrome compartimentale con la perdita della visione.

Negli ultimi anni la scleroterapia con bleomicina sembra essere diventata l'opzione terapeutica di prima scelta, in alternativa alla chirurgia, ma i numeri dei casi trattati ed i risultati, riportati in modo disomogeneo, non consentono ancora conclusioni definitive.

La scelta della terapia sembrerebbe ancora legata all'esperienza del Centro di riferimento.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Gli studi analizzati documentano che negli ultimi anni la scleroterapia con bleomicina è la procedura terapeutica maggiormente utilizzata, in alternativa alla chirurgia, nelle malformazioni vascolari a basso flusso (venose e/o linfatiche) dell'orbita e della regione periorbitaria. (57, 85) Tuttavia, nonostante l'orientamento generale delle figure professionali dedicate, i numeri dei casi trattati ed i risultati, riportati in modo disomogeneo, non consentono ancora conclusioni definitive circa l'opzione terapeutica di prima scelta.

La procedura di scleroterapia, una volta posta l'indicazione, va realizzata precocemente, in quanto la malformazione ha carattere progressivo e può causare danni permanenti alla visione, oltre al problema estetico.

Qualunque sia la scelta terapeutica, esiste il rischio di comorbidità rilevanti. La complicanza maggiore della chirurgia e della scleroterapia è rappresentata dalla sindrome compartimentale (rischio di perdita irreversibile della visione dal lato trattato). (57, 85)

In questo contesto e per queste problematiche ha trovato terreno sempre più favorevole la scleroterapia con bleomicina, in quanto il farmaco ha scarsi effetti edemigeni e quindi basso rischio di sindrome compartimentale; inoltre, si tratta di procedura ripetibile. (57, 85) Un'altra problematica da considerare è il rischio di recidive a distanza, problematica comune a tutte le malformazioni vascolari.

Alcuni Autori riportano il risultato favorevole della scleroterapia con doxiciclina, ma si tratta di serie di casi limitate che non consentono un confronto obiettivo con l'utilizzo della bleomicina. (84)

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Nelle ML sintomatiche dell'orbita si raccomanda il trattamento terapeutico precoce per prevenire i danni alla visione (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).

2. Sebbene non vi sia ancora un definitivo consenso circa il trattamento terapeutico ottimale per le ML dell'orbita, si raccomanda la scleroterapia con bleomicina come prima opzione terapeutica (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+).

❖ 5.3 ML INTESTINALI E RETROPERITONEALI

QUESITO 16

Quali sono le indicazioni terapeutiche delle malformazioni linfatiche cistiche intestinali e retroperitoneali?

Le malformazioni linfatiche cistiche addominali sono rare. Prendono origine nello spazio sub-peritoneale e nel retroperitoneo e si espandono nell'omento e nel mesentere. L'aspetto più frequente è quello di macrocisti, mono o pluricamerali, con contenuto liquido omogeneo, setti e pareti sottili, talvolta anche con contenuto emorragico e calcificazioni nei setti.

I sintomi più frequenti sono: distensione addominale progressiva, dolore, infezione, anemia.

L'insorgenza dei sintomi può avere anche carattere acuto: addome acuto, infezione, emorragie, volvolo. Più frequentemente la sintomatologia insorge in età pediatrica.

La diagnosi iniziale si basa su quadro clinico ed ecografia, quest'ultima seguita da RM per la conferma diagnostica e bilancio di estensione in previsione di trattamento terapeutico.

La diagnosi differenziale si fa nei confronti di: ascite chilosa, necrosi extrapancreatica, linfocele, mesotelioma cistico, neoplasie peritoneali con componenti cistiche a contenuto mucinoso o mixoide. (21)

Le opzioni chirurgiche prevedono la scleroterapia e la chirurgia.

Le ML di dimensioni contenute ed asintomatiche non richiedono terapie, ma solo un follow up ecografico ed anche RM in casi selezionati.

La chirurgia è l'opzione prevalente nelle piccole casistiche riportate, ma risulta gravata da alta incidenza di morbidità e recidive. (70)

La scleroterapia è oggi una misura terapeutica efficace alternativa alla chirurgia. Si effettua sotto guida ecografica; tra gli agenti utilizzati la doxiciclina in sessioni sequenziali ha consentito buoni risultati (su 8 casi è stata riportata una riduzione volumetrica delle cisti pari al 96,7% al controllo ecografico, e del 83,3% al controllo RM). Tuttavia, ricordiamo che la scelta dell'agente sclerosante è operatore-dipendente. (71,72,73)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Si tratta di malformazioni rare. Per rispondere al Quesito n. 16 sono stati analizzati quattro articoli: tre revisioni narrative (21, 70, 72) ed una serie di casi (71)

Raufaste 2020 (21), Gunadi 2019 (71), Madsen 2019 (72), Li 2015 (74).

I risultati della terapia chirurgica e della scleroterapia si basano su casistiche modeste, i cui dati sono disomogenei e difficilmente comparabili, a cui si aggiunge il fatto che vengono utilizzate terminologie e descrizioni differenti o incomplete.

In generale, possiamo affermare che non esiste un'opzione terapeutica di prima scelta, ed entrambe le possibilità possono consentire buoni risultati.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Nelle malformazioni linfatiche intra-addominali non esiste un'opzione terapeutica di prima scelta, e la decisione sul tipo di procedura (chirurgia o scleroterapia) è operatore-dipendente. Entrambe le tecniche utilizzate (chirurgia e scleroterapia) risultano affidabili e sicure, ed i risultati sono generalmente buoni.

La chirurgia è l'opzione prevalente nelle casistiche riportate, ma risulta gravata da incidenza di morbidità e recidive.

Qualunque sia la decisione terapeutica, la procedura va realizzata alla comparsa dei sintomi (distensione addominale progressiva, dolore, infezione, anemia). Se la malformazione è di dimensioni contenute ed asintomatica, può essere soltanto monitorata.

L'escissione chirurgica completa della cisti è l'approccio preferibile quando possibile, mentre l'escissione parziale combinata con scleroterapia con bleomicina offre un'opzione valida per i casi complessi o non resecabili. (42)

In uno studio retrospettivo sono stati analizati i risultati della chirurgia in 201 pazienti affetti da malformazion linfatica cistica addominale (148 casi di origine mesenterica della lesione e 53 casi di origine omentale). L'escissione della cisti è stata eseguita in 188 casi con esito favorevole. (91)

La malformazione linfatica intra-addominale può essere isolata, in continuità con altre regioni, oppure può rappresentare l'interessamento intra-addominale come parte di un'anomalia linfatica complessa o di una sindrome associata. (92)

Se isolata, il trattamento chirugico in laparoscopia è in genere efficace e risolutivo. Se la malformazione è in continuità con altre regioni, vi è un alto rischio di recidiva chirurgica, per cui diventa preferible la scleroterapia.

Se la malformazione addominale è parte di una malformazione estesa o di una sindrome, le opzioni terapeutiche includono chirurgia, trattamento sclerosante e farmacoterapia, con risultati variabili. Da qui ne consegue che la gestione delle malformazioni intra-addominali richiede un approccio multidisciplinare. (92)

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Nel caso di sintomatologia addominale in età pediatrica, si deve sempre sospettare la possibilità di ML addominale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Le malformazioni linfatiche addominali di tipo cistico che diventano sintomatiche devono sempre essere trattate, in quanto a rischio di progressione e di complicanze. Chirurgia e scleroterapia al

momento sono misure terapeutiche entrambe valide e proponibili (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

6. MALFORMAZIONI LINFATICHE COMPLESSE

❖ DEFINIZIONE

Il termine di "**Malformazioni Linfatiche Complesse" (MLC**) è stato recentemente formulato per indicare una categoria di ML rare ed in genere refrattarie alle terapie, che presentano molte caratteristiche clinico-strumentali simili o in comune. Questa categoria comprende le seguenti patologie:

- Linfangiomatosi (Generalized Limphatic Anomaly, GLA)

- Sindrome di Gorham-Stout (Gorham-Stout Disease, GSD)

- Linfangiomatosi kaposiforme (Kaposiform Lymphangiomatosis, KLA)

- Central Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA).

QUESITO 17

Quali sono le caratteristiche cliniche, ematologiche e strumentali che consentono di porre diagnosi (o almeno il sospetto clinico) di Malformazione Linfatica Complessa?

❖ GENERALIZED LYMPHATIC ANOMALY (GLA)

Anomalia linfatica rara caratterizzata da una proliferazione diffusa o multicentrica di vasi linfatici dilatati che assumono aspetto microcistico. Ha una presentazione clinica variabile, in quanto può interessare diversi distretti, soprattutto ossa, tessuti molli, mediastino, polmoni, fegato, milza.

L'elemento dominante della GLA è l'osteolisi ossea segmentale, associata a proliferazione di vasi linfatici nelle aree adiacenti all'osso malato. Più frequentemente sono interessati clavicola, coste, vertebre cervico-toraciche, cranio. La localizzazione più frequente in assoluto è quella costale che, nella maggioranza dei casi, si associa a chilotorace.

L'osteolisi è limitata alla zona centrale midollare (spongiosa) dell'osso, senza interessamento corticale, e la lesione non ha carattere di progressività.

L'assenza di osteolisi corticale e di progressività la distingue dalla GSD, caratterizzata da osteolisi progressiva con interessamento anche corticale, che conduce alla perdita dell'osso corticale (da qui il termine di "sindrome dell'osso fantasma").

L'infiltrazione dei tessuti molli che circondano le lesioni osteolitiche mostra un segnale iperintenso nelle sequenze MR T2-pesate con sottrazione del grasso, ed intenso enhancement dopo somministrazione di gadolinium.

Il quadro clinico è dominato da: dolore, fratture spontanee, chilotorace.

- **LINFANGIOMATOSI KAPOSIFORME (Kaposiform Lymphangiomatosis, KLA)**

Mulliken e Colleghi hanno descritto per la prima volta nel 2014 una nuova anomalia linfatica con un pattern istologico peculiare ed una prognosi infausta, che hanno denominato linfangiomatosi kaposiforme (KLA) per l'insolita associazione tra vasi linfatici dilatati e grappoli di "spindle cell" perivasali, che ricordano le cellule fusate del sarcoma di Kaposi.

Hanno descritto 20 casi pediatrici (età media 6,5 anni) caratterizzati da una triade: sintomi respiratori, turbe emocoagulative e masse evolutive palpabili e mediastiniche.

Nonostante una terapia multimodale ed aggressiva, hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni del 51% ed una sopravvivenza globale del 34%, con un intervallo medio tra la diagnosi e la morte di 2,75 anni (range 1 - 6,5 anni).

Nel 2018, in occasione della revisione della classificazione ISSVA, questa anomalia linfatica è stata inserita come sottotipo della GLA, ed è attualmente considerata una malattia aggressiva a prognosi infausta.

I segni clinico-strumentali delle KLA sono: lesioni osteolitiche senza interessamento corticale, chilotorace, versamenti pericardici, masse mediastiniche, masse retro-peritoneali e nei tessuti molli. La mortalità è in genere associata a disordini polmonari progressivi ed a manifestazioni emorragiche secondarie a turbe emocoagulative.

In una revisione recente che comprende una serie di altri 20 casi di KLA, è stato confermato il quadro clinico caratteristico: sintomi respiratori, manifestazioni emorragiche, masse di tipo pseudotumorale, fratture. L'emorragia è dovuta a trombocitopenia.

E’ sempre presente tessuto malformativo a livello mediastinico e ilare polmonare, con caratteristica di ispessimento dei tessuti molli di tipo infiltrante, oppure di massa pseudo-tumorale. Questo quadro patologico a livello mediastinico posteriore mostra caratteristiche infiltranti e si distribuisce lungo i fasci intrapolmonari bronco-vascolari, mentre a livello mediastinico anteriore assume più spesso la caratteristica di massa. Il versamento pleurico è presente in oltre il 60% dei casi dei casi e può essere bilaterale.

Sia l’aspetto infiltrante del tessuto patologico sia il versamento pleurico si presentano iper-intensi nelle sequenze T2 pesate della RM.

Si associano anomalie viscerali (fegato e milza) in oltre il 50% dei casi% (lesioni cistiche arrotondate e disomogenee iper-intense nelle immagini RM ed ipoecogene all’ultrasonografia).

Tessuto patologico con aspetto infiltrante può essere presente anche a livello retroperitoneale, con infiltrazione del mesentere lungo i fasci vascolari, ilo epatico, ili renali.

Le lesioni ossee sono presenti nel 60% dei casi; la sede più frequente è il rachide.

La biopsia chirurgica, anche se effettuata in sedi differenti (mediastino, polmone, timo, pericardio, pleura, milza, osso, tessuto sottocutaneo, cute), dimostra aspetti sia malformativi sia tumorali: vasi linfatici dilatati associati a piccoli agglomerati di cellule fusate peri- ed intra-vascolari, prive di atipie, ma con aspetti proliferativi.

- **SINDROME DI GORHAM STOUT (Gorham-Stout Disease, GSD)**

È una MLC rara, sporadica, ad etiologia sconosciuta. Si manifesta con osteolisi spontanea e talora massiva, associata a proliferazione vascolare intraossea di piccoli vasi sanguigni a predominanza linfatica, con secondaria osteolisi che comporta distruzione progressiva e riassorbimento dell'osso sia spongioso sia corticale, che viene sostituito da tessuto fibroso.

Colpisce preferibilmente bambini ed adolescenti, senza differenza tra i sessi.

La sindrome può interessare una o più ossa, di solito contigue, con localizzazione più frequente di bacino, cingolo scapolare, rachide, coste e ossa del cranio. Si associa interessamento di entità variabile dei tessuti molli adiacenti, che possono essere infiltrati dalla malformazione vascolare.

Si associa chilotorace nel 40% dei casi.

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

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

Trattasi di patologia progressiva ed invalidante.

- **CENTRAL CONDUCTING LYMPHATIC ANOMALY (CCLA)**

Con questo termine è descritta una anomalia linfatica "channel-type" di ignota etiologia che comprende uno spettro di anomalie linfatiche rare.

Risulta caratterizzata da una dilatazione dei vasi linfatici (anche nota come "linfangectasia di tipo cistico" o semplicemente "linfangectasia"), causata da alterata motilità dei collettori linfatici oppure da meccanismi ostruttivi (funzionali o meccanici) dei vasi linfatici più distali, che comporta un alterato flusso della linfa con conseguente linfostasi.

A seconda della sede, la linfostasi può essere responsabile di chilotorace, linfangectasia pleuro-polmonare, linfangectasia intestinale con enteropatia proteino-disperdente, chiluria, linfedema periferico, vescicole cutanee con linforrea superficiale.

Ai fini diagnostici, è indicata la linfangio-RM dinamica con mezzo di contrasto che , in mani esperte, consente di definire la sede di ostruzione, il grado di collateralizzazione e l'entità del reflusso linfatico; tale metodica è disponibile solo in pochissimi centri in Italia.

- **FOLLOW-UP delle MLC**

Quando ci sono segni e sintomi di un interessamento osseo, diventa necessario lo screening di tutto il corpo. In assenza di lesioni ossee, non è necessario fare controlli ravvicinati. Se siamo di fronte ad una GSD con osteolisi progressiva, si consiglia un controllo radiologico ogni 2 mesi almeno fino a stabilizzazione del quadro clinico, ottenuta con terapia.

Nelle GLA e nelle KLA il controllo può essere annuale, mancando la progressività e l'interessamento corticale.

In tutti i casi, la diagnosi precoce di queste malattie è cruciale, in quanto i soggetti vanno incontro a morbidità significativa dovuta alle frequenti complicanze.

Sono indice di malattia con prognosi scadente o infausta i casi di esordio clinico in età precoce, chilotorace, localizzazioni ossee vertebrali e costali.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 17, sono stati analizzati quattro 4 articoli: una overview (75), due revisioni narrative (74, 76), un protocollo per un trial multicentrico prospettico (77):

Ozeki 2016 (74), Ozeki 2019 (75), Ludwig 2016 (76), Ozeki 2019 (77).

Nel loro complesso gli studi analizzati forniscono indicazioni precise ed omogenee per la diagnosi di Malformazione Linfatica Complessa (MLC) e per la diagnosi differenziale delle diverse patologie incluse in questo gruppo.

Trattandosi di patologie rare ed ad eziologia sconosciuta, il primo sospetto ed il relativo orientamento clinico-radiologico sono quasi sempre legati ad una triade sintomatologica: dolore, fratture spontanee, versamento pleurico. Tale triade deve orientare all'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le malformazioni vascolari.

Gli studi adeguati che descrivono le MLC riguardano casistiche esigue, tuttavia le informazioni clinico-strumentali appaiono omogenee e condivise.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026) (valido per PICO 17 e PICO 18)

Le Malformazioni Linfatiche Complesse (MLC) sono anomalie vascolari rare che coinvolgono più organi e tessuti, e che presentano caratteristiche cliniche e radiologiche di vario tipo. Queste malformazioni sono di solito indagate attraverso radiografie standard, tomografia computerizzata (TC) convenzionale, Risonanza Magnetica ed infine biopsia per la diagnosi di certezza.

Negli studi più recenti viene evidenziata l'importanza delle nuove ecniche di linfangio-Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto dinamico (DCMRL), che consentono di meglio precisare le caratteristiche dei diversi sottotipi di MLC (GLA, GSD, CCLA) e di valutarne la severità. (95)

In particolare, in una serie di pazienti affetti da sindrome di Gorham-Stout (GSD, Gorham Stout Disease), la DCMRL ha potuto evidenziare alterazioni diffuse del sistema linfatico anatomico e del flusso funzionale con quadri di collateralizzazioni linfatiche. In due di questi casi erano presenti dotti toracici dilatati e tortuosi con flusso linfatico debole o assente.

In conclusione, la DCMRL risulta essere un nuovo strumento di imaging per la visualizzazione di anomalie linfatiche nei pazienti con GSD, utile per un trattamento terapautico più efficace. (95)

In una recente casistica che comprende una serie di 119 casi di MLC (casistica inconsueta per la rarità di queste patologie), sono state confrontate le differenze (in termini di sesso, sintomi, localizzazione e morfologia delle lesioni) tra i vari tipi di anomalie linfatiche toraciche complesse (67 casi di GLA, 21 casi di GSD e 31 casi di CCLA). (94) Le differenze più significative sono state riscontrate a livello osseo, polmonare, mediastinico, nella parete addomino-pelvica e nella milza, oltre alla presenza di situazioni edemigene, più frequenti per gli arti.

Nelle MLC più frequentemente risultano presenti dolore, fratture ossee spontanee, infiltrazioni polmonari e mediastiniche, versamenti sierosi, coagulopatie. Tali aspetti clinico-strumentali devono orientare all'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le malformazioni vascolari. Il paziente affetto da Malformazione Linfatica Complessa (MLC) deve essere gestito soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari, comprensive di quelle rare.

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Di fronte ad un quadro clinico caratterizzato da dolore, fratture spontanee e versamenti sierosi, si raccomanda l'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le anomalie vascolari (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Quando ci sono segni e sintomi di un interessamento osseo, diventa necessario lo screening di tutto il corpo (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

- **DIAGNOSI DIFFERENZIALE delle MLC**

QUESITO 18

Quali elementi consentono la diagnosi differenziale dei vari tipi di Malformazioni Linfatiche Complesse (GLA, KLA, GSD, CCLA)?

La diagnosi differenziale tra GLA, GSD e KLA si basa sulle indagini strumentali e sulla biopsia.

L'osteolisi rappresenta l'elemento più importante ai fini della diagnosi differenziale fra le tre forme, ma la diagnosi di certezza richiede la biopsia.

I casi di lisi ossea confinata solo alla spongiosa dell'osso sono classificati come GLA; quando è presente anche osteolisi corticale parliamo di GSD, mentre definiamo KLA la lesione che dimostra la presenza di cellule fusate nel contesto di vasi linfatici anomali e dilatati.

Non esiste nessuna familiarità per tutte e tre le malformazioni

La CCLA, sebbene sia da considerare una patologia dei collettori linfatici (malformazione linfatica "channel–type") e quindi embriologicamente diversa dalle altre MLC, ha aspetti clinici talvolta sovrapposti alla GLA e, specialmente nei casi di localizzazioni toraciche, la diagnosi differenziale può essere difficile. Nei casi dubbi, trovano indicazione la linfo-RM dinamica con contrasto e la linfangiografia intranodale.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 18, sono stati analizzate una overview ed una revisione narrativa: *Ozeki 2016 (74), Ozeki 2019 (75).*

Gli studi analizzati forniscono informazioni uniformi che consentono di effettuare la diagnosi differenziale tra le varie forme di MLC nella maggioranza dei casi. Considerata la rarità di queste malformazioni e le casistiche numericamente modeste, in termini diagnostici il rischio di bias è da considerare elevato, anche quando il paziente è correttamente inviato ad un Centro di riferimento.

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. La diagnosi di certezza di GLA, KLA e GSD richiede sempre la biopsia (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. Nei casi dubbi relativi alla diagnosi differenziale tra GLA e CCLA, le uniche indagini dirimenti sono la linfo-RM dinamica con contrasto e la linfangiografia intranodale (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

3. NUOVA RACCOMANDAZIONE: La Linfangio-RM con contrasto dinamico (DCMRL) è una tecnica recente propedeutica alle innovative procedure di embolizzazione linfatica, entrambe di esclusiva competenza dei Centri di riferimento per le MLC (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

❖ TERAPIA delle MLC

QUESITO 19

Quali sono le possibilità di trattamento terapeutico delle MLC?

La terapia delle MLC è sempre multidisciplinare e si basa sulla variabile associazione di terapie farmacologiche, chirurgia, radioterapia, laserterapia e misure dietetiche.

Le terapie farmacologiche si basano sulla variabile combinazione di farmaci anti-angiogenetici off-label (vincristina, interferone-alfa-2, propranololo), cortisone, bifosfonati (pamidronato, acido zoledronico), vitamina D, calcio, calcitonina, octeotride e, più recentemente e con risultati incoraggianti, la rapamicina (anti-linfangiogenetico mTOR inibitore, farmaco anch'esso off-label). Le misure dietetiche vengono spesso associate alla terapia farmacologica nel caso di importanti versamenti nelle cavità sierose; hanno valore molto controverso e consistono in diete ipo-lipidiche e somministrazione di acidi grassi a catena media.

La chirurgia trova indicazione nel trattamento dei versamenti chilosi, per la rimozione di masse pseudotumorali nella KLA e, più raramente, consiste in procedure ortopediche personalizzate.

Il trattamento chirurgico del chilotorace prevede diverse possibilità: posizionamento di drenaggio toracico, pleurocentesi, pleurodesi e pleurectomia, legatura o embolizzazione del dotto toracico, shunt pleuro-peritoneale con valvola di Denver.

La pleurodesi può essere realizzata anche con procedura di scleroterapia (talco, doxiciclina, tetracicline).

Quando non sussistono indicazioni chirurgiche e vi è evidenza di progressione della malattia nonostante le terapie farmacologiche, resta la possibilità della radioterapia, che in diversi casi ha consentito di controllare il dolore e di arrestare la diffusione dell'osteolisi; va tuttavia tenuto ben presente il rischio di arresto della crescita ossea e l'insorgenza di patologie tumorali maligne.

Nessuna delle procedure terapeutiche utilizzate è risolutiva, l'obiettivo è quello di stabilizzare la malattia ed evitarne la progressione, ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita. La presa in carico di questi pazienti è rigorosamente multidisciplinare e deve avvenire presso un Centro qualificato.

E' assolutamente evidente il bisogno di nuove terapie.

Circa il recente utilizzo della terapia con rapamicina, in uno studio multicentrico sistematico retrospettivo, la risposta alla terapia è stata valutata in termini di immagini radiologiche, qualità della vita e stato clinico. (78)

Lo studio comprende 18 pazienti in età pediatrica e giovani adulti (13 con GLA e 5 con GSD).

In 15 casi (83%) vi è stato un miglioramento in uno o più dei 3 aspetti analizzati (miglioramento radiologico 28%, miglioramento clinico 83%, miglioramento qualità della vita 78%); in nessun caso vi è stato peggioramento durante la terapia.

L'articolo dimostra che la terapia orale con rapamicina è ben tollerata ed è efficace nel migliorare sintomi e qualità di vita, sebbene l'evidenza di miglioramento radiologico sia modesta.

Gli eventi avversi sono stati: inibizione midollare, mucositie stomatiti, ipertrigliceridemia.

Il dosaggio terapeutico suggerito è 0,8 mg/m2 due volte al giorno, con aggiustamenti mirati a mantenere livelli ematici di 10-15 ng/mL. Sebbene il farmaco sembri ben tollerato, non sono noti gli effetti collaterali a lungo termine, la dose ottimale resta controversa e non è ancora chiara la durata della terapia.

L'inibizione cronica della via mTOR può essere causa di intolleranza al glucosio e resistenza all'insulina, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, e quindi rischio di eventi cardiovascolari. Altre problematiche potenziali, che necessitano di essere chiarite, riguardano fertilità, immunosoppressione con insorgenza di neoplasie maligne, crescita e sviluppo somatico.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 19, sono stati analizzati sette articoli scientifici: un trial multicentrico prospettico a braccio singolo (53), due serie di casi (46, 75), una revisione sistematica (81), due revisioni narrative (78, 80), un case report (79):

Tian 2020 (46), Ozeki 2019 (53), Ozeki 2019 (75), Ricci 2019 (78), McCormick 2016 (79), Goyal 2016 (80), Croteau 2014 (81)

Dagli studi analizzati emerge che l'efficacia delle attuali terapie non è stata validata da trials clinici prospettici ed è basata su modeste serie di casi e da revisioni narrative.

Tutte le terapie utilizzate non sono curative, ma palliative, con l'obiettivo di arrestare o quantomeno ritardare la progressione della malattia, ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita. Gli studi analizzati evidenziano come le Malformazioni Linfatiche Complesse siano gravate da progressività e da complicanze acute, ed abbiano carattere invalidante e talvolta anche prognosi infausta. Non esistono oggi terapie efficaci per queste patologie.

Oltre alla mancanza di studi adeguati e di protocolli uniformi e condivisi, è necessario ed imperativo promuovere la ricerca nel campo delle Malformazioni Linfatiche Complesse.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Una novità terapeutica nel trattamento delle malformazioni linfatiche complesse (MLC) è l'utilizzo del trametinib. È stato recentemente riportato un significativo miglioramento clinico dopo terapia con trametinib in una serie di 5 casi di MLC (linfangiomatosi kaposiforme e anomalia linfatica generalizzata). Bloccando la proteina MEK, il trametinib inibisce la proliferazione cellulare abnorme responsabile dello sviluppo e della crescita dei vasi malformati.

Nonostante l'esigua serie di casi, gli Autori di questo articolo considerano il trametinib una nuova terapia di prima linea efficace e sicura per le MVC. (98)

Una novità procedurale di tipo interventistico in pazienti con sindrome di Gorham-Stout (GSD) è la embolizzazione linfatica percutanea eseguita per trattare il chilotorace (embolizzazione del dotto toracico e/o embolizzazione dei vasi collaterali pleurici o linfatici).

La procedura deve essere preceduta da linfangioRM con mezzo di contrasto dinamico oppure linfangiografia intranodale fluoroscopica o entrambe, per valutare l'anatomia linfatica prima dell'intervento.

Questa segnalazione riguarda una esigua serie di casi: 5 pazienti con GSD complicata da chilotorace evolutivo, nei quali le indagini strumentali hanno evidenziato un dotto toracico gigante e un sistema linfatico pleurico parietale dilatato. Sono stati embolizzati dotto toracico (n = 4), i vasi linfatici pleurici parietali (n = 4) e altri vasi linfatici collaterali (n = 3). Gli agenti embolizzanti utilizzati sono stati colla e spirali.

La sola embolizzazione del dotto toracico ha ottenuto successo clinico in 1 solo caso. Con l'embolizzazione aggiuntiva dei vasi linfatici pleurici parietali e di altri vasi collaterali, il successo clinico è stato raggiunto nell'80% dei casi (4 su 5). (103)

La Central Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA) è una rara e potenzialmente letale malformazione vascolare, caratterizzata da un flusso linfatico alterato a livello dei collettori linfatici con secondaria linfostasi, con conseguenti versamenti sierosi, linfedemi, linforrea. La diagnosi di CCLA presenta delle difficoltà e richiede tecniche di imaging avanzate. La maggior parte dei pazienti viene sottoposta a linfangioRM con mezzo di contrasto dinamico (DCMRL) per la diagnosi e per orientare la gestione terapeutica. La DCMRL consente di rivelare e valutare fenotipi eterogenei.

I test genetici hanno identificato mutazioni genetiche somatiche che causano la condizione.

Sotto il profilo terapeutico, negli ultimi anni si segnala (sempre in serie limitate di casi) un miglioramento del flusso linfatico ed un sostanziale miglioramento clinico dopo trattamento trattamento con inibitori di mTOR e/o MEK (sirolimus e/o trametinib). (104)

Queste nuove terapie farmacologiche, del tutto sperimentali, sono state utilizzate anche in epoca neonatale ed hanno documentato un rapido miglioramento del quadro clinico (104)

La linfangiomatosi kaposiforme (KLA) è un raro sottotipo di Anomalia Linfatica Generalizzata, recentemente descritta, che presenta carattere aggressivo ed evolutivo sfavorevole.

Il sirolimus ha dimostrato un potenziale promettente nel trattamento di anomalie vascolari complesse ed anche nella KLA. In un recente articolo si segnala un esito favorevole della terapia nel 58,3% dei casi trattati ed una stabilizzazione del quadro clinico nel 25% dei casi in una serie di 7 pazienti trattati. (105)

In una serie di casi pediatrici molto più ampia di MLC (56 pazienti di età compresa tra 1 mese e 16 anni, media 44,3 mesi) è stata uitilizzata terapia con sirolimus (dosaggio 0,8 mg/m2 due volte al giorno, con l’obiettivo di matenere una concentrazione ematica del farmaco di 10-15 ng/mL) per un periodo medio di 16,8 mesi (range 5-30 mesi). (106)

L’esito favorevole della terapia (risposta completa o parziale) in termini di miglioramento del quadro clinico è stato dell'89,3% (50/56), con assenza di reazioni avverse gravi.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

1. La terapia delle Malformazioni Linfatiche Complesse è sempre di tipo multimodale, e può essere realizzata e monitorata solo presso strutture multidisciplinari specifiche, ed impostata su protocolli operativi personalizzati, definiti di volta in volta attraverso discussione congiunta dei singoli casi. Considerati la difficoltà di trattamento ed i modesti risultati della terapia, si raccomanda una stretta collaborazione tra le varie strutture, sia nazionali sia estere (Raccomandazione per la ricerca).

NUOVA RACCOMANDAZIONE: Le nuove terapie farmacologiche (sirolimus e trametinib) sono efficaci e ben tollerate nella maggioranza dei casi di MLC, anche in età pediatrica, e riducono la necessità di terapie chirurgiche ad alto rischio e dagli esiti incerti (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

BIBLIOGRAFIA

1. Lerat J, Bisdorff-Bresson A, Borsic M et al. Guidelines (short version) of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL) on cervical lymphatic malformation in adults and children: Diagnosis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis . 2019 Apr;136(2):109-112
2. Waner M, Teresa MO. Multidisciplinary Approach to the Management of Lymphatic Malformations of the Head and Neck. Otolaryngol Clin North Am. 2018. PMID: 29217060 Review
3. Jeremy J Heit , Huy M Do , Charles J Prestigiacomo et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. J Neurointerv Surg. 2017 Jun;9(6):611-617
4. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord . 2020 Jan;8(1):154-164
5. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM Lymphatic malformations: diagnosis and management. Semin Pediatr Surg 2014 Aug;23(4):178-85.
6. Lee BB, Laredo J, Neville RF et al. . Epidemiology of Vascular Malformations. In: Mattassi R., Loose D., Vaghi M. (eds) Hemangiomas and Vascular Malformations. Second edition (2015)Springer-Verlag Italia, 2009-2015
7. Bui T, Rezac LM, Noble CA, Velasquez-Evers AR, et al. Targetoid hemosiderotic hemangioma: A review article. Semin Diagn Pathol. 2025 Mar;42(2):150869. doi: 10.1053/j.semdp.2024.11.002. Epub 2024 Nov 5.PMID: 39562259 Review.
8. North PE, Sander T. Vascular Tumors and Developmental Malformations- Pathogenic Mechanisms and Molecular Diagnosis -Springer New York Heidelberg Dordrecht London © Springer Science+Business Media New York 2016
9. Stockman DL. Diagnostic Pathology Vascular- Elsevier Press 2016
10. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D et al. Head and neck vascular anomalies. A multidisciplinary approach and diagnostic criteria. Pathologica 2017 Mar;109(1):47-5
11. Mc Cuaig CC.- Update on classification and diagnosis of vascular malformations - Curr Opin Pediatr. 2017 Aug;29(4):448-454
12. Alaggio R., et al. Soft tissue and bone tumours: lymphatic anomlies. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Paediatric tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). https://publications.iarc.fr/608.
13. Ma J, Biao R, Lou F, et al. Diagnosis and surgical treatment of cervical macrocystic lymphatic malformations in infants. Exp Ther Med. 2017 Aug; 14(2): 1293–1298
14. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Lymphatic malformation: risk of progression during childhood and adolescence. J Craniofac Surg . 2012 Jan;23(1):149-52
15. Francavilla ML, Candace LW, Oliveri B et al. Intraabdominal Lymphatic Malformations: Pearls and Pitfalls of Diagnosis and Differential Diagnoses in Pediatric Patients. AJR Am J Roentgenol . 2017 Mar;208(3):637-649
16. Schindel DT, Twickler D, Frost N. Prognostic significance of an antenatal magnetic resonance imaging staging system on airway outcomes of fetal craniofacial venolymphatic malformations. J Surg Res. 2017 Sep;217:187-190
17. Oliver ER, Coleman BG, DeBari SE et al. Fetal Lymphatic Malformations: More Variable Than We Think? J Ultrasound Med. 2017 May;36(5):1051-1058
18. Yen-Ni Chen, Chih-Ping Chen, Chen-Ju Lin et al. Prenatal Ultrasound Evaluation and Outcome of Pregnancy with Fetal Cystic Hygromas and Lymphangiomas. J Med Ultrasound. 2017 Jan-Mar;25(1):12-15.
19. Peranteau WH, Iyoob SD, Boelig MM et al. Prenatal growth characteristics of lymphatic malformations. J Pediatr Surg. 2017 Jan;52(1):65-68
20. Laje P, Tharakan SJ, Hedrick HL. Immediate operative management of the fetus with airway anomalies resulting from congenital malformations. Semin Fetal Neonatal Med. 2016. PMID: 27132111 Review

21. Eliasson JJ, Weiss I, Høgevold HE et al. An 8-year population description from a national treatment centre on lymphatic malformations. J Plast Surg Hand Surg. 2017 Aug;51(4):280-285
22. White CL, Olivieri B, Restrepo R et al. Low-Flow Vascular Malformation Pitfalls: From Clinical Examination to Practical Imaging Evaluation—Part 1, Lymphatic Malformation Mimickers. AJR Am J Roentgenol . 2016 May;206(5):940-51
23. Raufaste TM, Ernst O, Lanchou M et al. Imaging features, complications and differential diagnoses of abdominal cystic lymphangiomas. Abdom Radiol (NY). 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s00261-020-02525-3
24. Shamshirsaz AA, Stewart KA, Erfani H et al. Cervical lymphatic malformations: Prenatal characteristics and ex utero intrapartum treatment. Prenat Diagn. 2019 Mar;39(4):287-292
25. Jiao-Ling L, Hai-Ying W, Wei Z et al. Treatment and prognosis of fetal lymphangioma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol . 2018 Dec;231:274-279
26. Li JL, Hai-Ying W, Liu JR et al. Fetal Lymphangioma: Prenatal diagnosis on ultrasound, treatment, and prognosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018. PMID: 30343933 Review.
27. Ankur Bhatnagar, Vijai Datta Upadhyaya, Basant Kumar et al. Aqueous intralesional bleomycin sclerotherapy in lymphatic malformation: Our experience with children and adult. Natl J Maxillofac Surg. 2017 Jul-Dec; 8(2): 130-135
28. Schultz R, Kalajoki-Helmiö T, Kyrklund K, Pekkola J, Aronniemi J. Fetal and postnatal magnetic resonance imaging in the assessment of patients with extensive cervicofacial lymphatic malformations. Pediatr Radiol. 2025 Nov 26. doi: 10.1007/s00247-025-06477-y. Online ahead of print.
29. Podobnik P, Meštrović T, Podobnik M, Lončar I, et al. Genetic and Sonographic Insights into First-Trimester Fetal Cystic Hygroma: A Retrospective 30-Year Analysis Using 3D/4D Ultrasound and Cytogenetic Evaluation in Croatia (1993-2023). Genes (Basel). 2025 Aug 20;16(8):980. doi: 10.3390/genes16080980.
30. Nzelu D, Panayotidis I, Smith GD, Pandya P. Fetal Cystic Lymphatic Malformations: Systematic Review on Pregnancy and Neonatal Outcomes. Ultrasound Med. 2024 Dec;43(12):2327-2337. doi: 10.1002/jum.16566. Epub 2024 Sep 9.
31. S, Fujino A, Morikawa Y et al. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today 2019 May;49(5):410-419
32. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y et al. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today 2018 Jul;48(7):716-725.
33. Saccone G, Di Meglio Lavinia, Di Meglio Letizia et al. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal chest wall cystic lymphangioma: An Italian case series. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol . 2019 May;236:139-142
34. Barrette L, Morales CZ, Oliver ER, Gebb JS, et al. Risk factor analysis and outcomes of airway management in antenatally diagnosed cervical masses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Oct;149:110851. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110851. Epub 2021 Jul 21.
35. Bonilla-Velez J, Brendan PM, Cleves MA et al. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020 Jul;134:110013.
36. Lei Jin, Jiarui Chen, Xiaoyan Li et al. Surgical Excision With Bleomycin Irrigation: A Better Primary Treatment Choice for Pediatric Submandibular Lymphatic Malformations. J Oral Maxillofac Surg . 2017 Feb;75(2):437.e1-437.e7
37. HeiT JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. J Neurointerv Surg . 2017 Jun;9(6):611-617
38. Tu JH, Do HM, Patel V et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population. J NeuroIntervent Surg 2017;9:1022–1025
39. Ying Wang , Weiqing Tang , Xiaoyan Li . Safety and efficacy of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malformations of children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020 Jan;128:109724

40. Cho BC, Kim JB, Lee JW et al. Cervicofacial Lymphatic Malformations: A Retrospective Review of 40 Cases. Arch Plast Surg. 2016 Jan; 43(1): 10–18
41. De Maria L, De Sanctis P, Tollefson M et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the orbital and periocular regions: Systematic review and meta-analysis. Surv Ophthalmol. Jan-Feb 2020;65(1):41-47
42. Tran TD, Pham HD, Vu HM, Tran NX et al. Laparoscopic-assisted resection with adjunct sclerotherapy for abdominal lymphatic malformations: Long-term outcomes from a large cohort study. J Pediatr Surg. 2025 Oct 15;61(1):162739. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2025.162739. Online ahead of print.
43. Obereisenbuchner F, Borisch E, Puhr-Westerheide D, Deniz Set al. Safety and Clinical Outcome of Bleomycin-Electrosclerotherapy (BEST) Treating Lymphatic Malformations (LMs). Cardiovasc Intervent Radiol. 2025 Oct;48(10):1428-1437.
44. Caton MT, Duvvuri M, Baker A, Smith ER, et al. Percutaneous sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations in neonates and infants ≤12 months of age. J Neurointerv Surg. 2023 Dec;15(12):1242-1246. doi: 10.1136/jnis-2022-019516. Epub 2022 Nov 22.
45. Chaudry G, Guevara JC, Rialon KL et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Dec;37(6):1476-81
46. Horbach SE, Rigter IM, Sillevis Smitt JH et al. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan;137(1):244-56
47. Thomas DM, Wieck MM, Grant CN et al. Doxycycline Sclerotherapy Is Superior in the Treatment of Pediatric Lymphatic Malformations. J Vasc Interv Radiol. 2016 Dec;27(12):1846-1856
48. Stacey C Lam, Hunter K L Yuen. Medical and sclerosing agents in the treatment of orbital lymphatic malformations: what's new? Curr Opin Ophthalmol. 2019 Sep;30(5):380-385
49. Takashi Yamaki, Yumiko Sasaki, Yuki Hasegawa et al. Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol microfoam for lymphatic malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 Sep;5(5):707-714
50. Horbach SR, Lokhorst MM, Saeed P et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. J Plast Reconstr Aesthet Surg . 2016 Mar;69(3):295-304.
51. Sihag A, Ramachandran P, Subramaniam B, et al. Outcome of Injection Sclerotherapy With Doxycycline in Lymphatic, and Veno-lymphatic Malformation in Children: A Single Centre Experience. J Pediatr Surg. 2025 Mar;60(3):162054. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.162054. Epub 2024 Nov 5.
52. Acord M, Srinivasan AS, Cahill AM. Percutaneous Treatment of Lymphatic Malformations. Tech Vasc Interv Radiol. 2016 Dec;19(4):305-311.
53. Hai Wei Wu, Xuan Wang, Jia Wei Zheng et al. Treatment of deep-seated facial microcystic lymphatic malformations. Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(37):e4790
54. Kim SV, Kavanagh K, Orbach DB, et al. Long-term outcomes of radiofrequency for intraoral microcystic lymphatic malformation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137(12):1247-1250.
55. Faiz K, Finitsis S, Linton J, Shankar JJS. Bleomycin for orbital and peri-orbital veno-lymphatic malformations - A systematic review. Interv Neuroradiol. 2021 Apr;27(2):291-297. doi: 10.1177/1591019920972514. Epub 2020 Nov 11.
56. Sndeep Saluja, Marta Petersen, Erika Summers. Fractional carbon dioxide laser ablation for the treatment of microcystic lymphatic malformations (lymphangioma circumscriptum) in an adult patient with Klippel-Trenaunay syndrome. Lasers Surg Med. 2015 Sep;47(7):539-541.
57. Kana Saade, Harold C Hamann, Sean T McGinley, et al. Extensive scrotal lymphangioma circumscriptum: A case report with successful treatment with staged CO2 laser ablation. 1016/j.eucr.2021.1018 Urol Case Rep 2021 Sep 27:40:10 doi: 10.1016/J.eucr.
58. Maryam Ghaleb, Ouiame El Jouari, Salim Gallouj. Microcystic lymphangioma of the vulva. Dermatol Online J .2025 Nov 14;31(5). doi: 10.25251/8ydpg349.
59. Amr Molla. Atypical Large Scrotal Angiokeratomas Treated with Long-Pulse Alexandrite Laser. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024 Mar 28;17:745–749. doi: 10.2147/CCID.S458914.

60. Simon RB, Coelho DH, Ahrens WA et al. Laser excision of multiple esophageal lymphangiomas: A case report and review of the literature. Auris Nasus Larynx. 2008 Jun;35(2):300-3. doi: 10.1016/j.anl.2007.07.016.
61. Van Trung Hoang, Minh Duc Nguyen, Hoang Anh Thi Van et al. Review of diagnosis, differential diagnosis, and management of retroperitoneal lymphangioma. Jpn J Radiol .2023 Mar;41(3):283-301.
62. Patel SR, Rosenberg JB, Barmettler A. Interventions for orbital lymphangioma- Cochrane Database Syst Re .2019 May 15;5(5):CD013000. doi:10.1002/14651858.CD013000.pub2.
63. Chang, Cheng-Jen, Yen-Chang Hsiao. Long Term Follow-up of Intralesional Laser Photocoagulation for Head and Neck Lymphatic Malformations Using Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet Laser. Ann Plast Surg. 2020 Mar;84(3):288-292
64. Tian R., Liang Y, Zhang W et al. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases. J Pediatr Surg. 2020 Jan 29
65. Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. May/Jun 2020;36(3):215-22
66. Hammer J, Seront E, Duez S et al, Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:191
67. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. Lymphat Res Biol. 2018 Aug;16(4):330-339
68. Strychowsky J.E. Rahbar R, O'Hare et al. MJ. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation . Laryngoscope 128:269–276, 2018
69. Freixo C, Ferreira V, Martins J et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg. 2020. PMID: 31676179
70. Triana P, Miguel M, Díaz M et al. Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations. Lymphat Res Biol. 2019 Oct;17(5):504-511.
71. Kamhieh Y, Mitra R, Burnett T, et al. Sirolimus for Pediatric Cervicofacial Lymphatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope. 2024 May;134(5):2038-2047. doi: 10.1002/lary.31091. Epub 2023 Oct 9.
72. Holm A, Te Loo M, Schultze Kool L, et al. Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. Front Pediatr. 2021 Sep 30;9:697960. doi: 10.3389/fped.2021.697960.
73. Hollman D, Cheema H, Yu AC et al. Medical Therapies for Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review.J Cutan Med Surg. 2025 Oct 31:12034754251386785. doi: 10.1177/12034754251386785. Online ahead of print.
74. Cho YJ, Kwon H, Ha S, Kim SC, et al. Successful outcome with oral sirolimus treatment for complicated lymphatic malformations: a retrospective multicenter cohort study. Ann Surg Treat Res. 2024 Mar;106(3):125-132. doi: 10.4174/astr.2024.106.3.125. Epub 2024 Feb 22.
75. Ozeki M, Asada R, Saito AM et al. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther. 2019 Jan 14;10:84-91
76. Maruani A, Boccara O, Bessis D et al. Treatment of voluminous and complicated superficial slow-flow vascular malformations with sirolimus (PERFORMUS): protocol for a multicenter phase 2 trial with a randomized observational-phase design. Trials 2018 Jun 27;19(1):340
77. Dodds, M, Tollefson M, Castelo-Soccio L et al. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. Pediatr Dermatol. 2020 Mar;37(2):272-277
78. Leducq S, Caille A, Barbarot S et al. Topical Sirolimus 0.1% for Treating Cutaneous Microcystic Lymphatic Malformations in Children and Adults (TOPICAL): Protocol for a Multicenter Phase 2, Within-Person, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Trial. Trials 2019 Dec 17;20(1):739. doi: 10.1186

79. An-Wei Chen, Tao Wang, Ying-Ying Huang et al. Multistage Sclerotherapy for Extensive Lymphatic Malformations With Airway Involvement in Infant: A Protocol to Prevent Tracheotomy. J Oral Maxillofac Surg. 2017 Sep;75(9):1882-1890
80. So-Hyun Nam, Kyoung-Ah Kwon. Treatment of giant cervico-mediastinal lymphatic malformations: a case series. J Med Case Rep. 2018 Jun 15;12(1):167
81. Ghaffarpour N, Burgos CM, Wester T. Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion. J Pediatr Surg. 2018 Sep;53(9):1820-1824
82. Amodeo I, Colnaghi M, Raffaeli G et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(51):e8871
83. Patel SR, Rosenberg JB, Barmettler A. Interventions for orbital lymphangiomas. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 15;5(5):CD013000.
84. Lai KKH, Kwok YT, Lam SC, Lam MCW, Yuen HKL. Doxycycline sclerotherapy in patients with periorbital lymphatic malformation: A case series and literature review. Eur J Ophthalmol. 2023 Nov;33(6):2170-2177. doi: 10.1177/11206721231163614. Epub 2023 Mar 30.
85. Prat D, Gomel N, Zloto O, Anne M, et al. Low-dose Bleomycin Injections for Orbital Lymphatic and Lymphatic-Venous Malformations: A Multicentric Case Series Study. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2021 Jul-Aug 01;37(4):361-365. doi: 10.1097/IOP.0000000000001870.
86. Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. May/Jun 2020;36(3):215-221
87. Woo YJ, Kim CY, Sgrignoli B et al. Orbital Lymphangioma: Characteristics and Treatment Outcomes of 12 Cases. Korean J Ophthalmol. 2017 Jun;31(3):194-201
88. Russin JJ, Rangel-Castilla L, M Yashar S Kalani et al. Surgical management, outcomes, and recurrence rate of orbital lymphangiomas. J Clin Neurosci. 2015 May;22(5):877-82
89. Colletti G, Biglioli F, Poli T et al. Vascular malformations of the orbit (lymphatic, venous, arteriovenous): Diagnosis, management and results. J Craniomaxillofac Surg. 2019 May;47(5):726-740
90. Abdelaziz O, Hassan F, Elessawy K et al. Image-Guided Percutaneous Bleomycin and Bevacizumab Sclerotherapy of Orbital Lymphatic Malformations in Children. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Mar;42(3):433-440.
91. Yan J, Fu Y, Liu S, Bai Y, Chen Y. Mesenteric and omental lymphatic malformations in children: seven-year surgical experience from two centers in China. BMC Pediatr. 2024 May 23;24(1):360. doi: 10.1186/s12887-024-04808-w.
92. Elbaaly H, Piché N, Rypens F, et al. Intra-abdominal lymphatic malformation management in light of the updated International Society for the Study of Vascular Anomalies classification. Pediatr Radiol. 2021 May;51(5):760-772. doi: 10.1007/s00247-020-04930-8. Epub 2021 Feb 9.
93. Barnacle AM, Theodorou M, Maling SJ et al. Sclerotherapy treatment of orbital lymphatic malformations: a large single-centre experience. Br J Ophthalmol 2016;100:204–208.
94. Zhang Y, Hao Q, Li X, Liu M, Sun X, Wang R. Clinical and CT imaging features of different types of thoracic complex lymphatic anomaly. Quant Imaging Med Surg. 2025 Jun 6;15(6):5567-5581. doi: 10.21037/qims-24-1252. Epub 2025 May 30.
95. Lee Y, Lee S, HurS, Jeong YS, et al. The spectrum of imaging manifestations of Gorham-Stout disease: a novel dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography. Orphanet J Rare Dis. 2023 Apr 26;18(1):96. doi: 10.1186/s13023-023-02704-7.
96. Nirav D Raichura, Md Shahid Alam, Veena Olma Noronha et al. A prospective study of the role of intralesional bleomycin in orbital lymphangioma. J AAPOS. 2017 Apr;21(2):146-151
97. Hanif AM, Saunders JA, Hawkins CM et al. Use of percutaneous bleomycin sclerotherapy for orbital lymphatic malformations. Orbit. 2019 Feb;38(1):30-36-
98. Xu Y, Zhou J, Lan Y, Ji Y. Efficacy and Safety of Trametinib Therapy for Complex Lymphatic Malformations. Pediatr Blood Cancer. 2026 Jan;73(1):e32119. doi: 10.1002/pbc.32119. Epub 2025 Oct 20.
99. Li Q, Ji D, Tu KS et al. Clinical Analysis of Intraperitoneal Lymphangioma. Chin Med J 2015; 128:3043-9.

100. Gunadi, Kashogi G, Prasetya D et al. Pediatric patients with mesenteric cystic lymphangioma: A case series. Int J Surg Case Rep. 2019;64:89-93
101. Madsen HJ, Annam A, Harned R et al. Symptom Resolution and Volumetric Reduction of Abdominal Lymphatic Malformations With Sclerotherapy. J Surg Res. 2019 Jan;233:256-261
102. Campisi C, Ryan M, , Campisi CS et al , Thoracic Duct Dysplasias and Chylous Reflux. In: Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi Editors: Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment. Second Edition (2015) Part IV - Chapter 52: 463-473. Springer-Verlag Italia 2009-2015.
103. Lim DY, Hur S, Moon HE, Kim DH, Lee S. Percutaneous Lymphatic Embolization for Chylothorax Secondary to Gorham-Stout Disease. Korean J Radiol. 2025 Oct;26(10):951-958. doi: 10.3348/kjr.2025.0264.
104. van den Brink VC, Kleimeier LER, Leenders EKSM, et al. Molecular targeted treatment in infants with central conducting lymphatic anomalies. Eur J Pediatr. 2025 Aug 21;184(9):567. doi: 10.1007/s00431-025-06376-2.
105. Zhou J, Yang K, Chen S, Ji Y. Sirolimus in the treatment of kaposiform lymphangiomatosis. Orphanet J Rare Dis. 2021 Jun 8;16(1):260. doi: 10.1186/s13023-021-01893-3.
106. Tian R, Liang Y, Zhang W, et al. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases. J Pediatr Surg. 2020 Nov;55(11):2454-2458. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.12.021. Epub 2020 Jan 29.
107. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer 2016 May;63(5):832-8
108. Ozeki M, Fukao T. Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham–Stout Disease: Overview and Recent Insights. Adv Wound Care (New Rochelle). 2019 Jun 1; 8(6): 230–245
109. Ludwig KF, Slone T, Cederberg KB et al. A New Case and Review of Chylothorax in Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease. Lymphology 2016 Jun;49(2):73-84. Pediatr Blood Cancer 2016 May;63(5):832-8.
110. Ozeki M, Asada R, Saito AM et al. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther. 2019 Jun; 10: 84–91.
111. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. Pediatr Blood Cancer 2019 May;66(5):e27614.
112. Andrew McCormick A, Rosenberg S, Tier K et al. A Case of a Central Conducting Lymphatic Anomaly Responsive to Sirolimus. Pediatrics January 2016, 137 (1) e20152694
113. Goyal P, Alomari A, Kozakewich HP et al. 2016 Imaging features of kaposiform lymphangiomatosis. Pediatr Radiol (2016) 46:1282–1290
114. Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al. Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. J Pediatr. 2014 Feb;164(2):383-8.

7. MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI: LINFEDEMA PRIMARIO

DEFINIZIONE e CLASSIFICAZIONE

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

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

Al reflusso gravitazionale di linfa puo' conseguire la formazione di linfangectasie (dilatazioni sacculari dei linfatici superficiali e verrucosi ipercheratosica linfostatica), con potenziale rottura, linforrea e linfangiti. In alcuni casi, di estremamente rara incidenza, possono presentarsi associate sindromi da reflusso gravitazionale chiloso, su base displastica congenita, con coinvolgimento linfatico-linfonodale mesenterico-intestinale (sistema chilifero) e potenziale estensione alla "Cisterna Chyli" ed al Dotto Toracico. Le relative manifestazioni cliniche si rivelano bizzarramente variabili e complesse da caso da caso: chilo-linfangioma/chilo-linfangiomatosi, ascite chilosa o chiloperitoneo, chilocele, cisti chilose mesenteriche, enteropatia protido-disperdente con sindrome da malassorbimento, chiluria, chiledema degli arti inferiori e dei genitali esterni, vescicole-linfostatiche e chilorrea, nel sesso femminile chilo-colpo-metrorrea; chilartro e chilartrite. In questi rarissimi casi, l'approccio diagnostico-terapeutico, medico e chirurgico, necessariamente pluridisciplinare, risulta assai complesso ed affidabile alla gestione di pochissimi Centri con provata esperienza: Campisi e Mattassi (46-47)

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

A seconda se manifesti già alla nascita o successivamente, prima o dopo i 35 anni, i linfedemi primari si classificano in connatali pr.d., **precoci** e **tardivi**, essendo allora quelli precoci distinguibili in sporadici o ereditari (a trasmissione eredo-familiare). Sono state individuate alcune mutazioni geniche responsabili delle forme di linfedema primario riportate nella Classificazione approvata dalla "International Society for the Study of Vascular Anomalies - ISSVA" nella sua Assemblea Generale (Amsterdam, maggio 2018) Tab.I (1)

Tab. I: Classificazione ISSVA per le Anomalie Vascolari

Malformazioni Linfatiche Semplici	*(anomalie genetiche)*
Linfedema Primario	
Sindrome di Nonne-Milroy	FLT4 / VEGFR3
Linfedema primario ereditario.	VEGFC
Linfedema-distichiasi	GJC2 / Connexin 4
Ipotricosi-linfedema-telangiectasie	FOXC2
Linfedema primario con mielodisplasia	SOX18
Anomalia primaria linfatica generalizzata (syndrome di Hennekam linfedema linfangectasico)	CCBE1
Microcefalia con o senza corioretinopatia, linfedema, o sindrome da ritardo mentale	KIF11
Linfedema con atresia coanale	PTPN14

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

Tab.II LINFEDEMI PRIMARI: differenziazione

CONNATALI	(già manifesti alla nascita)
PRECOCI	(si manifestano fra i 2 e 35 anni)
	- *SPORADICI*
	- *EREDITARI* (a trasmissione eredo-familiare)
TARDIVI	(con manifestazione dopo i 35 anni)

QUADRI CLINICI e STADIAZIONE

Il linfedema primitivo si associa a una distensione cronica degli arti, secondaria all'accumulo della linfa negli spazi interstiziali, in particolare nei tessuti sottocutanei. È correlato a una malformazione sistemica o parziale dell'apparato linfatico.

La malattia interessa prevalentemente il sesso femminile e colpisce di solito uno o entrambi gli arti inferiori (80%) e, meno frequentemente, un arto superiore, il viso o i genitali esterni. L'esordio è in genere distale (a livello delle dita dei piedi). Il segno di Stemmer (difficoltà ad afferrare una plica cutanea sulla parte dorsale del secondo dito dei piedi) è fortemente evocativo di tale patologia. La malattia evolve con un aumento della fibrosi e dei tessuti adiposi, mentre diminuisce la componente liquida (linfa). Possono essere presenti ipercheratosi e papillomatosi. La principale complicazione è l'erisipela sulla cute delle dita dei piedi, o negli altri segmenti dell'arto/degli arti interessato/i, o dei genitali esterni.

La stadiazione più moderna risponde a criteri clinici e strumentali (linfoscintigrafia), cui vanno aggiunti i criteri immuno-istopatologici ed i gradi di disabilità conseguente al peggioramento del quadro clinico.

Tale stadiazione fa riferimento a quella ufficiale del Consensus Document della International Society of Lymphology (ISL) parzialmente modificata (TAB.III), con la distinzione in: Linfedema Latente (Stadio IA); Iniziale (Stadio IB); Ingravescente (Stadio IIA); Fibro- Lipo-Linfedema (Stadio IIB, con arto "a colonna"); Elefantiasi (Stadio IIIA); Elefantiasi Estrema (Stadio IIIB).

Tab. III

STADIO I

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

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

STADIO II

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

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

STADIO III

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

IIIB - Elefantiasi estrema: con disabilità totalmente invalidante

EPIDEMIOLOGIA

Il linfedema primitivo può essere congenito (meno del 10% dei casi), a esordio precoce (prima dei 35 anni, 65-80% dei casi) o a esordio tardivo (dopo i 35 anni, 10% dei casi).

La prevalenza del linfedema primario è stimata In Europa in 1/10.000 abitanti prima dei 20 anni. (2)

EZIOLOGIA

L'eziologia del linfedema primario non è nota, ma si associa a displasia/aplasia/ipoplasia delle vie linfatiche. In circa il 25% dei casi possono essere identificati fattori scatenanti: distorsione della caviglia, gravidanza, sforzo eccessivo, puntura d'insetto, ecc. In meno del 3% dei casi tale patologia è familiare, come la sindrome di Milroy (linfedema congenito a trasmissione autosomica dominante) o la sindrome di Meige (a esordio precoce a trasmissione autosomica recessiva). Sono state identificate in questi casi mutazioni nel gene VEGFR3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3) in alcune famiglie affette dalla sindrome di Milroy. In casi molto rari, il linfedema si associa a altre anomalie cliniche (distichiasi, ptosi) o può fare parte di una sindrome complessa: sindrome di Turner, sindrome di Klinefelter, sindrome di Noonan (malformazioni congenite multiple simile alla sindrome di Klinefelter, ma con un cariotipo normale e con la stessa incidenza uomo - donna), Yellow-nails syndrome (linfedema in paziente con le unghie gialle e bronchiectasie), linfangectasie intestinali, linfoangiomatosi. adenopatie, ecc. Si aggiungono i rarissimi ed estremamente variabili casi di linfedema primario associato a Sindromi da Reflusso chiloso, prima citati.

Nel linfedema primario sono stati identificati almeno un gene aberrane per tutte le forme note (vedi classificazione ISSVA).

DIAGNOSI

QUESITO 1

Vi sono segni clinici che distinguono i linfedemi primari dagli altri tipi di edemi?

I linfedemi primari rappresentano una forma cronica di linfedema, ad insorgenza variabile nell'età evolutive, generalmente poco esposti ad eventi flogistici, che interessano prevalentemente gli arti inferiori o superiori, momo- o bilateralmente, talora con estensione ai genitali.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 1 sono stati individuati una linea guida (1), quattro revisioni narrative (2-3-4-5), compresa la più recente revisione sistematica della letteratura, con riferimento al trattamento chirurgico del linfedema primario (5) e una case serie (5): *Wassef 2015 (1), Jones 2017 (2), Greene 2018 (3), Suami 2018 (4),Fotiou 2015(*6*), Gaxiola-Garcia* 2024 (5).

Gli studi analizzati che riportano le caratteristiche cliniche dei linfedemi primari espongono, nel loro complesso, in modo esauriente e didattico la semeiotica dei linfedemi primari. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite studi non analitici ed è risultata discreta.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

Per la diagnosi clinica di linfedema primario è indicata una approfondita anamnesi di esclusione di ulteriori cause di linfedema, in aggiunta al reperto clinico di edema rizomelico di un distretto (generalmente arto inferiore o superiore), non doloroso alla compressione nei primi stadi, con presenza di fovea alla compressione digitale (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 2

Qual è l'indagine di prima scelta per la diagnosi di linfedema primario?

Una diagnosi accurata del linfedema è essenziale per una terapia appropriata. Nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi di linfedema può essere prontamente determinata dall'anamnesi clinica e dall'esame obiettivo. In altri pazienti condizioni confondenti come obesità patologica, insufficienza venosa, traumi

occulti e infezioni ripetute possono complicare il quadro clinico. Inoltre, nel considerare la base del linfedema unilaterale degli arti, specialmente negli adulti, è necessario considerare un tumore viscerale occulto che ostruisce o invade i linfatici più prossimali. Per questi motivi è indispensabile un'accurata valutazione medica prima di intraprendere il trattamento del linfedema. Anche condizioni di comorbidità come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione e malattie cerebrovascolari (incluso l'ictus) possono influenzare l'approccio terapeutico intrapreso.

L'Eco-Color-Doppler è quindi importante, quale esame di primo livello, per verificare la coesistenza di una patologia venosa, indispensabile per la distinzione del Linfedema in Linfedema Puro e Flebo-Linfedema o Linfo-Flebedema, a seconda della predominanza di una delle due componenti, linfatica o venosa, e potendo anche evidenziare la coesistenza di una componente arteriosa associata alle prime due (Fistole Arterio-Venose) (3).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 2 sono stati individuati una revisione sistematica della letteratura (6), tre revisioni narrative (7, 8, 9) e due studi osservazionali (10, 11): Forte 2019 (6), O'Donnell 2017 (7), Kayiran 2017 (8), Grada 2017 (9), Jayaraj 2019 (10), Chung 2018 (11).

Dagli studi analizzati emerge la concordanza che l'eco-color-Doppler risulta essere un esame ad alta sensibilità e specificità, di prima scelta per confermare o escludere patologie vascolari arteriose e venose concomitanti alle manifestazioni cliniche del linfedema primario. Si tratta di un esame vascolare diffuso, non-invasivo, a basso costo, inserito come prima tappa nella diagnostica strumentale dei protocolli diagnostico-terapeutici dei linfedemi. Gli studi analizzati risultano rilevanti per la popolazione target.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L'Eco-color-doppler non è un esame specifico per lo studio del linfedema primario, ma è indicato come esame di primo livello per la diagnosi differenziale. Va prescritto dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 3

Quali sono le indagini più idonee per la conferma diagnostica dei linfedemi primari?

Le indagini strumentali di I, II e III livello sono riassumibili nella Fig. 1, che rappresenta l'algoritmo diagnostico maggiormente condiviso dalla Letteratura Internazionale – EBM. International Society of Lymphology. (2023). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2023 consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology, 56(4), 133–151 (Biennal revision in press).

La diagnosi si basa, oltre che sull'anamnesi e l'esame obiettivo, anche sulle indagini strumentali di I livello, rappresentate dall'Eco-Color-Doppler e dalla Linfoscintigrafia, cui oggi si affiancano altre indagini, fra cui la Linfangio-Risonanza Magnetica.

Lo strumento diagnostico della linfografia isotopica (detta anche linfoscintigrafia o linfangioscintigrafia) si è rivelato estremamente utile per rappresentare la specifica anomalia linfatica. Dove sono disponibili specialisti in medicina nucleare, la linfangioscintigrafia (LAS) ha ampiamente sostituito la tradizionale linfografia a contrasto con olio per visualizzare la rete linfatica. Sebbene la LAS non sia stata standardizzata (vari radiotraccianti e dosi di radioattività, diversi volumi di iniezione, sito di iniezione intracutanea rispetto a quello sottocutaneo, iniezione epi o subfasciale, una o più iniezioni, diversi protocolli di attività fisica passiva e attiva, tempi di imaging variabili, statica e / o tecniche dinamiche), le immagini, che possono essere facilmente ripetute, offrono una notevole comprensione della funzione linfatica (dis).

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

La LAS fornisce sia immagini di linfatici e linfonodi, sia dati semiquantitativi sul trasporto radiotracciante (linfa) e non richiede iniezioni cutanee di colorante blu (come utilizzato ad esempio nella visualizzazione del nodo sentinella ascellare o inguinale, ad esempio linfoadenoscintigrafia). L'iniezione di colorante è infatti occasionalmente complicata da una reazione allergica cutanea o da una grave anafilassi. Inoltre, l'interpretazione clinica della funzione linfatica dopo la sola iniezione di colorante vitale ("il test del blu") è spesso fuorviante.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 3 sono stati individuati una revisione sistematica della letteratura (13) e cinque studi di coorte (14,15,16,17,18): Forte 2019 (13), Weiss 2015 (14), Kim 2019 (15), Toyserkani 2019 (16), Campisi 2019 (17), Villa 2019 (18).

Negli studi analizzati gli esperti concordano nell'esecuzione di una linfoscintigrafia quale esame strumentale idoneo, per sensibilità e specificità, nella identificazione e caratterizzazione della patologia linfatica nei linfedemi primitivi degli arti e dei genitali. La linfoscintigrafia risulta un esame poco invasivo, ma a rischio di indurre reazioni allergiche e sconsigliato in età pediatrica, onde evitare la necessità di anestesia o sedazione del bambino. Il numero degli studi recenti è ancora relativamente limitato, ma l'appropriatezza di questa indagine è condivisa e consolidata quale indagine specifica preminente per la diagnosi di linfedema primario nella popolazione target, con prevalenza dei benefici rispetto ai possibili danni. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e studi di coorte, è risultata accettabile. L'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias, per cui la raccomandazione formulabile è di grado forte.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

La linfoscintigrafia è indicata come esame specifico di primo livello per lo studio del linfedema primario, che va prescritta dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 4

Quali altri esami vengono utilizzati per la corretta interpretazione dei linfedemi primari?

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

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

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

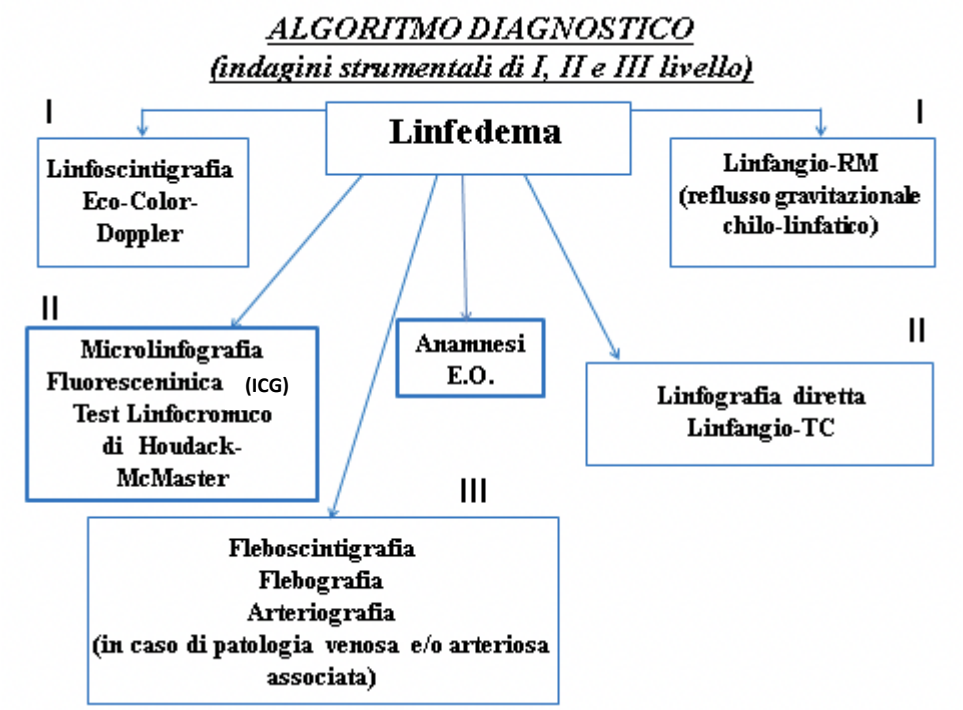
La Linfografia diretta o convenzionale, consistente nella visualizzazione delle vie linfatiche mediante iniezione diretta di mezzo di contrasto iodato liposolubile (Lipiodol Ultrafluido) nei collettori linfatici bipodali, preparati con tecnica microchirurgica al Microscopio Operatorio, viene vantaggiosamente abbinata alla Tomografia Computerizzata (Linfangio-TC) per la definizione diagnostica dei linfedemi (o chilolinfedemi) primari, conseguenti al reflusso gravitazionale linfatico (o chiloso) su base malformativa. Infine, per le indagini strumentali di III livello, soprattutto considerando le possibili combinazioni malformative venose ed arteriose con quelle linfatiche, possono avere una elettiva indicazione la Fleboscintigrafia, la Flebografia e l'Arteriografia.

I Test Genetici si sono rivelati sempre più diffusi e praticabili per definire un numero limitato di sindromi ereditarie peculiari con mutazioni geniche specifiche come la linfedema-distichiasi (FOXC2), alcune forme di malattia di Milroy (VEGFR-3) e l'ipotricosilinfedema teleangectasico (SOX18).

Il prossimo futuro promette che tali test, combinati con attente descrizioni fenotipiche, diventeranno routine per classificare le sindromi linfangiodisplastiche familiari e altre malattie congenite / dismorfogeniche caratterizzate da linfedema, linfangiectasia e linfangiomatosi. Inoltre, ci sono molte altre sindromi cliniche con linfedema associato: anche per queste potrebbero riscontrarsi in futuro geni identificativi.

La diagnosi può essere poi completata anche da altri studi di imaging (Angio-CT o Angio-RM) per una più accurata diagnosi differenziale con altre cause di edema degli arti (di origine cardiaca o renale o da ipoprotidemia), con il lipedema (accumulo di tessuto adiposo a partire dalle anche fino alle caviglie in alcuni soggetti obesi) e con cause locali (edema venoso) (7).

Fig. 1



INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 4 sono stati individuati tre studi di coorte (19,20,21) e tre review (22,23,24): Liu 2014 (19), Hayashi.2015 (20), Yoo.2017 (21), Paolacci 2019 (22), Michelini 2018 (23), Hartiala 2016 (24) ed una più recente revisione sistematica Brezgyte 2025 (54).

Nonostante non siano numerosi gli studi per valutare l'evidenza scientifica del ruolo delle metodiche di secondo e terzo livello, l'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti, ma presenza di potenziali bias.

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

RACCOMANDAZIONE 1: Per la stadiazione strumentale dei linfedemi primari sono anche indicate metodiche di imaging (Linfangio-RM, Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina, Linfografia diretta o convenzionale) che prevedono una richiesta specialistica e la cui specificità è legata ad una corretta tecnica di indagine ed all'esperienza degli operatori (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-).

RACCOMANDAZIONE 2: L'uso dei Test Genetici è indicato nelle forme sindromiche e familiari e per implementazione della ricerca (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+).

TRATTAMENTO

QUESITO 5

Quali sono i trattamenti da includere nella terapia conservativa per linfedema primario?

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

È necessario considerare che il linfedema primario, soprattutto nel sesso femminile e nella localizzazione agli arti inferiori, può, in forma clinicamente meno o più latente, rappresentare una condizione associata al Lipedema (Lipo-Linfedema). Infatti, il lipedema, malattia ad evoluzione cronica e progressiva del tessuto adiposo sottocutaneo, con accumulo sproporzionato, non rappresenta affatto semplicemente una problematica di natura estetica o legata al peso corporeo e/o alla eventuale obesità, corretta o correggibile in Centri specializzati, bensì consiste in una condizione di natura medica vera e propria, frequentemente associata ad alterazioni del sistema circolatorio linfatico (spesso latente) ed anche venoso. L'evoluzione di questa malattia, con il suo progressivo e cronico peggioramento, giunge ad alterare profondamente la qualità di vita di chi ne è colpito. Bisogna, pertanto, creare condizioni organizzative diagnostico-terapeutiche e culturali professionali tali da permettere una seria "presa in carico" dei pazienti affetti, con l'obiettivo di pianificare il percorso terapeutico più idoneo ed efficace a lungo termine, per ottenere conseguenti risultati significativamente positivi. L'approccio medico è necessariamente multidisciplinare, richiedendo, innanzitutto, una valutazione specialistica approfondita, per porre una corretta diagnosi. Occorre, pertanto, determinare se si tratta di lipedema, linfedema o lipo-linfedema, evidenziando la presenza di una compromissione circolatoria linfatica, latente clinicamente e non raramente primaria, ben documentabile strumentalmente attraverso una scintigrafia linfatica, per lo studio sia del circolo linfatico superficiale che del profondo, abbinando il Calcolo dell'Indice di Trasporto Linfatico (Transport Index-TI). Tale compromissione linfatica risulta molto più frequente di quanto si possa immaginare, dovendo essere trattata allora prioritariamente, attraverso specifici percorsi riabilitativi e valutando, qualora non sufficienti, l'indicazione al trattamento chirurgico specialistico "sequenziale". Il trattamento conservativo

consiste nella "terapia fisica decongestiva", cioè un tipo di fisioterapia complessa, effettuata da professionisti specializzati che abbiano acquisito una formazione specifica. Quando, però, l'approccio conservativo non risulta sufficiente, l'opzione terapeutica ideale diventa quella chirurgica. Le tecniche chirurgiche possono, quindi, essere di tipo derivativo/ricostruttivo per il circolo linfatico, tramite interventi che presentano minima o nulla invasività chirurgica (Microchirurgia Derivativa/Ricostruttiva Linfatico-Venosa Multipla-MLVA).

Al fine, poi di rimuovere il tessuto fibro-adiposo eccedente, correlato alla stasi linfatica, si impiega una sofisticata tipologia di Liposuzione, estremamente efficace, che permette di asportare con successo il tessuto fibro-adiposo esuberante, preservando linfatici e vene e senza provocare alcun danno.

La raccomandazione fondamentale, naturalmente, è quella di rivolgersi a Centri e specialisti che rispettino standard medico-chirurgici scientifici di alta qualità, per ottenere i migliori risultati nel medio-lungo termine.

La più recente voce bibliografica principale di riferimento è: Zaher Jandali, Lucian P.Jiga, Corrado Campisi Editors. LIPEDEMA, A Practical Guide Book. Springer -Verlag, 2021 (50).

A tale voce, per l'efficacia del trattamento medico, fisico e chirurgico del lipedema, linfedema e lipo-linfedema si aggiunga: Vanaki A, et al. (2025). "Objective assessment of the cardiorespiratory fitness among individuals with lymphedema and lipedema: a systematic review and meta analysis." Int J Vasc Med 2025:8627520 (59).

TAB. IV – Terapia dei Linfedemi

TERAPIA DEI LINFEDEMI	
Trattamento Non-Chirurgico:	
A) Terapia Fisica Combinata Multimodale (CPT: *Combined Physio Therapy***)**	**B) Farmaco–Fito-Terapia**
• *Skin care*	• Antibiotici
• Linfodrenaggio manuale e meccanico	• Antimicotici
• Bendaggi funzionali multistrato	• Dietilcarbamazina (in aree endemiche per la Filariasi)
• Esercizi isotonici – Attività fisica	• Diuretici
• *Life style*	• Benzopironi
	C) Life Style
Trattamento Chirurgico:	

I) Interventi funzionali
• Microchirurgia Derivativa (Anastomosi Linfatico-Venose Multiple)
• Microchirurgia Ricostruttiva (Linfatico-Veno-Linfatico-Plastica)
II) Interventi Exeretici
• Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione (*Venous and Lymph Vessel Sparing Procedure, Eco-Color-Doppler and ICG guided*)
• Plastiche Riduttive

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

La Terapia Fisica Combinata Multimodale comprende:

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 5 sono stati individuati tre revisioni sistematiche (28,31,59), sei review (25,27,29,32,33,34) e due studi di coorte (26,30): Schaverien 2018 (25), Suehiro 2016 (26), Tran 2017(27), Forte 2019 (28,34), Hartiala 2016 (24), Rockson 2018 (29), Forte 2019 (30), Yamakawa 2018 (31), Schaverien 2018 (32), Kayiran 2017 (33), Vanaki 2025 (59). Si è fatto anche riferimento alla revisione biennale, in corso di stampa, del "Consensus Document of the International Society of Lymphology (53) ed agli studi di Campisi C 2021 (49), Campisi CC 2022 (51) e 2023 (52).

Gli studi risultano rilevanti per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e studi di coorte, è risultata in entrambe i casi accettabile.

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. La terapia fisica combinata multimodale è indicata come terapia di prima scelta nel trattamento dei linfedemi primari degli arti, essendo priva di effetti collaterali (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

2. La compressione pneumatica risulta indicata nelle forme di linfedema di grado lieve (stadio I) e risulta efficace solo se inserita all'interno della CDP (Combined Decongestive Physiotherapy). Essa risulta di scarsa efficacia se applicata come terapia isolata (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

3. La terapia farmacologica rappresenta un presidio ancillare nel trattamento dei linfedemi, da prescrivere per periodi limitati, sotto osservazione medica (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza: 2++).

QUESITO 6

Quali sono le indicazioni ai trattamenti chirurgici per linfedema primario?

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

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

▪ **Microchirurgia Derivativa** (Anastomosi Linfatico-Venose Multiple)

▪ **Microchirurgia Ricostruttiva** (Linfatico-Veno-Linfatico-Plastica), mediante l'interposizione tra i linfatici, a monte ed a valle dell'ostacolo funzionale, di innesti venosi autologhi valvolati, prelevati da sedi sane, quale la superficie volare dell'avambraccio (segmenti di vena cefalica o basilica di lunghezza variabile da 7 a 21 cm). Tale metodica trova indicazione, soprattutto, nel trattamento di linfedemi primari degli arti inferiori associati a marcata patologia venosa, con ipertensione venosa superficiale e profonda.

L'autotrapianto o la transposizione di 1 o più collettori linfatici, così come l'autotrapianto linfonodale, rappresentano metodiche di più rara applicazione ed ancora di valore, soprattutto, sperimentale.

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

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

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 6 sono stati individuati sette revisioni sistematiche (5,34,35,36,39,55,56), due review (37,38) e sei studi di coorte (40,41,42,43,44,62): *Forte 2019 (34), Carl 2017 (35), Ciudad 2019 (36), Schaverien 2019 (37), Gallagher 2018 (38), Forte 2019 (39), Stewart 2016 (40), Boyages 2015 (41), Chang 2016 (42), Campisi 2016 (43), Campisi 2017-2023 (44,49,51,52), Fallahian 2022 (55), Gaxiola-Garcia 2024 (5),Wong 2025 (56).*

Dagli studi emerge che i trattamenti chirurgici per i linfedemi primari possiedono indicazioni selettive e che l 'esperienza della equipe specialistica svolge un ruolo essenziale ai fini delle indicazioni terapeutiche. L'efficacia a lungo termine delle terapie chirurgiche è valutabile, soprattutto, sulla base della casistica (numero dei casi trattati) e della significatività statistica del "follow-up" (55,56). La qualità dell'evidenza, ricercata attraverso le Checklist per revisioni sistematiche e per studi di coorte, è risultata buona.

Sulla guida di recenti studi effettuati in questi ultimi 5 anni, sta riscuotendo notevole interesse l'impianto supplementare, anche nei linfedemi primari maggiormente resistenti alla terapia chirurgica sopracitata, di "*scaffold*" costituiti da "Matrice di Collagene Fibralign Biobridge". Tale "Nanotecnologia" puo' essere impiegata come supporto riparativo-rigenerativo di tessuto linfatico.

Le esperienze riferite sono molto incoraggianti per una maggiore estensione di questa procedura: *Dung H.Nguyen,et al.,2021* (62).

RACCOMANDAZIONI INVARIATE

1. Le procedure chirurgiche resettive non hanno finora ricevuto conferma di risultati efficaci nel tempo e non sono prive di complicazioni, potendo essere indicate selettivamente in centri specializzati (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

2. Le procedure di liposuzione possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari, soprattutto, ai primi stadi (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

3. Le procedure di derivazione microchirurgica necessitano di indicazioni selettive e possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari. Vanno proposte selettivamente in centri specializzati e nel contesto di trattamenti integrati (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).

QUESITO 7

Quali sono i mezzi più efficaci per il mantenimento dei risultati ottenuti dalle terapie conservative e/o chirurgiche per linfedema primario?

La terapia elasto-compressiva con bendaggi o tutori elastici è indicata soprattutto nel mantenimento dei risultati delle terapie per i linfedemi primari degli arti inferiori, al fine di migliorare la sintomatologia correlata alla stasi linfatica periferica.

L'uso di tutori ortopedici risulta utile per migliorare la funzionalità e la qualità di vita, soprattutto nelle forme associate ad anomalie scheletriche.

I trattamenti fisioterapici possono essere di ausilio in casi selezionati. Il linfodrenaggio manuale e meccanico trovano indicazione, soprattutto, nelle condizioni di intolleranza alla elasto-compressione.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE (AGGIORNAMENTO 2026)

Per rispondere al quesito 7 sono stati individuati una consensus (45), quattro review sistematiche (55,56,57,58), uno studio interprofessionale (46), gli studi di *Campisi* (47,49,50,51,52,60) e di Papendieck 2026 (61), quest'ultimo più specificamente per il linfedema in età pediatrica: *Rabe 2018 (45), Borman 2018 (46), Fallahian 2022 (55), Wong 2025 (56), Tang 2021 (57), Will 2022 (58).*

Dagli studi analizzati emerge che l'efficacia delle attuali terapie non è stata ancora validata da trials clinici prospettici ed è basata su consensus, revisioni sistematiche e/o narrative e serie di casi. Le terapie contenitive mediante tutori elastici non sono curative ma raccomandabili, seppure palliative, con l'obiettivo di arrestare o quantomeno ritardare la progressione della malattia, ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita. Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti ma sussiste il rischio potenziale di bias, nonostante il significativo incremento delle casistiche registratosi in questi ultimi dieci anni.

RACCOMANDAZIONE INVARIATA

L'uso di tutori elastici agli arti nel corso delle attività quotidiane risulta importante per il mantenimento dei risultati della terapia dei linfedemi nel lungo periodo (Punto di Buona Pratica Clinica - GPP).

BIBLIOGRAFIA

1. Wassef M, Blei F, Alomari A. et al.: Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e203-14. doi: 10.1542/peds.2014-3673
2. Jones GE and Mansour S : An approach to familial lymphoedema. *Clinical Medicine* 2017 Vol 17, No 6: 552–7
3. Greene AK, Goss JA**:** Diagnosis and Staging of Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:12–16. DOI https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1635117. ISSN 1535-2188
4. Suami H, Scaglioni MF: Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:5–11 . DOI https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1635118. ISSN 1535-2188
5. Gaxiola-Garcia,M.A, et al. (2024). Surgical Treatment for Primary Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *Arch Plast Surg* 51 (2):212-233
6. Fotiou E, Martin-Almedina S, Simpson MA et al. Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis. *Nat Commun* 2015;6:8085
7. Forte A J, Huayllani M T, Boczar D, et al.: (September 05, 2019) Ultrasound Elastography Use in Lower Extremity Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *Cureus* 11(9): e5578. DOI 10.7759/cureus.5578
8. O'Donnell T Jr,, Rasmussen JC and Sevick-Muraca EM: New Diagnostic Modalities in the Evaluation of Lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 March; 5(2): 261–273. doi:10.1016/j.jvsv.2016.10.083
9. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran : Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg* 2017; 33: 51-57 DOI: 10.5152/turkjsurg.2017.3870
10. Grada AA, Phillips TJ: Lymphedema: diagnostic workup and management. *J Am Acad Dermatol*. 2017, 77:995-1006. 10.1016/j.jaad.2017.03.021
11. Jayaraj A, Raju S, May C et al.: The diagnostic unreliability of classic physical signs of lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019, 10.1016/j.jvsv.2019.04.013
12. Chung SH, Kim KG: Design of lymphedema ultrasound phantom with 3D-printed patient- specific subcutaneous anatomy: a-mode analysis approach for early diagnosis. *Phys Med.* 2018, 55:73-81. 10.1016/j.ejmp.2018.10.019
13. Forte A J, Boczar D, Huayllani M T, et al. (December 12, 2019) Lymphoscintigraphy for Evaluation of Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 11(12): e6363. DOI 10.7759/cureus.6363
14. Weiss M, Baumeister RG, Frick A, Wallmichrath J, Bartenstein P, Rominger A: Lymphedema of the upper limb: evaluation of the functional outcome by dynamic imaging of lymph kinetics after autologous lymph vessel transplantation. Clin Nucl Med. 2015, 40:117-123. 10.1097/rlu.0000000000000579
15. Kim YH, Hwang JH, Bae JH, Choi JY: Predictive value of lymphoscintigraphy in patients with breast cancer-related lymphedema undergoing complex decongestive therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019, 173:735-741. 10.1007/s10549-018-5041-211
16. Toyserkani NM, Jensen CH, Tabatabaeifar S, et al.: Adipose-derived regenerative cells and fat grafting for treating breast cancer-related lymphedema: lymphoscintigraphic evaluation with 1 year of follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019, 72:71-77. 10.1016/j.bjps.2018.09.007
17. Campisi C C, Ryan M, Villa G, Di Summa P, Cherubino M, et al. Rationale for the study of deep subfascial lymphatic vessels during lymphoscintigraphy for the diagnosis of peripheral lymphedema. *Clin Nucl Med* 2019, 44:91-98. Link: https://bit.ly/3gq5pwC
18. Villa G, Campisi C C, Ryan M, Boccardo F, Di Summa P, et al. Procedural recommendations for lymphoscintigraphy in the diagnosis of peripheral lymphedema: the Genoa Protocol. *Nucl Med and Mol Imag* 2019, 53:47-56. Link: https:// bit.ly/2XALvGz
19. Liu N, Zhang Y. Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Jul 15.
20. Hayashi N, Yamamoto T, Hayashi A, Yoshimatsu H: Correlation between indocyanine green (ICG) patterns and real-time elastography images in lower extremity lymphedema patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* .2015, 68:1592-1599. 10.1016/j.bjps.2015.06.027

21. Yoo JS, Chung SH, Lim MC, Kim YJ, Kim KG, Hwang JH, Kim YH: Computed tomography- based quantitative assessment of lower extremity lymphedema following treatment for gynecologic cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017, 28:18. 10.3802/jgo.2017.28.e18
22. Paolacci S, Zulian A, Bruson A, Manara E et al.:Vascular anomalies: molecular bases, genetic testing and therapeutic approaches. *Int Angiol*. 2019 Apr;38(2):157-170. doi: 10.23736/S0392-9590.19.04154-3. Epub 2019 Apr 1.PMID: 30938497
23. Michelini S, Paolacci S, Manara E, Eretta C, Mattassi R, Lee BB, Bertelli M Genetic tests in lymphatic vascular malformations and lymphedema. .*J Med Genet*. 2018 Apr;55(4):222-232. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105064. Epub 2018 Feb 9.PMID: 29440349
24. Hartiala P, Saarikko AM: Lymphangiogenesis and lymphangiogenic growth factors. *J Reconstr Microsurg.* 2016, 32:10-15. 10.1055/s-0035-1544179
25. Schaverien MV, Aldrich, MB: New and Emerging Treatments for Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:48–52 . DOI https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1632403. ISSN 1535-2188
26. Suehiro K, Kakutani H, Nakamura K, et al.: Immediate changes to skin and subcutaneous tissue strains following manual lymph drainage in legs with lymphedema. *Ann Vasc Dis.* 2016, 9:30-34. 10.3400/avd.oa.15-00093
27. Tran K and Argáez C: Intermittent Pneumatic Compression Devices for the Management of Lymphedema: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa (ON): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 2017 May 12. Bookshelf ID: NBK487690 PMID: 29553689. ISSN: 1922-8147
28. Forte A J, Boczar D, Huayllani M T, et al. (December 05, 2019) Pharmacotherapy Agents in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 11(12): e6300. DOI 10.7759/cureus.6300
29. Rockson SG, Tian W, Jiang X, et al.: Pilot studies demonstrate the potential benefits of antiinflammatory therapy in human lymphedema. *JCI Insight*. 2018, 3:e123775. 10.1172/jci.insight.123775
30. Forte A J, Boczar D, Huayllani M T, et al. (December 01, 2019) Topical Approach to Delivering Targeted Therapies in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 11(12): e6269. DOI 10.7759/cureus.6269
31. Yamakawa M, Doh, Santosa SM et al.: Potential lymphangiogenesis therapies: learning from current anti-angiogenesis therapies - A review . *Med Res Rev*. 2018 September ; 38(6): 1769–1798. doi:10.1002/med.21496.
32. Schaverien MV, Moeller JA, Cleveland SD: Nonoperative Treatment of Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:17–21 .DOI https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1635119. ISSN 1535-2188.
33. Kay**ı**ran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A⁚ · Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg* 2017; 33: 51-57 DOI: 10.5152/turkjsurg.2017.3870
34. Forte A J, Boczar D, Huayllani M T, et al. (August 16, 2019) Targeted Therapies in Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review. *Cureus* 11(8): e5397. DOI 10.7759/cureus.5397
35. Carl HM, Walia G, Bello R, et al.: Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2017, 33:412-425. 10.1055/s-0037-1599100
36. Ciudad P, Sabbagh MD, Agko M, et al.: Surgical management of lower extremity lymphedema: a comprehensive review. *Indian J Plast Surg*. 2019, 52:81-92. 10.1055/s-00391688537
37. Schaverien MV, Coroneos CJ: Surgical treatment of lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2019, 144:738-758. 10.1097/prs.0000000000005993
38. Gallagher K, Marulanda K, Gray S: Surgical intervention for lymphedema. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018, 27:195-215. 10.1016/j.soc.2017.08.001
39. Forte A J, Huayllani M T, Boczar D, et al. (October 15, 2019) Lipoaspiration for the Treatment of Lower Limb Lymphedema: A Comprehensive Systematic Review. *Cureus* 11(10): e5913. DOI 10.7759/cureus.5913
40. Stewart CJ, Munnoch DA: Liposuction as an effective treatment for lower extremity lymphoedema: a single surgeon's experience over nine years. J Plast Reconstr Aesthet Surg.2018, 71:239-245. 10.1016/j.bjps.2017.11.003
41. Boyages J, Kastanias K, Koelmeyer LA, et al.: Liposuction for advanced lymphedema: a approach for complete reduction of arm and leg swelling. *Ann Surg Oncol.* 2015, 22:12631270. 10.1245/s10434-015-4700-3

42. Chang EI, Skoracki RJ,Chang DW: Lymphovenous Anastomosis Bypass Surgery. *Semin Plast Surg* 2018;32:22–27. DOI https://doi.org/ 10.1055/s 0038-1636510. ISSN 1535-2188
43. Campisi C.C, Ryan M, Boccardo F, Campisi C. A Single-Site Technique of Multiple Lymphatic-Venous Anastomoses for the Treatment of Peripheral Lymphedema: Long-Term Clinical Outcome. *J Reconstr Microsurg* 2016, 32: 42-49. Link: https://bit.ly/3er3nKP
44. Campisi C.C, Ryan M, Boccardo F, Campisi C. Fibro-Lipo-Lymph-Aspiration with a Lymph Vessel Sparing Procedure to Treat Advanced Lymphedema after Multiple Lymphatic-Venous Anastomoses. The Complete Treatment Protocol. *Ann Plast Surg* 2017, 78: 184-190. Link: https://bit.ly/2X61spa
45. Rabe E, Partsch H, Hafner J et al: Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology* 2018, Vol. 33(3) 163–184. DOI: 10.1177/0268355516689631
46. Borman P: Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turk J Phys Med Rehab* 2018;64(3):179-197 DOI: 10.5606/tftrd.2018.3539
47. Campisi C, Ryan M., Campisi C.S, Boccardo F., and Campisi C.C.: Lymphatic Truncular Malformations of the Limbs: Surgical Treatment. In: Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi Editors: *Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment. Second Edition* (2015) Part IV - Chapter 51: 451-461. Springer-Verlag Italia 2009-2015
48. Campisi C, Ryan M, Campisi C.S, Boccardo F, and Campisi C.C: Thoracic Duct Dysplasias and Chylous Reflux. In: Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi Editors: *Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment. Second Edition* (2015) Part IV - Chapter 52: 463-473. Springer-Verlag Italia 2009-2015
49. Campisi C, Witte M., et al. : Matching Primary with Secondary Lymphedema across Lymphatic Surgery in Genoa, Italy, from 1973 until time of Covid 19. Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery,, 2021; 25: 25-41
50. Zaher Jandali, Lucian P.Jiga, Corrado Campisi, Editors. LIPEDEMA. Springer-Verlag, 2021.
51. Campisi C.C, Molinari L, Di Summa PG, Campisi C. Step by Step Instruction: Single-Site Multiple Lymphatic-Venous Anastomosis Technique, Chapter 10: 71-82: Schaverien MV, Dayan JH Eds. Multimodal Management of Upper and Lower Extremity Lymphedema. Springer Nature Switzerland AG 2022.
52. Campisi C.C, Parodi E, Demoro A, Risso R, Brinda WD, Campisi C.: Addition of intermittent pneumatic compression to conventional treatment improves volume reduction before lymphatic surgery for lower limb lymphedema: a pilot study. Lymphology 56 (2023) 72-81
53. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2023 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 56, N.4.December, 2023, 133-151
54. Brezgyte G,et al. (2025). A systematic review of indocyanine green lymphography imaging for the diagnosis of primary lymphedema. *Br J Radiol* 98 (1168):517-526
55. Fallahian F, et al. (2022). Efficacy of Microsurgical Treatment of Primary Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *Ann Plast Surg* 88 (2): 195-199
56. Wong A.W, et al. (2025). Microsurgical Treatment of Primary Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Surg* 63:101705.
57. Tang N.S.J, et al. (2021). Quality-of life outcomes after operative nabagement of Primary and Secondary Lymphedema: a Systematic Review. *ANZ J Surg* 91 (12): 2624-2636.
58. Will P.A, et al. (2022). Supermicrosurgical Treatment for Lymphedema: a Systematic Review and Network Meta-Analysis Protocol. *Syst Rev* 11 (1):18.
59. Vanaki A,et al. (2025). Objective Assessment of the Cardiorespiratory Fitness Among Individuals with Lymphedema and Lipedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Vasc Med* 2025:8627520.
60. Campisi C, Campisi CC, et al. (2026). Surgical Therapy of Lymphatic Disorders and Related Syndromes:50 Years of Research and Experience. VAS European Book on Angiology /Vascular Medicine, M. Catalano et al. (eds), Chapter 87 (pp.1003-1013). An International Expert Guide-Second Edition. Springer Nature Switzerland AG 2026.
61. Papendieck C.M. (2026). Lymphoedema in Paediatrics. VAS European Book on Angiology/Vascular Medicine, M. Catalano et al.(eds), Chapter 90 (pp.1027-1032). An International Expert Guide-Second Edition. Springer Nature Switzerland AG 2026.

62. Dung H.Nguyen, et al.(2021). Nanofibrillar Collagen Scaffold Enhances Edema Reduction and Formation of New Lymphatic Collectors after Lymphedema Surgery. *PRS Journal* 2021:148 (6), 1-12.

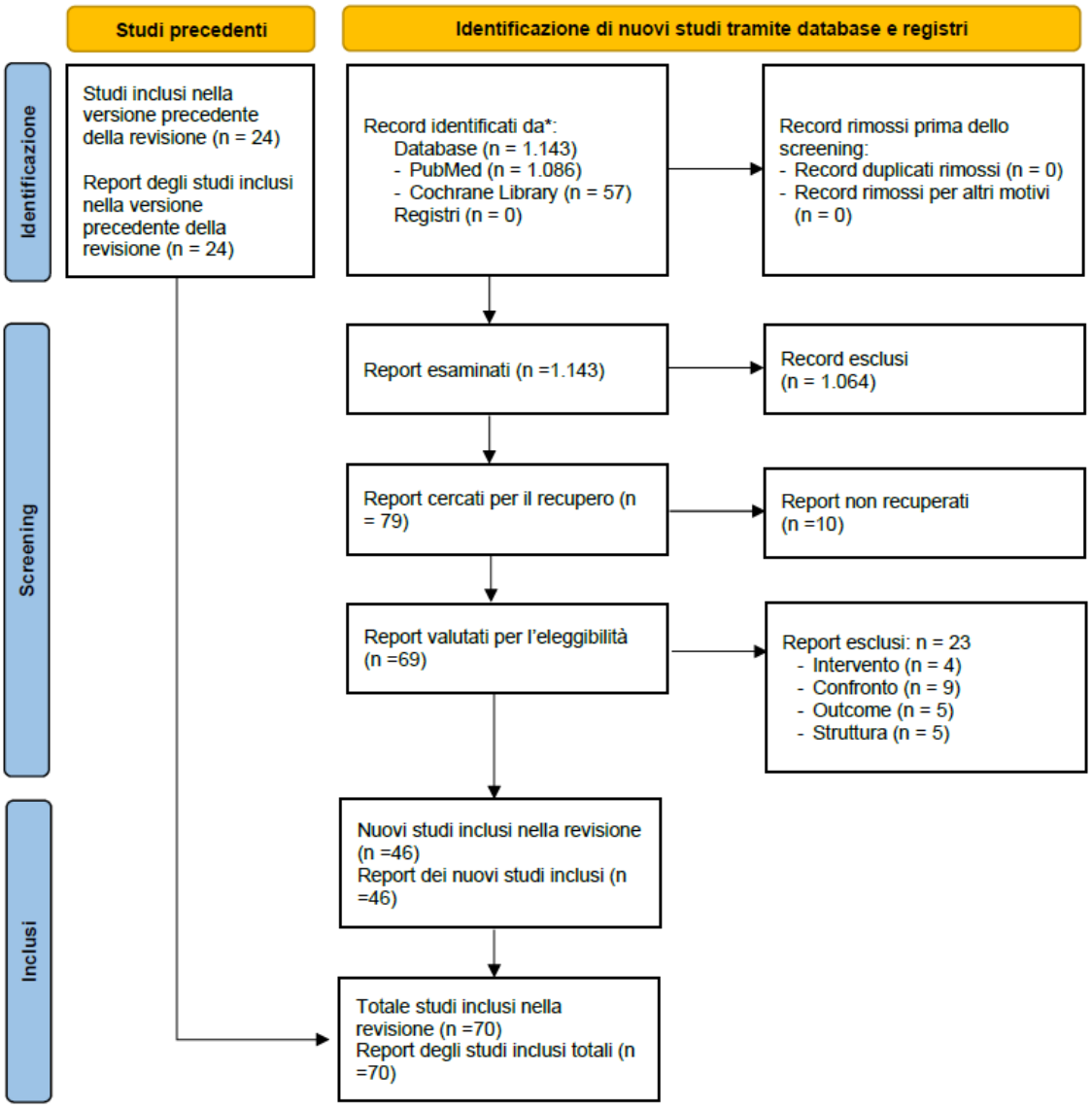
APPENDICE 1: Strategie di ricerca della letteratura e PRISMA Flow Diagram

CAPITOLO 1. TUMORI VASCOLARI

Emangiomi infantili

	PubMed, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	infantile hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	1.663
#2	"Hemangioma, Capillary"[Mesh] AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	549
#3	"Hemangioma, capillary infantile" [Supplementary Concept] AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	3
#4	(infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas)) AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	984
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1.773
#6	#5 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	1.086

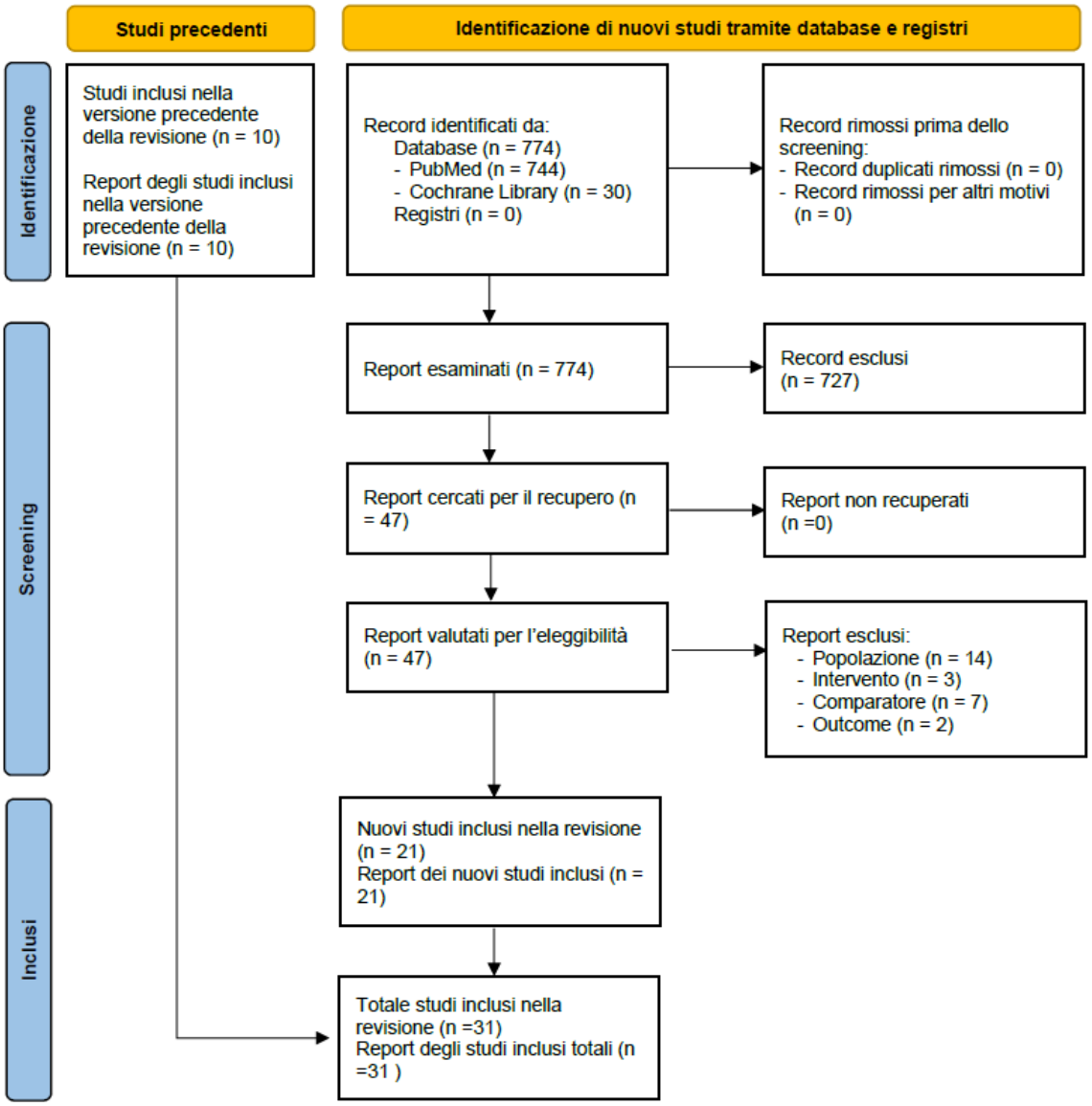
	Cochrane Library, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Hemangioma, Capillary] explode all trees	54
#2	(infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas))	193
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	57


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 24)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 24)
Record identificati da*:
Database (n = 1.143)
- PubMed (n = 1.086)
- Cochrane Library (n = 57)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n =1.143)
Record esclusi (n = 1.064)
Report cercati per il recupero (n = 79)
Report non recuperati (n =10)
Report valutati per l'eleggibilità (n =69)
Report esclusi: n = 23
- Intervento (n = 4)
- Confronto (n = 9)
- Outcome (n = 5)
- Struttura (n = 5)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n =46)
Report dei nuovi studi inclusi (n =46)
Totale studi inclusi nella revisione (n =70)
Report degli studi inclusi totali (n =70)

Emangiomi congeniti

	PubMed, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	congenital hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	502
#2	kaposiform hemangioendothelioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	184
#3	tufted angioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	42
#4	rapidly involuting congenital hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	34
#5	noninvoluting congenital hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	28
#6	non-involuting congenital hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	17
#7	non involuting congenital hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	20
#8	partially involuting congenital hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	16
#9	("Neoplasms, Vascular Tissue"[Mesh]) AND (severe thrombocytopenia) AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	41
#10	suspected infantile hemangioma AND "2020/03/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	37
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	744

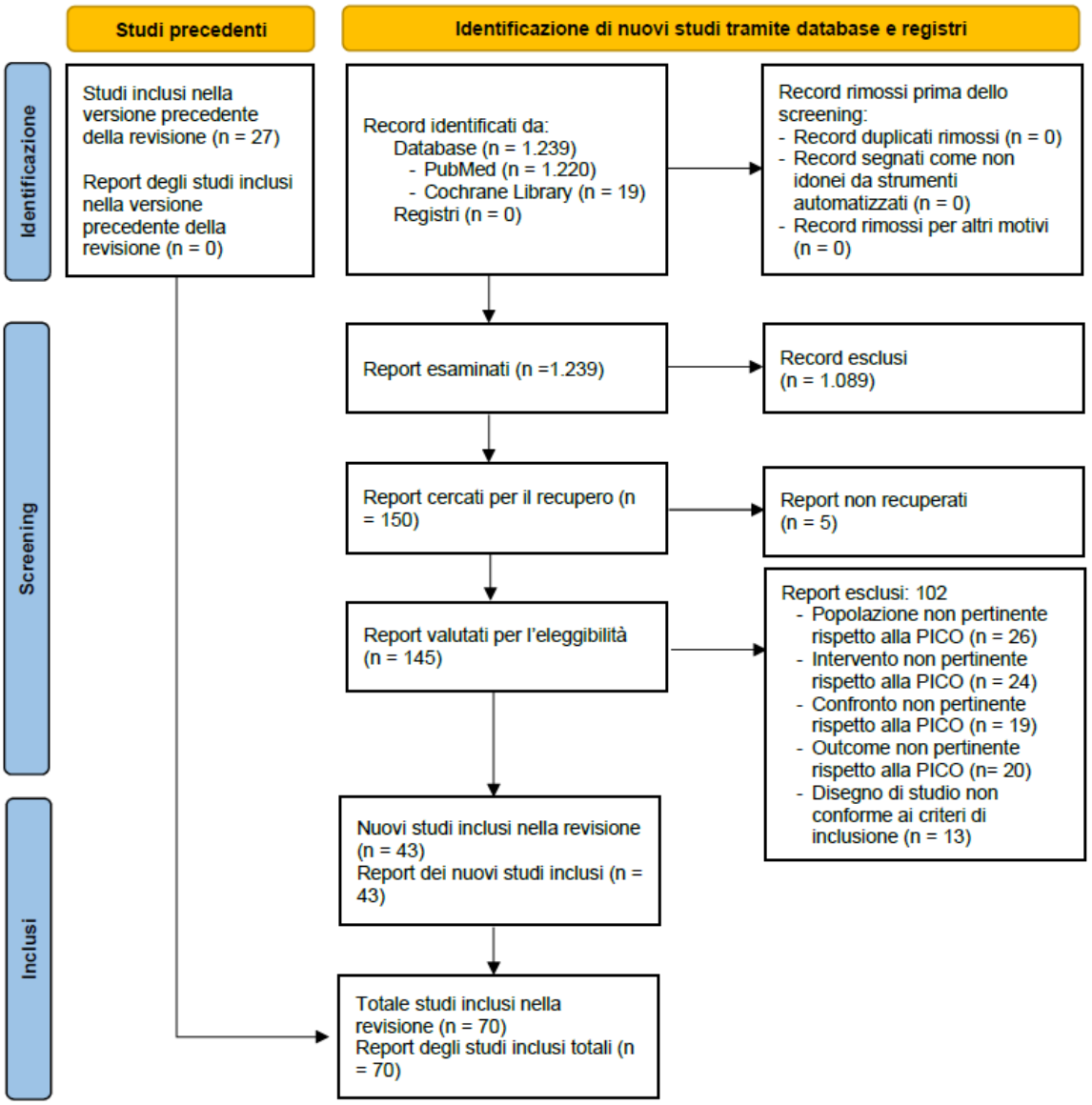
	Cochrane Library, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	congenital hemangioma (Word variations have been searched)	72
#2	kaposiform hemangioendothelioma (Word variations have been searched)	18
#3	tufted angioma (Word variations have been searched)	3
#4	rapidly involuting congenital hemangioma (Word variations have been searched)	1
#5	(noninvoluting OR non-involuting OR non involuting) AND congenital hemangioma (Word variations have been searched)	1
#6	partially involuting congenital hemangioma (Word variations have been searched)	1
#7	MeSH descriptor: [Neoplasms, Vascular Tissue] explode all trees	573
#8	severe thrombocytopenia (Word variations have been searched)	3.147
#9	#7 AND #8	5
#10	suspected infantile hemangioma (Word variations have been searched)	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	30


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 10)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 10)
Record identificati da:
Database (n = 774)
- PubMed (n = 744)
- Cochrane Library (n = 30)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 774)
Record esclusi (n = 727)
Report cercati per il recupero (n = 47)
Report non recuperati (n =0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 47)
Report esclusi:
- Popolazione (n = 14)
- Intervento (n = 3)
- Comparatore (n = 7)
- Outcome (n = 2)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 21)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 21)
Totale studi inclusi nella revisione (n =31)
Report degli studi inclusi totali (n =31)

Imaging dei tumori vascolari

	PubMed, **30/11/2025**	
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	vascular tumor AND imaging AND (child* OR pediatric) AND "2020/03/12"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	1.220

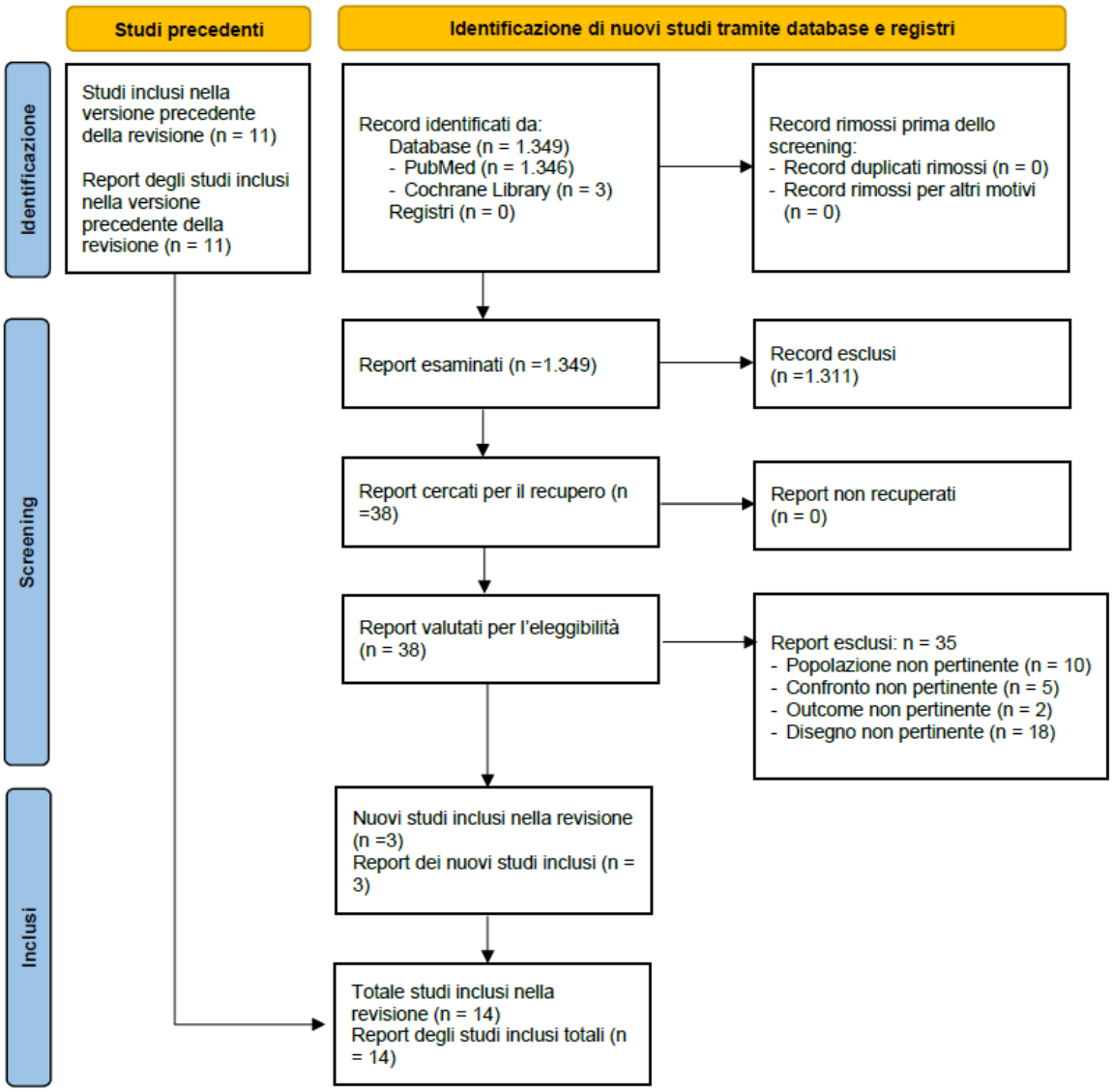
	Cochrane Library, **30/11/2025**	
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	(vascular tumor AND imaging AND (child* OR pediatric)):ti,ab with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	19



Emangiomi infantili - Istologia

	PubMed, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	(infantile hemangioma OR "Hemangioma, Capillary"[Mesh] OR "Hemangioma, capillary infantile" [Supplementary Concept] OR (infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas)) OR congenital hemangioma OR congenital haemangioma OR hemangioendothelioma OR haemangioendothelioma OR angiosarcoma OR tufted angioma OR rapidly involuting congenital hemangioma OR noninvoluting congenital hemangioma OR non-involuting congenital hemangioma OR non involuting congenital hemangioma OR partially involuting congenital hemangioma OR vascular tumor) AND "2020/05/16"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	37.995
#2	(histopathologic OR histopathological OR histopathology OR immunohistochemical expression) AND "2020/05/16"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	965.161
#3	(differential diagnosis) AND "2020/05/16"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	65.822
#4	#1 AND #2 AND #3	1.346

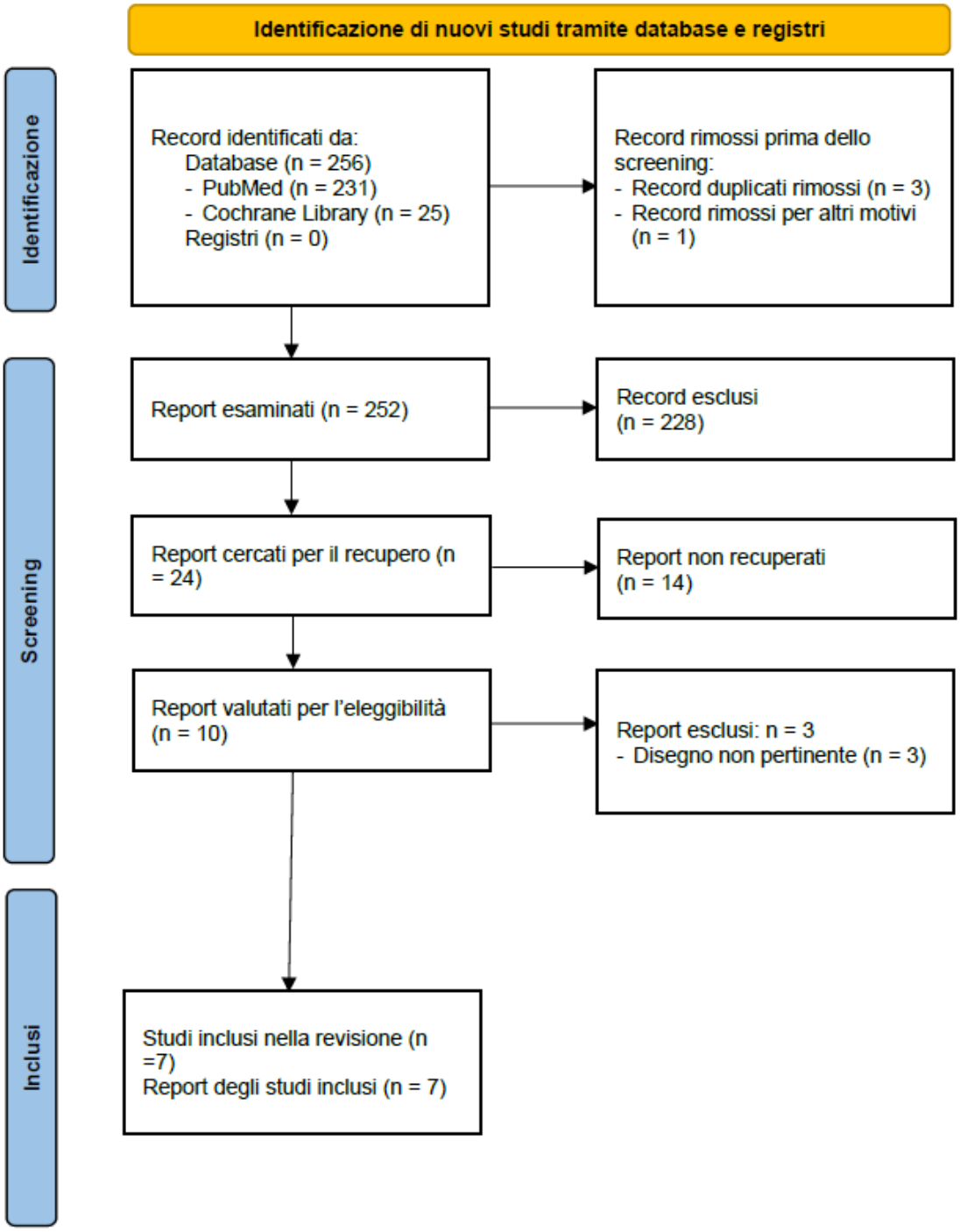
	Cochrane Library, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	((infantile hemangioma OR (infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas)) OR congenital hemangioma OR congenital haemangioma OR hemangioendothelioma OR haemangioendothelioma OR angiosarcoma OR tufted angioma OR rapidly involuting congenital hemangioma OR noninvoluting congenital hemangioma OR "non-involuting congenital hemangioma" OR "non involuting congenital hemangioma" OR partially involuting congenital hemangioma OR vascular tumor)):ti,ab (Word variations have been searched)	3.599
#2	((histopathologic OR histopathological OR histopathology OR immunohistochemical expression)):ti,ab (Word variations have been searched)	8.136
#3	(differential diagnosis):ti,ab (Word variations have been searched)	5.583
#4	#1 AND #2 AND #3 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	3


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 11)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 11)
Record identificati da:
Database (n = 1.349)
- PubMed (n = 1.346)
- Cochrane Library (n = 3)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n =1.349)
Record esclusi (n =1.311)
Report cercati per il recupero (n =38)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 38)
Report esclusi: n = 35
- Popolazione non pertinente (n = 10)
- Confronto non pertinente (n = 5)
- Outcome non pertinente (n = 2)
- Disegno non pertinente (n = 18)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n =3)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 3)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 14)
Report degli studi inclusi totali (n = 14)

Negli emangiomi ulcerati (P) il trattamento mediante Dye Laser Pulsato (I) è più efficace rispetto alla terapia medica con Propranololo (C) allo scopo di accelerare la guarigione dell'area ulcerata (O)? (NUOVA PICO)

	PubMed, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	(infantile hemangioma[tiab] OR "Hemangioma, Capillary"[Mesh] OR "Hemangioma, capillary infantile" [Supplementary Concept] OR hemangioma*[tiab] OR haemangioma*[tiab]) AND ("Ulcer"[Mesh] OR ulcer*[tiab])	697
#2	"Laser Therapy"[Mesh] OR "Lasers, Dye"[Mesh] OR "pulsed dye laser"[tiab] OR PDL[tiab]	77.507
#3	"Propranolol"[Mesh] OR propranolol[tiab]	47.509
#4	#1 AND #2	78
#5	#1 AND #3	174
#6	#4 OR #5	231

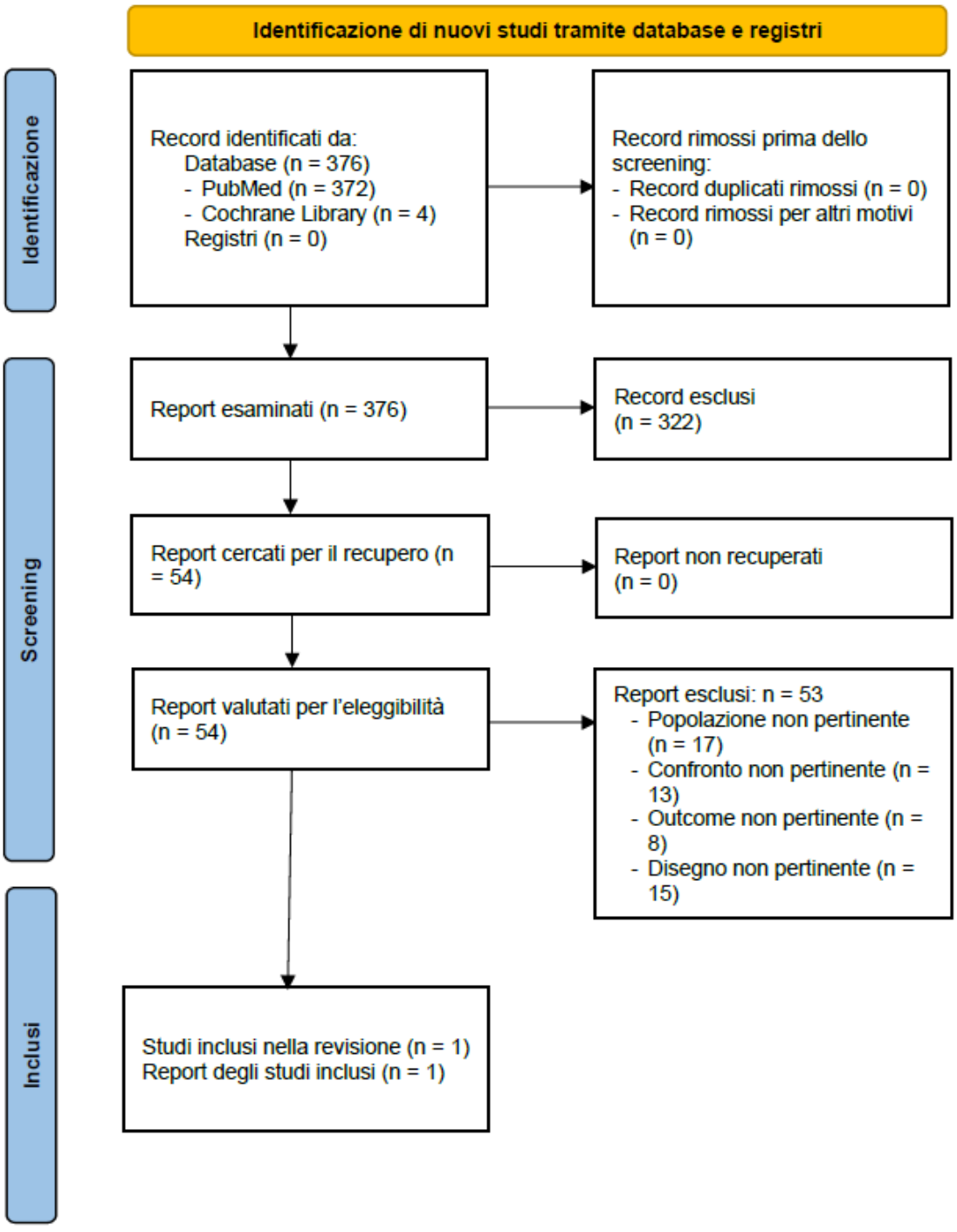
	Cochrane Library, 30/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Hemangioma, Capillary] explode all trees	54
#2	infantile hemangioma:ti,ab OR hemangioma*:ti,ab OR haemangioma*:ti,ab (Word variations have been searched)	401
#3	MeSH descriptor: [Ulcer] explode all trees	1.809
#4	ulcer*:ti,ab (Word variations have been searched)	30.581
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	39
#6	MeSH descriptor: [Laser Therapy] explode all trees	6.180
#7	MeSH descriptor: [Lasers, Dye] explode all trees	134
#8	"pulsed dye laser":ti,ab	432
#9	#6 OR #7 OR #8	6.468
#10	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	3.440
#11	propranolol:ti,ab (Word variations have been searched)	4.977
#12	#10 OR #11	5.351
#13	#5 AND #9	5
#14	#5 AND #12	21
#15	#13 OR #14	25


Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 256)
- PubMed (n = 231)
- Cochrane Library (n = 25)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 3)
- Record rimossi per altri motivi (n = 1)
Screening
Report esaminati (n = 252)
Record esclusi (n = 228)
Report cercati per il recupero (n = 24)
Report non recuperati (n = 14)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 10)
Report esclusi: n = 3
- Disegno non pertinente (n = 3)
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n =7)
Report degli studi inclusi (n = 7)

In un paziente con sospetto Emangioendotelioma Kaposiforme/Tufted Emangioma è sempre necessaria un'indagine istologica/molecolare oltre alla sola valutazione clinico-strumentale al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico? (NUOVA PICO)

	PubMed, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Kaposiform Hemangioendothelioma" [Supplementary Concept] OR "Tufted angioma" [Supplementary Concept] OR "Kasabach-Merritt Syndrome"[Mesh] OR "kaposiform hemangioendothelioma"[tiab] OR "kaposiform haemangioendothelioma"[tiab] OR KHE[tiab] OR "tufted angioma"[tiab] OR "kasabach-merritt"[tiab]	1.379
#2	"Biopsy"[Mesh] OR biopsy*[tiab] OR "Histology"[Mesh] OR histolog*[tiab] OR patholog*[tiab] OR "Immunohistochemistry"[Mesh] OR immunohisto*[tiab] OR "Genetic Testing"[Mesh] OR "Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh] OR molecular*[tiab] OR mutation*[tiab] OR GNA14[tiab] OR GNAQ[tiab] OR GNA11[tiab]	5.402.035
#3	#1 AND #2 AND (english[Filter])	372

	Cochrane Library, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Kasabach-Merritt Syndrome] explode all trees	11
#2	"kaposiform hemangioendothelioma":ti,ab OR "kaposiform haemangioendothelioma":ti,ab OR KHE:ti,ab OR "tufted angioma":ti,ab OR "kasabach-merritt":ti,ab	28
#3	#1 OR #2	28
#4	MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	7.992
#5	MeSH descriptor: [Histology] explode all trees	1.833
#6	MeSH descriptor: [Immunohistochemistry] explode all trees	5.391
#7	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	847
#8	MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees	175
#9	biopsy*:ti,ab OR histolog*:ti,ab OR patholog*:ti,ab OR immunohisto*:ti,ab OR molecular*:ti,ab OR mutation*:ti,ab OR GNA14:ti,ab OR GNAQ:ti,ab OR GNA11:ti,ab	126.045
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	133.274
#11	#3 AND #10 in Cochrane Reviews and Trials	4

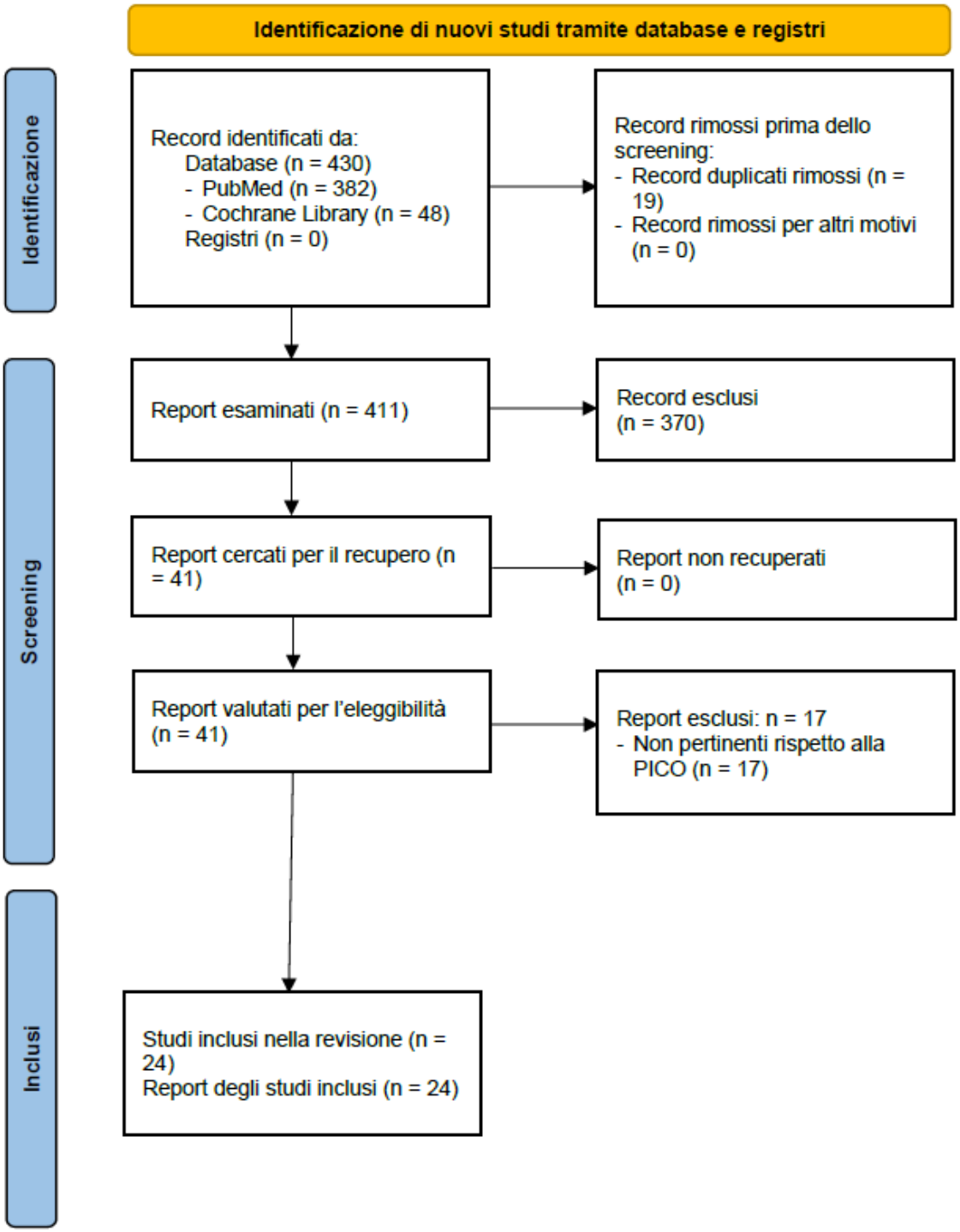

Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 376)
- PubMed (n = 372)
- Cochrane Library (n = 4)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Screening
Report esaminati (n = 376)
Record esclusi (n = 322)
Report cercati per il recupero (n = 54)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 54)
Report esclusi: n = 53
- Popolazione non pertinente (n = 17)
- Confronto non pertinente (n = 13)
- Outcome non pertinente (n = 8)
- Disegno non pertinente (n = 15)
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n = 1)
Report degli studi inclusi (n = 1)

Nei lattanti con emangioma infantile che sviluppano broncospasmo durante terapia sistemica con propranololo, quale trattamento alternativo è raccomandato per ottenere la regressione dell'emangioma: atenololo o corticosteroidi sistemici? (NUOVA PICO)

	PubMed, 02/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Hemangioma, Capillary"[Mesh] OR "Hemangioma, capillary infantile"[Supplementary Concept] OR hemangioma*[tiab] OR haemangioma*[tiab] OR "infantile hemangioma"[tiab]	30.146
#2	"Propranolol"[Mesh] OR propranolol[tiab]	47.512
#3	"Bronchial Spasm"[Mesh] OR "Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh] OR bronchospas*[tiab] OR wheez*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchitis[tiab] OR asthma[tiab] OR "respiratory complication*"[tiab] OR "respiratory adverse event*"[tiab]	319.515
#4	"Atenolol"[Mesh] OR atenolol[tiab]	8.877
#5	"Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR corticosteroid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR prednison*[tiab] OR prednisolon*[tiab]	677.004
#6	#1 AND #2 AND #3	82
#7	#1 AND #4 AND #2	53
#8	#1 AND #5 AND #2	295
#9	#6 OR #7 OR #8 AND (english[Filter])	382

	Cochrane Library, 02/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Hemangioma, Capillary] explode all trees	54
#2	"infantile hemangioma":ti,ab OR hemangioma*:ti,ab OR haemangioma*:ti,ab (Word variations have been searched)	401
#3	#1 OR #2	415
#4	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	3.440
#5	propranolol:ti,ab (Word variations have been searched)	4.977
#6	#4 OR #5	5.351
#7	MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees	438
#8	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	14.779
#9	MeSH descriptor: [Respiratory Sounds] explode all trees	82
#10	bronchospas*:ti,ab OR wheez*:ti,ab OR asthma:ti,ab OR "respiratory complication":ti,ab OR "respiratory adverse event":ti,ab OR "respiratory complications":ti,ab OR "respiratory adverse events":ti,ab (Word variations have been searched)	37.378
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	39.667
#12	MeSH descriptor: [Atenolol] explode all trees	2.033
#13	atenolol:ti,ab (Word variations have been searched)	3.005
#14	#12 OR #13	3.204
#15	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	19.228
#16	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	6.020
#17	corticosteroid*:ti,ab OR steroid*:ti,ab OR prednison*:ti,ab OR prednisolon*:ti,ab (Word variations have been searched)	63.699

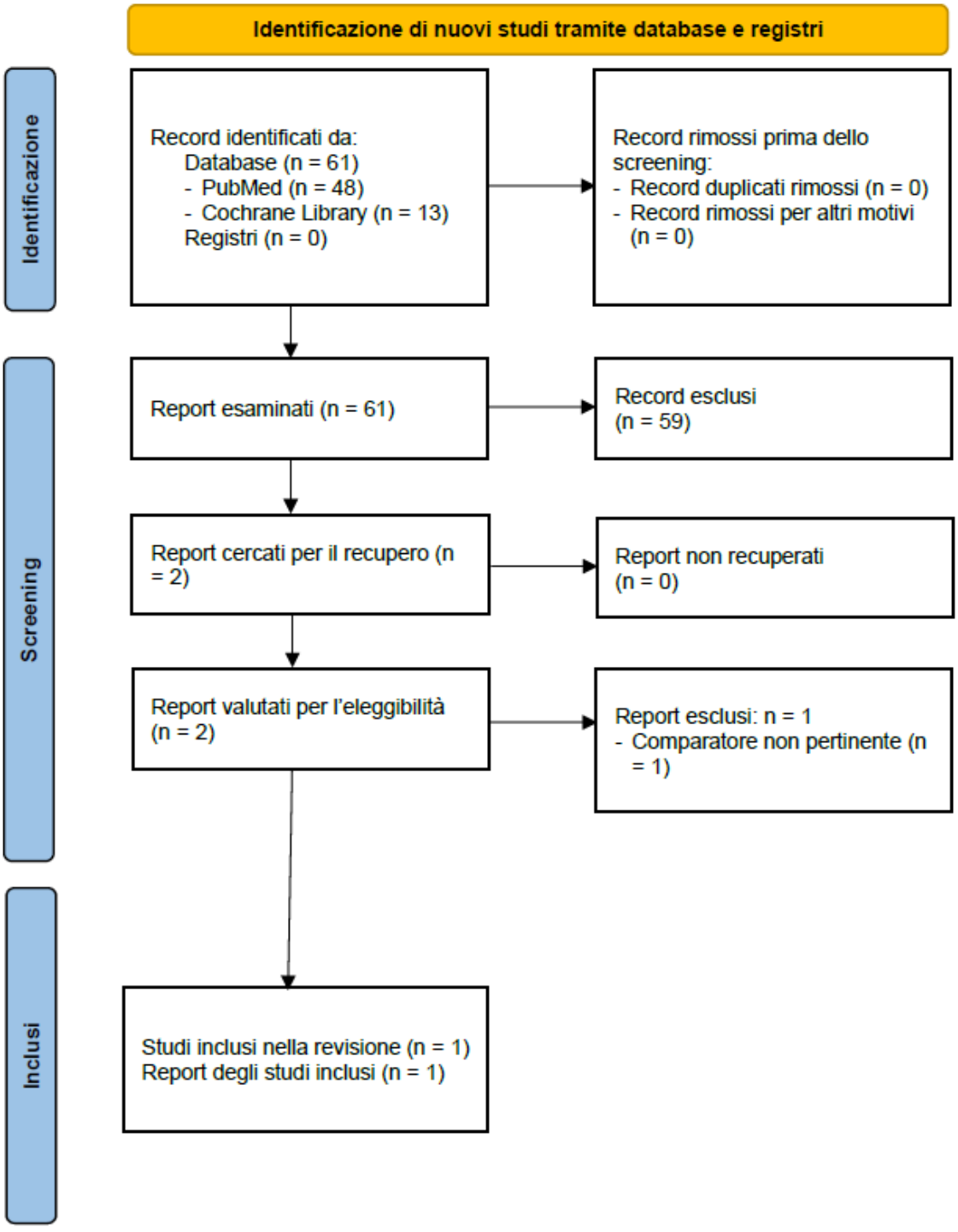
#18	#15 OR #16 OR #17	74.822
#19	#3 AND #6 AND #11	10
#20	#3 AND #6 AND #14	12
#21	#3 AND #6 AND #18	31
#22	#19 OR #20 OR #21 in Cochrane Reviews and Trials	48



Nei bambini con emangioma infantile ulcerato per cui è indicato propranololo (P), la somministrazione di una dose ridotta (I) rispetto alla dose standard (C), oltre alle medicazioni avanzate, migliora o accelera la guarigione dell'ulcera? (NUOVA PICO)

	PubMed, 02/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Hemangioma, Capillary"[Mesh] OR "Hemangioma, capillary infantile"[Supplementary Concept] OR hemangioma*[tiab] OR haemangioma*[tiab] OR "infantile hemangioma"[tiab]	30.146
#2	"Ulcer"[Mesh] OR ulcer*[tiab]	268.765
#3	#1 AND #2	697
#4	"Propranolol"[Mesh] OR propranolol[tiab]	47.513
#5	dose[tiab] OR doses[tiab] OR dosing[tiab] OR dosage[tiab] OR "down titrat*"[tiab] OR "Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh] OR mg/kg[tiab]	2.266.548
#6	#3 AND #4 AND #5 AND (english[Filter])	48

	Cochrane Library, 02/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Hemangioma, Capillary] explode all trees	54
#2	"infantile hemangioma":ti,ab OR hemangioma*:ti,ab OR haemangioma*:ti,ab (Word variations have been searched)	401
#3	#1 OR #2	415
#4	MeSH descriptor: [Ulcer] explode all trees	1.810
#5	ulcer*:ti,ab (Word variations have been searched)	30.581
#6	#4 OR #5	30.688
#7	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	3.440
#8	propranolol:ti,ab (Word variations have been searched)	4.977
#9	#7 OR #8	5.351
#10	MeSH descriptor: [Dose-Response Relationship, Drug] explode all trees	36.603
#11	dose:ti,ab OR doses:ti,ab OR dosing:ti,ab OR dosage:ti,ab OR "down titration":ti,ab OR "mg kg":ti,ab (Word variations have been searched)	440.335
#12	#10 OR #11	449.130
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12 in Cochrane Reviews and Trials	13


Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 61)
- PubMed (n = 48)
- Cochrane Library (n = 13)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Screening
Report esaminati (n = 61)
Record esclusi (n = 59)
Report cercati per il recupero (n = 2)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 2)
Report esclusi: n = 1
- Comparatore non pertinente (n = 1)
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n = 1)
Report degli studi inclusi (n = 1)

EMANGIOMI CONGENITI

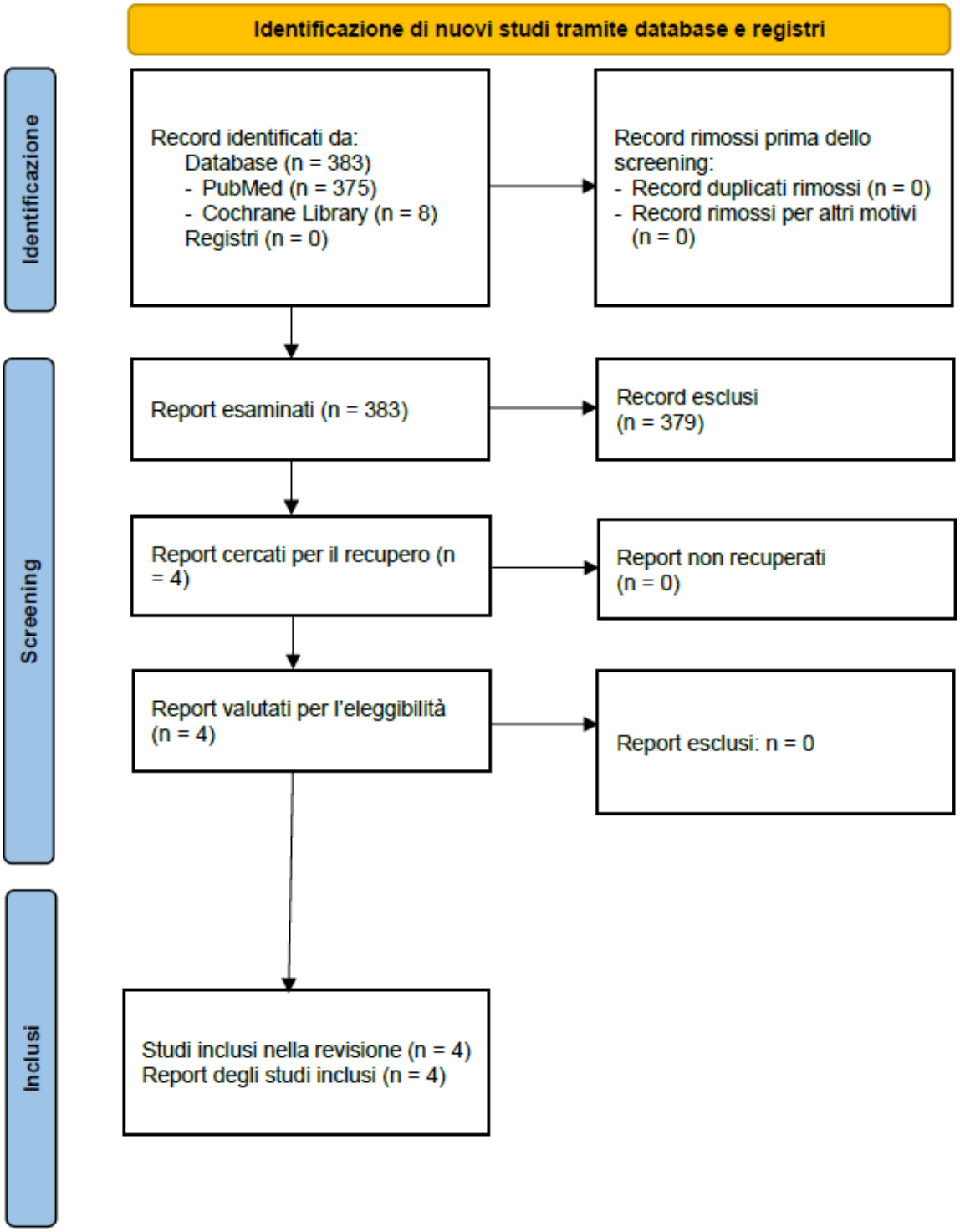
QUESITO 4 (NUOVA PICO)

Nei pazienti pediatrici con Kaposiform Hemangioendothelioma (KHE), la localizzazione profonda del tumore, rispetto a una localizzazione superficiale, è associata a una prognosi più sfavorevole o a un rischio maggiore di sviluppare Kasabach-Merritt Phenomenon (KMP)?

	PubMed, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Kaposiform Hemangioendothelioma"[Supplementary Concept] OR "Kasabach-Merritt Syndrome"[Mesh] OR "kasabach-merritt"[tiab] OR "kaposiform hemangioendothelioma"[tiab] OR "kaposiform haemangioendothelioma"[tiab] OR KHE[tiab]	1.236
#2	deep[tiab] OR deep-seated[tiab] OR visceral[tiab] OR retroperitoneal[tiab] OR intrathoracic[tiab] OR intramuscular[tiab] OR mediastinal[tiab] OR infiltrating[tiab] OR infiltrative[tiab] OR extensive[tiab] OR superficial[tiab] OR cutaneous[tiab] OR subcutaneous[tiab] OR "Soft Tissue Neoplasms"[Mesh] OR "Retroperitoneal Neoplasms"[Mesh] OR "Thoracic Neoplasms"[Mesh] OR "Skin Neoplasms"[Mesh]	6.396.072
#3	"Kasabach-Merritt Syndrome"[Mesh] OR "kasabach-merritt"[tiab] OR KMP[tiab] OR prognos*[tiab] OR outcome*[tiab] OR mortalit*[tiab] OR morbidit*[tiab] OR severity[tiab] OR complication*[tiab] OR survival[tiab]	2.074.446
#4	#1 AND #2 AND #3 AND (english[Filter])	375

	Cochrane Library, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Kasabach-Merritt Syndrome] explode all trees	11
#2	"kaposiform hemangioendothelioma":ti,ab OR "kaposiform haemangioendothelioma":ti,ab OR KHE:ti,ab OR "kasabach-merritt":ti,ab OR hemangioendothelioma*:ti,ab OR haemangioendothelioma*:ti,ab OR haemangioendothelioma*:ti,ab (Word variations have been searched)	42
#3	#1 OR #2	42
#4	deep:ti,ab OR deep-seated:ti,ab OR visceral:ti,ab OR retroperitoneal:ti,ab OR intrathoracic:ti,ab OR intramuscular:ti,ab OR mediastinal:ti,ab OR infiltrating:ti,ab OR infiltrative:ti,ab OR extensive:ti,ab OR superficial:ti,ab OR cutaneous:ti,ab OR subcutaneous:ti,ab (Word variations have been searched)	165.707
#5	MeSH descriptor: [Soft Tissue Neoplasms] explode all trees	339
#6	MeSH descriptor: [Retroperitoneal Neoplasms] explode all trees	61
#7	MeSH descriptor: [Thoracic Neoplasms] explode all trees	13.156
#8	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	4.144
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	180.537
#10	MeSH descriptor: [Kasabach-Merritt Syndrome] explode all trees	11
#11	"kasabach-merritt":ti,ab OR KMP:ti,ab OR prognos*:ti,ab OR outcome*:ti,ab OR mortalit*:ti,ab OR morbidit*:ti,ab OR severity:ti,ab OR complication*:ti,ab OR survival:ti,ab (Word variations have been searched)	1.116.063
#12	#10 OR #11	1.116.064

#13	#3 AND #9 AND #12 in Cochrane Reviews and Trials	8

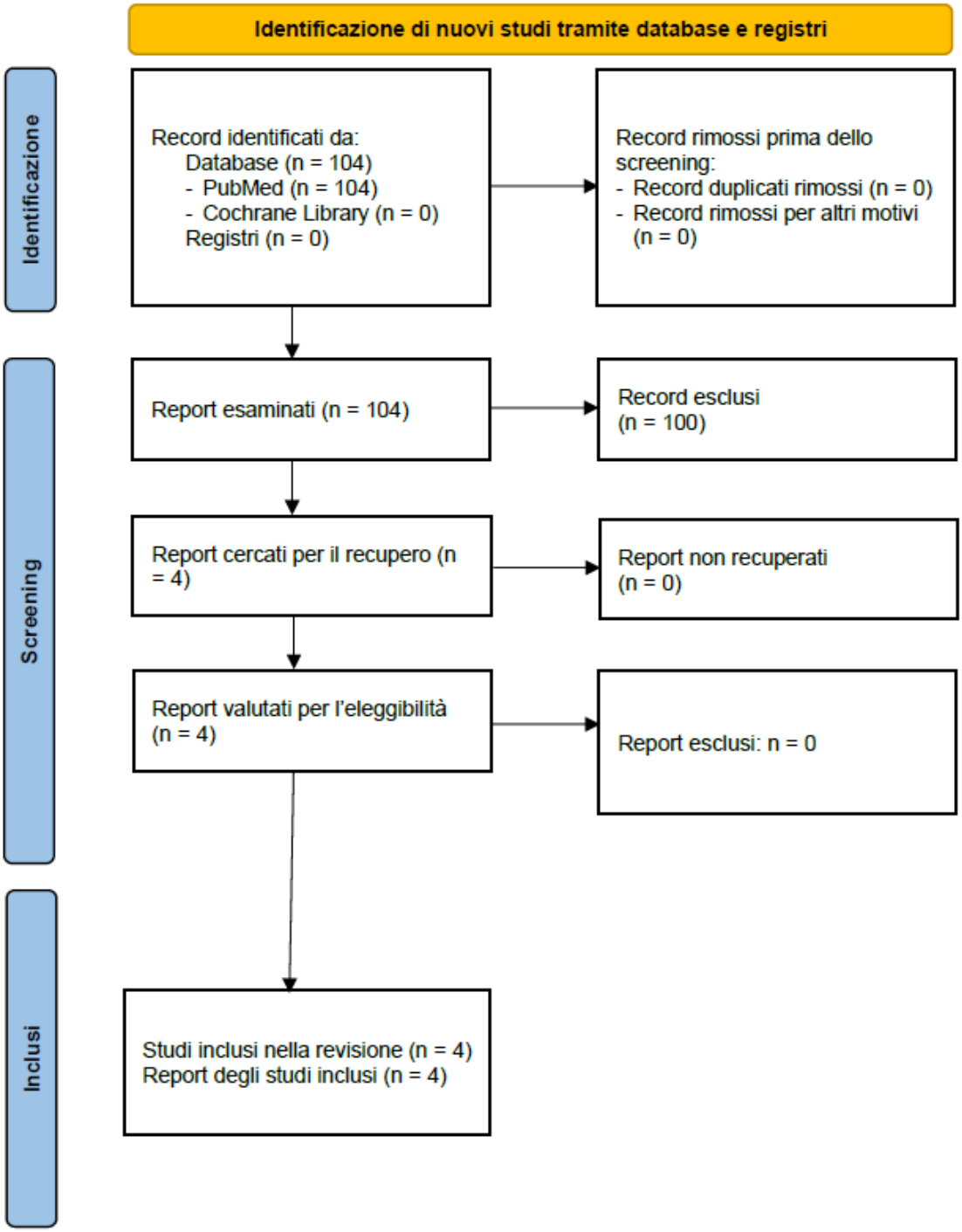


QUESITO 5

Nei pazienti con Kaposiform Hemangioendothelioma (KHE) inoperabile, la sclero-embolizzazione, rispetto alla sola terapia medica sistemica, è più efficace nel ridurre la massa tumorale e nel controllare la coagulopatia (Kasabach-Merritt Phenomenon)?

	PubMed, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Kaposiform Hemangioendothelioma"[Supplementary Concept] OR "kasabach-merritt"[tiab] OR "Kasabach-Merritt Syndrome"[Mesh] OR "kaposiform hemangioendothelioma"[tiab] OR "kaposiform haemangioendothelioma"[tiab] OR KHE[tiab]	1.236
#2	Embolization, Therapeutic [MeSH] OR Sclerotherapy [MeSH] OR emboliz*[tiab] OR embolis*[tiab] OR "embolization"[tiab] OR "embolisation"[tiab] OR "transcatheter"[tiab] OR "endovascular"[tiab] OR sclerotherap*[tiab] OR "scleroembolization"[tiab] OR "sclero-embolization"[tiab] OR "percutaneous sclerotherapy"[tiab]	277.567
#3	#1 AND #2 AND (english[Filter])	104

	Cochrane Library, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Kasabach-Merritt Syndrome] explode all trees	11
#2	"kaposiform hemangioendothelioma":ti,ab OR "kaposiform haemangioendothelioma":ti,ab OR KHE:ti,ab OR "kasabach-merritt":ti,ab	27
#3	#1 OR #2	27
#4	MeSH descriptor: [Embolization, Therapeutic] explode all trees	1.341
#5	MeSH descriptor: [Sclerotherapy] explode all trees	623
#6	emboliz*:ti,ab OR embolis*:ti,ab OR "embolization":ti,ab OR "embolisation":ti,ab OR transcatheter:ti,ab OR endovascular:ti,ab OR sclerotherap*:ti,ab OR "scleroembolization":ti,ab OR "sclero-embolization":ti,ab OR "percutaneous sclerotherapy":ti,ab	19.747
#7	#4 OR #5 OR #6	20.325
#8	#3 AND #7	0

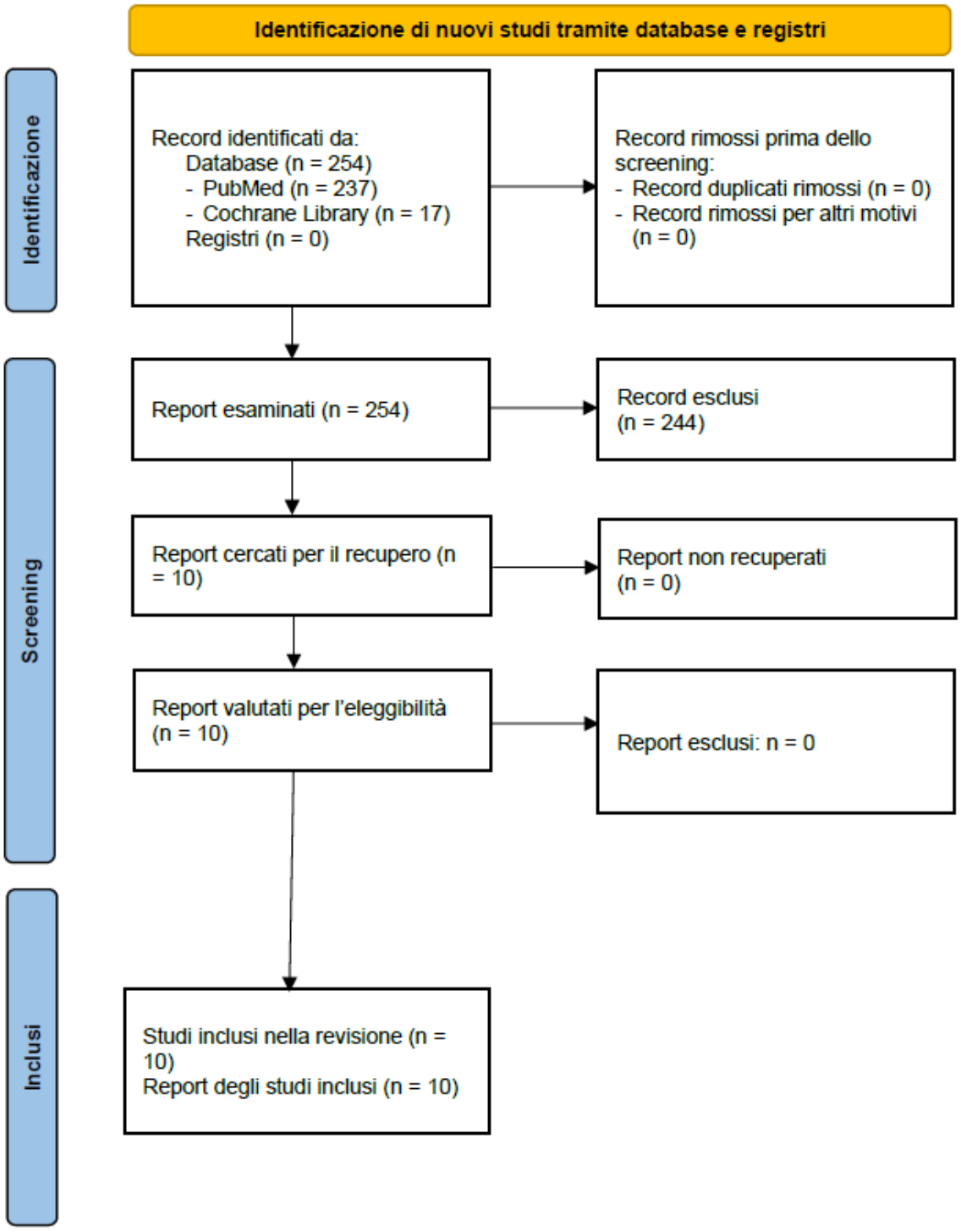

Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 104)
- PubMed (n = 104)
- Cochrane Library (n = 0)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Screening
Report esaminati (n = 104)
Record esclusi (n = 100)
Report cercati per il recupero (n = 4)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 4)
Report esclusi: n = 0
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n = 4)
Report degli studi inclusi (n = 4)

QUESITO 6

Nei pazienti con Kaposiform Hemangioendothelioma complicato da Kasabach-Merritt Phenomenon, il trattamento con sirolimus, con o senza corticosteroidi, rispetto a vincristina, con o senza corticosteroidi, è sufficiente a controllare la coagulopatia e a migliorare l'outcome clinico (qualità di vita e necessità di interventi chirurgici secondari)?

	PubMed, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Kaposiform Hemangioendothelioma"[Supplementary Concept] OR "Kasabach-Merritt Syndrome"[Mesh] OR "kasabach-merritt"[tiab] OR "kaposiform hemangioendothelioma*"[tiab] OR "kaposiform haemangioendothelioma*"[tiab] OR KHE[tiab]	1.247
#2	"Sirolimus"[Mesh] OR sirolimus[tiab] OR rapamycin[tiab] OR "mTOR inhibitor*"[tiab]	60.083
#3	"Vincristine"[Mesh] OR vincristine[tiab] OR Oncovin[tiab]	35.430
#4	#1 AND #2	168
#5	#1 AND #3	118
#6	#4 OR #5 AND (english[Filter])	237

	Cochrane Library, 01/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Kasabach-Merritt Syndrome] explode all trees	11
#2	"kaposiform hemangioendothelioma":ti,ab OR "kaposiform haemangioendothelioma":ti,ab OR KHE:ti,ab OR "kasabach-merritt":ti,ab OR hemangioendothelioma*:ti,ab (Word variations have been searched)	38
#3	#1 OR #2	38
#4	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	3.491
#5	sirolimus:ti,ab OR rapamycin:ti,ab OR "mTOR inhibitor":ti,ab OR "mTOR inhibitors":ti,ab (Word variations have been searched)	4.423
#6	#4 OR #5	5.986
#7	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees	2.757
#8	vincristine:ti,ab OR Oncovin:ti,ab (Word variations have been searched)	3.760
#9	#7 OR #8	4.743
#10	#3 AND #6	15
#11	#3 AND #9	2
#12	#10 OR #11 in Cochrane Reviews and Trials	17

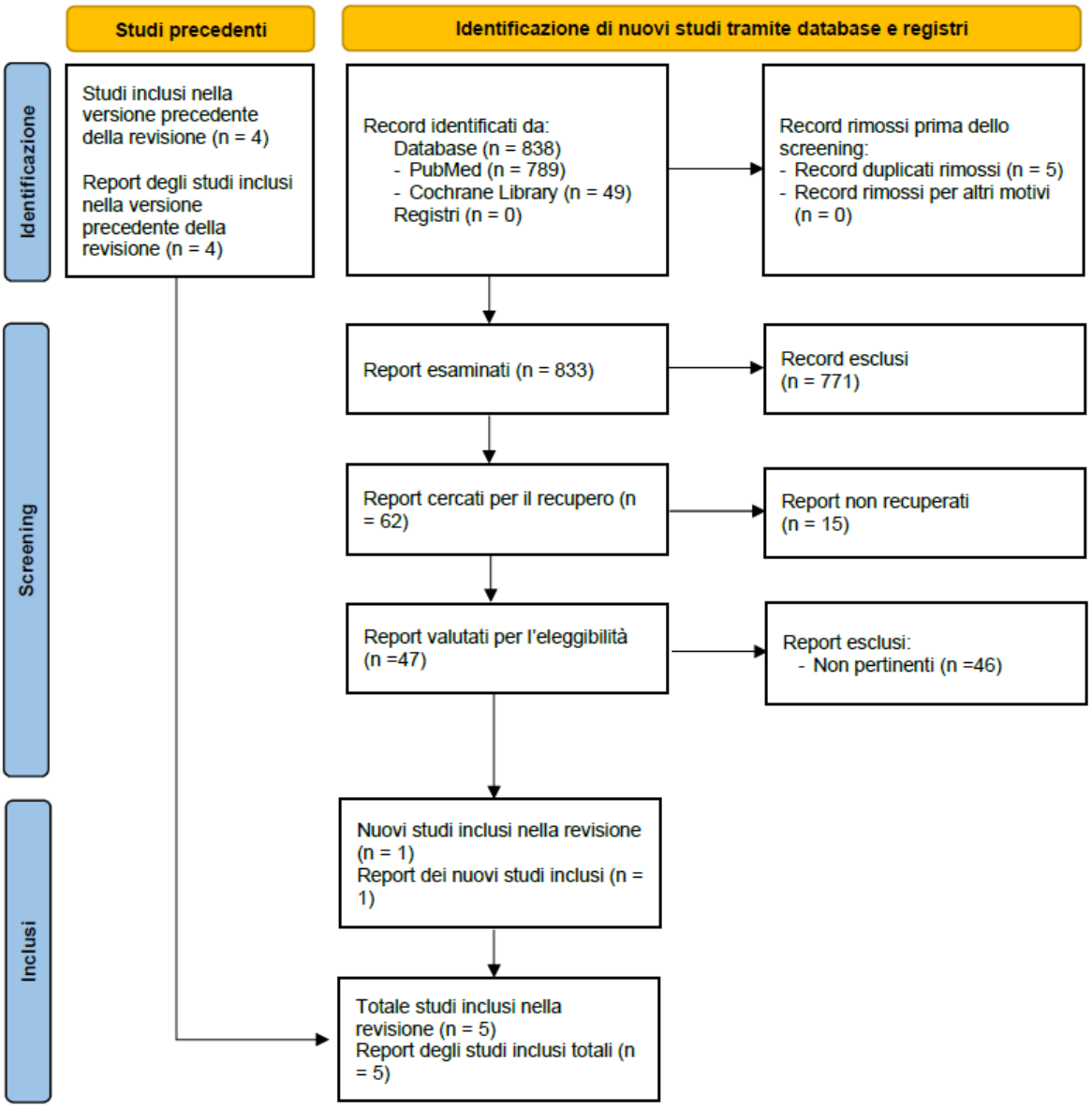

Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 254)
- PubMed (n = 237)
- Cochrane Library (n = 17)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Screening
Report esaminati (n = 254)
Record esclusi (n = 244)
Report cercati per il recupero (n = 10)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 10)
Report esclusi: n = 0
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n = 10)
Report degli studi inclusi (n = 10)

CAPITOLO 2. MALFORMAZIONI CAPILLARI

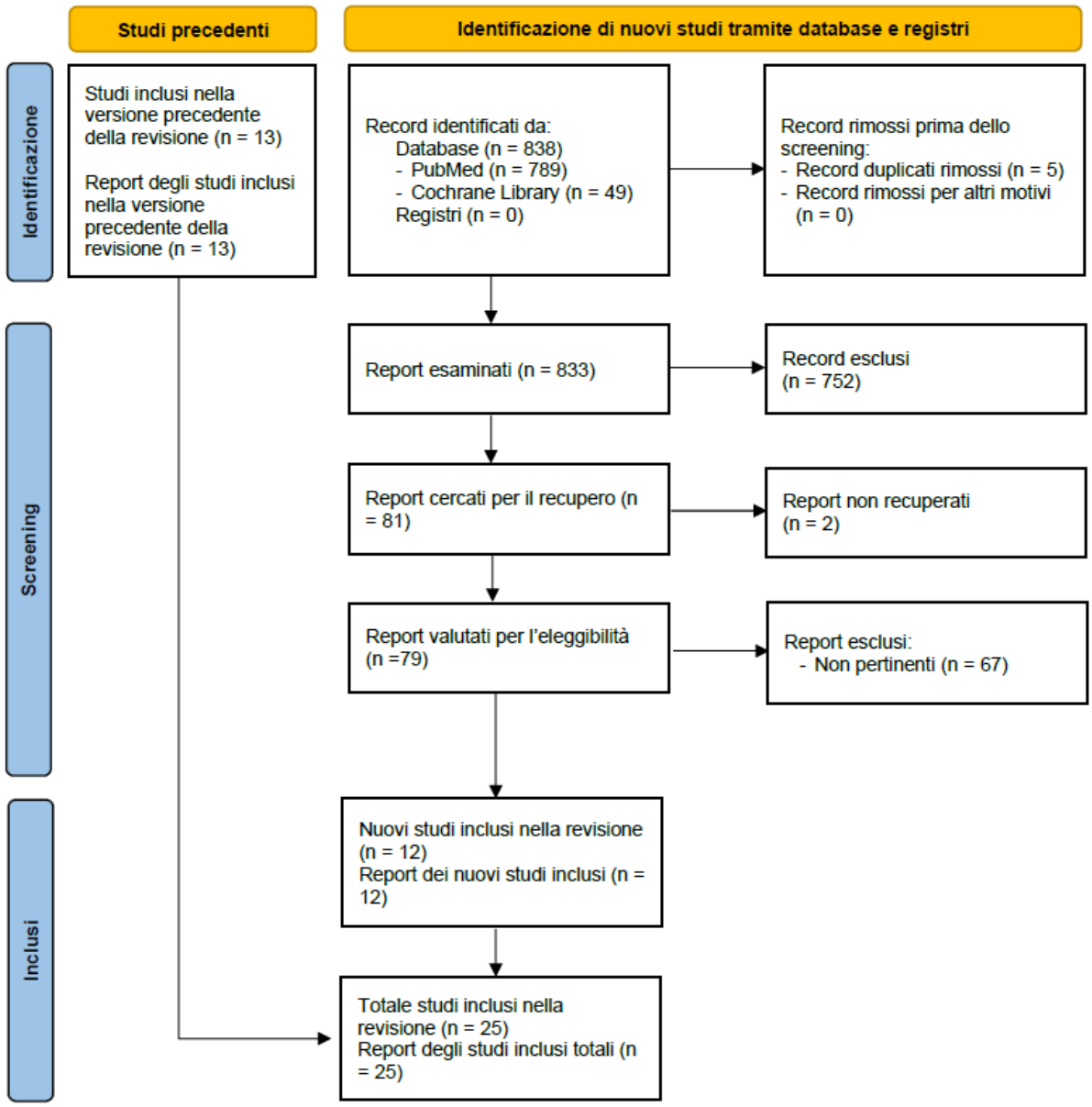
	PubMed, 13/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	("capillary malformations congenital 1"[Supplementary Concept] OR capillary malformation OR capillary malformations OR "port wine stain"[MeSH Terms] OR port wine stain OR port wine stains OR nevus flammeus OR naevus flammeus OR nevus simplex OR naevus simplex OR "salmon patch" OR "salmon patches" OR "stork bite" OR angel kiss OR "capillary stain") AND "2020/08/05"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	789

	Cochrane Library, 13/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Port-Wine Stain] explode all trees	87
#2	capillary malformation:ti,ab OR capillary malformations:ti,ab OR "port wine stain":ti,ab OR "port wine stains":ti,ab OR nevus flammeus:ti,ab OR naevus flammeus:ti,ab OR nevus simplex:ti,ab OR naevus simplex:ti,ab OR "salmon patch":ti,ab OR "salmon patches":ti,ab OR "stork bite":ti,ab OR "angel kiss":ti,ab OR "capillary stain":ti,ab (Word variations have been searched)	179
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Aug 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	49

PRISMA Introduzione e diagnosi



PRISMA Trattamento

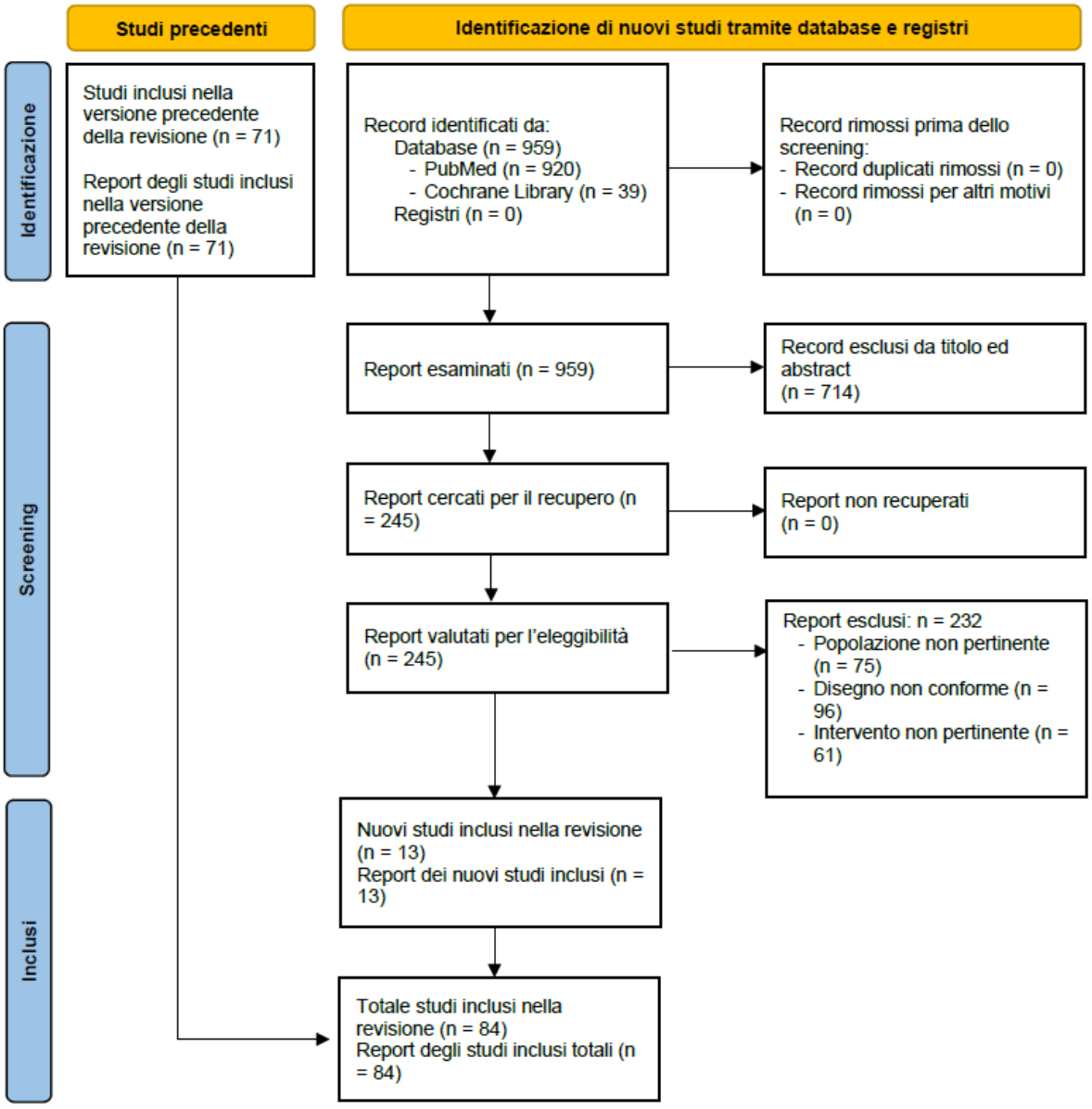


CAPITOLO 3. Malformazioni venose

Malformazioni Venose (testa, collo, tronco)

	PubMed, 08/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	(venous malformations) AND (("2020/03/27"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (english[Filter])	8.749
#2	(head OR cheek OR cheeks OR neck OR eyelid OR eyelids OR lip OR lips OR tongue OR soft palate OR parapharyngeal space OR mouth OR temporal muscle OR masseter muscle OR tongue OR pterygopalatine fossa OR infratemporal fossa) AND (("2020/03/27"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (english[Filter])	352.671
#3	(abdomen OR abdominal OR trunk OR chest OR thorax OR thoracic) AND (("2020/03/27"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (english[Filter])	341.140
#4	#1 AND #2	665
#5	#1 AND #3	1.446
#6	#4 OR #5	2.028
#7	#6 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	920

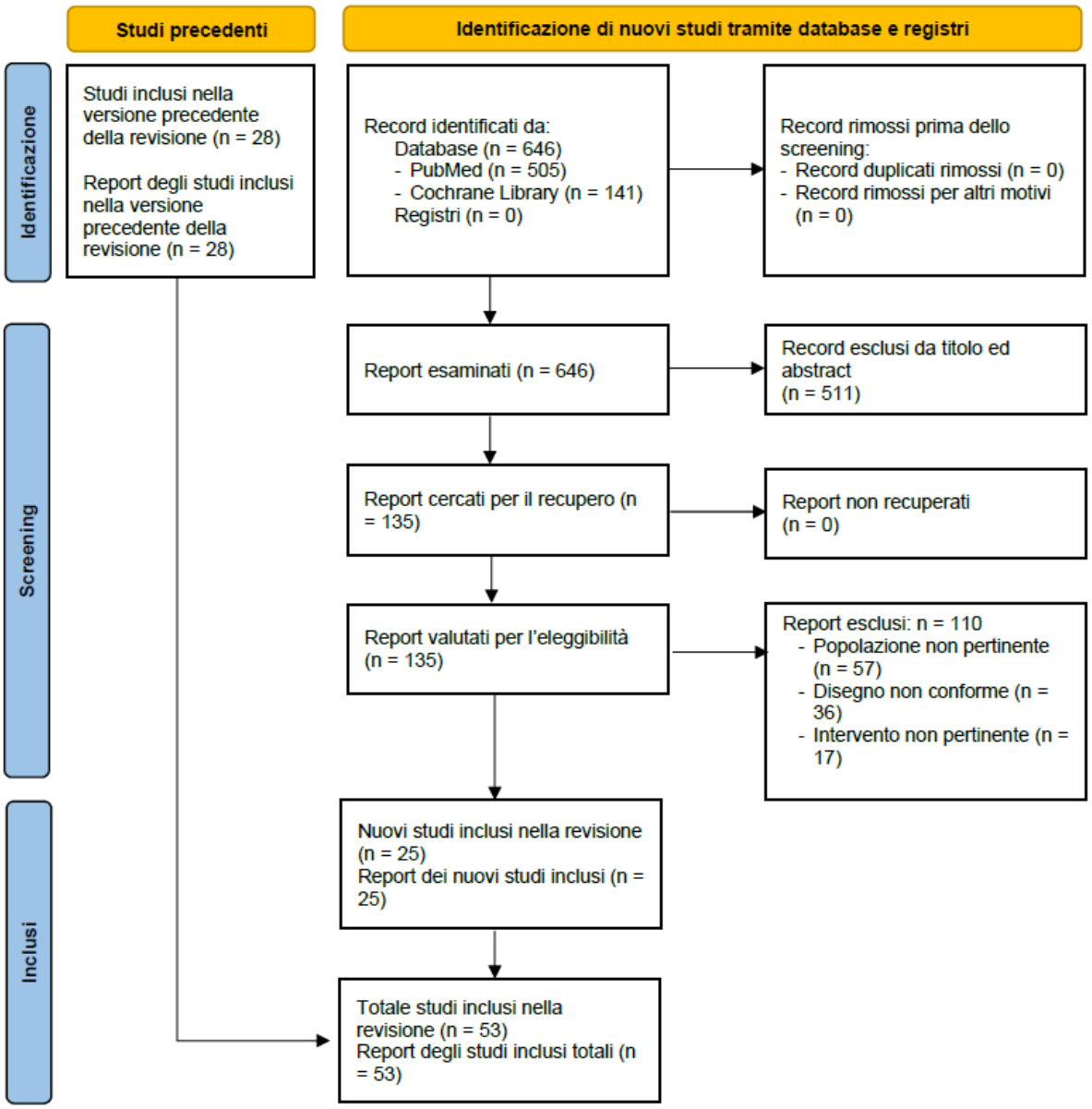
	Cochrane Library, 08/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	venous malformations (Word variations have been searched)	297
#2	head OR cheek OR cheeks OR neck OR eyelid OR eyelids OR lip OR lips OR tongue OR soft palate OR parapharyngeal space OR mouth OR temporal muscle OR masseter muscle OR tongue OR pterygopalatine fossa OR infratemporal fossa (Word variations have been searched)	110.958
#3	abdomen OR abdominal OR trunk OR chest OR thorax OR thoracic (Word variations have been searched)	139.279
#4	#1 AND #2	70
#5	#1 AND #3	62
#6	#4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Nov 2025, in Cochrane Reviews and Trials	39


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 71)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 71)
Record identificati da:
Database (n = 959)
- PubMed (n = 920)
- Cochrane Library (n = 39)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 959)
Record esclusi da titolo ed abstract (n = 714)
Report cercati per il recupero (n = 245)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 245)
Report esclusi: n = 232
- Popolazione non pertinente (n = 75)
- Disegno non conforme (n = 96)
- Intervento non pertinente (n = 61)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 13)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 13)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 84)
Report degli studi inclusi totali (n = 84)

Malformazioni Venose (arti superiori e inferiori)

	PubMed, 08/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	(venous malformations) AND (("2020/04/16"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (english[Filter])	8.621
#2	("Extremities"[Mesh] OR extremity OR extremities OR limb OR limbs OR arm OR arms OR leg OR legs OR hand OR hands OR foot OR feet) AND (("2020/04/16"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (english[Filter])	403.179
#3	#1 AND #2	966
#4	#3 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	505

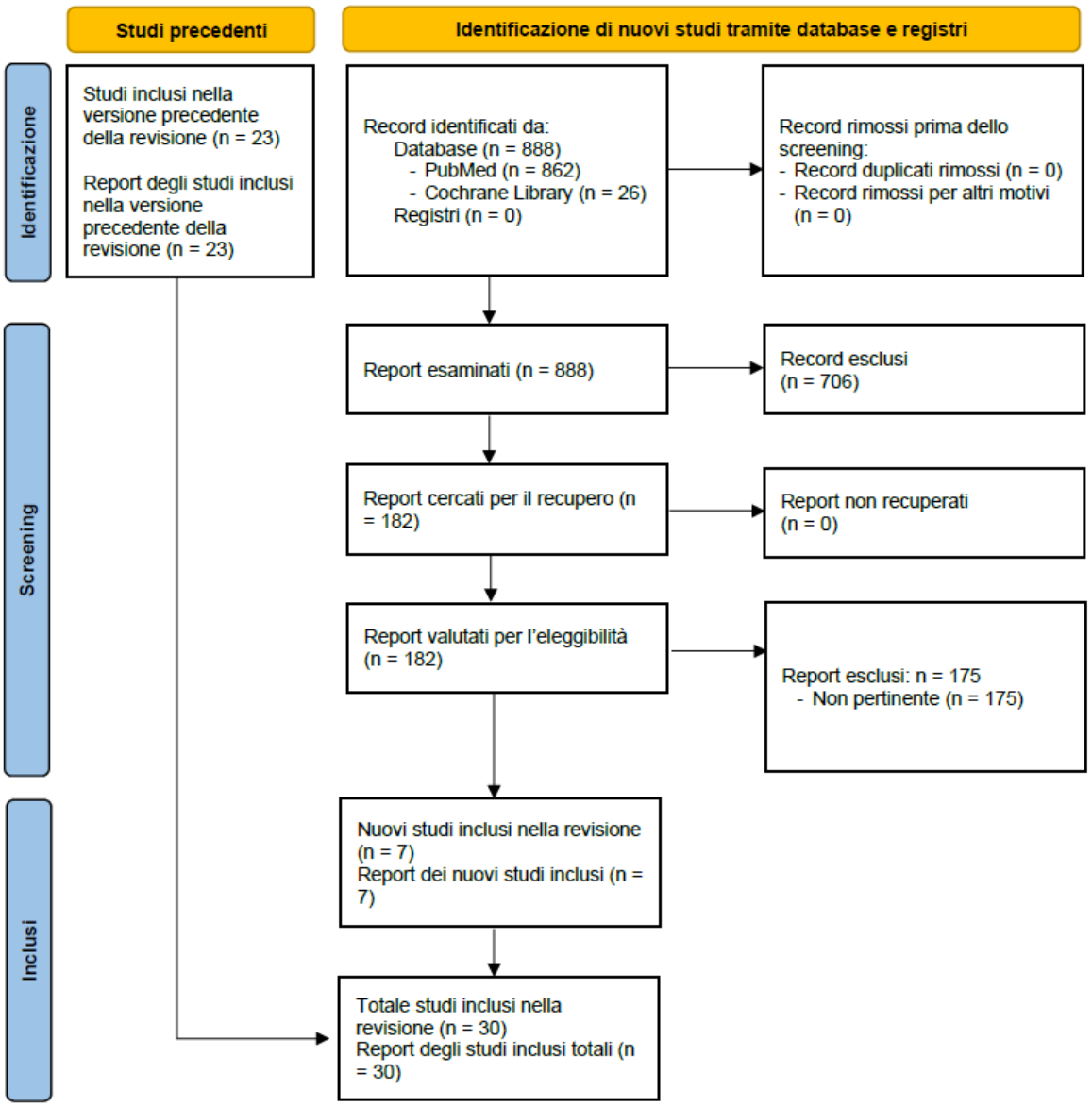
	Cochrane Library, 08/11/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Veins] explode all trees	6.370
#2	veins (Word variations have been searched)	29.196
#3	venous (Word variations have been searched)	36.994
#4	#1 OR #2 OR #3	57.779
#5	MeSH descriptor: [Congenital Abnormalities] explode all trees	9.906
#6	congenital AND abnormalities (Word variations have been searched)	4.044
#7	malformation (Word variations have been searched)	5.518
#8	#5 OR #6 OR #7	16.360
#9	#4 AND #8	953
#10	MeSH descriptor: [Extremities] explode all trees	21.045
#11	extremity or extremities OR limb OR limbs OR arm OR arms OR leg OR legs OR hand OR hands OR foot OR feet (Word variations have been searched)	331.995
#12	#10 OR #11	337.218
#13	#9 AND #12 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to Nov 2025, in Cochrane Reviews and Trials	141


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 28)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 28)
Record identificati da:
Database (n = 646)
- PubMed (n = 505)
- Cochrane Library (n = 141)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 646)
Record esclusi da titolo ed abstract (n = 511)
Report cercati per il recupero (n = 135)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 135)
Report esclusi: n = 110
- Popolazione non pertinente (n = 57)
- Disegno non conforme (n = 36)
- Intervento non pertinente (n = 17)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 25)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 25)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 53)
Report degli studi inclusi totali (n = 53)

CAPITOLO 4. Malformazioni artero-venose

PubMed, 16/07/2025		
Search	Query	Results
#1	arteriovenous malformation Filters: Publication date from 2020/03/29; English	6.393
#2	(cerebral[Title/Abstract] OR intracranial[Title/Abstract] OR intracerebral[Title/Abstract] OR dural[Title/Abstract] OR pial[Title/Abstract] OR brain[Title/Abstract] OR cerebellar[Title/Abstract] OR vertebral[Title/Abstract] OR spine[Title/Abstract] OR hemodialysis[Title/Abstract] OR hydrocephalus[Title/Abstract] OR meningeal[Title/Abstract] OR vertebrobasilar[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract] OR brainstem[Title/Abstract] OR occipital[Title/Abstract] OR spinal[Title/Abstract] OR Galen[Title/Abstract] OR pulmonary[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract] OR sinus[Title/Abstract] OR gastrointestinal[Title/Abstract] OR HHT[Title/Abstract] OR "hereditary hemorrhagic telangiectasia"[Title/Abstract] OR shunt[Title/Abstract] OR liver[Title/Abstract] OR hepatic[Title/Abstract] OR coronary[Title/Abstract] OR "posterior fossa"[Title/Abstract] OR neurologic[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2020/03/29; English	2.061.476
#3	#1 NOT #2	1.646
#4	#3 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	862

Cochrane Library, 16/07/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	385
#2	(arteriovenous malformation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	388
#3	(cerebral OR intracranial OR intracerebral OR dural OR pial OR brain OR cerebellar OR vertebral OR spine OR hemodialysis OR hydrocephalus OR meningeal OR vertebrobasilar OR cancer OR tumor OR neoplasm OR brainstem OR occipital OR spinal OR Galen OR pulmonary OR lung OR sinus OR gastrointestinal OR HHT OR “hereditary hemorrhagic telangiectasia” OR shunt OR liver OR hepatic OR coronary OR “posterior fossa” OR neurologic OR transplant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	743.197
#4	(#1 OR #2) NOT #3 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	26

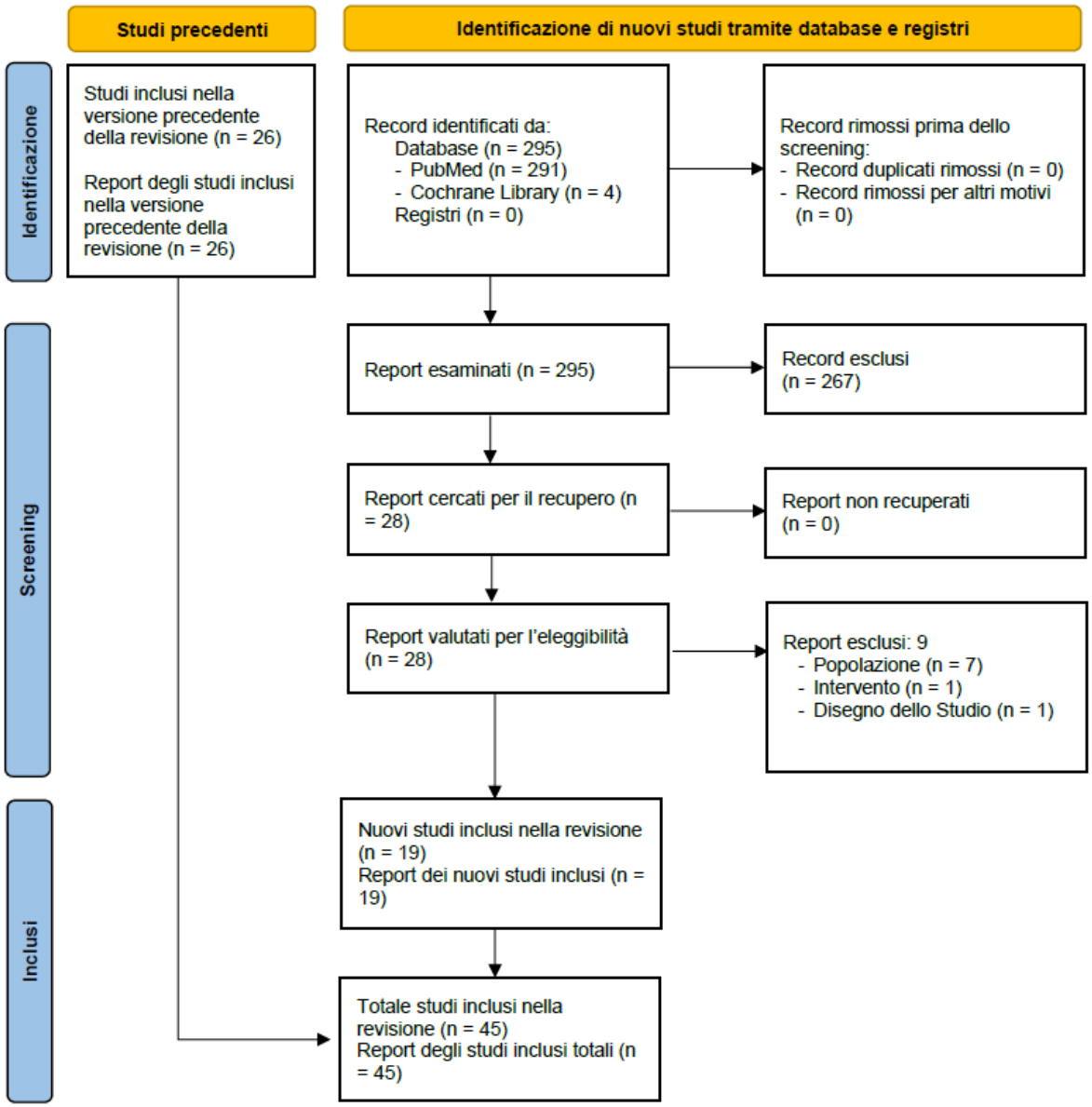

Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 23)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 23)
Record identificati da:
Database (n = 888)
- PubMed (n = 862)
- Cochrane Library (n = 26)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 888)
Record esclusi (n = 706)
Report cercati per il recupero (n = 182)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 182)
Report esclusi: n = 175
- Non pertinente (n = 175)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 7)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 7)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 30)
Report degli studi inclusi totali (n = 30)

CAPITOLO 5. MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE

Klippel-Trenaunay

	PubMed, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	("Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[Mesh] OR klippel trenaunay) AND "2020/03/25"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	291

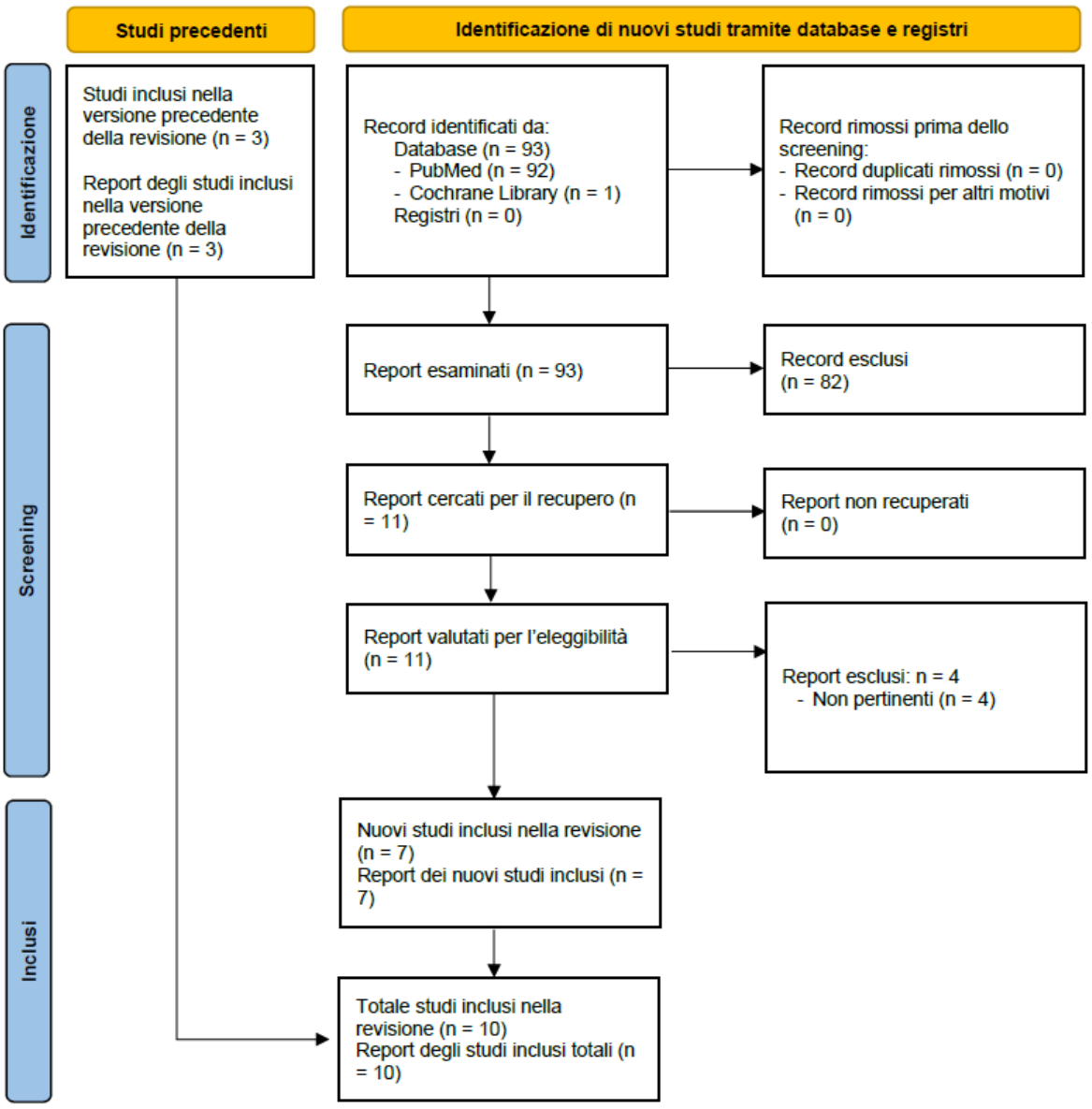
	Cochrane Library, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome] explode all trees	5
#2	klippel trenaunay (Word variations have been searched)	10
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	4


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 26)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 26)
Record identificati da:
Database (n = 295)
- PubMed (n = 291)
- Cochrane Library (n = 4)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 295)
Record esclusi (n = 267)
Report cercati per il recupero (n = 28)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 28)
Report esclusi: 9
- Popolazione (n = 7)
- Intervento (n = 1)
- Disegno dello Studio (n = 1)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 19)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 19)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 45)
Report degli studi inclusi totali (n = 45)

CLOVES syndrome

	PubMed, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	("congenital lipomatous overgrowth vascular malformations and epidermal nevi"[Supplementary Concept] OR cloves syndrome OR ("cloves" AND (overgrowth OR vascular OR phenotype*))) AND "2020/03/28"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	92

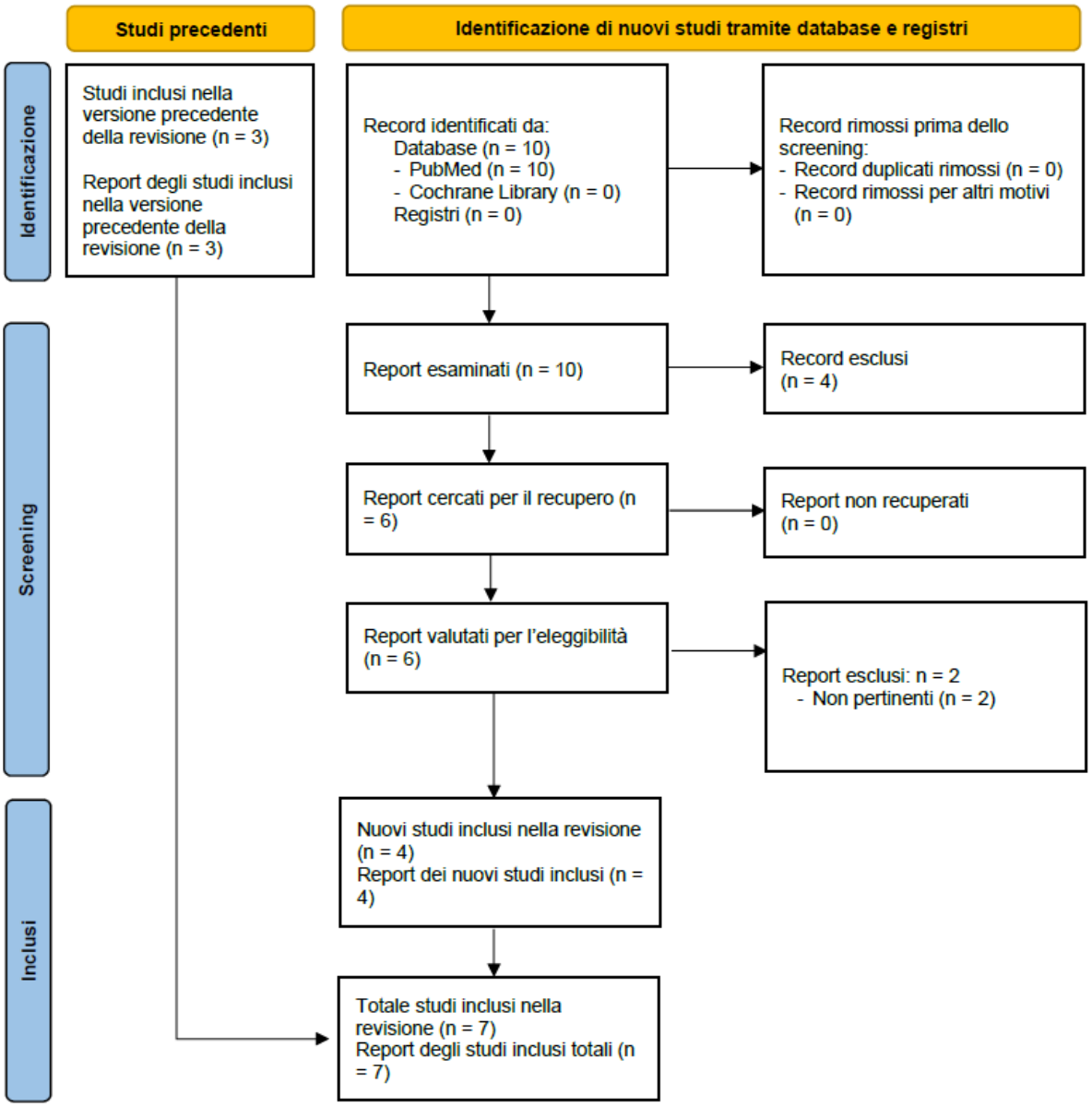
	Cochrane Library, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"cloves syndrome":ti,ab OR ("cloves":ti,ab AND (overgrowth:ti,ab OR vascular:ti,ab OR phenotype*:ti,ab)) with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	1


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 3)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 3)
Record identificati da:
Database (n = 93)
- PubMed (n = 92)
- Cochrane Library (n = 1)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 93)
Record esclusi (n = 82)
Report cercati per il recupero (n = 11)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 11)
Report esclusi: n = 4
- Non pertinenti (n = 4)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 7)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 7)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 10)
Report degli studi inclusi totali (n = 10)

Capillary Lymphatic Malformation Asymmetry Partial/generalized Overgrowth (CLAPO)

	PubMed, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	(Capillary Lymphatic Malformation Asymmetry Partial/generalized Overgrowth OR CLAPO) AND "2020/03/29"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	10

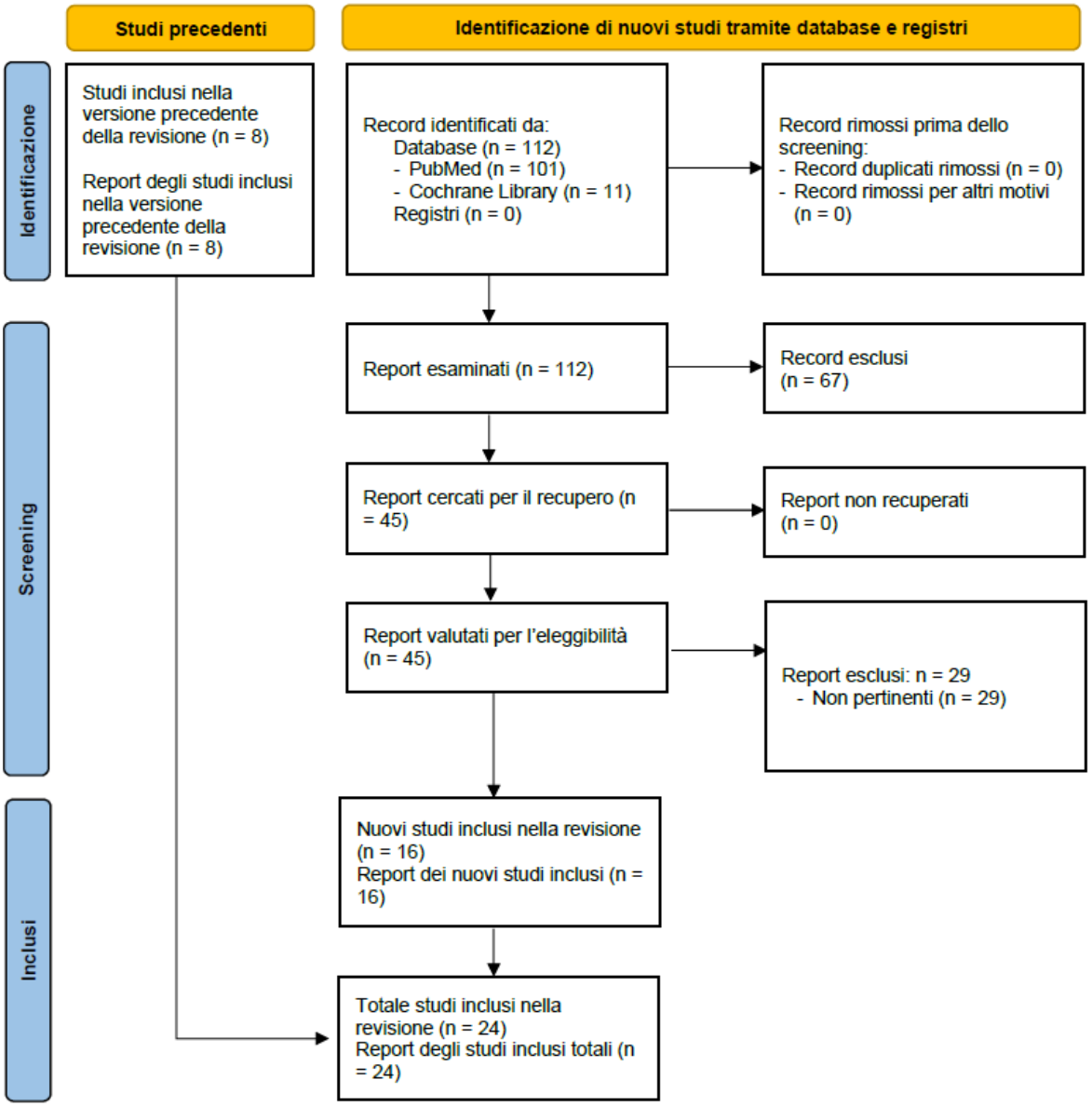
	Cochrane Library, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	("Capillary Lymphatic Malformation Asymmetry Partial generalized Overgrowth" OR CLAPO):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 3)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 3)
Record identificati da:
Database (n = 10)
- PubMed (n = 10)
- Cochrane Library (n = 0)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 10)
Record esclusi (n = 4)
Report cercati per il recupero (n = 6)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 6)
Report esclusi: n = 2
- Non pertinenti (n = 2)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 4)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 4)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 7)
Report degli studi inclusi totali (n = 7)

Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA)

	PubMed, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	(fibro-adipose vascular anomaly OR fibroadipose vascular anomaly OR (FAVA[tiab] NOT (bean[tiab] OR beans[tiab]))) AND "2020/03/29"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	101

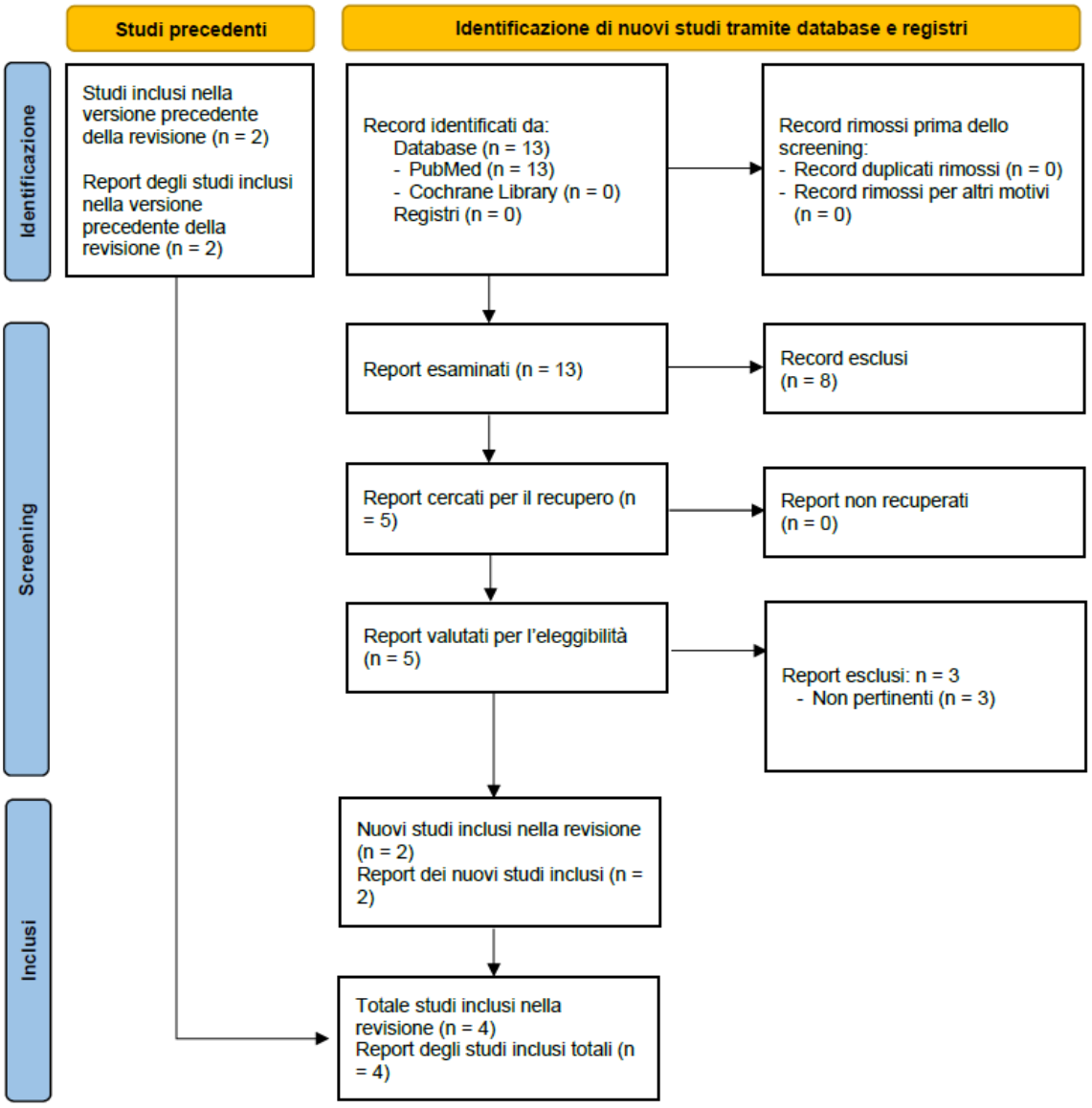
	Cochrane Library, 06/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	fibro-adipose vascular anomaly OR fibroadipose vascular anomaly OR (FAVA:ti,ab NOT (bean:ti,ab OR beans:ti,ab)) with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	11


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 8)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 8)
Record identificati da:
Database (n = 112)
- PubMed (n = 101)
- Cochrane Library (n = 11)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 112)
Record esclusi (n = 67)
Report cercati per il recupero (n = 45)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 45)
Report esclusi: n = 29
- Non pertinenti (n = 29)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 16)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 16)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 24)
Report degli studi inclusi totali (n = 24)

Diffuse Capillary Malformation Overgrowth (DCMO) syndrome

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	diffuse capillary malformation overgrowth AND "2020/03/28"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	13

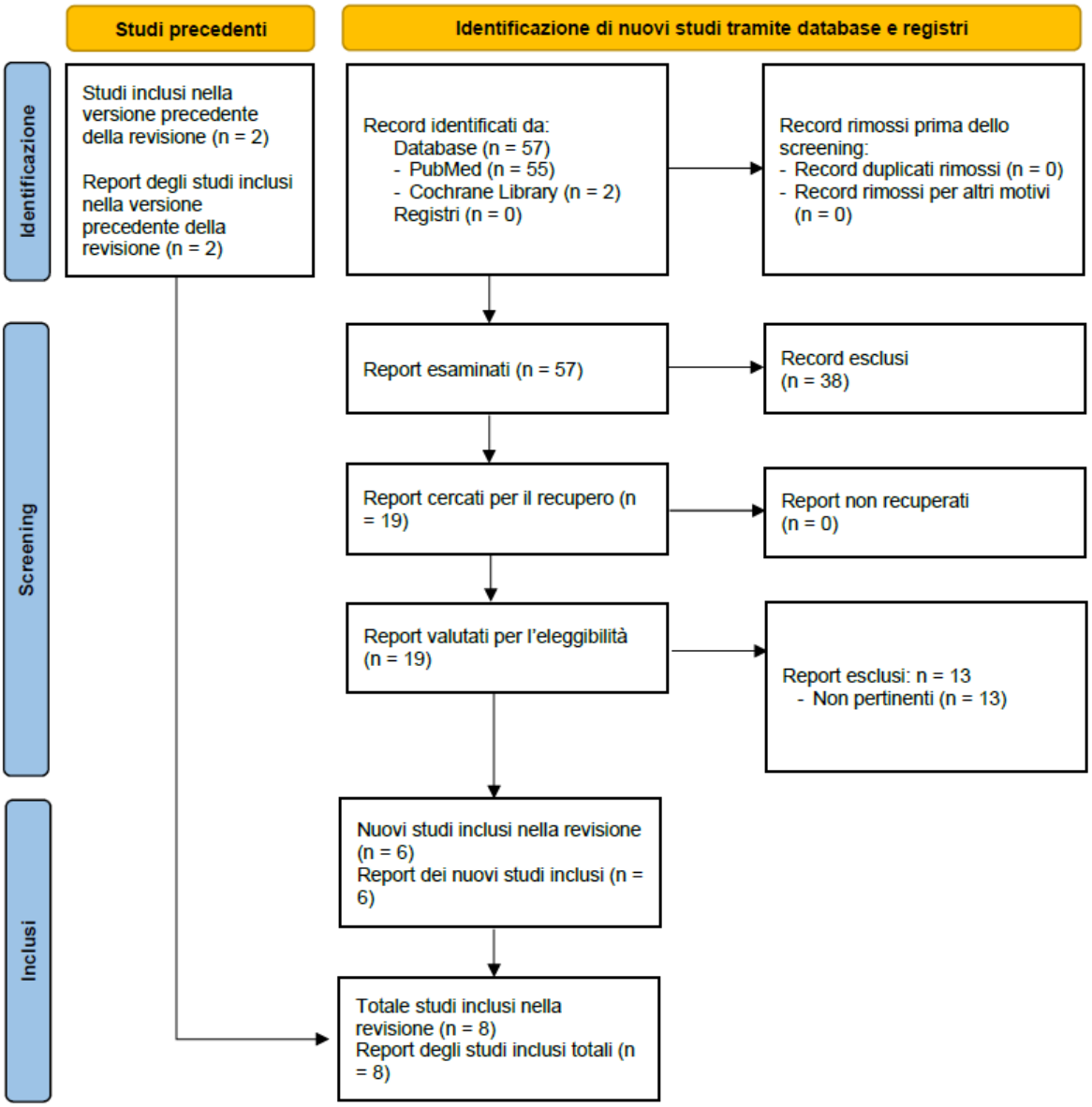
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	diffuse capillary malformation overgrowth with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0



Macrocephaly Capillary Malformation (M-CAP)

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	macrocephaly capillary malformation OR megalencephaly capillary malformation OR macrocephaly capillary malformations OR megalencephaly capillary malformations OR (("MCAP" OR "M-CAP") AND (macrocephaly OR megalencephaly OR capillary OR malformation* OR syndrome*)) AND "2020/03/28"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	55

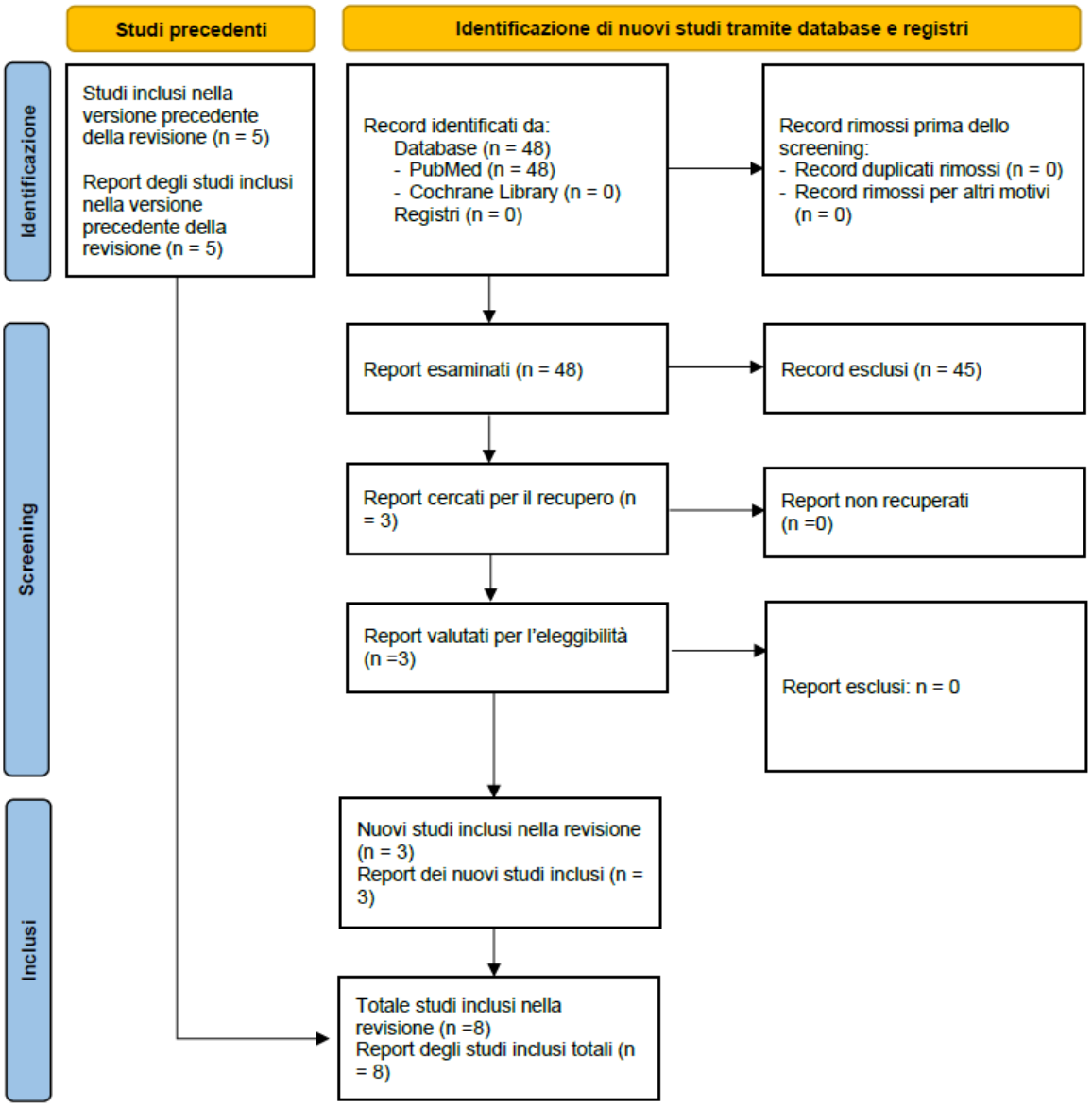
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	macrocephaly capillary malformation OR megalencephaly capillary malformation OR macrocephaly capillary malformations OR megalencephaly capillary malformations OR (("MCAP" OR "M-CAP") AND (macrocephaly OR megalencephaly OR capillary OR malformation* OR syndrome*)) with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	2


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 2)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 2)
Record identificati da:
Database (n = 57)
- PubMed (n = 55)
- Cochrane Library (n = 2)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 57)
Record esclusi (n = 38)
Report cercati per il recupero (n = 19)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 19)
Report esclusi: n = 13
- Non pertinenti (n = 13)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 6)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 6)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 8)
Report degli studi inclusi totali (n = 8)

Parkes Weber

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"parkes weber" AND "2020/03/25"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	48

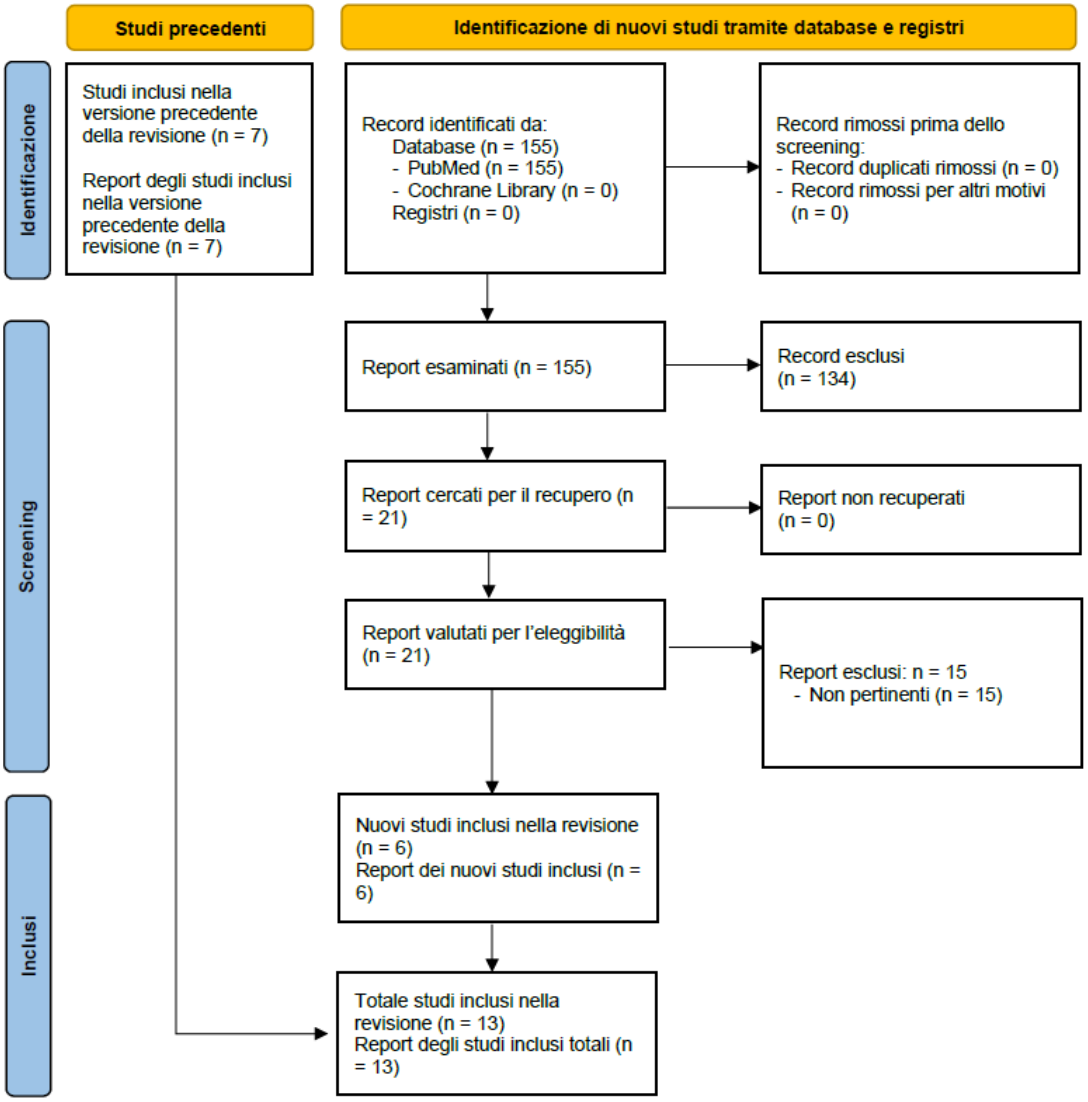
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"parkes weber" with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0



PROTEUS syndrome

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	proteus syndrome AND "2020/03/28"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	155

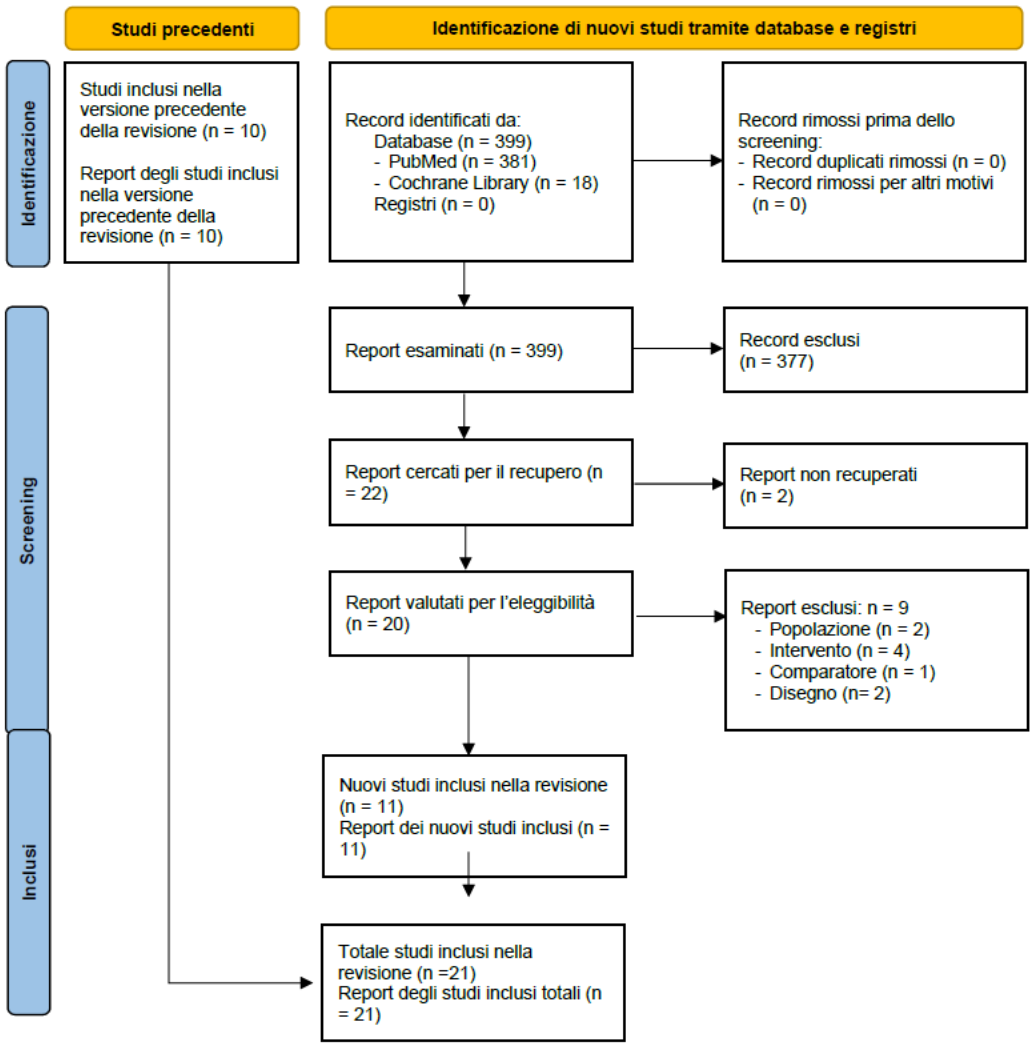
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#2	"proteus syndrome" (Word variations have been searched)	0
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	0



Sturge-Weber syndrome

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"sturge weber syndrome"[MeSH Terms] OR "sturge weber" AND "2020/03/25"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	381

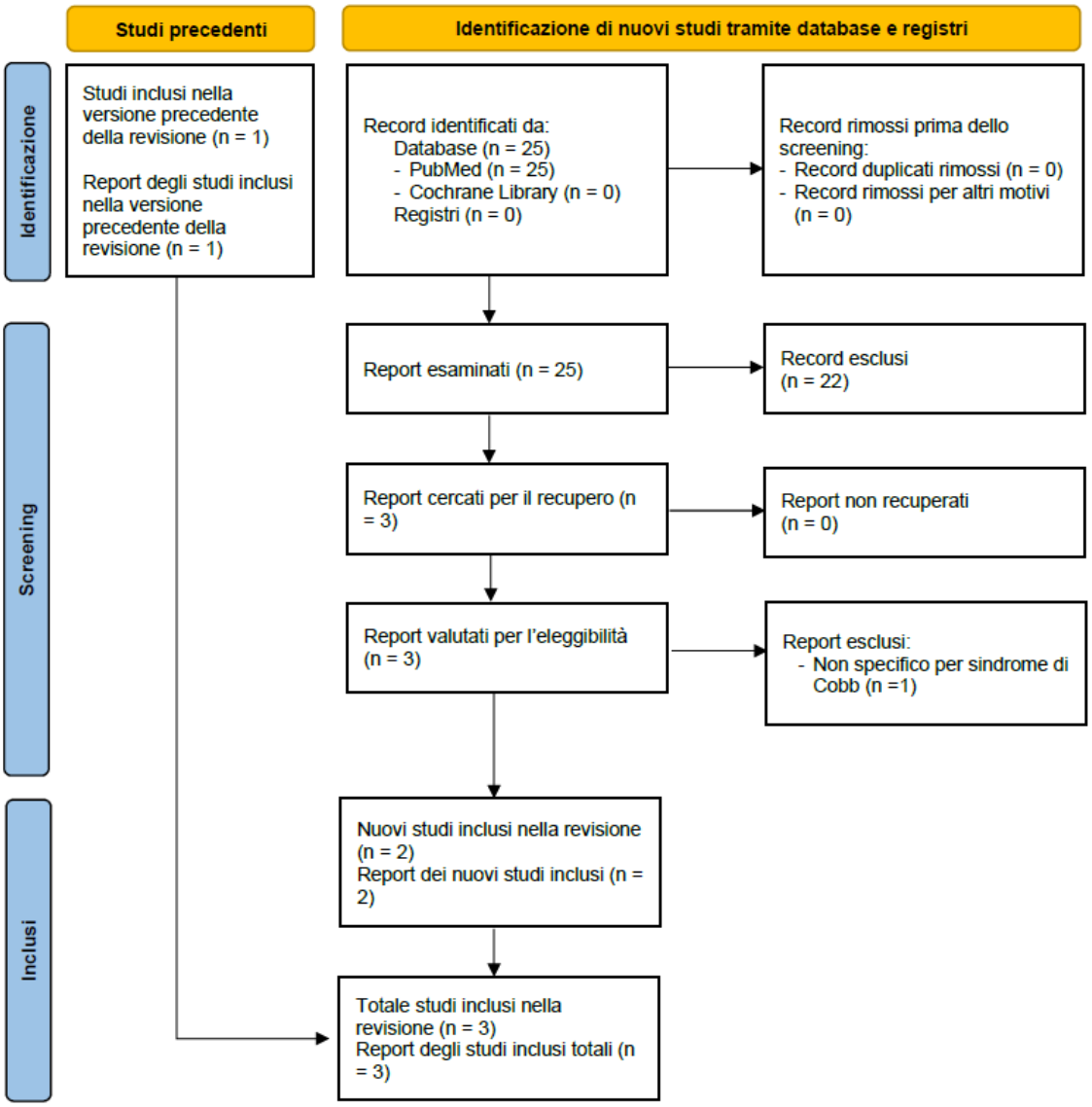
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Sturge-Weber Syndrome] explode all trees	10
#2	"sturge weber":ti,ab OR "Sturge Weber syndrome" (Word variations have been searched)	31
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	18



Cobb syndrome

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Cobb syndrome" OR cutaneomeningospinal angiomatosis OR spinal arteriovenous metameric syndrome AND "2020/03/29"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	25

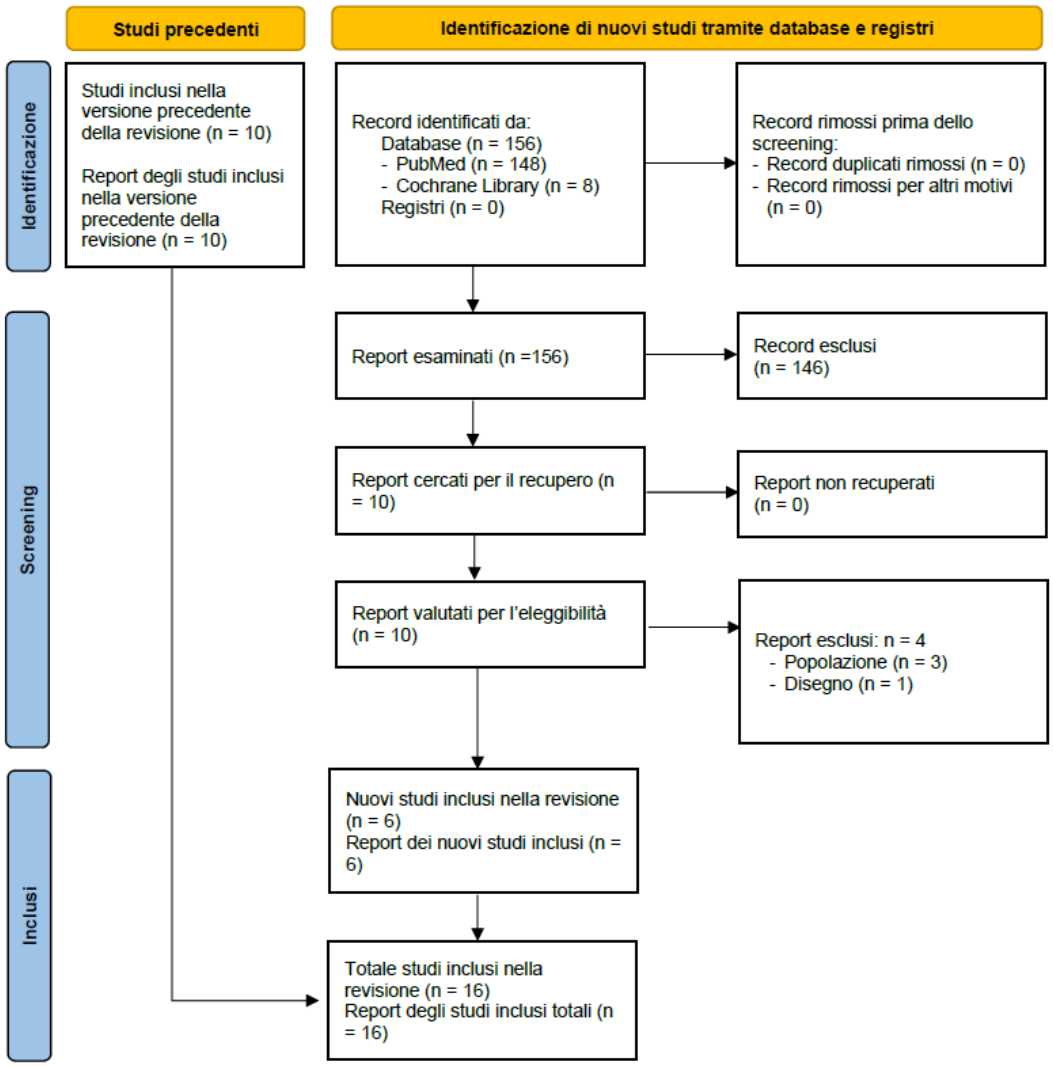
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"Cobb syndrome" OR cutaneomeningospinal angiomatosis OR spinal arteriovenous metameric syndrome with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0



Blue rubber bleb nevus syndrome

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"blue rubber bleb nevus syndrome"[Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nevus OR BRBN OR BRBNS OR bean syndrome AND "2020/03/29"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	148

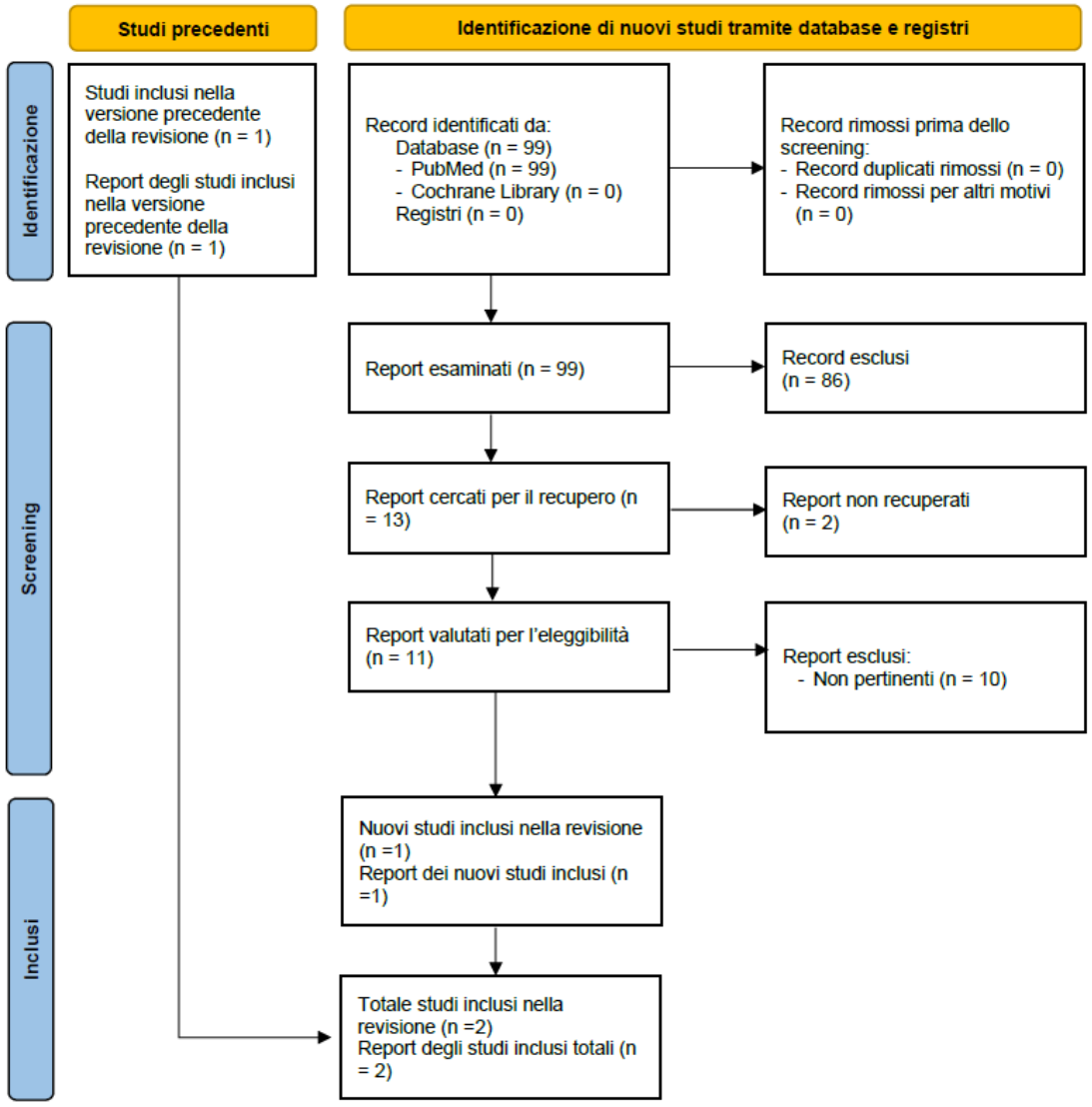
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"blue rubber bleb nevus syndrome":ti,ab OR BRBN:ti,ab OR BRBNS:ti,ab OR "bean syndrome":ti,ab with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	8



Maffucci syndrome

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	Maffucci syndrome AND "2020/03/28"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	99

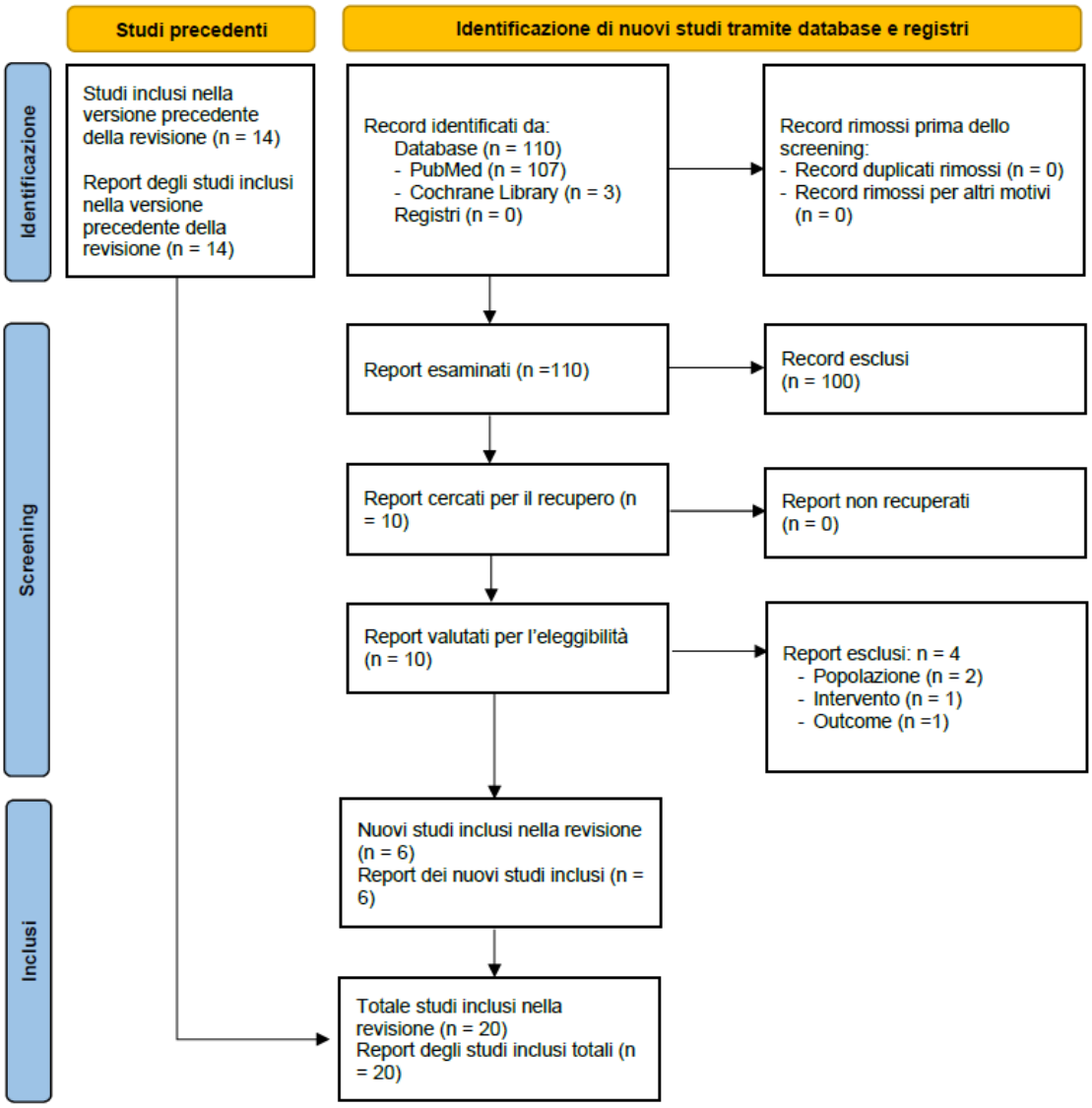
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Enchondromatosis] explode all trees	0
#2	enchondromatosis:ti,ab OR "Maffucci syndrome":ti,ab with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0
#3	#1 OR #2	0



Capillary malformation arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM)

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	("capillary malformation-arteriovenous malformation"[Supplementary Concept] OR capillary malformation arteriovenous malformation OR capillary malformation arteriovenous malformations OR "CM-AVM" OR "CM-AVM1" OR "CM-AVM2" OR "CM-AVMS") AND "2020/03/29"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	107

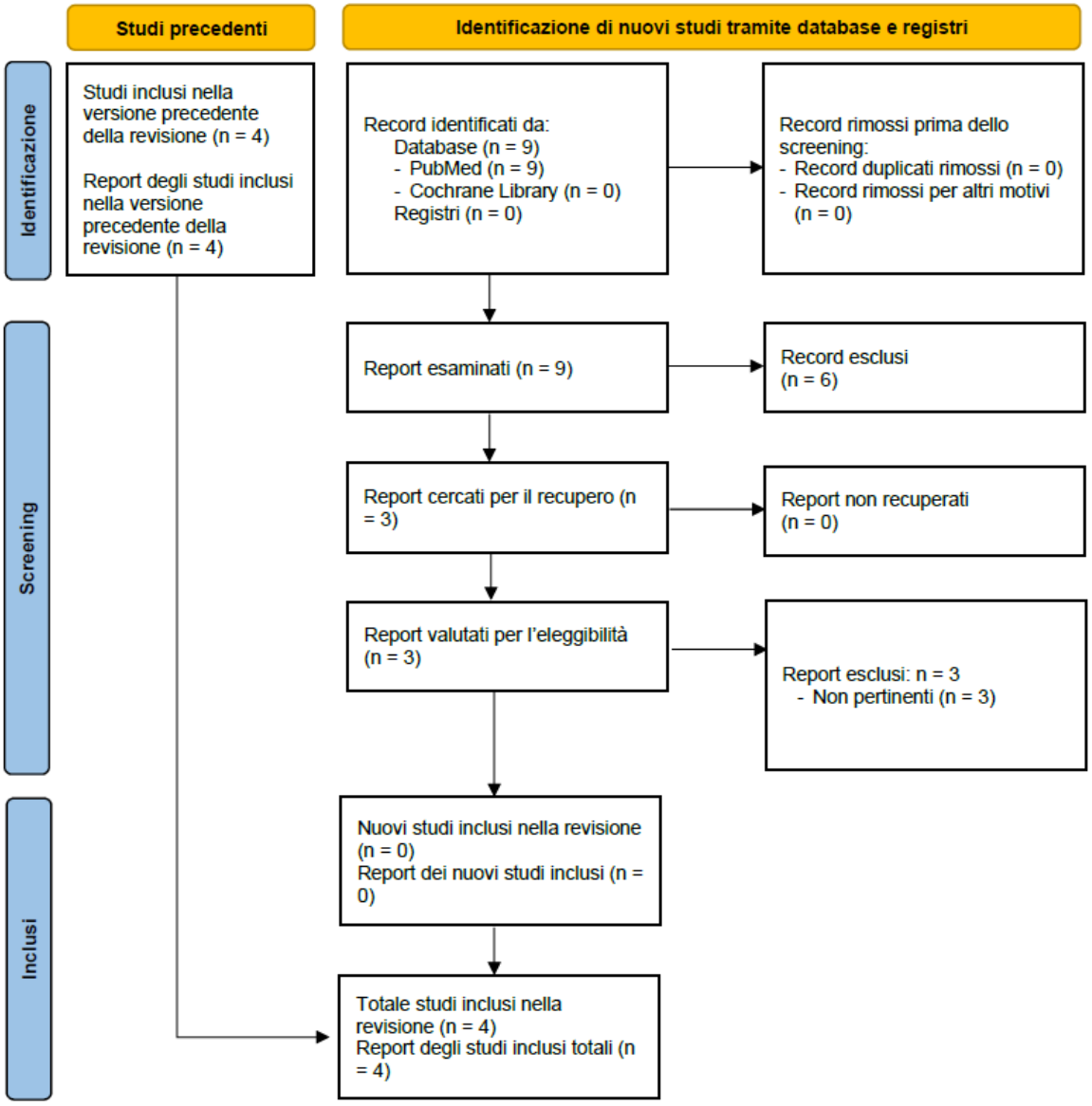
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	capillary malformation arteriovenous malformation OR capillary malformation arteriovenous malformations OR "CM-AVM" OR "CM-AVM1" OR "CM-AVM2" OR "CM-AVMS" with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	3


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 14)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 14)
Record identificati da:
Database (n = 110)
- PubMed (n = 107)
- Cochrane Library (n = 3)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n =110)
Record esclusi (n = 100)
Report cercati per il recupero (n = 10)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 10)
Report esclusi: n = 4
- Popolazione (n = 2)
- Intervento (n = 1)
- Outcome (n =1)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 6)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 6)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 20)
Report degli studi inclusi totali (n = 20)

Microcephaly-capillary malformation syndrome

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	(microcephaly capillary malformation OR microcephaly capillary malformations OR microcephaly-capillary malformation OR microcephaly-capillary malformations OR "MIC-CAP" OR "MICCAP" OR "MIC-CM") AND "2020/03/28"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	9

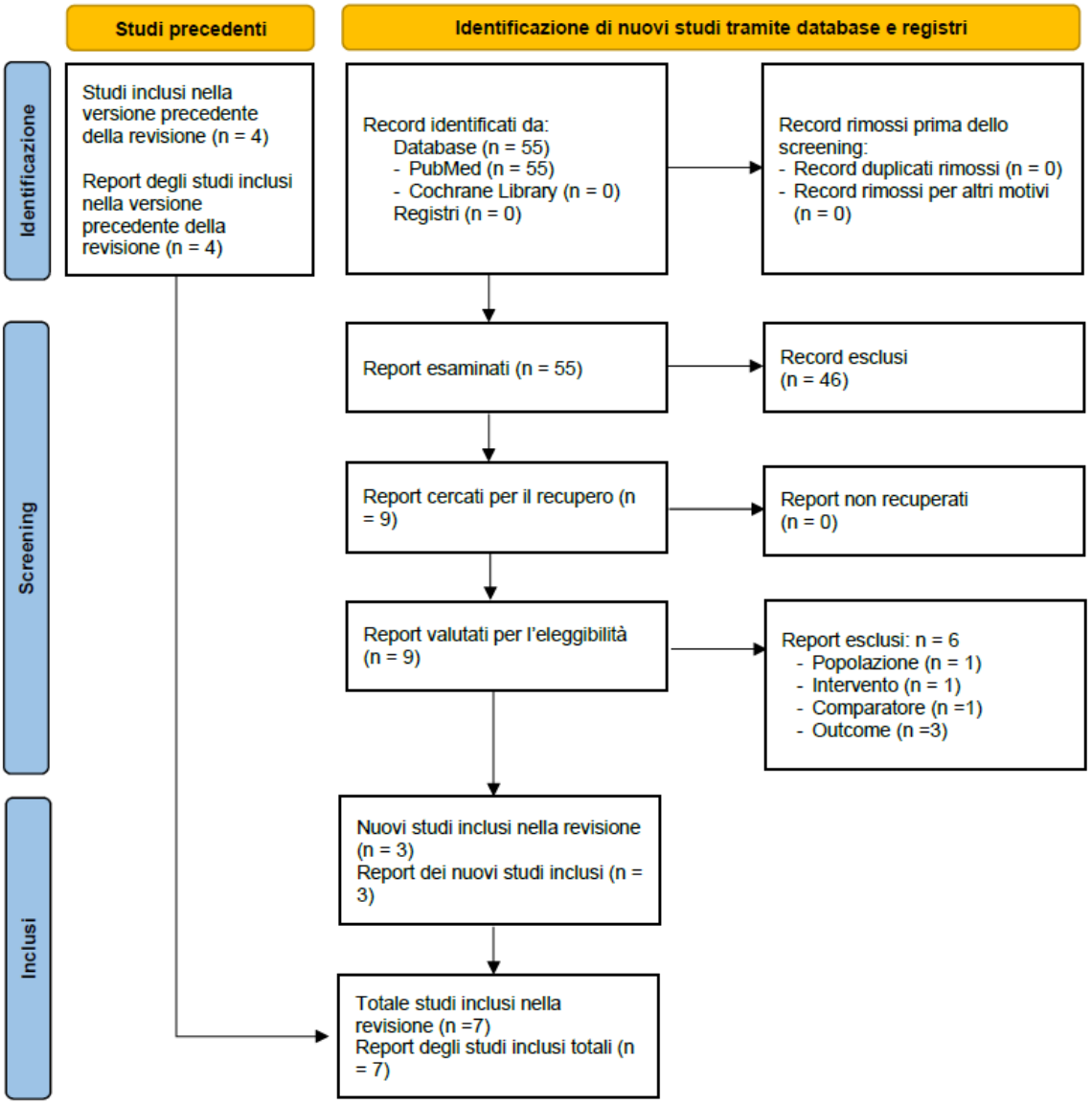
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	(microcephaly capillary malformation OR microcephaly capillary malformations OR microcephaly-capillary malformation OR microcephaly-capillary malformations OR "MIC-CAP" OR "MICCAP" OR "MIC-CM") with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 4)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 4)
Record identificati da:
Database (n = 9)
- PubMed (n = 9)
- Cochrane Library (n = 0)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 9)
Record esclusi (n = 6)
Report cercati per il recupero (n = 3)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 3)
Report esclusi: n = 3
- Non pertinenti (n = 3)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 0)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 0)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 4)
Report degli studi inclusi totali (n = 4)

Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)

	PubMed, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	"cutis marmorata telangiectatica congenita"[Supplementary Concept] OR cutis marmorata telangiectatica congenita AND "2020/03/28"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	55

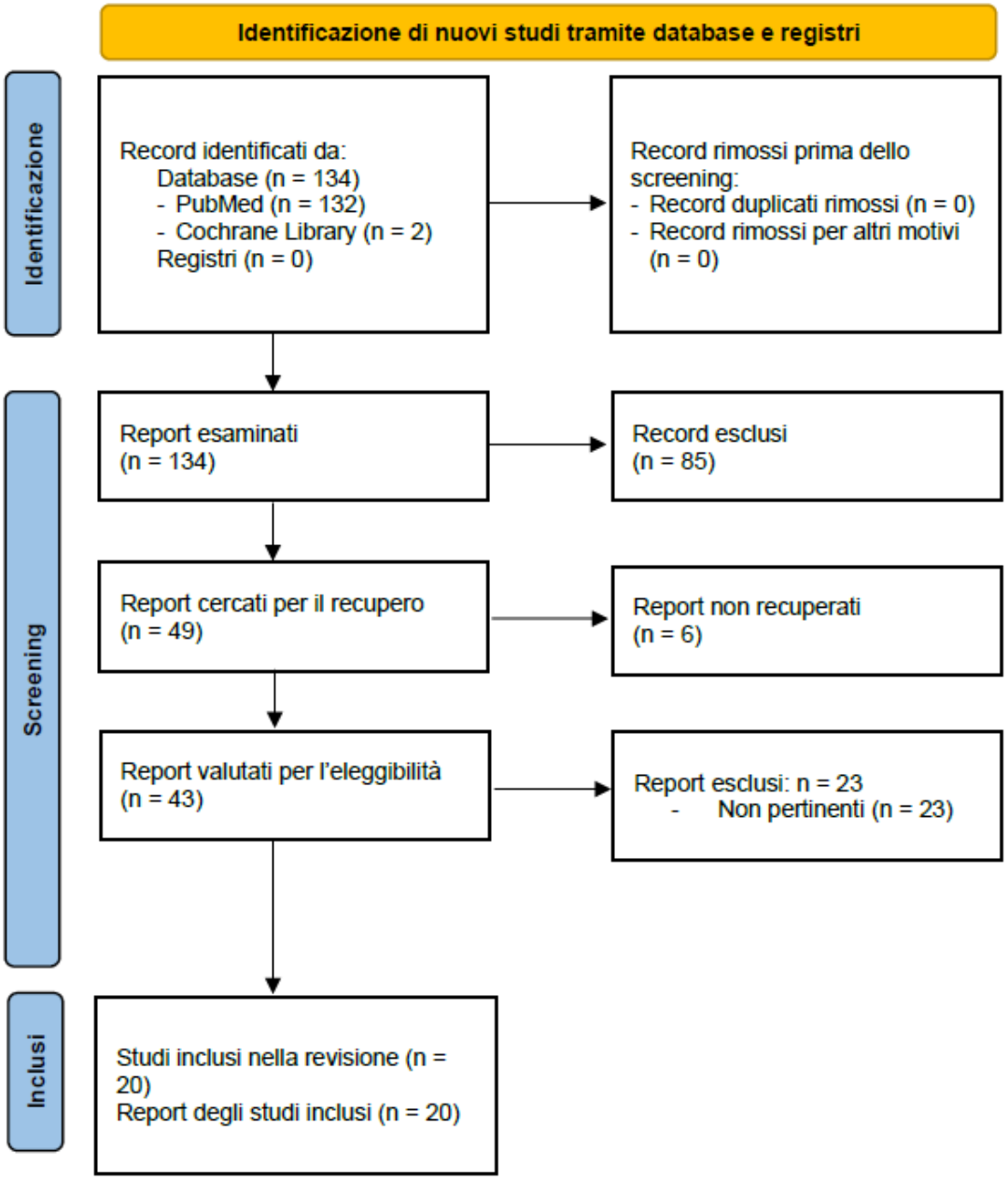
	Cochrane Library, 07/12/2025	
Search	Query	Items found
#1	cutis marmorata telangiectatica congenita with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0



PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS)

	PubMed, 12/02/2026	
Search	Query	Items found
#1	("Hamartoma Syndrome, Multiple"[Mesh] OR "PTEN Hamartoma Tumor Syndrome"[tiab] OR "PTEN Hamartoma Tumour Syndrome"[tiab] OR "PTEN Hamartoma Tumor Syndromes"[tiab] OR "PTEN Hamartoma Tumour Syndromes"[tiab] OR "Cowden syndrome"[tiab] OR "Cowden syndromes"[tiab] OR "Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome"[tiab] OR "Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes"[tiab]) AND "2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	1.346
#2	("Vascular Malformations"[Mesh] OR "vascular malformation*" OR "vascular anomal*" OR "arteriovenous malformation*" OR AVM OR hemangioma* OR haemangioma* OR angioma* OR "venous malformation*" OR "capillary malformation*" OR "lymphatic malformation*") AND "2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] AND english[Filter]	50.013
#3	#1 AND #2	132

	Cochrane Library, 12/02/2026	
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Hamartoma Syndrome, Multiple] explode all trees	9
#2	"PTEN Hamartoma Tumor Syndrome":ti,ab OR "PTEN Hamartoma Tumour Syndrome":ti,ab OR "PTEN Hamartoma Tumor Syndromes":ti,ab OR "PTEN Hamartoma Tumour Syndromes":ti,ab OR "Cowden syndrome":ti,ab OR "Cowden syndromes":ti,ab OR "Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome":ti,ab OR "Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes":ti,ab (Word variations have been searched)	6
#3	#1 OR #2	12
#4	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	554
#5	"vascular malformation":ti,ab OR "vascular malformations":ti,ab OR "vascular anomaly":ti,ab OR "vascular anomalies":ti,ab OR "arteriovenous malformation":ti,ab OR "arteriovenous malformations":ti,ab OR AVM:ti,ab OR hemangioma*:ti,ab OR haemangioma*:ti,ab OR angioma*:ti,ab OR "venous malformation":ti,ab OR "venous malformations":ti,ab OR "capillary malformation":ti,ab OR "capillary malformations":ti,ab OR "lymphatic malformation":ti,ab OR "lymphatic malformations":ti,ab	1.202
#6	#4 OR #5	1.563
#7	#3 AND #6 with Cochrane Library publication date from Jan 2010 to present, in Cochrane Reviews and Trials	2


Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 134)
- PubMed (n = 132)
- Cochrane Library (n = 2)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Screening
Report esaminati (n = 134)
Record esclusi (n = 85)
Report cercati per il recupero (n = 49)
Report non recuperati (n = 6)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 43)
Report esclusi: n = 23
- Non pertinenti (n = 23)
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n = 20)
Report degli studi inclusi (n = 20)

CAPITOLO 6. MALFORMAZIONI LINFATICHE

Malformazioni Linfatiche Extratronculari di tipo macrocistico (MLET-MC) e microcistico (MLET-mC)

PICO 1: Quali sono le manifestazioni cliniche che orientano verso la diagnosi di malformazione linfatica?

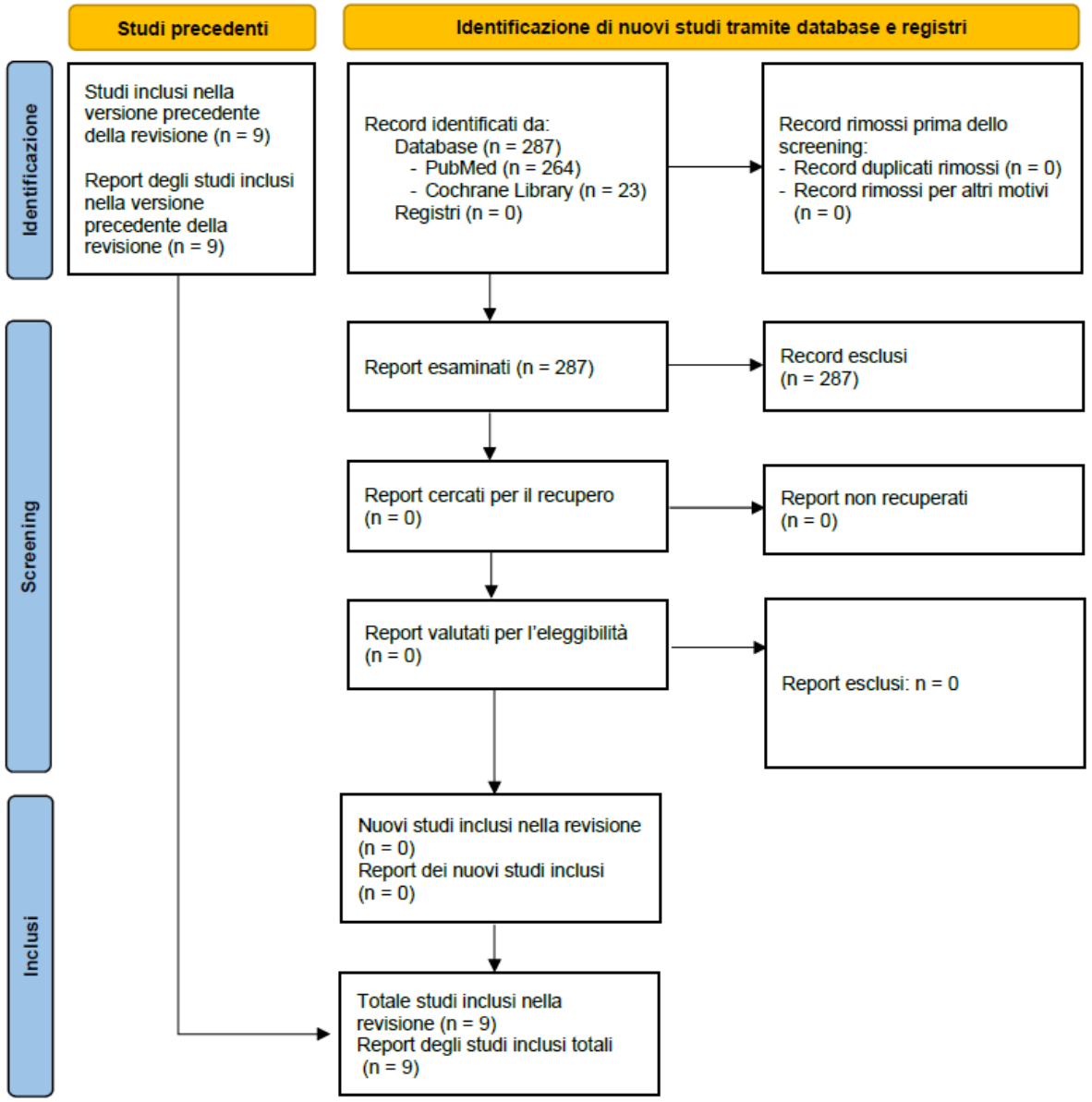
PICO 8: Quali sono le manifestazioni cliniche all'esordio (prima diagnosi o sospetto clinico) di malformazione linfatica microcistica?

PubMed, 09/11/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab] OR "cystic hygroma"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	2.855
#2	("clinical manifestation*"[tiab] OR "clinical sign*"[tiab] OR "physical examination"[Mesh] OR "physical examination"[tiab] OR "clinical examination"[tiab] OR "medical history taking"[Mesh] OR "patient history"[tiab] OR "familial anamnesis"[tiab] OR family histor*[tiab] OR "diagnostic clues"[tiab] OR "symptom"[tiab] OR "symptoms"[tiab] OR "soft palpable mass"[tiab] OR (perinatal[tiab] AND mass[tiab])) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	742.707
#3	(diagnosis[MeSH Subheading] OR diagnos*[tiab] OR sensitivit*[tiab] OR specificit*[tiab] OR "predictive value*"[tiab] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "ROC Curve"[Mesh]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	1.877.059
#4	#1 AND #2 AND #3	507
#5	#4 NOT (case reports[pt] OR comment[pt] OR letter[pt] OR editorial[pt])	264

Cochrane Library, 09/11/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas OR "cystic hygroma"):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	MeSH descriptor: [Physical Examination] explode all trees	129.510
#6	MeSH descriptor: [Medical History Taking] explode all trees	424
#7	("clinical manifestation" OR "clinical manifestations" OR "clinical sign" OR "clinical signs" OR "physical examination" OR "clinical examination" OR "patient history" OR "familial anamnesis" OR "family history" OR "family histories" OR "diagnostic clues" OR symptom OR symptoms OR "soft palpable mass" OR (perinatal AND mass)):ti,ab (Word variations have been searched)	285.494
#8	#5 OR #6 OR #7	404.535
#9	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	476.950
#10	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	21.957
#11	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	10.128
#12	MeSH descriptor: [ROC Curve] explode all trees	2.203
#13	(diagnos* OR sensitivit* OR specificit* OR "predictive value" OR "predictive values"):ti,ab (Word variations have been searched)	299.036
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	717.144

#15	#4 AND #8 AND #14 with Cochrane Library publication date from May 2020 to Nov 2025, in Cochrane Reviews and Trials	23

PRISMA PICO 1 E PICO 8



PICO2: Nel sospetto o evidenza clinica di malformazione linfatica macro-cistica, quale è l'indagine strumentale di primo livello più idonea per la conferma della diagnosi e per valutare le caratteristiche anatomiche della malformazione?

PICO 3: Nel caso di diagnosi clinica ed ecografica di malformazione linfatica macrocistica, quali sono le altre indagini strumentali che consentono di meglio definire la malformazione in previsione di provvedimenti terapeutici e/o monitoraggio nel tempo?

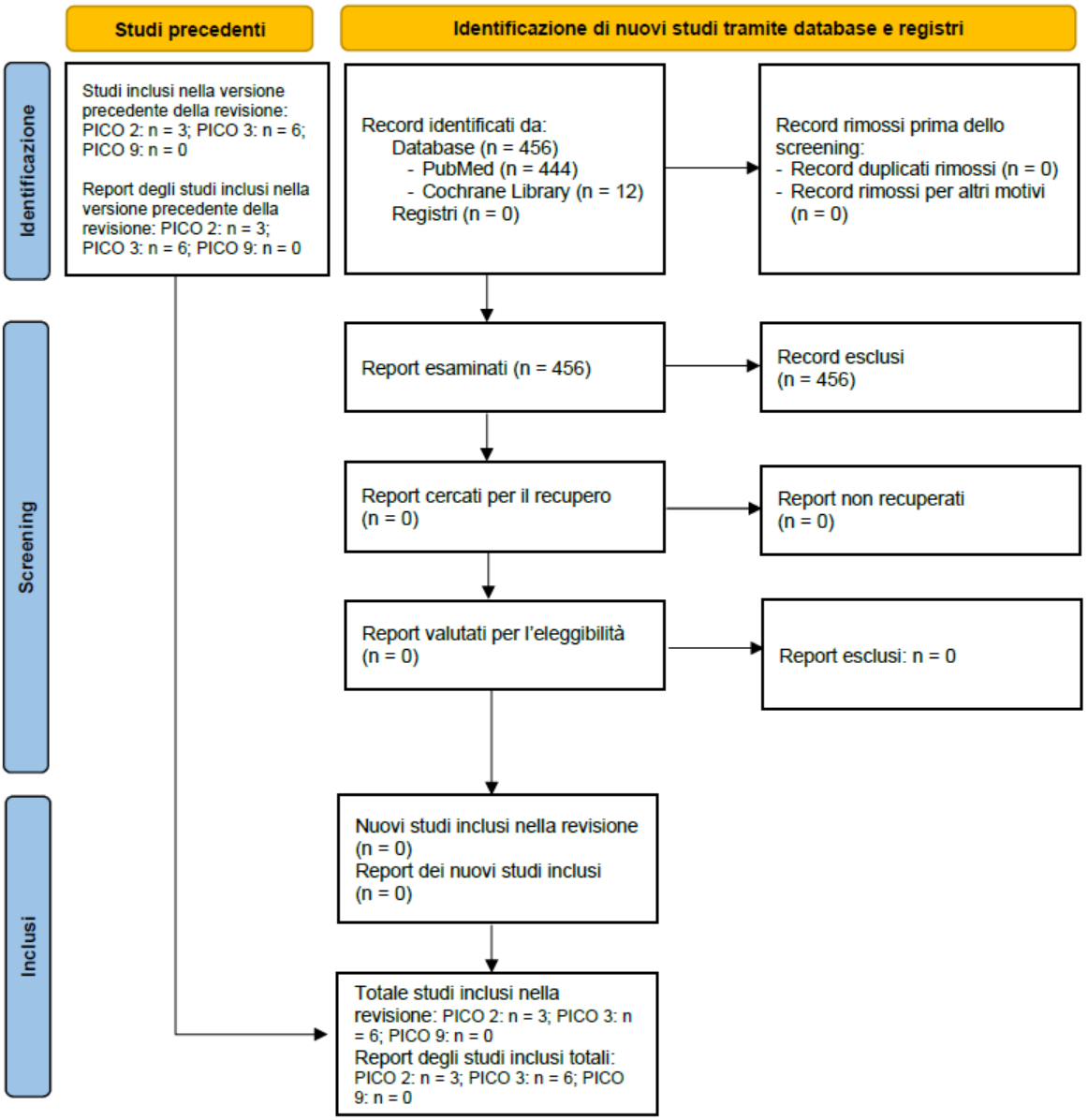
PICO 9: Quali sono le indagini strumentali da effettuare per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica microcistica e per il bilancio di estensione in previsione di terapia?

PubMed, 09/11/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab] OR "cystic hygroma"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	2.855
#2	("Ultrasonography"[Mesh] OR "Ultrasonography, Doppler, Color"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "Angiography"[Mesh] OR "Diagnostic Imaging"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR echograph*[tiab] OR "echo-color doppler"[tiab] OR doppler[tiab] OR MRI[tiab] OR "MR imaging"[tiab] OR "magnetic resonance imag*"[tiab] OR CT[tiab] OR "CT scan"[tiab] OR "computed tomography"[tiab] OR angiograph*[tiab] OR "radiologic finding*"[tiab] OR "diagnostic imaging"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	729.210
#3	(diagnosis[MeSH Subheading] OR diagnos*[tiab] OR sensitivit*[tiab] OR specificit*[tiab] OR "predictive value*"[tiab] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "ROC Curve"[Mesh] OR anatomic*[tiab] OR morpholog*[tiab] OR (anatom*[tiab] AND feature*[tiab]) OR (lesion[tiab] AND extent[tiab]) OR (lesion[tiab] AND characteristic*[tiab])) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	2.120.380
#4	#1 AND #2 AND #3	858
#5	#4 NOT (case reports[pt] OR comment[pt] OR letter[pt] OR editorial[pt])	444

Cochrane Library, 09/11/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas OR "cystic hygroma"):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	"Ultrasonography"[Mesh]	19.684
#6	"Ultrasonography, Doppler, Color"[Mesh]	706
#7	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	13.522
#8	"Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	9.023
#9	"Angiography"[Mesh]	9.941
#10	"Diagnostic Imaging"[Mesh]	70.762
#11	(ultrasonograph* OR ultrasound OR echograph* OR "echo-color doppler" OR doppler OR MRI OR "MR imaging" OR "magnetic resonance imaging" OR CT OR "CT scan" OR "computed tomography" OR angiograph* OR "radiologic finding" OR "radiologic findings" OR "diagnostic imaging"):ti,ab	168.463
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	203.060

#13	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	476.950
#14	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	21.957
#15	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	10.128
#16	MeSH descriptor: [ROC Curve] explode all trees	2.203
#17	(diagnos* OR sensitivit* OR specificit* OR "predictive value" OR "predictive values" OR anatomic* OR morpholog* OR (anatom* AND feature*) OR (lesion AND extent) OR (lesion AND characteristic*)):ti,ab (Word variations have been searched)	322.953
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	733.512
#19	#4 AND #12 AND #18 with Cochrane Library publication date from May 2020 to Nov 2025, in Cochrane Reviews and Trials	12

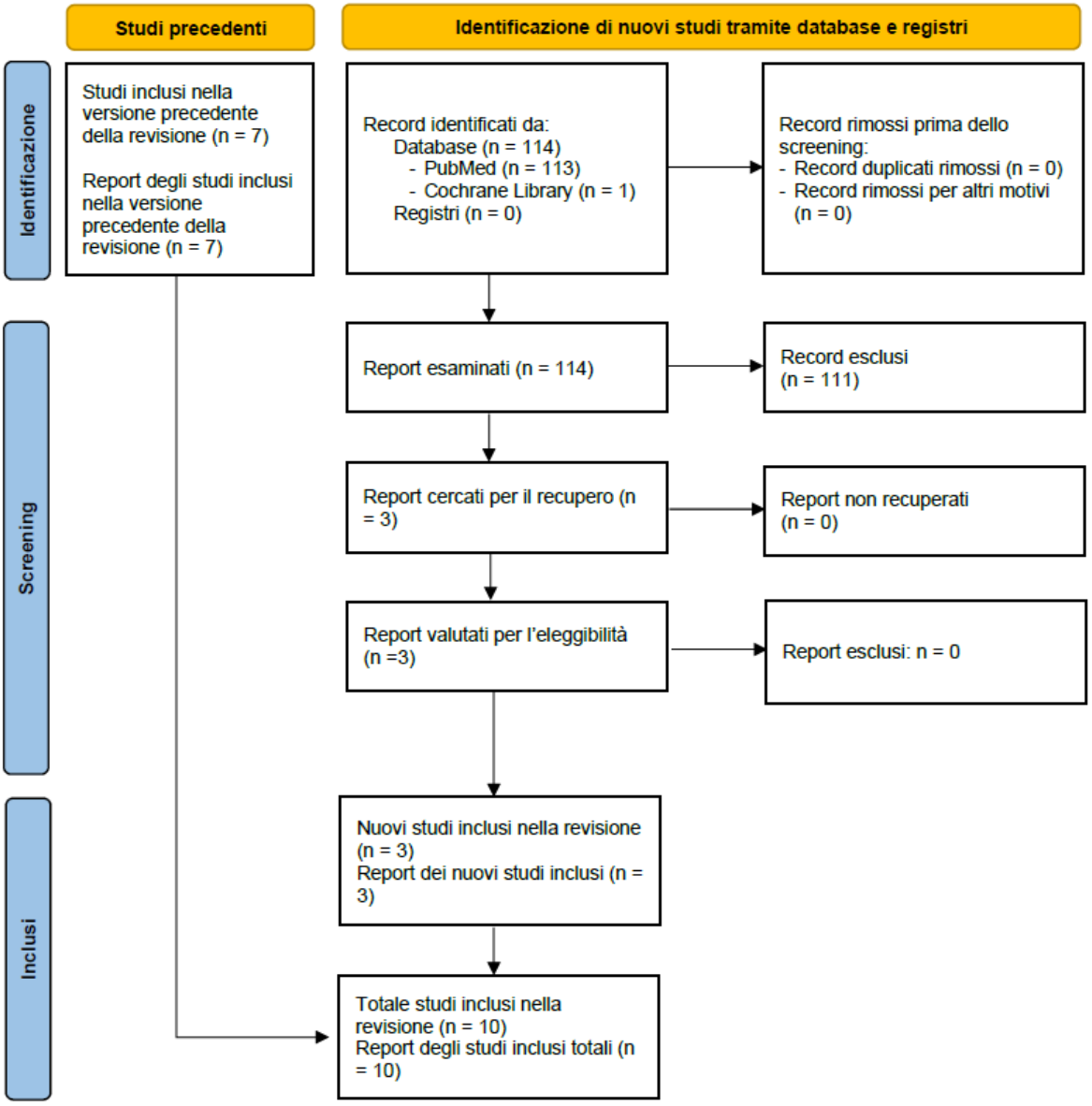
PRISMA PICO 2, 3 e 9



PICO 4: È possibile la diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica?

PubMed, 14/12/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab] OR "cystic hygroma"[tiab]) AND (fetus[Mesh] OR fetus[tiab] OR fetal[tiab] OR foetal[tiab] OR prenatal[tiab] OR "pre-natal"[tiab] OR antenatal[tiab] OR perinatal[tiab] OR "ante-natal"[tiab] OR "peri-natal"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	318
#2	("Ultrasonography, Prenatal"[Mesh] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR "prenatal ultrasound"[tiab] OR "fetal ultrasound"[tiab] OR MRI[tiab] OR "fetal MRI"[tiab] OR "prenatal MRI"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	353.244
#3	("Prenatal Diagnosis"[Mesh] OR prenatal diagnos*[tiab] OR antenatal diagnos*[tiab] OR "pre-natal" diagnos* [tiab] OR "ante-natal" diagnos*[tiab] OR fetal diagnos*[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	9.362
#4	#1 AND #2 AND #3	113

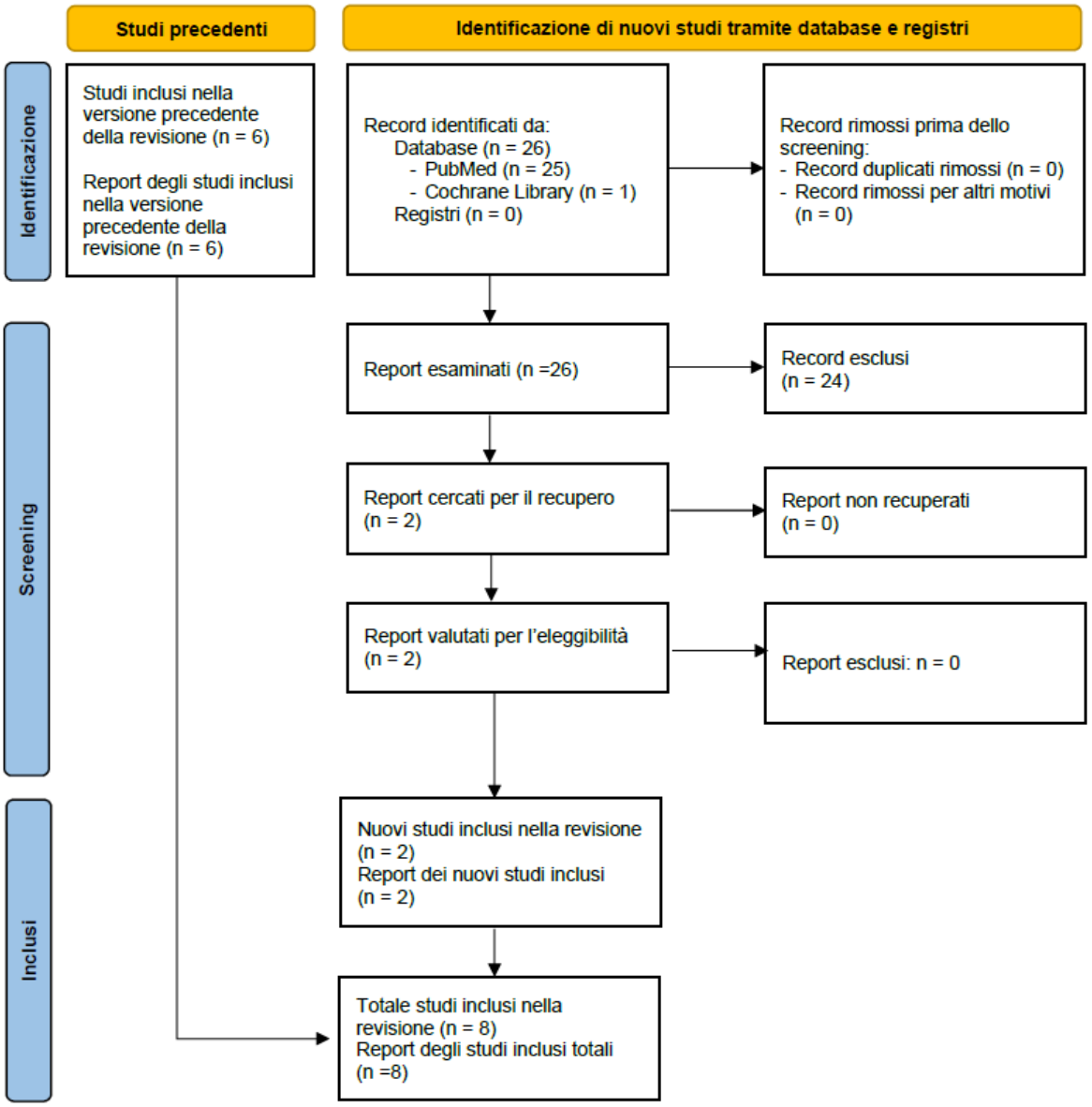
Cochrane Library, 14/12/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas OR "cystic hygroma"):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	MeSH descriptor: [Fetus] explode all trees	2.464
#6	(fetus OR fetal OR foetal OR prenatal OR "pre-natal" OR antenatal OR perinatal OR "ante-natal" OR "peri-natal"):ti,ab (Word variations have been searched)	30.378
#7	#5 OR #6	31.576
#8	#4 AND #7	9
#9	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	809
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	19.742
#11	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	13.571
#12	(ultrasonograph* OR ultrasound OR "prenatal ultrasound" OR "fetal ultrasound" OR MRI OR "fetal MRI" OR "prenatal MRI"):ti,ab (Word variations have been searched)	96.667
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	111.304
#14	#8 AND #13 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	1


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 7)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 7)
Record identificati da:
Database (n = 114)
- PubMed (n = 113)
- Cochrane Library (n = 1)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 114)
Record esclusi (n = 111)
Report cercati per il recupero (n = 3)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n =3)
Report esclusi: n = 0
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 3)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 3)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 10)
Report degli studi inclusi totali (n = 10)

PICO 5: In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica, quale strategia deve essere adottata?

PubMed, 14/12/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab] OR "cystic hygroma"[tiab]) AND (fetus[Mesh] OR fetus[tiab] OR fetal[tiab] OR foetal[tiab] OR prenatal[tiab] OR "pre-natal"[tiab] OR antenatal[tiab] OR perinatal[tiab] OR "ante-natal"[tiab] OR "peri-natal"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	318
#2	("Ultrasonography, Prenatal"[Mesh] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR "Ultrasonography, Doppler, Color"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR "prenatal ultrasound"[tiab] OR "fetal ultrasound"[tiab] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR MRI[tiab] OR "fetal MRI"[tiab] OR "prenatal MRI"[tiab] OR "MR imaging"[tiab] OR "magnetic resonance imag*"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	383.407
#3	("Ex Utero Intrapartum Treatment"[tiab] OR EXIT[tiab] OR "airway obstruction"[tiab] OR "airway compression"[tiab] OR "airway management"[tiab] OR giant cervical cyst[tiab] OR fetal cervical cyst[tiab] OR giant fetal cervical mass[tiab] OR giant neck mass[tiab] OR "tracheal compression"[tiab] OR "upper airway obstruction"[tiab] OR tracheostom*[tiab] OR intubat*[tiab] OR "delivery planning"[tiab] OR "perinatal management"[tiab] OR cesarean[tiab] OR caesarean[tiab] OR "cesarean section"[Mesh] OR "Delivery, Obstetric"[Mesh]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	68.111
#4	#1 AND #2 AND #3	25

Cochrane Library, 14/12/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas OR "cystic hygroma"):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	MeSH descriptor: [Fetus] explode all trees	2.464
#6	(fetus OR fetal OR foetal OR prenatal OR "pre-natal" OR antenatal OR perinatal OR "ante-natal" OR "peri-natal"):ti,ab (Word variations have been searched)	30.378
#7	#5 OR #6	31.576
#8	#4 AND #7	9
#9	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees	809
#10	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	19.742
#11	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Doppler, Color] explode all trees	706
#12	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	13.571
#13	(ultrasonograph* OR ultrasound OR "prenatal ultrasound" OR "fetal ultrasound" OR MRI OR "fetal MRI" OR "prenatal MRI"):ti,ab (Word variations have been searched)	105.331
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	116.681
#15	#8 AND #14 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	1


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 6)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 6)
Record identificati da:
Database (n = 26)
- PubMed (n = 25)
- Cochrane Library (n = 1)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n =26)
Record esclusi (n = 24)
Report cercati per il recupero (n = 2)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 2)
Report esclusi: n = 0
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 2)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 2)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 8)
Report degli studi inclusi totali (n =8)

PICO 6: Quali sono le procedure terapeutiche utilizzate per il trattamento della malformazione linfatica macrocistica?

PICO 7: Quale è l'agente sclerosante di prima scelta per la scleroterapia nei pazienti con malformazione linfatica macrocistica?

PICO 10 (nuovo PICO): Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della chirurgia?

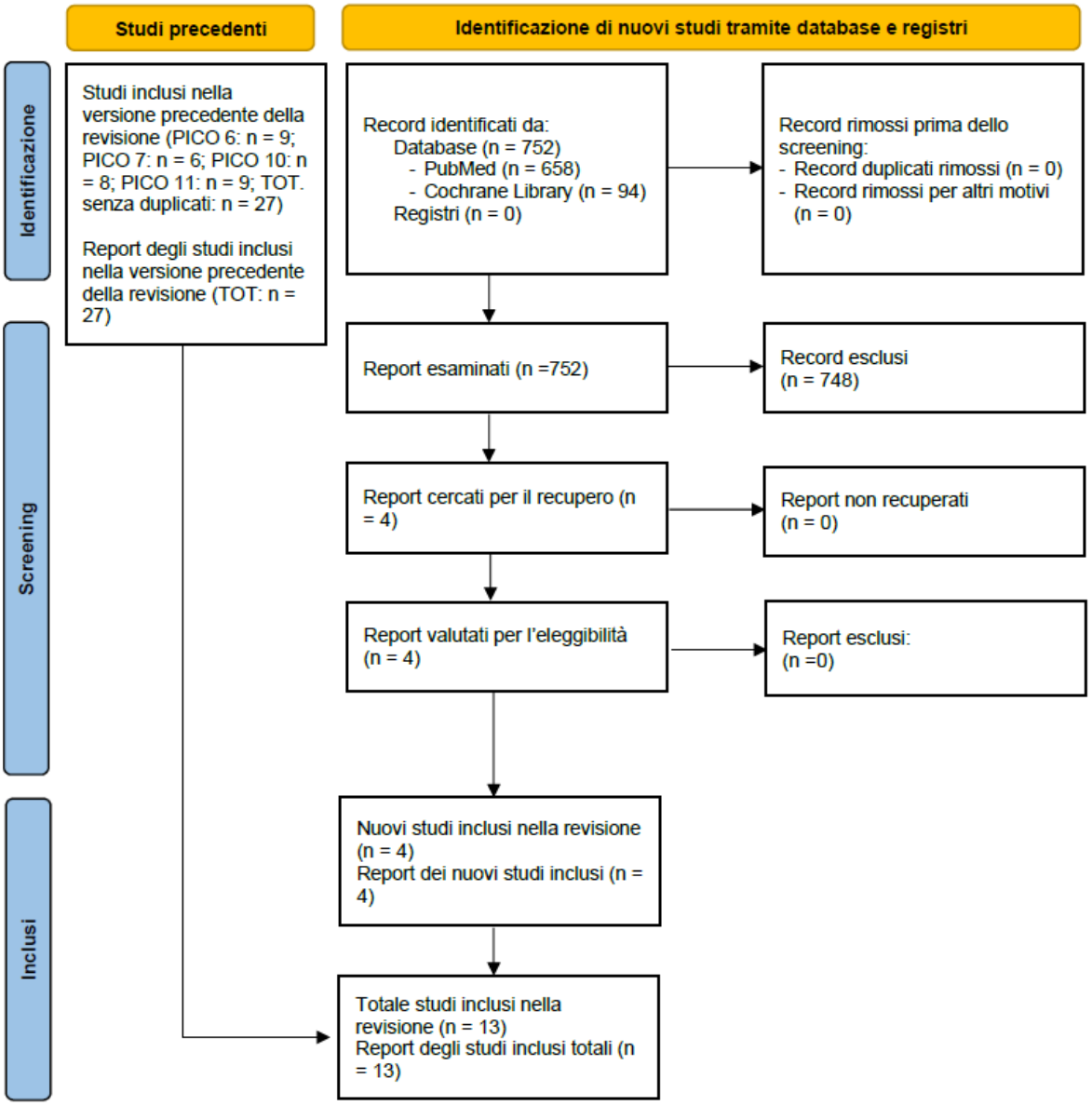
PICO 11 (nuovo PICO): Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della scleroterapia?

PubMed, 14/12/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab] OR "cystic hygroma"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	2.906
#2	("Sclerotherapy"[Mesh] OR "Injections, Intralesional"[Mesh] OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR "Tracheostomy"[Mesh] OR "Catheterization"[Mesh] OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR "Radiofrequency Ablation"[Mesh] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR management[tiab] OR sclerotherap*[tiab] OR surgery[tiab] OR surgical[tiab] OR excision[tiab] OR resection[tiab] OR tracheostom*[tiab] OR "radiofrequency ablation"[tiab] OR RFA[tiab] OR bleomycin[tiab] OR "Bleomycin"[Mesh] OR doxycycline[tiab] OR "Doxycycline"[Mesh] OR OK-432[tiab] OR "OK 432"[tiab] OR picibanil[tiab] OR ethanol[tiab] OR alcohol[tiab] OR "povidone-iodine"[tiab] OR povidone[tiab] OR iodine[tiab] OR "polidocanol"[tiab] OR "sodium tetradecyl sulfate"[tiab] OR STS[tiab] OR BEST[tiab] OR "bleomycin electrosclerotherapy"[tiab] OR electrosclerotherap*[tiab] OR electroporat*[tiab] OR electrochemotherap*[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	3.294.312
#3	("Treatment Outcome"[Mesh] OR outcome*[tiab] OR response[tiab] OR effect*[tiab] OR regress*[tiab] OR reduc*[tiab] OR shrink*[tiab] OR recurrence[tiab] OR relapse*[tiab] OR complication*[tiab] OR adverse[tiab] OR safety[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	5.242.323
#4	#1 AND #2 AND #3	1.073
#5	#4 NOT (case reports[pt] OR comment[pt] OR letter[pt] OR editorial[pt])	658

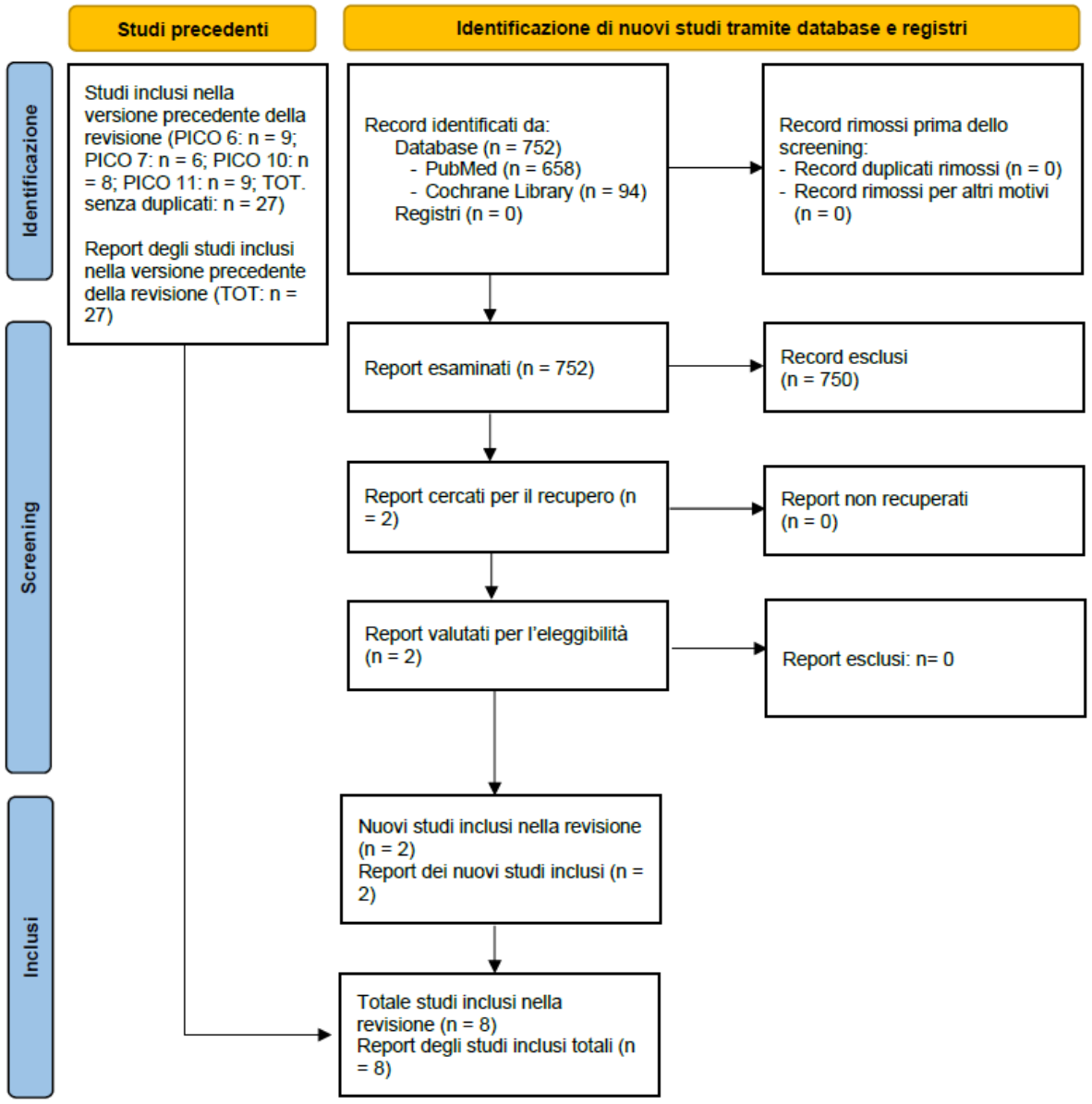
Cochrane Library, 14/12/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas OR "cystic hygroma"):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	MeSH descriptor: [Sclerotherapy] explode all trees	623
#6	MeSH descriptor: [Injections, Intralesional] explode all trees	849
#7	MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees	177.133
#8	MeSH descriptor: [Tracheostomy] explode all trees	259
#9	MeSH descriptor: [Catheterization] explode all trees	12.903
#10	MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees	8.500
#11	MeSH descriptor: [Radiofrequency Ablation] explode all trees	2.622

#12	treatment:ti,ab OR therapy:ti,ab OR management:ti,ab OR sclerotherap*:ti,ab OR surgery:ti,ab OR surgical:ti,ab OR excision:ti,ab OR resection:ti,ab OR tracheostom*:ti,ab OR "radiofrequency ablation":ti,ab OR RFA:ti,ab (Word variations have been searched)	1.353.821
#13	MeSH descriptor: [Bleomycin] explode all trees	1.041
#14	MeSH descriptor: [Doxycycline] explode all trees	1.331
#15	bleomycin:ti,ab OR doxycycline:ti,ab OR OK-432:ti,ab OR picibanil:ti,ab OR ethanol:ti,ab OR alcohol:ti,ab OR "povidone iodine":ti,ab OR polidocanol:ti,ab OR "sodium tetradecyl sulfate":ti,ab OR STS:ti,ab OR BEST:ti,ab OR "bleomycin electrosclerotherapy":ti,ab OR electrosclerotherap*:ti,ab OR electroporat*:ti,ab OR electrochemotherap*:ti,ab (Word variations have been searched)	103.094
#16	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1.440.460
#17	MeSH descriptor: [Treatment Outcome] explode all trees	209.115
#18	outcome*:ti,ab OR response:ti,ab OR effect*:ti,ab OR regress*:ti,ab OR reduc*:ti,ab OR shrink*:ti,ab OR recurrence:ti,ab OR relapse*:ti,ab OR complication*:ti,ab OR adverse:ti,ab OR safety:ti,ab (Word variations have been searched)	1.864.095
#19	#17 OR #18	1.879.788
#20	#4 AND #16 AND #19 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	94

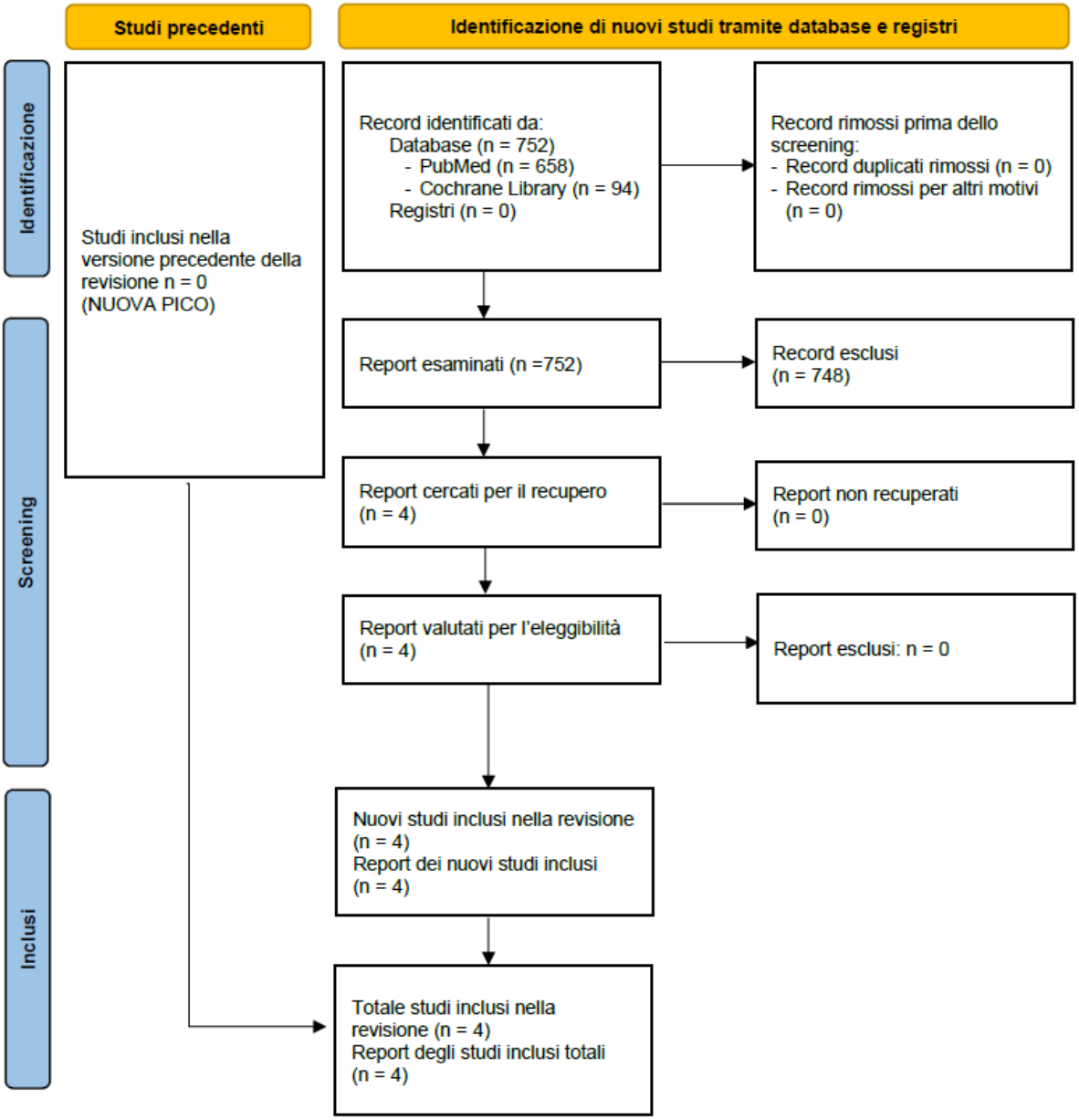
PICO 6


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (PICO 6: n = 9; PICO 7: n = 6; PICO 10: n = 8; PICO 11: n = 9; TOT. senza duplicati: n = 27)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (TOT: n = 27)
Record identificati da:
Database (n = 752)
- PubMed (n = 658)
- Cochrane Library (n = 94)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n =752)
Record esclusi (n = 748)
Report cercati per il recupero (n = 4)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 4)
Report esclusi: (n =0)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 4)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 4)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 13)
Report degli studi inclusi totali (n = 13)

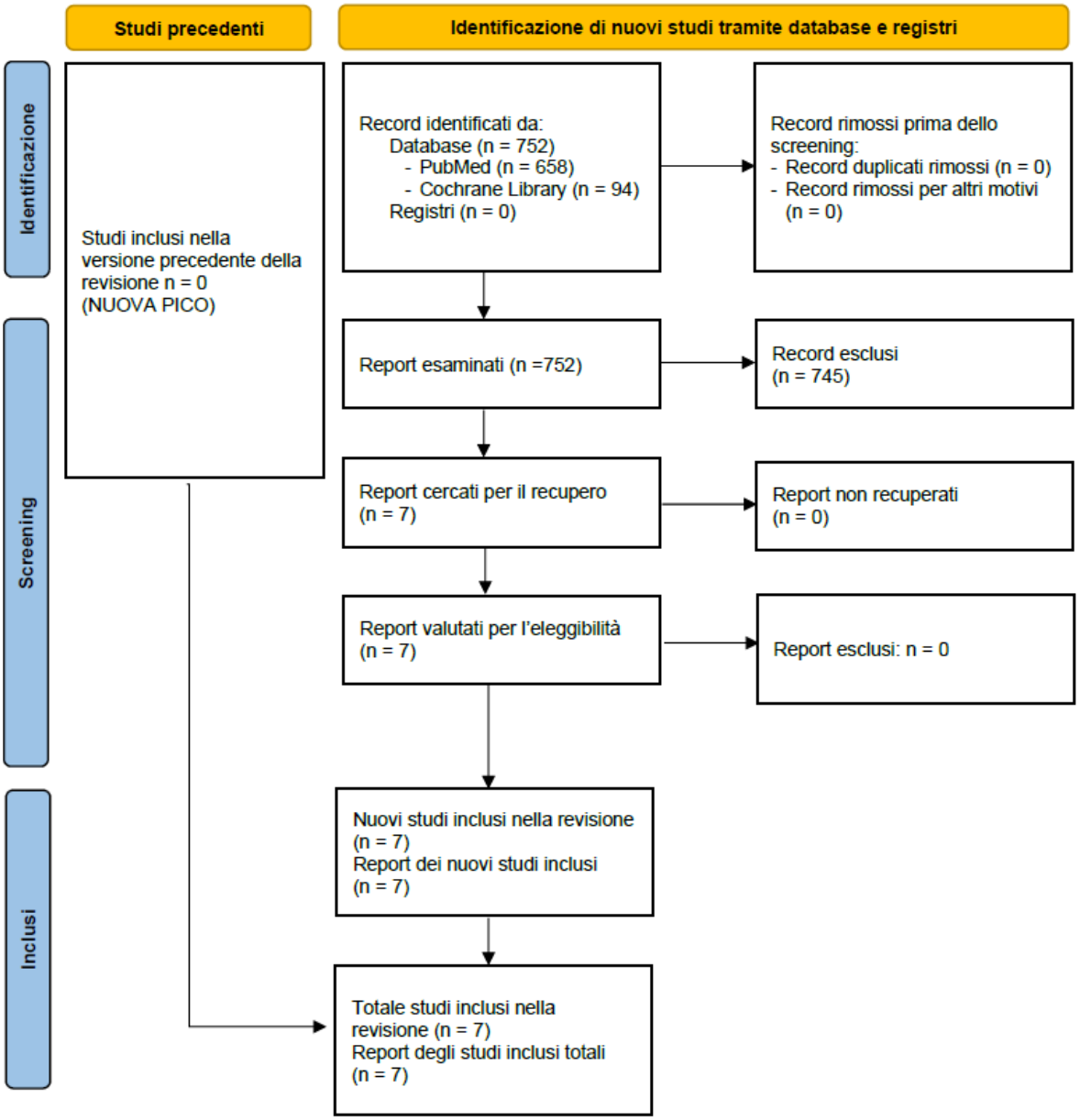
PICO 7


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (PICO 6: n = 9; PICO 7: n = 6; PICO 10: n = 8; PICO 11: n = 9; TOT. senza duplicati: n = 27)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (TOT: n = 27)
Record identificati da:
Database (n = 752)
- PubMed (n = 658)
- Cochrane Library (n = 94)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 752)
Record esclusi (n = 750)
Report cercati per il recupero (n = 2)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 2)
Report esclusi: n= 0
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 2)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 2)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 8)
Report degli studi inclusi totali (n = 8)

PICO 10 (NUOVA)



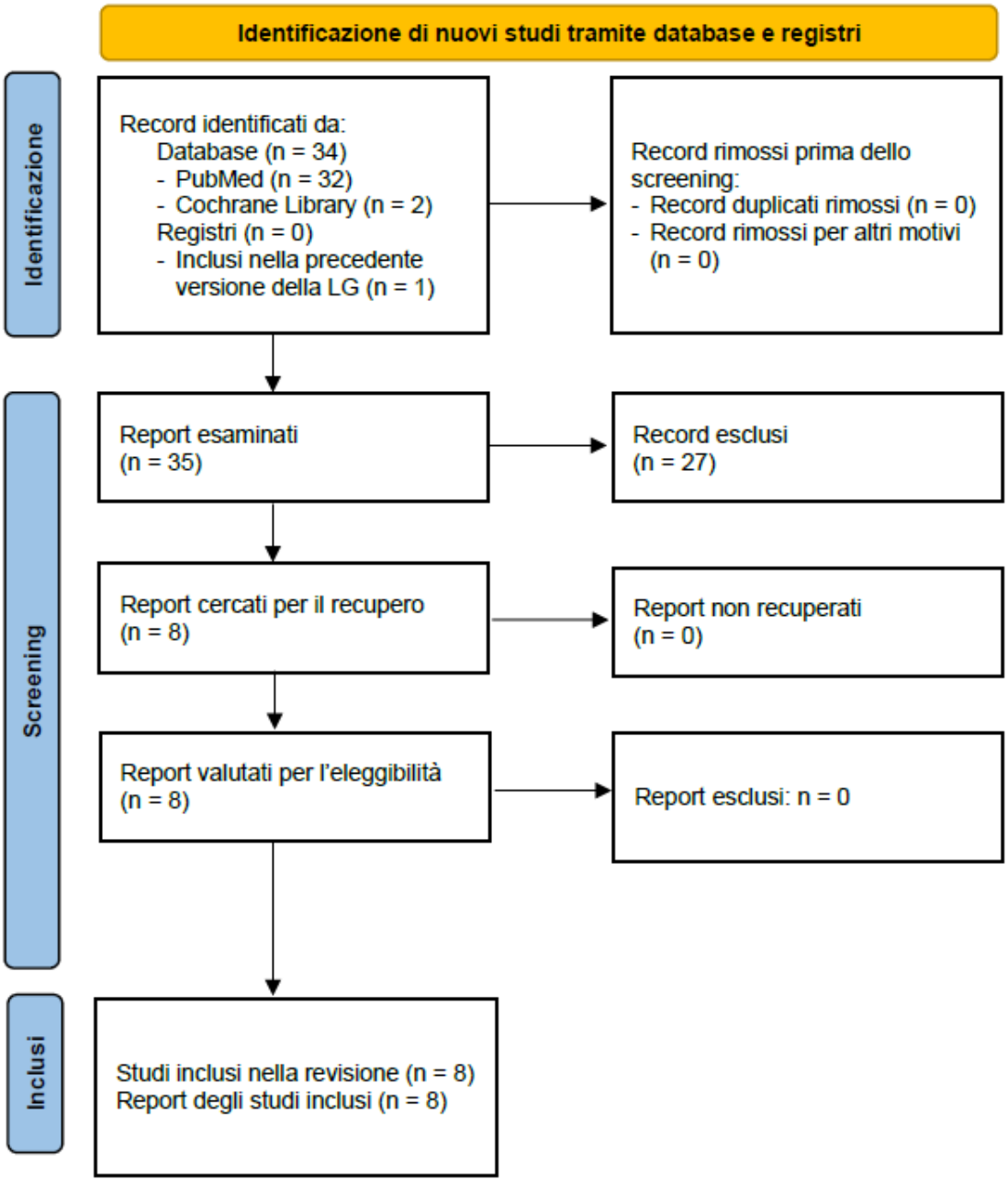
PICO 11 (NUOVA)



PICO 12: Quali tipi di laser e quali modalità di laserterapia trovano indicazione nel trattamento della malformazione linfatica microcistica?

PubMed, 28/12/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab]) AND (microcystic[tiab] OR "micro-cystic"[tiab] OR cutaneous[tiab] OR cervicofacial[tiab] OR cervico-facial[tiab] OR "head and neck"[tiab] OR oral[tiab] OR mucosal[tiab] OR circumscriptum[tiab] OR superficial[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	492
#2	("Laser Therapy"[Mesh] OR laser[tiab] OR lasertherapy[tiab] OR "carbon dioxide laser"[tiab] OR "CO2 laser"[tiab] OR CO2[tiab] OR "fractional CO2"[tiab] OR "pulsed dye laser"[tiab] OR PDL[tiab] OR "Nd:YAG"[tiab] OR "neodymium YAG"[tiab] OR "interstitial Nd:YAG"[tiab] OR "diode laser"[tiab] OR "multimodal therap*"[tiab] OR "combined approach"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	150.302
#3	#1 AND #2	32

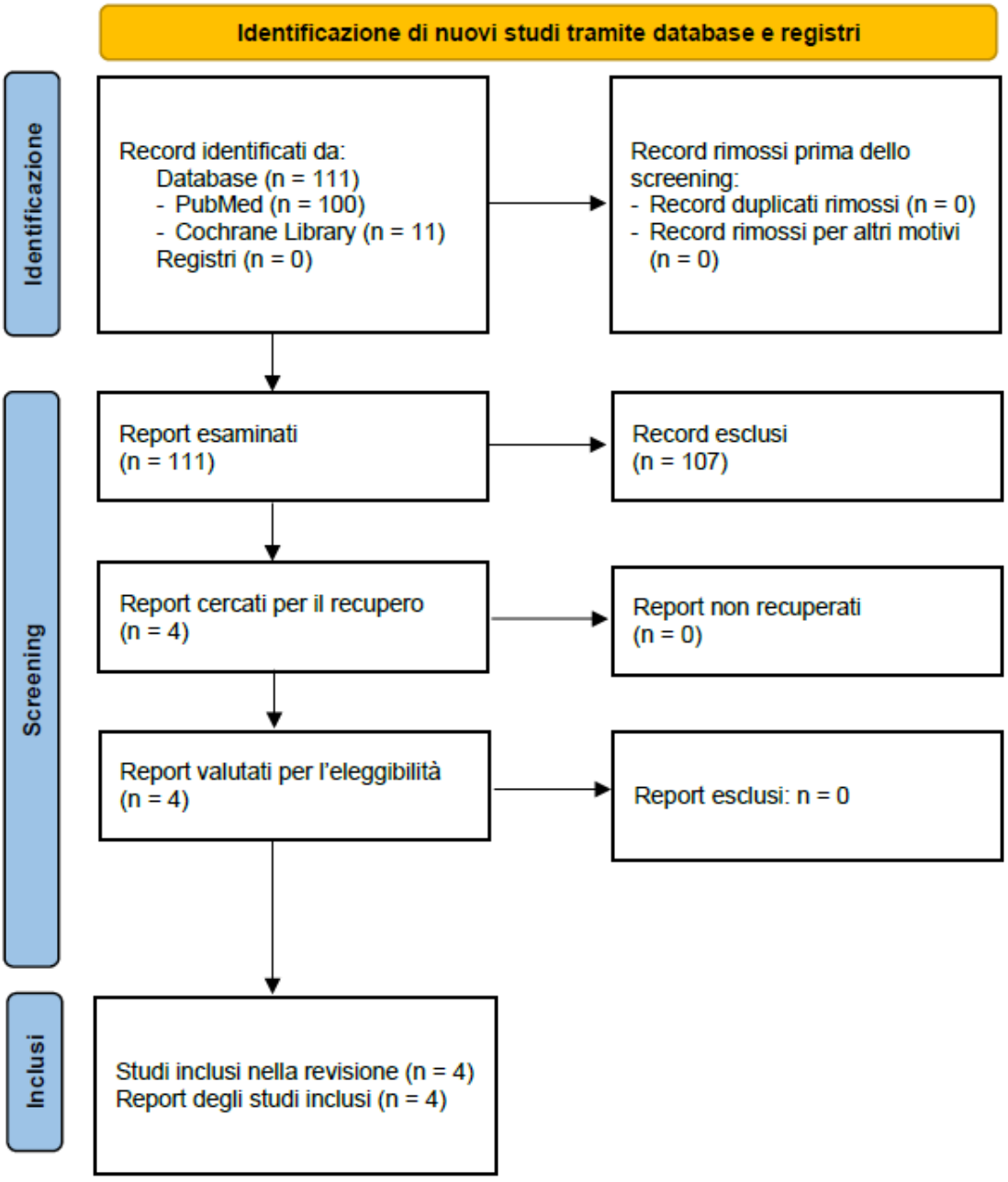
Cochrane Library, 28/12/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas OR "cystic hygroma"):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	(microcystic OR micro-cystic OR circumscriptum OR superficial OR cutaneous OR cervicofacial OR cervico-facial OR "head and neck" OR oral OR mucosal):ti,ab (Word variations have been searched)	261.905
#6	#4 AND #5	98
#7	MeSH descriptor: [Laser Therapy] explode all trees	6.181
#8	(laser OR laser therapy OR laser treatment OR CO2 laser OR "carbon dioxide laser" OR Er YAG OR erbium YAG OR pulsed dye laser OR PDL OR Nd YAG OR neodymium YAG OR diode laser OR interstitial laser OR photodynamic therapy OR PDT) (Word variations have been searched)	31.555
#9	#7 OR #8	31.709
#10	#6 AND #9 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	2


Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 34)
- PubMed (n = 32)
- Cochrane Library (n = 2)
Registri (n = 0)
- Inclusi nella precedente versione della LG (n = 1)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Screening
Report esaminati (n = 35)
Record esclusi (n = 27)
Report cercati per il recupero (n = 8)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 8)
Report esclusi: n = 0
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n = 8)
Report degli studi inclusi (n = 8)

PICO 13 (nuovo PICO): Quali sono le indicazioni e i risultati delle terapie farmacologiche nelle malformazioni linfatiche di tipo microcistico e micro-macro-cistico?

PubMed, 29/12/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab] OR lymphangiectasia[tiab]) AND (microcystic[tiab] OR "micro-cystic"[tiab] OR "micro macrocystic"[tiab] OR "micro-macrocystic"[tiab] OR mixed[tiab] OR cutaneous[tiab] OR cervicofacial[tiab] OR cervico-facial[tiab] OR "head and neck"[tiab] OR oral[tiab] OR mucosal[tiab] OR circumscriptum[tiab] OR superficial[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	579
#2	(sirolimus[tiab] OR rapamycin[tiab] OR "mTOR inhibitor*"[tiab] OR "mammalian target of rapamycin"[tiab] OR "MTOR Inhibitors"[Mesh] OR alpelisib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR timolol[tiab] OR "topical therap*"[tiab] OR PIK3CA[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	30.833
#3	#1 AND #2	100

Cochrane Library, 29/12/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas OR lymphangiectasia):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	(microcystic OR micro-cystic OR "micro macrocystic" OR circumscriptum OR mixed OR superficial OR cutaneous OR cervicofacial OR cervico-facial OR "head and neck" OR oral OR mucosal):ti,ab (Word variations have been searched)	319.771
#6	#4 AND #5	101
#7	MeSH descriptor: [MTOR Inhibitors] explode all trees	31
#8	(sirolimus:ti,ab OR rapamycin:ti,ab OR "mTOR inhibitor":ti,ab OR "mTOR inhibitors":ti,ab OR "mammalian target of rapamycin":ti,ab OR alpelisib:ti,ab OR bevacizumab:ti,ab OR timolol:ti,ab OR "topical therapy":ti,ab OR "topical therapies":ti,ab OR PIK3CA:ti,ab) (Word variations have been searched)	16.726
#9	#7 OR #8	16.732
#10	#6 AND #9 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	11

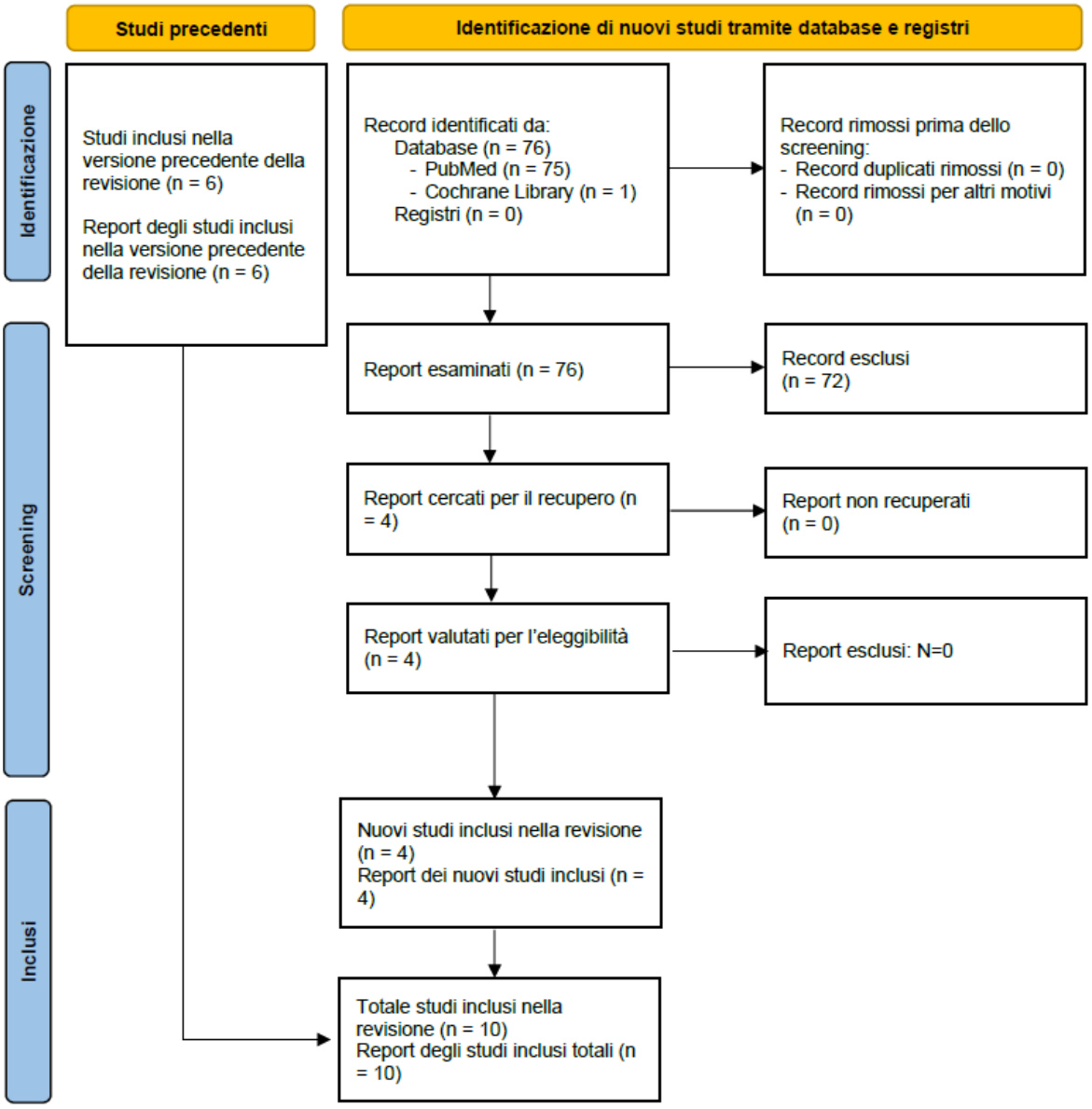

Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Record identificati da:
Database (n = 111)
- PubMed (n = 100)
- Cochrane Library (n = 11)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Screening
Report esaminati (n = 111)
Record esclusi (n = 107)
Report cercati per il recupero (n = 4)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 4)
Report esclusi: n = 0
Inclusi
Studi inclusi nella revisione (n = 4)
Report degli studi inclusi (n = 4)

LOCALIZZAZIONI A RISCHIO

PICO 14: Quale è la corretta gestione terapeutica delle malformazioni linfatiche cistiche cervico-mediastiniche con compressione ed ostruzione delle vie aeree?

PubMed, 30/12/2025		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab]) AND (microcystic[tiab] OR "micro-cystic"[tiab] OR "micro macrocystic"[tiab] OR "micro-macrocystic"[tiab] OR cutaneous[tiab] OR cervicofacial[tiab] OR cervico-facial[tiab] OR "head and neck"[tiab] OR oral[tiab] OR mucosal[tiab] OR circumscriptum[tiab] OR superficial[tiab] OR cervical[tiab] OR mediastinal[tiab] OR mediastinum[tiab] OR cervico-mediastinal[tiab] OR "cervicomediastinal"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	664
#2	("Airway Obstruction"[Mesh] OR "respiratory tract obstruction"[tiab] OR airway[tiab] OR airway compression[tiab] OR airway obstruction[tiab] OR tracheal compression[tiab] OR respiratory distress[tiab] OR dyspnea[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	84.412
#3	#1 AND #2	75

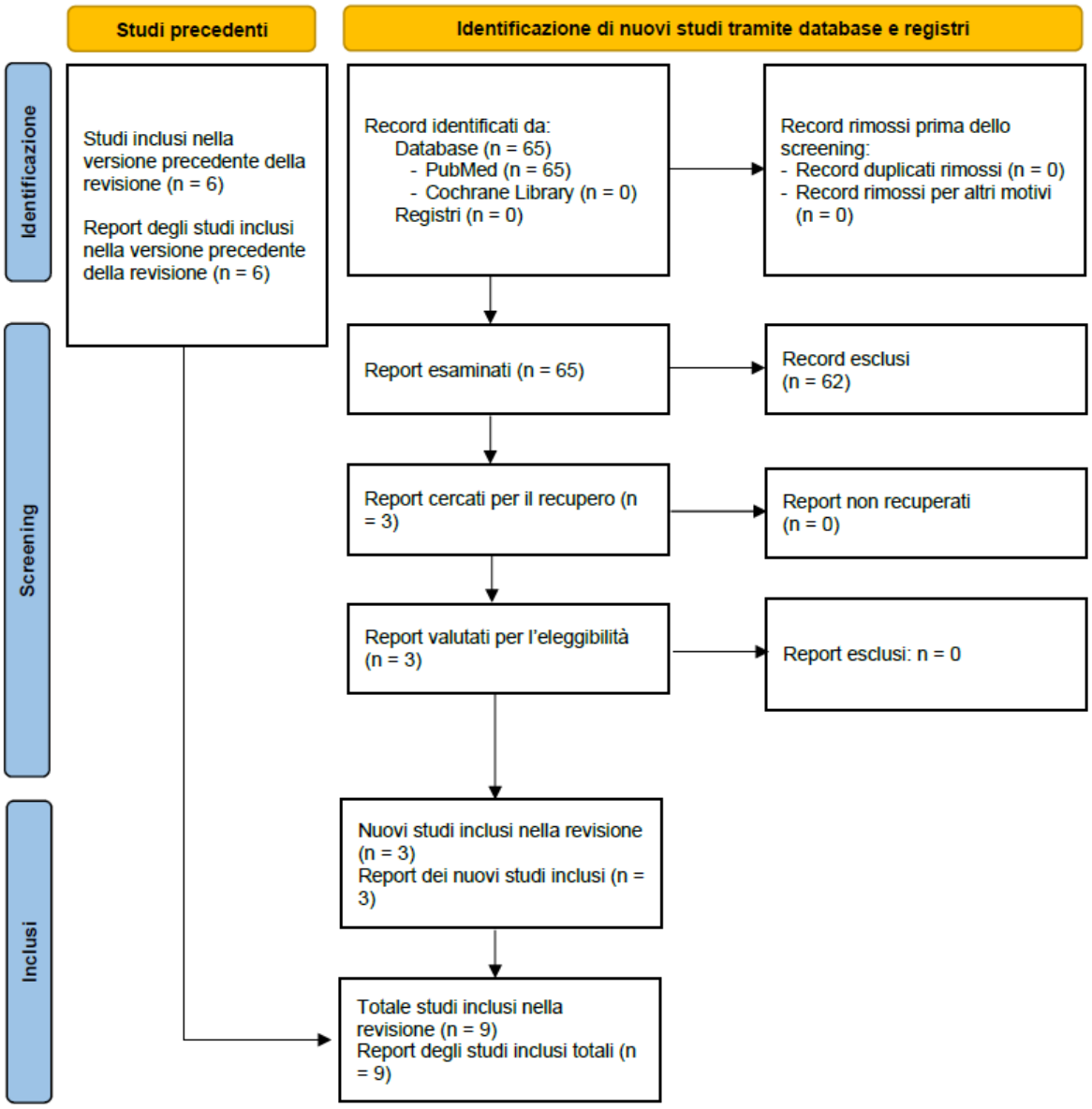
Cochrane Library, 30/12/2025		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	255
#5	(microcystic:ti,ab OR micro-cystic:ti,ab OR "micro macrocystic":ti,ab OR micro-macrocystic:ti,ab OR cutaneous:ti,ab OR mucosal:ti,ab OR circumscriptum:ti,ab OR superficial:ti,ab OR cervicofacial:ti,ab OR cervico-facial:ti,ab OR "head and neck":ti,ab OR oral:ti,ab OR cervical:ti,ab OR mediastinal:ti,ab OR mediastinum:ti,ab OR cervico-mediastinal:ti,ab OR cervicomediastinal:ti,ab) (Word variations have been searched)	289.469
#6	#4 AND #5	103
#7	MeSH descriptor: [Airway Obstruction] explode all trees	1.275
#8	"respiratory tract obstruction":ti,ab OR airway:ti,ab OR "airway obstruction":ti,ab OR "airway compression":ti,ab OR "tracheal compression":ti,ab OR "respiratory distress":ti,ab OR dyspnea:ti,ab	49.291
#9	#7 OR #8	49.926
#10	#6 AND #9	1


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 6)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 6)
Record identificati da:
Database (n = 76)
- PubMed (n = 75)
- Cochrane Library (n = 1)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 76)
Record esclusi (n = 72)
Report cercati per il recupero (n = 4)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 4)
Report esclusi: N=0
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 4)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 4)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 10)
Report degli studi inclusi totali (n = 10)

PICO 15: Quali sono le opzioni terapeutiche nelle malformazioni linfatiche cistiche (macro-, micro-, miste) della regione orbitaria?

PubMed, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab]) AND (orbit*[tiab] OR orbital[tiab] OR intraorbital[tiab] OR periorbital[tiab] OR proptosis[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	65

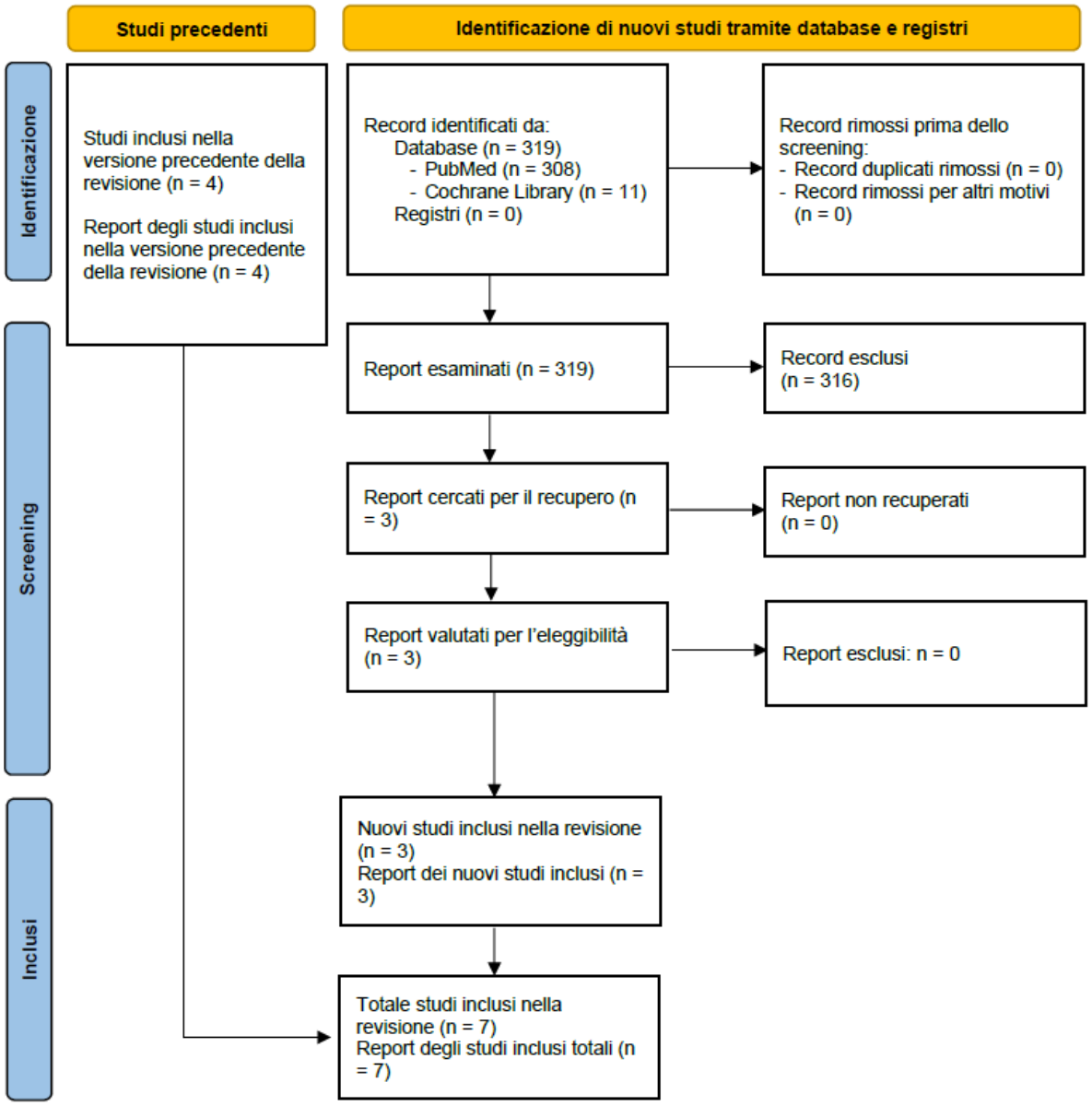
Cochrane Library, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	256
#5	(orbit* OR orbital OR intraorbital OR periorbital OR proptosis):ti,ab (Word variations have been searched)	3.258
#6	#4 AND #5 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	0


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 6)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 6)
Record identificati da:
Database (n = 65)
- PubMed (n = 65)
- Cochrane Library (n = 0)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 65)
Record esclusi (n = 62)
Report cercati per il recupero (n = 3)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 3)
Report esclusi: n = 0
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 3)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 3)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 9)
Report degli studi inclusi totali (n = 9)

PICO 16: Quali sono le indicazioni terapeutiche delle malformazioni linfatiche cistiche intestinali e retroperitoneali?

PubMed, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	("Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "Lymphangioma"[Mesh] OR "Lymphatic Vessels/abnormalities"[Mesh] OR (lymphatic[tiab] AND (malformation[tiab] OR malformations[tiab] OR anomaly[tiab] OR anomalies[tiab] OR abnormality[tiab] OR abnormalities[tiab])) OR lymphangioma[tiab] OR lymphangiomas[tiab]) AND (intestinal[tiab] OR bowel[tiab] OR enteric[tiab] OR mesenteric[tiab] OR omental[tiab] OR abdominal[tiab] OR intraabdominal[tiab] OR retroperitoneal[tiab] OR retroperitoneum[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	501
#2	("Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR "Sclerotherapy"[Mesh] OR surgery[tiab] OR surgical[tiab] OR excision[tiab] OR resection[tiab] OR laparoscopy[tiab] OR laparoscopic[tiab] OR sclerotherap*[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	1.069.446
#3	#1 AND #2	308

Cochrane Library, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	41
#2	MeSH descriptor: [Lymphangioma] explode all trees	15
#3	((lymphatic AND (malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormality OR abnormalities)) OR lymphangioma OR lymphangiomas):ti,ab (Word variations have been searched)	233
#4	#1 OR #2 OR #3	256
#5	(intestinal OR bowel OR enteric OR mesenteric OR omental OR abdominal OR intraabdominal OR retroperitoneal OR retroperitoneum):ti,ab (Word variations have been searched)	131.413
#6	#4 AND #5 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	11


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 4)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 4)
Record identificati da:
Database (n = 319)
- PubMed (n = 308)
- Cochrane Library (n = 11)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 319)
Record esclusi (n = 316)
Report cercati per il recupero (n = 3)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 3)
Report esclusi: n = 0
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 3)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 3)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 7)
Report degli studi inclusi totali (n = 7)

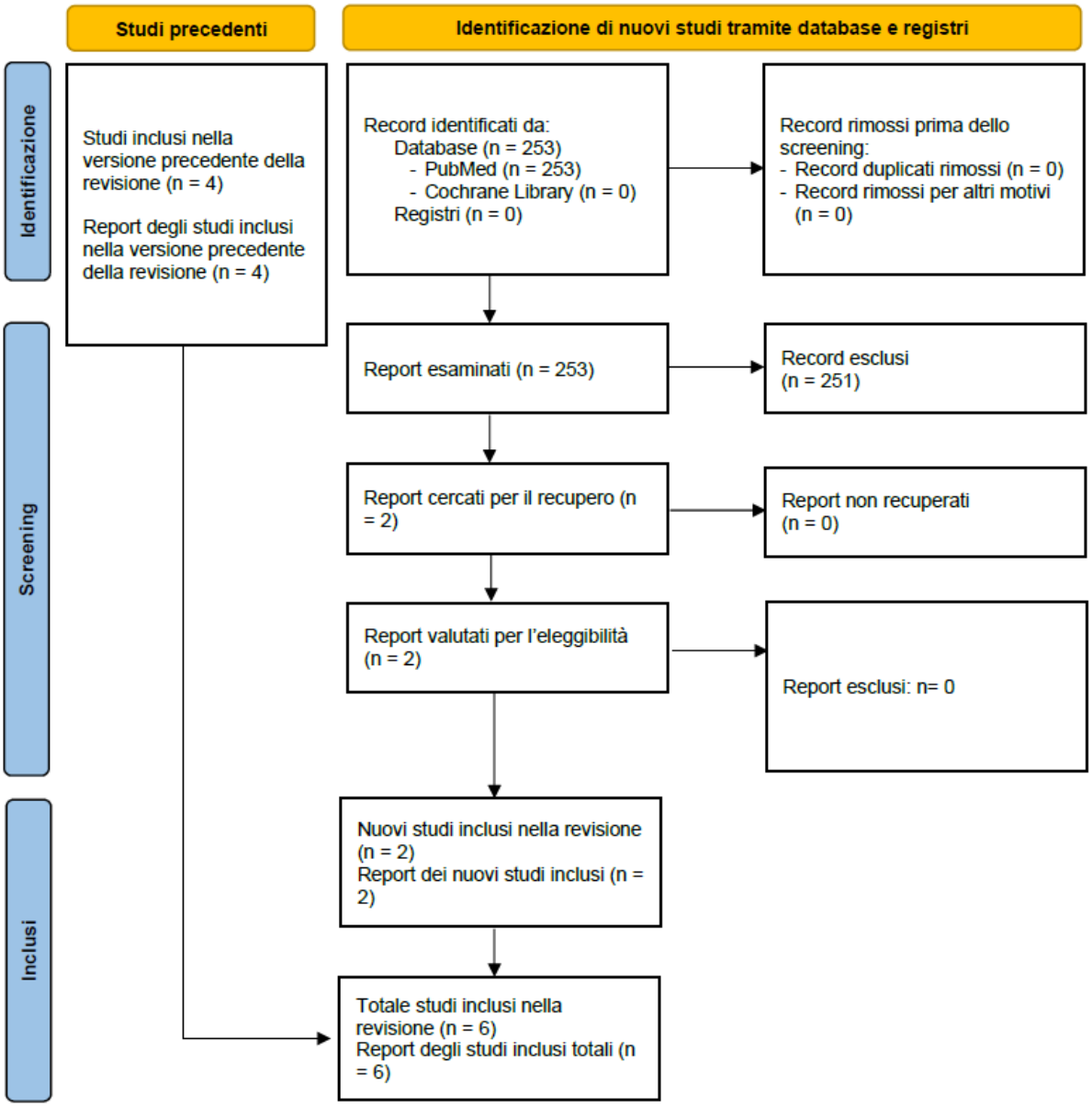
MALFORMAZIONI LINFATICHE COMPLESSE

PICO 17: Quali sono le caratteristiche cliniche, ematologiche e strumentali che consentono di porre diagnosi (o il sospetto clinico) di Malformazione Linfatica Complessa?

PICO 18: Quali elementi consentono la diagnosi differenziale dei vari tipi di Malformazioni Linfatiche Complesse (GLA, KLA, GSD, CCLA)?

PubMed, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	("complex lymphatic malformation*"[tiab] OR "complex lymphatic anomal*"[tiab] OR "generalized lymphatic anomal*"[tiab] OR "kaposiform lymphangiomatosis"[tiab] OR "gorham stout"[tiab] OR "gorham-stout"[tiab] OR "vanishing bone disease"[tiab] OR "central conducting lymphatic anomal*"[tiab] OR "pulmonary lymphangiomatosis"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	291
#2	("Diagnosis"[Mesh] OR diagnosis[tiab] OR diagnostic*[tiab] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "differential diagnosis"[tiab] OR phenotype*[tiab] OR clinical[tiab] OR "clinical feature*"[tiab] OR "clinical manifestation*"[tiab] OR symptom*[tiab] OR sign*[tiab] OR "clinical symptom*"[tiab] OR "clinical exam*"[tiab] OR "patient history"[tiab] OR "familial anamnesis"[tiab] OR "radiologic finding*"[tiab] OR imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR "magnetic resonance"[tiab] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "computed tomography"[tiab] OR "CT scan"[tiab] OR "X-ray"[tiab] OR radiograph*[tiab] OR biopsy[tiab] OR osteolysis[tiab] OR chylothorax[tiab] OR "pleural effusion*"[tiab] OR fracture*[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	5.433.048
#3	#1 AND #2	253

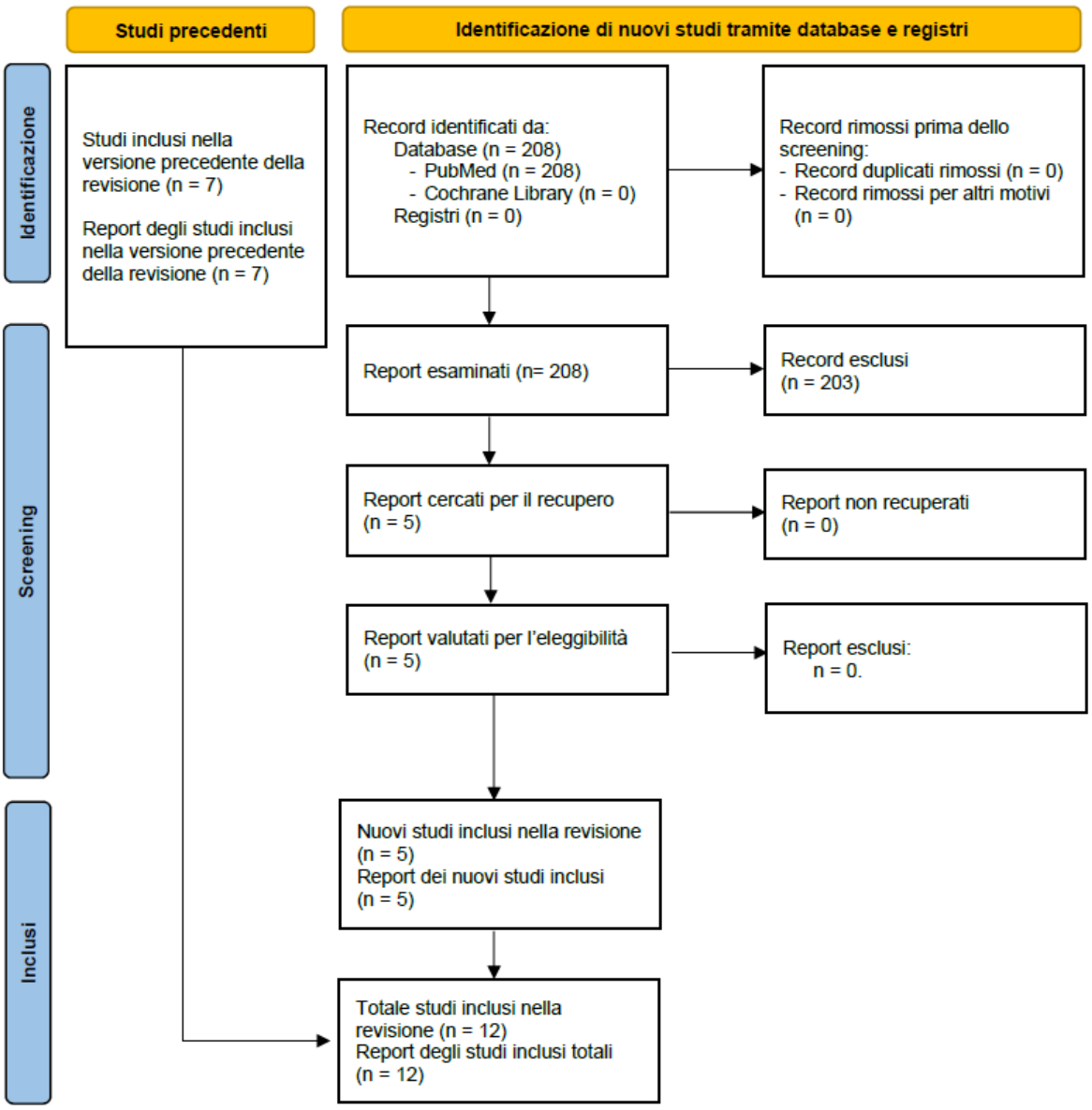
Cochrane Library, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	("complex lymphatic malformation" OR "complex lymphatic malformations" OR "complex lymphatic anomaly" OR "complex lymphatic anomalies" OR "generalized lymphatic anomaly" OR "generalized lymphatic anomalies" OR "kaposiform lymphangiomatosis" OR "gorham stout" OR "gorham-stout" OR "vanishing bone disease" OR "central conducting lymphatic anomaly" OR "central conducting lymphatic anomalies" OR "pulmonary lymphangiomatosis"):ti,ab with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 4)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 4)
Record identificati da:
Database (n = 253)
- PubMed (n = 253)
- Cochrane Library (n = 0)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 253)
Record esclusi (n = 251)
Report cercati per il recupero (n = 2)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 2)
Report esclusi: n= 0
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 2)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 2)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 6)
Report degli studi inclusi totali (n = 6)

PICO 19: Quali sono le possibilità di trattamento terapeutico delle MLC?

PubMed, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	("complex lymphatic malformation*"[tiab] OR "complex lymphatic anomal*"[tiab] OR "generalized lymphatic anomal*"[tiab] OR "kaposiform lymphangiomatosis"[tiab] OR "gorham stout"[tiab] OR "gorham-stout"[tiab] OR "vanishing bone disease"[tiab] OR "central conducting lymphatic anomal*"[tiab] OR "pulmonary lymphangiomatosis"[tiab]) AND (2020/05/16:3000/12/31[Date - Publication]) AND (english[Filter])	291
#2	("Drug Therapy"[Mesh] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR sirolimus[tiab] OR rapamycin[tiab] OR interferon[tiab] OR "alpha-2b interferon"[tiab] OR bisphosphonate*[tiab] OR zoledronic[tiab] OR zoledronate[tiab] OR alpelisib[tiab] OR "PI3K inhibitor*"[tiab] OR "mTOR inhibitor*"[tiab] OR radiotherap*[tiab] OR surgery[tiab] OR surgical[tiab] OR resection[tiab] OR "multimodal therap*"[tiab] OR "multidisciplinary approach"[tiab] OR "combined approach"[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab]) AND ("2020/05/16"[Date - Publication] : "3000/12/31"[Date - Publication]) AND english[Filter]	2.906.061
#3	#1 AND #2	208

Cochrane Library, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	("complex lymphatic malformation" OR "complex lymphatic malformations" OR "complex lymphatic anomaly" OR "complex lymphatic anomalies" OR "generalized lymphatic anomaly" OR "generalized lymphatic anomalies" OR "kaposiform lymphangiomatosis" OR "gorham stout" OR "gorham-stout" OR "vanishing bone disease" OR "central conducting lymphatic anomaly" OR "central conducting lymphatic anomalies" OR "pulmonary lymphangiomatosis"):ti,ab with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0

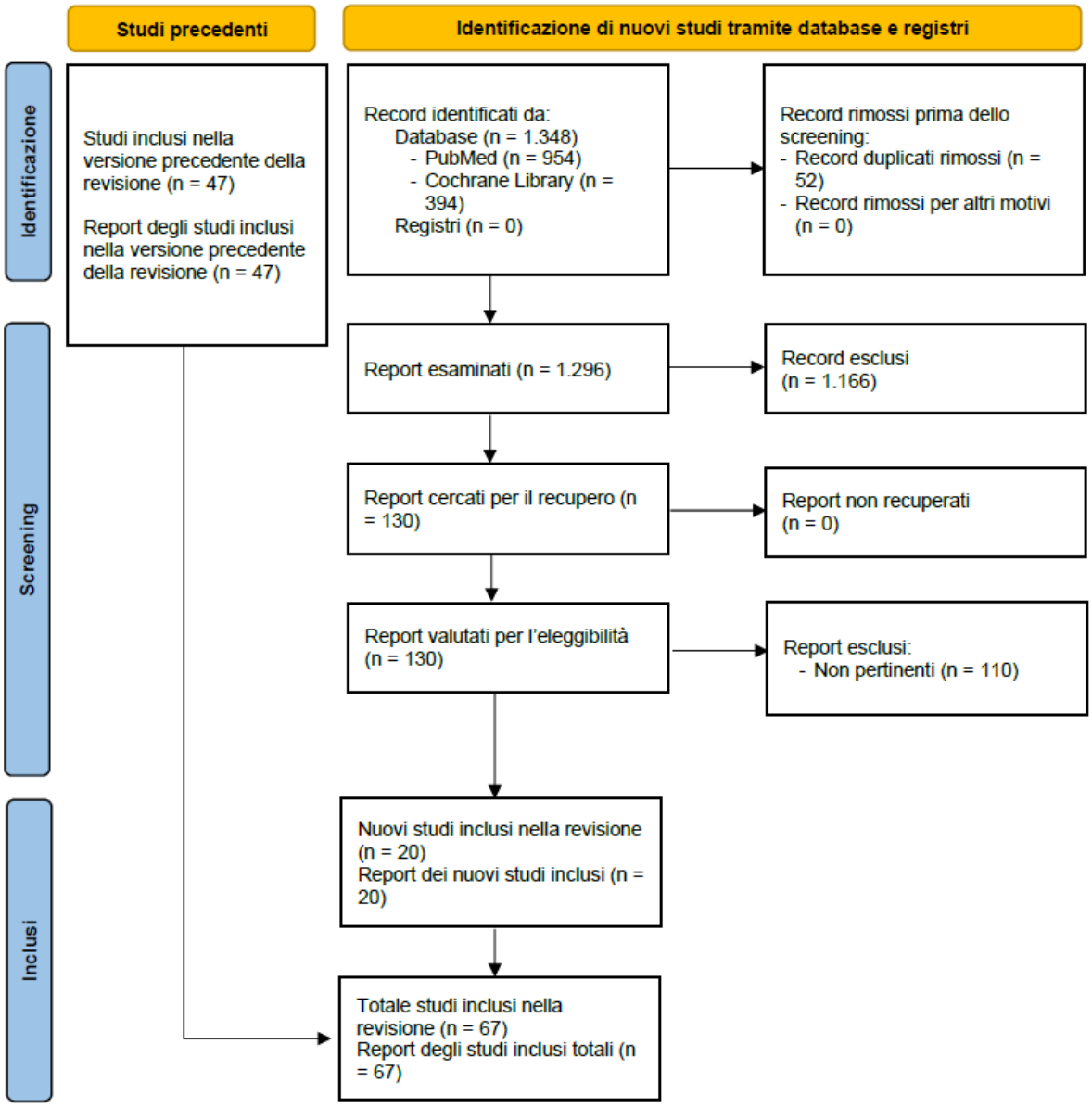

Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 7)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 7)
Record identificati da:
Database (n = 208)
- PubMed (n = 208)
- Cochrane Library (n = 0)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 0)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n= 208)
Record esclusi (n = 203)
Report cercati per il recupero (n = 5)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 5)
Report esclusi:
n = 0.
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 5)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 5)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 12)
Report degli studi inclusi totali (n = 12)

LINFEDEMA

PICO 1-7

PubMed, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	("Lymphedema"[Mesh] OR lymphedema[tiab] OR lymphoedema[tiab]) AND (primary[tiab] OR congenital[tiab] OR idiopathic[tiab] OR hereditary[tiab]) AND ("2020/05/16"[Date - Publication] : "3000/12/31"[Date - Publication]) AND english[Filter]	954

Cochrane Library, 15/02/2026		
Search	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Lymphedema] explode all trees	996
#2	(lymphedema OR lymphoedema):ti,ab (Word variations have been searched)	1976
#3	#1 OR #2	2206
#4	(primary OR congenital OR idiopathic OR hereditary):ti,ab (Word variations have been searched)	711.574
#5	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date from May 2020 to present, in Cochrane Reviews and Trials	394


Studi precedenti
Identificazione di nuovi studi tramite database e registri
Identificazione
Screening
Inclusi
Studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 47)
Report degli studi inclusi nella versione precedente della revisione (n = 47)
Record identificati da:
Database (n = 1.348)
- PubMed (n = 954)
- Cochrane Library (n = 394)
Registri (n = 0)
Record rimossi prima dello screening:
- Record duplicati rimossi (n = 52)
- Record rimossi per altri motivi (n = 0)
Report esaminati (n = 1.296)
Record esclusi (n = 1.166)
Report cercati per il recupero (n = 130)
Report non recuperati (n = 0)
Report valutati per l'eleggibilità (n = 130)
Report esclusi:
- Non pertinenti (n = 110)
Nuovi studi inclusi nella revisione (n = 20)
Report dei nuovi studi inclusi (n = 20)
Totale studi inclusi nella revisione (n = 67)
Report degli studi inclusi totali (n = 67)

APPENDICE 2: Checklist

	CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi Tradotto e adattato da SIGN (https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/) e basato su: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10.*
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)	
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE: Lo studio è rilevante per il quesito clinico? Per rispondere utilizza l'acronimo PICO (Paziente, Intervento, Comparatore, Outcome). Se la risposta è **NO** rifiuta. Se è **SI** completa la checklist.	
Checklist completata da:	

Sezione 1: Validità Interna		
In una revisione sistematica ben fatta:		***Lo studio lo fa?***
1.1	Lo studio affronta un quesito clinico ben definito e riporta i criteri di inclusione/esclusione[1]	SI ☐ NO ☐ **Se no, rifiuta lo studio**
1.2	È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva[2]	SI ☐ NO ☐ Non applicabile ☐ **Se no, rifiuta lo studio**
1.3	Gli studi sono stati selezionati da almeno due ricercatori[3]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.4	I dati sono stati estratti da almeno due ricercatori[4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.5	Lo stato della pubblicazione non è stato usato come criterio di inclusione[5]	SI ☐ NO ☐
1.6	Sono elencati gli studi che sono stati esclusi[6]	SI ☐ NO ☐
1.7	Sono fornite le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi[7]	SI ☐ NO ☐
1.8	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata e riportata[8]	SI ☐ NO ☐
1.9	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato[9]	SI ☐ NO ☐
1.10	Sono stati usati metodi appropriati per combinare i risultati dei singoli studi[10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.11	La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata in modo appropriato[11]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.12	E' stata dichiarata la presenza/assenza del conflitto di interesse[12]	SI ☐ NO ☐

Sezione 2: Valutazione complessiva		
2.1	Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? [13]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Bassa qualità (-) ☐ Irrilevante / da non considerare (0) ☐
2.2	I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?	SI ☐ NO ☐
2.3	Eventuali note di commento	

Note per la Checklist per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

1. L'articolo deve mostrare chiaramente di aver adottato la metodologia PICO, anche se non esplicitamente dichiarato. Il quesito di ricerca e i criteri di inclusione dovrebbero essere stabiliti prima che la revisione sia condotta.

2. Devono essere state impiegate almeno due fonti elettroniche rilevanti di letteratura scientifica. Devono essere riportati i database utilizzati (ad esempio, Central, EMBASE, MEDLINE). Il registro Cochrane / Central contano come due fonti, una ricerca della letteratura "grigia" conta come ricerca supplementare, PubMed MEDLINE contano come un unico database.
Parole chiave e/o termini MESH devono essere indicati e, se fattibile, occorre indicare la strategia di ricerca. Dovrebbe essere fornito l'intervallo temporale usato per la ricerca.

Il paragrafo precedente è il requisito minimo.

Tutte le ricerche dovrebbero essere integrate attraverso la consultazione di contenuti attuali, recensioni, libri di testo, registri specializzati, e/o gli esperti nel particolare campo di studi, e consultando i riferimenti negli studi trovati.

Il paragrafo precedente è un criterio di qualità che incide sul punteggio complessivo della revisione. Questo criterio non si applica nel caso di metanalisi prospettiche - ovvero quando la metanalisi si basa su studi pre-selezionati identificati per l'inclusione prima che i risultati di questi studi siano noti. Tali metanalisi devono dichiarare di essere di tipo prospettico.

3. Almeno due persone devono selezionare i documenti. Ci dovrebbe essere un processo di consenso per risolvere qualsiasi divergenza.

4. Almeno due persone dovrebbero estrarre i dati e devono riferire che un consenso sia stato raggiunto. Un procedimento accettabile è che una persona controlli che l'estrazione dei dati effettuata da un'altra persona sia accurata.

5. Gli autori dovrebbero dichiarare che hanno cercato i documenti a prescindere dal loro status di pubblicazione. Gli autori dovrebbero dichiarare se hanno o meno escluso alcuni documenti (dalla revisione sistematica), in base al loro stato di pubblicazione. Se la revisione indica che c'è stata una ricerca di "letteratura grigia" o "letteratura inedita" indicare "sì". Il database SIGLE, dissertazioni, atti di convegni, e registri di trial sono tutti considerati letteratura "grigia" per questo scopo. Se si usa una fonte che contiene sia grigio e non grigio, si deve indicare se si stava cercando il grigio/ inedito.

6. Limitarsi a citare in bibliografia gli studi esclusi è accettabile.

7. I dati provenienti dagli studi originali dovrebbero essere presentati in forma aggregata, ad esempio una tabella che riporta partecipanti, interventi e risultati. Si dovrebbero riportare i range delle caratteristiche dei pazienti in tutti gli studi inclusi, ad esempio età, etnia, sesso, dati socioeconomici rilevanti, stato di malattia, durata, gravità, comorbidità (Si noti che un formato diverso dalla tabella è accettabile, purché fornisca le informazioni sopra indicate). L'assenza di questi dati rende impossibile formulare le raccomandazioni della linee guida. Vanno segnati come (-) gli articoli originali che non necessitano di essere esaminati.

8. Può includere l'uso di un tool o di una checklist per il controllo di qualità, ad esempio per valutare il rischio di bias, o una descrizione di varie caratteristiche di qualità, con un qualche tipo di risultato per ogni studio ("basso" o "alto" va bene, a patto che sia chiaro quali studi hanno ottenuto "basso" e quali hanno ottenuto "alto"; non è invece accettabile una sintesi dei punteggi ottenuta aggregando tutti gli studi). L'assenza di questo renderà impossibile formulare le raccomandazioni delle linee guida (Segna come (-)).

9. Esempi possono essere analisi di sensitività sulla base della qualità degli studi, l'esclusione degli studi di scarsa qualità, e affermazioni come 'i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della scarsa qualità degli studi inclusi'. Il rigore metodologico e la qualità scientifica devono essere considerati nell'analisi e nelle conclusioni della revisione, ed esplicitamente dichiarati nel formulare

raccomandazioni. Si noti che è impossibile rispondere “sì” a questa domanda se è stato risposto “no” alla domanda 1.8.

10. Gli studi che sono molto eterogenei clinicamente non dovrebbero essere combinati in una metanalisi. Guardate il forest-plot: i risultati sono simili fra i vari studi? Per il risultato cumulativo dovrebbe essere fatto un test per valutare l’eterogeneità statistica, ossia il Chi-quadro per l’omogeneità e/o il test I^2 per l’inconsistenza. Se risulta un’eterogeneità significativa, gli autori dovrebbero aver esplorato possibili spiegazioni utilizzando metodi come l’analisi di sensibilità o meta-regressione. Un’analisi dei “*random effects*” può essere utilizzata per tenere conto delle variazioni tra studi, ma non è una ‘soluzione’ per l’eterogeneità. Le analisi di sottogruppo devono essere state pre-pianificate e devono essere in numero limitato, perché condurre molte analisi di sottogruppo aumenta la probabilità di ottenere un risultato statisticamente significativo dovuto al caso. Le conclusioni basate su analisi di sottogruppi post-hoc devono essere interpretate con cautela. Si noti che è impossibile rispondere “sì” a questa domanda se è stato risposto “no” alla domanda 1.8.

11. La possibilità di bias di pubblicazione deve essere valutata, se possibile. Questo viene fatto comunemente con l’ispezione visiva di un “*funnel plot*” corredato da un test statistico per asimmetria (ad esempio, test di regressione di Egger), anche se altri approcci statistici e di modellazione possono essere usati. L’assenza di tali analisi non significa che la probabilità di bias di pubblicazione non sia stata valutata in modo appropriato (ci sono altri metodi); si consideri che il numero minimo di studi per un *funnel plot* è 10, altrimenti il *plot* sarebbe di scarsa utilità.

12. Le potenziali fonti di supporto devono essere chiaramente segnalate sia nella revisione sistematica sia negli studi inclusi.

13. Qual è la tua valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Valutare la qualità metodologica generale dello studio, utilizzando quanto segue come guida:

- Alta qualità (++): maggior parte dei criteri soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias.
- Accettabile (+): la maggior parte dei criteri soddisfatti. Alcuni difetti nello studio con un rischio associato di bias.
- Bassa qualità (-): la maggior parte dei criteri non è stata soddisfatta o ci sono difetti significativi relativi agli aspetti chiave della progettazione dello studio.
- Rifiuta (0): studio di scarsa qualità con difetti significativi. Tipo di studio sbagliato. Non pertinente alle linee guida.

	Checklist per Studi Randomizzati Controllati (RCT)
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)	
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:	

PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE:
Prima di riempire la checklist considerate le seguenti due domande:
1) Si tratta di uno studio randomizzato controllato o di uno studio clinico controllato? Nel caso di dubbi, utilizzare l'algoritmo sui disegni degli studi per verificare che si stia usando la checklist appropriata. Se si tratta di uno studio clinico controllato, le domande 1.2, 1.3 e 1.4 non sono rilevanti, e lo studio non può avere un punteggio superiore a 1+
2) Lo studio è rilevante per la domanda in esame? Si richiede di analizzarlo utilizzando le domande PICO (pazienti, intervento, comparatore, outcome). Se si conclude per la non rilevanza, lo studio va scartato, e i motivi riportati di seguito. Se si conclude per la rilevanza, occorre proseguire con la checklist.

Motivi per cui lo studio è stato scartato:
a) non è rilevante per la domanda in esame
b) altri motivi (specificare)

Sezione 1: Validità Interna		
In un RCT ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
1.1	Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato [1]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.2	L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata [2]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.3	Viene usato un metodo adeguato per nascondere l'assegnazione [3]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.4	I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento [4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.5	I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio [5]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.6	L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio [6]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.7	Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile [7]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.8	Quale percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento ha abbandonato lo studio prima della fine? [8]	% ____ ☐ Non so ☐
1.9	Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "*intention-to-treat*") [9]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.10	Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri [10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐

Sezione 2: Valutazione complessiva		
2.1	Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? [11]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Bassa qualità (-) ☐ Inaccettabile, da scartare (0) ☐
2.2	Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?	SI ☐ NO ☐

2.3	I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?	SI ☐ NO ☐
2.4	Nota: riassumete le conclusioni degli autori, e aggiungete ogni commento sulla vostra valutazione dello studio, in particolare descrivendo quanto i risultati offrono una risposta al vostro quesito, riportando ogni area di incertezza precedentemente segnalata.	

Note per la Checklist per Studi Randomizzati Controllati

1. A meno che non sia specificata una domanda chiara e ben definita, sarà difficile valutare se e quanto lo studio ha raggiunto i suoi obiettivi, e quanto rilevante è per la domanda a cui si cerca di rispondere sulla base delle sue conclusioni.

2. L'assegnazione randomizzata dei pazienti all'uno o all'altro trattamento (o a trattamento o placebo) è fondamentale per questo tipo di studio.

3. L'"allocazione nascosta" fa riferimento al metodo usato per essere certi che i ricercatori non possano sapere a quale gruppo i pazienti saranno assegnati al momento dell'ingresso nello studio. Vi sono studi che hanno dimostrato come, in caso di inadeguata "allocazione nascosta" i ricercatori possano sovrastimare l'effetto fino al 40% in più.

4. Il termine "in cieco" fa riferimento al processo mediante il quale i ricercatori non possono conoscere il trattamento a cui è assegnato un singolo paziente quando ne valutano l'outcome. Ci sono tre possibili livelli: cieco singolo (il paziente non conosce il trattamento che sta ricevendo); doppio cieco: né il clinico né il paziente conoscono il trattamento; in casi piuttosto rari, è presente una tripla cecità (paziente, clinico, analizzatore dei dati). In linea teorica, più alto è il livello di cecità, minore è il rischio di bias dello studio.

5. I pazienti selezionati per partecipare ad uno studio devono essere il più possibile simili fra loro. E' necessario che venga riferita qualsiasi differenza significativa nella composizione dei gruppi oggetto di studio, relativamente a sesso, età, grado di malattia (quando appropriato), background sociale, origine etnica, comorbidità. Questi fattori possono essere considerati nei criteri di inclusione ed esclusione, piuttosto che essere descritti direttamente. L'assenza di riferimento a questo problema, o l'uso di gruppi inappropriati, deve portare all'abbassamento della valutazione dello studio.

6. Se alcuni pazienti ricevono trattamenti addizionali, anche di natura minore o non fisici, ma basati su consigli e *counseling*, questo fatto può potenzialmente influenzare il risultato e invalidarlo. Se i gruppi non sono trattati nello stesso modo, lo studio dovrebbe essere scartato, a meno che non costituisca l'unica evidenza disponibile. Ove lo si usi come unica evidenza, occorre comunque cautela.

7. La misura primaria di outcome deve essere chiaramente definita nello studio. Se ciò non avviene, o lo studio basa le sue conclusioni principali sugli outcome secondari, lo studio andrebbe scartato. Quando le misure di outcome richiedono un certo grado di soggettività, deve essere fornita prova che le misure stesse sono affidabili e che sono state validate prima del loro uso in questo studio.

8. Il numero di pazienti che abbandona lo studio può essere motivo di preoccupazione se è molto alto. Convenzionalmente, si accetta una percentuale del 20%, ma questo valore può variare. Occorre prestare attenzione ai motivi dell'abbandono, oltre che al numero. Ci si aspetta che la frequenza di abbandono sia superiore negli studi che durano molti anni; un tasso elevato di abbandono porta ad un abbassamento della valutazione, ma non alla decisione di scartare lo studio.

9. Nella pratica, è raro che tutti i pazienti assegnati al gruppo di trattamento lo ricevano, o tutti i pazienti assegnati a controllo non lo ricevano. I pazienti possono rifiutare il trattamento, o possono emergere controindicazioni che determinano il passaggio all'altro gruppo. Se va mantenuta la comparabilità dei gruppi attraverso la randomizzazione, l'outcome dei pazienti deve essere analizzato in accordo al gruppo al quale essi erano stati originariamente assegnati, senza tener conto del trattamento che attualmente

ricevono (questo processo è noto come analisi per intenzione di trattamento). Se è chiaro che l'analisi non è stata basata su questo principio, lo studio va scartato. Se manca altra evidenza disponibile, lo studio può essere incluso, ma valutato come se fosse uno studio di coorte non randomizzato.

10. Negli studi multicentrici, la convinzione sulla veridicità dei risultati può essere aumentata, se si dimostra che nei vari centri sono stati ottenuti risultati simili.

11. Classificate la qualità metodologica complessiva dello studio, usando come guida lo schema seguente. Nota: Gli studi con una randomizzazione scarsa o con un inadeguato occultamento dell'assegnazione al trattamento sono probabilmente di bassa qualità.

- Alta qualità (++); la maggior parte dei criteri sono rispettati, il rischio di bias è scarso o assente; è improbabile che futuri studi modifichino i risultati raggiunti.
- Accettabile (+); molti criteri sono rispettati, vi sono però alcuni limiti nello studio, che portano a rischio di bias; è possibile che le conclusioni siano modificate da futuri studi.
- Bassa qualità (-); la maggior parte dei criteri non è rispettata, o vi sono importanti limiti relativi ad aspetti chiave del disegno dello studio. È molto probabile che le conclusioni siano modificate da futuri studi.
- Rifiuta (0): studio di scarsa qualità con difetti significativi. Tipo di studio sbagliato. Non pertinente alle linee guida.

	Checklist per Studi di Coorte
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)	
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:	
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE, CONSIDERA: 1. Lo studio è veramente di coorte? Se hai dubbi, verifica l'algoritmo sul disegno dello studio disponibile da SIGN e assicurati che tu abbia adottato la checklist corretta per il tipo di studio. 2. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON E' RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE E' RILEVANTE completa la checklist.	
Sezione 1: Validità Interna	
In uno studio ben condotto…	***Lo studio lo fa?***
1.1 Lo studio affronta un quesito appropriato e chiaramente formulato [1]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
SELEZIONE DEI PARTECIPANTI	
1.2 I due gruppi studiati sono selezionati da popolazioni che sono simili per tutte le caratteristiche tranne che per il fattore oggetto di studio [2]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.3 Lo studio indica quanti dei pazienti eleggibili in ciascun gruppo hanno accettato di partecipare allo studio [3]	SI ☐ NO ☐ NON APPLICABILE ☐
1.4 La probabilità che alcuni dei soggetti eleggibili possano avere l'esito di interesse al momento dell'arruolamento è stata stimata e presa in considerazione nell'analisi [4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.5 Qual è la percentuale di individui o di sottogruppi reclutati in ogni braccio di studio che è uscita dallo studio prima del completamento [5]	% ____
1.6 E' stata effettuata una comparazione, in ambedue i bracci, tra tutti i partecipanti che hanno completato lo studio e quelli persi al follow up [6]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
VALUTAZIONE	
1.7 Gli esiti sono definiti in maniera chiara [7]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.8 La valutazione dell'esito è stata effettuata "in cieco" rispetto al fattore di esposizione. Se lo studio è retrospettivo questo può non essere applicabile [8]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.9 Laddove non è possibile il "cieco", ci sono indizi che la conoscenza del fattore di esposizione potrebbe avere influenzato la valutazione dell'esito [9]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.10 Il metodo di valutazione del tipo di esposizione è attendibile [10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.11 Sono stati utilizzate evidenze da altri studi per dimostrare che il metodo di valutazione dell'esito è valido e attendibile [11]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.12 Il livello di esposizione o il fattore prognostico è stato misurato più di una volta nel corso dello studio [12]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
FATTORI DI CONFONDIMENTO	
1.13 Sono stati identificati e tenuti in considerazione sia nel disegno che nell'analisi i più importanti fattori di confondimento potenziali [13]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
ANALISI STATISTICA	
1.14 Sono riportati gli intervalli di confidenza? [14]	SI ☐ NO ☐

Sezione 2: Valutazione globale dello studio		
2.1	Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di errori sistematici o di fattori di confondimento? [15]	Alta qualità (++) □ Accettabile (+) □ Bassa qualità (-) □
2.2	Tenendo in conto le considerazioni di ordine clinico, la vostra valutazione della metodologia utilizzata e la potenza statistica dello studio, ritenete che ci sia una evidenza chiara di associazione tra esposizione ed esito?	SI □ NO □ Non so □
2.3	I risultati di questo studio sono applicabili direttamente ai pazienti cui è rivolta questa linea guida?	SI □ NO □
2.4	Nota. Riassumere la conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave e citare le aree di incertezza evidenziate nei punti qui sopra.	

Note per la Checklist per Studi di Coorte

1. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.

2. Questo si riferisce al "*selection bias*" (errore sistematico nell'estrazione del campione dalla popolazione dovuto all'assenza di randomizzazione). E' importante che i due gruppi selezionati per la comparazione siano il più simili possibile in tutte le caratteristiche, fatta eccezione per l'esposizione al fattore sperimentale o per la presenza di fattori prognostici specifici o di marcatori prognostici rilevanti per lo studio in oggetto.

3. Questo si riferisce al "*selection bias*" (errore sistematico nell'estrazione del campione dalla popolazione dovuto all'assenza di randomizzazione). Il tasso di partecipazione è definito come il rapporto tra il numero dei soggetti partecipanti allo studio ed il numero dei soggetti eleggibili, e dovrebbe essere calcolato separatamente per ogni braccio dello studio. Una differenza rilevante nel tasso di partecipazione tra i due bracci del studio indica che può essersi verificato un bias di selezione di grado significativo e che quindi i risultati dello studio dovrebbero essere considerati con molta cautela.

4. Se in un certo numero di soggetti eleggibili, specie se appartenenti al gruppo non esposto al fattore sperimentale, l'esito di interesse si verifica all'inizio dello studio, allora il risultato finale sarà soggetto al "*performance bias*" (un errore sistematico dovuto a differenze tra i due gruppi nel tipo di trattamenti - intesi in senso lato come terapie, procedure diagnostiche, procedure di follow-up, controlli o comunque esposizione a fattori diversi da quello oggetto di studio). Uno studio ben condotto tenterà di stimare la probabilità del *performance bias* e di tenerne conto nell'analisi dei dati tramite l'utilizzo di studi di sensibilità o di altri metodi.

5. Questo aspetto si riferisce al rischio di "*attrition bias*" (un bias dovuto alla perdita, "*attrition*", dei soggetti, prima del termine dello studio). Il numero di pazienti che escono prematuramente dallo studio (*dropout*) dovrebbe essere motivo di preoccupazione se il numero è molto alto. Per convenzione, una percentuale di soggetti "*dropout*" fino al 20% è ritenuta accettabile, ma negli studi osservazionali di lunga durata ci si può attendere una percentuale superiore. Il giudizio di degradare o rigettare lo studio per l'elevato numero di soggetti che lo hanno prematuramente interrotto deve tenere conto delle ragioni dei *dropout* e di valutare se i tassi di *dropout* sono comparabili tra il gruppo degli esposti e quello dei non esposti. Se nello studio vengono riportate le modalità con cui sono stati seguiti nel tempo i soggetti dopo l'uscita prematura dallo studio, questo può essere considerato come un indicatore di studio ben condotto.

6. Per considerare validi i risultati dello studio è essenziale che i partecipanti siano realmente rappresentativi della popolazione da cui provengono. È sempre possibile che i partecipanti che escono prematuramente dallo studio differiscano in qualche aspetto significativo da quelli che rimangono nello studio. In uno studio ben condotto si cercherà di identificare queste differenze, sia nel gruppo degli esposti che in quello dei non esposti. Questo aspetto si riferisce al rischio di "*attrition bias*" (un bias dovuto alla perdita, "*attrition*", dei soggetti, prima del termine dello studio). Ogni differenza non spiegata dovrebbe condurre ad utilizzare con cautela i risultati dello studio.

7. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Una volta arruolati nello studio i soggetti dovrebbero essere seguiti fino a che non si verifica l'esito o l'evento specificato. Ad esempio, in uno studio sugli effetti dell'esercizio fisico sulla mortalità per cause cardiovascolari negli uomini di mezza età, i partecipanti dovrebbero essere seguiti fino alla morte o fino al raggiungimento di una età prespecificata. Se gli esiti ed i criteri per misurarli non sono ben definiti, lo studio dovrebbe essere rifiutato.

8. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Se il valutatore è "in cieco" rispetto a quali soggetti sono esposti al fattore sperimentale e a quali non lo sono, la probabilità che i risultati siano esenti da errori sistematici è aumentata significativamente. Pertanto, gli studi in cui viene adottato questo accorgimento dovrebbero essere considerati di valore superiore a quelli in cui non lo è, o non lo è in misura adeguata.

9. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Il cieco non è possibile in molti studi. Al fine di valutare l'entità del rischio di bias di qualsiasi tipo, potrebbe essere utile comparare le modalità di valutazione degli effetti utilizzate nei due gruppi. Ad esempio: la frequenza con cui vengono effettuate le osservazioni nei gruppi, chi effettua le osservazioni, il grado di dettaglio e di completezza delle osservazioni. Se le modalità di valutazione degli effetti sono comparabili tra i due gruppi, i risultati possono esser considerati con maggiore fiducia.

10. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Un studio ben condotto dovrebbe riportare come è stato misurato il grado di esposizione ai fattori prognostici, o la loro presenza o la presenza di marcatori prognostici. Di qualsiasi tipo siano le misure utilizzate, dovrebbero comunque essere sufficienti a stabilire con chiarezza se i partecipanti hanno o non hanno ricevuto il fattore sperimentale e l'intensità di tale esposizione, o se hanno o non hanno un particolare fattore o marcatore prognostico. Se le misure utilizzate sono attendibili e descritte in maniera chiara, la fiducia nella qualità dello studio dovrebbe aumentare.

11. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Le misure utilizzate per l'outcome primario dovrebbero essere riportate con chiarezza nello studio. Se le misure utilizzate per l'outcome non sono definite o se lo studio basa le sue conclusioni principali su outcome secondari, lo studio dovrebbe essere rifiutato. Negli studi in cui le misure dell'outcome sono soggettive, anche in parte molto limitata, dovrebbero essere riportate le evidenze che dimostrano che le misure utilizzate sono attendibili e sono state validate prima dell'utilizzo nel studio in oggetto.

12. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). La fiducia nella qualità dei dati dovrebbe essere incrementata se il livello di esposizione al fattore sperimentale è stato misurato più di una volta nel corso dello studio. E' preferibile che la valutazione indipendente sia stata effettuata da più di un investigatore.

13. Un fattore di confondimento è la distorsione della relazione tra l'esposizione e l'esito, provocata da un altro fattore che è associato sia con l'esposizione che con l'outcome. La possibile presenza di fattori di confondimento è una delle ragioni principali per cui gli studi osservazionali non sono graduati come fonti di valore più elevato nella graduatoria delle fonti di evidenze. Il rapporto dello studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori di confondimento sono stati presi in considerazione, e come sono stati misurati o presi in esame nell'analisi dei dati. In base alla valutazione clinica si dovrebbe giudicare se sono stati presi in considerazione tutti i probabili fattori di confondimento. Se le

misure utilizzate per valutare i fattori di confondimento sono considerate inadeguate, lo studio dovrebbe essere degradato o rifiutato, in base a quanto si ritiene grave il rischio di fattori di confondimento. Uno studio che non prende in considerazione la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere rifiutato.

14. Gli intervalli di confidenza sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per differenziare uno studio non conclusivo da uno studio che non dimostra effetti. Gli studi che riportano un valore singolo senza misurazione della precisione dovrebbero essere considerati con estrema cautela.

15. Misurare la qualità metodologica complessiva dello studio utilizzando il seguente sistema:
    - Elevata Qualità (++): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Poco o nessuno rischio di bias. Risultati difficilmente modificabili da ricerche future.
    - Accettabile (+): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Alcuni difetti nello studio, con associato rischio di errori sistematici. Le conclusioni potrebbero essere modificate da studi futuri.
    - Bassa qualità (-): la maggioranza dei criteri non è soddisfatta o ci sono difetti importanti correlati ad aspetti chiave del disegno dello studio. E’ probabile che le conclusioni verranno modificate da studi futuri.

	Checklist per Studi Caso-Controllo
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)	
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:	

PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE:
Prima di completare questa checklist, considerare se il lavoro è rilevante relativamente al quesito chiave. Analizzare utilizzando PICO (Paziente/Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome). SE NO elimina lo studio (dare ragione di seguito). SE SI completare la lista di controllo.

Motivi per cui lo studio è stato scartato:
a) non è rilevante per il quesito chiave
b) altri motivi (specificare):

Sezione 1: Validità Interna		
In uno studio Caso-Controllo ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
1.1	Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata [1]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
SELEZIONE DEI PAZIENTI		
1.2	Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili [2]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.3	Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli [3]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.4	Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli)? [4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.5	Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze [5]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.6	I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli [6]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.7	E' asserito in modo chiaro che i controlli sono non-casi [7]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
VALUTAZIONE		
1.8	Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull'esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi [8]	% ____ ☐ Non so ☐
1.9	Lo stato di esposizione è misurato in maniera standard, affidabile e valida? [9]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
CONFONDIMENTO		
1.10	I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi [10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
ANALISI STATISTICA		
1.11	Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza [11]	SI ☐ NO ☐

Sezione 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO		
2.1	Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento? [12]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Bassa qualità (-) ☐
2.2	Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito?	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
2.3	I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce?	SI ☐ NO ☐

2.4	Note. Riassumi le conclusioni degli autori. Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.

Note per la Checklist per Studi Caso-Controllo

1. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.

2. I partecipanti allo studio possono essere scelti dalla popolazione target (tutti gli individui a cui potrebbero essere applicati i risultati dello studio), la popolazione di origine (un sottoinsieme definito della popolazione target da cui vengono selezionati i partecipanti), o da un pool di soggetti eleggibili (un gruppo ben definito e contato scelto dalla popolazione di origine). Se lo studio non include chiare definizioni della popolazione di origine deve essere rifiutato.

3. Tutti i criteri di selezione e di esclusione dovrebbero essere applicati allo stesso modo ai casi e controlli. In caso contrario si può introdurre un grado significativo di distorsione nei risultati dello studio.

4. Le differenze tra la popolazione eleggibile e i partecipanti sono importanti, in quanto possono influenzare la validità dello studio. Un tasso di partecipazione può essere calcolato dividendo il numero dei partecipanti allo studio per il numero di soggetti ammissibili. È più utile se calcolato separatamente per casi e controlli. Se il tasso di partecipazione è basso, o vi è una grande differenza tra i due gruppi, i risultati dello studio potrebbero essere invalidati a causa di differenze tra i partecipanti e non partecipanti. In queste circostanze, lo studio dovrebbe essere declassato, e rifiutato se le differenze sono molto grandi.

5. Anche se i tassi di partecipazione sono comparabili e accettabili, è ancora possibile che i partecipanti selezionati per fungere da casi o controlli possano differire da altri membri della popolazione di origine in qualche modo significativo. Uno studio caso-controllo ben condotto esaminerà i campioni dei non partecipanti tra la popolazione di origine per assicurare che i partecipanti costituiscano un campione realmente rappresentativo.

6. Il metodo di selezione dei casi è di importanza fondamentale per la validità dello studio. I ricercatori devono essere certi che i casi sono veramente casi, ma devono bilanciare questo con la necessità di garantire che i casi ammessi nello studio sono rappresentativi della popolazione eleggibile. I problemi coinvolti nella selezione dei casi sono complessi, e dovrebbero idealmente essere valutati da esperti nel progetto di studi caso-controllo. Se lo studio non fa commenti su come sono stati selezionati i casi, è probabilmente più sicuro rifiutarlo come fonte di evidenza.

7. Così come è importante assicurarsi che i casi sono veri casi, è importante assicurarsi che i controlli non abbiano l'esito in esame. I soggetti di controllo dovrebbero essere scelti in modo che le informazioni sullo stato di esposizione possa essere ottenuta o valutata in modo simile a quello utilizzato per la selezione dei casi. Se i metodi di selezione dei controlli non sono descritti, lo studio dovrebbe essere respinto. Se si utilizzano diversi metodi di selezione per i casi e controlli lo studio dovrebbe essere valutato da un esperto nel progetto di studi caso-controllo.

8. Se c'è una possibilità che la valutazione dei casi possa essere influenzata dalla conoscenza dello stato di esposizione, la valutazione di qualsiasi associazione rischia di avere un bias. Uno studio ben condotto dovrebbe tenere conto di questo nella fase di progettazione.

9. Le misure di outcome primari utilizzate devono essere chiaramente indicate nello studio. Se le misure di outcome non sono indicate, oppure lo studio basa le sue conclusioni sui risultati secondari, lo studio dovrebbe essere respinto. Qualora le misure di outcome richiedano un certo grado di soggettività, andrebbe dimostrato che le misure utilizzate sono affidabili e che sono state convalidate prima del loro utilizzo nello studio.

10. Il confondimento è la distorsione di un legame tra l'esposizione e l'esito dovuta ad un altro fattore che è associato sia all'esposizione che all'esito. L'eventuale presenza di fattori di confondimento è uno dei principali motivi per cui gli studi osservazionali non sono più ben valutati come fonte di prova. Lo studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori confondenti sono stati considerati, e il modo in cui sono stati valutati nell'analisi. Un giudizio clinico dovrebbe essere applicato per valutare se tutti i probabili fattori confondenti sono state considerati. Se le misure utilizzate per affrontare il confondimento sono considerate insufficienti, lo studio dovrebbe essere declassato o respinto. Uno studio che non affronta la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere respinto.

11. I limiti di confidenza sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per distinguere tra uno studio inconcludente e uno studio che non mostra alcun effetto. Gli studi che riportano un singolo valore, senza valutazione della precisione, devono essere trattati con estrema cautela.

12. Valutare la qualità metodologica generale dello studio, utilizzando il seguente schema come guida: alta qualità (++): La maggior parte dei criteri sono soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias. E' improbabile che i risultati cambieranno con ulteriori ricerche. Accettabile (+): La maggior parte dei criteri soddisfatti. Alcuni difetti nello studio con un rischio associato di bias, le conclusioni potrebbero cambiare alla luce di ulteriori studi. Bassa qualità (-): la maggior parte dei criteri non soddisfatti o ci sono difetti significativi nella progettazione di studio. Conclusioni che possono cambiare alla luce di ulteriori studi.

	Checklist per Studi di Accuratezza Diagnostica Da SIGN e basata sul lavoro del gruppo di ricerca QUADAS2 presso l'Università di Bristol (http://www.bris.ac.uk/quadas/).
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)	
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:	
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE, CONSIDERA: 1. Lo studio è davvero uno studio dell'accuratezza diagnostica? Dovrebbe confrontare un test diagnostico specifico con un altro, e non un documento generale o un commento sulla diagnosi. 2. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON E' RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE E' RILEVANTE completa la checklist.	
Motivo del rifiuto: 1. Documento non pertinente alla domanda chiave □ 2. Altro motivo □ (specificare):	

Sezione 1: Selezione dei partecipanti		
Rischio di bias		
In uno studio diagnostico ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
1.1	È stata arruolata una sequenza consecutiva o una selezione casuale di pazienti [1]	SI □ NO □ Non so □
1.2	È stato evitato un disegno di studio caso-controllo [2]	SI □ NO □ Non so □
1.3	Sono state evitate esclusioni inappropriate [3]	SI □ NO □ Non so □
Applicabilità		
1.4	I pazienti inclusi e il contesto clinico corrispondono al quesito clinico [4]	SI □ NO □ Non so □
Sezione 2: *Index test* (test indice)		
Rischio di bias		
In uno studio diagnostico ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
2.1	I risultati del test indice vengono interpretati senza conoscere i risultati del *reference standard* [5]	SI □ NO □ Non so □
2.2	Se viene utilizzata una soglia, questa è stata specificata in anticipo [6]	SI □ NO □ Non so □
Applicabilità		
2.3	Il test indice, il suo utilizzo e la sua interpretazione sono simili a quelli utilizzati nella pratica clinica con la popolazione target della linea guida [7]	SI □ NO □ Non so □
Sezione 3: *Reference Standard*		
Rischio di bias		
In uno studio diagnostico ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
3.1	È probabile che il *reference standard* identifichi correttamente la condizione target [8]	SI □ NO □ Non so □
3.2	I risultati del *reference standard* vengono interpretati senza conoscere i risultati del test indice [9]	SI □ NO □ Non so □
Applicabilità		
3.3	La condizione target definita dal *reference standard* corrisponde a quella rilevata nella popolazione target della linea guida [10]	SI □ NO □ Non so □
Sezione 4: Flusso e tempi dello studio		
Rischio di bias		

In uno studio diagnostico ben condotto…		*Lo studio lo fa?*
4.1	C'è un intervallo appropriato tra il test dell'indice e lo standard di riferimento [11]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
4.2	Tutti i pazienti ricevono lo stesso reference standard [12]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
4.3	Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati inclusi nell'analisi [13]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Sezione 5: Valutazione globale dello studio		
5.1	Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di bias? [14]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Bassa qualità (-) ☐
5.2	Qual è la tua valutazione dell'applicabilità di questo studio alla nostra popolazione target?	Direttamente applicabile ☐ Qualche problema di adattabilità ☐ (spiegare nelle note seguenti)
5.3	Note. Riassumere la conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave.	

Note per la Checklist per Studi di Accuratezza Diagnostica

1. Gli studi dovrebbero arruolare tutti i pazienti eleggibili sospettati di avere la condizione target durante un periodo specificato, oppure un campione casuale di tali pazienti. Il punto essenziale è che gli investigatori non dovrebbero avere la libertà di scelta su quali singoli pazienti sono o non sono inclusi.
2. Esistono prove del fatto che gli studi che confrontano i pazienti con malattia nota con un gruppo di controllo senza la condizione tendono a esagerare l'accuratezza diagnostica.
3. Esclusioni inappropriate possono comportare sopravvalutazioni (ad esempio escludendo pazienti "difficili da diagnosticare") o sottostime (ad esempio escludendo pazienti con "campanelli di allarme" che suggeriscono la presenza di malattia) del grado di accuratezza diagnostica.
4. I pazienti inclusi nello studio devono corrispondere alla popolazione target della linea guida in termini di gravità della condizione target, caratteristiche demografiche, presenza di diagnosi differenziale o comorbilità, impostazione dello studio e protocolli di test precedenti.
5. Questo è simile alla problema dell'"accecamento" negli studi di intervento. Il test indice deve sempre essere eseguito prima o da un distinto investigatore senza alcuna conoscenza dell'esito del *reference standard*.
6. Un bias può essere introdotto se viene impostato un livello di soglia successivamente alla raccolta dei dati. Qualsiasi soglia minima deve essere specificata all'inizio dello studio.
7. Le variazioni nella tecnologia, nell'esecuzione o nell'interpretazione del test (ad es. l'uso di una frequenza del trasduttore ad ultrasuoni più elevata) possono influenzare le stime dell'accuratezza diagnostica.
8. Le stime dell'accuratezza del test si basano sul presupposto che lo standard di riferimento sia sensibile al 100% (= diagnostica con precisione la condizione target).
9. Questo è simile alla domanda 2.1, ma in questo caso si tratta di assicurarsi che il *reference standard* venga applicato senza alcuna conoscenza preliminare dell'esito dei test precedenti.
10. La definizione della condizione target utilizzata durante il test del *reference standard* può differire da quella utilizzata in setting diversi; ad esempio, i livelli di soglia utilizzati nelle colture di laboratorio possono differire.
11. Il test indice e il *reference standard* devono essere eseguiti il più vicino possibile nel tempo, altrimenti i cambiamenti nelle condizioni del paziente potrebbero invalidare i risultati.

12. In alcuni casi la scelta del *reference standard* può essere influenzata dall'esito del test indice o dall'urgenza della necessità di diagnosi. L'uso di diversi standard di riferimento può portare a sovrastimare sia la sensibilità che la specificità.
13. Non includere tutti i pazienti nell'analisi può portare a bias in quanto potrebbero esserci alcune differenze sistematiche tra quelli persi al follow-up e quelli analizzati.
14. Valutare la qualità metodologica complessiva dello studio, utilizzando come guida quanto segue: **Alta qualità** (++): Maggioranza dei criteri soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias. È improbabile che i risultati vengano modificati da ulteriori ricerche. **Accettabile** (+): la maggior parte dei criteri è stata soddisfatta. Presenza di alcuni difetti nello studio con un associato rischio di bias, le conclusioni possono cambiare alla luce di ulteriori studi. **Bassa qualità** (-): la maggior parte dei criteri non è soddisfatta o presenza di difetti significativi relativi agli aspetti chiave della progettazione dello studio. Le conclusioni potrebbero cambiare alla luce di ulteriori studi.

APPENDICE 3: Tabelle delle evidenze

CAPITOLO 1. TUMORI VASCOLARI

Tabella delle Evidenze Pico 1, 9-26

Capitolo 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1								
Ezeh 2025	Review sistematica	2++	Emangioma subglottico, 240 casi	endoscopia	fexible laryngoscopy, direct laryn-goscopy and bronchoscopy, rigid bronchoscopy, and exible bronchoscopy.	Endoscopia operativa è lo standard	no	
Corbeddu 2021	Studio osservazionale retrospettivo (case series monocentrica)	3	Lattanti con emangioma infantile delle vie aeree superiori, associato o meno a distribuzione cutanea “a barba” e stridore laringeo; N: 36 pazienti	Endoscopia delle vie aeree superiori (laringoscopia/tracheoscopia/ broncoscopia) Valutazione clinica multidisciplinare Imaging (RM/TC) solo in casi selezionati (sospetto sindrome PHACES)	Non presente (studio descrittivo, nessun confronto)	Identificazione e conferma diagnostica di emangioma infantile delle vie aeree Definizione di estensione e sede della lesione Guida alla gestione terapeutica	Non riportata (studio descrittivo, assenza di analisi statistica comparativa)	Nei pazienti con EI a distribuzione “a barba” e/o stridore bifasico è fortemente raccomandata una endoscopia delle vie aeree come gold standard diagnostico. Le indagini radiologiche (RM/TC) sono riservate a casi selezionati (sospetto PHACES, diagnosi differenziale o estensione profonda).
PICO 9								

Herberger 2025	Review sistematica e metanalisi	2++	Emangioma laringeo, 124 pz	propranololo	_	Propranololo è efficace, 2 mg/Kg	overall airway clearance rate of 96.3 % (95 %CI 0.908–0.989, I2 =0 %)	
Labou 2024	Case series retrospettiva	3	Emangiomi mammari	osservazione	-	Deformità, chirurgia	no	
Malvindi 2025	Studio retrospettivo	3	Emangiomi perioculari	propranololo	.	MRI, ecografie, clinica	no	
Kreshanti 2021	Case series osservazionale	3	Lattanti con emangioma infantile della regione testa-collo, con coinvolgimento funzionale (occhio) e in un caso ulcerazione N:2	Propranololo orale sistemico (2 mg/kg/die)	Nessuno	Efficacia in termini di riduzione delle dimensioni della lesione e miglioramento funzionale.	Non riportata	Lo studio supporta l'indicazione al propranololo sistemico negli EI problematici, di grandi dimensioni, in sedi critiche e con rischio funzionale/ulcerazione.
Bejjanki 2021	Studio retrospettivo osservazionale monocentrico (case series)	3	Lattanti con emangioma infantile perioculare, con potenziale rischio funzionale visivo (ambliopia, astigmatismo, occlusione dell'asse visivo). N: 27	Propranololo orale (2 mg/kg/die)	Nessun gruppo di confronto.	Efficacia in termini di riduzione delle dimensioni dell'emangioma infantile.	Non riportata. I risultati sono descritti in modo qualitativo e percentuale, senza analisi statistica inferenziale.	Lo studio identifica come indicazione al trattamento sistemico con propranololo gli emangiomi infantili perioculari con rischio funzionale visivo, indipendentemente dall'estensione superficiale o profonda. Risposta da buona a eccellente in circa l'80% dei casi. L'evidenza è limitata dal disegno

								osservazionale non comparativo e dall'assenza di misure quantitative di effetto.
Wang 2021	Studio osservazionale retrospettivo / serie di casi (studio clinico non randomizzato, senza gruppo di controllo)	3	Lattanti affetti da emangioma infantile considerato clinicamente significativo. N: 50 (sede parotidea) + 1513 (altre sedi); totale: 1563.	Trattamento sistemico con propranololo orale (2 mg/kg/die)	Assente (nessun gruppo di confronto con placebo o altra terapia). Vi è però un confronto interno tra emangiomi infantili parotidei e non parotidei trattati entrambi con propranololo sistemico.	Valutazione della risposta clinica al propranololo (riduzione delle dimensioni dell'emangioma, miglioramento del colore e dello spessore), sicurezza del trattamento e comparsa di eventuali effetti collaterali. Identificazione dei quadri clinici che beneficiano maggiormente del trattamento sistemico.	Non riportata. I risultati sono descrittivi, senza analisi statistica inferenziale né intervalli di confidenza.	Lo studio contribuisce a definire le indicazioni al trattamento sistemico con propranololo nei pazienti con emangiomi infantili a livello parotideo. Con terapia prolungata, gli emangiomi parotidei mostrano efficacia e tasso di recidiva comparabili agli emangiomi infantili in altre sedi. Tuttavia, il disegno non comparativo e l'assenza di misure quantitative di effetto limitano la forza dell'evidenza.
Sun 2020	Studio osservazionale e retrospettivo, serie di casi clinici, senza randomizzazione e senza gruppo di controllo.	3	Neonati e lattanti affetti da emangioma infantile della regione periorbitale. N: 35.	Trattamento sistemico con propranololo orale (2 mg/kg/die)	Assente. Non è presente un gruppo di confronto con placebo, altra terapia o non trattamento.	Valutazione dell'efficacia in termini di regressione clinica dell'emangioma (riduzione di dimensioni, spessore e colorazione),	Non riportata. I risultati sono descritti in modo qualitativo e percentuale, senza analisi statistica inferenziale.	Lo studio contribuisce a definire le indicazioni al trattamento sistemico con propranololo nei pazienti con emangioma infantile

						controllo della fase proliferativa e prevenzione di complicanze funzionali o estetiche. Valutazione della tollerabilità del trattamento.		della regione periorbitaria. Inoltre, l'articolo suggerisce che in questa sede la diagnosi può essere fatta clinicamente, tramite ecografia o tramite TC.
Studio 2021	Studio osservazionale retrospettivo monocentrico (serie di casi clinici)	3	Pazienti pediatrici con emangioma infantile della ghiandola parotide. N: 15 (14 trattati, 1 non trattato)	Propranololo orale sistemico (circa 2 mg/kg/die)	Confronto interno descrittivo tra pazienti trattati con propranololo e un singolo paziente gestito con osservazione clinica; analisi descrittiva dell'andamento clinico senza confronto strutturato tra interventi.	Risposta clinica al trattamento (risoluzione completa o parziale dell'emangioma infantile), durata della terapia, recidiva dopo sospensione, tollerabilità e sicurezza del propranololo.	Non riportata. I risultati sono espressi in percentuali (66,7% risposta completa; 20% risposta parziale) senza analisi statistica inferenziale	Lo studio contribuisce a definire le indicazioni al trattamento sistemico con propranololo negli emangiomi infantili parotidei. Conferma il ruolo del propranololo come trattamento di prima linea, pur evidenziando una risposta talvolta meno evidente e una durata di trattamento più lunga rispetto agli EI in altre sedi.
PICO 10								
Baselga 2025	Consensus	4	Emangiomi infantili	propranololo	cortisone	consensus	no	
You 2021	Studio clinico comparativo osservazionale / trial non randomizzato (confronto tra trattamenti sistemici)	2-	Bambini con emangioma infantile considerato a rischio di complicanze (localizzazione critica, crescita rapida, rischio	Propranololo orale come trattamento di prima linea.	Cortisonici orali come trattamento di prima linea.	Efficacia clinica (riduzione delle dimensioni dell'emangioma, arresto della proliferazione, miglioramento clinico), sicurezza	Non riportata in termini di IC 95%. Il confronto tra i gruppi è espresso principalmente in termini	Lo studio viene definito metanalisi, ma non rispetta i criteri metodologici della metanalisi. Lo studio confronta propranololo orale e corticosteroidi orali

			funzionale o estetico) candidati a trattamento sistemico di prima linea. Il campione comprende pazienti trattati con propranololo orale o corticosteroidi orali.			e tollerabilità del trattamento, incidenza di effetti collaterali.	descrittivi e percentuali; eventuali p-value non standardizzati o non sistematicamente riportati.	come trattamento sistemico di prima linea negli emangiomi infantili a rischio di complicanze. I risultati indicano una maggiore efficacia clinica e un miglior profilo di sicurezza del propranololo rispetto ai corticosteroidi. Inoltre, chi effettua la terapia con propranololo meno frequentemente va incontro a intervento chirurgico, rispetto a chi effettua la terapia con steroide. Tuttavia, l'assenza di randomizzazione e il rischio di bias di selezione giustificano la classificazione come evidenza di livello 2−.
Kim 2020	Studio osservazionale retrospettivo comparativo	2+	Bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze candidati a trattamento sistemico di prima linea.	Propranololo orale come trattamento di prima linea.	Trattamenti differenti dal propranololo come prima linea.	Risposta clinica dell'emangioma Riduzione delle dimensioni / involuzione Sicurezza del trattamento Frequenza e tipologia di effetti collaterali.	Il gruppo trattato con propranololo mostra una maggiore percentuale di risposta clinica e un minor numero di effetti avversi	Lo studio suggerisce che il propranololo orale è efficace e ben tollerato. Il timololo topico è una buona alternativa per gli emangiomi infantili superficiali. Gli steroidi per os

							rispetto ai corticosteroidi; differenze statisticamente significative riportate (p < 0,05). Intervalli di confidenza non esplicitamente riportati.	possono essere considerati di seconda linea. La terapia chirurgica + utile in casi di emergenza o per trattare gli esiti. La terapia laser è utile per trattare le ulcerazioni e le teleangectasie residue.
PICO 11								
Tan 2025	Cross sectional survey	3	Genitori Emangiomi infantili, 511 genitori	questionario	-	Necessità di terapia educazionale	no	
PICO 12								
Zhang 2025	Studio Coorte	2++	Emangioma infantile, 207 pz	Propranololo prima di 70 gg di vita	Dopo 70 gg	Maggiore efficacia	age at treatment initiation (P < 0.001)	
Champalo ux 2025	Retrospective review	2-	806 pz	Propranololo screening checklist	Visita cardiologica	Riduzione delle visite cardiologiche e stop trattamento	P<0.001	
Yu 2022	Studio osservazionale retrospettivo monocentrico	3	Neonati e lattanti con emangioma infantile, trattati con propranololo sistemico. Pazienti di popolazione asiatica. N: 336	Avvio del trattamento sistemico con propranololo in ambiente ospedaliero, previo monitoraggio di parametri.	Assente. Non è presente un gruppo di confronto con avvio diretto del farmaco senza indagini preliminari.	Sicurezza del trattamento con propranololo: incidenza di eventi avversi (bradicardia, ipotensione, ipoglicemia, broncospasmo), necessità di sospensione o modifica della	Non riportata. I risultati sono espressi in termini descrittivi e percentuali; non vengono forniti intervalli di confidenza né p-value comparativi.	Lo studio fornisce evidenze descrittive sulla sicurezza del propranololo sistemico e sull'utilità di una valutazione preliminare prima dell'inizio del trattamento.

						terapia, andamento dei parametri vitali durante il follow-up.		
Phillips 2021	Studio osservazionale retrospettivo monocentrico	3	Neonati e lattanti con emangioma infantile candidati a trattamento sistemico con propranololo. N: 333	Esecuzione routinaria di ECG di screening prima dell'inizio del propranololo sistemico; eventuale ecocardiogramma in caso di anomalie ECG e in casi selezionati; successivo avvio del propranololo.	Assente. Non è presente un gruppo di pazienti avviati direttamente al propranololo senza ECG preliminare.	Utilità clinica dello screening ECG: – frequenza di anomalie ECG – necessità di approfondimenti cardiologici – impatto delle indagini preliminari sulla possibilità di iniziare il propranololo – sicurezza del trattamento (eventi avversi)	Non riportata. Risultati espressi in termini descrittivi e percentuali: ECG anormale nel 13,9% dei pazienti; solo 2,9% necessitava follow-up cardiologico; nessun paziente escluso dal trattamento con propranololo. Nessun IC 95% o p-value.	Lo screening ECG preliminare raramente modifica la gestione clinica o preclude l'inizio del propranololo in pazienti senza anamnesi cardiaca significativa. I risultati suggeriscono che le indagini preliminari possano essere riservate a pazienti selezionati sulla base della valutazione clinica.
Goto 2020	Studio osservazionale retrospettivo comparativo	2+	Lattanti con emangioma infantile candidati a trattamento sistemico con propranololo N: 54 (39 gruppo A: 2 mg/kg/die ; 15 gruppo B: 3 mg/kg/die)	Propranololo orale iniziato dopo valutazione clinica standard, a dose di 2 mg/kg/die (3 somministrazioni) oppure 3 mg/kg/die (2 somministrazioni)	Confronto tra due diversi dosaggi iniziali di propranololo (2 vs 3 mg/kg/die)	Efficacia clinica (riduzione di colore e dimensioni dell'emangioma infantile). Sicurezza e frequenza di eventi avversi (tosse, broncospasmo, diarrea, ipoglicemia).	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi nei punteggi VAS per colore e dimensione a 1, 3 e 6 mesi ($p > 0,05$) Frequenza di eventi avversi simile nei due gruppi ($p > 0,05$)	Lo studio non valuta direttamente la necessità o meno di indagini preliminari, ma fornisce evidenze indirette sulla sicurezza del trattamento sistemico con propranololo quando prescritto in ambito clinico controllato. I risultati suggeriscono che dosaggi iniziali più

							Intervalli di confidenza non riportati.	elevati non migliorano efficacia o sicurezza, supportando un approccio prudente e standardizzato alla prescrizione. E
Püttgen 2021	Studio di coorte retrospettivo multicentrico	2+	Bambini con emangioma infantile candidati a trattamento con propranololo orale; inclusi anche lattanti <5 settimane di età corretta e pazienti con PHACE/LUMBAR. N: 783	Inizio del propranololo orale con monitoraggio prolungato dei parametri vitali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) per 1 ora e 2 ore dopo la prima dose e in alcuni casi dopo incrementi posologici.	Assenza di monitoraggio prolungato	Sicurezza del trattamento; incidenza di eventi avversi cardiovascolari immediati; necessità di interventi o sospensione del farmaco; capacità del monitoraggio iniziale di predire eventi avversi futuri	Riduzione media della FC a 1 ora: −8,2 ± 15,5 bpm ($p < 0,0001$) Riduzione media della FC a 2 ore: −9,2 ± 15,8 bpm ($p < 0,0001$) Nessun episodio di bradicardia o ipotensione sintomatica; 0 interventi clinici necessari. Nessuna associazione tra variazioni iniziali dei parametri vitali ed eventi avversi seri successivi ($p > 0,5$)	Studio di grandi dimensioni che dimostra che, dopo adeguata valutazione clinica preliminare, il monitoraggio prolungato dei parametri vitali all'inizio del propranololo raramente modifica la gestione e non riduce ulteriormente il rischio di complicanze.
PICO 13								
Giachetti 2023	Studio osservazionale retrospettivo	Livello 2+	138 bambini con EI candidati a trattamento sistemico con	Inizio precoce del propranololo orale (< 3 mesi di età)	Inizio più tardivo del propranololo (≥ 3 mesi di età)	Miglioramento morfologico/estetico; risoluzione completa		L'inizio precoce del propranololo è associato a migliori outcome clinici

			propranololo; età all'inizio del trattamento 1–18 mesi			dell'emangioma; outcome funzionali; sicurezza		senza aumento significativo degli eventi avversi.
Léauté-Labrèze 2023	Analisi post-hoc di studio randomizzato controllato di fase II-III	Livello 2+	203 lattanti con emangioma infantile proliferante trattati con propranololo orale per 6 mesi (derivati dal trial pivotale; età 1–5 mesi all'inclusione). Analisi focalizzata sui sottogruppi: 101 trattati con 3 mg/kg/die e 102 con 1 mg/kg/die.	Inizio precoce del trattamento con propranololo orale 3 mg/kg/die prima delle 10 settimane di età, con titolazione progressiva (1 - 2 -3 mg/kg/die).	Inizio del trattamento con propranololo orale dopo le 10 settimane di età**,** stesso dosaggio e durata (6 mesi).	Successo terapeutico (risoluzione completa o quasi completa dell'emangioma a 6 mesi); Associazione tra età di inizio del trattamento e tasso di risposta		Analisi post-hoc basata su dati di uno studio randomizzato controllato che identifica una soglia temporale clinicamente rilevante (<10 settimane di età) associata a un tasso significativamente più elevato di successo del trattamento con propranololo.
Tan 2021	Studio osservazionale retrospettivo descrittivo monocentrico	3	Lattanti con emangioma infantile trattati con propranololo orale in un ospedale pediatrico di terzo livello a Singapore. N: 88 (di cui 79 inclusi nell'analisi)	Inizio del trattamento sistemico con propranololo orale (1–3 mg/kg/die).	Confronto interno tra pazienti che hanno iniziato il trattamento più precocemente vs più tardivamente (in particolare ≤12 mesi vs >12 mesi; analisi continua dell'età di inizio trattamento). Non confronto diretto e	Efficacia clinica del trattamento (grado di miglioramento di dimensioni, colore ed elevazione dell'emangioma). Sicurezza del propranololo (eventi avversi riportati).	Età di inizio trattamento significativamente associata a maggiore risposta terapeutica: – migliore risposta nei pazienti trattati prima (p = 0,002) – nessuna associazione significativa tra risposta e sesso, prematurità,	Lo studio fornisce evidenza osservazionale a favore di un inizio precoce del trattamento con propranololo, associato a una maggiore efficacia clinica senza aumento di eventi avversi.

					specifico rispetto alla soglia delle 5 settimane di età corretta.		sede o profondità dell'emangioma Intervalli di confidenza non riportati.	
Pico 14								
Rypka 2025	Retrospective review	2+	Emangiomi infantili, 78 pazienti	Pretermine, <5Kg	Termine, >5Kg	Pressione, glicemia, frequenza	P<0,005	
Johansen 2021	Studio di coorte retrospettivo comparativo monocentrico	2+	Lattanti con emangioma infantile trattati con propranololo orale in regime ambulatoriale o tramite teledermatologia. N: 279.	Avvio del propranololo con differenti modalità di monitoraggio: – Protocollo 1: due visite in presenza con monitoraggio di 2 ore dopo dose iniziale e dopo incremento. Dosaggio iniziale 1 mg/kg/die. – Protocollo 2: una sola visita con monitoraggio iniziale e successiva titolazione a domicilio. Dosaggio iniziale 1 mg/kg/die. – Protocollo 3: avvio e titolazione interamente a domicilio dopo consulto in teledermatologia. Dosaggio iniziale 0,5 mg/kg/die.	Confronto tra avvio con monitoraggio prolungato in struttura (Protocollo 1) vs avvio con monitoraggio ridotto o assente e gestione domiciliare (Protocolli 2 e 3)	Frequenza di eventi avversi (cardiovascolari, respiratori, gastrointestinali, neurologici, ipoglicemia) Necessità di modifiche terapeutiche Richieste di supporto/consulenza da parte dei caregiver Sicurezza dell'avvio domiciliare del trattamento	Nessuna differenza significativa negli eventi avversi tra Protocollo 1 e Protocollo 2 OR eventi avversi Protocollo 1 vs 2: 0,64 (IC 95% 0,30–1,38; p = 0,255) Disturbi del sonno: OR 0,98 (IC 95% 0,35–2,69; p = 0,976) Nessun episodio di ipotensione sintomatica o ipoglicemia in nessun gruppo.	I risultati mostrano che il monitoraggio prolungato in struttura non riduce il rischio di eventi avversi rispetto a protocolli con avvio e titolazione domiciliare, in pazienti adeguatamente preselezionati e istruiti. Supporta la possibilità di iniziare il propranololo a domicilio senza test di tollerabilità routinario, purché sia effettuato uno screening clinico accurato e un adeguato counselling ai caregiver.
PICO 15								
Su 2024	Studio Coorte	2+	Emangioma ad alto rischio, 41	In regime ambulatoriale	In ricovero	No differenze in Complicanze, ma costi differenti	Si, di frequenza cardiaca,	

			ambulatoriali e 43 ricoverati 41				pressione, e intervallo PR	
PICO 16								
Huang 2024	Studio Coorte	2+	Emangioma infantile, 244 pz	Inizio propranololo a 2mg/Kg	Inizio a 1 mg/Kg	Effetti collaterali	Si, p=.057	
PICO 17								
Baselga 2025	Consensus	4	Emangiomi infantili	propranololo	cortisone	consensus	no	
PICO 18								
Baselga 2025	Consensus	4	Emangiomi infantili	Propranololo durante o dopo i pasti	-	consensus	no	
PICO 20								
Lopes 2025	Review (targeted search)	3	Emangioma infantile	sirolimus	-	Efficacy and side effects	no	
PICO 21								
Huang 2024	Metanalisi e review sistematica	1+	Emangioma infantile, 2071 pz	Propranololo orale	Timololo topico	Efficacia nel trattamento ed effetti collaterali	Si, p=0,001	
Rikihisa 2022	RCT	1-	Emangioma infantile, 19 pz	Propranololo topico	placebo	Efficacia risposta come soddisfazione genitori	Si, p=0.08	
Han 2024	Studio coorte prospettico	2+	Emangiomi infantili superficiali	Timololo topico	Propranololo orale	Rgressione lesione	Si, P<0.678	
Alzaid 2022	Revisione narrativa della letteratura (con inclusione di studi osservazionali, serie di casi e metanalisi)	4	Neonati e lattanti con emangioma infantile. La popolazione descritta include prevalentemente emangiomi superficiali, sottili e di piccole dimensioni, ma anche casi selezionati di emangiomi misti o più profondi	Timololo topico (principalmente soluzione allo 0,5% o gel allo 0,1%), applicato localmente sull'emangioma infantile.	Assente. Non è presente un confronto diretto strutturato; confronto indiretto con osservazione, altre terapie topiche o sistemiche riportate in letteratura.	Efficacia clinica del timololo topico (riduzione di colore, spessore e dimensioni dell'emangioma). Sicurezza del trattamento ed eventi avversi locali o sistemici.	Non riportata.	Il timololo topico è principalmente indicato in caso di emangiomi infantili superficiali, sottili e di piccole dimensioni, ma può essere efficace anche in alcuni emangiomi misti o profondi selezionati. L'assenza di studi comparativi diretti e la natura narrativa

			riportati negli studi inclusi. Numero totale di pazienti non definito, variabile a seconda degli studi citati.					della revisione limitano la forza dell'evidenza, che rimane basata su esperienza clinica e studi osservazionali.
Kowalska 2021	Revisione sistematica della letteratura	2++	Neonati e lattanti con emangioma infantile. Gli studi inclusi comprendono prevalentemente emangiomi superficiali, ma anche emangiomi misti e profondi in una quota minore dei pazienti. Numero complessivo di pazienti elevato, derivato dalla somma delle casistiche degli studi inclusi nella metanalisi.	Timololo topico (soluzione o gel, concentrazione variabile tra 0,1% e 0,5%), applicato localmente sull'emangioma infantile.	Osservazione / placebo / altre terapie (in alcuni studi propranololo sistemico o laser), a seconda dello studio incluso.	Efficacia clinica del timololo topico (riduzione delle dimensioni, del colore e dello spessore dell'emangioma). Sicurezza del trattamento ed eventi avversi locali o sistemici.	Gli intervalli di confidenza sono riportati nella metanalisi per gli outcome principali, con eterogeneità moderata tra gli studi.	Il timololo topico è particolarmente efficace negli emangiomi infantili superficiali, ma documenta anche una risposta clinica in emangiomi misti e, in misura minore, profondi.
Colmant 2022	Revisione narrativa della letteratura / opinione di esperti	4	Non applicabile. L'articolo non include una popolazione originale di pazienti. Vengono discussi emangiomi infantili superficiali, misti e profondi sulla base di studi precedenti e dell'esperienza clinica degli autori.	Timololo topico (soluzione o gel, concentrazione variabile), discusso come opzione terapeutica per emangiomi infantili selezionati.	Assente. Non è presente un confronto diretto; confronto descrittivo con altre opzioni terapeutiche riportate in letteratura (osservazione, propranololo sistemico).	Efficacia clinica del timololo topico (riduzione di colore, spessore e dimensioni dell'emangioma infantile). Sicurezza del trattamento ed eventi avversi riportati in letteratura.	Non riportata. L'articolo non fornisce analisi quantitative, IC 95% o p-value.	Il timololo topico è indicato principalmente per emangiomi infantili superficiali, ma può essere considerato anche in emangiomi misti o profondi selezionati.

Bae 2021	Studio di coorte retrospettivo monocentrico osservazionale	2-	Pazienti con emangiomi infantili. N: 1038 (di cui 31 con emangiomi infantili a minima o arrestata crescita. (IH-MAGs)	Timololo maleato topico 0,5% in monoterapia	Confronto osservazionale tra emangiomi infantili non IH-MAGs trattati con il timololo (n=122) e IH-MAGs trattati con il timololo (n=14)	Miglioramento clinico valutato con Global Assessment Scale (GAS). Valutazione di efficacia in termini di riduzione di dimensioni e spessore della lesione e schiarimento della lesione.	IC 95% non riportati	Il timololo topico sembra efficace anche negli IH-MAGs, con miglioramento clinico
Filoni 2021	Revisione narrativa della letteratura	4	Non applicabile. L'articolo non include una popolazione originale di pazienti. Vengono discussi pazienti dermatologici trattati con timololo topico, tra cui pazienti con emangioma infantile.	Timololo topico (principalmente timololo maleato 0,5% in soluzione, crema o gel), discusso come trattamento per emangiomi infantili.	Assente. Il confronto è narrativo e descrittivo con altre opzioni terapeutiche (osservazione, propranololo orale, laser, corticosteroidi topici), basato su studi precedenti.	Valutazione sicurezza ed efficacia del timololo topico.	Non riportata. La revisione non fornisce misure quantitative aggregate, intervalli di confidenza o p-value, ma riassume risultati descrittivi degli studi inclusi.	Il timololo topico è principalmente indicato per emangiomi infantili superficiali, sottili e di piccole dimensioni, ma riporta anche evidenze osservazionali che ne suggeriscono l'uso in emangiomi misti o profondi. È sicuro ed efficace.
Jung 2021	Review narrativa	4	Non è presente una popolazione originale arruolata. L'articolo discute la popolazione generale pediatrica affetta da emangioma infantile (di cui anche la parte	Applicazione topica di timololo maleato 0,5% (gel oftalmico), 1–2 gocce, 2 volte/die.	Nessun comparatore diretto	Valutazione del miglioramento, in termini di schiarimento di colore, riduzione di dimensioni e spessore dell'emangioma infantile.	Non riportata	L'articolo conclude che il timololo topico è indicato principalmente per emangiomi infantili piccoli, superficiali e sottili. Non è raccomandato come trattamento efficace per emangiomi

			trattata con timololo topico).			Identificazione delle indicazioni cliniche appropriate al timololo topico. Sicurezza del trattamento.		profondi, misti o ad alto rischio, per i quali il trattamento di prima linea rimane il propranololo sistemico. Le affermazioni si basano su linee guida (AAP 2019) e studi osservazionali precedenti, non su nuovi dati sperimentali.
Muñoz-Garza 2021	Trial clinico randomizzato multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (fase 2a)	1+	Pazienti con emangiomi infantili focali o segmentali, di tipo superficiale, misto, profondo o a minima/arrestata crescita. N: 69	Timololo topico 0,5% soluzione, 2 volte/die per 24 settimane.	Placebo	Outcome primario: risoluzione completa o quasi completa a 24 settimane. Secondari: variazioni di volume, spessore, colore; sicurezza del farmaco.	Risoluzione: 42% vs 36%; OR 1,33 (IC 95% 0,45–3,89), p=0,37 (non significativo). Miglioramento colore significativo a 4 settimane (p<0,01). Nessuna differenza significativa in volume/spessore.	Studio ben disegnato ma campione limitato e dropout non trascurabile (hanno completato lo studio il 79% dei pazienti con timololo e l'86% dei pazienti con placebo) Timololo sicuro ma con efficacia significativa solo sullo schiarimento del colore della lesione.
Wang 2021	Metanalisi e revisione sistematica, di trial clinici randomizzati (RCT)	1+	Lattanti con emangioma infantile, in trattamento con beta bloccanti topici o altri trattamenti. N: 1.235	Beta-bloccanti topici, in monoterapia o in associazione ad altre terapie: – timololo maleato 0,5% (soluzione o gel) – in alcuni studi propranololo topico	A seconda dei trial inclusi: – propranololo orale – placebo – corticosteroidi topici	– Efficacia clinica (riduzione di dimensioni e spessore, schiarimento della lesione) – Sicurezza e incidenza di	Emangiomi infantili superficiali: – beta-bloccante topico vs propranololo orale:	Questa metanalisi dimostra che i beta-bloccanti topici sono altamente efficaci e sicuri negli emangiomi infantili superficiali, con efficacia

					– dye laser – altre terapie o trattamento combinato senza beta-bloccante topico	eventi avversi – Confronto di efficacia tra emangiomi infantili superficiali e misti – Confronto tra beta-bloccanti topici e altre terapie	RR 0,96; IC 95% 0,91–1,02; p = 0,20; I^2 = 0% – beta-bloccante topico vs placebo: RR 2,25; IC 95% 1,66–3,05; p < 0,00001; I^2 = 0% – beta-bloccante topico vs corticosteroidi o laser: RR 2,08–2,14; IC 95% variabili; p < 0,05 Emangiomi infantili misti: – β-bloccante topico + altra terapia vs altra terapia da sola: RR 1,99; IC 95% 1,10–3,60; p = 0,02; I^2 = 55% SMD 0,80; IC 95% 0,28–1,31; p = 0,002	sovrapponibile al propranololo orale ma con un profilo di sicurezza migliore. Inoltre, fornisce evidenze che il beta-bloccante topico ha un ruolo anche negli emangiomi misti, soprattutto come terapia aggiuntiva. Non supporta invece l'uso del timololo topico come monoterapia per emangiomi profondi.

Patel 2020	Revisione critica strutturata della letteratura con approccio “Archimedes” (evidence-based clinical review), basata su selezione sistematica di studi comparativi	4	La review analizza studi condotti su lattanti con emangioma infantile superficiale ad alto rischio.	Timololo topico 0,5% in monoterapia, applicato localmente (gel o soluzione).	Propranololo orale sistemico, come trattamento di riferimento per emangiomi infantili ad alto rischio.	– Efficacia clinica nella regressione dell’emangioma (riduzione dimensioni, colore, spessore) – Sicurezza del trattamento – Incidenza di eventi avversi locali e sistemici – Confronto di efficacia e tollerabilità tra timololo topico e propranololo orale	Non calcolata direttamente dagli autori, indicata in alcuni studi trattati.	Lo studio conclude che il timololo topico può avere un’efficacia simile al propranololo orale negli emangiomi superficiali, con un profilo di sicurezza migliore, ma le evidenze disponibili sono limitate e derivate da pochi studi. Non supporta l’uso del timololo topico per emangiomi profondi o misti ad alto rischio.
Koh 2020	Review narrativa	4	L’articolo non include una popolazione originale di pazienti né un campione numerico; si tratta di una revisione critica della letteratura sul trattamento dell’emangioma infantile con beta-bloccanti.	Timololo topico (diverse formulazioni e concentrazioni riportate in letteratura: 0,1–0,5%, soluzione o gel), utilizzato per il trattamento dell’emangioma infantile, in particolare superficiale.	Non presente un comparatore diretto. Il timololo topico viene discusso in confronto indiretto ad altre opzioni terapeutiche (osservazione, propranololo orale, propranololo topico), sulla base di studi precedenti.	– Riduzione della dimensione e del colore dell’emangioma infantile – Percentuale di risposta clinica – Sicurezza e tollerabilità del trattamento – Occorrenza di effetti collaterali locali e sistemici – Tipologia di emangiomi più responsivi (superficiali vs profondi/misti)	Non ripotata.	L’articolo conclude che il timololo topico è appropriato principalmente per emangiomi infantili superficiali, sottili e di piccole dimensioni. L’evidenza a supporto dell’uso in emangiomi profondi o misti è limitata e indiretta. Viene sottolineata la buona tollerabilità del timololo topico, con rari effetti sistemici, ma anche la necessità di cautela per il potenziale

								assorbimento sistemico.
Cheng 2020	Trial clinico randomizzato controllato monocentrico	1+	Lattanti con emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni (< 2 cm nel diametro maggiore), localizzato in sedi ad alto rischio. N: 42	Timololo topico 0,5% in soluzione oftalmica, applicato localmente (1 goccia ogni 10 mm di diametro della lesione, due volte al giorno) per 12 mesi.	Osservazione clinica (watchful waiting) senza trattamento farmacologico topico o sistemico.	– Sviluppo di complicanze dell'emangioma infantile, che richiedessero ulteriori interventi terapeutici. – Variazione del volume dell'emangioma infantile nel tempo – Sicurezza ed effetti collaterali del timololo topico	– Complicanze: 4,2% nel gruppo timololo vs 29% nel gruppo controllo Odds Ratio 9,58; IC 95% 1,01–91,62; p = 0,04 – Riduzione del volume dell'emangioma infantile: -a 3 mesi: differenza media 77,9% (IC 95% 9,1–146,7), p = 0,028 -a 6 mesi: differenza media 89,6% (IC 95% 6,5–172,6), p = 0,035 -a 12 mesi: differenza media 93,8% (IC 95% 21,3–166,2), p = 0,015	Questo studio fornisce evidenza di buona qualità a supporto dell'uso del timololo topico negli emangiomi infantili superficiali, di piccole dimensioni e localizzati in sedi ad alto rischio**.** Il trattamento riduce significativamente il rischio di complicanze e la necessità di ulteriori interventi rispetto all'osservazione clinica. I risultati non sono estendibili agli emangiomi profondi o misti**,** che sono stati esplicitamente esclusi dallo studio.
PICO 22								

Hashemi 2025	Systematic review	2++	Emangiomi infantili, 4782 pazienti.	LASER PDL	Non valutabile	Clearance, buono / eccellente risultato, miglioramento 51-100%, miglioramento > 50%	Non valutabile	Tutti gli studi considerati hanno evidenziato un buon miglioramento in assenza di significativi effetti avversi (0.2% dei pazienti).
PICO 23								
Coulie 2025	Coorte	2-	Emangioma infantile, 420 pz	propranololo	chirurgia	Efficacia nel ridurre l'uso della chirurgia	Si, p=0,001	
PICO 25								
Akinbiyi 2020	Studio di coorte retrospettivo monocentrico	2-	Bambini con emangioma infantile della punta del naso (emangioma Cyrano) sottoposti a chirurgia, talvolta successiva a terapia medica (corticosteroidi orali prima del 2008, successivamente con propranololo orale). N: 27	Correzione chirurgica precoce degli esiti dell'emangioma infantile della punta del naso.	Chirurgia differita degli esiti dell'emangioma infantile.	Outcomes – Miglioramento del profilo e della forma della punta del naso – Correzione della deformità residua – Necessità di revisioni chirurgiche – Impatto sulla crescita delle strutture nasali	Non ripotata.	Lo studio suggerisce che, nei pazienti con emangioma infantile della punta del naso trattati con propranololo, una correzione chirurgica più precoce degli esiti può migliorare il risultato morfologico e limitare deformità persistenti.
PICO 26								
Fernández Faith 2021	Studio retrospettivo osservazionale (serie di casi clinici)	3	Bambini con emangioma infantile ulcerato. N: 436	Asportazione chirurgica dell'emangioma ulcerato.	Trattamento conservativo con medicazioni avanzate.	– Risoluzione dell'ulcerazione – Controllo del dolore – Tempo di guarigione – Complicanze post-trattamento	Non riportata	La chirurgia può essere un'opzione di trattamento degli emangiomi infantili ulcerati. La prima linea di trattamento sono le medicazioni avanzate e le terapie topiche. Altre

						– Risultato estetico finale		opzioni: terapia sistemica, dye laser.

Riferimenti bibliografici

1. Ezeh, U.C. et al. Diagnostic Techniques for Infantile Subglottic Hemangiomas: A Scoping Review. *Laryngoscope*.135,1287-1294 (2025).
2. Corbeddu, M. et al. Management of Upper Airway Infantile Hemangiomas: Experience of One Italian Multidisciplinary Center. *Front. Pediatr*. 9,717232 (2021).
3. Herberger, L. et al. Assessing the effectiveness of propranolol in treating pediatric airway hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.198,112576 (2025)
4. Labow, B.I et al. Infantile Hemangioma of the Breast: Long-Term Assessment of Outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 12, e5506(2024).
5. Malvindi, S. et al. Real-life efficacy and safety of oral propranolol for ocular adnexal infantile hemangiomas: observational cohort study. *Front Ophthalmol* 5, 1493171 (2025).
6. Kreshanti, P. et al. The effectiveness of oral propranolol for infantile hemangioma on the head and neck region: A case series. *Int J Surg Case Rep*.84, 106120 (2021).
7. Bejjanki, K.M. et al. Effect of Oral Propranolol on Periocular Infantile Capillary Hemangioma: Outcomes Based on Extent of Involvement. *Middle East Afr J Ophthalmol*.28, 6-10 (2021).
8. Wang, L. et al. Oral propranolol therapy in parotid hemangiomas: A retrospective comparison with other infantile hemangiomas. *Head Neck*, 43,1553-1562 (2021).
9. Sun, L.M. et al. Diagnosis and treatment of periorbital infantile hemangiomas: Case series and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.136,110157 (2020).
10. Harris, J. et al. Evaluating the Clinical Outcomes of Parotid Hemangiomas in the Pediatric Patient Population. *Ear Nose Throat J*.100,NP242-NP245(2021).
11. Baselga, E. et al. Update of the Spanish Consensus Document on Infantile Hemangioma. *Actas Dermosifiliogr*. 116,T837-T848 (2025).
12. You, Y. et al. Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*.15,156 (2021).
13. Kim, J.H. et al. Paediatrics: how to manage infantile haemangioma. *Drugs Context*. 10, 2020-12-6 (2021).
14. Tan, X. et al. Knowledge, attitudes, and practices on hemangioma among parents of infantile hemangioma patients in South China. *Sci. Rep*. 15, 15350 (2025).
15. Zhang, K et al. Timing of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma. *BMC Pediatrics* 25,684 (2025).
16. Champaloux, E.P. et al. Reducing Routine Cardiology Evaluation Prior to Initiating Propranolol for Infantile Hemangiomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.*173,1291-1296 (2025).
17. Yu, L. et al. Safety assessment of propranolol for infantile hemangioma: a study in an Asian population. *Expert Rev Clin Pharmacol.*15,237-242 (2022).
18. Phillips, J.D. et al. Clinical Significance of Screening Electrocardiograms for the Administration of Propranolol for Problematic Infantile Hemangiomas. *Int J Pediatr*.2021,6657796 (2021).
19. Goto, K. et al. A retrospective study of 2 or 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatr Int*.62,751-753 (2020).
20. Püttgen,K.B. et al. Limited utility of repeated vital sign monitoring during initiation of oral propranolol for complicated infantile hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 85,345-352 (2021).
21. Giachetti, A. et al.Early propanolol treatment of infantile hemangiomas improves outcome. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 98,310–315 (2023)
22. Léauté-Labrèze, C.et al. Early initiation of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma improves success rate. *Pediatric Dermatology*.40,261–264(2023).
23. Tan, J.M.C. et al. Oral propranolol for the treatment of infantile haemangiomas in Singapore. *Singapore Med J*.62,139-142 (2021).
24. Ripka, K. et al. Oral propranolol and its impact on vital signs in hospitalized pediatric patients for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatr.Dermatol*. 42, 245-250 (2025).
25. Johansen, M.L. et al. Is prolonged monitoring necessary? An updated approach to infantile hemangioma treatment with oral propranolol. *Pediatr Dermatol*.38,800-805 (2021).
26. Su,R. et al. Oral propanolol for the treatment of hemanomas in high-risk infants: safety and cost analysis of outpatient-initiated therapy. *Front.Med*. 11, 1439449 (2024).

27. Huang, C.Y. et al. Regimen for accelerated propranolol initial dosing (RAPID). Pediatr.Dermatol. 41,621-627(2024)
28. Lopes, F. C. P. S. et al. Sirolimus in the Management of Complex Infantile Hemangiomas: A State-of-the-Art Review. *Pediatr. Dermatol*. 42, 1126–1132 (2025).
29. Huang, X. et al. Efficacy and safety of oral propranolol and topical timolol in the treatment of infantile hemangioma: a meta-analysis and systematic review. *Front. Pharmacol*. 15, 1515901 (2024).
30. Rikihisa, N. et al. Efficacy and Safety of Propranolol Gel for Infantile Hemangioma: A Randomized, Double-Blind Study. *Biol. Pharm. Bull*. 45, 42–50 (2022)
31. Han, K. et al. Efficacy and Safety of Oral Propranolol or Topical Timolol for the Treatment of Superficial Infantile Hemangiomas. *J. Craniofac. Surg.* (2024).
32. Alzaid, M. et al. Topical timolol in dermatology: infantile haemangiomas and beyond. *Clin. Exp. Dermatol*. 47, 819–832 (2022).
33. Kowalska, M. et al. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. J. Clin. Med. 10, 4631 (2021).
34. Colmant, C. et al. Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update. *Paediatr. Drugs* 24, 29–43 (2022)
35. Bae, K. N. et al. Infantile Hemangiomas with Minimal and Arrested Growth: Clinical Features and Treatment Outcomes with 0.5% Topical Timolol Maleate. *Ann. Dermatol*. 33, 448–455 (2021).
36. Filoni, A. et al. Topical beta-blockers in dermatologic therapy. *Dermatol. Ther*. 34, e15016 (2021).
37. Jung, H. L. et al. Update on infantile hemangioma. *Clin. Exp. Pediatr*. 64, 559–572 (2021).
38. Muñoz-Garza, F. Z. et al. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 157, 583–587 (2021).
39. Wang, X. et al. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. *Dermatology* 237, 433–443 (2021).
40. Patel M. Is topical timolol monotherapy safe and effective in the management of high-risk infantile haemangioma? *Arch Dis Child*. 105, 1124–1125 (2020)
41. Koh, S. P. et al. β-blocker therapy for infantile hemangioma. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 13, 899–915 (2020).
42. Cheng, J. W. C. H. et al. Randomised controlled trial: Can topical timolol maleate prevent complications for small superficial infantile haemangiomata in high-risk areas? *Pediatr. Res*. 88, 756–760 (2020).
43. Hashemi, D. A. et al. The 595-nm Wavelength Pulsed Dye Laser for Pediatric Port-Wine Birthmarks and Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. *Lasers Surg. Med.* 57, 27–36 (2025).
44. Coulie, J. et al. Has Propranolol Eradicated the Need for Surgery in the Management of Infantile Hemangioma? *Plast. Reconstr. Surg*. 155, 539–554 (2025).
45. Akinbiyi, T. et al. A Novel Approach in the Surgical Management of Nasal Tip Hemangiomas: A 26-Year Experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 146, 1348–1351 (2020).
46. Fernández Faith, E. et al. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. *JAMA Dermatol*. 157, 566–572 (2021).

Tabella delle Evidenze quesito emangioma ulcerato

Capitolo 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO nuovo emangioma ulcerato								
Faith 2021	Review sistematica	3	Emangioma ulcerato	Propranololo ≤ 1 mg/Kg/die	Ropranololo >1mg/Kg/die	Tempo guarigione ulcerazione	HR, 2.04; 95% CI, 1.11-3.73; P = .02	

Riferimenti bibliografici

1. EF Faith et al. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. JAMA Dermatology May 2021 Volume 157, Number 5

Tabella delle Evidenze

Capitolo Emangiomi Congeniti – Tumori Vascolari								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 2: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito (P) è sempre necessario un counseling istologico/molecolare (I) rispetto alla sola valutazione clinico-strumentale (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?								
Juan Carpena 2023 [1]	Case series	3	EI congeniti, 18 pazienti	Andamento nel tempo	Confronto interno ad altri EI congeniti	Involuzione e complicanze	N.A.	/
PICO 3: In un feto con sospetto di Emangioma Congenito prenatale (P) è necessaria una valutazione di imaging approfondita multidisciplinare (I) rispetto ad un semplice follow up ecografico (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?								
Peng 2023[2]	Case report	3	EI congenito, 1 paziente	Embolizzazione	Nessuno	Involuzione e complicanze	N.A.	/
Diociaiuti 2023 [3]	Case report	3	EI congenito, 1 paziente	Gestione farmacologica e intervento chirurgico	Letteratura come casi confronto per complicanze e fenomeni associati	Involuzione e complicanze	N.A.	/
Madan 2025 [4]	Case report	3	EI congenito, 1 paziente	Intervento chirurgico	Nessuno	Involuzione e complicanze	N.A.	/
Srinivas 2025 [5]	Case report	3	EI congenito, 1 paziente	Intervento chirurgico	Nessuno	Involuzione e complicanze	N.A.	/
PICO 4: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o estetici gravi (P) è necessario un intervento attivo (I) rispetto ad un follow up osservazionale (C) al fine di garantire la miglior qualità di vita possibile e risoluzione completa (O)?								
Hou 2025[6]	Case report	3	EI congenito, 1 paziente	Intervento farmacologico	Nessun intervento	Involuzione e complicanze	N.A.	/
Kudo 2025 [7]	Case report	3	EI congenito, 1 paziente	Intervento chirurgico	Nessun intervento	Involuzione e complicanze	N.A.	/

Palma 2024 [8]	Case report	3	EI congenito, 1 paziente	Follow up	Nessun intervento	Involuzione e complicanze	N.A.	/

Riferimenti bibliografici

1. Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes JC, Tallón-Guerola P, Niveiro-De Jaime M, Betlloch-Mas I. A Case Series of 18 Congenital Haemangiomas: Clinical, Histological and Ultrasound Features, and their Relationship with Complications and Atypical Behaviour. Acta Derm Venereol. 2023 Jan 10;103:adv00849. doi: 10.2340/actadv.v103.3983. PMID: 36625212; PMCID: PMC9885291.
2. Peng YH, Lin MC, Liu WL, Jan SL. Case report: Transcatheter arterial embolization in a newborn with cervical rapidly involuting congenital hemangioma and Kasabach-Merritt phenomenon. Front Pediatr. 2023 Feb 24;11:1073090. doi: 10.3389/fped.2023.1073090. PMID: 36911036; PMCID: PMC10002418.
3. Diociaiuti A, Bersani I, Dotta A, Braguglia A, Di Pede A, Iacobelli BD, Pugnaloni F, Guido M, Di Fabio S, Toscano A, Conforti A, Bagolan P, El Hachem M. Giant rapidly involuting congenital haemangioma and Kasabach-Merritt phenomenon: A potentially underhanded trap. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Dec;37(12):e1441-e1443. doi: 10.1111/jdv.19354. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37461055.
4. Madan M, Hansoge SS, Nagdeve NG, Banait N. Congenital hepatic haemangioma: navigating the diagnostic dilemma of an antenatally detected abdominal mass. BMJ Case Rep. 2025 Aug 31;18(8):e265624. doi: 10.1136/bcr-2025-265624. PMID: 40887141.
5. Srinivas S, Kotinatot S, Janjua D, Alsaqban HQH, El Atawi K. High-output cardiac failure and severe pulmonary hypertension due to congenital hepatic hemangioma: a case report. Pan Afr Med J. 2025 Aug 21;51:100. doi: 10.11604/pamj.2025.51.100.47785. PMID: 41116821; PMCID: PMC12535595.
6. Hou Y, Li K, Wang Z. Successful Management of Refractory Congenital Hemangioma With Sirolimus in a Neonate. Pediatr Blood Cancer. 2026 Jan;73(1):e32133. doi: 10.1002/pbc.32133. Epub 2025 Oct 30. PMID: 41163440.
7. Kudo M, Akasaka M, Sakuraba M, Murakami Y, Kusano S. A Neonatal Case of Hemorrhagic Shock Due to Congenital Hemangioma. Cureus. 2025 Feb 26;17(2):e79719. doi: 10.7759/cureus.79719. PMID: 40161083; PMCID: PMC11953011.
8. Palma AM, Gracia-Cazaña T, Ruiz de la Cuesta-Martín C, Gilaberte Y. Rapidly involuting congenital haemangioma (RICH) associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy. An Bras Dermatol. 2024 Mar-Apr;99(2):299-302. doi: 10.1016/j.abd.2022.06.014. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38135560; PMCID: PMC10943303.

Tabella delle Evidenze

Capitolo 1_EMANGIOMI INFANTILI								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO_QUESITO 1: Quali indagini diagnostiche è necessario effettuare nei pazienti con EI con distribuzione "a barba" e stridore laringeo?								
Yasar 2025	Case report (studio descrittivo su singolo caso)	3	Bambina, 4 mesi, N=1; emangioma subglottico e mediastinico sincrono; storia di wheezing ricorrente e stridore	Diagnostica radiologica (US, TC, RM) + trattamento con propranololo orale	Nessun comparatore	Risoluzione clinica e radiologica completa entro 6 mesi	Non applicabile (nessuna analisi statistica; nessun IC o p-value)	Patologia rara; utile per awareness diagnostica; basso livello di evidenza; non generalizzabile
Ezeh 2025	Scoping review	4	60 studi inclusi; 240 casi di emangioma subglottico infantile (2008–2023)	Tecniche diagnostiche: endoscopia operativa (OE), procedure endoscopiche ambulatoriali (OBP), imaging associato	Confronto descrittivo tra OE vs OBP ± imaging	Frequenza di utilizzo delle tecniche diagnostiche; trend temporale; complicanze diagnostiche	Analisi descrittiva (percentuali); nessun IC 95% o p-value riportato	Revisione mappatura; nessuna meta-analisi; nessuna valutazione formale del rischio di bias; utile per overview delle pratiche diagnostiche
Cai 2023	Case report	3	Lattante con emangioma subglottico circonferenziale; dispnea grave; N=1	Iter diagnostico con valutazioni precedenti errate + diagnosi definitiva endoscopica e trattamento (probabilmente propranololo)	Nessun comparatore	Correzione dell'errore diagnostico; gestione clinica; miglioramento respiratorio	Non applicabile (nessuna analisi statistica)	analisi statistica) Evidenzia rischio di misdiagnosi; utile per alert clinico; non generalizzabile

Azman 2022	Case report	3	Lattante, 3 mesi, N=1; ostruzione ricorrente vie aeree superiori; iniziale diagnosi di laringomalacia; emangioma subglottico localizzato diagnosticato a 7 mes	Laringoscopia flessibile, broncoscopia, TC con contrasto (ripetuta); intervento chirurgico (supraglotoplastica laser-assistita)	Nessun comparatore	Diagnosi tardiva di emangioma subglottico; evidenza di possibile falso negativo con tubo endotracheale in sede	Non applicabile (nessuna analisi statistica)	Evidenzia rischio di falsa negatività diagnostica in pazienti intubati; alto valore didattico; non generalizzabile
Lin 2021	Case report + review letteratura	3 e 4	Bambino maschio; N=1; emangioma mediastinico e subglottico; sintomi: tosse, wheezing, dispnea	Diagnostica: TC + RM + broncoscopia; Trattamento: propranololo orale	Nessun comparatore	Risoluzione clinica dei sintomi; conferma diagnostica tramite imaging e broncoscopia	Non applicabile (nessuna analisi statistica)	Patologia rara; review letteratura integrata; utile per alert clinico; basso livello di evidenza
PICO_QUESITO 2: Nei bambini con sospetto clinico di emangioma congenito o infantile, quali esami sono accurati per la diagnosi radiologica?								
Parapatt 2021	Case series	3	60 pazienti con 64 emangiomi infantili trattati con propranolol orale, buona risposta clinica	Trattamento con propranolol e monitoraggio con ecografia e color Doppler	Non applicabile	Modifica dell'indice di resistenza (RI) intralesionale durante trattamento	Nessuna variazione significativa nel valore medio del RI tra il controllo basale e quello post-trattamento (P > 0.05)	Non sono state osservate variazioni significative nell'RI durante il trattamento con propranolol; il RI non è un indicatore affidabile di risposta terapeutica.
Borjesson 2021	Studio retrospettivo osservazionale, singolo centro	2-	29 bambini con IH trattati con propranololo per almeno 3 mesi, fino a 9 mesi d'età; 45 DUS eseguiti	Doppler ultrasound per valutare attività vascolare e guida decisioni terapeutiche (CTD)	Non applicabile	Accuratezza della DUS nella valutazione della fase proliferativa e supporto alla decisione terapeutica (continuare/interromper e propranololo)	Sensibilità 80%, specificità 95%; DUS ha contribuito al CTD in 87% dei casi (20% maggiore, 60% moderato, 7% minimo)	DUS è uno strumento efficace e complementare alla valutazione clinica, utile soprattutto negli IH perioculari, localizzati o con componente profonda.

McNab 2021	Studio osservazionale retrospettivo	2-	204 bambini con diagnosi clinica e ecografica di IH	Color Doppler Ultrasound	Non applicabile	Caratteristiche subcliniche degli IH, inclusi shunt arteriovenosi, vasi arteriosi profondi, velocità sistolica	Prolungamento fase proliferativa significativamente associato a shunt arteriovenosi e velocità sistolica >15 cm/s	L'ecografia Doppler può rilevare caratteristiche subcliniche predittive della risposta al trattamento e dell'evoluzione degli IH in fase proliferativa.
Kitami 2024	Studio diagnostico / metodologico	4	Bambini con diagnosi clinica di emangioma infantile; N non specificato	Sequenza DWI RM per valutazione diagnostica	Confronto descrittivo con sequenze RM standard	Utilità diagnostica di DWI come sequenza "gatekeeper"	Non applicabile (analisi descrittiva)	Studio tecnico; non comparativo; utile per ottimizzare protocolli RM pediatrici
Inarejos Clemente 2023	Studio descrittivo clinico-radiologico / review illustrativa	4	Bambini con emangioma infantile; N non specificato	infantile; N non specificato Imaging radiologico (RM, TC, ecografia)	Nessuno	Caratteristiche radiologiche; errori diagnostici; diagnosi differenziale	Non applicabile (analisi descrittiva)	Utile per identificare potenziali trappole diagnostiche; non comparativo; alto valore didattico per radiologi pediatrici
Bardo 2024	Linee guida basate sul consenso di esperti	4	Non applicabile (raccomandazioni per anomalie vascolari dei tessuti molli)	Diagnosi radiologica con imaging (es. RM, ecografia)	Non applicabile	Raccomandazioni per l'imaging delle anomalie vascolari dei tessuti molli	Raccomandazione basata su una revisione della letteratura e linee guida ACR con metodi GRADE	Linee guida ACR per l'appropriatezza delle indagini radiologiche, con enfasi sulla diagnosi di tumori vascolari e malformazioni.

PICO_Quesito 3:
Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli, l'eco-doppler è un esame accurato per la diagnosi di emangiomatosi epatica?

Mahon 2021	Studio di coorte osservazionale	2-	Bambini con emangiomi infantili cutanei multipli (≥ 2 lesioni cutanee); numero complessivo non specificato nel full abstract (coorte clinica)	Screening ecografico epatico (US addominale) nei soggetti con multiple IH	Non applicabile	Impatto dello screening ecografico epatico sulle decisioni cliniche e sulla gestione generale	Nessun miglioramento nella gestione clinica apportato dallo screening ecografico epatico	Studio mostrato come routine US epatico non alteri la gestione clinica nei bambini con multiple IH; supporta la razionalizzazione dell'uso di ecografie epatiche di routine (ossia non sempre necessarie) e invita a ri-valutare le linee guida che suggeriscono screening sistematico in caso di ≥ 5 lesioni cutanee.
Ji 2021	Studio osservazionale 3prospettico multicentrico	2+	676 pazienti <9 mesi con ≥3 IH cutanei e 980 pazienti con 1–2 IH focali	Screening ecografico per IHH	Pazienti con 1-2 IH focali	Presenza di IHH	AUC = 0.872, p < .001, cutoff ≥5 IH	Lo screening ecografico è raccomandato per bambini con ≥5 IH cutanei, con elevata correlazione con IHH.
Bardo 2024	Linee guida basate SUL CONSENSO DI ESPERTI	4	Non applicabile (raccomandazioni per anomalie vascolari dei tessuti molli)	Diagnosi radiologica con imaging (es. RM, ecografia)	Non applicabile	Raccomandazioni per l'imaging delle anomalie vascolari dei tessuti molli	Raccomandazione basata su una revisione della letteratura e linee guida ACR con metodi GRADE	Linee guida ACR per l'appropriatezza delle indagini radiologiche, con enfasi sulla diagnosi di tumori vascolari e malformazioni.
Esposito 2023	Pictorial essay / review illustrativa	4	Bambini con emangiomi	Imaging: US (primario), TC e RM (secondario)	Nessuno	Caratteristiche radiologiche dei pattern di HH; guida	Non applicabile	Utile per riconoscere pattern radiologici

			epatici; N non specificato			diagnostica; supporto alla gestione clinica		complessi; non comparativo; alto valore didattico per radiologi pediatrici
Rutten 2023	Studio retrospettivo di coorte singola, monocentrico	2+	112 bambini con emangiomi epatici (67 focali, 32 multifocali, 13 diffusi)	Ecografia addominale (US) per identificare fattori di rischio per complicanze	Non applicabile	Complicanze cardiovascolari (50%), eccessivo volume del tumore, alta velocità sistolica arteriosa (PSV)	PSV >100 cm/s (sensibilità e specificità >70% per forme focali), PSV >115 cm/s per multifocali/diffusi (sensibilità e specificità >70%)	Fattori di rischio per complicanze identificabili con US: tipo subdifferenziale, volume grande, alta PSV e dilatazione della vena epatica.
PICO_QUESITO 4: Nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangioma cutaneo di grandi dimensioni quali esami diagnostici sono accurati per identificare la presenza di eventuali complicanze?								
Rutten 2023	Studio retrospettivo di coorte singola, monocentrico	2+	112 bambini con emangiomi epatici (67 focali, 32 multifocali, 13 diffusi)	Ecografia addominale (US) per identificare fattori di rischio per complicanze	Non applicabile	Complicanze cardiovascolari (50%), eccessivo volume del tumore, alta velocità sistolica arteriosa (PSV)	PSV >100 cm/s (sensibilità e specificità >70% per forme focali), PSV >115 cm/s per multifocali/diffusi (sensibilità e specificità >70%)	Fattori di rischio per complicanze identificabili con US: tipo subdifferenziale, volume grande, alta PSV e dilatazione della vena epatica.
Liao 2023	Studio osservazionale retrospettivo_ Case series	3	20 feti con emangioma cutaneo diagnosticato prenatalmente (2016–2020)	Ecografia prenatale	Lesioni grandi vs piccole; con vs senza complicanze	Complicanze fetali (40%); complicanze cardiache (88% tra complicati); outcome gravidico	Percentuali descrittive; nessun IC o p-value riportato nell'abstract	Studio clinico rilevante; utile per diagnosi e monitoraggio prenatale; piccolo campione
Borjesson 2021	Studio retrospettivo osservazionale, singolo centro	2-	29 bambini con IH trattati con propranololo per almeno 3 mesi, fino a 9 mesi d'età; 45 DUS eseguiti	Doppler ultrasound per valutare attività vascolare e guida decisioni terapeutiche (CTD)	Non applicabile	Accuratezza della DUS nella valutazione della fase proliferativa e supporto alla decisione terapeutica (continuare/interromper e propranololo)	Sensibilità 80%, specificità 95%; DUS ha contribuito al CTD in 87% dei casi (20% maggiore, 60% moderato, 7% minimo)	DUS è uno strumento efficace e complementare alla valutazione clinica, utile soprattutto negli IH perioculari, localizzati o con

								componente profonda.
Li 2024	Case report + review letteratura	3 e 4	Lattante, 2 mesi, DIHH senza emangiomi cutanei; N=1	Propranololo orale (0.5–2 mg/kg/die)	Nessun comparatore	Regressione quasi completa dopo 1 anno; nessun evento avverso significativo	Non applicabile	Evidenza aneddotica; supporta uso del propranololo come prima linea; non generalizzabile
Pico_QUESITO 5: Nei bambini con emangioma cutaneo infantile segmentale quale esame diagnostico è accurato per evidenziare localizzazioni profonde e/o eventuali anomalie malformative associate?								
Bardo 2024	Linee guida basate sull'evidenza_ revisione sistematica della letteratura	4	Non applicabile (raccomandazioni per anomalie vascolari dei tessuti molli)	Diagnosi radiologica con imaging (es. RM, ecografia)	Non applicabile	Raccomandazioni per l'imaging delle anomalie vascolari dei tessuti molli	Raccomandazione basata su una revisione della letteratura e linee guida ACR con metodi GRADE	Linee guida ACR per l'appropriatezza delle indagini radiologiche, con enfasi sulla diagnosi di tumori vascolari e malformazioni.
Wisniewski 2024	Studio retrospettivo, analisi radiologica	2-	282 pazienti con sospetto PHACES, 20 con diagnosi confermata di PHACES	Analisi clinico-radiologica e simulazione del flusso sanguigno intravascolare con metodo FSI	Non applicabile	Associazione tra tortuosità severa, ipoplasia, e rischio di accidenti cerebrovascolari (CVA)	Tortuosità severa ($p < 0.01$) e ipoplasia ($p = 0.03$) associati a CVA.	Tortuosità severa e ipoplasia creano un ambiente emodinamico favorevole alla formazione di trombi, aumentando il rischio di CVA nei pazienti con PHACES.
Lamotte 2023	Case series	3	8 bambini con grandi emangiomi infantili segmentali del volto o collo (5 con PHACE)	Valutazione multidisciplinare (clinica e imaging)	—	Complicanze tardive: angiomatous oral mucosa (3), ipoacusia (2), anomalie otoscopiche (2), alterazioni neurologiche (3), disturbi	Non specificati	Segmentali facciali/collo associati a complicanze sistemiche; proposto algoritmo di

						neurosviluppo (5), difficoltà di apprendimento (5)		follow-up a lungo termine
Proisy 2021	Studio retrospettivo osservazionale di coorte	2+	122 bambini (90 femmine, 32 maschi; età media 16,6 mesi) con emangioma facciale segmentale o periorbitale	Valutazione clinica + fotografia + risonanza magnetica cerebrale	Non applicabile	Prevalenza di anomalie associate: cerebrovascolari, cerebrali, cardiovascolari, oculari	22/122 (18%) con PHACES o possibile PHACES; anomalie cerebrovascolari: 14/22; anomalie cerebrali: 6/22; cardiovascolari: 6; oculari: 8; $p < 0.001$ per confronto anomalie PHACES vs non-PHACES	L'analisi suggerisce che anche emangiomi segmentali piccoli possono avere anomalie associate. RM cerebrale e follow-up multidisciplinare sono raccomandati; rischio maggiore di complicanze neurologiche per lesioni S1 e complicanze cardiovascolari/ENT per S3.
Pico_Quesito 6: Nei pazienti con diagnosi clinica incerta di tumore vascolare, quali indagini radiologiche sono necessarie per la diagnosi differenziale con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli?								
Marcelin 2024	Studio retrospettivo di accuratezza diagnostica	2-	31 pazienti con tumori vascolari dei tessuti molli (testa-collo, tronco, arti) sottoposti a RM con contrasto, DUS e analisi istologica	RM con mezzo di contrasto + Doppler US	Istologia (analisi patologica off-site secondo classificazione ISSVA 2018)	Accuratezza diagnostica dell'imaging nel distinguere tumori vascolari da malformazioni vascolari	Concordanza RM-istologia: $k = 0.39$ (0.05–0.73); associazione fleboliti–malformazioni vascolari $p = 0.03$	Le caratteristiche di imaging sono non specifiche; significativa sovrapposizione con malformazioni vascolari atipiche. Istologia raccomandata per diagnosi definitiva secondo ISSVA.
Ding 2022	Studio retrospettivo con modello radiomico//	2-	43 pazienti pediatrici (30 con KHE, 13 con FAVA) con lesioni agli arti	MRI con immagini T2FS + modello radiomico (SVM)	Non applicabile	Differenziazione tra KHE e FAVA	AUC 0.807 (training), AUC 0.846 (testing)	Il modello SVM basato su caratteristiche radiomiche è utile per differenziare

	Accuratezza diagnostica							KHE da FAVA, con buone prestazioni diagnostiche.
Sarioglu 2020	Studio retrospettivo di coorte con analisi texture MRI	2-	15 pazienti con RMS e 42 pazienti con IH	MRI texture analysis con immagini T2 pesate e T1 pesate con contrasto	Non applicabile	Differenziazione tra RMS e IH	AUC 0.899 per la short-zone emphasis (SZE) nelle immagini T1 con contrasto, sensibilità 93%, specificità 87%.	L'analisi texture MRI è utile per differenziare RMS da IH senza necessità di procedure invasive.
Li 2020	Case series	3	17 pazienti con emangioma mediastinico (MH) diagnosticato istologicamente	CT e MRI	Non applicabile	Identificazione di caratteristiche specifiche di MH	Presenza di phleboliti, crescita pampiniforme, e vene drenanti aberranti sono specifiche per MH	L'analisi CT e MRI evidenzia caratteristiche distintive come le vene drenanti aberranti e la crescita pampiniforme utili nella diagnosi di emangiomi mediastinici.
Bardo 2024	Linee guida basate sull'evidenza_ revisione sistematica della letteratura	4	Non applicabile (raccomandazioni per anomalie vascolari dei tessuti molli)	Diagnosi radiologica con imaging (es. RM, ecografia)	Non applicabile	Raccomandazioni per l'imaging delle anomalie vascolari dei tessuti molli	Raccomandazione basata su una revisione della letteratura e linee guida ACR con metodi GRADE	Linee guida ACR per l'appropriatezza delle indagini radiologiche, con enfasi sulla diagnosi di tumori vascolari e malformazioni.
Wang 2022	Review narrativa illustrativa	4	Pazienti pediatrici e adulti con sindromi da anomalie vascolari (ISSVA 2018); N non specificato	Imaging diagnostico; radiologia interventistica (embolizzazione,	Nessuno	Descrizione caratteristiche imaging; ruolo IR nella gestione	Non applicabile	Review educativa; utile per inquadramento sindromico; non fornisce dati

				sclerotherapia, ablazioni)				quantitativi comparativi
Green 2020	Review narrativa illustrativa	4	Pazienti con malformazioni e tumori vascolari oltre l'età pediatrica; N non specificato	Imaging diagnostico (US, TC, RM)	Nessuno	Descrizione spettro radiologico e diagnosi differenziale secondo classificazione ISSVA	Non applicabile	Review educativa per radiologi generali; utile per inquadramento teorico; non fornisce dati quantitativi
Capitolo 1_EMANGIOMI CONGENITI								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO_QUESITO 1: In un paziente con sospetto Emangioma Congenito sono sufficienti esame obiettivo ed anamnesi rispetto a ulteriori indagini diagnostiche al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?								
Madan 2025	Case report	3	Neonato con massa epatica diagnosticata antenatalmente; N=1	Imaging prenatale e postnatale; escissione chirurgica; esame istologico	Nessuno	Diagnosi definitiva di emangioma epatico congenito; risoluzione clinica	Non applicabile	Evidenzia difficoltà diagnostica differenziale con tumori epatici maligni; alto valore didattico; non generalizzabile
Estefanía-Fernández 2025	Case series retrospettiva	3	7 bambini con NICHH, età mediana 42 giorni; N=7	Sirolimus per 3 pazienti; monitoraggio clinico per gli altri	Nessuno	Evoluzione a lungo termine; risposta parziale o stabilizzazione nei trattati	Non applicabile	Mostra variabilità naturale dei NICHH; evidenzia ruolo potenziale di sirolimus; piccolo numero di pazienti
Yang 2025	Studio retrospettivo monocentrico Case seriess	3	8 pazienti (4 maschi, 4 femmine), CHH con proliferazione	Monitoraggio ecografico e RM prenatale e postnatale	Nessun trattamento invasivo	Crescita postnatale, regressione spontanea, assenza di complicanze	87.5% dei tumori regrediscono a 80% del volume iniziale entro 1 anno; tempo	La crescita rapida postnatale non richiede intervento farmacologico o

			postnatale, follow-up imaging 2016–2023				mediano di regressione completa 365 giorni	chirurgico; raccomandata osservazione ecografica regolare per evitare over-treatment
Ostertag-Hill 2025	Studio di coorte retrospettivo	2+	96 neonati con emangioma epatico congenito (CHH), nati tra il 2004 e il 2022	Monitoraggio ecografico e volumetrico	Nessun trattamento farmacologico	Evoluzione del volume dell'HH e involuzione naturale	43% volume residuo a 12 mesi, 16% a 24 mesi; nessuna differenza significativa tra trattamento e non trattamento (P = 0.894)	L'involuzione degli emangiomi epatici congeniti è spontanea e senza complicanze, senza necessità di trattamento farmacologico per la maggior parte dei casi.
Rutten 2022	Case series retrospettiva	3	25 bambini con focal congenital hepatic hemangiomas, diagnosi <7 giorni o GLUT1-negativi; follow-up mediano 46,5 mesi	Nessuno (follow-up naturale)	Nessuno	Pattern evolutivo spontaneo: crescita postnatale, involuzione completa o parziale	Non applicabile	Mostra variabilità nei CHH focali; alcune lesioni crescono prima di involvere; nessuna feature ecografica predittiva chiara
Hua 2021	Case series retrospettiva	3	11 bambini (9M/2F) con TECH, sedi testa/collo (n=10) e addome (n=1)	Nessuno (follow-up naturale)	Nessuno	Espansione tardiva tra 12-61 mesi, imaging e caratteristiche cliniche	Non applicabile	Definisce il concetto di TECH; lesioni completamente formate alla nascita ma con crescita tardiva postnatale; utile per differenziare da RICH e NICH

PICO_QUESITO 3: In un feto con sospetto Emangioma Congenito prenatale è necessaria una valutazione di imaging approfondita ed un approccio multidisciplinare rispetto ad un semplice follow up ecografico al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?								
Weng 2025	Case report	3	Feto con emangioma epatico gigante e multiple fistole vascolari; N=1	Monitoraggio ecografico prenatale; embolizzazione + propranololo	Nessuno	Riduzione volumetrica significativa; risoluzione completa a 2 anni	Non applicabile	Evidenzia ruolo cruciale dell'ecografia prenatale nel guidare gestione e timing terapeutico; non generalizzabile
Liao 2023	Studio osservazionale retrospettivo_ Case series	3	20 feti con emangioma cutaneo diagnosticato prenatalmente (2016–2020)	Ecografia prenatale	Lesioni grandi vs piccole; con vs senza complicanze	Complicanze fetali (40%); complicanze cardiache (88% tra complicati); outcome gravidico	Percentuali descrittive; nessun IC o p-value riportato nell'abstract	Studio clinico rilevante; utile per diagnosi e monitoraggio prenatale; piccolo campione
Yokomine 2024	Case report	3	Feto (33–37 settimane) con massa epatica; N=1	Ecografia B-mode + Power Doppler + Superb Microvascular Imaging; TC postnatale	Nessuno	Diagnosi prenatale confermata; gestione intensiva; dimissione a 3 mesi	Non applicabile	Evidenzia ruolo della microvascular imaging nella diagnosi prenatale; alto valore didattico; non generalizzabile
Xie 2024	Case series retrospettiva	3	29 bambini con GFHH (>40 mm), diagnosi prenatale US/MRI	Follow-up postnatale; propranololo o chirurgia	Sottogruppi con vs senza complicanze	Risposta completa o parziale; crescita postnatale; regressione	t-test e Fisher's exact test; P=0.022, P=0.018	Evidenzia natural history GFHH e ruolo del follow-up; alcune lesioni crescono prima di involuzione; propranololo non sempre efficace sul volume
Liu 2023	Case report	3	Feto (32 settimane) con massa epatica	US 2D + Doppler (PSV) + MRI	Nessuno	Diagnosi confermata istologicamente;	Non applicabile	Evidenzia difficoltà diagnostica prenatale;

			gigante atipica; N=1	fetale; chirurgia postnatale		gestione chirurgica; prognosi favorevole		importante per differential diagnosis; non generalizzabile
Jin 2021	Case report	3	Feto (30 settimane) con massa epatica; N=1	Ecografia prenatale; autopsia post-aborto	Nessuno	Diagnosi corretta istologicamente; implicazioni prognostiche	Non applicabile	Mostra rischio di misdiagnosi tra IHH e HBL; utile per differenziazione diagnostica prenatale; non generalizzabile
Madan 2025	Case report	3	Neonato con massa epatica diagnosticata antenatalmente; N=1	Imaging prenatale e postnatale; escissione chirurgica; esame istologico	Nessuno	Diagnosi definitiva di emangioma epatico congenito; risoluzione clinica	Non applicabile	Evidenzia difficoltà diagnostica differenziale con tumori epatici maligni; alto valore didattico; non generalizzabile
CAPITOLO 1_EMANGIOENDOTELIOMA TUFTED ANGIOMA								
PICO_QUESITO 1: Nei bambini con sospetto emangioendotelioma Kaposiforme quali esami radiologici sono accurati per un corretto inquadramento diagnostico?								
Zhao 2025	Studio retrospettivo di coorte prognostica	2-	64 pazienti con KHE diagnosticato istologicamente	Ecografia (US) e elastografia	Non applicabile	Analisi dei tratti ecografici e delle caratteristiche associate a KMP	Tutti i KHE erano eterogenei con ipoeccogenicità e marcata ipervascularizzazione; correlazione tra lesioni >6 cm e rischio di KMP ($p < 0.01$)	KHE con lesioni >6 cm o con sottotipo profondo o misto sono ad alto rischio di sviluppare KMP, con ecografia come strumento utile per il monitoraggio.
Hu 2023	Studio retrospettivo_ Case Series	3	27 pazienti con KHE confermato clinicamente (21	Ecografia, CT, MRI	Non applicabile	Caratteristiche ecografiche e radiologiche di KHE	Segnale elevato in T2WI, iper-	Le caratteristiche di imaging di KHE, come l'ecogenicità

			con lesioni focali, 6 con lesioni diffuse)				vascularizzazione nelle lesioni.	eterogenea, il flusso sanguigno abbondante, e l'enhancement lamellare su CT e MRI, sono fondamentali per la diagnosi precoce.
Brill 2021	Studio retrospettivo	2-	17 pazienti con KHE e KMP, trattati con sirolimus con o senza embolizzazione transarteriosa	Sirolimus + embolizzazione vs Sirolimus solo		Risposta al trattamento (riduzione del tumore, miglioramento del KMP)	Risoluzione più rapida del KMP con embolizzazione (7 giorni vs 3 mesi)	L'embolizzazione associata al sirolimus permette una risoluzione più rapida del Kasabach-Merritt phenomenon (KMP), anche se la risposta al tumore è simile tra i due gruppi.
Ding 2022	Studio retrospettivo con modello radiomico// Accuratezza diagnostica	2-	43 pazienti pediatrici (30 con KHE, 13 con FAVA) con lesioni agli arti	MRI con immagini T2FS + modello radiomico (SVM)	Non applicabile	Differenziazione tra KHE e FAVA	AUC 0.807 (training), AUC 0.846 (testing)	Il modello SVM basato su caratteristiche radiomiche è utile per differenziare KHE da FAVA, con buone prestazioni diagnostiche.
Li 2024	Studio retrospettivo osservazionale _ Serie di casi retrospettiva comparativa	3	Bambini con KHE confermato istologicamente; suddivisi in KHE (n non specificato) e KHE+KMP	Nessuno	KHE vs KHE+KMP	Caratteristiche ecografiche e MRI, diametro, grado di flusso, coinvolgimento muscolare/adiposo	$P < 0.05$ per differenze tra gruppi (es. diametro, estensione muscolare, flusso vascolare)	KHE con KMP presenta lesioni più estese, più flusso vascolare e maggiore invasività; utile per valutare rischio di complicazioni coagulopatiche

Zhou 2025	Consensus statement / linee guida basate su evidenze	4	Pazienti con KHE, prevalentemente in età infantile	Trattamento personalizzato secondo raccomandazioni (propranolol, corticosteroidi, sirolimus, chirurgie mirate ecc.)	Nessuno	Diagnosi accurata, gestione delle complicazioni, outcome clinici	N/A (linee guida)	Raccomandazioni basate su letteratura + consenso esperti; evidenziano approccio multidisciplinare e personalizzazione delle terapie per migliorare prognosi
Peng 2021	Retrospettivo osservazionale _ Serie di casi retrospettiva con analisi comparativa tra sottogruppi	3	64 pazienti con KHE (36 <6 mesi, 28 ≥6 mesi)	MRI (T1, T2, inversion-recovery, contrasto)	Nessuno	Caratteristiche radiologiche suggestive di KHE: - Lesioni ipointense/isointense T1, iperintense T2 - Bordo mal definito (più <6 mesi) - Lesioni cutanee visibili (90.6%) - Edema/swelling (43.8%) - Cambiamenti ossei distruttivi o rimodellamento (42.2%) - KMP (42.2%, più comune <6 mesi) - Enhancing infiltrative soft-tissue (43.8%)	P=0.000 KMP <6 mesi vs ≥6 mesi; P=0.044 bordo mal definito; P=0.002 cambiamenti ossei	Studio più grande fino ad oggi per caratteristiche MRI KHE; sottolinea l'importanza dei segni clinici (lesioni cutanee, trombocitopenia, coagulopatia) insieme a imaging per diagnosi
NUOVO PICO_QUESITO IMAGING: Nei lattanti con sospetto emangioma epatico (solitario o multiplo) all'ecografia, l'integrazione con mezzo di contrasto (CEUS) può fornire un'accuratezza diagnostica sufficiente da non ricorrere alla risonanza magnetica (RM)?								
Esposito 2023	Pictorial essay / review illustrativa	4	Bambini con emangiomi epatici; N non specificato	Imaging: US (primario), TC e RM (secondario)	Nessuno	Caratteristiche radiologiche dei pattern di HH; guida diagnostica; supporto alla gestione clinica	Non applicabile	Utile per riconoscere pattern radiologici complessi; non comparativo; alto valore didattico per radiologi pediatrici

Riferimenti bibliografici

1. Yasar Y, Coskun BD, Bag O. The role of radiology in diagnosing synchronous subglottic and mediastinal haemangioma: a rare clinical entity. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association 2025;75(10):1610-3.
2. Ezeh UC, Tesema N, Hasnie S, Ben-Dov T, Gallant SC, Gaffey MM, et al. Diagnostic Techniques for Infantile Subglottic Hemangiomas: A Scoping Review. The Laryngoscope 2025;135(4):1287-94.
3. Cai LM, Yao Y, Jiao AX, Zhang FZ, Qin Q, Duan XM. Circumferential subglottic hemangioma misdiagnosed twice in an infant with life-threatening dyspnea. Pediatric pulmonology 2023;58(2):606-8.
4. Azman M. Subglottic Hemangioma: Now You See it, Now You Don't. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP 2022;32(4):S67-s9.
5. Lin Q, Hai Y, Chen S, Feng N, Mo Z, Wei Y, et al. Mediastinal and subglottic hemangioma in an infant: a case report and literature review. The Journal of international medical research 2021;49(8):3000605211039803.
6. Parapatt GK, Oranges T, Paolantonio G, Ravà L, Giancristoforo S, Diociaiuti A, et al. Color Doppler Evaluation of Arterial Resistive Index in Infantile Hemangioma: A Useful Parameter to Monitor the Response to Oral Propranolol? Frontiers in pediatrics 2021;9:718135.
7. Börjesson C, Malloizel-Delaunay J, Onnis G, Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I. Value of Doppler ultrasound scans in deciding whether to treat infantile haemangioma with oral propranolol. Annales de dermatologie et de venereologie 2021;148(4):233-7.
8. McNab M, García C, Tabak D, Aranibar L, Castro A, Wortsman X. Subclinical Ultrasound Characteristics of Infantile Hemangiomas That May Potentially Affect Involution. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine 2021;40(6):1125-30.
9. Kitami M, Saito M, Aoki H. Diffusion-weighted Imaging as a "Gatekeeper" Sequence in the Evaluation of Clinically Diagnosed "Infantile Hemangioma". Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 2024;44(4):e240041.
10. Inarejos Clemente EJ, Diaz Leyva J, Karakas SP, Duarte AM, Mas TR, Restrepo R. Radiologic and Clinical Features of Infantile Hemangioma: Potential Pitfalls and Differential Diagnosis. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 2023;43(11):e230064.
11. Bardo DME, Gill AE, Iyer RS, Chan SS, Cooper ML, Dasgupta RA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Soft Tissue Vascular Anomalies: Vascular Malformations and Infantile Vascular Tumors (Non-CNS)-Child. Journal of the American College of Radiology : JACR 2024;21(6s):S310-s25.
12. Mahon C, McHugh K, Alband N, Rampling D, Sebire N, Williamson E, et al. Routine liver ultrasound screening does not alter clinical management in a cohort study of multiple cutaneous infantile haemangioma. The British journal of dermatology 2021;184(2):340-1.
13. Ji Y, Chen S, Yang K, Xiang B, Jiang X, Xu X, et al. Screening for infantile hepatic hemangioma in patients with cutaneous infantile hemangioma: A multicenter prospective study. Journal of the American Academy of Dermatology 2021;84(5):1378-84.
14. Esposito F, D'Auria D, Ferrara D, Esposito P, Gaglione G, Zeccolini M, et al. Hepatic hemangiomas in childhood: the spectrum of radiologic findings. A pictorial essay. Journal of ultrasound 2023;26(1):261-76.
15. Rutten C, Ackermann O, Lambert V, Durand P, Gonzales E, Kreindel TG, et al. Pediatric hepatic hemangiomas: spectrum and prognostic significance of initial ultrasound findings. Pediatric radiology 2023;53(12):2446-57.
16. Liao M, He B, Xiao Z, Wang L, Chen Y, Liu X, et al. Prenatal ultrasound evaluation of fetal cutaneous hemangioma and related complications. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet 2023;36(1):2157257.

17. Li Z, Wu Z, Dong Y, Yuan X, Zhang D. Diffuse infantile hepatic hemangioma successfully treated with propranolol orally: a case report and literature review. Frontiers in oncology 2024;14:1336742.
18. Wiśniewski K, Tyfa Z, Reorowicz P, Brandel MG, Adel T, Obidowski D, et al. Numerical flow experiment for assessing predictors for cerebrovascular accidents in patients with PHACES syndrome. Scientific reports 2024;14(1):5161.
19. Lamotte M, Paris C, Euvrard E, Pomero E, Schwartz C, Vené Y, et al. Long-term follow-up of patients with extensive segmental infantile hemangioma of the cervical or facial region: A French single-center prospective study. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie 2023;30(6):366-71.
20. Proisy M, Powell J, McCuaig C, Jalbout RE, Lapierre C, Dubois J. PHACES Syndrome and Associated Anomalies: Risk Associated With Small and Large Facial Hemangiomas. AJR American journal of roentgenology 2021;217(2):507-14.
21. Marcelin C, Dubois J, Kokta V, Giroux MF, Danino MA, Mottard S, et al. Soft tissue vascular tumor-like lesions in adults: imaging and pathological analysis pitfalls per ISSVA classification. Insights into imaging 2024;15(1):135.
22. Ding Y, Wang Z, Xu P, Ma Y, Yao W, Li K, et al. MRI-based radiomics in distinguishing Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) and fibro-adipose vascular anomaly (FAVA) in extremities: A preliminary retrospective study. Journal of pediatric surgery 2022;57(7):1228-34.
23. Sarioglu FC, Sarioglu O, Guleryuz H, Ozer E, Ince D, Olgun HN. MRI-based texture analysis for differentiating pediatric craniofacial rhabdomyosarcoma from infantile hemangioma. European radiology 2020;30(10):5227-36.
24. Li JL, Liu HJ, Cui YH, Lin XF, Guo Y, Zheng ZJ, et al. Mediastinal hemangiomas: Spectrum of CT and MRI findings - retrospective case series study and systematic review of the literature. European journal of radiology 2020;126:108905.
25. Wang MX, Kamel S, Elsayes KM, Guillerman RP, Habiba A, Heng L, et al. Vascular Anomaly Syndromes in the ISSVA Classification System: Imaging Findings and Role of Interventional Radiology in Management. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 2022;42(6):1598-620.
26. Green JR, Resnick SA, Restrepo R, Lee EY. Spectrum of Imaging Manifestations of Vascular Malformations and Tumors Beyond Childhood: What General Radiologists Need to Know. Radiologic clinics of North America 2020;58(3):583-601.
27. Madan M, Hansoge SS, Nagdeve NG, Banait N. Congenital hepatic haemangioma: navigating the diagnostic dilemma of an antenatally detected abdominal mass. BMJ case reports 2025;18(8).
28. Estefanía-Fernández K, Triana P, Ramírez-Amorós C, Gaspar-Pérez M, Muñoz-Serrano AJ, Velayos M, et al. Non-Involuting Congenital Hepatic Hemangioma: Lessons from a Case Series. Children (Basel, Switzerland) 2025;12(7).
29. Yang L, Dou W, Chen X, Teng J, Wei X. A new type of congenital hepatic hemangioma - rapid postnatal proliferation followed by regression. Frontiers in oncology 2025;15:1508461.
30. Ostertag-Hill CA, Fevurly RD, Kulungowski AM, Christison-Lagay ER, McGuire AM, Rialon KL, et al. The Natural History of Congenital Hepatic Hemangiomas. The Journal of pediatrics 2025;281:114523.
31. Rutten C, Ladarre D, Ackermann O, Gonzales E, Guettier C, Franchi-Abella S. Spontaneous evolution patterns of focal congenital hepatic hemangiomas: a case series of 25 patients. Pediatric radiology 2022;52(6):1048-60.
32. Hua C, Wang L, Jin Y, Chen H, Ma G, Gong X, et al. A case series of tardive expansion congenital hemangioma: A variation of noninvoluting congenital hemangioma or a new hemangiomatous entity? Journal of the American Academy of Dermatology 2021;84(5):1371-7.
33. Weng X, Jiang J, Wen G. Ultrasonographic diagnosis and follow-up of a special type of giant fetal hepatic hemangioma. Pediatric radiology 2025;55(5):1024-8.
34. Yokomine M, Horinouchi T, Yoshizato T, Sumi A, Koganemaru M, Kinoshita M, et al. Fetal Hepatic Hemangioma Diagnosed in Utero Using Doppler Microvascular Imaging. The Kurume medical journal 2024;70(1.2):69-72.

35. Xie LL, Huang YB, Dong KR, Yang SB, Shen C, Ma YY. Postnatal treatment and evolution patterns of giant fetal hepatic hemangioma: a case series of 29 patients. BMC pediatrics 2024;24(1):8.
36. Liu D, Yu J, Yang Y, Ouyang M, Zhang M, Zeng S, et al. Unusual presentation of a case of fetal hepatic mass: a case report. BMC pregnancy and childbirth 2023;23(1):290.
37. Jin Y, Li L, Yang F. Infantile hepatic hemangioma misdiagnosed by prenatal ultrasonography: A case report. Medicine 2021;100(2):e24242.
38. Zhao J, Yuan JJ, Dong CX, Zhang X, Li C, Sun Q, et al. Kaposiform haemangioendothelioma: ultrasonographic features and risk factors for the Kasabach-Merritt phenomenon. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980) 2025;46(3):278-84.
39. Hu Y, Song D, Wu C, Wang L, Li J, Guo L. Clinical and imaging features of Kaposiform hemangioendothelioma in infants. Heliyon 2023;9(5):e15425.
40. Brill R, Uller W, Huf V, Müller-Wille R, Schmid I, Pohl A, et al. Additive value of transarterial embolization to systemic sirolimus treatment in kaposiform hemangioendothelioma. International journal of cancer 2021;148(9):2345-51.
41. Li C, Shen Z, Sun Q, Wu G. Analysis of ultrasound and magnetic resonance imaging characteristics of kaposiform hemangioen dothelioma. Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society 2024;24(1):150.
42. Zhou J, Qiu T, Zhang Z, Lan Y, Huo R, Xiang B, et al. Consensus statement for the diagnosis, treatment, and prognosis of kaposiform hemangioendothelioma. International journal of cancer 2025;156(10):1986-94.
43. Peng S, Xia C, Yang K, Chen S, Ji Y. Kaposiform haemangioendothelioma: magnetic resonance imaging features in 64 cases. BMC pediatrics 2021;21(1):107.

Tabella delle Evidenze - Istologia

Capitolo 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 7								
Brian Lee Juin Hsien 2021	Revisione sistematica tratta da 122 articoli estratti da PubMed ed Embase	3	205 pazienti affetti da angiosarcoma splenico	Splenectomia/biopsia sede metastatica	Nessuno	Non applicabile	Non applicabile	Analisi non supportata da confronti statistici
PICO 8								
Gunjangeet Kaur 2025	Studio retrospettivo in singolo Centro di terzo livello	3	8 pazienti affetti da emangioendotelioma epitelioide epatico	Ibridazione in situ per CAMTA-1	Nessuno	Positività nel 75% dei casi valutabili	Non applicabile	Casistica limitata su patologia molto rara
Haley N. Corbin 2025	Studio retrospettivo in singolo Centro	2+	26 pazienti con angiosarcoma mammario	Colorazione immunocitochimica per PRAME	6 pazienti con lesioni vascolari atipiche mammarie; 16 con tumori vascolari benigni mammari	Angiosarcomi positivi nel 92% dei casi. Nessuna positività nelle lesioni vascolari atipiche e nei tumori vascolari benigni della mammella	Sensibilità del 92.3% (95% IC, 75.9%-98.6%); Specificità, 100% (95% IC, 85.1%-100%)	Studio di buona qualità su casistica contenuta

Riferimenti bibliografici

1. Brian Lee Juin Hsien, Vishal Girishchandra Shelat - Spleen angiosarcoma: a world review Expert Rev Gastroenterol Hepatol2021 Oct;15(10):1115-1141. doi: 10.1080/17474124.2021.1945920. Epub 2021 Jul 22.

2. Gunjangeet Kaur, Suvradeep Mitra, Adarsh Barwady, Debajyoti Chatterjee, Treshita Deyz, Divya Khoslaz, Uma N. Saikia, Lileshwar Kamanx, Usha Duttaf, Ajay Duseja, Ashim Das- Clinical, Histopathological, and Immunophenotypic Spectrum of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Eight Years' Data of a Tertiary Care Center from North India- J CLIN EXP HEPATOL 2025;15:102429
3. Haley N. Corbin, Azfar Neyaz, Terri E. Jones, Beth Z. Clark, Jing Yu, Jeffrey L. Fine, Ivy John, Rohit Bhargava -PRAME immunohistochemistry distinguishes breast secondary angiosarcoma from benign and atypical vascular lesions of the breast-Am J Clin Pathol. 2025 Oct 4;164(4):600-607. doi: 10.1093/ajcp/aqaf084.

Tabella delle Evidenze

Capitolo TUMORI VASCOLARI								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1 Negli emangiomi ulcerati (P) il trattamento mediante Dye Laser Pulsato (I) è più efficace rispetto alla terapia medica con Propranololo (C) allo scopo di accelerare la guarigione dell'area ulcerata (O)?								
Chu 2025	Single-center retrospective study	2+	Emangiomi infantili ulcerati, 85 pazienti (propranololo + laser 59, solo laser 6, solo propranololo 6)	Propranololo, timololo, laser o combinazioni	Ropranololo, timololo, laser o combinazioni	Guarigione dell'ulcera, recidiva	0.27 (0.075–0.96) 0.043 su riduzione recidiva con trattamento laser prolungato	Vantaggi dall'associazione di propranolo e laser, mantenimento laser terapia riduce recidive
Fernández Faith 2021	Reetrospective cohort study (multicentrico)	2+	Emangiomi infantili ulcerati, 436 pazienti (36 laser, 116 propranololo)	Propranololo, timololo, laser o combinazioni	Medicazioni avanzate	Tempo di guarigione ferita	Laser (8.00-11.29) <.001 Propranololo 6.36 (5.57-8.00) .002 Combinazioni 7.71 (6.71-10.14) <.001	Risultati non significativi per variabilità del campione
Rodríguez-Ruiz 2016	Retrospective study (monocentrico)	2-	Emangiomi infantili ulcerati associazione laser + propranololo (7 casi)	Propranololo + laser	Solo propranololo	Tempo di guarigione della ferita	> 0.05	Campione di pochi casi, tendenza statistica ma non significatività.
Chen 2021	Randomized controlled study	1-	Emangiomi infantili ulcerati	Laser (9 casi)	Timololo (10 casi)	Tempo di guarigione, effetti avversi	0.85	Non significative differenze, costi maggiori per laser.
David 2003	Prospective nonrandomised study	2+	Emangiomi infantili ulcerati	Laser (78)	Nessuno	Riduzione del dolore, riduzione infezione e ripetitelizzazione	///	Case series

Wang 2018	Systematic review	2++	Emangiomi infantili ulcerati	Propranololo, timololo, laser, chirurgia, med. Avanzate				Non significativi vantaggi da una specifica metodica

Riferimenti bibliografici

1. Chu AKY, Cheng JWC, Lam YY, Bao WKJ, Luk DCK. Clinical characteristics, treatment outcomes and prognostic factors of ulcerated infantile hemangioma: 15 years of experience from a pediatric dermatology center in Hong Kong. J Dermatolog Treat. 2025 Dec;36(1):2581741. doi: 10.1080/09546634.2025.2581741. Epub 2025 Nov 12. PMID: 41221590.
2. Fernández Faith E, Shah S, Witman PM, Harfmann K, Bradley F, Blei F, Pope E, Alsumait A, Gupta D, Covelli I, Streicher JL, Cotton C, Tollefson M, Nguyen H, Hunt R, Moore-Clingenpeel M, Frieden IJ. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. JAMA Dermatol. 2021 May 1;157(5):566-572. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0469. PMID: 33787840; PMCID: PMC8014192.
3. Rodríguez-Ruiz M, Tellado MG, del Pozo Losada J. Combinación de propranolol oral y láser de colorante pulsado en el tratamiento de los hemangiomas infantiles ulcerados [Combination of pulsed dye laser and propranolol in the treatment of ulcerated infantile haemangioma]. An Pediatr (Barc). 2016 Feb;84(2):92-6. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.04.007. Epub 2015 May 20. PMID: 26002439.
4. Chen QY, Chang L, Qiu YJ, Ying HR, Chang SJ, Zhang Y, Chen ZA, Ma G, Lin XX. Comparison of the efficacy between topical timolol and pulsed dye laser in the treatment of ulcerated infantile haemangiomas: a randomized controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Apr;35(4):e303-e305. doi: 10.1111/jdv.17057. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33289216.
5. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. Br J Plast Surg. 2003 Jun;56(4):317-27. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00152-8. PMID: 12873458.(4):e303-e305. doi: 10.1111/jdv.17057. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33289216.
6. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A. Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review [Formula: see text]. J Cutan Med Surg. 2018 Sep/Oct;22(5):495-504. doi: 10.1177/1203475418770570. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29673261.
7. Li Y, Hu Y, Li H, Deng L. Successful treatment of ulcerated hemangiomas with a dual-wavelength 595- and 1064-nm laser system. J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):562-567. doi: 10.3109/09546634.2016.1164287. Epub 2016 Apr 13. Erratum in: J Dermatolog Treat. 2016 Nov;27(6):i. doi: 10.1080/09546634.2016.1269449. PMID: 27075938.

Tabella delle Evidenze

Capitolo 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 12								
Ábarzúa-Araya 2014	Randomized controlled study	1++	N=23	randomized by simple randomization to receive atenolol 1 mg/kg/d for 6 months in a single daily dose, or propranolol in a dose of 2 mg/kg/d in 3 daily doses for 6 months.	Atenolol vs propranolol	primary objective: atenolol not inferior to propranolol for the treatment of IH. secondary objective: evaluate the adverse events of atenolol and propranolol.	Statistically significant results were considered with a P value less than or equal to .05 (confidence level of 95%).	
Ashraf 2019	Randomized controlled trial	1++	N=60	patients with complicated and/or cosmetically significant IHs were randomised into two groups, oral propranolol group (2 mg/kg/day) and the oral atenolol (1 mg/kg/day) group, respectively, for 9 months.	Atenolol vs propranolol	Primary: complete clearance (PGA5 or >90% improvement) Secondary: Mean time taken to achieve PGA5 (weeks)	PGA5 in the two groups was evaluated by 95% CI using the Clopper–Pearson method. All statistical tests were two-sided and performed at a significance of $\alpha = 0.05$.	
Ballona 2020	Case series	3	N=30	atenolol 1 mg/kg/d	none	Mean HAS		
Baruch 2024	Retrospective Study	2+	N=445	Propranolol 2–3 mg/kg/ day/ atenolol 1–2 mg/kg/day.	Atenolol vs propranolol	Rebound growth	95% CI, $p < 0.001$	

Bayart 2017	Retrospective non inferiority Study	2-	N=80	Propranolol 2–4 mg/kg/ day/ atenolol 1–2 mg/kg/day.	Atenolol vs propranolol	Meam HAS, adverse effects	95% CI, p < 0.05	
Calderón-Castrat 2020	Case series	3	N=46	atenolol 1–3 mg/kg/day.	None	involuzione		
Canu 2025	Narrative Review	4						
Chen 2023	Systematic Review and Meta-Analysis	1++	N=346/323	Atenolol/propranolol	Atenolol vs propranolol	Treatment response and adverse events	95% CI, p value of <.05	
Colmant 2022	Narrative review	4						
Dakoutrou 2019	Comparative	2-	N=26/28	Atenolol 0.5-2 mg/kg/day; Propranolol 2 mg/kg/day	Atenolol vs propranolol			
de Graaf 2013	Prospective and comparative	2-	N=30/28	Atenolol 0.5-3 mg/kg/day; Propranolol 2 mg/kg/day	Atenolol vs propranolol	VAS/HAS and adverse events	p value of <.05	
Hermans 2022	crosssectional study	2+	N=103	Atenolol/propranolol	Atenolol vs propranolol	VAS	< 0.05	
Ji 2021	Randomized controlled trial	1++	N=377	Atenolol/propranolol	Atenolol vs propranolol	primary outcome any response or nonresponse at 6 months; secondary outcome changes in the hemangioma activity score.	95% CI, p value of <.05	
Kim 2021	Narrative review	4						
Liu 2015	Metanalysis	1++	N=1893	Propranolol, systemic steroids, laser ablation, surgery, atenolol, timolol	Propranolol, systemic steroids, laser ablation, surgery, atenolol, timolol	visual measurements, photograph scoring, Doppler ultrasonography or MRI.	95% CI	
Liu 2020	Metanalysis	1++	N=608	Atenolol/propranolol	Atenolol/propranolol	HAS, response to medication (reduction in the lesion size),	95% CI, p value of <.05	

						adverse events and relapse rate.		
Meza Viteri 2023	Review	4	N=440	Atenolol/propranolol	Atenolol/propranolol	Complete remission, Decrease in HAS, Post-treatment relapse, Adverse events, severe adverse events	-	
Novoa 2018	Metanalysis	1++	N=1728	12 different interventions (lasers, propranolol, timolol maleate, radiation therapy, steroids.	Comparators included placebo, an active monitoring approach, sham radiation, and interventions given alone or in combination.	Mean hemangioma volume reduction, adverse events	95% CI	
Pattanshetti 2022	Metanalysis	1++	N=254	Atenolol/propranolol	Atenolol/propranolol	HAS, adverse events	95% CI; P = 0.005	
Satterfield 2019	Narrative review	4						
Sebaratnam 2021	Narrative review	4						
Sharma 2013	Retrospective study	2-	N=311	Propranolol and atenolol		Treatment response, adverse events	95% CI	
Sharma 2024	Narrative review	4						
Shi 2025	Narrative review	4						

Riferimenti bibliografici

1. Ábarzúa-Araya, A, CP Navarrete-Dechent, F Heusser, J Retamal, e MS Zegpi-Trueba. «Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study». Journal of the American Academy of Dermatology 70, fasc. 6 (2014): 1045-1049. CN-00993183. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.905.
2. Ashraf, R, R Mahajan, S Handa, et al. «Comparative study to evaluate the effectiveness of atenolol and propranolol in the treatment of infantile haemangiomas». British journal of dermatology 181 (2019): 16. CN-01977564. https://doi.org/10.1111/bjd.17750.
3. Ballona, Rosalia, Jean Zevallos, e Jeanette Núñez. «Clinical Evaluation of Infantile Hemangiomas Treated with Atenolol.» *Dermatology Online Journal* (United States) 26, fasc. 12 (2020): 13030/qt0xf7g59m.

4. Baruch, Shoham, Dan Ben Amitai, e Rivka Friedland. «Rebound Growth of Infantile Hemangiomas after Propranolol versus Atenolol Treatment: A Retrospective Study.» *Dermatology (Basel, Switzerland)* (Switzerland) 240, fasc. 5–6 (2024): 879–84. https://doi.org/10.1159/000542001.
5. Bayart, Cheryl B., Joan E. Tamburro, Allison T. Vidimos, Lu Wang, e Alex B. Golden. «Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study.» *Pediatric Dermatology* (United States) 34, fasc. 4 (2017): 413–21. https://doi.org/10.1111/pde.13177.
6. Calderón-Castrat, X., F. Velásquez, R. Castro, e R. Ballona. «Oral Atenolol for Infantile Hemangioma: Case Series of 46 Infants.» *Actas dermo-sifiliograficas* (Spain) 111, fasc. 1 (2020): 59–62. https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.03.015.
7. Canu, Dorine, Sorilla Mary-Prey, e Christine Leauté-Labreze. «Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas: Tremendous Advances over the Last 15 Years.» *Presse Medicale (Paris, France : 1983)* (France) 54, fasc. 3 (2025): 104291. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2025.104291.
8. Chen, Tiffany, Rachana Gudipudi, Shaun A. Nguyen, William Carroll, e Clarice Clemmens. «Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol.» *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* (United States) 132, fasc. 3 (2023): 332–40. https://doi.org/10.1177/00034894221089758.
9. Colmant, Caroline, e Julie Powell. «Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update.» *Paediatric Drugs* (Switzerland) 24, fasc. 1 (2022): 29–43. https://doi.org/10.1007/s40272-021-00477-9.
10. Dakoutrou, M., A. Alexopoulos, M. Miligkos, E. Georgiadou, C. Kanaka-Gantenbein, e T. Kakourou. «Atenolol Treatment for Severe Infantile Hemangiomas: Comparison with a Propranolol Group of Our Centre.» *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* (England) 33, fasc. 5 (2019): e199–200. https://doi.org/10.1111/jdv.15464.
11. Graaf, M. de, M. F. Raphael, C. C. Breugem, et al. «Treatment of Infantile Haemangiomas with Atenolol: Comparison with a Historical Propranolol Group.» *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery : JPRAS* (Netherlands) 66, fasc. 12 (2013): 1732–40. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.07.035.
12. Hermans, Mireille M., Corstiaan C. Breugem, Renske Schappin, et al. «Aesthetic Outcome of Propranolol vs Atenolol Treatment of Children with Infantile Haemangioma.» *Acta Dermato-Venereologica* (Sweden) 102 (ottobre 2022): adv00788. https://doi.org/10.2340/actadv.v102.2021.
13. Ji, Yi, Siyuan Chen, Kaiying Yang, et al. «Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial.» *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* (United States) 147, fasc. 7 (2021): 599–607. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0454.
14. Kim, Jason Hs, e Joseph M. Lam. «Paediatrics: How to Manage Infantile Haemangioma.» *Drugs in Context* (England) 10 (2021). https://doi.org/10.7573/dic.2020-12-6.
15. Liu, Xiaohan, Xinhua Qu, Jiawei Zheng, e Ling Zhang. «Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis.» *PloS One* (United States) 10, fasc. 9 (2015): e0138100. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138100.
16. Liu, Zhuang, Changhua Wu, Dan Song, et al. «Atenolol vs. Propranolol for the Treatment of Infantile Haemangiomas: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *Experimental and Therapeutic Medicine* (Greece) 20, fasc. 2 (2020): 1644–52. https://doi.org/10.3892/etm.2020.8842.
17. Meza Viteri, Victor, e Ligia Aranibar. «Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma.» *Medwave* (Chile) 23, fasc. 11 (2023): e2753. https://doi.org/10.5867/medwave.2023.11.2753.
18. Novoa, Monica, Eulalia Baselga, Sandra Beltran, et al. «Interventions for Infantile Haemangiomas of the Skin.» *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (England) 4, fasc. 4 (2018): CD006545. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006545.pub3.
19. Pattanshetti, Swapnil Annasaheb, Vidya M. Mahalmani, Phulen Sarma, et al. «Oral Atenolol versus Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* (India) 27, fasc. 3 (2022): 279–86. https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_3_21.
20. Satterfield, Kellie R., e Christopher B. Chambers. «Current Treatment and Management of Infantile Hemangiomas.» *Survey of Ophthalmology* (United States) 64, fasc. 5 (2019): 608–18. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.02.005.
21. Sebaratnam, Deshan F., Ana L. Rodríguez Bandera, Li-Chuen F. Wong, e Orli Wargon. «Infantile Hemangioma. Part 2: Management.» *Journal of the American Academy of Dermatology* (United States) 85, fasc. 6 (2021): 1395–404. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.020.

22. Sharma, Vishal K., Frankie Og Fraulin, Danielle O. Dumestre, Lori Walker, e A. Robertson Harrop. «Beta-Blockers for the Treatment of Problematic Hemangiomas.» *The Canadian Journal of Plastic Surgery = Journal Canadien de Chirurgie Plastique* (Canada) 21, fasc. 1 (2013): 23–28. https://doi.org/10.1177/229255031302100103.
23. Sharma, Apoorva, Manavi Gupta, e Rahul Mahajan. «Infantile Hemangiomas: A Dermatologist's Perspective.» *European Journal of Pediatrics* (Germany) 183, fasc. 10 (2024): 4159–68. https://doi.org/10.1007/s00431-024-05655-8.
24. Shi, Michelle, Orli Wargon, e Artiene Tatian. «Efficacy and Safety of Atenolol vs. Propranolol for Treatment of Infantile Haemangioma: A Narrative Review.» *Clinical and Experimental Dermatology* (England) 50, fasc. 2 (2025): 331–38. https://doi.org/10.1093/ced/llae401.

Tabella delle Evidenze

Capitolo 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1 – KHE TA istologia molecolare								
Chuang Li 2024	Studio retrospettivo in un unico Centro	2-	132 bambini con emangioendotelioma kaposiforme	Radiomica degli ultrasuoni	Esame istologico	Sensibilità del 81,82 %, specificità del 77,42% e accuratezza dell'80,41 %.	Non descritta.	Studio accurato su casistica consistente proveniente da un unico Centro

Riferimenti bibliografici

1. Chuang Li, Weihong Dong, Yawei Li 460 - Diagnosis and differentiation of Kaposiform hemangioendothelioma based on ultrasound radiomics - Am J Cancer Res 2024;14(10):4935-4945 www.ajcr.us /ISSN:2156-6976/ajcr0159

Tabella delle Evidenze

Capitolo 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 2								
Yao 2021	Studio randomizzato controllato RCT	1+	59 pazienti KHE/TA: 29 trattati con MP 30 trattati con VCR	Trattamento con MP	Trattamento con VCR	VCR superiore a MP per il trattamento della trombocitopenia e texture del tumore	PLT: *P* = 0.019 Tumor texture: *P* = 0.007	Manca doppio cieco, Possible bias
PICO 3								
Shan 2021	Case series	3	21 pazienti KHE no KMP	Trattamento con sirolimus / grandezza del tumore	Livelli ematici di 5-10 vs 10-15 vs >15 ng/mL	Migliore efficacia per livelli 10-15 ng/mL	Livelli minimo > 10ng/mL migliore efficacia nella riduzione del tumore *P*=0.011, se > 15 P=0.65	Sirolimus si è dimostrato più efficace nella gestione del KHE a un livello minimo compreso tra 10 e 15 ng/mL. Tale concentrazione è risultata sicura e ben tollerata
Yi 2022	Studio clinico randomizzato	1+	73 pazienti KHE con KMP	Sirolimus+prednisolone (37 pz)	Sirolimus (36 pz)	Risposta PLT a 4 sett. Diminuzione volume con RM a 6 e 12m e ogni 12 m, Rebound Sicurezza QOL, Sequele	Significativamente più alta la risposta con la terapia combinata SIR+PRED 94.6% vs SIR 66.7%, 95% CI, 10.0-44.7	Sirolimus più prednisolone efficace nei pazienti con KMP per normalizzare parametri ematologici, ridurre rapidamente la massa lesionalee prevenire sequele a lungo termine.
Maza-Morales 2023	Review sistematica	2++	327 pazienti KHE, 91% KMP	Sirolimus	Terapia convenzionale	Volume del tumore Sintomi	l'eterogeneità dei protocolli di	Sirolimus è un'alternativa valida,

					CTS, VCR senza confronto diretto	Parametri di laboratorio Remissione completa Favorevole outcome nel 96.7% dei pz trattati con Sirolimus	trattamento, non ha permesso di confrontare le informazioni in modo uniforme	offre prospettive di cura migliori, più sicure rispetto alla terapia combinata tradizionale di steroidi e vincristina
Zhou 2023	Case series	3	167 pazienti KHE, 65 senza KMP, 102 con KMP	Trattamento con SIR in pz con KMP	Manca confronto	Durata risposta Rebound alla sospensione del SIR	154 risposta durevole senza differenza tra i pz con e senza KMP (95% CI -4.0% a 13.1%)	Sirolimus è da considerarsi terapia di scelta per migliorare la sopravvivenza e il controllo della malattia, superando i limiti dei trattamenti convenzionali.
Borst 2024	Studio di coorte multicentrico	2+	159 pazienti KHE/TA, 64 con KMP, 95 senza KMP	Sirolimus	Vincristina	Risposta clinica Risposta radiol Risposta ematol Ricorrenza, progressione della malattia, persistenza a 3 e 6 mesi	vincristina ha mostrato una risposta radiologica superiore al sirolimus a 3 mesi (72,7% contro 20%) p = 0,03; a 6 mesi non differenza significativa p = 0,7 Per la risposta clinica a 6 mesi p = 0,4, indicando l'assenza di una differenza statisticamente significativa	Rischio di bias di selezione, di osservazione Eterogeneità di terapia concomitanti
Zhou 2025	Studio clinico randomizzato	1+	79 pz KHE	Sirolimus dose 5-8 microgr/ml	Sirolimus dose 10-15 microgr/ml	Riduzione del volume del tumore	Risposta obiettiva a 12 mesi: Il tasso di risposta è stato del 90,0% nel gruppo	Open lable Bias metodologici

							ad alto dosaggio e dell'89,7% nel gruppo a basso dosaggio. La differenza calcolata è dello 0,3%, con un IC 95% compreso tra -13,1 e 13,6 Risposta a breve termine (6 mesi) risposta più rapida a 6 mesi nel gruppo ad alto dosaggio (72,5% vs 48,7%) con un p = 0,03	
PICO 4								
Liu 2021	Case series	3	15 pazienti KHE	Sirolimus 0,1% uso topico, 2 applic/die	Manca confronto	Dolore ridotto dopo 2 m in 8/9 pz, Colore e indurimento ridotto dopo 6 m		Poiché alcuni KHE possono migliorare spontaneamente, l'efficacia del sirolimus topico dovrebbe essere testata in un trial randomizzato
Zhou 2025	Studio multicentrico randomizzato controllato	1-	36 pazienti TA	Tacrolimus 0.03% per uso topico	Tacrolimus 0.1% per uso topico	Visual analog scale per grandezza e colore	Tacrolimus 0.1% Median VAS score valutato per grandezza e colore a 12 mesi e 24 mesi per colore *P*=0.011 per grandezza *P*= 0.011	Mancanza di controllo placebo
Jinnin 2025	Studio randomizzato controllato	1++	47 pazienti VAs di cui 8 TA e 1 KHE	Sirolimus 0,2% gel Sirolimus 0.1% gel 2 applic/die effetti su grandezza, spessore e colore	Placebo	Effetti su dimensione, spessore e colore a 4, 8 e 12 settimane	Non significative differenze statistiche 0.2% P=0.410 0.4% P=0.549	Necessario RCT con gruppo più numeroso. Trattamento per periodi più lunghi

							Comparati con placebo	
PICO 5								
Ji 2018	Studio retrospettivo di coorte	2++	146 pazienti KHE: -con KMP 102 pz (70%) -senza KMP 49 pz (48%)	Lesioni superficialii 24.7 %	Lesioni miste 63% Lesioni Profonde12.3%	Età < 6 mesi Tumore > 5 cm Lesioni miste infiltrative Lesioni del mediastino e cavità peritoneale tutte associate a KMP	Complicanze tra i pazienti con e senza KMP (2.2 vs 0.9 eventi per pz; *P*=0.023	Conclude che la giovane età, la dimensione e tipo misto sono fattori di rischio per KMP Risulta difficile misurare con precisione le dimensioni del tumore sia clinicamente che tramite imaging se complicato
Zhou 2023	Studio retrospettivo di coorte	2++	338 pazienti KHE con KMP 45.9%	Pazienti con KMP Età Dimensione Tipo misto Tipo profondo Localizzazione mediastinica e retroperitoneale	Pazienti senza KMP Età Dimensione Tipo misto Tipo profondo Localizzazione mediastinica e retroperitoneale	Rischio aumenta se Età 4.75 mesi Dimensione >5.35 cm del tumore con analisi univariata	Regressione logistica multivariata, rischio di KMP diminuzione con l'età : $P < 0.001$ Grandezza : $P < 0.001$ KHE retroperitoneali e mediastiniche sono a rischio elevato di KMP (P = 0.019, OR 11.864; 95% CI 1.497–94.003)	KMP è significativamente correlato all'età di esordio, alla dimensione della lesione, alla morfologia e alla localizzazione anatomica Studi retrospettivi
Huo 2023	Case report + review narrativa	4	KHE retroperitoneali: 1 paziente + 15 della letteratura	KHE retroperitoneali	Rischio KMP	81.2% di KHE retroperitoneali presentano il KMP	Manca	Articolo conferma dati lavori precedenti
Li 2024	Case series	3	70 pazienti KHE	Localizzazione del KHE	Rischio di KMP	-Basso rischio KMP	PLT sono significativamente	la maggiore profondità e la

						Superficiali e misti con PLT normali: 11% -Alto rischio KMP Misti e profondi con PLT <100.000: 37% -Altissimo rischio Misti e profondi con PLT <30.000: 52%	più basse nello Stadio III rispetto allo Stadio II (p = 0,0011).	riduzione delle PLT sono associate a una maggior rischio di KMP
PICO 6								
Ping Wang 2014	case series	3	17 neonati con KHE + KMP	TAE a seguito di mancata risposta a steroidi	Terapia medica (Steroidi) o terapia combinata (TAE + steroidi + vincristina)	La terapia combinata steroidi + TAE dovrebbe essere il trattamento di I linea per KMP in neonato. La recidiva dopo trattamento ev dopo steroidi 50%, pz non responders/recidivati trattati con TAE successo 64.3%.		Limiti: disegno retrospettivo, non gruppo di confronto, no controllo formale dei confondenti, campione piccolo e valutazione degli outcome non cieca.
Richard Brill 2021	studio coorte retrospettivo	2-	17 pazienti con KHE + KMP	Sirolimus + TAE	Terapia medica con Sirolimus	Sirolimus + TAE più efficace rispetto a solo sirolimus nel controllo della coagulopatia, ma non vantaggio superiore alla sola terapia medica nella riduzione a lungo termine della massa tumorale	Remissione di KHE dopo 6 mesi p= .1750 Remissione di KHE dopo 12 mesi p= .1058	L'embolizzazione dovrebbe essere considerata complemento per risolvere la coagulopatia acuta ma per mantenere la risposta terapeutica è necessario affiancare la terapia sistemica con Sirolimus
Chuan-Gao Yin 2023	Case series	3	11 bambini con KHE	Scleroembolizzazione (TAE) + Sirolimus	Terapia medica (corticosteroidi, vincristina)	Efficace su KMP		Limiti dello studio: retrospettivo, non randomizzato, senza controllo, scarsa numerosità.
Junming Huo 2023	case report + revision narrative	4	15 pazienti (14 retrospettivi + 1 case	TAE + terapia medica (steroidi, vincristina, sirolimus, propanolo)	Terapia medica	L'approccio combinato è più incisivo della sola terapia medica nel		Limiti: revisione narrativa della letteratura, priva di

			report) con KHE e KMP			controllo rapido della coagulopatia e riduzione volumetrica del tumore (I scelta nei pz critici/masse inoperabili)		strategie di ricerca riproducibile, criteri di selezione espliciti e valutazione del rischio di bias.
PICO 7								
Gasparella 2026	Consensus	4	Pazienti affetti da KHE, TA +- KMP	Valutazione chirurgica, terapia medica con steroidi, vincristina, sirolimus, scleroembolizzazione	Manca confronto	il sirolimus, preferibilmente in combinazione con i corticosteroidi, come il trattamento di prima linea per il Kaposiform Hemangioendothelioma (KHE) complicato dal fenomeno di Kasabach-Merritt (KMP), posizionando la vincristina come opzione di seconda linea.		Limiti dello studio : non è un'analisi osservazionale comparativa, non presenta una ricerca sistematica strutturata
Xiaoyun Tan 2025	Case series	3	9 lattanti con KHE + KMP	Valutazione terapia sequenziale steroidi (metilprednisolone ev, poi per os in sovrapposizione con sirolimus poi in monoterapia	Manca confronto diretto; i risultati sono stati descritti come "dati statistici descrittivi"	Il tasso di risposta globale è stato del **100%**. Solo 4 pz con risposta parziale e 1 minima. Gli effetti avversi sono stati generalmente lievi o moderati	Data la scarsa numerosità risultati sono presentati esclusivamente attraverso **statistiche descrittive**, come la media seguita dalla deviazione standard, o frequenze e percentuali	Case series **retrospettiva** e non studio comparativo; pertanto, non fornisce dati diretti sulla superiorità o equivalenza rispetto alla vincristina.
Jiangyuan Zhou 2023	Case series	3	167 pz con KHE 102 con KMP	Valutare efficacia e sicurezza a lungo termine del sirolimus in KHE.	Manca comparazione	Risposta clinica, miglioramento dei parametri ematologici, eventi avversi, recidiva.	Efficacia terapeutica duratura sia in pz con KMP che solo KHE CI 95%	limiti metodologici: studio retrospettivo, senza controllo
Mariana Maza-Morales 2023	Systematic review	2++	327 pz con KHE, 227 con KMP	Trattamento con mTOR inibitori 323 sirolimus	Terapie convenzionali	**Controllo della coagulopatia nel 96,3%** dei pz,	Manca	sirolimus è **efficace e sicuro**

				4 everolimus in KHE+ KMP	senza confronto diretto	**miglioramento dei parametri biochimici** e dei sintomi Riduzione del tasso di mortalità complessivo (**2%**, rispetto al tasso storico del **10-40%** associato al KHE complicato da KMP); riduzione del tumore		**Gli inibitori di mTOR (sirolimus)dovrebbe essere considerato come terapia di prima linea** per il KHE, superando il tradizionale primato della vincristina
Cristiana Freixo 2020	Revisione sistematica	2+	121 pz KHE 95% KMP	Sirolimus Dosaggio più frequente 0,8mg/m2x 2/die	Terapia convenzionale senza confronto diretto	Controllo della coagulopatia del 93% dei pazienti con KMP, miglioramento clinico nel 95,5% dei pazienti con KHE e KMP in media entro 13,7 giorni		Complessivo livello di evidenza basso per l' elevato numero di case report/serie e pochi studi prospettici comparativi, rischio di bias
Wang 2019	Case series retrospettiva	3	26 px con KHE 25 con KMP (4 multifocali maschi KMP)	Terapia con sirolimus	Terapia convenzionale (fallita in 23 pz) senza confronto diretto	Sirolimus ha portato alla normalizzazione della conta piastrinica in una media di 3,6 ± 3 settimane, fibrinogeno, emoglobina in 3,5 ± 1,9 settimane		sirolimus è efficace anche quando altre terapie hanno fallito. Sebbene la vincristina e i corticosteroidi siano stati storicamente la prima linea, il sirolimus emerge come una **potente terapia alternativa**.
Suhua Peng 2019	Revisione sistematica	2+	127 pz con KHE 96 con KMP e 75 px con VCR 71 con KMP	Sirolimus	Vincristina	**Sirolimus** ha un'efficacia superiore, con un tasso di risposta combinato dello **0,91** (91%), rispetto allo **0,72** (72%) della **VCR.** Entrambi i farmaci sono efficaci nel	**Vincristina: Efficacia complessiva:** 0.72 (95% CI: **0.52–0.86**). **Miglioramento delle piastrine**	Limiti: La stragrande maggioranza degli studi analizzati (14 su 15) sono **serie di casi retrospettive. Bias di pubblicazione**

						normalizzare il conteggio delle PLT, ma il sirolimus mostra risultati leggermente migliori (**0,94** contro **0,82** VCR)	**(KMP):** 0.82 (95% CI: **0.57–0.94**) Sirolimus: Efficacia complessiva: 0.91 (95% CI: 0.83–0.95). Normalizzazione delle piastrine (KMP): 0.94 (95% CI: 0.85–0.98)	**(riportati solo esiti positivi)**
Irene Schmid 2018	Case series+ review	3	16 del centro + 215 della letteratura con KHE 154 con KMP	Sirolimus in monoterapia in 29 pz, **5 in combinazione** con vincristina, steroidi, ciclofosfamide	VCR, steroidi	sirolimus è il trattamento sistemico più efficace tra quelli analizzati, superando significativamente i risultati ottenuti con steroidi o vincristina	vincristina e sirolimus hanno mostrato una probabilità di risposta significativamente superiore rispetto alla monoterapia con steroidi, con p-value rispettivamente di < 0.042 e < 0.001. 95% CI Riduzione della dimensione del tumore: Vincristina: 95% CI 0.5–7.6. Sirolimus: 95% CI 8.4–2997. Per la risposta al fenomeno di Kasabach-Merritt (KMP): Vincristina: 95% CI 1.2–48.0.	Nonostante i risultati favorevoli, i dati derivano da studi retrospettivi e sono necessari i risultati di studi clinici prospettici per confrontare definitivamente l'efficacia della vincristina/steroidi rispetto alla monoterapia con sirolimus

							Sirolimus: 95% CI 5.9–499.3	
Yi 2017	studio di coorte retrospettivo multicentrico	2+	52 pz KHE 37 pz KMP	Pz con KHE monoterapia con sirolimus	21 Pz con KMP severo sirolimus + prednisolone (non vero confronto)	Pz con KMP trattati con sirolimus sono risultati più giovani (età media 3,5 mesi contro 28) e hanno mostrato una risposta al trattamento più pronunciata in termini di riduzione del volume tumorale, miglioramento dei sintomi e riduzione delle complicanze sia a 6 che 12 mesi	L'analisi ha concluso che non vi sono differenze significative tra chi ha ricevuto solo sirolimus e chi la combinazione: Intervallo di confidenza: 95% CI, 18.11–25.02 P-value: $p > 0.05$ Il trattamento con sirolimus ha portato a una diminuzione significativa del punteggio medio di gravità a 6 mesi (95% CI, 2.23–2.54, $p < 0.001$) e a 12 mesi (95% CI, 1.53–1.90, $p < 0.001$).	Limite dello studio . retrospettivo . variabilità nella gestione clinica . numerosità della coorte
Huaijie Wang 2017	Case series	3	8 pz KMP	Sirolimus in pz multiresistenti	Terapia convenzionali (senza vero confronto)	Sirolimus efficace nel normalizzare i parametri ematologici (piastrine e fibrinogeno) e nel ridurre le dimensioni del tumore. Viene suggerito come potenziale prima linea		Scarsa numerosità, sirolimus come terapia di salvataggio, follow up ridotto

Riferimenti bibliografici

1. Comparison of efficacy and safety of corticosteroid and vincristine in treating kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: A multicenter prospective randomized controlled clinical trial. Wei Yao et al. J Dermatol 2021;48:576–584

2. Sirolimus for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma: In a trough level- dependent way. Yuhua Shan et al. J Dermatol 2021;48:1201–1209
3. Sirolimus plus prednisolone vs sirolimus monotherapy for kaposiform hemangioendothelioma: a randomized clinical trial. Yi Ji et al. Blood 2022 Mar 17;139(11):1619-1630
4. The use of mTOR inhibitors for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma. A systematic review. Mariana Maza-Morales et al. Pediatric Dermatology. 2023; 40:440–445
5. Long-term outcomes of sirolimus treatment for kaposiform hemangioendothelioma: Continuing successes and ongoing challenges. Jiangyuan Zhou et al. Int. J. Cancer. 2023; 153:600–608
6. Treatment practices and response in kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter cohort study. Alexandra J.Borst et al. Pediatr Blood Cancer. 2024; 71: 30779
7. Efficacy and safety of high-vs low-dose sirolimus in patients with kaposiform hemangioendothelioma: A randomized clinical trial. Jiangyuan Zhou te al. J Am Acad Dermatol 2025; 93:124-31
8. The effect of topical sirolimus on superficial Kaposiform haemangioendothelioma. Yuan-Xiang Liu et al. Australas J Dermatol 2021 May;62(2):329-331
9. Topical tacrolimus for superficial tufted angioma: A randomized clinical trial. Jiangyuan Zhou et al. J Am Acad Dermato 2025; Nov 6:S0190-9622(25)03149-4
10. Topical sirolimus therapy for cutaneous vascular anomalies: A randomized phase II clinical trial. Masatoshi Jinnin et al. J Dermatol. 2025; 52:872–887
11. Kaposiform hemangioendothelioma: clinical features, complications and risk factors for Kasabach -Merritt phenomenon. Ji Yi et al. Br J Dermatol 2018; 179: 457-463
12. Impact of age and tumor size on the development of the Kasabach_Merritt phenomenon in pazients with kaposiform hemangioendothelioma: a retrospecrive cohort study. Zhou J et al. 2023 Prec Clin Med 2023; 6:1-7
13. Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with kasabach-merritt phenomenon in children: A case report and review of the literature. Junming Huo et al. Frontiers in Pediatrics 2023; 11: 1-9
14. Treatment experience for different risk groups of Kaposiform hemangioendothelioma. Miaomiao Li et al. Frontiers in Oncology 2024;14: 1-11
15. Clinical analysis of kasabach-merritt syndrome in 17 neonates. Ping Wan et al. BMC Pediatrics 2014, 14:146.
16. Additive value of trans arterial embolization to systemic sirolimus treatment in kaposiform hemangioendothelioma. Richard Brill et al. Int. J.Cancer.2021;148:2345–2351.
17. Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with kasabach-merritt phenomenon in children: A case report and review of the literature. Junming Huo et al. Front. Pediatr.2023 11:1138689.
18. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with sirolimus for treating Kasabach–Merritt phenomenon in infants, a retrospective study. Chuan-gao Yin et al. Annals of Medicine 2023; 55: 1-8
19. The VASCERN-VASCA diagnostic and management pathways for kaposiform hemangioendothelioma. Paolo Gasparella et al. European Journal of Pediatrics 2026; 185:14.
20. Corticosteroid-to-sirolimus sequential therapy: a case series of infantile kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt phenomenon. Xiaoyun Tan et al. Transl Pediatr 2025;14(9):2177-2185
21. Long-term outcomes of sirolimus treatment for kaposiform hemangioendothelioma: Continuing successes and ongoing challenges. Jiangyuan Zhou et al. Int. J. Cancer. 2023;153:600–608
22. The use of mTOR inhibitors for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma. A systematic review. Mariana Maza-Morales et al. Pediatric Dermatology. 2023;40:440–445
23. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. Cristiana Freixo et al. Journal of Vascular Surgery 2020; 71(1):318-327
24. Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up. Wang H et al. Journal of Dermatology 2019; 46: 956-961
25. Vincristine and sirolimus in the treatment of kaposiform haemangioendothelioma. Suhua Peng et al. Journal of Paediatrics and Child Health 2019;55:1119–1124

26. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. Irene Schmid et al. World Journal of Pediatrics (2018) 14:322–329
27. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study. Yi Ji et al. Int. J. Cancer. 2017; 141, 848–855
28. Sirolimus for Vincristine-Resistant Kasabach Merritt Phenomenon: Report of Eight Patients. Huaijie Wang et al. Pediatric Dermatology 2017; 34 (3) 261–265

CAPITOLO 2. Malformazioni capillari

Tabella delle Evidenze

Capitolo 2 MALFORMAZIONI CAPILLARI								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Diagnosi - PICO 2: In pazienti con clinica suggestiva di malformazione capillare, l'eco-color-Doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche della malformazione?								
Baselga 2025	Revisione narrativa	4	Pazienti con clinica suggestiva di malformazione capillare, incluse forme isolate e forme associate a sindromi vascolari complesse. L'articolo considera nevus simplex, port-wine stain, malformazioni capillari reticolate/geografiche, Klippel-Trenaunay, CM-AVM/Parkes-Weber e CMTC. N non applicabile: review narrativa.	Eco-color-Doppler / ultrasonografia con analisi Doppler, come esame per valutare anomalie emodinamiche, incremento del flusso, varicosità o trombosi in contesti selezionati.	Non applicabile. Non è presente un confronto diretto con altri esami diagnostici. L'articolo cita RM/RMV come metodiche più utili per valutare l'estensione delle malformazioni sottostanti in alcune forme complesse.	Valutazione di anomalie associate alle malformazioni capillari: presenza di varicosità, trombosi, incremento del flusso ematico e vasi fast-flow; orientamento diagnostico nei quadri sindromici/complessi.	Non riportate misure di accuratezza diagnostica, sensibilità, specificità, IC 95% o p-value.	Review narrativa. L'articolo supporta l'utilità dell'eco-color-Doppler come indagine iniziale in specifici contesti: nelle malformazioni capillari geografiche/Klippel-Trenaunay per valutare varicosità o trombosi, e nelle malformazioni capillari con fast-flow/CM-AVM per documentare incremento del flusso e vasi fast-flow. Tuttavia, non dimostra che l'eco-color-Doppler sia l'esame più idoneo per la valutazione morfologica complessiva di tutte le malformazioni capillari. Per l'estensione delle malformazioni sottostanti, RM e RMV sono indicate dagli autori come più utili.
Trattamento - PICO 1: Nei pazienti affetti da malformazione vascolare capillare pura e mai trattata, il Pulse-Dye Laser è indicato come trattamento di prima scelta rispetto ad altri tipi di laser vascolari?								

Farsi 2025	Revisione sistematica e metanalisi	1-	Pazienti adulti e pediatrici con malformazioni capillari/port-wine stains della testa e del collo, sottoposti a trattamento laser in monoterapia. Inclusi 14 studi, per un totale di 973 partecipanti nell'analisi descrittiva; nella sintesi riportata nell'abstract sono indicati 714 pazienti. Distribuzione per laser: PDL 80% (n=786), Nd:YAG 12% (n=119), 577 nm yellow laser 8% (n=68; per alcune analisi n=43). Studi inclusi: 4 coorti prospettiche, 8 studi retrospettivi e 2 RCT.	Pulse-Dye Laser (PDL; 585/595 nm), utilizzato nella maggior parte dei pazienti.	Altri laser vascolari: Nd:YAG, prevalentemente 532 nm e in alcuni casi 532/1064 nm; 577 nm yellow/pro-yellow laser.	Successo del trattamento, definito come clearance/lightening della lesione >25%. Clearance marcata/clear or marked improvement 76–100%. Complicanze post-trattamento, incluse iperpigmentazione, ipopigmentazione, cicatrici, croste, modificazioni della texture cutanea.	Successo complessivo laser: 97% (IC 95% 0,963–0,983; I^2=0%). Per tipo di laser: PDL 96% (IC 95% 0,946–0,973; I^2=0%; n=786); Nd:YAG 99% (IC 95% 0,978–1,008; I^2=0%; n=119); 577 nm yellow laser 86% (IC 95% 0,762–0,964; I^2=0%; n=43). Clearance 76–100%: PDL 35% (275/786), Nd:YAG 27% (33/119), 577 nm yellow laser 68% (29/43). Complicanze: PDL 8,9% (IC 95% 0,031–0,147; I^2=87,9%); Nd:YAG 4,4% (IC 95% 0,007–0,080; I^2=0%); nessun dato sulle complicanze per 577 nm yellow laser. p-value non riportati per il confronto tra sottogruppi.	Revisione sistematica con meta-analisi, registrata su PROSPERO e condotta secondo PRISMA. Qualità degli studi valutata con Newcastle-Ottawa Scale; studi giudicati di qualità "fair" con punteggi 6–7. Evidenza utile ma indiretta per la PICO: il PDL rappresenta la maggior parte dei dati disponibili ed è supportato da ampia esperienza clinica, ma la revisione non dimostra una chiara superiorità del PDL rispetto agli altri laser. Nd:YAG mostra un successo leggermente superiore e minori complicanze, ma su un campione molto più piccolo e con possibile selezione di lesioni più profonde o caratteristiche differenti. Gli autori concludono che il trattamento laser delle CM testa-collo è sicuro ed efficace, ma che sono necessari studi comparativi di maggiore qualità e outcome uniformi.
Nguyen 2025	Revisione sistematica e network metanalisi	1-	Pazienti con port-wine birthmarks/malformazioni capillari diagnosticati dal medico. Inclusi 27 RCT nella sintesi	PDL 595 nm considerato trattamento di riferimento nella NMA. Altri	Comparazioni dirette e indirette tra trattamenti laser/light-based; il riferimento	Outcome primari: soddisfazione del paziente, riduzione del rossore valutata dall'investigatore,	Rispetto a PDL 595 nm: HMME + PDT MD 1,00; IC 95% −0,58 a 2,58 nella figura forest plot. Nel	Revisione sistematica con network meta-analysis, condotta secondo PRISMA-NMA e registrata su PROSPERO.

			qualitativa, per 1118 pazienti; 12 RCT nella network meta-analysis, con 1033 osservazioni, 19 trattamenti e 3 sottoreti. Età: da 1 settimana a 78 anni. Tra i pazienti con sesso riportato, 58,1% femmine. Localizzazione: 86,9% volto/collo, 5,1% tronco, 8,1% estremità. Nessun partecipante con fototipo Fitzpatrick V o VI.	interventi inclusi: HMME-PDT, PDT, IPL, diode laser, 755 nm alexandrite laser, long-pulsed 532 nm o 1064 nm Nd:YAG, combinazioni PDL + Nd:YAG, PDL + IPL, PDL + sirolimus, PDL + timololo/rapamicina o altri adiuvanti.	principale della NMA è il PDL 595 nm.	eventi avversi a lungo termine. Outcome secondari: eventi avversi a breve termine. Per l'efficacia, i dati sono stati standardizzati su scala VAS 1–5 e analizzati come mean difference rispetto a PDL 595 nm.	testo è riportata come significativamente più efficace: MD 0,97; IC 95% 0,64–1,31. Altri confronti vs PDL: long-pulsed 532 nm Nd:YAG MD 1,08; IC 95% −4,73 a 6,90; 755 nm alexandrite 3 ms MD 0,51; IC 95% −3,05 a 4,06; PDL + 1064 nm Nd:YAG MD 0,20; IC 95% −2,13 a 2,53; IPL MD −0,85; IC 95% −4,78 a 3,08; diode laser MD −1,04; IC 95% −5,03 a 2,95; PDT MD −1,46; IC 95% −3,04 a 0,12. Inconsistenza NMA: I^2=0%; p=0,971. Egger test per publication bias: p<0,001.	Include solo RCT full-text. RoB valutato con Cochrane RoB 2; la maggior parte degli studi aveva rischio di bias unclear, soprattutto per reporting insufficiente. Lo studio conferma che il PDL rimane il trattamento di scelta raccomandato dalle linee guida, ma non dimostra una superiorità assoluta del PDL rispetto a tutti gli altri trattamenti. HMME-PDT appare più efficace per clearance, ma associata al maggior rischio di eventi avversi a lungo termine. I risultati vanno interpretati con cautela per rischio di bias, possibile publication bias, numerosità limitata e impossibilità di analisi per età, fototipo, dimensione o caratteristiche della lesione.
Shi 2023	Revisione sistematica e metanalisi	1-	Pazienti con port-wine stain/malformazione capillare trattati con PDL. Inclusi 65 studi, pubblicati tra 1990 e 2021, per un totale di 6537 pazienti. Studi inclusi: 14 RCT, 27 studi controllati non randomizzati e 24 studi osservazionali. Età media compresa tra 3,2	Pulse-Dye Laser (PDL), prevalentemente 585 o 595 nm, con spot size 5, 7, 10 o 12 mm.	Non applicabile. Non sono inclusi comparatori con altri laser o terapie combinate; gli studi con combinazioni di PDL con altri laser o altri trattamenti sono stati esclusi.	Complicanze da PDL, distinte in acute e a lungo termine. Complicanze acute: purpura, edema, crusting, blistering. Complicanze a lungo termine: iperpigmentazione, ipopigmentazione, scarring/cicatrici.	Tassi pooled: purpura 98,3% (IC 95% 93,8–100; I^2=77,08%); edema 97,6% (IC 95% 88,4–100; I^2=91,23%); crusting 21,5% (IC 95% 7,7–39,4; I^2=95,13%); blistering 8,7% (IC 95% 3,4–15,7; I^2=98,16%); iperpigmentazione	Revisione sistematica e meta-analisi focalizzata sulla sicurezza del PDL. Utile per supportare che il PDL ha un profilo di sicurezza favorevole, con alta frequenza di reazioni acute attese/transitorie, come purpura ed edema, e bassa frequenza di complicanze permanenti, in particolare cicatrici.

			settimane e 39 anni. Sedi: 21 studi testa/collo, 2 tronco/arti, 42 sedi eterogenee. Fototipo Fitzpatrick: 12 studi prevalentemente fototipi chiari, 5 fototipi scuri, 32 eterogenei, 16 non riportati.				12,8% (IC 95% 8,6–17,6; I^2=95,55%); ipopigmentazione 0,9% (IC 95% 0,4–1,4; I^2=30,40%); cicatrici 0,2% (IC 95% 0–0,6; I^2=54,01%). p-value non riportati per i tassi pooled.	Non fornisce evidenza comparativa sull'efficacia o sicurezza del PDL rispetto ad altri laser vascolari. Elevata eterogeneità per molte complicanze; gli autori hanno effettuato analisi per sottogruppi, ma non hanno identificato chiaramente le fonti dell'eterogeneità.
Jamjanya 2023	Network metanalisi	1-	Pazienti di qualsiasi età con port-wine stains difficili da trattare, definiti come resistenti/recalcitranti o ipertrofici. Inclusi 8 studi comparativi nella sintesi qualitativa, per 308 pazienti; 5 studi non randomizzati, per 259 pazienti, inclusi nella network meta-analysis. Età 2–78 anni; 53,7% femmine; 70,4% delle lesioni localizzate a testa/collo. Gli studi includevano PWS resistenti e ipertrofici.	Trattamenti disponibili per PWS difficili da trattare: IPL, 585 nm long-pulsed dye laser (LPDL), >585 nm LPDL, 532 nm Nd:YAG, 1064 nm Nd:YAG.	585 nm short-pulsed dye laser (SPDL), usato come trattamento di riferimento nella NMA.	Outcome primario: miglioramento/clearance della lesione >25%, considerato dagli autori come soglia minima clinicamente significativa nei PWS resistenti/recalcitranti. Sono riportati anche eventi avversi quali scarring, iperpigmentazione permanente e ipopigmentazione permanente.	Rispetto a 585 nm SPDL: IPL OR 11,81 (IC 95% 2,15–64,89), very low confidence; 585 nm LPDL OR 9,95 (IC 95% 1,75–56,62), very low confidence. 1064 nm Nd:YAG, 532 nm Nd:YAG e >585 nm LPDL hanno mostrato una tendenza alla superiorità rispetto a 585 nm SPDL, ma senza significatività statistica. Test globale di inconsistenza: p=0,530. Tutte le stime della NMA sono state giudicate a confidenza molto bassa.	Revisione sistematica con network meta-analysis, registrata su PROSPERO e riportata secondo PRISMA-NMA. La popolazione non corrisponde alla PICO sui pazienti naïve: riguarda PWS resistenti, recalcitranti o ipertrofici. Evidenza molto indiretta per la scelta del trattamento iniziale. I risultati suggeriscono che, nei casi difficili da trattare, IPL e 585 nm LPDL potrebbero essere più efficaci del 585 nm SPDL, ma la certezza dell'evidenza è molto bassa per rischio di bias, imprecisione, eterogeneità e limitato numero di studi. Non supporta una raccomandazione di prima scelta alternativa al PDL nei pazienti mai trattati.

Cinkara 2021	Revisione sistematica e metanalisi	2++	Pazienti di qualsiasi età con malformazioni capillari/port-wine stains non trattate della regione testa-collo. Inclusi 51 studi: 48 osservazionali e 3 RCT, per un totale di 3068 pazienti. Età media da 3 mesi a 39,5 anni; prevalentemente fototipi Fitzpatrick I–IV; lesioni da rosa pallido a rosso scuro/violaceo, incluse lesioni ipertrofiche e non ipertrofiche.	Trattamenti riconosciuti per malformazioni capillari non trattate: PDL, Nd:YAG, KTP/KTP+, CO_2 laser, 577 nm yellow/pro-yellow laser, dual sequential wavelength laser, IPL, PDT e medical tattooing. Nessuno studio eleggibile su chirurgia o camouflage cosmetico.	Confronto narrativo/indiretto tra diverse modalità terapeutiche. Il PDL è la modalità più studiata e viene considerata dagli autori come trattamento preferibile nei pazienti naïve testa-collo.	Outcome primario: efficacia, espressa come miglioramento quantitativo della malformazione, in particolare proporzione di pazienti con clearance ≥75%. Outcome secondari: soddisfazione del paziente e complicanze, incluse iperpigmentazione, ipopigmentazione, cicatrici e dolore.	PDL: proporzione pooled di pazienti con clearance ≥75% pari al 43% (IC 95% 24–64%; I^2=55%) dopo 3–8 sedute; GRADE: very low. Nei lattanti, tre studi riportano clearance ≥75% nel 63–90% dei casi dopo una media di 3–9 sedute. Nd:YAG 532 nm: 9–75% dei pazienti con miglioramento ≥75% dopo 3–12 sedute; Nd:YAG 1064 nm: 9–30%. IPL: 14–30% di adulti con clearance “excellent” dopo circa 5 sedute. PDT: 6–88% con miglioramento ≥75% dopo 1–4 sedute, con fotosensibilizzanti e sorgenti luminose differenti. Altri laser/light modalities: 10–27% con clearance ≥75%. Medical tattooing: 11% con miglioramento ≥75% in uno studio.	Revisione sistematica con meta-analisi particolarmente rilevante per la PICO sui pazienti naïve testa-collo. Gli autori concludono che il PDL sembra preferibile per le malformazioni capillari non trattate della regione testa-collo, ma con maggiore frequenza di iperpigmentazione rispetto ad altre terapie. La certezza dell’evidenza è molto bassa; i confronti tra trattamenti sono limitati da elevata eterogeneità, scarsa qualità metodologica, outcome non uniformi e pochi studi comparativi diretti. Supporta il PDL come trattamento di riferimento/prima scelta, ma non fornisce una dimostrazione comparativa solida di superiorità rispetto a tutti gli altri laser.
Snast 2021	Revisione sistematica e metanalisi	2++	Pazienti con port-wine stains/malformazioni capillari trattati con PDL. Inclusi 34 studi: 1 RCT e 33 studi di coorte, di cui 7	Pulse-Dye Laser, con lunghezze d’onda 577, 585 e/o 595 nm. Numero medio di	Non è un confronto tra PDL e altri laser. Il confronto principale	Outcome primario: proporzione di pazienti con miglioramento ≥75% rispetto al baseline, 75IR.	75IR pooled: 37% (IC 95% 29–45%; I^2=95%). Miglioramento 100% pooled: 6% (IC 95%	Revisione sistematica con meta-analisi e meta-regressione. Utile per supportare efficacia e sicurezza complessiva del

			prospettici e 26 retrospettivi, per un totale di 3777 pazienti e 3844 lesioni. Età: 8% ≤1 anno, 85% >1 anno. Lesioni prevalentemente testa/collo, 77%; tronco/arti, 14%. La maggior parte delle lesioni era piatta, 63%; ipertrofiche 6%; PDL-resistenti 3%.	trattamenti: 7, range 3–16. Intervallo medio tra trattamenti: 49 giorni, range 14–120 giorni.	riguarda intervalli diversi tra sedute di PDL, valutati mediante meta-regressione.	Outcome secondari: miglioramento completo 100%, cicatrici e discromie/dyspigmentation.	3–13%). Cicatrici pooled: 2,5% (IC 95% 1,7–3,6%). Discromie pooled: 16% (IC 95% 10–24%). Nessuna associazione tra intervallo tra trattamenti e 75IR: meta-regressione non aggiustata p=0,42; meta-regressione multivariata aggiustata p=0,98. Nessuna associazione anche nell'analisi di sensibilità sugli studi con età media ≤1 anno, p=0,7. Variabili associate a 75IR: fototipo chiaro p=0,04; sede facciale p=0,01; età ≤1 anno p=0,008.	PDL e per orientare la frequenza delle sedute. La qualità degli studi inclusi è bassa-moderata, con forte eterogeneità. Lo studio non dimostra vantaggi di intervalli più brevi tra sedute di PDL; rafforza invece l'importanza di fattori prognostici come giovane età, sede testa/collo, lesioni piatte e fototipo chiaro. Non fornisce evidenza comparativa rispetto ad altri laser vascolari.
Trattamento - PICO 2: Nei pazienti affetti da malformazione vascolare capillare, il trattamento Pulse-Dye Laser va iniziato in età infantile o è consigliabile effettuarlo in età adulta?								
Hashemi 2025	Revisione sistematica	1+	Pazienti pediatrici con port-wine birthmarks/malformazioni capillari trattati con 595-nm PDL. La revisione include 33 studi per 7725 pazienti totali; per PWB: 2033 pazienti, di cui 1354 pediatrici e 679 pediatrici/adulti. Fototipi Fitzpatrick I–VI. Gli studi su PWB sono stati condotti in USA, UK, Cina, Iran, India, Europa,	595-nm Pulse-Dye Laser per trattamento di PWB/malformazioni capillari pediatriche.	Non presente un comparatore formale età infantile vs età adulta. Il confronto è indiretto/narrativo, basato su studi pediatrici e studi misti pediatrici/adulti.	Efficacia clinica del PDL, clearance/miglioramento clinico; sicurezza, inclusi eventi avversi permanenti; razionale per trattamento precoce.	Nei pazienti con PWB, eventi avversi permanenti riportati in 16/2033 pazienti, pari a 0,8%, comprendenti cicatrici, cheloidi o alterazioni pigmentarie permanenti; nessuno studio ha riportato cecità o altre lesioni gravi. Clearance buona, eccellente o completa, oppure miglioramento VAS	Revisione sistematica descrittiva, senza meta-analisi. La revisione supporta l'avvio precoce del PDL, idealmente nel primo anno di vita, sulla base di efficacia, tollerabilità, possibilità di evitare anestesia generale e prevenzione di complicanze fisiche/psicologiche da PWB non trattato. Tuttavia, l'evidenza è indiretta per la PICO

			Giappone e Medio Oriente.				≥2, riportata in media o in >50% dei pazienti in 17/19 studi su PWB, pari all'89%. Una coorte cinese citata nella review riporta risposta del 93,9% nei bambini trattati nel primo anno di vita vs 25% negli adulti trattati oltre i 50 anni. IC 95% e p-value non riportati per questi confronti.	perché non deriva da studi randomizzati o comparativi disegnati specificamente per confrontare trattamento in età infantile vs adulta. Gli autori dichiarano eterogeneità di disegni, setting, popolazioni e outcome, con possibile publication bias.
Gao 2024	Revisione narrativa	4	Pazienti con port-wine birthmarks/stains inclusi in studi su PDL o HMME-PDT. Totale: 40 studi PDL, 5094 pazienti; 18 studi HMME-PDT, 3910 pazienti. Per l'analisi nei minori: PDL, 17 studi, 1692 pazienti <18 anni; HMME-PDT, 8 studi, 2281 pazienti <18 anni. Per i bambini piccoli: PDL, 7 studi, 475 pazienti <3 anni; HMME-PDT, 5 studi, 833 pazienti <3 anni.	Pulse-Dye Laser, PDL, con lunghezze d'onda 577, 585 e/o 595 nm. Ai fini della PICO, rilevano soprattutto i dati PDL nei minori e nei bambini <3 anni.	HMME-PDT, terapia fotodinamica mediata da hematoporphyrin monomethyl ether/hemoporfin. Non è presente un confronto diretto PDL iniziato in età infantile vs PDL iniziato in età adulta.	Clearance della lesione, ricondotta dagli autori a categorie quartiliche di miglioramento: 0–24%, 25–49%, 50–74%, 75–100%. Gli autori calcolano un mean clearance index per studio e un overall clearance index, C0, pesato per dimensione del campione.	Tutte le età: C0 PDL 0,54 vs HMME-PDT 0,48; p=0,733. Minori <18 anni: C0 PDL 0,49 vs HMME-PDT 0,46; p non significativo; nel testo p=0,662 per il confronto tra mean CI. Bambini <3 anni: C0 PDL 0,67 vs HMME-PDT 0,50; p=0,081. Gli autori riportano inoltre che i bambini trattati con PDL mostrano esiti migliori rispetto alla popolazione complessiva PDL: C0 0,67 nei <3 anni vs 0,54 in tutte le età.	Evidenza indiretta per la PICO. Lo studio non confronta formalmente trattamento PDL in età infantile vs adulta, ma i dati suggeriscono un migliore esito nei bambini piccoli trattati con PDL rispetto alla popolazione generale. Inoltre, gli autori sottolineano che il PDL mantiene un profilo di sicurezza consolidato nei bambini piccoli, mentre per HMME-PDT mancano dati a lungo termine, in particolare sul potenziale impatto sullo sviluppo del sistema nervoso centrale. Utile come supporto a favore del trattamento precoce con PDL, ma non sufficiente da solo per una

								raccomandazione forte sul timing.
Trattamento - PICO 3: Nei pazienti affetti da malformazione vascolare capillare pura sottoposti a trattamento con PDL, l'associazione di farmaci topici ha una efficacia superiore rispetto al trattamento Pulse Dye Laser da solo?								
Tan 2024	Revisione sistematica	1-	Pazienti con port-wine stains/malformazioni capillari trattati con PDL associato a sirolimus. Inclusi 9 studi: 3 RCT, 2 case series, 3 case report e 1 studio prospettico intra-paziente. Gli autori riportano 75 pazienti complessivi nei risultati, mentre nell'abstract indicano 58 pazienti; diversi studi hanno campioni molto piccoli e alcuni pazienti non hanno completato il follow-up. Età media variabile, circa 11–69 anni; sedi centrofacciali, laterofacciali, collo, tronco, torace ed estremità.	PDL associato a sirolimus, prevalentemente topico. Formulazioni topiche variabili: sirolimus 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1% o 2%; in alcuni studi associato a tecniche per favorire la penetrazione, come Er:YAG o Tixel. Due studi/case report hanno valutato sirolimus orale.	PDL da solo o PDL + placebo/vehicle, a seconda dello studio. In alcuni case report/series il confronto è limitato o assente.	Outcome eterogenei: miglioramento colorimetrico, eritema vascolare, differenza di colore, blanching rate, valutazione fotografica soggettiva, IGA/PGA, soddisfazione del paziente, texture, spessore/nodularità, tollerabilità.	I tre studi con analisi colorimetrica non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra PDL + sirolimus e PDL da solo/placebo. Doh 2017: nessuna differenza significativa in eritema, differenza di colore o blanching rate. Greveling 2017: nessuna differenza significativa alla colorimetria. Fallahi 2021: nessuna differenza significativa alla colorimetria tra sirolimus e placebo, pur con miglioramento soggettivo IGA/PGA nel gruppo sirolimus. Gli autori riportano che 7 studi con valutazione fotografica/soggettiva hanno mostrato miglioramenti, ma la certezza dell'evidenza per questo outcome è bassa. IC 95% e p-	Evidenza complessivamente incerta. La revisione suggerisce un possibile beneficio soggettivo dell'associazione PDL + sirolimus, soprattutto in termini di valutazione fotografica, soddisfazione, colore, texture o spessore, ma non dimostra in modo convincente una superiorità oggettiva rispetto al PDL da solo. La certezza dell'evidenza è moderata per il miglioramento colorimetrico, ma con risultati negativi/non significativi; bassa per la clearance soggettiva, per rischio di bias, inconsistenza e possibile publication bias. Limiti principali: pochi studi, campioni molto piccoli, eterogeneità di sedi, età, formulazioni, dosaggi, durata del trattamento e strumenti di valutazione.

							value complessivi non riportati, poiché non è stata effettuata meta-analisi.	
Chou 2024	Revisione sistematica	1-	Pazienti con port-wine stains/malformazioni capillari trattati con PDL e terapie topiche adiuvanti. Inclusi 6 RCT, per un totale di 103 pazienti; numerosità dei singoli studi 9–23 pazienti. Follow-up 8–36 settimane. Età media 11–33,25 anni; solo uno studio includeva esclusivamente pazienti pediatrici, 6 mesi–18 anni. Sedi variabili: testa/collo, sedi extra-facciali o nessuna limitazione.	PDL associato a terapia topica adiuvante antiangiogenica: sirolimus/rapamicina in 3 studi, n=52; timololo in 2 studi, n=29; imiquimod 5% in 1 studio, n=22. Formulazioni variabili: sirolimus 0,2% crema, 1% crema o 1 mg/mL soluzione; timololo 0,1% o 0,5% gel/soluzione; imiquimod 5% crema.	PDL da solo oppure PDL + placebo/vehicle, a seconda dello studio. Quattro studi erano split-lesion, tre double-blinded e quattro placebo-controlled.	Efficacia clinica valutata con misure eterogenee: colorimetria, erythema index, Δa* cioè variazione dell'eritema, ΔE cioè differenza di colore rispetto alla cute sana, blanching rate, digital photographic image analysis, IGA/PGA, analisi istologica/immunoistochimica. Outcome di sicurezza: eventi avversi cutanei e interruzione del trattamento.	Sirolimus: 2/3 RCT non hanno mostrato miglioramento alla colorimetria; in uno di questi, Fallahi 2021, IGA e PGA mostravano maggiore miglioramento con sirolimus. Marqués 2015 ha mostrato miglioramento significativo con PDL + sirolimus tramite digital photographic image analysis e riduzione istologica dei vasi. Timololo: nessun miglioramento significativo rispetto a placebo; Passeron 2014: marked improvement/complete clearance in 1/10 con PDL solo vs 2/12 con PDL + timololo, p=1,0; Cheon 2017: IGA 2,78 con PDL solo vs 3,11 con PDL + timololo, p=0,081. Imiquimod: Tremaine 2012 ha mostrato maggiore riduzione dell'eritema con PDL + imiquimod rispetto a PDL + placebo: Δa*	Revisione sistematica di RCT, senza meta-analisi. Qualità degli studi: alta in 2 studi, moderata in 3 e bassa in 1 tramite checklist CASP. L'efficacia complessiva delle terapie topiche adiuvanti rimane incerta: sirolimus e imiquimod appaiono promettenti, mentre timololo non ha mostrato beneficio significativo. Limiti principali: piccoli campioni, eterogeneità di farmaci, concentrazioni, durata, sedi trattate, numero di sedute PDL, follow-up e misure di outcome. Eventi avversi lievi con sirolimus e imiquimod; nessun evento avverso con timololo; nessuna interruzione del trattamento per eventi avversi.

							1,27 vs 0,43; p=0,0294. IC 95% non riportati.	
Wang 2021	Revisione narrativa	4	Pazienti con port-wine stains/malformazioni capillari trattati con PDL associato a terapie adiuvanti. Revisione di studi clinici e animali pubblicati in inglese tra gennaio 2004 e luglio 2021. Per la PICO sono pertinenti soprattutto gli studi clinici su PDL + rapamicina/sirolimus, imiquimod e timololo. Popolazioni eterogenee: pazienti naïve, resistenti/refrattari, lesioni facciali, extrafacciali, ipertrofiche o estese.	PDL associato a farmaci adiuvanti, prevalentemente antiangiogenici: rapamicina/sirolimus topico o orale; imiquimod topico 5%; timololo topico. La revisione cita anche strategie sperimentali/non cliniche: axitinib topico, antagonisti dell'endotelina, globuli rossi artificiali e oxymetazolina.	PDL da solo, placebo/vehicle o confronto intra-paziente, a seconda degli studi inclusi. In diversi studi il confronto è limitato o assente.	Miglioramento clinico/blanching della lesione, riduzione dell'eritema o dell'indice di emoglobina, miglioramento fotografico, riduzione della revascolarizzazione, sicurezza/tollerabilità.	Rapamicina/sirolimus: alcuni studi clinici suggeriscono beneficio dell'associazione con PDL. Marqués et al. hanno riportato miglioramento significativamente maggiore nell'area trattata con PDL + rapamicina rispetto agli altri interventi, con miglior digital photographic image score e minore percentuale vascolare; Doh e Greveling non hanno osservato differenze statisticamente significative in lesioni del tronco/arti. Imiquimod: Chang et al. hanno riportato minore revascolarizzazione nel gruppo PDL + imiquimod rispetto a PDL solo; Tremaine et al. hanno riportato riduzione dell'eritema e miglioramento dell'efficacia con buona tollerabilità. Timololo: in uno	Revisione narrativa/integrativa della letteratura. Evidenza di supporto, ma non conclusiva. La revisione suggerisce che l'associazione di farmaci topici al PDL possa essere promettente per ridurre la rigenerazione vascolare post-laser e migliorare la risposta clinica, ma i dati sono eterogenei e derivano da studi piccoli, con disegni diversi, popolazioni non uniformi e outcome variabili. Non è possibile concludere che l'associazione di farmaci topici abbia efficacia superiore al PDL da solo nella pratica standard. Gli autori concludono che la terapia combinata è una direzione promettente, ma sono necessari studi prospettici multicentrici, controllati, in cieco e con follow-up più lungo.

							studio multicentrico randomizzato su 22 bambini con PWS facciali non trattate, PDL + timololo non ha mostrato miglioramento significativo rispetto a PDL solo. IC 95% non riportati nella revisione; p-value non sistematicamente riportati.	

Riferimenti bibliografici

1. Baselga E, Morillo LFM. Capillary malformations updates on aetiopathogenesis, diagnosis, and management. Presse Med. 2025 Sep;54(3):104292. doi: 10.1016/j.lpm.2025.104292. Epub 2025 May 29. PMID: 40449788.
2. Farsi S, Eckard P, Bartels W, Pinkus P, Richter GT. Efficacy and Safety of Lasers in Treating Head and Neck Capillary Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2025 Sep;173(3):566-574. doi: 10.1002/ohn.1309. Epub 2025 May 21. PMID: 40396459.
3. Nguyen L, Sorbe C, Schoen G, Schneider SW, Herberger K. Laser and light-based treatments for port-wine birthmarks - a systematic review and network meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges. 2025 Mar;23(3):293-301. doi: 10.1111/ddg.15612. Epub 2024 Dec 12. PMID: 39668417; PMCID: PMC11887003.
4. Shi MD, Yang K, Li SB, Zhao Q, Huo R, Fu C. Complication rates and safety of pulsed dye laser treatment for port-wine stain: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 2023 Dec 23;39(1):16. doi: 10.1007/s10103-023-03961-5. PMID: 38141129.
5. Jamjanya S, Vejjabhinanta V, Tanasombatkul K, Phinyo P. Comparative effectiveness among available treatments in difficult-to-treat port-wine stains (PWS): a Network Meta-Analysis of observational evidence. J Dermatolog Treat. 2023 Dec;34(1):2231582. doi: 10.1080/09546634.2023.2231582. PMID: 37424384.
6. Cinkara G, Langbroek GB, van der Horst CMAM, Wolkerstorfer A, Horbach SER, Ubbink DT. Therapeutic Strategies for Untreated Capillary Malformations of the Head and Neck Region: A Systematic Review and Meta-Analyses. Am J Clin Dermatol. 2021 Sep;22(5):603-614. doi: 10.1007/s40257-021-00616-5. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160795; PMCID: PMC8421304.
7. Snast I, Lapidoth M, Kaftory R, Nosrati A, Hodak E, Mimouni D, Solomon-Cohen E, Levi A. Does interval time between pulsed dye laser treatments for port-wine stains influence outcome? A systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci. 2021 Dec;36(9):1909-1916. doi: 10.1007/s10103-021-03264-7. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33580846.
8. Hashemi DA, Tao J, Wang JV, Geronemus RG. The 595-nm Wavelength Pulsed Dye Laser for Pediatric Port-Wine Birthmarks and Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. Lasers Surg Med. 2025 Jan;57(1):27-36. doi: 10.1002/lsm.23864. Epub 2024 Dec 16. PMID: 39682011; PMCID: PMC11776443.

9. Gao C, Nguyen V, Hochman ML, Gao L, Chen EH, Friedman HI, Nelson JS, Tan W. Current clinical evidence is insufficient to support HMME-PDT as the first choice of treatment for young children with port wine birthmarks. Lasers Surg Med. 2024 Apr;56(4):321-333. doi: 10.1002/lsm.23779. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38506454; PMCID: PMC12422306.
10. Tan IJ, Truong TM, Pathak GN, Mehdikhani S, Rao B, Cohen BA. Evaluating the clinical efficacy of pulsed dye laser with sirolimus for treatment of capillary malformations: A systematic review. Skin Health Dis. 2024 Jan 7;4(1):e333. doi: 10.1002/ski2.333. PMID: 38312256; PMCID: PMC10831561.
11. Chou M, Karim M, Josephs J, Itzkowitz T, Dreker MR, Labadie JG. Pulsed dye laser and adjuvant topical therapies for the treatment of port-wine stains: A systematic review. Lasers Surg Med. 2024 Jan;56(1):39-44. doi: 10.1002/lsm.23706. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37431532.
12. Wang B, Mei X, Wang Y, Hu X, Li F. Adjuncts to pulsed dye laser for treatment of port wine stains: a literature review. J Cosmet Laser Ther. 2021 Nov 17;23(7-8):209-217. doi: 10.1080/14764172.2022.2052901. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35422188.

CAPITOLO 3. Malformazioni venose

Capitolo 3 – PICO 1: In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune, l'Eco-color-Doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto**	**Commenti**
Mitamura S et al., 2025	Studio retrospettivo	3	Pazienti inizialmente diagnosticati come malformazioni vascolari all'ecografia ma successivamente identificati come tumori non vascolari; N = 14	Valutazione diagnostica con ecografia per sospetta malformazione vascolare	Diagnosi definitiva istopatologica o imaging avanzato	Accuratezza diagnostica, identificazione degli errori diagnostici	Non applicabile (studio descrittivo)	Evidenzia i limiti dell'ecografia nella diagnosi differenziale delle malformazioni vascolari e l'importanza di imaging aggiuntivo per evitare trattamenti inappropriati
Scheer HS et al., 2021	Serie di casi / studio descrittivo case-based	3	Pazienti con anomalie vascolari post-traumatiche della mano trattati in ambito di chirurgia della mano; N = 7 casi	Approccio diagnostico e terapeutico (chirurgia, trattamento interventistico o gestione combinata)	Nessun comparatore diretto	Diagnosi, strategia terapeutica, outcome clinici	Non applicabile (studio descrittivo)	Lo studio evidenzia la complessità diagnostica e terapeutica delle anomalie vascolari post-traumatiche della mano e la necessità di un approccio multidisciplinare
Sandomenico F et al., 2024	Studio osservazionale prospettico	2-	Pazienti con tumori dei tessuti molli valutati con ecografia e strain elastography; N = 40 pazienti	Ecografia con strain elastography free-hand per la valutazione delle lesioni dei tessuti molli	Ecografia convenzionale e diagnosi istopatologica	Accuratezza diagnostica, differenziazione tra lesioni benigne e maligne	Miglioramento dell'accuratezza diagnostica rispetto all'ecografia standard	Lo studio suggerisce che la strain elastography può migliorare la caratterizzazione delle lesioni dei tessuti molli, utile anche nella diagnosi differenziale con malformazioni vascolari

Capitolo 3 – PICO 2: In pazienti con eco-color-Doppler suggestivo di malformazione venosa comune, quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei ad eseguire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione?								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto**	**Commenti**
Savic GD et al., 2024	Studio osservazionale di coorte (single-center, tertiary-care)	2-	Pazienti con malformazioni vascolari trattati con terapie mini-invasive image-guided; N = 217 pazienti	Terapie mini-invasive guidate da imaging (principalmente scleroterapia con diversi agenti sclerosanti)	Confronto tra diversi regimi terapeutici e protocolli di trattamento	Risposta clinica, riduzione della lesione, miglioramento dei sintomi, sicurezza del trattamento	Miglioramento clinico significativo nella maggior parte dei pazienti trattati; necessità frequente di trattamenti multipli	Studio di ampia coorte che conferma l'efficacia delle terapie mini-invasive (soprattutto scleroterapia) nel trattamento delle malformazioni vascolari
Nagata S et al., 2023	Studio osservazionale retrospettivo	2-	Pazienti con malformazioni venose degli arti sottoposti a scleroterapia con valutazione pre-procedurale tramite RM; N = 51 pazienti	Scleroterapia per malformazioni venose	Confronto tra caratteristiche di imaging (intensità del segnale nelle sequenze T2 fat-suppressed)	Sollievo dal dolore a breve termine dopo scleroterapia	Segnale elevato nelle immagini T2 fat-suppressed associato a maggiore probabilità di miglioramento del dolore	Lo studio suggerisce che l'imaging RM può predire la risposta clinica alla scleroterapia nelle malformazioni venose degli arti

Capitolo 3 – PICO 3: In pazienti con diagnosi alla RM di malformazione venosa laterocervicale con estensione faringo-laringea è opportuno eseguire una laringoscopia preoperatoria per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione?								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento**	**Comparatore**	**Outcomes**	**Misura di effetto**	**Commenti**
Ishikawa K., 2024	Case series	2+	Pazienti con malformazioni venose orofaringo-laringee trattati con scleroterapia guidata endoscopicamente (N≈14)	Scleroterapia transorale con polidocanolo	Nessun comparatore	Sicurezza procedurale, miglioramento clinico	Elevato tasso di controllo della lesione	Evidenzia importanza della valutazione endoscopica
Jiang X., 2025	Studio retrospettivo	2+	Pazienti con malformazioni venose cervico-facciali ad alto rischio di ostruzione delle vie aeree (N=35)	Scleroterapia con gestione preventiva delle vie aeree	Approccio standard	Sicurezza respiratoria, complicanze	Riduzione complicanze respiratorie	Supporta valutazione preoperatoria

Vielsmeier V., 2025	Studio clinico	2+	Pazienti con malformazioni slow-flow dell'upper aerodigestive tract (N=29)	Bleomycin electrosclerotherapy	Nessun comparatore	Riduzione dimensione lesione	Miglioramento clinico nella maggioranza dei casi	Tecnica emergente
Kamireddy A., 2024	Review narrativa	4	Revisione su pazienti con malformazioni venose trattati con approcci conservativi ed interventistici	Terapia medica, compressione	Chirurgia o scleroterapia	Gestione clinica	Non applicabile	Sintesi delle opzioni terapeutiche
Cao J., 2023	Systematic review + network meta-analysis	1+	Pazienti con malformazioni venose trattati con scleroterapia (N≈1300 aggregati)	Scleroterapia con vari agenti	Diversi agenti sclerosanti	Riduzione dimensione lesione	Miglioramento clinico significativo	Conferma efficacia della scleroterapia

Capitolo 3 – PICO 4: Sono opportuni trattamenti conservativi, in associazione o sostituzione del trattamento invasivo, per migliorare la qualità della vita di pazienti con diagnosi di malformazione venosa comune?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello evidenza	Popolazione	Intervento	Comparatore	Outcomes	Misura effetto	Commenti
Kamireddy A., 2024	Review narrativa	4	Revisione su pazienti con malformazioni venose trattati con tecniche interventistiche	Scleroterapia, embolizzazione	Chirurgia	Controllo malattia	Non applicabile	Aggiornamento sulle strategie terapeutiche
Wang G., 2025	Meta-analysis studi prospettici	1++	Pazienti con malformazioni venose trattati con sirolimus (N≈74)	Sirolimus	Terapia convenzionale	Riduzione dimensioni malformazione	Miglioramento clinico significativo	Terapia sistemica emergente
Lagneaux E., 2024	Studio retrospettivo + revisione	2-	Pazienti con malformazioni venose trattati con DOAC (N=29)	Anticoagulanti orali diretti	Terapia standard	Riduzione episodi trombotici	Miglioramento sintomatologico	Terapia farmacologica utile in pazienti selezionati

Capitolo 3 – PICO 5: Nelle malformazioni venose con sintomatologia invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe è indicato un trattamento invasivo per migliorare la qualità della vita e l'emodinamica della malformazione?

Autore, Anno	Disegno di studio	Livello evidenza	Popolazione	Intervento	Comparatore	Outcomes	Misura effetto	Commenti

Acord M., Srinivasan A., 2021	Review narrativa	4	Pazienti con malformazioni venose trattati con approcci interventistici o chirurgici	Chirurgia ablativa delle malformazioni venose	Scleroterapia o trattamento conservativo	Controllo dei sintomi, riduzione del volume della malformazione, complicanze	Non riportata analisi quantitativa	La chirurgia è indicata nei casi focali, in presenza di vene embrionarie o quando è necessario disconnettere la malformazione dal sistema venoso profondo
Kamireddy A., 2024	Review narrativa	4	Revisione su pazienti con malformazioni venose trattati con tecniche interventistiche	Scleroterapia, embolizzazione	Chirurgia	Controllo malattia	Non applicabile	Aggiornamento sulle strategie terapeutiche
England RW et al., 2021	Studio prospettico di coorte (sviluppo e validazione di PROM)	2-	Pazienti con malformazioni vascolari sottoposti a trattamenti interventistici (principalmente scleroterapia); **N = 130**	Trattamento interventistico delle malformazioni vascolari con valutazione tramite PROM-VM (Patient-Reported Outcome Measure for Vascular Malformations)	Nessun comparatore diretto	Qualità della vita, sintomi riferiti dal paziente, validità e affidabilità dello strumento PROM	Lo strumento PROM-VM ha mostrato buona affidabilità e validità preliminare per la valutazione degli outcome riferiti dai pazienti	Studio utile per la valutazione degli outcome patient-reported nei pazienti con malformazioni vascolari trattati con approcci interventistici
Hu W et al., 2022	Revisione sistematica e meta-analisi	1+	Pazienti con malformazioni venose trattati con polidocanolo; meta-analisi di **11 studi** per un totale di **N = 287 pazienti**	Scleroterapia con polidocanolo	Nessun comparatore diretto oppure confronto indiretto con altri agenti sclerosanti nei singoli studi	Tasso di risposta clinica, riduzione delle dimensioni della malformazione, complicanze	Tasso complessivo di risposta clinica elevato (>85%); bassa incidenza di complicanze gravi	Lo studio conferma l'efficacia e il buon profilo di sicurezza del polidocanolo nel trattamento delle malformazioni venose a basso flusso
Cao J., 2023	Network meta-analysis	1+	Pazienti con malformazioni venose trattati con scleroterapia (N≈1300)	Diversi agenti sclerosanti	Chirurgia o altri agenti	Riduzione lesione	Miglioramento clinico	Conferma efficacia trattamento endovascolare

Capitolo 3 – PICO 6: Nelle malformazioni venose, qual è l'efficacia della scleroembolizzazione come trattamento principale, in confronto alla chirurgia?								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello evidenza**	**Popolazione**	**Intervento**	**Comparatore**	**Outcomes**	**Misura effetto**	**Commenti**
Cao J., 2023	Network meta-analysis	1+	Pazienti con malformazioni venose trattati con scleroterapia (N≈1300)	Diversi agenti sclerosanti	Chirurgia o altri agenti	Riduzione lesione	Miglioramento clinico	Conferma efficacia trattamento endovascolare
Kamireddy A., 2024	Review narrativa	4	Revisione su pazienti con malformazioni venose trattati con tecniche interventistiche	Scleroterapia, embolizzazione	Chirurgia	Controllo malattia	Non applicabile	Aggiornamento sulle strategie terapeutiche
Liu JW et al., 2024	Studio comparativo clinico	2-	Pazienti con malformazioni venose trattati con tecniche interventistiche percutanee (n=152)	Bleomicina + polidocanolo foam	Elettrochemioterapia combinata con polidocanolo foam	Riduzione del volume della malformazione, miglioramento clinico, complicanze	Miglioramento clinico in entrambi i gruppi; differenze limitate tra tecniche	Studio comparativo che conferma l'efficacia delle tecniche sclerosanti; suggerisce che approcci combinati possano migliorare l'efficacia in alcune malformazioni
Muir T et al., 2023	Studio multicentrico osservazionale (report del gruppo internazionale InspECT)	4	Pazienti con malformazioni vascolari trattati con bleomycin electrosclerotherapy (BEST); **N = 70**	Bleomicina elettroscleroterapia (BEST)	Nessun comparatore diretto	Riduzione del volume della malformazione, miglioramento dei sintomi, sicurezza del trattamento	Miglioramento clinico nella maggior parte dei pazienti trattati	Studio internazionale che descrive l'utilizzo della BEST come tecnica emergente per il trattamento delle malformazioni vascolari; risultati promettenti ma necessità di ulteriori studi comparativi
Lokhorst MM., 2021	Systematic review + meta-analysis	1+	Pazienti con malformazioni vascolari periferiche	Chirurgia ablativa + ricostruzione	Terapia conservativa	Miglioramento estetico e funzionale	Buon controllo della malattia	Evidenzia ruolo della chirurgia ricostruttiva

			sottoposti a chirurgia (N≈980)					
Bini A et al., 2025	Revisione narrativa	4	Pazienti con malformazioni venose trattati con bleomicina sclerosante; revisione della letteratura clinica disponibile	Scleroterapia con bleomicina	Altri agenti sclerosanti o trattamento chirurgico	Riduzione della malformazione, miglioramento dei sintomi, tasso di complicanze	Non riportata analisi quantitativa	La bleomicina rappresenta un agente sclerosante efficace e relativamente sicuro; indicata soprattutto nelle malformazioni venose a basso flusso e spesso utilizzata come trattamento di prima linea o in strategie multimodali

Capitolo 3 – PICO 7: Nelle malformazioni venose focali o con vene embrionarie, trova indicazione un trattamento chirurgico ablativo?								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello evidenza**	**Popolazione**	**Intervento**	**Comparatore**	**Outcomes**	**Misura effetto**	**Commenti**
Lokhorst MM., 2021	Systematic review + meta-analysis	1+	Pazienti con malformazioni vascolari periferiche sottoposti a chirurgia (N≈980)	Chirurgia ablativa + ricostruzione	Terapia conservativa	Miglioramento estetico e funzionale	Buon controllo della malattia	Evidenzia ruolo della chirurgia ricostruttiva
Acord M., Srinivasan A., 2021	Review narrativa	4	Pazienti con malformazioni venose trattati con approcci interventistici o chirurgici	Chirurgia ablativa delle malformazioni venose	Scleroterapia o trattamento conservativo	Controllo dei sintomi, riduzione del volume della malformazione, complicanze	Non riportata analisi quantitativa	La chirurgia è indicata nei casi focali, in presenza di vene embrionarie o quando è necessario disconnettere la malformazione dal sistema venoso profondo
Cao J et al., 2023	Revisione sistematica e network meta-analysis	1+	Pazienti con malformazioni venose trattati con diverse tecniche di scleroterapia (n = 1300)	Scleroterapia con diversi agenti	Confronto tra tecniche di scleroterapia	Efficacia terapeutica, complicanze	Analisi comparativa tra agenti sclerosanti	Dimostra l'efficacia della scleroterapia ma evidenzia limiti nelle lesioni estese o complesse, dove la chirurgia può essere necessaria

Capitolo 3 – PICO 8: In pazienti con malformazione venosa cranio-facciale estesa, è consigliabile eseguire interventi di chirurgia plastica ricostruttiva per garantire il miglior risultato estetico-funzionale?								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello evidenza**	**Popolazione**	**Intervento**	**Comparatore**	**Outcomes**	**Misura effetto**	**Commenti**
Lokhorst MM., 2021	Systematic review + meta-analysis	1+	Pazienti con malformazioni vascolari periferiche sottoposti a chirurgia (N≈980)	Chirurgia ablativa + ricostruzione	Terapia conservativa	Miglioramento estetico e funzionale	Buon controllo della malattia	Evidenzia ruolo della chirurgia ricostruttiva
Leyman B., 2023	Studio retrospettivo	2-	Pazienti con anomalie vascolari della testa e collo trattati in 16 anni (N=185)	Approccio multidisciplinare chirurgico	Nessun comparatore	Outcome clinici	Miglioramento clinico nella maggioranza dei casi	Supporta approccio chirurgico

Riferimenti bibliografici

1. Mitamura, S., et al. (2025). “Pitfalls in Ultrasound Diagnosis of Vascular Malformations: A Retrospective Review of 14 Nonvascular Tumors Treated as Vascular Malformations.” Diagnostics (Basel) 15(4).
2. Scheer, H. S., et al. (2021). “Posttraumatic Vascular Anomalies in Hand Surgery-A Case-based Approach.” Plast Reconstr Surg Glob Open 9(9): e3802.
3. Sandomenico, F., et al. (2024). "Free-hand ultrasound strain elastography in evaluation of soft tissue tumors." J Ultrasound 27(3): 589-598.
4. Savic, G. D., et al. (2024). "Regimens and Response Assessment in Minimally Invasive Image-Guided Therapies for Vascular Malformations: Insights from a Large Cohort Study at a Tertiary-Care Hospital." Life (Basel) 14(10).
5. Nagata, S., et al. (2023). "Value of fat-suppressed T2-weighted imaging for predicting short-term pain relief after sclerotherapy for venous malformations in the extremities." Jpn J Radiol 41(10): 1157-1163.
6. Ishikawa, K. et al. Fluoroscopy- and Endoscopy-Guided Transoral Sclerotherapy Using Foamed Polidocanol for Oropharyngolaryngeal Venous Malformations in a Hybrid Operation Room: A Case Series. J. Clin. Med. 2024, 13, 2369.
7. Kamireddy A, Weiss CR. Venous Malformations: Diagnosis, Management, and Future Directions. Semin Intervent Radiol. 2024 Nov 7;41(4):376-388.
8. Cao, J., et al. (2023). A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 11(1): 210-218.e213.
9. Jiang, X., et al. (2025). "Airway First: A Retrospective Study of Tracheotomy-Primed Sclerotherapy for High-Risk Cervicofacial Venous Malformations." J Clin Med 14(17).
10. Vielsmeier, V., et al. (2025). "Bleomycin Electrosclerotherapy (BEST) for Slow-Flow Malformations of the Upper Aerodigestive Tract." Biomedicines 13(5).
11. Lagneaux E, Boon LM, Revencu N, Vikkula M, Hermans C. Direct oral anticoagulants and venous malformations: literature review and retrospective study of 29 patients. Res Pract Thromb Haemost. 2024 Apr 3;8(3):102400. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102400.
12. Wang, G., et al. (2025). "Effectiveness and safety of sirolimus in the treatment of venous malformations: A meta-analysis of prospective studies." J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 13(6): 102284.
13. Acord M, Srinivasan A. Management of Venous Malformations. Semin Intervent Radiol. 2021 Jun;38(2):215-225. doi: 10.1055/s-0041-1729743. Epub 2021 Jun 3

14. England RW et al. Development and Preliminary Validation of the Patient-Reported Outcome Measure for Vascular Malformation Questionnaire: A Prospective Cohort Study. J Vasc Interv Radiol. 2021 May;32(5):683-690.e4.
15. Hu W, Liu Z, Sun J, Wang L, Song D and Guo L (2022) Effectiveness of Polidocanol in the Treatment of Venous Malformations: A Meta-Analysis. Front. Pediatr. 10:925318. doi: 10.3389/fped.2022.925318
16. Bini A, Topalidis C, Koletsa T, Papas A, Demiri E, Pavlidis L. The Role of Bleomycin Sclerotherapy in Venous Malformation Management: A Narrative Review. Life (Basel). 2025 Oct 3;15(10):1553
17. Liu, J. W., et al. (2024). "Comparison of bleomycin polidocanol foam vs electrochemotherapy combined with polidocanol foam for treatment of venous malformations." J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 12(2): 101697.
18. Lokhorst MM, Jolink F, Horbach SER, Spuls PI, van der Horst CMAM. Surgical Treatment of Peripheral Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2021 May 1;147(5):1149-1161.
19. Muir, T., et al. (2023). "Bleomycin electrosclerotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report." Radiol Oncol 57(2): 141-149.
20. Leyman B et al. A 16-year retrospective study of vascular anomalies in the head and neck region. Head Facial Med. 2023;19(1):32. PMID: 37528467

CAPITOLO 4. Malformazioni artero-venose

Tabella delle Evidenze

Capitolo 4 MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1: In pazienti con clinica suggestiva di malformazione artero-venosa, l'Eco-color-Doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?								
Coulie 2025	Revisione narrativa	4	Pazienti con malformazioni artero-venose periferiche. N non applicabile. La review si concentra su AVM periferiche, incluse forme isolate e sindromiche.	Eco-color-Doppler/Doppler US nel work-up diagnostico iniziale. L'ecografia in scala di grigi valuta profondità ed estensione; il color Doppler visualizza il nidus a flusso turbolento e multidirezionale; il Doppler spettrale quantifica parametri emodinamici.	Non presente comparatore formale. La review discute RM/MRA, CTA e DSA come metodiche complementari o successive.	Identificazione di lesione high-flow, valutazione di profondità/estensione, nidus, velocità di flusso, resistenza vascolare, arterializzazione del deflusso venoso.	Non riportate sensibilità/specificità. Marcatori Doppler indicati: segnali di flusso abbondanti ≥8/cm², velocità sistolica >20 cm/s, indice di resistenza <0,50, arterializzazione del deflusso venoso.	È lo studio più direttamente pertinente alla PICO. Supporta l'eco-color-Doppler come strumento pratico, non invasivo, costo-efficace e appropriato nel work-up iniziale delle AVM. Tuttavia, specifica che il Doppler US è meno efficace per lesioni profonde o complesse ed è operatore-dipendente. La RM è indicata come metodica di scelta per una valutazione dettagliata e completa, mentre MRA/DSA sono rilevanti per analisi dinamica e pianificazione terapeutica.
Das 2023	Revisione narrativa	4	Pazienti con sospetta anomalia vascolare, incluse AVM. N non applicabile.	Ecografia/Doppler come modalità iniziale nella valutazione delle anomalie vascolari; per AVM, Doppler US per documentare flusso arterioso ad	Non presente comparatore formale. MRI/MRA sono descritte come metodiche successive/problem-solving per	Caratteristiche clinico-radiologiche delle AVM; distinzione tra lesioni high-flow e low-flow; identificazione di nidus, arterie afferenti, vene drenanti, flusso arterioso ad alta	Non riportate misure di accuratezza, IC 95% o p-value.	La review afferma che l'US è la metodica più utile per la valutazione iniziale, mentre la RM è utilizzata come problem-solving o per localizzare lesioni profonde. Per AVM, descrive Doppler

				alta velocità e bassa resistenza e waveform venosa arterializzata.	definire lesioni profonde, estensione e caratteristiche vascolari.	velocità/bassa resistenza.		US con flusso arterioso ad alta velocità e bassa resistenza e arterializzazione delle vene; RM con flow voids multipli; MRA con precoce riempimento/enhancement delle vene drenanti. Evidenza descrittiva, non comparativa.
Abdel Razek 2022	Revisione narrativa	4	Pazienti con anomalie vascolari/malformazioni vascolari del distretto testa-collo. N non applicabile. Include anche malformazioni ad alto flusso, tra cui AVM/AVF.	Ecografia in scala di grigi + color Doppler + analisi spettrale come modalità iniziale di screening; RM/MRA per caratterizzazione più completa.	Non presente comparatore formale.	Ruolo delle metodiche di imaging nella diagnosi, classificazione, distinzione alto/basso flusso, pianificazione terapeutica e follow-up.	Non riportate misure di accuratezza diagnostica, IC 95% o p-value.	L'articolo afferma che ecografia + color Doppler + analisi spettrale è la modalità iniziale di screening per le malformazioni vascolari, perché disponibile, non invasiva, economica e generalmente senza sedazione. Tuttavia, sottolinea che l'ecografia può essere limitata nelle lesioni profonde e complesse, mentre la RM è considerata metodica di prima linea per la valutazione complessiva delle anomalie vascolari e la MRA time-resolved fornisce informazioni emodinamiche e di roadmap terapeutica. Pertinente ma indiretta per la PICO.
PICO 2: In pazienti con eco-color-Doppler suggestivo di malformazione artero-venosa, quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei a fornire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione?								

Coulie 2025	Revisione narrativa	4	Pazienti con malformazioni artero-venose periferiche, incluse forme isolate e sindromiche. N non applicabile.	RM/RM angiografia, in particolare RM con sequenze T1/T2 e 3D-MRA dinamica time-resolved; CTA in casi selezionati; DSA soprattutto per pianificazione/intervento.	Non presente confronto formale tra metodiche.	Valutazione dell'estensione anatomica, dei tessuti coinvolti, della dinamica di flusso, del nidus, delle arterie afferenti, delle vene drenanti, delle ricostruzioni vascolari 3D e della pianificazione terapeutica.	Non riportate misure di accuratezza diagnostica, IC 95% o p-value.	La review afferma che la RM è la metodica di scelta per una valutazione dettagliata e completa delle AVM, grazie al contrasto dei tessuti molli e alla riproducibilità. Le sequenze T1 valutano il coinvolgimento di tessuti molli, muscolo e osso; le sequenze T2 mostrano i canali vascolari ad alto flusso come flow voids; la 3D-MRA time-resolved consente l'analisi dinamica del flusso. La CTA può fornire informazioni anatomiche dettagliate e ricostruzioni 3D nei casi complessi, ma presenta limiti legati all'esposizione a radiazioni ionizzanti. Evidenza narrativa, utile per supportare RM/MRA dinamica come imaging di secondo livello dopo eco-color-Doppler suggestivo di AVM.
Das 2023	Revisione narrativa	4	Pazienti con sospetta anomalia vascolare, incluse malformazioni artero-venose. N non applicabile.	RM/RM angiografia come esami di approfondimento dopo ecografia/eco-color-Doppler; eventuale angiografia digitale/DSA per conferma, caratterizzazione	Non presente confronto formale tra metodiche.	Definizione di nidus, arterie afferenti, vene drenanti, flow voids, early venous filling, estensione anatomica e differenziazione da altre anomalie vascolari.	Non riportate misure di accuratezza diagnostica, IC 95% o p-value.	L'articolo descrive le AVM come lesioni ad alto flusso con nidus alimentato da una o più arterie e drenato da vene dilatate. Alla RM sono descritti multipli flow voids e enhancement flow-related; alla MRA le vene drenanti mostrano

				angiografica e pianificazione interventistica.				riempimento/enhancement precoce. Utile come supporto descrittivo all'impiego di RM/MRA come imaging di secondo livello, ma non fornisce dati comparativi né misure quantitative di accuratezza.
Calastra 2025	Studio originale in vitro + in vivo su malformazioni artero-venose periferiche	3	In vitro: phantom 3D di pAVM tipo III del collo, valutato con DSA e MRI. In vivo: 10 dataset CE-trMRA di AVM periferiche di estremità, 8 mano e 2 piede, con classificazione tipo II, IIIB, IV e CV-AVM.	CE-trMRA / RM dinamica 3D con contrasto, con analisi computazionale di parametri emodinamici: CAToA, contrast agent time of arrival, e CAsi, massimo derivato temporale del trasporto del mezzo di contrasto.	DSA nel modello in vitro; per i dati in vivo, confronto con pattern emodinamici noti/DSA precedenti. Non è uno studio di accuratezza clinica formale.	Classificazione emodinamica e morfologica delle pAVM; localizzazione tridimensionale, distinzione tra tipi di AVM, identificazione di pattern di shunting, drenaggio venoso tardivo e possibili hotspot emodinamici.	In vitro, istogrammi normalizzati CAToA e CAsi senza differenze significative tra DSA e MRI: CAToA χ^2=0,20, p=0,65; CAsi χ^2=0,21, p=0,65. Nei dati in vivo, gli istogrammi CAToA per AVM tipo II–IV risultavano coerenti con pattern DSA e con l'emodinamica nota; le CV-AVM avevano pattern distinti con valori tardivi, interpretabili come drenaggio venoso tardivo.	Studio preliminare interessante per la PICO perché supporta il potenziale della RM dinamica 3D non solo per confermare la natura high-flow, ma anche per classificare l'angioarchitettura e fornire informazioni utili alla navigazione chirurgica/interventistica. Limiti principali: solo 10 dataset in vivo, nessuna valutazione di accuratezza diagnostica clinica, risoluzione spaziale inferiore alla DSA e possibile difficoltà nel visualizzare vasi submillimetrici.
Majewska 2023	Studio retrospettivo diagnostico monocentrico	2+	90 pazienti con malformazioni vascolari periferiche sottoposti a RM con sequenza TWIST; 28 high-flow vascular malformations, HFVM, e 62 low-flow vascular malformations, LFVM. Diagnosi di	DCE-MRI / time-resolved MRA con sequenza TWIST. Sono stati misurati artery-lesion time, time to maximum enhancement, slope della curva di enhancement e	Classificazione high-flow vs low-flow secondo dati di riferimento disponibili. Non si tratta di un confronto diretto tra diverse metodiche di	Capacità della DCE-MRI/TWIST di distinguere malformazioni high-flow da low-flow, rilevante per decisione terapeutica e pianificazione del trattamento.	Differenze tra HFVM e LFVM significative per tutti i parametri, p<0,001. Mediane HFVM vs LFVM: time to maximum enhancement 25 s vs 90 s; slope 19,2 vs 2,7; artery-lesion time	Studio primario rilevante per supportare la RM dinamica come esame di secondo livello. La DCE-MRI/TWIST consente una caratterizzazione emodinamica quantitativa utile a distinguere lesioni high-flow e low-flow.

			riferimento basata su imaging precedente: Doppler US e/o DSA e/o venografia.	maximum percentage enhancement.	imaging preoperatorio.		4,1 s vs 8,8 s; maximum percentage enhancement 954% vs 473%. AUC: slope 0,92; time to maximum enhancement 0,89; artery-lesion time 0,88; maximum percentage enhancement 0,73. Cut-off per HFVM: slope >8,7 s^{-1}, sensibilità 86%, specificità 89%; artery-lesion time ≤5,6 s, sensibilità 89%, specificità 77%; time to maximum enhancement ≤30 s, sensibilità 94%, specificità 100%; maximum enhancement >662%, sensibilità 68%, specificità 69%.	Tuttavia, lo studio non valuta direttamente la completezza della valutazione preoperatoria né confronta RM/MRA con DSA per il planning chirurgico o endovascolare.
PICO 3: Nei pazienti con diagnosi di malformazione artero-venosa stabile, asintomatica o oligosintomatica, o con sedi di accesso difficile, sono opportuni trattamenti conservativi in sostituzione del trattamento invasivo?								
Nessun nuovo studio identificato.								
PICO 4: Quali trattamenti sono efficaci nelle malformazioni artero-venose?								
Sulaiman 2024	Revisione sistematica	3	Pazienti con malformazioni artero-venose orbitarie. Inclusi 27 case report/case series; età 3–75 anni, età media 34 anni; 66% maschi. Presentazioni più comuni: proptosi in 16 casi,	Trattamenti eterogenei: chirurgia/resezione, embolizzazione transarteriosa o transvenosa, approcci combinati chirurgia + embolizzazione,	Assente un comparatore formale.	Narrativa su risoluzione dei sintomi, conservazione/recupero della vista, riduzione della proptosi, stabilità clinica, recidiva, complicanze emorragiche o perdita visiva.	Non riportate misure aggregate di effetto, IC 95% o p-value. La sintesi narrativa riferisce che molti casi trattati con resezione completa o embolizzazione hanno avuto esiti favorevoli,	Revisione molto indiretta per la PICO generale sulle AVM, perché limitata alle AVM orbitarie e basata quasi esclusivamente su case report. Suggerisce che il trattamento deve essere individualizzato in base a sede, dimensioni,

			perdita visiva in 12, chemosi in 7.	gestione conservativa/osservazione in casi stabili o asintomatici.			con risoluzione dei sintomi e minima recidiva; alcuni casi stabili/asintomatici sono stati gestiti conservativamente; le complicanze più rilevanti sono state emorragia intra/postoperatoria, resezione incompleta e perdita visiva.	flusso e rischio funzionale, con ruolo centrale dell'approccio multidisciplinare. Le strategie combinate, in particolare embolizzazione preoperatoria + chirurgia, sembrano razionali nei casi complessi per ridurre il sanguinamento intraoperatorio e aumentare la probabilità di resezione sicura, ma l'evidenza è descrittiva e non consente conclusioni comparative solide.
Lilje 2022	Revisione sistematica con meta-analisi	3	Pazienti con malformazioni artero-venose extracraniche della testa e del collo. Identificati 56 articoli per revisione qualitativa, per un totale di 910 pazienti; solo 2 studi, per 57 pazienti complessivi, hanno soddisfatto i criteri per la meta-analisi.	Trattamenti interventistici: embolizzazione/sclero terapia con etanolo, NBCA, Onyx, coils o altri agenti; approcci transarteriosi, transvenosi o per puntura diretta. In alcuni studi chirurgia associata a embolizzazione/sclero terapia.	Nessun comparatore controllato/randomizzato. La meta-analisi confronta indirettamente due serie: etanolo transarterioso/per puntura diretta con coils in AVM intraossee della mandibola/mascella vs etanolo ± NBCA/Onyx/coils, con o senza chirurgia, in AVM dei tessuti molli testa-collo.	Risoluzione/cura radiologica, definita come devascularizzazione completa o >99%; fallimento terapeutico; numero medio di sedute; complicanze; qualità del reporting diagnostico, terapeutico e di follow-up.	Su et al.: AVM intraossee mandibola/mascella, n=12; etanolo con coils; risoluzione 83% (10/12), complicanze 58,3%, numero medio sedute 1,25. Kim et al.: AVM dei tessuti molli testa-collo, n=45; etanolo + NBCA/Onyx/coils ± chirurgia; risoluzione 18% (8/45), complicanze 86,7%, numero medio sedute 2,93. Differenza nella risoluzione: p<0,001; complicanze: p=0,027; numero sedute: p=0,004; fallimento: 0% vs	La revisione suggerisce che l'embolizzazione con etanolo può ottenere elevate percentuali di devascularizzazione completa nelle AVM intraossee della mandibola/mascella, ma con frequente comparsa di complicanze. Nei tessuti molli testa-collo i risultati appaiono meno favorevoli e le complicanze più frequenti. Tuttavia, gli autori concludono che non esiste evidenza robusta per identificare un trattamento superiore, a causa dell'eterogeneità degli studi, dell'assenza di standard di trattamento/reporting, della scarsità di studi

							6,7%, p=0,358. IC 95% non riportati.	comparabili e della mancanza di studi prospettici/randomizzati. Evidenza utile ma da interpretare con molta cautela.

Riferimenti bibliografici

1) Coulie J, Vikkula M, Boon LM: Peripheral arteriovenous malformations: diagnosis and future prospects. Presse Med 54: 2025 104296 doi.org/10.1016/j.Ipm.2025.104296.
2) Das A, Goyal A, Sangwan A et al. Vascular anomalies: diagnosis, features and step-wise approach. Acta Radiologica 2023, vol. 64(2) 850-867.
3) Abdel R, Elmokadem, A, Soliman M et al. MR Imaging of Vascular Malformations and Tumors of Head and Neck. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2022 Feb;30(1):199-213. doi: 10.1016/j.mric.2021.07.005.
4) Calastra CG, Bono M, Blanch Granada A et al. Hemodynamic caracterization of peripheral arterio-venous malformations using rapid contrast -enhanced MRI imaging, Annals of Biomedical Engineering (2025) 53:2147–2163 https://doi.org/10.1007/s10439-025-03766-3.
5) Majewska NK, Stansky M, Ryczksowska J et al. The usefulness of MRI Dynamic Flow Sequences in differentiating High- and Low-Flow Vascular Malformations J. Clin. Med. 2023, 12, 101. https://doi.org/10.3390/jcm12010101.
6) Sulaiman II, Hashim MA, Ismail M. The Complexities of Orbital Arteriovenous Malformations: A Systematic Review of Clinical Features and Treatment Approaches. Cureus. 2024 Oct 12;16(10):e71323. doi: 10.7759/cureus.71323. eCollection 2024 Oct.PMID: 39529779.
7) Lilje D, Wiesmann M, Hasan D, Riabikin A, Ridwan H, Hölzle F, Nikoubashman O. Interventional therapy of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck-A systematic review. PLoS One. 2022 Jul 15;17(7):e0268809. doi: 10.1371/journal.pone.0268809. PMID: 35839171; PMCID: PMC9286278.

CAPITOLO 5. Malformazioni vascolari complesse

Capitolo MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE – Sindrome di Klippel-Trenaunay (SKT)								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Covington, 2021[1]	Studio osservazionale retrospettivo monocentrico	3	50 SKT	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Dimostrata frequenza non trascurabile di anomalie neurovascolari nei pazienti con KTS (34%); possibile sottodiagnosi.
Larson, 2021[2]	Studio osservazionale retrospettivo monocentrico	3	24 SKT con RM	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Revisione sistematica della RM spinale per identificare malformazioni neurovascolari spinali (21%). Le malformazioni spinali possono essere presenti nei pazienti con KTS e spesso sono incidentali.
Palermo, 2025[3]	Revisione sistematica della letteratura sulle malformazioni cerebrovascolari associate a KTS e PWS.	2++	76 pazienti di cui 61 SKT	Diagnosi strumentale	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Malformazioni cerebrovascolari rare ma rilevanti: malformazioni ad alto flusso più tipiche di

								PWS, basso flusso più tipiche di KTS; distinzione KTS/PWS importante. Limiti: eterogeneità, piccoli numeri, bias di pubblicazione.
Patel, 2020[4]	Retrospettivo monocentrico	3	58 (F 25) con SKT	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Vaginal involvement 1Vulvar vesicles 1Menorrhagia 1Renal cysts 2Hydronephrosis 1Labial involvement 1Hematuria 3
Orlandi, 2024[5]	Review sistematica	2+	44	Diagnosi pre-natale	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Revisione narrativa di case-reports monotematiche.
van der Vleuten, 2022[6]	Revisione sistematica + studio retrospettivo di coorte monocentrico	2++	Retrospettivo: 14 DOAC Review: 4 DOAC	DOAC	Non valutabile	Riduzione dolore	Non valutabile	Manca comparatore, buoni risultati su dolore; EA: 2 casi ipermenorrea.
Noguchi, 2025[7]	Multicentrico prospettico	2+	20 (F 13) con SKT	Compressione graduata (30 mmHg)	Non valutabile	Riduzione circonferenza arto, riduzione forza elastomerica, 6 mesi	$P < 0.05$ in due punti di misurazione $p < 0.001$ forza elastomerica	Elastocompressione efficace, però manca il comparatore e il tipo di trama.

Saleem, 2022[8]	Studio osservazionale retrospettivo e prospettico	3	28 pazienti con KTS di età variabile.	Opzioni terapeutiche: • scleroterapia (chimica o foam) • ablazione endovenosa (laser, radiofrequenza, MOCA) • chirurgia venosa selettiva • gestione combinata.	Non valutabile	Riduzione dei sintomi, successo tecnico, complicanze post-trattamento.	Non valutabile	Trattamenti combinati e personalizzati risultano efficaci e sicuri per malformazioni venose superficiali e profonde in KTS. Limiti: piccolo campione, studio osservazionale, follow-up limitato.
Lambert, 2020[9]	Studio osservazionale prospettico monocentrico	3	12 pazienti pediatrici (6–17 anni) con KTS e vene varicose sintomatiche.	Ablazione endovenosa meccanico-chimica (MOCA) delle vene varicose principali con monitoraggio ecografico e follow-up a 1, 3, 6 mesi.	Non valutabile	Fattibilità, successo tecnico, complicanze.	Non valutabile	MOCA fattibile 100% e sicura nei bambini con KTS; limiti: piccolo campione, follow-up breve, nessun gruppo di confronto.
Terlecki, 2022[10]	Studio prospettico monocentrico	3	10 pazienti con KTS e vene varicose sintomatiche.	Ablazione endovenosa meccanico-chimica con Flebogrif system, monitoraggio ecografico e follow-up a 1, 3 e 6 mesi.	Non valutabile	Fattibilità, successo tecnico, complicanze.	Non valutabile.	Tecnica fattibile e sicura; limiti: piccolo numero di pazienti, follow-up breve, nessun gruppo di confronto. Risultati preliminari promettenti.
Teng, 2025[11]	Studio	3	Pazienti con	Resezione chirurgica	Non valutabile.	Fattibilità,	Non	Resezione

	retrospettivo monocentrico		KTS con malformazioni vascolari localizzate a arti o tronco, valutati per resezione chirurgica.	delle malformazioni vascolari (totale o parziale), con analisi post-operatoria di complicanze e recidiva.		successo tecnico, complicanze.	valutabile	selettiva limitata dalla complessità delle malformazioni. Limiti: piccolo campione, studio retrospettivo, follow-up breve.
Zwerink, 2021[12]	Single-center caso-controllo retrospettivo.	2+	173 (F 104) con SKT, 97 con esame ECD. 37 TEE, 60 no TEE	Non valutabile	Eventi TEE	Sviluppo eventi TEE	P < 0.05 per patrimono venoso aberrante.	Vena marginale laterale, vene convolute intramuscolari e vene perforanti incontinenti della gamba III medio-inferiore predittivi per TEE.
Fujino, 2024[13]	Multicentrico prospettico osservazionale	2+	25 (F 14) con SKT, 17 SKT con infezione	Non valutabile	Non infezione	Incremento volume arto in 6 mesi	P < 0.05	Presenza di infezione si associa ad incremento significativo volume in 6 mesi.
Zwerink, 2021[14]	Studio retrospettivo monocentrico	2+	43 con SKT	Non valutabile	Non valutabile	Correlazione fra anomalie venose e dolore / TEE	Non eseguita per campione piccolo.	Arto superiore, descritto non statistico.

Bibliografia

1. Covington TN, Anderson KR, Tollefson MM, Guerin JB, Brinjikji W. Intracranial and extracranial vascular manifestations of patients with a clinical diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome. Neuroradiology. 2021 Mar;63(3):409-415. doi: 10.1007/s00234-020-02560-3. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064164.
2. Larson A, Covington T, Anderson K, Tollefson M, Lanzino G, Brinjikji W. Spinal Neurovascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome: A Single Center Study. Neurosurgery. 2021 Feb 16;88(3):515-522. doi: 10.1093/neuros/nyaa457. PMID: 33073841.
3. Palermo M, Olivi A, Sturiale CL. High-Flow and Low-Flow Cerebrovascular Malformations Syndromes Associated With Klippel-Trénaunay and Parkes-Weber Syndromes. A Systematic Review. Pediatr Neurol. 2025 Dec;173:79-87. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.09.007. Epub 2025 Sep 16. PMID: 41061326.
4. Patel N, Swana H, Johnson C. Genitourinary involvement in pediatric patients with Klippel-Trenaunay Syndrome. Clin Imaging. 2020 Nov;67:117-120. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.06.011. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32559682.
5. Orlandi G, Sarno L, Angelino A, Motta M, Di Girolamo R, Carbone L, Rovetto M, Mazzarelli LL, Sglavo G, D' Antonio F, Mappa I, Di Mascio D, Rizzo G, Maria Maruotti G. Klippel-Trénaunay-Weber Syndrome: Prenatal Diagnosis and Review of the Literature. J Clin Ultrasound. 2025 Mar-Apr;53(3):535-546. doi: 10.1002/jcu.23864. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39467282; PMCID: PMC11907225.
6. van der Vleuten CJM, Zwerink LGJM, Klappe EM, de Jong EMGJ, Te Loo DMWM. Is there a place for prophylaxis with DOACs in Klippel-Trenaunay syndrome and other low-flow vascular malformations with intravascular coagulopathy and thromboembolic events? Thromb Res. 2022 May;213:30-33. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.004. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35278888.
7. Noguchi M, Akita S, Nagai F, Nomura T, Morishita T, Yuzuriha S. A Multi-Institutional Study on the Efficacy and Safety of Wearing a Custom-Made Compression Elastic Garment for 6 Months for Klippel-Trenaunay Syndrome with Venous Malformation. J Clin Med. 2025 Jul 7;14(13):4808. doi: 10.3390/jcm14134808. PMID: 40649181; PMCID: PMC12250998.
8. Saleem T, Luke C, Raju S. Options in the treatment of superficial and deep venous disease in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022 Nov;10(6):1343-1351.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.04.020. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35779829.
9. Lambert G, Teplisky D, Cabezas M, Szhafir I, Silva M, Garriga M, Oliva A, Sierre S. Mechanochemical Endovenous Ablation of Varicose Veins in Pediatric Patients with Klippel-Trénaunay Syndrome: Feasibility, Safety, and Initial Results. J Vasc Interv Radiol. 2021 Jan;32(1):80-86. doi: 10.1016/j.jvir.2020.08.019. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33139184.
10. Terlecki P, Terlecki K, Przywara S, Iłżecki M, Toborek M, Pietura R, Maga P, Maga M, Zubilewicz T. Klippel-Trenaunay Syndrome: Employment of a New Endovascular Treatment Technique-Mechanochemical Ablation Using the Flebogrif System. J Clin Med. 2022 Sep 6;11(18):5255. doi: 10.3390/jcm11185255. PMID: 36142903; PMCID: PMC9503983.
11. Teng HT, Chen SH, Chen HC. Is Vascular Malformations in Klippel Trenaunay Syndrome resectable? Treatment by staged excision under certain surgical indications. Plast Reconstr Surg. 2025 Nov 11. doi: 10.1097/PRS.0000000000012610. Epub ahead of print. PMID: 41217896.
12. Zwerink LGJM, Te Loo DMWM, Praster R, Verhoeven BH, van der Vleuten CJM. Aberrant venous anatomy as a risk factor for thromboembolic events in patients with Klippel-Trénaunay syndrome: Case-control study within a cohort study. J Am Acad Dermatol. 2021 May;84(5):1470-1472. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.019. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32682022.
13. Fujino A, Kuniyeda K, Nozaki T, Ozeki M, Ohyama T, Sato I, Kamibeppu K, Tanaka A, Uemura N, Kanmuri K, Nakamura K, Kobayashi F, Suenobu S, Nomura T, Hayashi A, Nagao M, Kato A, Aramaki-Hattori N, Imagawa K, Ishikawa K, Ochi J, Horiuchi S, Nagabukuro H. The Prospective Natural History Study of Patients with Intractable Venous Malformation and Klippel-Trenaunay Syndrome to Guide Designing a Proof-of-Concept Clinical Trial for Novel Therapeutic Intervention. Lymphat Res Biol. 2024 Feb;22(1):27-36. doi: 10.1089/lrb.2023.0023. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38112724.

14. Zwerink L, Praster R, van der Vleuten C. Prevalence and inventory of venous anatomical abnormalities in the arms of patients with combined capillary, venous and lymphatic malformations (Klippel-Trénaunay syndrome). Phlebology. 2021 Aug;36(7):549-554. doi: 10.1177/0268355521989873. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33499729.

Capitolo MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE - SINDROME DI PARKES-WEBER (PWS)								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO								
Palermo, 2025	Revisione sistematica della letteratura sulle malformazioni cerebrovascolari associate a KTS e PWS.	2++	76 pazienti di cui 61 SKT	Diagnosi strumentale	Non valutabile	Non valutabile	Non valutabile	Malformazioni cerebrovascolari rare ma rilevanti: malformazioni ad alto flusso più tipiche di PWS, basso flusso più tipiche di KTS; distinzione KTS/PWS importante. Limiti: eterogeneità, piccoli numeri, bias di pubblicazione.
Moreno Alfonso, 2024	Studio retrospettivo monocentrico	3	16 con PWS, 6 (40%) con anomalie linfatiche (linfedema)	Revisione immagini radiologiche	Assenza di anomalie linfatiche	Maggior asimmetria degli arti in pazienti con PWS e anomalie linfatiche	P < 0.247	Presenza di anomalie linfatiche (principalmente linfedema) nel 40% dei pazienti si associa a

								maggior asimmetria di volume degli arti e peggior prognosi.
Conway, 2020	Studio retrospettivo monocentrico	3	14 con PWS	Embolizzazione delle MAV per cateterismo selettivo	Non valutabile	Efficacia del trattamento di embolizzazione	Non valutabile	Manca comparatore, casistica numericamente scarsa.

Bibliografia

1. Palermo M, Olivi A, Sturiale CL. High-Flow and Low-Flow Cerebrovascular Malformations Syndromes Associated With Klippel-Trénaunay and Parkes-Weber Syndromes. A Systematic Review. Pediatr Neurol. 2025 Dec;173:79-87. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.09.007. Epub 2025 Sep 16. PMID: 41061326.
2. Moreno Alfonso JC, Méndez-Maestro I, Coll I Prat A, Rodríguez-Laguna L, Martínez-Glez V, Triana P, López-Gutiérrez JC. Lymphatic Malformations in Parkes Weber's Syndrome: Retrospective Review of 16 Cases in a Vascular Anomalies Center. Eur J Pediatr Surg. 2024 Feb;34(1):78-83. doi: 10.1055/a-2156-5000. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37595632.
3. Conway AM, Qato K, Tran N N, Short H, Giangola G, Carroccio A, Rosen RJ, Embolization Techniques for Arteriovenous Malformations in Parkes-Weber Syndrome, *Annals of Vascular Surgery* (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.05.039.

Tabella delle Evidenze

Capitolo MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE – Sindrome di STURGE-WEBER (SSW)								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1								
M. EL Hachem et al.	Consensus	4	Sospetto SWS	EEG	Wait and see	Casi diagnosticati	no	
S. Sabeti el al.	Consensus	4	Sospetto SWS	EEG	Wait and see	Casi diagnosticati	no	
PICO 2								
M Chou et al.	Review sistematica	2++	Malformazione capillare del viso 52 paziienti	Dyelaser e terapia adiuvante	Dyelaser senza terapia adiuvante.	Schiarimento della malformazione	no	
PICO 3								
HA et al 2020	Coorte Retrospettivo	2 +	• 34 neonati con port-wine stain facciale • 68 occhi • Prima valutazione oftalmologica entro 4 settimane di vita • Esclusi neonati con altre anomalie oculari congenite • 56% con diagnosi di Sindrome di Sturge-Weber	Distribuzione e punteggio del PWS facciale, segmenti S1–S3, coinvolgimento palpebrale	Confronto tra diversi fenotipi di PWS: -S1 vs S2 vs S3 -Palpebra inferiore coinvolta vs non coinvolta -Nessun gruppo di controllo esterno	Diagnosi di glaucoma nel periodo neonatale (definita da IOP, diametro corneale, C/D, alterazioni corneali)	- Coinvolgimento S2: OR 3,60 (IC 95% 1,08–12,05), *p* = 0,037 - Coinvolgimento palpebra inferiore: OR 12,82 (IC 95% 1,70–96,74), *p* = 0,013	Studio clinico focalizzato sul periodo neonatale. Identifica criteri fenotipici ad alto rischio per glaucoma precoce. Limiti: numerosità ridotta, disegno retrospettivo, possibile referral bias. Utile per definire quali neonati sottoporre a screening oftalmologico immediato.

HA et al 2023	Studio di **coorte retrospettivo nazionale population-based** (database assicurativo + registro malattie rare)	2++	• 1049 pazienti con SWS identificati (2002–2019) • 217 pazienti (nati 2002–2019) per analisi incidenza glaucoma • 660 pazienti <40 anni per prevalenza glaucoma • Diagnosi SWS confermata da oculista/neurologo (registro nazionale)	Diagnosi di Sindrome di Sturge-Weber (registro nazionale)	Pazienti con SWS con glaucoma secondario vs Pazienti con SWS senza glaucoma	Incidenza di glaucoma secondario nella SWS Età di insorgenza del glaucoma Prevalenza di glaucoma nei pazienti SWS <40 anni	Incidenza glaucoma: 8,3% (18/217) 83% dei casi diagnosticati <1 anno 100% dei casi diagnosticati <2 anni Incidenza SWS: 3,08 per 100.000 nati/anno (IC 95% 2,52–3,64)	Studio epidemiologico di riferimento. Fornisce una stima reale population-based del rischio di glaucoma nella SWS. Supporta fortemente la necessità di sorveglianza oftalmologica precoce nei primi 2 anni di vita. Limiti: assenza di dati clinici dettagliati (IOP, PWS, imaging).
PICO 4								
Catsman-Berrevoets et al	Coorte retrospettico osservazionale singolo centro	2-	44 bambini sottoposti a RM prima di epilessia per angioma sospetto SWS. 24 SWS1 confermata e 20 risultati poi non avere interessamento (controlli)	Valutazione caratteristiche della RM encefalo effettuata precocemente	Confronto immagini di RM di chi aveva interessamento leptomeningeo versus chi non lo aveva	Alcuni aspetti morfologici e anche quantitativi come la dimensione del plesso corioideo omolaterale sono buoni indicatori di interessamento intracranico. Trovano per dimensione dei PC sensibilità 91% e specificità 100%	Non riportata p	Interessante a supporto del valore predittivo della RM anche prima dei 3 mesi e senza mezzo di contrasto grazie alla valutazione dei segni indiretti. Sono pochi pazienti, è retrospettico, un solo valutatore, non analisi statistica ma numeri e %. Danno però un cut-off di dimensione dello spessore dei PC che può essere interessante lo terrei in considerazione per le LG con evidenza piuttosto bassa

Mologousis et al	Coorte retrospettico osservazionale singolo centro	2-	33 bambini con angioma piano suggestivo che avevano fatto RM prima di avere crisi epilettiche, in 20/33 la rm era alterata e in 13/33 normale. Di questi ultimi 11 l'hanno ripetuta e 3 avevano SWS1 però nessuno ha sviluppato epilessia, mentre 14 dei 20 con alterata prima risonanza hanno avuto epilessia	Valutazione retrospettica immagini rm encefalo rispetto ad andamento clinico	Confronto andamento clinico di chi aveva rm pre-crisi alterata rispetto a quelli con rm normale	Utilità RM precoce (prima delle crisi) che se alterata identifica quelli che svilupperanno crisi	Non riportate p solo descrittivo e %	Interessante come il precedente supporta la rm precoce capace di identificare soggetti a rischio di sviluppare sintomi neurologici
PICO 5								
Valery et al, 2024	Coorte retrospettico	3	Valutano retrospetticamente chi della casistica di SWS1 ha assunto terapia presintomatica (soprattutto ma non solo aspirina) e sono andati meglio dal pdv epilettologico	Valutazione outcome clinico	Confronto tra chi non aveva fatto terapia presintomatica (n=60) e chi ha fatto tp presintomatica (n= 32)	Chi era seizure free a 2 anni ma anche neuroscore globale a a 2 anni era meglio nei trattati presintomatici	Seizure free a 2 anni $p < 0.001$	E' uno studio retrospettico di soggetti di due centri hanno valutato tra la popolazione di soggetti con SWS1 quelli che avevano ricevuto terapia presintomatica ma con vari farmaci non solo ASA (5 ASA, 16 ASA e LEV, 9 ASA e OXC, 2 VPA) e hanno visto che quelli trattati presintomatici hanno più probabilità di essere liberi da crisi a 2 anni (15/32 vs 7/60, $p< 0.001$) il che è strano perchè sono anche I più gravi

								(es bilaterali). Questo è un dato interessante e c'è interesse in letteratura scientifica alla questione della terapia presintomatica come ad esempio avviene per la sclerosis tuberosa. Però non scorporano I dati di quelli solo ASA
PICO 6								
Kado I et al. 2024	Case report	3	seconda classe dentoscheletrica	Osteotomia mascellare	-	Correzione della deformità		Caso aneddotico
King BW et al. 2023	Case series	3	pertrofia del labbro superiore e del labbro inferiore in 2 pazienti	Correzione chirurgica	-	Correzzione deformità		Solo serie di casi senza comparatore
Colletti et al., 2023	Revisione Sistematica	2+	Pazienti con MC	Chirurgia dei tessuti molli e scheletro facciale	Pazienti sottoposti a correzione chirurgica delle deformità vs pazienti non trattati	Benefici clinici, complicanze	no	Seppure revisione sistematica non esegue meta-analisi per mancanza di dati obiettivi. Tuttavia, l'analisi della letteratura consente di giudicare la chirurgia delle ipertrofie dei tessuti molli e scheletriche efficaci nel migliorare la morfologia del volto. Non rilevate complicanze specifiche.

Riferimenti bibliografici

1. M. El Hachem et al. Multidisciplinary, multicenter consensus for the care of patients affected with Sturge– Weber syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2025. 20:28

2. S. Sabeti et al. Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge- Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations. Pediatric Neurology 121 (2021) 59-66
3. M Chou et al. Pulsed dye laser and adjuvant topical therapies for the treatment of port-wine stains: A systematic review. Lasers Surg Med. 2024;56:39–44.
4. Ha et al. – Facial Port-Wine Stain Phenotypes Associated with Glaucoma Risk in Neonates 2020, American Journal of Ophthalmology, 183-190
5. Ha et al., Incidence of Sturge-Weber Syndrome and Risk of Secondary Glaucoma: A Nationwide Population-based Study, 2023, American Journal of Ophthalmology, 121-126
6. Coriene E Catsman-Berrevoets, Suzanne M Koudijs, Michiel S J Buijze, Peter C J de Laat, Suzanne G M A Pasmans, Marjolein H G Dremmen Early MRI diagnosis of Sturge Weber Syndrome type 1 in infants Eur J Paediatr Neurol . 2022 May:38:66-72.
7. Mia A. Mologousis,| Racquel A. Bitar, Anna L. Pinto, Joanne M. Rispoli, Marilyn G. Liang. Early Magnetic Resonance Imaging as a Screen for Sturge–Weber Syndrome-Related Seizures in Infants With Upper-Facial Capillary Malformations. Pediatric Dermatology 2025: 0:1-8.
8. Chelsea B Valery, Isabelle Iannotti, Eric H Kossoff, Andrew Zabel, Bernard Cohen, Yangming Ou, Anna Pinto, Anne M Comi. Retrospective Analysis of Presymptomatic Treatment In Sturge-Weber Syndrome. Ann Child Neurol Soc 2024 Jan 10;2(1):60–72. doi: 10.1002/cns3.20058
9. Kado I, Ogashira S, Ono S, Koizumi K, Nakagawa T, Yoshimi Y, Kunimatsu R, Ito S, Koizumi Y, Ogasawara T, Aikawa T, Tanimoto K. Surgical Orthodontic Treatment for Skeletal Maxillary Protrusion in Sturge-Weber Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. Cureus. 2024 May 9;16(5):e59964.
10. King BW, Anderson EW, Sudduth JD, Marquez JL, Dunklebarger M, Collar-Yagas L, Gociman B. A Simple Surgical Solution for Functional Improvement of Deforming Vascular Malformations with Lip Involvement. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2023 Feb 17;11(2):e4816.
11. Colletti G, Negrello S, Rozell-Shannon L, Levitin GM, Colletti L, Chiarini L, Anesi A, Di Bartolomeo M, Pellacani A, Nocini R. Surgery for Port-Wine Stains: A Systematic Review. J Pers Med. 2023 Jun 28;13(7):1058. doi: 10.3390/jpm13071058. PMID: 37511671; PMCID: PMC10381445.

Tabella delle Evidenze

CAPITOLO MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE - BLUE RUBBER BLEB NOEVUS (BRBN)								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1: Nei pazienti sospetti per BRBN syndrome è opportuno eseguire indagini di immagine ed ematochimiche rispetto alla sola valutazione clinica per la diagnosi e certificazione di malattia di BRBN?								
Lu Liu 2025[1]	Case report	3	Un paziente, BRBN intestinale	Macrogol e sirolimus per interrompere sanguinamento	Pazienti storico	Riduzione sanguinamento	N.A.	/
Duong 2022[2]	Case report	3	4 pazienti, BRBN intestinale	interrompere sanguinamento, monitorare crasi ematica	Pazienti stessi	Riduzione sanguinamento	N.A.	/
Gonzalez 2024[3]	Case report	3	5 pazienti, BRBN intestinale	interrompere sanguinamento, monitorare crasi ematica	Pazienti stessi	Riduzione sanguinamento	N.A.	/
PICO 2: Nei pazienti con BRBN è indicato valutare il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) rispetto all'utilizzo di altre metodiche medico-chirurgiche al fine di ottenere un miglioramento della condizione clinica cutanea e viscerale mantenendo un buon profilo di sicurezza?								
Rimondi 2024[4]	Systematic review	1	106 pazienti, BRBN	Comparazione trattamenti BRBN	Pazienti trattati con endoscopia, terapia sistemica, chirurgia	Eventi avversi terapia sistemica rispetto a chirurgia o endoscopia	$p<0.001$, maggiori effetti collaterali ma efficace, seconda scelta terapeutica dopo endoscopia	/
Brazao 2025[5]	Case report	3	1 paziente, GVM con sanguinamento intestinale	DD dermatoscopica	BRBN	Corretta tipizzazione	N.A.	/

Becq 2024[6]	Studio di Coorte	2-	44 pazienti con BRBN	interrompere sanguinamento, valutare risposta alla terapia	Pazienti stessi	Riduzione sanguinamento	N.A.	/

Riferimenti bibliografici

1. Liu L, Wang L, Hu F. Case Report: Combination of sirolimus and endoscopic lauromacrogol sclerotherapy in the management of blue rubber bleb nevus syndrome with gastric tract bleeding. Front Pediatr. 2025 Jan 10;12:1488466. doi: 10.3389/fped.2024.1488466. PMID: 39867693; PMCID: PMC11757019.
2. Duong JT, Geddis A, Carlberg K, Rudzinski E, Len M, Zheng HB. Sirolimus for management of GI bleeding in blue rubber bleb nevus syndrome: A case series. Pediatr Blood Cancer. 2022 Nov;69(11):e29970. doi: 10.1002/pbc.29970. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094280.
3. Gonzalez-Magaña R, García-Romero MT, Durán-McKinster C. Blue rubber bleb nevus syndrome successfully treated with sirolimus: a report of five pediatric patients. Int J Dermatol. 2024 Nov;63(11):1620-1622. doi: 10.1111/ijd.17217. Epub 2024 Apr 28. PMID: 38679758.
4. Rimondi A, Sorge A, Murino A, Nandi N, Scaramella L, Vecchi M, Tontini GE, Elli L. Treatment options for gastrointestinal bleeding blue rubber bleb nevus syndrome: Systematic review. Dig Endosc. 2024 Feb;36(2):162-171. doi: 10.1111/den.14564. Epub 2023 May 9. PMID: 37029779; PMCID: PMC12136259.
5. Brazao C, Mancha D, Sun L, Antunes-Duarte S, Fernandes S, Rodrigues L, Rodrigues M, De Vasconcelos P, Soares-de-Almeida L, Filipe P. Multiple bluish papules and nodules in a 12-year-old child with lower gastrointestinal bleeding: a diagnostic challenge. Dermatol Online J. 2025 Apr 15;31(2). doi: 10.5070/D331265296. PMID: 40991500.
6. Becq A, Bisdorff A, Riccioni ME, Blaise S, Mallet S, Toth E, Maruani A, Despott E, Labreze C, Cortegoso Valdivia P, Rondonotti E, Carrretero Ribón C, Goffinet L, Coffin E, Rosa B, Medlij C, Saurin JC, Dray X; iCARE group and FAVA-Multi. Blue rubber bleb nevus syndrome: A European multicenter cohort study. Dig Liver Dis. 2025 Feb;57(2):603-608. doi: 10.1016/j.dld.2024.10.001. Epub 2024 Oct 18. PMID: 39426903.

Tabella delle Evidenze

CAPITOLO MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE – Sindrome di Maffucci								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1								
Orli Michaeli 2025	Parere di esperti	4	Pazienti affetti da Sindrome di Ollier e Sindrome di Maffucci	Management	Non applicabile	Non definiti	Non applicabile	Nella Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato un attento follow-up che preveda periodici esami clinici e radiologici per la diagnosi precoce di malignità.

Riferimenti bibliografici

1. Orli Michaeli, Sun Young Kim, Sarah G. Mitchell, Marjolijn C.J. Jongmans, Jonathan D. Wasserman, Melissa R. Perrino, Anirban Das, Suzanne P. MacFarland, Sarah R. Scollon, Mary-Louise C. Greer, Nara Sobreira, Bailey Gallinger, Philip J. Lupo, David Malkin, Kami Wolfe Schneider, Kris Ann P. Schultz, William D. Foulkes, Emma R. Woodward, and Douglas R. Stewart- Update on Cancer Screening in Children with Syndromes of Bone Lesions, Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome, and Other Rare Syndromes- Clin Cancer Res. 2025 Feb 3;31(3):457-465. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-2171.

Tabella delle Evidenze

CAPITOLO MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE - CMAVM								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1: Nei pazienti affetti da CMAVM è necessaria una valutazione con dermatoscopia/epiluminescenza in un centro di riferimento per una corretta diagnosi differenziale dalle altre malformazioni vascolari semplici e complesse?								
Sun Y 2022[1]	Case series	3	Pazienti con CMAVM cutanee, 33 pazienti	Osservazione Epiluminescenza	Medesimi pazienti	Caratterizzare correlazioni con AVM	N.A.	/
Seto-Torrent N 2022 [2]	Case report	3	Pazienti con CMAVM, 1 paziente	Follow up nel tempo	letteratura	EPHB4 e clinica	N.A.	/
Haefliger 2021[3]	Case series	3	Pazienti con CMAVM, 60 pazienti	Follow up nel tempo	Medesimi pazienti	Caratterizzare correlazioni cliniche e radiologiche con AVM	N.A.	/
PICO 2: Nei pazienti affetti da CM-AVM il counseling genetico, l'esame istopatologico e gli esami genetico-molecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico sono necessari ai fini della certificazione di malattia rara?								
Rodriguez bandera AI 2020 [4]	Case series	3	Pazienti con CMAVM, 6 pazienti	Eco ad alta frequenza	Medesimi pazienti	Caratterizzare correlazioni con dati ecografici	N.A.	/
Valdivielso-Ramos M 2021[5]	Case series	3	Pazienti con CMAVM, 64 pazienti	Follow up nel tempo	Medesimi pazienti	Caratterizzare correlazioni cliniche e	N.A.	/

						radiologiche e genetiche		
Boccara O 2022 [6]	Case series	3	Pazienti con CMAVM, 68 pazienti	Screening radiologico MRI encefalo	Medesimi pazienti	Caratterizzare correlazioni cliniche e radiologiche con AVM	N.A.	/

Riferimenti bibliografici

1. Sun Y, Su L, Zhang Y, Wang Z, Chen S, Gu H, Yue X, Zhao X, Yang X, Wang D, Fan X, Cai R. Dermatoscopic features differentiating among port wine stain, arteriovenous malformation, and capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: to detect potential fast-flow vascular malformations at an early stage. J Am Acad Dermatol. 2022 Dec;87(6):1435-1437. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.053. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35952834.
2. Setó-Torrent N, Iglesias-Sancho M, Altemir-Vidal A, Quintana-Codina M, Fernández-Figueras MT, Salleras-Redonnet M. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome Due to EPHB4 Gene Mutation: Clinical, Dermoscopic, Ecographic and Histopathological Features. Indian J Dermatol. 2022 May-Jun;67(3):295-296. doi: 10.4103/ijd.IJD_769_20. PMID: 36386110; PMCID: PMC9644767.
3. Haefliger S, Adams S, Nandakumar A, Nguyen L, Wargon O. CM-AVM syndrome - A prospective observational study of unrelated paediatric cases. Australas J Dermatol. 2021 Aug;62(3):347-353. doi: 10.1111/ajd.13651. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170521.
4. Rodríguez Bandera AI, Feito Rodríguez M, Chiloeches Fernández C, Stewart N, Valdivielso-Ramos M. Role of colour-Doppler high-frequency ultrasonography in capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a case series. Australas J Dermatol. 2020 Nov;61(4):349-352. doi: 10.1111/ajd.13311. Epub 2020 May 3. PMID: 32363619.
5. Valdivielso-Ramos M, Martin-Santiago A, Azaña JM, Hernández-Nuñez A, Vera A, Perez B, Tercedor J, Feito M, Vicente A, Prat C, Lopez-Gutierrez JC, Garnacho G, Baselga E, Roe E, Palencia S, Cordero P, Moreno R, Agudo A, de la Cueva P, Torrelo A. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a multicentre study. Clin Exp Dermatol. 2021 Mar;46(2):300-305. doi: 10.1111/ced.14428. Epub 2020 Oct 20. PMID: 32840927.
6. Boccara O, Mazereeuw J, Martin L, Bessis D, Hubiche T, Chiaverini C, Dompmartin A, Mallet S, Miquel J, Aubert H, Puzenat E, Abasq C, Gusdorf L, Hadj-Rabia S, Maruani A; Groupe de Recherche Clinique de Dermatologie Pédiatrique (GRDP,); Filière Maladies rares Dermatologiques (FIMARAD). Central nervous system screening in capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: An observational study. J Am Acad Dermatol. 2022 Oct;87(4):914-916. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.030. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34954287.

Tabella delle Evidenze

CAPITOLO MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE - Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1: Nei pazienti affetti da CMTC (P) è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oculistica(I), rispetto ad una valutazione monospecialistica (C), al fine di escludere un interessamento viscerale (O)?								
Elitt S. 2020[1]	Case series	3	Pazienti con CMTC e interessamento oculare, 33 pazienti	Follow up nel tempo	Medesimi pazienti con vari gradi di interessamento	Evoluzione quadro oculare	N.A.	/
Maquita 2020[2]	Case series	3	Pazienti con CMTC e interessamento oculare, 3 pazienti	Follow up nel tempo	Medesimi pazienti con vari gradi di interessamento	Evoluzione quadro oculare	N.A.	/
Sassalos 2021[3]	Case report	3	Pazienti con CMTC e interessamento oculare, 1 paziente	Follow up nel tempo	nessuno	Evoluzione quadro oculare	N.A.	/

Riferimenti bibliografici

1. Elitt MS, Tamburro JE, Moran RT, Traboulsi E. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a focus on its diagnosis, ophthalmic anomalies, and possible etiologic factors. Ophthalmic Genet. 2020 Apr;41(2):101-107. doi: 10.1080/13816810.2020.1744018. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32233697.
2. Makita LS, Muniz BC, Medina FMC. Ophthalmologic alterations in cutis marmorata telangiectatica congenita: a series of cases. Arq Bras Oftalmol. 2020 Jun;83(3):239-241. doi: 10.5935/0004-2749.20200064. Epub 2020 May 29. PMID: 32490982; PMCID: PMC11826644.
3. Sassalos TM, Fields TS, Levine R, Gao H. RETINAL NEOVASCULARIZATION FROM A PATIENT WITH CUTIS MARMORATA TELANGIECTATICA CONGENITA. Retin Cases Brief Rep. 2021 Jan 1;15(1):77-80. doi: 10.1097/ICB.0000000000000736. PMID: 29543621.

CAPITOLO 6. MALFORMAZIONI LINFATICHE

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 4								
Schultz, 2025	Serie di casi	3	Malformazioni Linfatiche prenatali (feti) N=6	RM fetale		Indicazione per tracheotomia alla nascita		
Podobnik, 2025	Studio retrospettivo di coorte	2+	Malformazioni Linfatiche prenatali (feti) N=405	Ecografia fetale + test genetici	Ecografia fetale senza test genetici	Valutazione del rischio di anomalie genetiche associate a malformazione linfatica prenatale	Dei 405 feti, 210 (51,9%) presentavano anomalie cromosomiche, più comunemente trisomia 21, mentre 195 (48,1%) presentavano un cariotipo normale.	
Nzelu, 2024	Revisione sistematica	2++	Malformazioni Linfatiche prenatali (feti) N=96	Ecografia fetale + test genetici	Ecografia fetale senza test genetici	Sede, dimensioni e progressione della lesione. % di anomalie cromosomiche e strutturali.	4 % anomalie cromosomiche 2 % anomalie strutturali.	

Bibliografia

- Schultz R, Kalajoki-Helmiö T, Kyrklund K, et al. Fetal and postnatal magnetic resonance imaging in the assessment of patients with extensive cervicofacial lymphatic malformations. Pediatr Radiol. 2025 Nov 26. doi: 10.1007/s00247-025-06477-y.
- Podobnik P, Meštrović T, Podobnik M, et al. Genetic and Sonographic Insights into First-Trimester Fetal Cystic Hygroma: A Retrospective 30-Year Analysis Using 3D/4D Ultrasound and Cytogenetic Evaluation in Croatia (1993-2023). Genes (Basel). 2025 Aug 20;16(8):980. doi: 10.3390/genes16080980.
- Nzelu D, Panayotidis I, Smith GD et al. Fetal Cystic Lymphatic Malformations: Systematic Review on Pregnancy and Neonatal Outcomes. Ultrasound Med. 2024 Dec;43(12):2327-2337. doi: 10.1002/jum.16566.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 5								
Schultz, 2025	Serie di casi	3	Prenatale (feti) N=6	RM fetale		Indicazione per tracheotomia alla nascita		
Barrette 2021	Serie di casi	3	Diagnosi prenatale di MLC (feti) N=41	Procedure terapeutiche invasive alla nascita		Esiti delle terapie invasive alla nascita nei casi di compromissione della via aerea		

Bibliografia

- Schultz R, Kalajoki-Helmiö T, et al. Fetal and postnatal magnetic resonance imaging in the assessment of patients with extensive cervicofacial lymphatic malformations. Pediatr Radiol. 2025 Nov 26. doi: 10.1007/s00247-025-06477-y.
- Barrette L, Morales CZ, Oliver ER, et al. Risk factor analysis and outcomes of airway management in antenatally diagnosed cervical masses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Oct;149:110851. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110851. Epub 2021 Jul 21.

Tabella delle Evidenze								
Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 6								
Barrette 2021	Serie di casi	3	Diagnosi prenatale di MLC (feti) N=41	Procedure terapeutiche invasive alla nascita		Esiti delle terapie invasive alla nascita nei casi di compromissione della via aerea		
Tran 2025	Serie di casi	3	Malf linf addominali (N=83)	Resezione laparoscopica	Scleroterapia	Escissione chirurgica risulta opzione di prima scelta		
Obereisenbuchner 2025	Studio di coorte retrospettivo	2+	Malformazioni linfatiche (N=20)	BEST (bleomicina - elettroscleroterapia)	Scleroterapia standard	Esito favorevole della terapia nell' 85% dei casi	35% risposta completa, 50 % parziale, 15% nessuna risposta	
Caton 2023	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche cervicofacciali respoinsabili di compromissione della via aerea nel primo anno di vita (N=22)	Scleroterapia		Esito favorevole della scleroterapoia	Esito favorevole della scleroterapia nel 71.4% dei casi. Recidive nel 23,8%. Necessità di tracheotomia permanente nel 4,8% dei casi	

Bibliografia

- Barrette L, Morales CZ, Oliver ER, et al. Risk factor analysis and outcomes of airway management in antenatally diagnosed cervical masses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Oct;149:110851. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110851. Epub 2021 Jul 21.
- Tran TD, Pham HD, Vu HM, et al. Laparoscopic-assisted resection with adjunct sclerotherapy for abdominal lymphatic malformations: Long-term outcomes from a large cohort study.
- Obereisenbuchner F, Borisch E, Puhr-Westerheide D, et al. Safety and Clinical Outcome of Bleomycin-Electrosclerotherapy (BEST) Treating Lymphatic Malformations (LMs). Cardiovasc Intervent Radiol. 2025 Oct; 48(10):1428-1437.
- Caton MT, Duvvuri M, Baker A, et al. Percutaneous sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations in neonates and infants ≤12 months of age. J Neurointerv Surg. 2023 Dec;15(12):1242-1246. doi: 10.1136/jnis-2022-019516.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 7								
Obereisenbuchner 2025	Studio di coorte retrospettivo	2+	Malformazioni linfatiche (N=20)	BEST (Elettrosclerotherapia con bleomicina)	Scleroterapia standard	Esito favorevole della terapia nell' 85% dei casi	35% risposta completa, 50 % parziale, 15% nessuna risposta	
Sihag 2025	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche (N=70)	Scleroterapia con Doxiciclina		Esito favorevole nell'80% dei casi		

Bibliografia

- Obereisenbuchner F, Borisch E, Puhr-Westerheide D, et al. Safety and Clinical Outcome of Bleomycin-Electrosclerotherapy (BEST) Treating Lymphatic Malformations (LMs). Cardiovasc Intervent Radiol. 2025 Oct;48(10):1428-1437. doi: 10.1007/s00270-025-04169-6. Epub 2025 Sep 4.
- Sihag A, Ramachandran P, Subramaniam B, et al. Outcome of Injection Sclerotherapy With Doxycycline in Lymphatic, and Veno-lymphatic Malformation in Children: A Single Centre Experience. J Pediatr Surg. 2025 Mar;60(3):162054. doi10.1016/j.jpedsurg.2024.162054.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 10								
De Maria 2020	Revisione sistematica con metanalisi	2+	Malformazioni linfatiche di testa e collo N=726	scleroterapia	Altre opzioni terapautiche (chirurgia, laser, radiofrequenza)	Esiti favorevoli diversi per le forme macro-, micro – e combinate	Esito favorevole nel 53,1% delle forme macrocistiche, 35,1% pr le forme microcistiche e 31,1% per le forme combinate	
Waner 2018	Revisione narrativa	4	Malformazioni linfatiche di testa e collo N= not reported					
Wang 2020	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche di testa e collo N=72	Chirurgia associata a irrigazione con bleomicina	Scleroterapia	L’escissione chirurgica ha avuto esito migliore rispetto alla scleroterapia		
Hassenein 2012	Revisione narrativa	4	Malformazioni linfatiche extra-					

			troculari (progressione)					

Bibliografia

- Milton Waner , Teresa M O Multidisciplinary Approach to the Management of Lymphatic Malformations of the Head and Neck Otolaryngol Clin North Am. 2018 Feb;51(1):159-172.
- Ying Wang , Weiqing Tang , Xiaoyan Li. Safety and efficacy of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malformations of children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020 Jan:128:109724
- Lucio De Maria , Paolo De Sanctis , Karthik Balakrishnan, et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Jan;8(1):154-164. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.09.007. Epub 2019 Nov 14.
- (14) Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Lymphatic malformation: risk of progression duringchildhood and adolescence. J Craniofac Surg . 2012 Jan;23(1):149-52

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 11								
De Maria 2020	Revisione sistematica con metanalisi	2+	Malformazioni linfatiche di testa e collo N=726	scleroterapia	Altre opzioni terapautiche (chirurgia, laser, radiofrequenza)	Esiti favorevoli diversi per le forme macro-, micro – e combinate	Esito favorevole nel 53,1% delle forme macrocistiche, 35,1% pr le forme microcistiche e 31,1% per le forme combinate	
De Maria 2019	Revisione sistematica con metanalisi	2+	Malformazioni linfatiche orbitarie N=154	scleroterapia	Lo studio non include un gruppo di controllo	Esiti favorevoli diversi per le forme macro-, micro – e combinate	1)Esito favorevole nel 54.9% (95%CI] = 34.2%-75.7%). 2)Chirurgia decompressiva di emergenza nel 3.4% (95% CI = 0.5%-6.2%). 3)Perdita della visione 2.7% (95% CI = 0.1%-5.3%).	
Caton 2023	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche età inferiore ai 12 mesi (N=22)	Scleroterapia		Esito favorevole nel 71.4% dei casi		
Obereisenbuchner 2025	Studio di coorte retrospettivo	2+	Malformazioni linfatiche (N=20)	BEST Elettroscleroterapia con bleomicina	Scleroterapia standard	Esito favorevole della terapia nell' 85% dei casi	35% risposta completa, 50 % parziale, 15% nessuna risposta	
Sihag 2025	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche (N=70)	Scleroterapia con Doxiciclina		Esito favorevole nell'80% dei casi		
Faiz 2021	Revisione sistematica	2++	Malformazioni linfatiche cistiche	Scleroterapia con bleomicina		Esito favorevole in termini di riduzio0ne	Riduzione del volume della lesione nel 91,6% dei casi.	

			dell'orbita (N=132)			volumetrica e miglioramento del quadro clinico	Miglioramento dei sintomi nel 95% dei casi	

Bibliografia

- Lucio De Maria, Paolo De Sanctis , Karthik Balakrishnan et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Jan;8(1):154-164. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.09.007.
- Lucio De Maria , Paolo De Sanctis , Megha Tollefson et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the orbital and periocular regions: Systematic review and meta-analysis.
- Caton MT, Duvvuri M, Baker A, et al. Percutaneous sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations in neonates and infants ≤ 12 months of age. J Neurointerv Surg. 2023 Dec;15(12):1242-1246. doi: 10.1136/jnis-2022-019516. Epub 2022 Nov 22.
- Obereisenbuchner F, Borisch E, Puhr-Westerheide D, et al. Safety and Clinical Outcome of Bleomycin-Electrosclerotherapy (BEST) Treating Lymphatic Malformations (LMs). Cardiovasc Intervent Radiol. 2025 Oct;48(10):1428-1437.
- Sihag A, Ramachandran P, Subramaniam B, et al. Outcome of Injection Sclerotherapy With Doxycycline in Lymphatic, and Veno-lymphatic Malformation in Children: A Single Centre Experience. J Pediatr Surg. 2025 Mar;60(3):162054. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.162054. Epub 2024 Nov 5.
- Faiz K, Finitsis S, Linton J, et al. Bleomycin for orbital and peri-orbital veno-lymphatic malformations - A systematic review. Interv Neuroradiol. 2021 Apr;27(2):291-297. doi: 10.1177/1591019920972514. Epub 2020 Nov 11.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 12								
Chang 2020	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche di testa e collo in età pediatrica N=190	Nd:YAG laser (intralesional laser photocoagulation)		Esiti favorevoli con bassa assenza di complicanze	Riduzione del 65% dell'estensione della malformazione nell'80% dei casi Range, 65%-100%; mean reduction, 85%	
Sndeep 2015	Case report	3	Linfangioma circuscriptum	carbon dioxide (CO_2) laser		Esito favorevole		
Kana Saade 2021	Serie di casi	3	Linfangioma circuscriptum scrotale	carbon dioxide (CO_2) laser		Esito favorevole		
Maryam Ghaleb 2025	Case report	3	Malformazionie linfatica microcistica vulvare	carbon dioxide (CO_2) laser		Esito favorevole		
Simon 2008	Case report	3	Malformazionie linfatica cistica esofagea	carbon dioxide (CO_2) laser		Esito favorevole		
Molla 2024	Case report	3	Angiokeratoma scrotale	Long-Pulse Alexandrite Laser		Esito favorevole		
Van Trung Hoang 2023	Revisione narrativa	4	Malformazionie linfatica retroperitoneale	Revisione tecniche diagnostiche e terapeutiche				
Patel 2019	Revisione narrativa	4	Malformazionie linfatica orbitaria	Revisione tecniche diagnostiche e terapeutiche				

Bibliografia

- Chang, Cheng-Jen, Yen-Chang Hsiao. Long Term Follow-up of Intralesional Laser Photocoagulation for Head and Neck Lymphatic Malformations Using Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet Laser. Ann Plast Surg . 2020 Mar;84(3):288-292
- Sndeep Saluja, Marta Petersen, Erika Summers. Fractional carbon dioxide laser ablation for the treatment of microcystic lymphatic malformations (lymphangioma circumscriptum) in an adult patient with Klippel-Trenaunay syndrome. Lasers Surg Med. 2015 Sep;47(7):539-541.

- Kana Saade, Harold C Hamann, Sean T McGinley, et al. Extensive scrotal lymphangioma circumscriptum: A case report with successful treatment with staged CO2 laser ablation. 1016/j.eucr.2021.1018 Urol Case Rep 2021 Sep 27:40:10 doi: 10.1016/J.eucr.
- Maryam Ghaleb, Ouiame El Jouari , Salim Gallouj. Microcystic lymphangioma of the vulva. Dermatol Online J . 2025 Nov 14;31(5). doi: 10.25251/8ydpg349.
- Amr Molla. Atypical Large Scrotal Angiokeratomas Treated with Long-Pulse Alexandrite Laser. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024 Mar 28;17:745–749. doi: 10.2147/CCID.S458914
- Simon RB, Coelho DH, Ahrens WA et al. Laser excision of multiple esophageal lymphangiomas: A case report and review of the literature. Auris Nasus Larynx . 2008 Jun;35(2):300-3. doi: 10.1016/j.anl.2007.07.016.
- Van Trung Hoang , Minh Duc Nguyen , Hoang Anh Thi Van et al. Review of diagnosis, differential diagnosis, and management of retroperitoneal lymphangioma Jpn J Radiol .2023 Mar;41(3):283-301.
- Patel SR, Rosenberg JB, Barmettler A. Interventions for orbital lymphangioma Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 15;5(5):CD013000. doi:10.1002/14651858.CD013000.pub2

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 13								
Hollman 2025	Revisione sistematica	**2++**	Malformazioni Linfatiche (ML) N= 77 studi; 449 pazienti	Terapia farmacologica con alpelisib e sirolimus per via orale	Altri farmaci (propranololo, acidoi acetilsalicilico, sildenafil topico	Risultati migliori (in termini di riduzione volumetrica della malformazione e miglioramento della sintomatologia) sono stati ottenuti con alpelisib e sirolimus	Alpelisib e sirolimuis hanno ottenuto una riduzione volumetrica della lesione (10-90%) nel 100% dei casi	
Cho 2024	Serie di casi	**3**	Malformazioni Linfatiche complesse N= 58	Terapia orale con sirolimus		Riduzione di volume al controllo RM e/o miglioramento dei sintomi	Esito favorevole della terapia nel 79,3% dei casi. Due casi di risoluzione completa	
Kamhieh 2024	Revisione sistematica con metanalisi	**2++**	Malformazioni linfatiche complesse N=78	Terapia orale con sirolimus		Si conferma l'efficacia della terapia, soprattutto nei casi di compromissione della via aerea	Riduzione del volume della lesione nel 78% (95% CI 57%-94%). Decannulati il 33% (95% CI 1%-78%) dei portatori di tracheotomia	

Holm 2021	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche con eisgenza di tracheotomia N=13	Tracheotomia seguita da terapia orale con sirolimus	Scleroterapia e chirurgia	Si conferma l'efficacia della terapia con sirolimus	Rimozione della tracheotomia nel 77% dei casi trattati	

Riferimenti bibliografici

- Hollman D, Cheema H, Yu AC et al. Medical Therapies for Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review. J Cutan Med Surg. 2025 Oct 31:12034754251386785. doi: 10.1177/12034754251386785. Online ahead of print.
- Cho YJ, Kwon H, Ha S, et al. Successful outcome with oral sirolimus treatment for complicated lymphatic malformations: a retrospective multicenter cohort study. Ann Surg Treat Res. 2024 Mar;106(3):125-132. doi: 10.4174/astr.2024.106.3.125. Epub 2024 Feb 22.
- Kamhieh Y, Mitra R, Burnett T, et al. Sirolimus for Pediatric Cervicofacial Lymphatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis Laryngoscope. 2024 May;134(5):2038-2047. doi: 10.1002/lary.31091.
- Holm A, Te Loo M, Schultze Kool L, et al. Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. Front Pediatr. 2021 Sep 30;9:697960. doi: 10.3389/fped.2021.697960. eCollection 2021.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 14								
Schultz, 2025	Serie di casi	3	Prenatale (feti) N=6	RM fetale		Indicazione per tracheotomia alla nascita		
Kamhieh 2024	Revisione sistematica con metanalisi	2++	Malformazioni linfatiche complesse N=78	Terapia orale con sirolimus		Si conferma l'efficacia della terapia, soprattutto nei casi di compromissione della via aerea	Riduzione del volume della lesione nel 78% (95% CI 57%-94%). Decannulati il 33% (95% CI 1%-78%) dei portatori di tracheotomia	
Caton 2023	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche età inferiore ai 12 mesi (N=22)	Scleroterapia		Esito favorevole nel 71.4% dei casi		
Holm 2021	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche con eisgenza di tracheotomia N=13	Tracheotomia seguita da terapia orale con sirolimus	Scleroterapia e chirurgia	Si conferma l'efficacia della terapia con sirolimus	Rimozione della tracheotomia nel 77% dei casi trattati	

Bibliografia

- Schultz R, Kalajoki-Helmiö T, et al. Fetal and postnatal magnetic resonance imaging in the assessment of patients with extensive cervicofacial lymphatic malformations. Pediatr Radiol. 2025 Nov 26. doi: 10.1007/s00247-025-06477-y.
- Kamhieh Y, Mitra R, Burnett T, et al. Sirolimus for Pediatric Cervicofacial Lymphatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis Laryngoscope. 2024 May;134(5):2038-2047. doi: 10.1002/lary.31091.
- Caton MT, Duvvuri M, Baker A, et al. Percutaneous sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations in neonates and infants ≤ 12 months of age. J Neurointerv Surg. 2023 Dec;15(12):1242-1246. doi: 10.1136/jnis-2022-019516. Epub 2022 Nov 22.
- Holm A, Te Loo M, Schultze Kool L, et al. Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. Front Pediatr. 2021 Sep 30;9:697960. doi: 10.3389/fped.2021.697960.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 15								
Lai 2023	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche dell'orbita N=8	Scleroterapia con doxiciclina	Non riportato	Ottimo risultato della terapia associato ad un ragionevole profilo di sicurezza	Eccdellnet risulato in 7 su 8 casi. Numero trattamenti /paziente= 1,4+-0,7	
Faiz 2021	Revisione sistematica	**2+**	Malformazioni linfatiche dell'orbita N=132	Scleroterapuia con bleomicina	Non riportato	Ottimo risultato della terapia	Riduzione del volume della lesione nel 91,6% dei casi. Miglioramento dei sintomi nel 95% dei casi. Nessiuna risposta nel 9%	
Prat 2021	Serie di casi	3	Malformazioni linfatiche dell'orbita N=21	Scleroterapuia con bleomicina	Non riportato	Ottimo risultato della terapia	Esito favorevole della terapia nel 95% dei casi a un follow-up di 18 mesi	

Bibliografia

- Lai KKH, Kwok YT, Lam SC, et al. Doxycycline sclerotherapy in patients with periorbital lymphatic malformation: A case series and literature review. Eur J Ophthalmol. 2023 Nov;33(6):2170-2177. doi: 10.1177/11206721231163614.
- Faiz K, Finitsis S, Linton J, et al. Bleomycin for orbital and peri-orbital veno-lymphatic malformations - A systematic review. Interv Neuroradiol. 2021 Apr;27(2):291-297.
- Prat D, Gomel N, Zloto O, et al. Low-dose Bleomycin Injections for Orbital Lymphatic and Lymphatic-Venous Malformations: A Multicentric Case Series Study. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2021 Jul-Aug 01;37(4):361-365. doi: 10.1097/IOP.0000000000001870.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 16								
Tran 2025	Serie di casi	3	Malf linf addominali (N=83)	Resezione laparoscopica	Scleroterapia	Escissione chirurgica come opzione di prima scelta		
Yanj 2024	Serie di casi	3	Malf linf addominali (N=148 mesenteriche e 53 omentali)	Resezione chirurgica e laparoscopica		Escissione chirurgica come opzione di prima scelta		
Elbaaly 2021	Serie di casi	3	Malf linf addominali N=50	Resezione chirurgica	Scleroterapia associata o meno a terapia farmacologica	Scleroterapia e chirurgia sono entrambe valide opzioni terapeutiche		

Bibliografia

- Tran TD, Pham HD, Vu HM, et al. Laparoscopic-assisted resection with adjunct sclerotherapy for abdominal lymphatic malformations: Long-term outcomes from a large cohort study. J Pediatr Surg. 2025 Oct 15;61(1):162739. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2025.162739.
- Yan J, Fu Y, Liu S, et al. Mesenteric and omental lymphatic malformations in children: seven-year surgical experience from two centers in China. BMC Pediatr. 2024 May 23;24(1):360. doi: 10.1186/s12887-024-04808-w.
- Elbaaly H, Piché N, Rypens F, et al. Intra-abdominal lymphatic malformation management in light of the updated International Society for the Study of Vascular Anomalies classification. Pediatr Radiol. 2021 May;51(5):760-772. doi: 10.1007/s00247-020-04930-8.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 17 e PICO 18								
Zhang 2025	Serie di casi	3	Malformaszioni Linfatiche Complesse (MLC) N=119	Valutazione delle manifestazioni cliniche e strumentali	Non indicato	Le CCLA coinvolgono più sedi ed organi; le manifestazioni cliniche e radiologiche sono diverse e consentono la diagnosi differenziale	Polmoni, mediastino e ossa sono le sedi più frequentemente coinvolte	
Lee 2023	Serie di casi	3	Sindrome di Gorham Stout N=15	Radiografia e Linfangio-RM con contrasto dinamico (DCMRL)	Non indicato	DCMRL è un nuovo strumento di imaging per la visualizzazione dei vasi linfatici anomali nella sindrome di Gorham Stout		

Bibliografia

- Zhang Y, Hao Q, Li X, et al. Clinical and CT imaging features of different types of thoracic complex lymphatic anomaly. Quant Imaging Med Surg. 2025 Jun 6;15(6):5567-5581. doi: 10.21037/qims-24-1252. Epub 2025 May 30.
- Lee Y, Lee S, Hur S, et al. The spectrum of imaging manifestations of Gorham-Stout disease: a novel dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography. Orphanet J Rare Dis. 2023 Apr 26;18(1):96. doi: 10.1186/s13023-023-02704-7.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 19								
Xu 2026	Serie di casi	3	Malformaszioni Linfatiche Complesse N=5	Terapia farmacologica con Trametinib		Miglioramento del quadro clinico in tutti i casi	Coagulopatia risolta (aumento delle piastrine dal 54% al 362%, diminuzione del D-dimero > 91%), 80% ha raggiunto una risposta parziale	
Lim 2025	Serie di casi	3	Sindrome di Gorham Stout con chilotorace N=5	Embolizzazione linfatica percutanea		Migliori risultati ottenuti con embolizzazione linfatica del dotto toracico associata a embolizzazione pleurica e di collaterali linfatiche		
Van den Brink 2025	Serie di casi	3	Central conducting lymphatic anomalies N=7	Terapia farmacologica con sirolimus and/or trametinib		Miglioramento del quadro clinico in tutti i casi		
Tian 2020	Serie di casi	3	Malformaszioni Linfatiche Complesse (MLC) N=56	Terapia farmacologica con sirolimus		Il sirolimus è terapia efficace e ben tollerato nelle MLC in età pediatrica. Riduce la necessità di terapie chirurgiche ad alto rischio e dagli esiti incerti	La risposta completa parziale) della terapia è stata dell'89,3% (50/56 casi)	

Zhou 2021	Serie di casi	3	Linfangiomatosi Kaposiforme N=7	Terapia farmacologica con sirolimus		Il sirolimus è Una opzione terapeutica farmacologica per la Linfangiomatosi Kaposiforme	Esito favorevole parziale nel 58,3 % dei casi; stabilizzazione nel 25% dei casi e prpogressione della malattia nel 16.7% dei casi	

Bibliografia

- Xu Y, Zhou J, Lan Y, et al. Efficacy and Safety of Trametinib Therapy for Complex Lymphatic Malformations. Pediatr Blood Cancer. 2026 Jan;73(1):e32119. doi: 10.1002/pbc.32119.
- Lim DY, Hur S, Moon HE, et al. Percutaneous Lymphatic Embolization for Chylothorax Secondary to Gorham-Stout Disease. Korean J Radiol. 2025 Oct;26(10):951-958. doi: 10.3348/kjr.2025.0264.
- van den Brink VC, Kleimeier LER, Leenders EKSM, et al. Molecular targeted treatment in infants with central conducting lymphatic anomalies. Eur J Pediatr. 2025 Aug 21;184(9):567. doi: 10.1007/s00431-025-06376-2.
- Zhou J, Yang K, Chen S, et al. Sirolimus in the treatment of kaposiform lymphangiomatosis. Orphanet J Rare Dis. 2021 Jun 8;16(1):260. doi: 10.1186/s13023-021-01893-3.
- Tian R, Liang Y, Zhang W, et al. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases.J Pediatr Surg. 2020 Nov;55(11):2454-2458. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.12.021.

Tabella delle Evidenze

Capitolo Malformazioni Linfatiche - LINFEDEMA								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
PICO 1: Vi sono segni clinici che distinguono i linfedemi primari dagli altri tipi di edemi?								
Gaxiola-Garcia 2024	Revisione sistematica della letteratura sul trattamento chirurgico del linfedema primario.	2-	Pazienti con linfedema primario degli arti. Inclusi 55 articoli, per un totale di 485 pazienti. Età media 36,44 anni, range 1–94 anni; coinvolgimento prevalente degli arti inferiori: 53/55 articoli, 96%; arti superiori: 7/55 articoli, 12%. Durata media del linfedema prima dell'intervento: 14,2 anni, range 1 mese–52 anni.	Segni/caratteristiche cliniche del linfedema primario riportate nell'introduzione: esordio congenito, precoce o tardivo; possibile storia familiare o background genetico; coinvolgimento prevalentemente degli arti inferiori; estremità con consistenza "woody/brawny", vene prominenti, pieghe profonde delle dita dei piedi, unghie "sky-jump", papillomatosi, soprattutto a livello del secondo dito, episodi di cellulite e/o linfangite.	Nessun comparatore formale con altri tipi di edema. Lo studio distingue concettualmente il linfedema primario dal secondario: il secondario è dovuto a chirurgia, trauma, radioterapia o infezione; il primario è legato a un'anomalia preesistente del sistema linfatico, spesso con storia familiare o base genetica.	Identificazione di caratteristiche cliniche associate al linfedema primario; descrizione delle anomalie linfatiche sottostanti; presenza di sindromi o malformazioni congenite associate.	Non riportate misure di accuratezza diagnostica, sensibilità, specificità, IC 95% o p-value.	Studio utile solo come evidenza descrittiva/di background. Riporta segni clinici compatibili con linfedema primario, ma non dimostra che tali segni distinguano accuratamente il linfedema primario da altri edemi. Non sono presenti confronti diretti con linfedema secondario, edema venoso, lipedema o edema sistemico. La pertinenza alla PICO diagnostica è quindi indiretta e limitata.
PICO 2: Qual è l'indagine di prima scelta per la diagnosi di linfedemi primari?								
Nessun nuovo studio incluso								
PICO 3: Quali sono le indagini più idonee per la conferma diagnostica dei linfedemi primari?								
Nessun nuovo studio incluso								
PICO 4: Quali altri esami vengono utilizzati per la corretta interpretazione dei linfedemi primari?								

Brezgyte 2025	Revisione sistematica sull'utilizzo della linfografia con verde indocianina (ICGL) nella diagnosi/valutazione del linfedema primario degli arti inferiori.	2-	Pazienti con linfedema primario degli arti inferiori. Inclusi 11 studi; 4 studi arruolavano esclusivamente pazienti con linfedema primario, mentre gli altri includevano sia linfedema primario sia secondario. Il numero di casi con linfedema primario variava tra gli studi; complessivamente la revisione riporta oltre 460 casi di linfedema primario, ma con fenotipizzazione/genotipizzazione incompleta.	Indocyanine green lymphography (ICGL), o linfografia con verde indocianina, mediante imaging near-infrared fluorescence (NIRF). L'esame consente visualizzazione non ionizzante e in tempo reale dei vasi linfatici superficiali.	Non presente un comparatore formale. Nell'introduzione sono discussi altri esami utilizzati nella valutazione del linfedema: linfoscintigrafia, SPECT/CT, CT con mezzo di contrasto linfatico e linfangiografia RM/MR lymphangiography.	Pattern linfografici e caratteristiche utili alla valutazione del linfedema primario: pattern lineare dei vasi linfatici funzionali; dermal backflow, con pattern splash, stardust e diffuse; flusso retrogrado nei collettori; presenza/assenza di vasi pervi; contrattilità; tempo di arrivo all'inguine/time to groin; distribuzione del contrasto ICG; vie di drenaggio alternative o compensatorie; possibile "print sign".	Non riportate misure aggregate di accuratezza diagnostica, sensibilità, specificità, IC 95% o p-value. Gli autori riportano che tutti gli studi sono riusciti a visualizzare pattern dei vasi linfatici e dermal backflow, ma l'eterogeneità dei protocolli impedisce una sintesi quantitativa.	Il lavoro supporta ICGL come esame potenzialmente utile per la valutazione/interpretazione del linfedema primario, soprattutto per visualizzare in tempo reale i vasi linfatici superficiali, il dermal backflow e alterazioni del drenaggio. Tuttavia, gli autori sottolineano importanti limiti: protocolli molto eterogenei per concentrazione, volume, sede e profondità di iniezione; differenze nei tempi di imaging; mancanza di criteri condivisi per definire le anomalie; scarsa fenotipizzazione/genotipizzazione dei pazienti. Pertanto, ICGL appare promettente ma non ancora standardizzata come strumento diagnostico definitivo per distinguere sottotipi di linfedema primario.
PICO 5: Quali sono i trattamenti da includere nella terapia conservativa per linfedema primario?								
Vanaki 2025	Revisione sistematica con meta-analisi di studi osservazionali	2-	Inclusi 8 studi osservazionali. Le popolazioni erano eterogenee: linfedema correlato a carcinoma	Non valuta direttamente un trattamento conservativo specifico. Gli	Confronti osservazionali tra soggetti con linfedema, lipedema, controlli sani, breast	Misure oggettive di fitness cardiorespiratoria: 6-minute walk test (6MWT), VO2 peak,	Meta-analisi su 2 studi: 6MWT significativamente inferiore nei soggetti con	Evidenza indiretta per la PICO. Lo studio non identifica quali trattamenti conservativi includere nella terapia

	sulle misure oggettive di fitness cardiorespiratoria in pazienti con linfedema e lipedema.		mammario, linfedema degli arti inferiori e lipedema. Non è specificato un sottogruppo dedicato esclusivamente al linfedema primario. La maggioranza dei partecipanti era di sesso femminile.	elementi pertinenti alla PICO sono la valutazione della fitness cardiorespiratoria e il razionale per interventi conservativi quali esercizio fisico, programmi riabilitativi, riabilitazione respiratoria/polmonare, gestione del peso e modifiche dello stile di vita.	cancer survivors senza linfedema, fibromialgia o obesità, a seconda degli studi inclusi. Non sono presenti confronti randomizzati tra trattamenti conservativi.	indici spirometrici e indici emodinamici. Correlazione tra CRF e severità del linfedema; relazione tra 6MWT e misure soggettive di funzione fisica, come SF-36 physical function.	lipedema rispetto a quelli con linfedema: differenza media pooled 37,71 m, IC 95% 5,19–70,22; p=0,02; I^2=0%. In donne con linfedema correlato a carcinoma mammario sono riportati VO2 peak più basso e alterazioni di alcuni indici spirometrici/emodinamici rispetto ai controlli, ma senza correlazione significativa tra severità del linfedema e VO2 peak, spirometria o 6MWT.	del linfedema primario, né valuta l'efficacia di compressione, drenaggio linfatico manuale, cura della cute, esercizio o terapia decongestiva complessa. Può però supportare l'inclusione di valutazione funzionale, esercizio fisico/riabilitazione e interventi sullo stile di vita nella presa in carico conservativa, poiché evidenzia ridotta fitness cardiorespiratoria, limitazioni funzionali e necessità di misure oggettive per diagnosi/follow-up.
International Society of Lymphology 2023	Documento di consenso internazionale sulla diagnosi e trattamento del linfedema periferico.	4	Pazienti con linfedema periferico, primario o secondario, adulti e pediatrici. N non applicabile: documento di consenso, non studio primario.	Trattamenti conservativi/non operativi: cura e igiene della cute; educazione e training del paziente; Complex/Complete Decongestive Therapy (CDT), articolata in fase 1 e fase 2; manual lymphatic drainage (MLD); bendaggio multistrato/compressione; indumenti	Nessun comparatore formale.	Controllo del volume/edema, mantenimento della riduzione ottenuta, prevenzione della progressione, riduzione di cellulite/linfangite, miglioramento di sintomi, funzione, fitness, qualità della vita e aderenza a lungo termine.	Non sono riportate stime comparative aggregate, IC 95% o p-value. Il documento cita evidenza variabile: esperienza consolidata per CDT; dati forti da trial multipli soprattutto per compressione nel linfedema correlato a carcinoma mammario;	Documento molto utile per identificare i componenti della terapia conservativa da includere. La CDT è presentata come trattamento conservativo cardine, con fase intensiva iniziale composta da cura della cute, MLD, esercizi e bendaggio compressivo multistrato, seguita da fase di mantenimento

				elastocompressivi su misura; esercizi di pompa muscolare ed esercizio fisico; strategie di self-care; controllo del peso; supporto psicosociale; compressione pneumatica intermittente; taping linfatico come possibile adiuvante; elevazione dell'arto in casi selezionati; terapia acquatica; low-level laser; eventuali dispositivi adiuvanti per tessuti fibrotici; terapia termica in contesti selezionati. Farmaci solo per indicazioni specifiche: antibiotici per cellulite/linfangite/erisipela; profilassi antibiotica se episodi ricorrenti nonostante CDT ottimale; antimicotici per infezioni fungine; diuretici solo per comorbidità/complicanze specifiche e non come trattamento cronico del linfedema periferico.			revisioni/metanalisi recenti che indicano valore aggiuntivo limitato del MLD sul volume quando aggiunto a compressione/esercizio; trend favorevoli per esercizio su risposta del linfedema, funzione, fitness e qualità della vita.	con indumento elastocompressivo, cura della cute, esercizio continuativo e MLD secondo necessità. La consensus sottolinea l'importanza di personale formato, corretta prescrizione e misurazione dei dispositivi compressivi, educazione/self-care, aderenza e individualizzazione. L'evidenza è però prevalentemente di consenso e spesso derivata da linfedema secondario, in particolare breast cancer-related lymphedema; la trasferibilità al linfedema primario è plausibile ma non sempre direttamente documentata.

Campisi 2021	Review/descrizione retrospettiva dell'esperienza clinica monocentrica di Genova sulla gestione chirurgica e integrata del linfedema periferico dal 1973 al 2020.	3	Pazienti con linfedema periferico primario e secondario degli arti superiori e/o inferiori, inclusi stadi precoci e avanzati. Totale: 5046 casi trattati con microchirurgia linfatica tra 1973 e 2020; inclusi linfedemi primari e secondari. Il registro riporta 3551 linfedemi degli arti inferiori, di cui 2140 primari e 1411 secondari; per l'arto superiore, 386 primari e 1109 secondari.	Protocollo integrato "Complete Lymphedema Functional Therapy/Treatment" (CLyFT), che comprende componenti conservative/riabilitative: Combined Physical Therapy/Complex Decongestive Physiotherapy, drenaggio linfatico manuale, drenaggio linfatico meccanico con dispositivi pneumatici sequenziali/peristaltici, terapia a pressione negativa intermittente, bendaggi multistrato, indumenti elastocompressivi flat-knit o circular, su misura o standard, esercizi fisici/remedial tailored exercises, attività sportiva, mantenimento quotidiano anche autogestito, cura della cute, misure cosmetiche, stile di vita appropriato e	Nessun comparatore formale. Il protocollo conservativo è integrato con trattamento chirurgico, in particolare MLVA/MLVLA e, negli stadi avanzati, FLLA-LVSP.	Riduzione del volume dell'arto/Excess Limb Volume, riduzione o sospensione delle terapie conservative e degli indumenti compressivi, riduzione degli episodi di dermato-linfangio-adenite, follow-up clinico e linfoscintigrafico a lungo termine.	Gli autori riportano riduzione significativa dell'eccesso di volume dell'arto >90%, con media del 75%, misurata con volumetria ad acqua e circonferenze. Nei pazienti in stadi precoci, oltre il 96% ha progressivamente sospeso le terapie conservative durante il follow-up; negli stadi avanzati, oltre l'80% ha ridotto significativamente la frequenza delle terapie fisiche e sospeso l'uso di indumenti compressivi. Gli episodi di dermato-linfangio-adenite si sono ridotti di oltre il 95%. Non sono riportati IC 95% o p-value.	Evidenza indiretta per la PICO. Lo studio non consente di isolare l'efficacia dei singoli trattamenti conservativi, perché questi sono parte di un protocollo integrato chirurgico-riabilitativo. È però utile per confermare che, nella pratica specialistica, la terapia conservativa del linfedema include drenaggio manuale e meccanico, bendaggio/compressione, indumenti elastocompressivi, esercizio, self-management, cura della cute, stile di vita e dieta. La trasferibilità specifica al linfedema primario è plausibile, ma i risultati sono mescolati tra primario/secondario e tra trattamento conservativo/chirurgico.

				abitudini dietetiche personalizzate.				
Campisi 2022	Capitolo di libro/istruzione tecnica chirurgica	4	Pazienti con linfedema primario o secondario degli arti superiori o inferiori candidati a ss-MLVA. N non applicabile.	Single-site multiple lymphatic-venous anastomosis, guidata da linfoscintigrafia, eco-color-Doppler venoso, Patent Blue Violet test e ICG microlymphography.	Nessun comparatore.	Descrizione tecnica, planning chirurgico, approccio a vie linfatiche superficiali e profonde, combinazione con altre procedure in base allo stadio.	Non riportate misure di effetto, IC 95% o p-value.	Poco pertinente alla PICO sulla terapia conservativa. Utile come riferimento tecnico-chirurgico o di contesto multimodale, ma non fornisce evidenza sull'efficacia dei trattamenti conservativi nel linfedema primario.
Campisi 2023	Studio pilota comparativo con assegnazione random/sequenziale a due gruppi; CDT + compressione pneumatica intermittente avanzata vs CDT convenzionale.	2-	Pazienti adulti, 18–80 anni, con linfedema primario o secondario degli arti inferiori, candidati a Multiple Lymphatic-Venous Anastomosis (MLVA). Totale: 50 pazienti; 25 nel gruppo IPC + CDT e 25 nel gruppo CDT. Gruppo IPC: 21 femmine, 4 maschi; 7 linfedemi primari e 18 secondari. Gruppo controllo: 20 femmine, 5 maschi; 6 linfedemi primari e 19 secondari. I gruppi erano simili per età, sesso e tipo di linfedema.	CDT + compressione pneumatica intermittente avanzata (IPC; Lympha Press® Optimal Plus con Lympha Pants), aggiunta al programma standard in-clinic CDT. La CDT standard comprendeva bendaggio multistrato, cura della cute, esercizio e drenaggio linfatico meccanico con Endermologie/LPG®. IPC: dispositivo a 24 camere, trattamento del tronco/addome/anche/genitali e arti inferiori, pressione	CDT standard senza IPC: bendaggio multistrato, cura della cute e drenaggio linfatico meccanico con Endermologie/LPG®.	Outcome principale: riduzione del volume dell'arto/edema volume loss prima della chirurgia linfatica. Misurazione mediante perometria optoelettrica all'inizio e alla fine del trattamento.	CDT: riduzione media −474,87 ± 837,65 mL. CDT + IPC: riduzione media −1035,72 ± 670,99 mL. Riduzione percentuale del volume: 11,7% nel gruppo IPC + CDT vs 5,0% nel gruppo CDT; differenza 6,7 punti percentuali, p=0,0005; IC 95% 3,2–10,3. Dopo aggiustamento per durata del trattamento: differenza 6,3 punti percentuali a favore di IPC + CDT, p=0,001; IC 95% 2,8–9,8. Al giorno 44, riduzione stimata:	Studio pertinente per supportare la compressione pneumatica intermittente come possibile componente aggiuntiva della terapia conservativa del linfedema degli arti inferiori. Tuttavia, l'evidenza è limitata: studio pilota, piccolo campione, popolazione mista primaria/secondaria, setting preoperatorio in pazienti candidati a MLVA, assenza di risultati separati per linfedema primario e confronto con una CDT non completamente convenzionale, poiché nel gruppo controllo il drenaggio era meccanico e non MLD

				45–50 mmHg, 2 ore/die.			12,83% nel gruppo IPC + CDT vs 6,55% nel gruppo CDT.	manuale. I risultati suggeriscono che IPC aggiunta a CDT può aumentare la riduzione volumetrica preoperatoria rispetto alla CDT da sola, ma la trasferibilità alla terapia conservativa routinaria del linfedema primario richiede cautela.
PICO 6: Quali sono le indicazioni ai trattamenti chirurgici per linfedema primario?								
Campisi 2021	Descrizione retrospettiva/esperienza clinica monocentrica sul “Genoa Protocol” per il trattamento integrato del linfedema periferico.	3	Pazienti con linfedema periferico primario e secondario, degli arti superiori e inferiori, in stadi precoci e avanzati. Nel registro clinico di Genova 1973–2020 sono riportati 5046 casi trattati con microchirurgia: 3551 linfedemi degli arti inferiori, di cui 2140 primari e 1411 secondari; 1495 linfedemi degli arti superiori, di cui 386 primari e 1109 secondari.	Protocollo integrato CLyFT/Genoa Protocol, comprendente fase conservativa preoperatoria, fase chirurgica e follow-up riabilitativo. Le procedure chirurgiche principali sono multiple lymphatic-venous anastomoses (MLVA) e multiple lymphatic-venous-lymphatic anastomoses (MLVLA), con uso prevalente di MLVA. Negli stadi avanzati è descritta l’associazione con fibro-lipo-lymph-aspiration lymph vessel sparing procedure (FLLA-LVSP).	La chirurgia è inserita in un percorso staging-guided. La fase intensiva preoperatoria è indicata soprattutto nei pazienti con risposta insufficiente al trattamento conservativo dopo 6–12 mesi. MLVA/MLVLA sono proposte come trattamento microchirurgico nelle fasi in cui siano utilizzabili vie linfatiche superficiali e profonde; FLLA-LVSP è considerata nei linfedemi più avanzati, con componente fibroadiposa/fibrosclerotica e risposta	Riduzione dell’excess limb volume (ELV), riduzione degli attacchi di dermato-linfangio-adenite, riduzione/sospensione delle terapie conservative e degli indumenti compressivi, patency delle microanastomosi al follow-up clinico e linfoscintigrafico.	Riduzione significativa dell’ELV >90%, con media 75%, stabile su follow-up medio di 10 anni; oltre il 96% dei pazienti in stadio precoce I–IIA ha progressivamente sospeso le terapie conservative; oltre l’80% dei pazienti in stadio avanzato IIB–III trattati con microchirurgia e successiva FLLA-LVSP ha ridotto significativamente la frequenza delle terapie fisiche e sospeso l’uso di indumenti compressivi; riduzione degli attacchi di	Evidenza di supporto, non comparativa. Utile per descrivere un modello di indicazione chirurgica basato su staging, risposta alla terapia conservativa, integrazione tra trattamento conservativo, microchirurgia e procedure riduttive negli stadi avanzati. Tuttavia, i risultati sono aggregati tra linfedema primario e secondario e derivano da esperienza monocentrica; pertanto la trasferibilità specifica al solo linfedema primario richiede cautela.

					limitata alla sola microchirurgia.		dermato-linfangio-adenite >95%. IC 95% non riportati; viene indicato P<0,01 per i risultati a lungo termine MLVA/MLVLA.	
Campisi 2023	Studio pilota comparativo con assegnazione random/sequenziale a due gruppi: CDT + compressione pneumatica intermittente avanzata vs CDT convenzionale.	2-	Pazienti adulti, 18–80 anni, con linfedema primario o secondario degli arti inferiori, candidati a Multiple Lymphatic-Venous Anastomosis (MLVA). Totale 50 pazienti: 25 nel gruppo IPC + CDT e 25 nel gruppo CDT. Gruppo IPC: 7 linfedemi primari e 18 secondari; gruppo controllo: 6 linfedemi primari e 19 secondari.	Non valuta direttamente una procedura chirurgica, ma la preparazione conservativa preoperatoria in pazienti candidati a MLVA. Il gruppo sperimentale riceveva CDT + IPC avanzata; il gruppo controllo CDT standard.	Studio indiretto per la PICO 6. Supporta l'idea che nei pazienti candidati a chirurgia linfatica, la riduzione volumetrica preoperatoria mediante CDT, eventualmente potenziata da IPC, sia parte del percorso di preparazione chirurgica. Non definisce autonomamente chi debba essere operato, ma descrive pazienti già selezionati per MLVA sulla base di valutazione specialistica, linfoscintigrafia e transport index.	Outcome principale: riduzione del volume dell'arto prima della chirurgia linfatica, misurata mediante perometria optoelettrica.	CDT: riduzione media −474,87 ± 837,65 mL. CDT + IPC: riduzione media −1035,72 ± 670,99 mL. Riduzione percentuale: 11,7% nel gruppo IPC + CDT vs 5,0% nel gruppo CDT; differenza 6,7 punti percentuali, p=0,0005; IC 95% 3,2–10,3. Dopo aggiustamento per durata del trattamento: differenza 6,3 punti percentuali a favore di IPC + CDT, p=0,001; IC 95% 2,8–9,8. Al giorno 44: riduzione stimata 12,83% vs 6,55%.	Evidenza indiretta per le indicazioni chirurgiche. Utile per descrivere la fase di ottimizzazione preoperatoria nei pazienti candidati a MLVA, ma non per stabilire criteri di indicazione chirurgica nel linfedema primario. Limiti: studio pilota, piccolo campione, popolazione mista primaria/secondaria, setting preoperatorio specialistico e assenza di analisi separata per linfedema primario.
Campisi 2022	Capitolo di libro/istruzione tecnica chirurgica sulla tecnica single-	4	Pazienti con linfedema primario o secondario degli arti superiori o inferiori candidati a trattamento	Single-site multiple lymphatic-venous anastomosis (ss-MLVA), con trattamento	Indicazioni desumibili: pazienti con linfedema degli arti candidati a microchirurgia	Descrizione tecnica, planning chirurgico, identificazione intraoperatoria dei collettori linfatici,	Non riportate misure di effetto, IC 95% o p-value nell'abstract/pagina disponibile.	Evidenza tecnica/opinione esperta. Utile come supporto alla descrizione del

	site multiple lymphatic-venous anastomosis (ss-MLVA).		microchirurgico. N non applicabile nel capitolo/abstract disponibile.	simultaneo di vie linfatiche superficiali e profonde in un singolo sito anatomico: superficie volare media del braccio o regione inguino-crurale. La tecnica è descritta come adattata allo stadio clinico e guidata da linfoscintigrafia, eco-color-Doppler venoso, Patent Blue Violet lymphochromic test e ICG microlymphography.	derivativa, previa stadiazione e valutazione morfo-funzionale linfatica/venosa. Il capitolo suggerisce che, in base allo stadio, la ss-MLVA possa essere combinata con altre procedure ricostruttive o con liposuzione selettiva nei casi avanzati/elefantiasici.	possibilità di trattamento di vie superficiali e profonde, combinazione con altre procedure in base allo stadio.		razionale chirurgico e del planning della ss-MLVA, ma non fornisce dati comparativi né criteri di indicazione chirurgica verificabili. Da non usare come evidenza principale di efficacia o di indicazione.
Fallahian 2022	Revisione sistematica della letteratura sul trattamento microchirurgico fisiologico del linfedema primario.	2-	Pazienti con linfedema primario sottoposti a trattamento microchirurgico fisiologico. Inclusi 10 studi, per un totale di 254 pazienti e 357 procedure microchirurgiche fisiologiche.	Lymphovenous bypass/anastomosis e vascularized lymph node transplant/transfer. Il lymphovenous bypass rappresentava l'88% dei casi; tra i pazienti sottoposti a VLNT, tutti i lembi tranne uno sono sopravvissuti.	La chirurgia linfatica fisiologica è stata proposta come trattamento efficace anche nel linfedema primario, inclusi casi in cui tradizionalmente non era ritenuta utile per l'anomalia linfatica di base. Lo studio supporta la considerazione del trattamento microchirurgico fisiologico nei pazienti con linfedema primario, ma dall'abstract non	Outcome: miglioramento del linfedema valutato tramite riduzione della circonferenza dell'arto, riduzione del volume dell'edema o miglioramento della qualità di vita; complicanze; sopravvivenza dei lembi nei VLNT.	Tutti gli studi inclusi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo del linfedema, tramite riduzione della circonferenza, riduzione del volume o miglioramento della qualità di vita. Lymphovenous bypass/anastomosis: 88% delle procedure/casi. VLNT: tutti i lembi	Revisione sistematica pertinente alla PICO perché focalizzata sul trattamento microchirurgico fisiologico del linfedema primario. È utile come evidenza di supporto all'efficacia potenziale di LVA/LVB e VLNT, ma meno informativa di Gaxiola-García 2024 e Wong 2025 per definire le indicazioni specifiche ai trattamenti chirurgici.

					è possibile ricavare criteri specifici di selezione, staging, imaging preoperatorio o fallimento della terapia conservativa.		tranne uno sono sopravvissuti.	
Gaxiola-García 2024	Revisione sistematica sul trattamento chirurgico del linfedema primario degli arti.	2-	Pazienti con linfedema primario degli arti. Inclusi 55 articoli, per un totale di 485 pazienti. Età media 36,44 anni, range 1–94 anni. Linfedema dell'arto inferiore riportato in 53/55 articoli, 96%; arto superiore in 7/55 articoli, 12%. Durata media del linfedema prima dell'intervento: 14,2 anni, range 1 mese–52 anni.	Sono stati valutati trattamenti fisiologici e riduttivi/escissionali: lymphaticovenous anastomosis/lympho venous anastomosis (LVA), n=177; vascularized lymph node transfer (VLNT), n=82; suction-assisted lipectomy (SAL), n=102; procedure escissionali, n=124.	Le indicazioni chirurgiche non sono uniformemente definite negli studi inclusi. Gli autori sottolineano che la scelta del trattamento dovrebbe basarsi su staging, misurazioni cliniche, durata dei sintomi e descrizione preoperatoria oggettiva dell'anatomia e funzione linfatica tramite imaging. Le procedure fisiologiche sono da considerare nelle presentazioni più precoci, con microstruttura linfatica più conservata. In particolare, LVA è suggerita nei pazienti con Cheng grade 0–inizio grade 2, differenza circonferenziale <20%, breve durata dei sintomi, dotti	Outcomes principali: riduzione di volume/circonferenza/LEL index, miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, riduzione degli episodi di cellulite/linfangite, riduzione del bisogno di indumenti compressivi, complicanze.	LVA: miglioramento di LEL index, QoL, sintomi, cellulite e necessità di compressione nella maggior parte degli studi; complicanze complessive 1%. VLNT: riduzione circonferenziale media riportata tra 17,2% e 61%, riduzione cellulite 2,67–3 episodi/anno in alcuni studi; complicanze 13%. SAL: riduzione dell'eccesso di volume originale 71,9–94%; complicanze 11%. Procedure escissionali: riduzione dimensionale e sintomatica, ma complicanze 46% e frequenti risultati cosmetici sfavorevoli. IC	Studio molto pertinente alla PICO, ma l'evidenza è di bassa qualità. La revisione supporta l'idea che il linfedema primario sia trattabile chirurgicamente e che l'indicazione debba essere personalizzata in base a stadio, durata, gravità clinica e imaging linfatico. Tuttavia, gli autori evidenziano che non è possibile definire un algoritmo univoco, perché gli studi sono eterogenei, con outcome non standardizzati, piccoli campioni e scarsa descrizione del planning preoperatorio.

					linfatici pervi all'ICG lymphography e ostruzione parziale alla linfoscintigrafia Tc-99. VLNT è da considerare in caso di maggiore differenza circonferenziale, durata dei sintomi >5 anni, assenza di dotti pervi o ostruzione totale all'imaging. SAL è indicata soprattutto negli stadi avanzati con componente fibro-adiposa; le procedure escissionali sono state usate prevalentemente negli stadi avanzati/elefantiasici, come opzioni palliative/riduttive.		95% e p-value non riportati in modo aggregato.	
Wong 2025	Revisione sistematica con meta-analisi sui trattamenti microchirurgici fisiologici del linfedema primario.	2-	Pazienti con linfedema primario degli arti trattati con procedure fisiologiche. Inclusi 15 studi: 8 coorti retrospettive, 4 case series e 3 case report. Totale: 228 LVA e 52 VLNT. Età media 35,39 anni; popolazione prevalentemente femminile, 73,02%; quasi tutti i casi	Lymphovenous/lymphaticovenous anastomosis (LVA) e vascularized lymph node transfer (VLNT). Le LVA erano configurate prevalentemente end-to-side o end-to-end. Per VLNT, il sito donatore più comune era la regione sottomentoniera;	Le indicazioni non sono definite in modo uniforme, ma gli autori indicano che LVA e VLNT sono opzioni quando il trattamento conservativo fallisce. La scelta dovrebbe essere individualizzata sulla base della severità del linfedema e del pattern linfatico	Outcome principali: riduzione della circonferenza o del volume dell'arto; outcome secondari: qualità di vita, episodi di cellulite, complicanze.	La riduzione percentuale pooled della circonferenza è stata 3,76% per LVA, IC 95% 1,99–5,54, e 20,80% per VLNT, IC 95% 0,97–40,63; differenza tra gruppi non significativa, p=0,09. La riduzione assoluta pooled della	Studio pertinente per supportare l'indicazione a procedure fisiologiche nei pazienti con linfedema primario non adeguatamente controllato dalla terapia conservativa. I risultati suggeriscono che sia LVA sia VLNT possono essere efficaci, senza chiara superiorità di una procedura sull'altra. Tuttavia,

			riguardavano linfedema degli arti inferiori, eccetto 3 casi di arto superiore.	quasi tutti i VLNT erano posizionati distalmente.	all'imaging. LVA appare più indicata in presenza di dotti linfatici pervi/lineari, assenza di dermal backflow importante e malattia meno avanzata; VLNT è più razionale nei casi con ipoplasia/aplasia linfatica, assenza di linfatici utilizzabili, ostruzione totale o dermal backflow significativo.		circonferenza è stata 3,52 cm per LVA, IC 95% 1,58–5,46, e 4,06 cm per VLNT, IC 95% 2,49–5,63; differenza non significativa, p=0,67. Alcuni studi riportano miglioramento della QoL e riduzione degli episodi di cellulite. Nessun caso di complicanze del sito donatore o perdita di lembo VLNT riportato.	l'evidenza è limitata da eterogeneità, assenza di RCT, piccoli campioni, studi retrospettivi/case series/case report e alto rischio di bias in molti studi. La decisione chirurgica dovrebbe quindi essere individualizzata e guidata da imaging linfatico preoperatorio.
PICO 7: Quali sono i mezzi più efficaci per il mantenimento dei risultati ottenuti dalle terapie conservative e/o chirurgiche per linfedema primario?								
Fallahian 2022	Revisione sistematica sul trattamento microchirurgico fisiologico del linfedema primario, da abstract.	2-	Pazienti con linfedema primario sottoposti a trattamento microchirurgico fisiologico. Inclusi 10 studi, 254 pazienti e 357 procedure microchirurgiche.	Lymphovenous bypass/anastomosis e vascularized lymph node transplant/transfer. Dall'abstract non emergono dettagli sufficienti sui mezzi postoperatori di mantenimento, come compressione, CDT, drenaggio, esercizio o follow-up riabilitativo.	Nessun comparatore formale.	Miglioramento del linfedema dopo microchirurgia; riduzione di circonferenza/volume; miglioramento QoL; complicanze; sopravvivenza dei lembi.	Tutti gli studi inclusi riportano miglioramento statisticamente significativo del linfedema, tramite riduzione di circonferenza, riduzione di volume o miglioramento della QoL. Lymphovenous bypass/anastomosis rappresentava l'88% delle procedure/casi; nei VLNT tutti i lembi	Pertinenza indiretta per la PICO 7. Lo studio supporta la durabilità/efficacia potenziale delle procedure microchirurgiche, ma non permette di identificare quali mezzi siano più efficaci per mantenere i risultati ottenuti. Da usare solo come evidenza di supporto, non come fonte principale sui trattamenti di mantenimento.

							tranne uno sono sopravvissuti.	
Wong 2025	Revisione sistematica con meta-analisi sui trattamenti microchirurgici fisiologici del linfedema primario.	2-	Pazienti con linfedema primario degli arti trattati con LVA o VLNT. Inclusi 15 studi: 8 coorti retrospettive, 4 case series e 3 case report. Totale: 228 LVA e 52 VLNT; età media 35,39 anni; 73,02% femmine; quasi tutti casi di linfedema degli arti inferiori.	LVA e VLNT. Per la PICO 7 sono rilevanti soprattutto gli outcome postoperatori di mantenimento: riduzione della circonferenza/volume nel follow-up, QoL, cellulite, complicanze, eventuale necessità di compressione postoperatoria. Alcuni studi riportavano imaging preoperatorio con linfoscintigrafia e/o ICG.	Nessun confronto con specifici programmi di mantenimento. Confronto indiretto/meta-analitico tra LVA e VLNT.	Riduzione della circonferenza/volume; QoL; episodi di cellulite; complicanze; sopravvivenza del lembo; necessità di compressione postoperatoria, se riportata dai singoli studi.	Riduzione percentuale pooled della circonferenza: LVA 3,76%, IC 95% 1,99–5,54; VLNT 20,80%, IC 95% 0,97–40,63; differenza non significativa, p=0,09. Riduzione assoluta pooled della circonferenza: LVA 3,52 cm, IC 95% 1,58–5,46; VLNT 4,06 cm, IC 95% 2,49–5,63; differenza non significativa, p=0,67. Alcuni studi documentano miglioramento della QoL e riduzione degli episodi di cellulite dopo LVA o VLNT. Follow-up medio 18,16 mesi, IC 95% 7,61–43,30.	Wong 2025 è utile per documentare che LVA e VLNT possono produrre miglioramenti mantenuti nel follow-up, ma non identifica il mezzo di mantenimento più efficace. Gli autori concludono che entrambe le procedure sono opzioni praticabili quando la terapia conservativa fallisce, ma che servono studi più ampi e outcome standardizzati per definire il trattamento migliore in base a sede e tipo di linfatici. Pertinenza quindi indiretta rispetto alla PICO 7.
Tang 2021	Revisione sistematica sugli outcome di qualità di vita dopo trattamento chirurgico del linfedema	2-	Pazienti con linfedema primario o secondario sottoposti a chirurgia. Inclusi 25 studi nella revisione; l'abstract riporta 21 articoli e 736 pazienti, mentre il testo completo descrive 861	Mezzi/interventi indirettamente rilevanti per il mantenimento: follow-up postoperatorio, eventuale compressione	Preoperatorio vs postoperatorio; in alcuni studi controllo non chirurgico o trattamento conservativo.	HRQOL generica e disease-specific; soddisfazione del paziente; durata del miglioramento; domini fisici, sociali e mentali; necessità	Gli autori riportano che i miglioramenti della HRQOL dopo chirurgia appaiono sostenuti almeno per 6–12 mesi. Nel testo, i miglioramenti sono	Studio utile per la PICO 7 soprattutto perché suggerisce che i risultati clinicamente rilevanti non dovrebbero essere monitorati solo con volume/circonferenza, ma anche con HRQOL

	primario e secondario.		pazienti sottoposti a chirurgia per linfedema. Procedure: liposuzione ± compressione, VLNT, LVA, trapianto di vasi linfatici e procedure escissionali.	associata a liposuzione, monitoraggio della HRQOL, scelta individualizzata dell'intervento, integrazione con terapia conservativa. Non confronta programmi specifici di mantenimento.		di studi con follow-up prolungato.	descritti da 1 mese fino a 64 mesi dopo chirurgia. Non è stata effettuata meta-analisi per eterogeneità degli strumenti, dei disegni, degli outcome e dei tempi di follow-up.	e soddisfazione. Tuttavia, non consente di stabilire quale mezzo di mantenimento sia più efficace. Gli autori sottolineano la necessità di follow-up fino a 48 mesi per valutare i benefici reali delle tecniche fisiologiche e la possibile riaccumulazione dopo tecniche ablative.

Bbliografia

- Gaxiola-Garcia,M.A, et al. (2024). Surgical Treatment for Primary Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. Arch Plast Surg 51 (2):212-233
- Brezgyte G,et al. (2025). A systematic review of indocyanine green lymphography imaging for the diagnosis of primary lymphedema. Br J Radiol 98 (1168):517-526.
- Vanaki A,et al. (2025). Objective Assessment of the Cardiorespiratory Fitness Among Individuals with Lymphedema and Lipedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Vasc Med 2025:8627520.
- Campisi C, Witte M., et al. : Matching Primary with Secondary Lymphedema across Lymphatic Surgery in Genoa, Italy, from 1973 until time of Covid 19. Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2021; 25: 25-41
- Campisi C.C, Molinari L, Di Summa PG, Campisi C. Step by Step Instruction: Single-Site Multiple Lymphatic-Venous Anastomosis Technique, Chapter 10: 71-82: Schaverien MV, Dayan JH Eds. Multimodal Management of Upper and Lower Extremity Lymphedema. Springer Nature Switzerland AG 2022.
- Campisi C.C, Parodi E, Demoro A, Risso R, Brinda WD, Campisi C.: Addition of intermittent pneumatic compression to conventional treatment improves volume reduction before lymphatic surgery for lower limb lymphedema: a pilot study. Lymphology 56 (2023) 72-81
- Fallahian F, et al. (2022). Efficacy of Microsurgical Treatment of Primary Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *Ann Plast Surg* 88 (2): 195-199
- Wong A.W, et al. (2025). Microsurgical Treatment of Primary Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Surg* 63:101705.
- Tang N.S.J, et al. (2021). Quality-of life outcomes after operative nabagement of Primary and Secondary Lymphedema: a Systematic Review. ANZ J Surg 91 (12): 2624-2636.

APPENDICE 4: Giudizi ponderati

CAPITOLO TUMORI VASCOLARI (34 Quesiti totali)

Emangiomi infantili (26 Quesiti)

Giudizio ponderato	
Quesito 1: Quali indagini diagnostiche è necessario effettuare nei pazienti con EI con distribuzione "a barba" e stridore laringeo?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati 2 articoli, una scoping review w l'esperienza di un centro di riferimento nazionale per l'emangioma infantile. L'endoscopia operativa rimane il gold standard diagnostico per l'emangioma subglottico infantile, ma negli ultimi anni si osserva un crescente utilizzo della laringoscopia ambulatoriale come primo step diagnostico, talvolta seguita da endoscopia operativa o associata a imaging. Non sono state riportate complicanze legate all'endoscopia diagnostica e, nell'era del trattamento con beta-bloccanti, si tende sempre più a usare metodiche meno invasive inizialmente, pur mantenendo l'endoscopia operativa come riferimento soprattutto nei casi sintomatici con stridore. Nell'articolo di Corbeddu ML et al. la diagnosi di emangioma infantile subglottico deve essere sospettato in caso id stridore associato a manifestazioni cutanee suggestive per emangioma infantile ma deve essere sempre confermata mediante esame endoscopico.	3 UC Ezeh et al. Diagnostic Techniques for Infantile Subglottic Hemangiomas 3 Corbeddu M, Meucci D, Diociaiuti A, Giancristoforo S, Rotunno R, Gonfiantini MV, Trozzi M, Bottero S, El Hachem M. Management of Upper Airway Infantile Hemangiomas: Experience of One Italian Multidisciplinary Center. Front Pediatr. 2021 Dec 7;9:717232.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	

Vi è coerenza tra gli studi analizzati.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono gli unici disponibili su questo argomento anche se hanno i limiti nel primo caso di una scoping review senza un preciso quesito clinico e nel secondo caso il limite dell'esperienza di un centro di riferimento nazionale
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi di emangioma infantile laringeo in tempi brevi in modo da avere una rapida risposta al trattamento con propranololo in casi che per la particolare localizzazione del tumore sono a rischio per la vita
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Possibile diagnosi tardiva con possibile rischio della vita per il paziente
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
l'impatto sui pazienti è irrilevante a fronte di un importantissimo vantaggio diagnostico.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Fattibile in tutti i centri ospedalieri che sono di riferimento per gli emangiomi infantili
8. Raccomandazione

L'endoscopia delle vie aeree è da eseguire nei pazienti con EI anche di piccole dimensioni "a barba" e stridore per indagare un EI laringeo e avviare il trattamento precocemente	**Raccomandazione forte, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Possibilità dell'uso del mezzo del contrasto ecografico attraverso cui sarà possibile eseguire sia valutazioni di emodinamica pre-terapeutiche che quantitative della riduzione della vascolarizzazione in fase post-terapeutica

Giudizio ponderato
Quesito 2: Nei bambini con sospetto clinico di emangioma (P), quali esami (I/C) sono accurati per la diagnosi radiologica (O)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
	Livello di evidenza complessivo: 2-
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati 4 review non sistematiche (narrative) e 5 serie di casi retrospettiva. Quando necessaria, l'ecografia è l'esame di prima scelta. La Risonanza Magnetica è indicata per la valutazione dell'estensione di malattia e per la diagnosi differenziale soprattutto per le lesioni profonde che non possono essere valutate clinicamente.	4
	2019_Insights Imaging_Wildgruber
	2019_Radiol Med_Tomà
	2019_Journal of Ultrasound_Esposito
	2017_Pediatr Radiol_Johnson
L'elastosonografia può supportare l'ecografia nella valutazione degli emangiomi.	3
	2020_J Dermatol_Gong
Con l'integrazione dei nuovi studi, il corpo dell'evidenza comprende ora:	2019_Ophthalmic Plast Reconstr Surg_Jamshidian-Tehrani
	2019_J Ultrasound Med_Fernandez
Review narrative → livello 4	2018_Pediatr Radiol_Waelti
Linee guida basate su consenso → livello 4	2017_Int J Pediatr Otorhinolaryngol_Weber
Case series → livello 3	2017_Int J Dermatol_Rotter
Studi osservazionali retrospettivi con dati di accuratezza → livello 2-	
	3
Gli studi di Borjesson e McNab introducono dati semi-quantitativi sull'accuratezza del Doppler:	Parapatt 2021_Case series
Sensibilità 80%	2-
Specificità 95%	Borjesson 2021 _retrospettivo osservazionale
Supporto alla decisione terapeutica nell'87% dei casi	McNab 2021_retrospettivo osservazionale

Identificazione di marker subclinici (shunt AV, PSV >15 cm/s)	
Questi dati, pur derivando da studi retrospettivi monocentrici, rafforzano la base scientifica rispetto alla versione precedente.	4
	Kitami 2024_Studio metodologico RM-DWI
	Inarejos Clemente 2023_review illustrativa
	Bardo 2024_Linee guida consenso esperti
	La presenza di studi osservazionali con dati di accuratezza (anche se con limiti metodologici) consente di classificare il livello di evidenza complessivo come:
	2-
	Non 2+ perché:
	studi retrospettivi
	possibile bias di selezione
	assenza di confronto prospettico standardizzato

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.
Elevata coerenza tra:
Eco-color-Doppler come metodica di prima scelta
Utilità del Doppler nel valutare fase proliferativa
Ruolo della RM nelle lesioni profonde
DWI come possibile sequenza “gatekeeper”
Linee guida ACR coerenti con uso graduato delle metodiche
Elemento interessante: Parapatt mostra che l’Indice di Resistenza (RI) non è un buon marker di risposta terapeutica: questo non contraddice l’utilità diagnostica dell’eco-Doppler, ma ne delimita il ruolo nel monitoraggio.
Non emergono conflitti sostanziali.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi infantili e congeniti e la relativa semeiotica ecografica
Rilevanza alta:
Studi su popolazione pediatrica con IH
Applicabilità clinica reale
Outcome clinicamente rilevanti (diagnosi, decisioni terapeutiche)
Coerenza con linee guida radiologiche internazionali
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Non valutabile
__
Rischio di bias: moderato
Studi retrospettivi monocentrici
Possibile bias di selezione
Assenza di studi prospettici multicentrici
Nessun segnale di forte influenza industriale

Parte B: Dall’evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull’impatto clinico potenziale dell’intervento, per es. dimensione dell’effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l’intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi di emangioma infantile e congenito nei casi clinicamente sospetti e/o incerti attraverso la diagnostica differenziale tra le metodiche non invasive (in primo luogo ecografia).
--
Diagnosi accurata non invasiva
Identificazione fase proliferativa
Supporto alla decisione terapeutica
Riduzione RM non necessarie
Ampia disponibilità
Basso costo

Quale danno potrebbe causare l’intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Possibile diagnosi tardiva per eventuale inesperienza dell’operatore; metodica ecografica è operatore dipendente.
--
Operatore-dipendenza
Possibile interpretazione non uniforme
RM può richiedere sedazione
Il bilancio resta nettamente favorevole.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l’intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull’efficacia dell’intervento?

Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l’impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.
--
Nel complesso, l’impatto sui pazienti è minimo in termini di rischi e altamente favorevole in termini di beneficio diagnostico e organizzativo.

7. Fattibilità
L’intervento è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

Completamente fattibile
--
La fattibilità è quindi alta a livello nazionale, con applicabilità completa sia nei centri ospedalieri che ambulatoriali pediatrici dotati di competenze ecografiche.

8. Raccomandazione	
L’eco-color-Doppler è lo strumento diagnostico di prima scelta per gli emangiomi con diagnosi clinica incerta, in quanto consente la caratterizzazione vascolare della lesione, la valutazione della fase proliferativa e il supporto al monitoraggio terapeutico.	**Raccomandazione forte, livello di evidenza 3**
--	**--**
	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2-
La risonanza magnetica è indicata nelle lesioni profonde, estese o quando sia necessario completare la diagnosi differenziale.	

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati
--
La raccomandazione è forte perché:
Coerenza tra studi osservazionali
Dati di accuratezza disponibili
Elevato rapporto beneficio/rischio
Elevata fattibilità
Supporto da linee guida basate su consenso esperto
Assenza di alternative diagnostiche superiori non invasive
Gli effetti desiderati superano chiaramente quelli indesiderati.

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Possibilità dell’uso del mezzo del contrasto ecografico attraverso cui sarà possibile eseguire sia valutazioni di emodinamica pre-terapeutiche che quantitative della riduzione della vascolarizzazione in fase post-terapeutica
--
Studi prospettici multicentrici di accuratezza diagnostica
Standardizzazione parametri Doppler (PSV, shunt AV)
Ruolo della DWI come protocollo abbreviato RM
CEUS pediatrico per monitoraggio terapeutico
Validazione del Doppler come guida alla sospensione del propranololo

Giudizio ponderato	
Quesito 3: Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli (P), l'eco-doppler (I) è un esame accurato per la diagnosi di emangiomatosi epatica (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 3 sono stati individuati: 1 linea guida americana, 1 review non sistematica (narrativa), 1 studio osservazionali retrospettivo caso-controllo e 1 review retrospettiva. Iacobas definisce delle linee guida per la diagnosi e il management degli emangiomi attraverso un consenso multidisciplinare di esperti basato sula letteratura. Xu riporta che l'associazione della clinica con l'ecografia è sufficiente per la diagnosi di emangiomi epatici senza dovere ricorrere a metodiche imaginig di secondo livello. El-Alì et al riporta l'utilità dell'ecografia con mezzo di contrasto per la diagnosi degli emangiomi epatici Per rispondere al Quesito 3 sono stati identificati: 2 linee guida / consensus basate su revisione della letteratura 1 review narrativa 1 pictorial essay 2 studi retrospettivi di coorte 1 studio osservazionale prospettico multicentrico 1 studio di coorte osservazionale sullo screening L'evidenza attuale include studi prospettici multicentrici di buona qualità (2+), studi retrospettivi coerenti (2- / 3) e linee guida di consenso (4). La qualità metodologica è moderata, con presenza di dati prospettici e buona numerosità campionaria (Ji 2021), ma anche eterogeneità negli obiettivi (screening vs diagnosi vs stratificazione rischio). 	4 2020_Eur J of Pediatr_Zavras 2018_J Pediatr_Iacobas 3 2018_Clinical Imaging_Xu 2020_AMJ_El Alì □ Mahon, 2021 – PMID: 32767853 Studio di coorte osservazionale (screening US nei bambini con multiple IH). Conclude che lo screening ecografico routinario non modifica la gestione clinica. Livello 2- □ Ji, 2021 – PMID: 33285272 Studio osservazionale prospettico multicentrico (n=676 con ≥3 IH). AUC = 0.872; cutoff ≥5 IH. Raccomanda screening US nei bambini con ≥5 IH. Livello 2+ □ Bardo, 2024 – PMID: 38823953 Linee guida ACR basate su revisione sistematica e metodologia GRADE. Appropriatezza imaging nelle anomalie vascolari. Livello 4 □ Esposito F, 2023 – PMID: 36071345 Pictorial essay illustrativo sui pattern radiologici. Alto valore didattico, non comparativo. Livello 4 □ Rutten, 2023 – PMID: 37773445 Studio retrospettivo monocentrico (n=112). Identifica fattori di rischio ecografici per complicanze (PSV >100–115 cm/s). Sensibilità e specificità >70%. Livello 2+ Livello complessivo aggiornato: 2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
Sostanziale coerenza:	
L'ecografia è metodica adeguata per diagnosi e caratterizzazione.	
Ji 2021 supporta screening selettivo (≥5 IH).	
Mahon 2021 invita a non utilizzare screening routinario indiscriminato.	

Rutten 2023 conferma valore prognostico dell'US.
Non vi è conflitto sull'accuratezza diagnostica dell'ecografia, ma discussione sull'appropriatezza dello screening universale.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi epatici infantili e congeniti e la relativa semeiotica radiologica
--
Gli studi includono:
Lattanti <9 mesi
Bambini con IH multipli
Emangiomi epatici focali, multifocali e diffusi
Outcome clinicamente rilevanti (diagnosi, complicanze cardiovascolari, gestione)
Alta rilevanza clinica per la popolazione target.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
--
Non evidenti cluster di studi dallo stesso gruppo dominante. Non segnalati finanziamenti industriali rilevanti. Non completamente valutabile.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi ecografica di emangiomatosi epatica nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli senza dovere ricorrere a metodiche di secondo livello come la TC/RM, maggiormente costose e che richiedono esposizione a radiazione ionizzante (TC), anestesie per il maggiore tempo di acquisizione dell'esame (RM).
--
☐ Diagnosi precoce non invasiva
☐ Riduzione ricorso a TC (radiazioni)
☐ Riduzione RM con sedazione
☐ Identificazione fattori di rischio (PSV, volume, pattern diffuso)
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Possibile diagnosi tardiva per eventuale inesperienza dell'operatore; metodica ecografica è operatore dipendente.
--
Operatore-dipendenza
Possibile over-screening
Falsi positivi in mani inesperte
Nel complesso, i benefici superano chiaramente i rischi.
6. Impatto sui pazienti

Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.
--
Esame non invasivo
Ampia disponibilità
Elevata accettabilità
Nessuna esposizione a radiazioni
Impatto minimo con elevato beneficio diagnostico.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Completamente fattibile
--
Completamente fattibile nel contesto nazionale. Non richiede tecnologia avanzata. Sostenibile economicamente.
8. Raccomandazione

Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli, l'eco-doppler è l'esame più indicato per la diagnosi di emangiomatosi epatica.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2-**
	--
Si raccomanda lo screening ecografico epatico principalmente nei pazienti con cinque o più lesioni cutanee, mentre nei casi con meno di cinque lesioni l'ecografia epatica routinaria non è indicata in assenza di segni clinici suggestivi.	**Raccomandazione forte a favore – Livello di evidenza 2+**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati
☐ Evidenze prospettiche multicentriche con buona accuratezza diagnostica
☐ Coerenza tra studi
☐ Beneficio clinico superiore ai potenziali rischi
☐ Elevata fattibilità e sostenibilità
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno.
☐ Studi prospettici randomizzati sullo screening sistematico vs selettivo
☐ Standardizzazione dei cut-off Doppler (PSV)
☐ Follow-up a lungo termine su outcome cardiovascolari

Giudizio ponderato
Quesito 4: Nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangioma cutaneo di grandi dimensioni (P) quali esami diagnostici (I/C) sono accurati per identificare la presenza di eventuali complicanze (O)?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello complessivo aggiornato: 2+
Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letterature 1 studio osservazionale retrospettivo e 2 case report che hanno riportato l'importanza dell'imaging ecografico per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomi congeniti cutanei ed epatico. In particolare Waelti identifica il pattern ecografico "venous like" associato al rischio di scompenso cardiaco e i pattern "venous like" e "venous ectasia" associati a rischio di sanguinamento.	3
	2018_Pediatr Radiol_Waelti
	2017_Interv Neuroradiol_Shah
	2018_BMJ Case Report_Lewis
	4
	2018_J Pediatr_Iacobas
	Nuovi studi
Per rispondere al Quesito 4 sono stati identificati:	Rutten, Studio retrospettivo monocentrico
1 studio osservazionale retrospettivo singolo centro (Rutten 2023)	Livello di evidenza: 2+
1 studio retrospettivo su case series prenatale (Liao 2023)	Liao M, 2023 Studio retrospettivo
1 studio retrospettivo osservazionale su bambini trattati con propranololo (Borjesson 2021)	Livello di evidenza: 3
1 case report + review letteratura (Li 2024)	Borjesson, 2021 Studio retrospettivo osservazionale
2 case report precedenti (Shah 2017, Lewis 2018)	Livello di evidenza: 2-
1 linea guida basata su consenso esperto (Iacobas 2018)	Li Z, 2024 Case report
--	Livello di evidenza: 3–4
☐ Evidenze moderate (2+, 2-, 3)	
☐ Studi retrospettivi e case series predominanti	
☐ Presenza di coerenza tra pattern ecografici e rischio clinico	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	

Tutti gli studi concordano sull'utilità dell'eco-color-Doppler per identificare complicanze cardiovascolari e sanguinamento.	
Borjesson 2021 e Rutten 2023 forniscono evidenze complementari su accuratezza e sensibilità Doppler.	
Li 2024 e Liao 2023 supportano monitoraggio e intervento precoce, anche in casi aneddotici o prenatalmente.	
Elevata coerenza tra gli studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali	
--	

☐ Popolazione inclusa: bambini con emangiomi epatici diffusi, emangiomi cutanei di grandi dimensioni, IH localizzati o perioculari, feti con emangiomi diagnosticati prenatalmente
☐ Outcome rilevanti: complicanze cardiovascolari, sanguinamento, scompenso cardiaco, regressione con trattamento
☐ Popolazione target pienamente rappresentata
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No
--
Non emergono evidenze di bias sistematico
Piccola numerosità in alcuni studi (case report, serie di 20 feti)
Studi retrospettivi dominano la letteratura, ma risultati coerenti
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Stabilire un attento monitoraggio e/o trattamento delle lesioni a rischio imaging di complicanze.
--
☐ Identificazione precoce di fattori di rischio per complicanze gravi
☐ Possibilità di stratificazione e trattamento tempestivo
☐ Supporto decisionale per terapia (propranololo)
☐ Applicabilità sia postnatale che prenatale
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Complicanze (sanguinamento, ulcerazione o scompenso cardiaco)
--
☐ Sovrastima del rischio in mani inesperte
☐ Ansia familiare da monitoraggio intensivo
☐ Nessun danno diretto dall'esame ecografico
Bilancio complessivo: chiaramente favorevole
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.
--
☐ Non invasivo, ampiamente disponibile
☐ Ridotto impatto sulla qualità di vita
☐ Accettabilità alta per pazienti e famiglie
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?

Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Fattibile
--
☐ Applicabile in centri pediatrici nazionali
☐ Richiede ecografo e operatore esperto
☐ Economicamente sostenibile

8. Raccomandazione	
L'eco-color-Doppler epatico è indicato come metodica di imaging di scelta per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangioma cutaneo di grandi dimensioni.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**
	--
Si raccomanda inoltre:	**Raccomandazione forte a favore – Livello di evidenza 2+**
• l'uso mirato dell'eco-Doppler per valutare fattori di rischio quali elevata velocità sistolica arteriosa, volume tumorale e dilatazione della vena epatica, che sono associati a complicanze cardiovascolari;	
• il monitoraggio ecografico prenatale nei casi di emangiomi cutanei diagnosticati prima della nascita, per identificare tempestivamente possibili complicanze fetali;	
• il supporto decisionale fornito dall'eco-Doppler nella gestione del trattamento con propranololo, anche in forme atipiche o senza manifestazioni cutanee, dato il suo ruolo nel valutare l'attività vascolare e la fase proliferativa. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+)	

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
☐ Coerenza tra studi osservazionali e case series
☐ Elevato beneficio clinico rispetto ai rischi trascurabili
☐ Supporto alla gestione clinica, stratificazione del rischio e guida alla terapia
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno
--
☐ Studi prospettici multicentrici con numeri maggiori
☐ Standardizzazione criteri Doppler predittivi
☐ Follow-up longitudinale su outcome clinici e trattamento
☐ Validazione monitoraggio prenatale e postnatale

Giudizio ponderato	
Nuovo quesito IMAGING TUMORI VASCOLARI: Nei lattanti con sospetto emangioma epatico (solitario o multiplo) all'ecografia, l'integrazione con mezzo di contrasto (CEUS) può fornire un'accuratezza diagnostica sufficiente da non ricorrere alla risonanza magnetica (RM)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
L'evidenza disponibile si basa principalmente sul pictorial essay / review illustrativa di Esposito F et al., 2023	4 (linee guida narrative / review illustrativa).

Lo studio descrive pattern ecografici e radiologici degli emangiomi epatici pediatrici, fornendo indicazioni diagnostiche e supporto alla gestione clinica.	
Limitazioni metodologiche: non è uno studio comparativo, non include confronto diretto CEUS vs RM, numero di pazienti non specificato.	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Essendo una review illustrativa, non ci sono risultati quantitativi o conflitti; le indicazioni sono coerenti con la letteratura clinica sul riconoscimento dei pattern ecografici.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
☐ Sì, il lavoro riguarda bambini con emangiomi epatici e descrive pattern ecografici utili per la diagnosi.
☐ Non fornisce dati comparativi sull'accuratezza CEUS vs RM, quindi l'evidenza è indiretta.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile; essendo una review illustrativa, non sono riportati conflitti di interesse o finanziamenti.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
☐ CEUS potrebbe ridurre la necessità di RM nei lattanti, evitando sedazione, tempi lunghi di esame e esposizione a mezzi di contrasto più invasivi.
☐ Supporta un inquadramento diagnostico rapido e non invasivo.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
☐ Limitati; CEUS richiede competenza operatoria specifica.
☐ Possibile mancata identificazione di caratteristiche complesse se l'esame non è eseguito correttamente.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
☐ Accettabile per bambini e famiglie: esame rapido, non invasivo, senza sedazione o radiazioni.
☐ Miglior comfort rispetto a RM convenzionale.
7. Fattibilità

L’intervento è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
☐ Applicabile nei centri pediatrici con disponibilità di CEUS e operatori esperti.
☐ La diffusione nazionale richiede formazione specifica in imaging pediatrico con mezzo di contrasto.

8. Raccomandazione	
CEUS può essere indicato come metodo aggiuntivo per valutare emangiomi epatici nei lattanti, ma non sostituisce completamente la RM, in assenza di evidenze comparative dirette.	**Punto di Buona Pratica Clinica (GPP)**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione:
Gli effetti desiderati (diagnosi rapida, non invasiva, riduzione sedazione RM) superano gli effetti indesiderati, ma la raccomandazione rimane GPP per la limitata evidenza diretta.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
☐ Studi prospettici comparativi CEUS vs RM in lattanti con emangiomi epatici.
☐ Valutazione dell’accuratezza diagnostica di CEUS, specificità e sensibilità rispetto a RM.
☐ Analisi dei casi complessi o lesioni multiple per definire limiti del CEUS.

Giudizio ponderato	
Quesito 5: Nei bambini con emangioma cutaneo infantile segmentario (P) quale esame diagnostico (I/C) è accurato per evidenziare localizzazioni profonde e/o eventuali anomalie malformative associate (O)?	
Parte A: Qualità dell’evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c’è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
	Livello complessivo aggiornato: 2+
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 5 sono stati individuati in letteratura 2 studi osservazionali retrospettivi, 1 review non sistematica (narrativa) e 1 case report con review della letteratura con riferimento ad emangiomi della regione orbitaria e parotidea e alle forme sindromiche (PHACEs e LUMBAR/SACRAL). Anche se l’ecografia è l’esame di prima istanza, la RM è la più informativa per valutare il coinvolgimento profondo	3 2017_Int J Pediatr Otorhinolaryngol_Weber 2019_Orbit_Albanese 2019_Actas Dermosifiliogr_Subiabre-Ferrer
	4
Per rispondere al Quesito 5 sono stati individuati:	2018_An Bras Dermatol_Rotter
2 studi retrospettivi osservazionali su grandi coorti o analisi radiologiche (Wisniewski 2024, Proisy 2021)	Bardo, 2024 Linee guida basate su revisione sistematica e GRADE
1 case series (Lamotte 2023)	
1 linea guida basata su revisione sistematica e consenso esperto (Bardo 2024)	Livello di evidenza: 4
	Wisniewski, 2024 Studio retrospettivo
Studi precedenti: Weber 2017, Albanese 2019, Subiabre-Ferrer 2019, Rotter 2018	Livello di evidenza: 2-

	Lamotte M, 2023 Case series
Valutazione complessiva	Livello di evidenza: 3
Evidenze aggiornate rafforzano l'importanza della RM per identificare localizzazioni profonde e anomalie associate, soprattutto in contesto sindromico (PHACES).	Proisy M, 2021 Studio retrospettivo osservazionale di coorte
Studi retrospettivi di buona numerosità + linee guida supportano la raccomandazione clinica.	Livello di evidenza: 2+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati.
--
☐ Tutti gli studi concordano: la RM è superiore all'ecografia per valutare lesioni profonde e malformazioni associate.
☐ Evidenze recenti su PHACES mostrano rischi significativi di complicanze neurologiche e cardiovascolari, confermando la necessità di imaging completo.
☐ Nessun risultato in conflitto.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target
--
☐ Popolazione: bambini con emangioma cutaneo infantile segmentario, incluso volto/collo, orbita e regioni sindromiche
☐ Outcome rilevanti: coinvolgimento profondo, anomalie malformative associate, complicanze neurologiche, cardiovascolari e ENT
☐ Risultati pienamente applicabili alla pratica clinica
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
--
☐ Piccolo rischio derivante da case series o linee guida di revisione (Bardo 2024)
☐ Studi multicentrici e coorti più grandi (Proisy, Wisniewski) mitigano il rischio
Complessivamente, bias di pubblicazione non significativo
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Corretto management degli emangiomi cutanei a localizzazione profonda e delle forme sindromiche
--
☐ Identificazione precoce di anomalie profonde e sindromiche
☐ Migliore pianificazione terapeutica e follow-up multidisciplinare

☐ Riduzione del rischio di complicanze neurologiche e cardiovascolari

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Ritardo diagnostico.
--
☐ Sedazione/anestesia necessaria per RM pediatrica
☐ Costo della RM
☐ Nessun danno diretto legato all'esame
Bilancio complessivo: chiaramente favorevole
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Anche se il principale svantaggio della RM è il costo e la necessità di un'anestesia, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.
--
☐ Esame generalmente accettato dai pazienti/famiglie
☐ Miglioramento della gestione clinica
☐ Impatto minimo rispetto al beneficio diagnostico
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Fattibile anche se non sempre ampiamente disponibile nell'intero contesto nazionale
--
☐ Attuabile in centri pediatrici dotati di RM
☐ Richiede personale esperto e follow-up multidisciplinare
☐ Implementabile a livello nazionale nei principali centri
8. Raccomandazione

La RM rimane la metodica di imaging di scelta per valutare localizzazioni profonde e identificare eventuali anomalie associate nei bambini con emangioma cutaneo infantile, in particolare per emangiomi segmentali del volto, del collo o nei casi a rischio di sindrome PHACES.	**Raccomandazione forte a favore – Livello di evidenza 2+**

Si raccomanda inoltre:
• il follow-up multidisciplinare per i pazienti con anomalie cerebrovascolari o segmentali facciali/collo, in quanto queste lesioni sono associate a rischio di complicanze neurologiche, cardiovascolari e ENT;
• l'integrazione con eco-color-Doppler come metodica complementare per valutare l'attività vascolare e supportare la stratificazione del rischio;
• attenzione particolare ai fattori predittivi di complicanze (tortuosità vascolare, ipoplasia, anomalie cerebrovascolari), per guidare decisioni cliniche e monitoraggio.
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati

__
Evidenze recenti confermano utilità diagnostica e prevenzione complicanze
Benefici superano ampiamente i potenziali rischi (sedazione/costo)
Supporto clinico e linee guida ACR rafforzano la forza della raccomandazione
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno
☐ Studi prospettici multicentrici su RM vs ecografia per lesioni segmentarie
☐ Standardizzazione protocolli RM e follow-up multidisciplinare
☐ Valutazione a lungo termine di outcome neurologici, cardiovascolari e ENT
☐ Validazione di algoritmi di stratificazione rischio PHACES/LUMBAR

Giudizio ponderato	
Quesito 6. Nei pazienti con diagnosi clinica incerta di tumore vascolare (P), quali indagini radiologiche sono necessarie (I/C) per la diagnosi differenziale con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello complessivo di evidenza 3
Per rispondere al Quesito 6 sono stati individuati: 1 review non sistematica (narrativa), 1 pictorial essay e 3 studi osservazionali retrospettivi.	3
	2019_J Vasc Surg Venous Lymphat Disord_Ding
L'eco-color-Doppler è la metodica di prima scelta, in particolare per le lesioni superficiali, per ampia disponibilità, bassi costi, assenza di radiazioni ionizzanti e di sedazione per i bambini. In particolare, Tomà riporta la diagnosi differenziale delle lesioni dei tessuti molli in funzione dei pattern ecografici.	2019_JCAT_Saito
	2018_J AAPOS_Kralik
La RM, per i potenziali rischi legati alla sedazione/anestesia generale e quelli emergenti per l'accumulo di mezzi di contrasto, è la metodica di seconda scelta, da eseguire in caso di esame ecografico non diagnostico.	4
	2019_Radiol Med_Tomà
In particolare Kralik e Saito sottolineano l'utilità in RM delle sequenze in diffusione per la diagnosi differenziale tra emangiomi infantili e tumori maligni dei tessuti molli nei pazienti pediatrici.	2020_Can Assoc Radiol J_Zaltsberg
	Marcelin – Studio retrospettivo
	Livello di evidenza: 2-
	Ding – Studio retrospettivo radiomico
	Livello di evidenza: 2-
Per rispondere al Quesito 6 sono stati individuati:	Sarioglu – Studio
3 studi retrospettivi di accuratezza diagnostica (Marcelin 2024, Ding 2022, Sarioglu 2020)	Livello di evidenza: 2-
	Li – Case series
1 case series (Li 2020)	Livello di evidenza: 3
3 review narrative/pictorial essays (Wang 2022, Green 2020, Bardo 2024)	Bardo – Linee guida basate su revisione sistematica (ACR, GRADE)
Valutazione complessiva	Livello di evidenza: 4
Eco-color-Doppler: metodica di prima scelta per lesioni superficiali, rapido e non invasivo	Wang MX e Green JR – Review narrative illustrative
RM (con o senza mezzo di contrasto): metodica di seconda scelta, utile in casi complessi o profondi	Livello di evidenza: 4
Analisi avanzate (texture MRI, radiomica) mostrano potenziale per migliorare la diagnosi differenziale, ma necessitano ulteriori validazioni	

Livello complessivo di evidenza: 3 (grazie a studi retrospettivi e linee guida consolidate)	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
--	
☐ Gli studi concordano sull'approccio graduale: prima Doppler, poi RM se necessario	
☐ Le analisi radiomiche e texture MRI supportano la RM ma confermano la necessità di conferma istologica nei casi complessi	
☐ Nessun conflitto rilevante	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target	
☐ Popolazione: bambini e adolescenti con sospetto tumore vascolare o diagnosi clinica incerta	
☐ Interventi: eco-color-Doppler, RM, analisi avanzate di imaging	
☐ Outcome: differenziazione tra tumori vascolari e malformazioni, guida decisionale clinica	
☐ Tutti gli studi pertinenti alla pratica pediatrica	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
--	
☐ Non valutabile	
☐ Studi multicentrici, linee guida e review narrative mitigano rischio complessivo	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Il beneficio della raccomandazione è di offrire la diagnosi radiologica differenziale per i casi clinicamente sospetti e/o incerti.	
--	
☐ Diagnosi differenziale accurata tra tumori vascolari e malformazioni dei tessuti molli	
☐ Possibilità di scegliere il trattamento corretto	
☐ Riduzione di procedure invasive non necessarie	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Diagnosi errata/Ritardo diagnostico/Errato management	
--	
☐ Diagnosi incompleta senza conferma istologica (sovrapposizione RM-malformazioni)	

□ Necessità di sedazione per RM nei bambini piccoli
□ Possibile esposizione a mezzo di contrasto
Bilancio complessivo: benefici superiori ai rischi
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Impatto significativo sul paziente
--
□ Eco-color-Doppler: non invasivo, ben tollerato
□ RM: può richiedere sedazione, ma giustificata dai vantaggi diagnostici
□ Analisi radiomiche e texture MRI: strumenti complementari con impatto minimo diretto sui pazienti, utile per decisioni cliniche
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Fattibile
--
□ Eco-color-Doppler: disponibile in tutti i centri pediatrici
□ RM: disponibile in centri con RM pediatrica e personale qualificato
□ Analisi radiomiche e texture MRI: attualmente centrata in centri specializzati, potenziale diffusione futura
8. Raccomandazione

L'eco-color-Doppler e la RM sono indicati come metodiche imaging necessarie per la diagnosi differenziale dei tumori vascolari con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli	**raccomandazione forte a favore – Livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Gli studi analizzati consentono di formulare una raccomandazione forte a favore dell'intervento proposto perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati
--
Evidenze coerenti confermano l'efficacia combinata di Doppler e RM
Benefici diagnostici superano chiaramente rischi e costi
Approccio graduale (prima Doppler, poi RM) ottimizza sicurezza ed efficacia
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno
--
Studi prospettici multicentrici su sensibilità e specificità Doppler vs RM
Standardizzazione di protocolli RM avanzati (texture, radiomica, contrasto)
Valutazione di outcome clinici a lungo termine e gestione terapeutica
Analisi costo-efficacia delle tecniche avanzate nella pratica pediatrica

Giudizio ponderato	
Quesito 7. Nei pazienti con sospetto tumore vascolare (P), sono indicati l'esame istologico (I) o esami di imaging (C) ai fini diagnostici (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Limitatamente alle lesioni vascolari a sede mammaria in una casistica retrospettiva di 27 pazienti c'è la necessità di ricorrere all'esame istologico non essendo i dati clinici e per immagini dirimenti tra lesioni benigne e maligne.	3 Mantilla, Jose G.; Koenigsberg, Tova; Reig, Beatriu; Shapiro, Nella; Villanueva-Siles, Esperanza; Fineberg, Susan- Core Biopsy of Vascular Neoplasms of the Breast Pathologic Features, Imaging, and Clinical Findings The American journal of surgical pathology 2016; 10(49): 1424-1434
In uno studio retrospettivo su 15 pazienti con lesione renale l'imaging preoperatorio non sembra essere in grado di differenziare con certezza gli emangiomi renali da tumori renali maligni.	3 Sternberg, Itay A.; Katz, Benjamin F.; Baldinger, Lauren; Mano, Roy; Paz, Gal E. Keren; Bernstein, Melanie; Akin, Oguz; Russo, Paul; Karlo, Christoph- Can renal hemangiomas be diagnosed preoperatively? - Isr Med Assoc J 2015: 17(3): 157-160
In pazienti con noduli polmonari l'esame istologico/immunocitochimico con orceina, CD31 e citocheratina permette di differenziare l'emagioma capillare solitario dal carcinoma polmonare in fase precoce con maggiore accuratezza rispetto alla TAC.	Hsieh, Min-Shu; Lee, Yi-Hsuan; Lin, Mong-Wei; Chen, Jin-Shing - Solitary pulmonary capillary hemangioma: An under-recognized pulmonary lesion mimicking early lung cancer on computed tomography images. - Lung Cancer 2018: 124: 227-232
Raccomandata tripla valutazione (clinica, radiologica e patologica) per diagnosi accurata nelle lesioni speniche. La splenectomia è indicata a scopo diagnostico e terapeutico in tutti i pazienti.	3 Brian Lee Juin Hsien, Vishal Girishchandra Shelat - Spleen angiosarcoma: a world review Expert Rev Gastroenterol Hepatol2021 Oct;15(10):1115-1141. doi: 10.1080/17474124.2021.1945920. Epub 2021 Jul 22.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
La risonanza magnetica o altri esami di imaging non sembrano poter sostituire l'esame istologico nella diagnostica dei tumori vascolari rispetto a neoplasie di altra natura, riccamente vascolarizzate.	
Solamente negli emangiomi atipici vertebrali la risonanza magnetica sembra rivestire un ruolo significativo.	
La splenectomia è proposta, assieme alle indagini cliniche e radiologiche, a scopo sia diagnostico, sia terapeutico per i casi di angiosarcoma splenico.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Non applicabile.	

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Rischio di invasività per l'esame istologico a fronte della certezza diagnostica rispetto ad esami di imaging.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Sanguinamento in sede di biopsia.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Limitati e non segnalati negli articoli esaminati.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
In Centri attrezzati per le differenti sedi di prelievo con istologi esperti nel settore.
8. Raccomandazione

L'esame istologico rappresenta un utile ausilio alla clinica e alle indagini di imaging per differenziare le lesioni vascolari benigne dalle lesioni maligne.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La raccomandazione appare debole perché deriva da studi retrospettivi su casistiche limitate.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Necessità di studi prospettici su casistiche più numerose con confronto diretto tra le differenti indagini diagnostiche.

Giudizio ponderato
Quesito 8. Nei pazienti da sottoporre ad esame istologico per sospetto di tumore vascolare (P), quali colorazioni istochimiche/immunocitochimiche sono necessarie (I/C) ai fini diagnostici (O)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza

Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
La determinazione immunocitochimica per FOSB è specifica e sensibile per la diagnosi istologica dell'emangioma epitelioide e del emangioendotelioma pseudomiogenico, ed è pertanto utile per la diagnosi differenziale con entità istologicamente simili (il nodulo angiomatoso epitelioide cutaneo, emengioendotelioma epitelioide, l'angiosarcoma, l'angiosarcoma epitelioide ed il sarcoma epitelioide).	2- Shintaro Sugita, Hiroshi Hirano, Noriaki Kikuchi, Terufumi Kubo, Hiroko Asanuma, Tomoyuki Aoyama, Makoto Emori and Tadashi Hasegawa - Diagnostic utility of FOSB immunohistochemistry in pseudomyogenic hemangioendothelioma and its histological mimics- Sugita et al. Diagnostic Pathology (2016) 11:75 2- Yin P. Hung, Christopher D.M. Fletcher and Jason L. Hornick- FOSB is a Useful Diagnostic Marker for Pseudomyogenic Hemangioendothelioma Am J Surg Pathol 2017;41:596–606 2- Ana Ortins-Pina, Mar Llamas-Velasco, Sara Turpin, Luís Soares-de-Almeida, Paulo Filipe, Heinz Kutzner - FOSB immunoreactivity in endothelia of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) - J Cutan Pathol. 2018;45:395–402.
La determinazione immunocitochimica per Myc è molto specifica e poco sensibile per la diagnosi istologica degli angosarcomi secondari della mammella ed è associata a prognosi infausta (Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression). Gli angosarcomi de novo ad alto grado hanno una espressione immunocitochimica di Myc maggiore rispetto a quelli di basso grado (MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: practical considerations based on a single institutional experience)	2- C. Fraga-Guedes1, S. Andre, M. G. Mastropasqua, E. Botteri, A. Toesca, R. M. Rocha, N. Peradze, N. Rotmensz, G. Viale3, P. Veronesi, H. Gobbi- Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression- Breast Cancer Res Treat (2015) 151:131–140 2- Aaron M. Udager, Martin K. Ishikawa, David R. Lucas, Jonathan B. Mchugh And Rajiv M. Patel- MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: practical considerations based on a single institutional experience)- Pathology (December 2016) 48(7), pp. 697–704
La determinazione immunocitochimica per CAMTA1 è altamente specifica e sensibile per la diagnosi istologica di emangioendotelioma epitelioide.	3 Leona A. Doyle, Christopher D.M. Fletcher, and Jason L. Hornick, - Nuclear Expression of CAMTA1 Distinguishes Epithelioid Hemangioendothelioma From Histologic Mimics - Am J Surg Pathol 2016; 40:94–102
All'elenco degli emangiomi si aggiunge una nuova entità caratterizzata clinicamente da placche poichilodermiche ed istologicamente da una proliferazione vascolare "a banda" nel derma superficiale.	3 Kristina Semkova, Richard Carr, Mark Grainger, Ruth Green, Areti Makrygeorgou, Luisa Motta, John Newsham, Caroline Owen, Joanne Sillars, Saleem Taibjee and Eduardo Calonje - Poikilodermatous plaque-like hemangioma: Case series of a newly defined entity - J Am Acad Dermatol 2019;81:1257-70
La determinazione immunocitochimica per GLUT-1 è importante per la diagnosi di emangiomi infantili del cavo orale	3 An update of 77 cases diagnosed as oral hemangiomas based on GLUT-1 Positivity
La positività per CAMTA1 impiegando la tecnica di ibridazione in situ (FISH) è utile per la diagnosi di emangioendotelioma epitelioide epatico.	Gunjangeet Kaur, Suvradeep Mitra, Adarsh Barwady, Debajyoti Chatterjee, Treshita Deyz, Divya Khoslaz,

	Uma N. Saikia, Lileshwar Kamanx, Usha Duttaf, Ajay Duseja, Ashim Das- Clinical, Histopathological, and Immunophenotypic Spectrum of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Eight Years' Data of a Tertiary Care Center from North India- J CLIN EXP HEPATOL 2025;15:102429
Il PRAME riveste un ruolo importante nella diagnostica differenziale tra angiosarcomi della mammella post-radiazione rispetto alle lesioni vascolari benigne o atipiche.	Haley N. Corbin, Azfar Neyaz, Terri E. Jones, Beth Z. Clark, Jing Yu, Jeffrey L. Fine, Ivy John, Rohit Bhargava -PRAME immunohistochemistry distinguishes breast secondary angiosarcoma from benign and atypical vascular lesions of the breast-Am J Clin Pathol. 2025 Oct 4;164(4):600-607. doi: 10.1093/ajcp/aqaf084.

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Miglioramento dell'accuratezza diagnostica.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Assenza di danni al paziente.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Non applicabile
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?

Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
In generale fattibili in tutti le Strutture di Anatomia Patologica.

8. Raccomandazione	
Si raccomandano indagini immunocitochimiche per definire la diagnosi dei tumori vascolari. Il marcatore GLUT-1 è di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede. Gli anticorpi FASD, il MYC e CAMTA1 sono utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico, dell'angiosarcoma (in particolare post-radioterapia) e dell'emangioendotelioma epitelioide. Il marcatore PRAME appare utile per la diagnosi differenziale tra angiosarcoma e lesioni vascolari atipiche/tumori vascolari benigni della mammella.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-** **Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+)**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Studi prospettici su casistiche su più casi.

Quesito 9. Quali sono le indicazioni al trattamento sistemico con propranololo nei pazienti affetti da EI?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 9 sono state analizzate:	
Un lavoro di metanalisi e revisione sistematica che ha riguardato 124 pazienti con emangioma infantile laringeo, in terapia con propranololo, con l'obiettivo di valutare la sicurezza, l'efficacia, i protocolli di somministrazione e i potenziali effetti indesiderati del propranololo nella gestione degli emangiomi infantili delle vie aeree nei bambini.	2++ Herberger L, Gilliam S, Hosseini M, Bishara P, Farsi S, Eckard P, Hunter C, Richter GT. Assessing the effectiveness of propranolol in treating pediatric airway hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2025 Nov;198:112576.
Una review retrospettiva che ha osservato 10 pazienti di età uguale o superiore a 11 anni con emangioma infantile mammario, descrivendone il quadro clinico, la gestione e gli esiti a lungo termine.	3 Labow BI, Alshamekh SA, Carlberg VM, Zacur JL, Uihlein LC, Mulliken JB, Liang MG. Infantile Hemangioma of the Breast: Long-Term Assessment of Outcomes. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2024 Jan 8;12(1):e5506.
Uno studio osservazionale di coorte retrospettivo, su 24 pazienti, per valutare l'efficacia e la sicurezza del propranololo per via orale nel trattamento degli emangiomi infantili degli annessi oculari.	3 Malvindi S, Sammarco E, Elefante A, Lanni V, Cicala D, Esposito F, Picardi C, Iuliano A, Cohen D, Mariniello G, D'Aponte A, Costagliola C, Briganti F, Strianese D. Real-life efficacy and safety of oral propranolol for ocular adnexal infantile hemangiomas: observational cohort study. Front Ophthalmol (Lausanne). 2025 May 5;5:1493171.

Uno studio osservazionale su due casi di lattanti con emangioma infantile della regione testa-collo, con coinvolgimento funzionale (occhio) e in un caso ulcerazione, che sono stati trattati con successo con propranololo per via orale.	
	3
Uno studio retrospettivo osservazionale monocentrico (case series) su 27 lattanti con emangioma infantile perioculare, con potenziale rischio funzionale visivo (ambliopia, astigmatismo, occlusione dell'asse visivo), per valutare l'efficacia del trattamento con propranololo su questo specifico tipo di emangioma infantile.	Kreshanti P, Putri NT, Martin VJ, Sukasah CL. The effectiveness of oral propranolol for infantile hemangioma on the head and neck region: A case series. Int J Surg Case Rep. 2021 Jul;84:106120.
	3
Uno studio osservazionale retrospettivo, non randomizzato e senza gruppo di controllo, che compara l'efficacia del trattamento con propranololo su lattanti affetti da emangioma infantile considerato clinicamente significativo (50 con sede tiroidea e 1513 in altre sedi).	Bejjanki KM, Akhtar K, Gupta AP, Kaliki S. Effect of Oral Propranolol on Periocular Infantile Capillary Hemangioma: Outcomes Based on Extent of Involvement. Middle East Afr J Ophthalmol. 2021 Apr 30;28(1):6-10.
	3
Uno studio osservazionale retrospettivo, serie di casi clinici, senza randomizzazione e gruppo di controllo, su 35 neonati e lattanti affetti da emangioma infantile della regione periorbitale, che valuta l'efficacia del trattamento con propranololo in termini di regressione clinica e di tollerabilità del trattamento.	Wang L, Li S, Gao Q, Lv R, Xu G, Li X, Bi J, Huo R. Oral propranolol therapy in parotid hemangiomas: A retrospective comparison with other infantile hemangiomas. Head Neck. 2021 May;43(5):1553-1562.
	3
Uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico, che confronta 15 pazienti con emangioma infantile della ghiandola parotide, di cui 14 trattati con propranololo, per valuatare l'efficacia del trattamento, il tasso di recidiva alla sospensione del trattamento, la tollerabilità e la sicurezza del trattamento.	Sun LM, Xu Y, Xu MN, Wang M, Su Y, Yuan SM. Diagnosis and treatment of periorbital infantile hemangiomas: Case series and literature review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020 Sep;136:110157.
	3
Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list.	Harris J, Phillips JD. Evaluating the Clinical Outcomes of Parotid Hemangiomas in the Pediatric Patient Population. Ear Nose Throat J. 2021 Jun;100(5):NP242-NP245.

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Sì sono coerenti
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si, sono rilevanti e prendono in considerazione popolazioni target rappresentate da pazienti pediatrici con emangiomi infantili localizzati in particolari sedi anatomiche (vie aree, regione mammaria, regione oculare e perioculare, distretto testa-collo e regione parotidea).
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il trattamento con propranololo permette di ottenere benefici in termini di riduzione delle dimensioni dell'emangioma infantile, miglioramento del colore e dello spessore. Il rapporto rischio/beneficio risulta favorevole.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il trattamento con propranololo potrebbe comportare l'insorgenza degli effetti collaterali noti del farmaco (irritabilità, estremità fredde, bradicardia, insorgenza sintomatologia respiratoria, ipoglicemia).
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Si, l'impatto è accettabile.
Non ci sono comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Si, l'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale.
8. Raccomandazione

L'indicazione al trattamento è limitata agli emangiomi infantili a rischio di vita (scompenso cardiaco ad alta portata o ostruzione/compressione delle vie respiratorie), a rischio di danno funzionale (vista, nutrizione, udito e manualità), di danno estetico rilevante e/o permanente e agli emangiomi infantili ulcerati che non rispondono ai trattamenti topici standard.	**Raccomandazione forte a favore, Livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Gli effetti desiderati superano chiaramente i rischi dell'assunzione del farmaco.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno.

Giudizio ponderato

Quesito 10. Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze (P) Nel trattamento di prima linea, il propranololo orale (I) ha dimostrato maggior efficacia e sicurezza(O) rispetto ai corticosteroidi orali (C)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 10 sono stati individuati in letteratura una metanalisi e un trial clinico randomizzato che descrivevano pazienti con EI e che hanno riportato i seguenti risultati:	1++
La metanalisi di Yang mostra che il propranololo orale è superiore ad ogni altro trattamento per gli EI e può essere utilizzato come terapia di prima linea ad un dosaggio di 2 mg/kg/die. Sono inclusi anche trial non randomizzati e studi di coorte data la limitatezza del campione. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la	Hao Yang, Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies, World Journal of Pediatrics (2019) 15:546–558,
checklist per revisioni sistematiche e metanalisi, con i seguenti risultati: alta qualità ++	1+
Il TCR di Kim mostra che il propranololo non è inferiore allo steroide nell'effetto terapeutico sugli EI. Lo studio non è in doppio cieco. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per studi randomizzati, con i seguenti risultati: qualità accettabile +	Kyu Han Kim, Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma A Randomized Clinical Trial. 2017 JAMA
Nell'aggiornamento 2026 è disponibile un documento di consenso/CPG (Baselga et al., 2025) basato su revisione della letteratura post-2016. Il documento ribadisce che il propranololo orale è la terapia di prima linea nelle forme con indicazione assoluta al trattamento e che i corticosteroidi orali sono indicati solo quando i beta-bloccanti non possono essere somministrati.	2-
	Update of the Spanish Consensus Document on Infantile Hemangioma
	E. Baselga
Per rispondere al quesito 10 è stata identificata una metanalisi comparativa che include 9 studi (RCT e studi osservazionali) e confronta propranololo vs steroidi su efficacia clinica, recidiva, eventi avversi e necessità di chirurgia; i risultati mostrano maggiore efficacia e migliore profilo di sicurezza del propranololo rispetto agli steroidi, pur con limiti dovuti al mix di disegni e possibile eterogeneità clinica.	2-
	You Y, Li Y, Xiao Y, Zhang J. Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis.
La narrative review di Kim sintetizza le opzioni terapeutiche e fornisce indicazioni pratiche su dose/timing e controindicazioni	2+
	Studio 13 Kim JH, et al. 2021
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Si	
La metanalisi comparativa 2021 supporta efficacia e sicurezza superiori del propranololo rispetto agli steroidi; il consenso/CPG 2025 e la review 2021 concordano nel considerare il propranololo prima linea e gli steroidi seconda linea in caso di controindicazioni/resistenza ai beta-bloccanti.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	

Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si
La metanalisi 2021 include EI pediatrici e confronta direttamente propranololo vs steroidi su outcome clinicamente rilevanti. La review 2021 e il consenso 2025 sono pertinenti alla pratica clinica
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No
Il documento di consenso è finanziato (Pierre Fabre)
Per la metanalisi gli autori riportano valutazione del publication bias con funnel plot “sostanzialmente simmetrico” (rischio basso),ma resta possibile bias per numero contenuto di studi e mix RCT/non-RCT.
Parte B: Dall’evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull’impatto clinico potenziale dell’intervento, per es. dimensione dell’effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l’intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il trattameno degli EI con propranololo topica ha dimostrato di non essere inferiore a quello con steroide e di avere una maggiore efficacia e un minore incidenza di complicanze
Il propranololo orale mostra, rispetto agli steroidi orali, maggiore efficacia complessiva e minore incidenza di eventi avversi/complicanze nella metanalisi comparativa 2021, con riduzione anche del ricorso alla chirurgia; consenso 2025 e review 2021 confermano il propranololo come prima linea.
Quale danno potrebbe causare l’intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessuno
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l’intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull’efficacia dell’intervento?
Si
L’intervento è generalmente accettabile per famiglie e pazienti se accompagnato da counselling strutturato.
7. Fattibilità
L’intervento è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Si
Il propranololo orale è attuabile nel contesto nazionale con un percorso standardizzato (selezione clinica, counselling, monitoraggio; dose tipica 2–3 mg/kg/die e timing di inizio suggerito nella finestra di maggiore risposta). Nei casi complessi/alto rischio è appropriata gestione in centri con esperienza.

8. Raccomandazione	
Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze il propranololo orale è il trattamento di prima linea poiché ha dimostrato maggior efficacia e sicurezza rispetto ai corticosteroidi orali	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++**
I corticosteroidi orali rappresentano un'opzione alternativa nei casi di controindicazione, intolleranza o mancata risposta ai beta-bloccanti.	**Raccomandazione invariata**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
Il trattamento degli EI con propranololo ha dimostrato di avere efficacia superiore a quello con steroide e una minore incidenza di complicanze. Gli effetti collaterali sono noti ma controllabili e transitori.	
La letteratura disponibile indica un beneficio clinico rilevante del propranololo nel controllo degli EI a rischio di complicanze, con profilo di sicurezza complessivamente favorevole e prevedibile. Il documento di consenso 2025 e la review del 2021 confermano il propranololo come prima scelta e collocano i corticosteroidi sistemici come opzione in caso di controindicazioni al propanolo o impossibilità alla sua somministrazione.	
La meta-analisi comparativa 2021 mostra un chiaro beneficio del propranololo rispetto agli steroidi in efficacia e sicurezza e una riduzione della necessità di chirurgia.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Sono necessari ulteriori studi randomizzati su larga scala.	

Giudizio ponderato	
Quesito 11. Per ridurre il rischio di complicanze (O) nel neonato/lattante con emangioma infantile (P) è indicata l'educazione dei genitori alla conoscenza della storia naturale degli EI e l'educazione terapeutica per la gestione domiciliare dell'eventuale terapia con propranololo (I)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 11 sono state analizzate le linee guida americane, che affermano che l'educazione terapeutica dei genitori aumenta l'aderenza alla terapia e migliora la gestione domiciliare.	4
L'educazione dovrebbe comprendere spiegazioni sulla patologia e la sua storia naturale, le potenziali complicanze e la sua evoluzione. Qualora si renda necessaria una terapia, lo specialista dovrebbe educare i genitori sul farmaco, il dosaggio, i possibili eventi avversi e la durata attesa del trattamento, anche servendosi dell'ausilio di un foglio informativo.	Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475
Le evidenze sono state valutate mediante l'AGREE Reporting Checklist 2016 per le linee guida con i seguenti risultati: concordanza delle evidenze in merito alla necessità di educare i genitori dei pazienti affetti da EI.	
	3
Nell'aggiornamento degli ultimi 5 anni è stato trovato un solo studio rispondente al quesito (Tan X et al. 2025).	Tan X, Liu Z, Li H, Xia J, Niu C, Liu X, Liang X, Wang H. Knowledge, attitudes, and practices on hemangioma among parents of infantile hemangioma patients in South China. Sci Rep. 2025 May 2;15(1):15350.
Questo studio ha esaminato le conoscenze, gli atteggiamenti e le pratiche dei genitori di pazienti affetti da emangioma infantile nella Cina meridionale attraverso un'indagine trasversale condotta da novembre 2023 a marzo 2024. È stato somministrato un questionario strutturato a 51. L'analisi dell'effetto diretto ha indicato che il numero di consultazioni e la presenza di anomalie vascolari congenite o disturbi metabolici hanno influenzato positivamente la conoscenza dei genitori. Le conoscenze hanno influenzato in modo significativo gli atteggiamenti, mentre sia gli	

atteggiamenti che le condizioni congenite hanno influenzato le pratiche. I risultati evidenziano la necessità di interventi educativi mirati per migliorare la comprensione e l'impegno dei genitori nella gestione efficace dell'IH con conseguente riduzione dei rischi di complicanze.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
L'evidenza analizzata è concorde anche con il parere degli esperti.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Non ci sono danni nell'attuazione di strategie di educazione, ma solo benefici nel ridurre la cattiva gestione del farmaco a casa con conseguente riduzione ei rischi legati all'uso del propranololo a domicilio
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessuno.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è accettabile per i genitori e i pazienti, anzi migliora la gestione domiciliare, riducendo gli accessi ambulatoriali o ospedalieri.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Si, in centri di riferimento.
8. Raccomandazione

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna

Quesito 12: Nei pazienti per i quali è indicato il propranololo sistemico (P) è necessario effettuare indagini preliminari (I) o è consigliabile iniziare direttamente il farmaco (C) per ridurre il rischio di complicanze legate al farmaco?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 12 sono state analizzate:	
Uno studio di coorte retrospettivo che ha valutato 207 pazienti con emangioma infantile trattati con propranololo, analizzando l'età di inizio della terapia (prima o dopo i 70 giorni di vita), valutando l'efficiacia del trattamento.	2++ Zhang K, Qiu T, Zhou J, Gong X, Zhang Z, Xiang S, Ji Y. Timing of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma. BMC Pediatr. 2025 Sep 24;25(1):684.
Una revisione retrospettiva su 806 pazienti trattati con propranololo che ha confrontato la necessità di visita cardiologica prima e dopo l'introduzione di una check list di screening dei pazienti, evidenziando come, con un adeguato screening, fosse possibile ridurre il numero di pazienti che necessitavano della visita.	2- Champaloux EP, Epstein S, Bull C, Vernon MM, Meyer S, Lutsky E, Wang X, Ganti S, Gupta D, Perkins JA, Dahl JP. Reducing Routine Cardiology Evaluation Prior to Initiating Propranolol for Infantile Hemangiomas. Otolaryngol Head Neck Surg. 2025 Nov;173(5):1291-1296.
Uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico che ha valutato 336 neonati e lattanti con emangioma infantile di popolazione asiatica, trattati con propranololo sistemico, con trattamento avviato in ospedale, previo monitoraggio dei parametri, dimostrando la sicurezza del trattamento e la necessità di una valutazione preliminare prima del suo inizio.	3 Yu L, Wei L, Xu Z, Zhang B, Han X, Sun Y, Liu Y, Wang C, Qiu L, Xiu B, He R, Li L, Ma L. Safety assessment of propranolol for infantile hemangioma: a study in an Asian population. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022 Feb;15(2):237-242.
Uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico su 333 neonati e lattanti con emangioma infantile candidati a trattamento sistemico con propranololo, che ha valutato l'utilità clinica dello screening ECG, e di eventuale ecocardiogramma in caso di anomalie ECG ed in casi selezionati, prima dell'inizio della terapia.. I risultati suggeriscono che le indagini preliminari possano essere riservate a pazienti selezionati sulla base della valutazione clinica.	3 Phillips JD, Merrill T, Gardner JR, Thomas Collins R 2nd, Sanchez J, Johnson AB, Eble BK, Hartzell LD, Kincannon JM, Richter GT. Clinical Significance of Screening Electrocardiograms for the Administration of Propranolol for Problematic Infantile Hemangiomas. Int J Pediatr. 2021 Feb 23;2021:6657796.
Uno studio osservazionale retrospettivo comparativo su 54 lattanti con emangioma infantile in trattamento sistemico con propranololo orale (39 gruppo A: 2 mg/kg/die ; 15 gruppo B: 3 mg/kg/die) iniziato dopo valutazione clinica standard, a dose di 2 mg/kg/die (3	2+ Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 or 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. Pediatr Int. 2020 Jun;62(6):751-753.

somministrazioni) oppure 3 mg/kg/die (2 somministrazioni), valutandone efficacia e sicurezza.	
Uno studio di coorte retrospettivo multicentrico su 783 bambini con emangioma infantile in trattamento con propranololo orale sottoposti a monitoraggio prolungato dei parametri vitali, valutandone l'utilità, che risulta raramente significativa.	2+
	Püttgen KB, Hansen LM, Lauren C, Stefanko N, Mathes E, Olsen GM, Tollefson MM, Adams D, Baselga E, Chamlin S, Corey K, Frascari FF, Frieden IJ, Galligan ER, Gupta D, Haggstrom A, Horii K, Hornik CP, Klajn J, Liberman L, Mancini A, Mannschreck D, McGinness A, McCuaig C, Newell B, Nguyen H, Nopper A, Oyesanya T, Powell J, Reynolds M, Rios M, Siegel DH, Ward K, Garzon MC, Frommelt P, Drolet BA. Limited utility of repeated vital sign monitoring during initiation of oral propranolol for complicated infantile hemangioma. J Am Acad Dermatol. 2021 Aug;85(2):345-352.
Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list.	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Sì, sono coerenti nelle conclusioni.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Sì, sono rilevanti per la popolazione target. La presenza di comorbidità o alterazioni all'esame ECG di base viene in alcuni casi presa in considerazione, evidenziando la necessità di approfondimenti in questa specifica sottopopolazione.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
L'esecuzione di indagini preliminari, in particolar modo di ECG e monitoraggio dei parametri, può indurre beneficio, in particolar modo in una popolazione selezionata, che presenta fattori di rischio.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessuno, se usato correttamente.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Sì, completamente accettabile.
7. Fattibilità

L’intervento è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attuabile in tutti i centri.
8. Raccomandazione

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Non vi sono effetti indesiderati per i pazienti nell’esecuzione di esami di screening preliminari, ma la raccomandazione rimane debole, in quanto, la maggior parte degli studi li considera necessari solo in pazienti selezionati, con fattori di rischio.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna.

Giudizio ponderato
Quesito 13: Nei pazienti per i quali è indicato il propranololo sistemico (P) è consigliabile iniziare il trattamento il prima possibile (I) o è necessario attendere che il bambino abbia raggiunto le 5 settimane di età corretta (C) per avere il miglior rapporto rischio/beneficio (O)?
Parte A: Qualità dell’evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c’è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
È stato identificato uno studio osservazionale retrospettivo che valuta l’efficacia del trattamento precoce con propranololo negli EI (Giachetti et al., 2023). Lo studio include 138 pazienti trattati con propranololo orale e analizza la relazione tra età di inizio del trattamento e outcome clinici, valutando miglioramento morfologico, risoluzione completa della lesione e miglioramento funzionale.	2+ Studio 21 Giachetti A et al., 2023
È stata identificata un’analisi dei dati del trial clinico randomizzato fase 2–3 (Léauté-Labrèze et al) sul propranololo nel trattamento degli EI. L’analisi valuta l’associazione tra età di inizio del trattamento e successo terapeutico. I risultati mostrano che l’inizio della terapia con propranololo 3 mg/kg/die prima delle 10 settimane di età è associato ad un tasso di successo più elevato (86%) rispetto all’inizio successivo (circa 60%)	2+ Studio 22 Léauté-Labrèze C. et al., 2023
È stato identificato uno studio retrospettivo descrittivo (Tan et al.) condotto su 79 pazienti con EI trattati con propranololo orale. L’età media di inizio del trattamento	

era 7,7 settimane. Il 44,3% dei pazienti ha mostrato un miglioramento >75% e il 29,1% un miglioramento tra 50–75%. Lo studio evidenzia che i pazienti trattati più precocemente presentano una risposta clinica più significativa rispetto a quelli trattati più tardivamente	3 Tan JMC, et al. 2021

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Lo studio suggerisce che l'inizio precoce del trattamento con propranololo sia associato a migliori risultati clinici in termini di risoluzione completa della lesione e miglioramento estetico e funzionale
Lo studio indica che l'inizio precoce del trattamento con propranololo è associato a una maggiore probabilità di successo terapeutico.
Lo studio suggerisce che un inizio più precoce del trattamento con propranololo è associato a una migliore risposta clinica negli emangiomi infantili
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Lo studio risulta direttamente rilevante per la popolazione target del quesito. Tuttavia, non confronta direttamente l'inizio del trattamento prima o dopo le 5 settimane di età corretta, ma valuta l'effetto dell'inizio della terapia in relazione a soglie temporali più ampie (in particolare prima o dopo i 3 mesi di vita)
Lo studio include lattanti con EI che richiedono terapia sistemica, trattati con propranololo orale. Tuttavia, non confronta direttamente l'inizio del trattamento prima o dopo 5 settimane di età corretta, ma identifica una soglia di 10 settimane.
Lo studio risulta pertinente alla popolazione target ma, tuttavia, non confronta direttamente l'inizio della terapia prima o dopo le 5 settimane di età corretta.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Lo studio presenta possibili fonti di bias legate al disegno retrospettivo
Possibili bias legati all'analisi post-hoc dei dati del trial e tutti i pz avevano iniziato la terapia dopo 10 settimane di vita come criterio di inclusione nel trial
Possibili bias legati allo studio retrospettivo.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

L’inizio precoce del trattamento con propranololo sembra associarsi a un miglior outcome clinico nei bambini con EI che richiedono terapia sistemica.
Quale danno potrebbe causare l’intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Danni noti del trattamento con propanololo
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l’intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull’efficacia dell’intervento?
I familiari erano soddisfatti dai risultati
7. Fattibilità
L’intervento è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L’avvio precoce del propranololo è attuabile nel contesto clinico nazionale, purché vi sia una valutazione specialistica appropriata e un percorso standardizzato di inquadramento e monitoraggio
8. Raccomandazione

Nei pazienti con EI per i quali è indicato il propranololo sistemico, è consigliabile iniziare il trattamento il più precocemente possibile	**Raccomandazione debole, a favore**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La raccomandazione è formulata in termini deboli perché lo studio disponibile supporta il beneficio dell’inizio precoce del propranololo, ma deriva da un disegno retrospettivo osservazionale e non confronta direttamente la soglia delle 5 settimane di età corretta indicata nel quesito.
La raccomandazione è debole perché deriva da un’analisi post-hoc di dati di trial clinico e non da uno studio disegnato specificamente per confrontare diverse soglie temporali di inizio del trattamento.
La raccomandazione è debole perché deriva da uno studio retrospettivo osservazionale e non confronta direttamente le diverse soglie di età di inizio del trattamento previste dal quesito.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sono necessari studi prospettici che confrontino direttamente diverse tempistiche di inizio del propranololo, in particolare rispetto alla soglia delle 5 settimane di età corretta.

Giudizio ponderato
Quesito 14: I pazienti che devono iniziare il propranololo (P) devono effettuare un test di tollerabilità sotto monitoraggio in una struttura sanitaria (I) o possono iniziare direttamente il trattamento a domicilio (O) per ridurre il rischio di effetti collaterali.
Parte A: Qualità dell’evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c’è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza

Rypka K, Bellefeuille G, Wendland Z, Paiewonsky B, Freese R, Maguiness S, Nicholson C. Oral propranolol and its impact on vital signs in hospitalized pediatric patients for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatr Dermatol. 2025 Mar-Apr;42(2):245-250. doi: 10.1111/pde.15740. Epub 2025 Feb 18. PMID: 39963769; PMCID: PMC11950798.	2+ (vedi significato dei livelli nella tabella sotto, intitolata "livelli di evidenza")
Johansen ML, Mahendran G, Lawley LP. Is prolonged monitoring necessary? An updated approach to infantile hemangioma treatment with oral propranolol. Pediatr Dermatol. 2021 Jul;38(4):800-805. doi: 10.1111/pde.14651. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115417.	
Per l'aggiornamento del 2025 sono stati considerati due studi retrospettivi, entrambi concordano nella minore necessità di monitoraggio ospedaliero nella somministrazione di propranololo.	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
I due studi analizzati mostrano un elevato grado di coerenza nelle loro conclusioni riguardo alla sicurezza dell'inizio della terapia con propranololo orale nei pazienti pediatrici con emangioma infantile.
Entrambi gli studi valutano l'impatto del propranololo sui parametri vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa e glicemia) durante la fase iniziale del trattamento e concordano sul fatto che, sebbene si possano osservare riduzioni statisticamente significative della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, tali variazioni rimangono generalmente entro i limiti fisiologici per l'età e raramente hanno rilevanza clinica. Inoltre, nessuno dei due studi riporta un'incidenza significativa di eventi avversi gravi, come ipoglicemia sintomatica, bradicardia o ipotensione clinicamente rilevanti durante il monitoraggio iniziale.Entrambi gli articoli suggeriscono che il monitoraggio ospedaliero prolungato durante l'inizio della terapia potrebbe non essere sempre necessario, soprattutto nei pazienti a basso rischio. Gli autori evidenziano che la pratica tradizionale di ricovero per l'avvio del trattamento potrebbe essere più prudenziale che realmente necessaria nella maggior parte dei casi.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono ampiamente rilevanti per la popolazione target, costituita da lattanti con emangioma infantile che iniziano il trattamento con propranololo orale.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Gli studi mostrano che le variazioni osservate dopo la prima dose (riduzione di frequenza cardiaca e pressione arteriosa) sono di entità limitata e raramente associate a sintomi clinici rilevanti, questo suggerisce che, nei pazienti a basso rischio, l'inizio della terapia può essere gestito anche in ambito ambulatoriale, con adeguato monitoraggio iniziale. Questo comprende una valutazione clinica preliminare (anamnesi, eventuali comorbidità, peso ed età del lattante), la somministrazione dopo il pasto, per ridurre il rischio di ipoglicemia, il monitoraggio dei parametri vitali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) nelle prime ore dopo la dose iniziale e l'educazione dei genitori sui possibili effetti avversi e sui segni di allarme (ipoglicemia, difficoltà respiratorie, letargia).

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessuno se vengono adottate adeguate precauzioni e monitoraggio iniziale.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
La possibilità di effettuare la prima somministrazione in ambito ambulatoriale nei pazienti a basso rischio può ridurre sia lo stress associato al ricovero che i costi e l'impatto logistico per la famiglia.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile in tutto il contesto nazionale.

8. Raccomandazione	
Nei lattanti con emangioma infantile candidati a terapia sistemica con propranololo, la somministrazione della prima dose potrebbe essere indicata in regime ambulatoriale, purché venga effettuata un'adeguata selezione clinica del paziente e siano adottate appropriate misure di monitoraggio. La prima dose dovrebbe essere somministrata dopo alimentazione e dovrebbe essere previsto il monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa prima della somministrazione e nelle due ore successive.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+**
Nei pazienti a maggior rischio (ad esempio lattanti con età corretta <5 settimane, prematurità, basso peso, comorbidità cardiovascolari o respiratorie, o sospetta/nota sindrome PHACE), l'avvio della terapia potrebbe essere indicato in ambiente ospedaliero o in regime di ricovero	

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Nei lattanti con emangioma infantile candidati a terapia sistemica con propranololo, la somministrazione della prima dose potrebbe essere indicata in regime ambulatoriale, purché venga effettuata un'adeguata preselezione sulla base di dati clinici e anamnestici. La somministrazione dovrebbe avvenire dopo alimentazione, deve essere previsto monitoraggio di frequenza cardiaca e pressione arteriosa prima della dose e nelle 2 ore successive. Nei pazienti a maggior rischio (<5 settimane di età corretta, prematuri, di basso peso, con comorbidità cardio-respiratorie o con sospetta o nota sindrome PHACE) potrebbe essere indicato l'avvio in ambiente ospedaliero/in regime di ricovero.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sono necessari maggiori studi prospettici per identificare con maggiore precisione quali caratteristiche cliniche (età corretta, peso, prematurità, comorbidità, caratteristiche dell'emangioma) rendano più appropriato l'avvio ambulatoriale rispetto a quello ospedaliero. Ulteriori studi potrebbero valutare l'effettiva utilità di indagini preliminari come ECG, ecocardiogramma o monitoraggio glicemico routinario prima dell'inizio del propranololo.

Giudizio ponderato
Quesito 15: Per garantire maggior sicurezza nei lattanti con emangioma infantile e ad elevato rischio di complicanze da propranololo, in caso di età corretta <2 mesi, di peso <2kg, con comorbidità, o con genitori di basso livello socio-culturale, è opportuno avviare il trattamento in regime di degenza ordinaria o di ricovero diurno?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):85-94. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28089471.	4
Su R, Qian H, Hu C, Li W, Li J, Wu B, Gu Y, Zhang T, Wu Y, Qian Y, Lu H. Oral propranolol for the treatment of hemangiomas in high-risk infants: safety and cost analysis of outpatient-initiated therapy. Front Med (Lausanne). 2024 Sep 13;11:1439449. doi: 10.3389/fmed.2024.1439449. PMID: 39346938; PMCID: PMC11437523.	2+ (vedi significato dei livelli nella tabella sotto, intitolata "livelli di evidenza")
La review di Léauté-Labrèze et al. indica che l'avvio del trattamento con propranololo dovrebbe essere effettuato in una struttura adeguatamente equipaggiata per la gestione immediata di eventuali eventi avversi (ad esempio bradicardia o ipoglicemia). Il ricovero è raccomandato nei lattanti a maggior rischio, in particolare in caso di età corretta <2 mesi, peso <2 kg, presenza di comorbidità cardiovascolari, respiratorie o metaboliche, oppure in presenza di un contesto socio-familiare che non garantisca un adeguato monitoraggio domiciliare.	
Uno studio osservazionale comparativo più recente (Su et al., 2024) ha valutato la sicurezza dell'avvio ambulatoriale della terapia con propranololo in lattanti con emangioma infantile ad alto rischio. Lo studio includeva 84 pazienti (41 trattati ambulatorialmente e 43 ricoverati) e ha evidenziato che l'inizio del trattamento in regime ambulatoriale con incremento graduale del dosaggio può essere sicuro in pazienti selezionati e consente una significativa riduzione dei costi sanitari. Tuttavia, gli autori sottolineano l'importanza di una accurata selezione dei pazienti e della disponibilità di un adeguato monitoraggio.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi disponibili suggeriscono che l'avvio della terapia con propranololo può essere effettuato in diversi setting assistenziali, ma concordano sull'importanza di identificare i pazienti a maggior rischio di eventi avversi. In questi casi il ricovero consente un monitoraggio clinico più stretto nelle fasi iniziali della terapia.	
Lo studio osservazionale recente suggerisce che l'avvio ambulatoriale può essere sicuro in pazienti selezionati, ma non contraddice la necessità di un approccio più prudente nei lattanti ad alto rischio.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Si, includono lattanti con emangioma infantile ad alto rischio, simili alla popolazione oggetto del quesito.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
No.	

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
L'avvio ambulatoriale è significativamente meno costoso rispetto al ricovero e meno impattante sulle famiglie.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il ricovero comporta svantaggi sia a livello organizzativo, sia psicologico sulle famiglie, determina inoltre un aumento dei costi sanitari.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Per i pazienti e le famiglie, il trattamento ambulatoriale è generalmente più accettabile perché riduce l'impatto sulla vita familiare, evita l'ospedalizzazione, riduce i costi.
Tuttavia, nei lattanti più fragili il ricovero può essere percepito come una maggiore garanzia di sicurezza.
La presenza di genitori con basso livello socioculturale può inoltre rendere più difficile il corretto monitoraggio domiciliare e l'aderenza alle indicazioni terapeutiche.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'avvio del trattamento in regime ambulatoriale è generalmente fattibile nei centri con esperienza nella gestione degli emangiomi infantili, mentre l'avvio della terapia in regime di ricovero può essere preferibile nei lattanti più piccoli, nei pazienti con comorbidità e nei contesti in cui il monitoraggio domiciliare è difficile.
Dal punto di vista organizzativo, il ricovero è facilmente attuabile nei centri ospedalieri pediatrici, ma può comportare maggiori costi e utilizzo di risorse.
8. Raccomandazione
Nei lattanti con emangioma infantile candidati a terapia sistemica con propranololo, l'avvio del trattamento in regime di ricovero ordinario o di ricovero diurno potrebbe essere indicato nei pazienti ad elevato rischio di complicanze (età corretta <2 mesi, peso <2 kg, presenza di comorbidità cardiovascolari, respiratorie o metaboliche, contesto socio-familiare che non garantisca un adeguato monitoraggio domiciliare). **Raccomandazione debole a favore . Livello di evidenza 2+**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Le evidenze disponibili sono principalmente osservazionali.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sono necessari ulteriori studi per confrontare in modo diretto l'avvio ambulatoriale con il ricovero nei lattanti ad alto rischio, identificare con maggiore precisione i criteri di selezione dei pazienti candidabili al trattamento ambulatoriale, valutare gli outcome clinici a lungo termine e sviluppare protocolli standardizzati di monitoraggio.

Giudizio ponderato	
Quesito 16. Per il trattamento di un emangioma infantile (P), quale dosaggio di propranololo orale (I/C) è efficace?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 16 sono stati analizzati, una review della letteratura che riporta l'efficacia di una dose di 2-3 mg/kg/die, per una media di 6 mesi di terapia con una risposta del 96-98% con regressione completa o quasi completa nel 60% dei casi. A questi dosaggi è efficace anche per gli EI ostruttivi delle vie aree e per quelli ulcerati.	4 Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. Lancet. 2017;390(10089):85-94. doi:10.1016/S0140-6736(16)00645-0
Uno studio di coorte ha valutato che la dose terapeutica mediana efficace era di 2 mg/kg/die anche nei pazienti al di sotto delle 5 settimane di età e al di sopra dei 5 mesi.	2+ El Hachem, Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5 weeks and after 5 months of age: an Italian multicenter experience. 2017, Italian Journal of Pediatrics
Un trial clinico randomizzato di non inferiorità ha dimostrato una non inferiorità del propranololo rispetto allo steroide al dosaggio di 2mg/kg/die.	1+ Kyu Han Kim, Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma A Randomized Clinical Trial. 2017 JAMA 16 pg
Una review sistematica della letteratura ha dimostrato che il propranololo al dosaggio di 3 mg/kg/die rispetto al placebo migliora la clearance e la mediana del volume valutati dal clinico a 24 settimane.	1++ M. Novoa, Interventions for infantile haemangiomas of the skin: abridged Cochrane systematic review and GRADE assessments, 2019, British Journal of Dermatology, 7 pg
Una metanalisi che ha dimostrato come il propranololo orale sia superiore agli altri trattamenti nel migliorare la risposta degli EI ad un dosaggio di 2mg/kg/die.	1++ Hao Yang, Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies, World Journal of Pediatrics (2019) 15:546–558
Le linee guida americane che raccomandano una dose tra 2-3 mg/kg/die in caso non sussistano comorbidità o eventi avversi che necessitino di un dosaggio inferiore (S. PHACE, disturbi del sonno)	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475
La qualità dell'evidenze è stata valutata tramite le Checklist per studi di coorte, per studi randomizzati controllati, per revisioni sistematiche e metanalisi e l'AGREE Reporting Checklist 2016 per le linee guida, con i seguenti risultati: concordanza sul dosaggio di propranololo orale.	2+ Studio 27 CY Huang et al.
Per rispondere al quesito 16 è stato identificato uno studio di coorte retrospettivo monocentrico di Huang che confronta due regimi di dose iniziale di propranololo: avvio a 1 mg/kg/die vs avvio diretto a 2 mg/kg/die (accelerated initiation). Outcome principali: eventi avversi riferiti dai genitori, ipotensione (criteri PALS) e bradicardia (<1° percentile per età) dopo inizio terapia. Campione: 244 pazienti (123 avvio 1 mg/kg/die; 121 avvio 2 mg/kg/die).	
La qualità dell'evidenze è stata valutata tramite le Checklist per studi di coorte, con valutazione dello studio: accettabile	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Tutti gli studi sono concordi nel stabilire che il dosaggio terapeutico migliore per gli EI sia tra i 2-3 mg/kg/die
lo studio non valuta quale dose è efficace in termini di outcome di risposta globale dell'emangioma, ma fornisce evidenza coerente sul fatto che iniziare direttamente a 2 mg/kg/die non aumenta significativamente gli eventi avversi rispetto a iniziare a 1 mg/kg/die
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si tratta di studi di buona qualità, metanalisi, linee guida e revisioni sistematiche.
Si, con rilevanza diretta per la pratica clinica in pazienti pediatrici con EI in setting ambulatoriale. Lo studio però risponde soprattutto alla componente "dose iniziale/titolazione" (1 vs 2 mg/kg/die), più che alla domanda "dose efficace" in termini di endpoint di efficacia. È valutata piuttosto la tollerabilità e la sicurezza con l'avvio a 2 mg rispetto a 1mg.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No
Rischio di bias principalmente legato a: disegno retrospettivo, scelta non randomizzata della dose iniziale
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Questi studi confermano l'efficacia del propranololo per gli EI ad alto rischio, rispetto a tutti gli altri trattamenti
Lo studio supporta la fattibilità e sicurezza di un avvio accelerato direttamente a 2 mg/kg/die, potenzialmente riducendo il burden di visite e fasi di titolazione rispetto all'avvio a 1 mg/kg/die con incremento successivo. Non è emersa differenza significativa nell'incidenza complessiva di eventi avversi tra 1 e 2 mg/kg/die
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
A 2 mg non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi rispetto ai trattamenti con dosaggi più bassi. Alcuni eventi avversi si sono riscontrati a dosi maggiori di 2mg/kg/die.
Eventi avversi potenziali includono ipoglicemia, bradicardia, ipotensione, sintomi respiratori e disturbi del sonno. Nel campione: nessun evento sintomatico durante l'inizio in ambulatorio; un caso di bradicardia asintomatica; 4 pazienti (1,6%) hanno interrotto per episodi di ipoglicemia sintomatica registrati in cartella ma non viene spiegato se la somministrazione del farmaco non era appropriata (ad es. se il farmaco è stato comunque somministrato a digiuno o in corso di diarrea….), né è segnalato a distanza di quanto giorni dal trattamento è comparso l'episodio di ipoglicemia.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è accettabile considerando l'efficacia a fronte di scarsi, transitori e controllabili effetti collaterali.
L'avvio accelerato a 2 mg/kg/die può ridurre accessi e tempi di titolazione, con potenziale miglioramento dell'esperienza familiare. È fondamentale counselling su alimentazione e gestione di malattia intercorrente per ridurre rischio di ipoglicemia.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile nei centri prescrittori, presenti sull'intero territorio nazionale.

8. Raccomandazioni	
Il dosaggio efficace di propranololo orale per il trattamento di un emangioma infantile è tra 2-3 mg/Kg/die	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
Lo studio include un numero elevato di pazienti (n=244) e confronta direttamente due strategie di dose iniziale (1 vs 2 mg/kg/die) mostrando assenza di incremento significativo di eventi avversi con avvio a 2 mg/kg/die; tuttavia, essendo retrospettivo e non randomizzato, con possibili confondimenti e outcome in parte riferiti dai caregiver, la certezza complessiva è moderata	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuna	
Sono necessari studi prospettici/randomizzati che confrontino strategie di titolazione (avvio 1 vs 2 mg/kg/die) valutando non solo safety ma anche outcome di efficacia (risposta clinica standardizzata, tempo alla risposta, recidive) e definendo quali sottogruppi (età/peso/comorbidità) beneficiano maggiormente di avvio accelerato	

Giudizio ponderato	
Quesito 17: I pazienti in trattamento con propranololo (P) devono seguire un protocollo di follow up periodico (I) o possono effettuare direttamente un controllo alla fine del trattamento o in caso di insorgenza di effetti collaterali (C) per ottenere una migliore efficacia, tollerabilità e sicurezza per il paziente (O).	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Baselga E, Bernabeu-Wittel J, Betlloch Mas I, Campos Domínguez M, Carrasco Sanz A, Del Boz J, de Lucas Laguna R, Del Pozo Losada J, Hernández Martín A, Jiménez Montañés L, López Gutiérrez JC, Martín-Santiago A, Redondo P, Torrelo Fernández A, Vicente Villa A. [Translated article] Update of the Spanish Consensus Document on Infantile Hemangioma. Actas Dermosifiliogr. 2025 Sep;116(8):T837-T848. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2025.06.017. Epub 2025 Jun 24. PMID: 40570952.	4 (vedi significato dei livelli nella tabella sotto, intitolata "livelli di evidenza")

Le indicazioni sul follow-up derivano dal consenso di esperti.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Una sola consensus.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Si, la popolazione include pazienti con emangioma infantile trattato con propranololo.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
No.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
L'adozione di un protocollo di follow-up periodico durante il trattamento con propranololo consente di monitorare la risposta clinica dell'emangioma, identificare precocemente eventuali effetti avversi, adattare la terapia in base alla risposta del paziente, migliorare la sicurezza complessiva del trattamento, prevenire le complicanze e la progressione della lesione.	
Le evidenze suggeriscono che il monitoraggio regolare è particolarmente importante durante la fase proliferativa della malattia.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Il follow-up periodico comporta un maggiore utilizzo di risorse sanitarie e l'aumento del numero di visite cliniche per pazienti e familiari.	
6. Impatto sui pazienti	
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?	
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).	
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Il monitoraggio periodico è ben accettato da pazienti e familiari, soprattutto quando viene spiegata la sua utilità nel garantire sicurezza e efficacia del trattamento. Il follow-up consente inoltre di rassicurare i genitori, migliorare l'aderenza alla terapia, identificare precocemente eventuali problemi clinici.	
7. Fattibilità	
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?	
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?	
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Il follow-up periodico è fattibile nella maggior parte dei contesti sanitari, poiché richiede principalmente visite cliniche di controllo e monitoraggio dei parametri vitali. In alcuni contesti può essere supportato anche da strumenti di telemedicina, che consentono valutazioni a distanza, riduzione degli accessi in ospedale e monitoraggio più rapido di eventuali complicanze.	

8. Raccomandazione	
È raccomandato un monitoraggio clinico periodico durante il trattamento con propranololo, generalmente con visite mensili presso il centro di riferimento, finalizzate alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali e alla valutazione dell'evoluzione clinica dell'emangioma. La visita dovrebbe includere valutazione clinica, documentazione fotografica della lesione, controllo del peso e misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.	**(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)**
Ad ogni visita di controllo è raccomandato indagare la presenza di sintomi respiratori, quali tosse, sibili o stridore.	**(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)**
È raccomandato il controllo della glicemia in caso di comparsa di sintomi suggestivi di ipoglicemia, quali sudorazione anomala, irritabilità o malessere.	**(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)**
La comparsa di malessere associato a vomito, diarrea o riduzione dell'assunzione alimentare deve indurre alla sospensione temporanea del trattamento.	**(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)**
È indicato eseguire ECG e valutazione cardiologica in caso di frequenza cardiaca <70 bpm (<80 bpm nei neonati) o in presenza di auscultazione sospetta, storia di aritmia, cardiopatia o storia materna di connettivopatia.	**(Raccomandazione forte a favore . Livello di evidenza 4)**
In caso di procedure diagnostiche o terapeutiche che richiedano digiuno, è indicata la somministrazione di soluzione glucosata per via endovenosa al fine di evitare la sospensione della terapia.	**(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)**
Il trattamento con propranololo non richiede modifiche del calendario vaccinale.	
La durata del trattamento dovrebbe essere di almeno 6 mesi o fino al compimento di un anno di età. In caso di recidiva è possibile considerare un nuovo ciclo terapeutico.	**(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)**
(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)	
La sospensione del trattamento non richiede necessariamente una riduzione graduale del dosaggio.	
(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 4)	
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
Il follow-up periodico è supportato da linee guida e documenti di consenso clinico, oltre che da evidenze sulla sicurezza del trattamento con propranololo. Il bilancio tra benefici e potenziali svantaggi è favorevole al monitoraggio regolare.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Sono necessari ulteriori studi per definire la frequenza ottimale del follow-up durante il trattamento con propranololo, valutare l'efficacia di protocolli di telemonitoraggio, identificare strategie di monitoraggio specifiche per sottogruppi di pazienti ad alto rischio.	

Giudizio ponderato
Quesito 18. Per il trattamento di un emangioma infantile (P) garantisce maggior efficacia e sicurezza (O) la somministrazione insieme o dopo i pasti (I/C)
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 18 sono state analizzate una review della letteratura e le linee guida americane, che sono concordi nell'affermare che il propranololo orale dovrebbe essere somministrato insieme o dopo il pasto. La somministrazione dovrebbe essere sospesa in caso di diminuito apporto orale, digiuno, vomito, in caso di malattia o prima di un'anestesia generale, per ridurre il rischio di ipoglicemia. I genitori devono inoltre essere informati che l'ipoglicemia insorge più frequentemente dopo più di 8 ore di digiuno.	4
	Léauté-Labrèze C. et al, Infantile haemangioma. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):85-94
	4
	Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical
	Practice Guideline for the Management of Infantile
	Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475
Nell'aggiornamento 2026 è disponibile un documento di consenso/CPG (Baselga et al., 2025) basato su revisione della letteratura post-2016 il quale raccomanda che il propranololo orale venga sempre somministrato dopo l'alimentazione per ridurre il rischio di ipoglicemia.	4
	Update of the Spanish Consensus
	Document on Infantile Hemangioma
	E. Baselga

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Gli studi sono coerenti con le loro conclusioni.
Non sono disponibili studi comparativi diretti. Il consensus esprime una chiara indicazione pratica a favore della somministrazione dopo i pasti per motivi di sicurezza metabolica, senza riportare dati in conflitto.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi comprendono tutti la popolazione target degli emangiomi infantili ad alto rischio sottoposti a trattamento con propranololo orale.
Il documento è rilevante per i pazienti pediatrici con emangioma infantile trattati con propranololo orale.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Il documento è un consenso di esperti finanziato da industria e basato su revisione non esaustiva della letteratura; pertanto sono possibili bias legati alla selezione delle evidenze.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

L’intervento proposto ha il beneficio di ridurre il rischio di ipoglicemia in corso di terapia con propranololo orale.
L’intervento proposto ha il beneficio di ridurre il rischio di ipoglicemia in corso di terapia con propranololo orale. Il consensus raccomanda infatti la somministrazione dopo l’alimentazione per motivi di sicurezza
Quale danno potrebbe causare l’intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
In caso di somministrazione durante il pasto c’è il rischio che il lattante non completi la poppata e possa andare incontro ad ipoglicemia. In caso di rigurgito non è valutabile la quantità di farmaco assunta.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l’intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull’efficacia dell’intervento?
I benefici di una corretta gestione domiciliare della terapia superano i danni.
7. Fattibilità
L’intervento è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Si, è possibile attuare l’intervento proposto anche a domicilio del paziente.
La raccomandazione di somministrare il propranololo dopo l’alimentazione è facilmente applicabile nella pratica clinica quotidiana.
8. Raccomandazione

Per il trattamento di un emangioma infantile, la somministrazione del propranololo durante o dopo i pasti garantisce maggior sicurezza e efficacia	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Gli studi analizzati consentono di formulare una raccomandazione forte a favore dell’intervento proposto perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno

Giudizio ponderato
Quesito 19. Nei pazienti con emangiomi infantili in cui il propranololo è controindicato, che non rispondono al propranololo orale o che manifestano effetti collaterali (P), per il miglior rapporto efficacia/sicurezza (O), è indicato il corticosteroide per via orale (I).
Parte A: Qualità dell’evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c’è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 19 sono state utilizzate le linee guida americane e una review della letteratura. Gli studi sono concordi nello stabilire che lo steroide per os può essere utilizzato per trattate gli EI nei casi in cui	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical

sussistano delle controindicazioni (asma o comorbidità cardiologiche), non sia ben tollerato o non vi sia una risposta adeguata al propranololo orale.	Practice Guideline for the Management of Infantile
Il dosaggio più frequentemente utilizzato e di 2-3 mg/kg/die, con un trattamento a pieno dosaggio per 4-12 settimane, seguito da una graduale sospensione della terapia a 9-12 mesi di età. Gli steroidi per os si associano a Cushing iatrogeno, infezioni, ritardo di crescita, ipertensione, variazioni dell'umore.	Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475
Il trattamento chirurgico degli EI è raccomandato invece in casi selezionati e preferibilmente non in età infantile, in cui i rischi legati all'anestesia generale, al sanguinamento intraoperatorio e intrinseci all'intervento sono maggiori. Nella maggior parte dei casi, la chirurgia è raccomandata al termine della fase proliferativa. Inoltre, la chirurgia a scopo cosmetico non ha motivo di essere utilizzata precocemente, dal momento in cui la memoria a lungo termine e l'autostima si sviluppano più tardivamente durante l'infanzia, in epoca scolare. L'opzione chirurgica si rende invece necessaria nei casi in cui l'EI sia ulcerato, causi ostruzione o deformità di strutture vitali o coinvolga aree sensibili esteticamente e non si abbiano miglioramenti con la terapia locale, le medicazioni o la terapia per os.	4 Léauté-Labrèze C. et al, Infantile haemangioma. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):85-94

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Gli studi mostrano un grado di coerenza moderato.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si, sono rilevanti perché includono linee guida sulla popolazione target.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
I benefici superano i rischi per questo intervento controllando adeguatamente gli effetti collaterali dello steroide sistemico
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Gli effetti collaterali possono essere numerosi e noti con i corticosteroidi sistemici. E' importante un attento monitoraggio.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è accettabile con adeguato monitoraggio.

7. Fattibilità	
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?	
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?	
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Si, nei centri di riferimento con esperienza nel trattamento di EI non responsivi alla terapia di prima linea	
8. Raccomandazione	
Nei pazienti con emangiomi infantili con controindicazioni al propranololo orale, che non rispondono allo stesso o che manifestano effetti collaterali, è indicato il corticosteroide per via orale per il miglior rapporto efficacia/sicurezza.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
NUOVO QUESTITO ATENOLOLO: in caso di paziente con broncospasmo provocato da propranololo (P) è indicato Atenololo (I) o Cortisone (C) per poter ottenere la regressione dell'EI (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Sono stati analizzati RCT:	1++
Ábarzúa-Araya et al., si tratta di un RCT piccolo (n=23), Ashraf et al., una dimensione campionaria moderata (n=55) e Ji et al. un RCT multicentrico ampio (n=377), ma open-label.	Ábarzúa-Araya, A, CP Navarrete-Dechent, F Heusser, J Retamal, e MS Zegpi-Trueba. «Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study». Journal of the American Academy of Dermatology 70, fasc. 6 (2014): 1045-1049. CN-00993183. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.905;
Abbiamo analizzato poi una serie di studi osservazionali, sia case series, che studi retrospettivi. Tra i bias principali l'assenza di randomizzazione in alcuni e la selezione dei pazienti.	Ashraf, R, R Mahajan, S Handa, et al. «Comparative study to evaluate the effectiveness of atenolol and propranolol in the treatment of infantile haemangiomas». British journal of dermatology 181 (2019): 16. CN-01977564. https://doi.org/10.1111/bjd.17750.
Abbiamo inoltre analizzato alcune revisioni sistematiche e metanalisi, le quali includono al loro interno un numero limitato di RCT sul totale degli studi analizzati.	Chen, Tiffany, Rachana Gudipudi, Shaun A. Nguyen, William Carroll, e Clarice Clemmens. «Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol.» The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology (United States) 132, fasc. 3 (2023): 332–40. https://doi.org/10.1177/00034894221089758;
Gli studi analizzati (RCT e studi comparativi) valutano atenololo vs propranololo (non vs cortisone). Inoltre la popolazione è generica dei lattanti con IH, non è stata selezionata per eventi avversi respiratori.	Ji, Yi, Siyuan Chen, Kaiying Yang, et al. «Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial.» JAMA
Pertanto, anche gli studi osservazionali e revisioni, confermano il ruolo del propranololo come prima linea e	

indicano il cortisone come alternativa storica o in caso di controindicazioni.	Otolaryngology-- Head & Neck Surgery (United States) 147, fasc. 7 (2021): 599–607. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0454;
	Liu, Xiaohan, Xinhua Qu, Jiawei Zheng, e Ling Zhang. «Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis.» PloS One (United States) 10, fasc. 9 (2015):
	Liu, Zhuang, Changhua Wu, Dan Song, et al. «Atenolol vs. Propranolol for the Treatment of Infantile Haemangiomas: A Systematic Review and Meta-Analysis.» Experimental and Therapeutic Medicine (Greece) 20, fasc. 2 (2020): 1644–52. https://doi.org/10.3892/etm.2020.8842.
	Novoa, Monica, Eulalia Baselga, Sandra Beltran, et al. «Interventions for Infantile Haemangiomas of the Skin.» The Cochrane Database of Systematic Reviews (England) 4, fasc. 4 (2018): CD006545. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006545.pub3.
	Pattanshetti, Swapnil Annasaheb, Vidya M. Mahalmani, Phulen Sarma, et al. «Oral Atenolol versus Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis.» Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons (India) 27, fasc. 3 (2022): 279–86. https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_3_21.
	1+
	1-
	2++
	2+
	Baruch, Shoham, Dan Ben Amitai, e Rivka Friedland. «Rebound Growth of Infantile Hemangiomas after Propranolol versus Atenolol Treatment: A Retrospective Study.» Dermatology (Basel, Switzerland) (Switzerland) 240, fasc. 5–6 (2024): 879–84. https://doi.org/10.1159/000542001;
	Dakoutrou, M., A. Alexopoulos, M. Miligkos, E. Georgiadou, C. Kanaka-Gantenbein, e T. Kakourou. «Atenolol Treatment for Severe Infantile Hemangiomas: Comparison with a Propranolol Group of Our Centre.» Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV (England) 33, fasc. 5 (2019): e199–200. https://doi.org/10.1111/jdv.15464.
	Hermans, Mireille M., Corstiaan C. Breugem, Renske Schappin, et al. «Aesthetic Outcome of Propranolol vs Atenolol Treatment of Children with Infantile Haemangioma.» Acta Dermato-Venereologica (Sweden) 102 (ottobre 2022): adv00788. https://doi.org/10.2340/actadv.v102.2021.
	2-
	Bayart, Cheryl B., Joan E. Tamburro, Allison T. Vidimos, Lu Wang, e Alex B. Golden. «Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study.» Pediatric Dermatology (United States) 34, fasc. 4 (2017): 413–21. https://doi.org/10.1111/pde.13177.
	Dakoutrou, M., A. Alexopoulos, M. Miligkos, E. Georgiadou, C. Kanaka-Gantenbein, e T. Kakourou. «Atenolol Treatment for Severe Infantile Hemangiomas: Comparison with a Propranolol Group of Our Centre.» Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV (England) 33, fasc. 5 (2019): e199–200. https://doi.org/10.1111/jdv.15464.

	Graaf, M. de, M. F. Raphael, C. C. Breugem, et al. «Treatment of Infantile Haemangiomas with Atenolol: Comparison with a Historical Propranolol Group.» Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery : JPRAS (Netherlands) 66, fasc. 12 (2013): 1732–40;
	Sharma, Vishal K., Frankie Og Fraulin, Danielle O. Dumestre, Lori Walker, e A. Robertson Harrop. «Beta-Blockers for the Treatment of Problematic Hemangiomas.» The Canadian Journal of Plastic Surgery = Journal Canadien de Chirurgie Plastique (Canada) 21, fasc. 1 (2013): 23–28. https://doi.org/10.1177/229255031302100103.
	3
	Ballona, Rosalia, Jean Zevallos, e Jeanette Núñez. «Clinical Evaluation of Infantile Hemangiomas Treated with Atenolol.» Dermatology Online Journal (United States) 26, fasc. 12 (2020): 13030/qt0xf7g59m.
	Calderón-Castrat, X., F. Velásquez, R. Castro, e R. Ballona. «Oral Atenolol for Infantile Hemangioma: Case Series of 46 Infants.» Actas dermo-sifiliograficas (Spain) 111, fasc. 1 (2020): 59–62. https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.03.015
	4
	Canu, Dorine, Sorilla Mary-Prey, e Christine Leauté-Labreze. «Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas: Tremendous Advances over the Last 15 Years.» Presse Medicale (Paris, France : 1983) (France) 54, fasc. 3 (2025): 104291. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2025.104291;
	Colmant, Caroline, e Julie Powell. «Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update.» Paediatric Drugs (Switzerland) 24, fasc. 1 (2022): 29–43. https://doi.org/10.1007/s40272-021-00477-9;
	Kim, Jason Hs, e Joseph M. Lam. «Paediatrics: How to Manage Infantile Haemangioma.» Drugs in Context (England) 10 (2021). https://doi.org/10.7573/dic.2020-12-6.
	Meza Viteri, Victor, e Ligia Aranibar. «Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma.» Medwave (Chile) 23, fasc. 11 (2023): e2753. https://doi.org/10.5867/medwave.2023.11.2753.
	Satterfield, Kellie R., e Christopher B. Chambers. «Current Treatment and Management of Infantile Hemangiomas.» Survey of Ophthalmology (United States) 64, fasc. 5 (2019): 608–18. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.02.005.
	Sebaratnam, Deshan F., Ana L. Rodríguez Bandera, Li-Chuen F. Wong, e Orli Wargon. «Infantile Hemangioma. Part 2: Management.» Journal of the American Academy of Dermatology (United States) 85, fasc. 6 (2021): 1395–404. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.020.
	Sharma, Apoorva, Manavi Gupta, e Rahul Mahajan. «Infantile Hemangiomas: A Dermatologist's Perspective.» European Journal of Pediatrics (Germany) 183, fasc. 10 (2024): 4159–68. https://doi.org/10.1007/s00431-024-05655-8.
	Shi, Michelle, Orli Wargon, e Artiene Tatian. «Efficacy and Safety of Atenolol vs. Propranolol for Treatment of Infantile Haemangioma: A Narrative Review.» Clinical and Experimental Dermatology (England) 50, fasc. 2 (2025): 331–38. https://doi.org/10.1093/ced/llae401.

	(vedi significato dei livelli nella tabella sotto, intitolata “livelli di evidenza”)
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Per quanto riguarda l’efficacia la maggior parte degli studi riportano una non inferiorità o equivalenza tra la terapia con propranolo e atenololo.	
In alcuni casi il propranololo ha raggiunto una clearance migliore. L’atenolo viene utilizzato ad un dosaggio inferiore e con una minore frequenza, aumentando la compliance. L’atenolo inoltre viene valutato con una minore frequenza di eventi avversi rispetto al propranololo.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione in oggetto, lattanti affetti da IH.	
In termini di efficacia l’atenololo è sovrapponibile al propranololo, il cortisone invece è stato descritto storicamente come efficace, ma inferiore rispetto ai beta-bloccanti. Si tratta pertanto di un confronto indiretto, che però suggerisce una superiorità in termini di efficacia dell’atenololo rispetto al cortisone.	
In termini di sicurezza, il propranololo è associato a broncospasmo, mentre l’atenolo essendo beta1 selettivo ha un minore rischio respiratorio, come dimostrato anche da alcuni studi comparativi. Il cortisone non induce broncospasmo, ma presente un profilo di effetti collaterali sistemici significativi.	
Il PICO identifica una popolazione specifica, ovvero i pazienti con evento avverso respiratorio al propranololo. Tale popolazione però risulta sottorappresentata negli studi. Gli studi mostrano tuttavia un miglior profilo respiratorio per atenololo, anche se mancano dati diretti comparativi per questo sottogruppo.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Esiste un bias di pubblicazione, per la probabile sottorappresentazione di pazienti con eventi avversi e la mancanza di studi diretti su pazienti con avventi avversi al propranololo	
Tuttavia, la presenza di revisioni sistematiche ampie riduce il rischio di bias.	
Parte B: Dall’evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull’impatto clinico potenziale dell’intervento, per es. dimensione dell’effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l’intervento proposto?	
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
I benefici attesi dalla terapia con atenololo (I), sono la regressione degli IH o almeno una risposta clinica sovrapponibile al propranololo (quindi verosimilmente efficace come alternativa quando propranololo non è tollerato). Nel RCT di Ji et al, le risposte a 6 mesi risultano molto simili tra propranololo e atenololo, con differenza piccola e IC compatibili con non inferiorità. Risultati simili anche per l’altro RCT meno numeroso per gli altri studi osservazionali e retrospettivi.	
Viene inoltre evidenziato un possibile vantaggio sul profilo di sicurezza respiratoria, che rappresenta un punto centrale del PICO. Nello studio di Bajart et. al, studio retrospettivo di non-inferiority, i sintomi relativi alle vie respiratorie, compaiono in una quota del gruppo propranololo e non nel gruppo atenololo. Anche nella metanalisi di Pattanshetti et al., viene mostrato un vantaggio di atenolo sugli eventi respiratori di ipereattività bronchiale e broncospasmo. Inoltre, l’incidenza di rebound dopo la sospensione risulta simile tra propranololo e atenololo in una coorte ampia, come nello studio di Baruch et al. Altrettanto si può dire per l’esito estetico a lungo termine, infatti nello studio di Hermans et. al, uno studio cross-sectional su bambini maggiori di 6 anni non emergono differenze nei bambini trattati con l’uno o l’altro farmaco.	

Per quanto riguarda i benefici attesi dalla terapia con cortisone, questo ha rappresentato storicamente un'opzione, in particolare prima dell'avvento dei beta-bloccanti, rendendo gli steroidi un'alternativa di seconda linea alla terapia.
Pertanto, l'atenololo dimostra una non inferiorità rispetto al propranololo, considerando l'inferiorità relativa degli steroidi rispetto ai beta-bloccanti, questo rende plausibile (seppur indirettamente) che atenololo offra maggior probabilità di regressione rispetto agli steroidi in monoterapia.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Anche l'atenololo non è scevro da eventi avversi, anche se nell'RCT di Ji et. al, questi risultano essere nel complesso meno frequenti rispetto alla terapia con propranololo.
Considerando che il PICO riguarda pazienti che hanno già mostrato broncospasmo con un beta-bloccante non selettivo, l'uso di un beta1-selettivo riduce verosimilmente il rischio respiratorio, ma non lo azzera (in particolare in comorbidità respiratorie importanti). La metanalisi supporta un profilo respiratorio migliore.
Inoltre, tutte le revisioni cliniche, anche quelle narrative, segnalano che gli steroidi sistemici comportano effetti collaterali sistemici rilevanti, rendendoli una seconda scelta rispetto ai beta-bloccanti.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Per le famiglie, l'accettabilità è guidata soprattutto dal mantenimento dell'efficacia in termini di regressione visibile e rapida, da un rischio di eventi avversi inferiore o uguale alla terapia con propranololo e dalla praticità del regime terapeutico. Infatti, l'atenololo viene usato in monosomministrazione giornaliera.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attualmente il propranololo è il gold standard e spesso il primo scelto. L'atenololo è un farmaco ampiamente disponibile, ma al momento l'utilizzo per gli IH è off-label. Tuttavia, si tratta di un'alternativa promettente.
La terapia con cortisone sistemico, al contrario è disponibile ovunque, ma richiede gestione degli effetti avversi e follow-up e presenta comunque una minore efficacia rispetto ai beta-bloccanti.
Nella pratica, l'avvio e il monitoraggio della terapia con beta-bloccanti è in carico alla dermatologia pediatrica, centri di riferimento per anomalie vascolari, in caso di eventi avversi i centri di riferimento potranno avviare una terapia alternativa in sicurezza.
8. Raccomandazione

Nei lattanti con emangioma infantile che sviluppano broncospasmo durante terapia sistemica con propranololo, l'atenololo potrebbe essere indicato come alternativa terapeutica sistemica rispetto ai corticosteroidi, quando non vi siano controindicazioni e con adeguato monitoraggio specialistico.	**Raccomandazione debole a favore, GPP**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Raccomandazione debole a favore.
Nei lattanti con emangioma infantile che sviluppano broncospasmo durante la terapia con propranololo, l'atenololo potrebbe essere indicato come alternativa sistemica per ottenere la regressione dell'emangioma, rispetto al cortisone sistemico, quando non vi siano controindicazioni e con monitoraggio specialistico. La raccomandazione è debole, perché ci sono prove convincenti che l'atenololo sia efficace almeno quanto propranololo e con migliore tollerabilità complessiva in particolare per la componente respiratoria, tuttavia per formulare una raccomandazione forte manca un confronto diretto atenololo vs cortisone o uno studio focalizzato sul sottogruppo di pazienti in terapia con propranololo che sviluppano broncospasmo. Le evidenze sono pertanto indirette.

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Potrebbero essere condotti trial randomizzati diretti atenololo vs Corticosteroidi per EI, soprattutto:
in pazienti con controindicazione e/o intolleranza al propranololo (incluso broncospasmo).
Altri studi sono inoltre necessari per definire il dosaggio ottimale di atenololo per massimizzare clearance e minimizzare rischi (esiste infatti un'eterogeneità di dosi negli studi).
Inoltre sarebbero utili studi clinici sulle strategie di "switch" dopo un evento avverso respiratorio, in particolare per stabilire timing, washout, criteri di reintroduzione e monitoraggio.

Giudizio ponderato	
Quesito 20. Nei pazienti con emangioma infantile life-threatening non operabile e resistente o con effetti collaterali importanti da propranololo e cortisone (P), è indicato il trattamento con sirolimus (I) o con vincristina (C) per ottenere il miglior rapporto rischio/beneficio (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 20 sono è stato selezionato un articolo che esamina le esperienze cliniche riportate e le conoscenze meccanicistiche a sostegno dell'uso del sirolimus nella gestione degli IH complessi e propone un protocollo per guidare la selezione dei pazienti, il dosaggio e il monitoraggio. E' stata condotta una ricerca bibliografica mirata per identificare studi rilevanti sull'uso del sirolimus (rapamicina) nel trattamento degli IH. Sono stati presi in considerazione sia articoli di ricerca primaria che revisioni pertinenti,	4
inclusi casi clinici, serie di casi, studi di coorte e	Lopes FCPS, Levy ML, Ruth JS, Priola G, Greenberger S. Sirolimus in the Management of Complex Infantile Hemangiomas: A State-of-the-Art Review. Pediatr Dermatol. 2025 Nov-Dec;42(6):1126-1132.
studi meccanicistici.	
Nonostante questi risultati incoraggianti, permangono alcune difficoltà nel definire	
l'uso ottimale del sirolimus per l'IH. La terapia richiede un attento monitoraggio, dato il suo potenziale immunosoppressivo e le	
strategie di dosaggio variabili. In tutti gli articoli inclusi in questa revisione,	
il sirolimus è stato generalmente ben tollerato, ma gli effetti avversi non sono stati trascurabili.	
Il suo profilo di sicurezza, supportato da dati crescenti derivanti dal suo utilizzo in altre	
anomalie vascolari, suggerisce che la maggior parte degli eventi avversi sono lievi	
e gestibili con aggiustamenti della dose e un attento monitoraggio	
Non sono state osservate in modo consistente altre infezioni gravi, disturbi della crescita a lungo termine o tossicità che limitano il trattamento.	
Sulla base della letteratura disponibile, proponiamo	

che il sirolimus possa essere considerato un trattamento di seconda linea per l'EI, in particolare nei casi gravi refrattari al propranololo o nei pazienti con controindicazioni ai beta-bloccanti.	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si sono coerenti.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Lo studio è rilevante ma ha delle limitazioni perché raccoglie case reports e serie di casi limitate
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Il piccolo numero di casi espone a bias di selezione e bias dovuti a casi non confrontabili per le caratteristiche cliniche
Parte B: Dall’evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull’impatto clinico potenziale dell’intervento, per es. dimensione dell’effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l’intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La terapia richiede un attento monitoraggio, dato il suo potenziale immunosoppressivo e le
strategie di dosaggio variabili. In tutti gli articoli inclusi in questa revisione,
il sirolimus è stato generalmente ben tollerato, ma gli effetti avversi non sono stati trascurabili.
Il suo profilo di sicurezza, supportato da dati crescenti derivanti dal suo utilizzo in altre
anomalie vascolari, suggerisce che la maggior parte degli eventi avversi sono lievi
e gestibili con aggiustamenti della dose e un attento monitoraggio
Quale danno potrebbe causare l’intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Gli effetti collaterali de farmaco non sono trascurabili
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l’intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull’efficacia dell’intervento?
Si può ritenere l’intervento accettabile se confrontato con l’eventuale impiego di vincristina, un farmaco chemioterapico.
7. Fattibilità
L’intervento è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell’intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attuabile in tutti i centri di riferimento
8. Raccomandazione

Sirolimus è preferito rispetto a vincristina nei pazienti con emangioma infantile life-threatening, non operabile e resistente o intollerante a propranololo e cortisone, per il miglior rapporto rischio/beneficio, secondo le evidenze più recenti.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

La qualità delle evidenze permette di fare una raccomandazione forte a favore per il prevalere dei benefici sui rischi

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Nessuna

Giudizio ponderato

Nuovo quesito propranololo ed emangioma ulcerato: Nei bambini con emangioma infantile ulcerato per cui è indicato propranololo (P), la somministrazione di una dose ridotta (I) rispetto alla dose standard (C), oltre alle medicazioni avanzate, migliora o accelera la guarigione dell'ulcera?

Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?

Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Dopo aggiustamento per dimensione, una dose di propranololo inferiore o uguale a 1 si è dimostrata significativamente associata a periodi guarigione più corti. I pazienti con terapia superiore a 1 mg/Kg/die hanno avuto tempi di guarigione 2.04 volte maggiori (HR, 2.04; 95% CI, 1.11-3.73; P = .02). Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo multicentrico con i limiti che questo comporta. Si tratta inoltre di centri di terzo livello con un possibile bias di selezione di casi di maggiore gravità.	3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Lo studio è coerente con le conclusioni

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Ad esempio, gli studi:

• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?

• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?

• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?

• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Lo studio è rilevante per il quesito, include la popolazione target e l'intervento e il comparatore e l'outcome. Vengono aggiustati i risultati in base alle dimensioni delle ferite. Il confronto tra le due popolazioni in studio è diretto.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Si a causa della natura retrospettiva e multicentrica con conseguente diversità di trattamento tra centri come medicazioni topiche. Si tratta inoltre di centri di terzo livello con un possibile bias di selezione di casi di maggiore gravità..

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio è di avere un tempo inferiore di chiusura dell'ulcerazione

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessuno dal momento che si somministra una dose inferiore di farmaco

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è sicuramente accettabile per i pazienti e loro familiari. Non ci sono commorbidità che possono impattar sull'efficacia dell'intervento.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è praticabile in tutti i centri che effettuano trattamento degli emangiomi infantili con propranololo.

8. Raccomandazione	
Quale/i raccomandazione/i il gruppo di sviluppo delle linee guida ritiene opportune sulla base di questa evidenza?	**Raccomandazione debole a favore**
Nei bambini con emangioma infantile ulcerato per cui è indicato propranololo, la somministrazione di una dose ridotta rispetto alla dose standard, oltre alle medicazioni avanzate, migliora o accelera la guarigione dell'ulcera.	**Livello di evidenza 3**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
no

Giudizio ponderato PICO
Nuovo quesito laser ed emangioma ulcerato: Negli emangiomi ulcerati (P) il trattamento mediante Dye Laser Pulsato (I) è più efficace rispetto alla terapia medica con Propranololo (C) allo scopo di accelerare la guarigione dell'area ulcerata (O)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?

Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Chu AKY, Clinical characteristics, treatment outcomes and prognostic factors of ulcerated infantile hemangioma: 15 years of experience from a pediatric dermatology center in Hong Kong. J Dermatolog Treat. 2025 Dec	2+
Fernández Faith E, Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. JAMA Dermatol. 2021 May 1	2+
Rodríguez-Ruiz M, Combination of pulsed dye laser and propranolol in the treatment of ulcerated infantile haemangioma. An Pediatr (Barc). 2016 Feb	2-
Chen QY, Comparison of the efficacy between topical timolol and pulsed dye laser in the treatment of ulcerated infantile haemangiomas: a randomized controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Apr	1-
David LR, Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. Br J Plast Surg. 2003 Jun	2+
Wang JY, Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review [Formula: see text]. J Cutan Med Surg. 2018 Sep/Oct;	2++
Li Y, Successful treatment of ulcerated hemangiomas with a dual-wavelength 595- and 1064-nm laser system. J Dermatolog Treat. 2016 Nov	2+
Per rispondere al quesito in oggetto sono stati selezionati sette studi con livello di evidenza compreso fra 1- e 2-, trattandosi principalmente di revisioni sistematiche di case series e studi caso-controllo con alto rischio di bias. Non sono presenti lavori di comparazione diretta fra le due metodiche. La serie maggiore considerata, nel lavoro di David del 2003 che risulta essere uno dei più citati sull'argomento specifico, mostra ottimi risultati con il trattamento laser in termini di riduzione del dolore, timing di guarigione e riduzione delle infezioni. La review di Wang del 2018 non evidenzia sicuri vantaggi del laser rispetto alle altre metodiche, tra cui il propranololo sistemico, così come lo studio randomizzato di Chen del 2021 il cui comparatore però è il timololo locale. Gli altri lavori evidenziano in termini qualitativi i vantaggi derivanti dall'associazione delle due metodiche. Non si sono mostrati comunque eventi avversi di rilievo in centri con esperienza nell'uso della metodica.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Nonostante il basso livello di evidenza della maggior parte dei lavori, i risultati sono coerenti nell'esprimere i vantaggi di associazione fra le due metodiche senza una sicura predominanza di una rispetot all'altra.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
La popolazione target considerata (emangiomi infantili ulcerati) è appropriata, sebbene i confronti fra metodhce risultato essere indiretti o derivati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non sembrano esserci bias in tal senso.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	

I benefici della metodica in esame sono rappresentati principalmente dalla riduzione dei tempi di guarigione dell'ulcera, associati anche alla riduzione del del dolore, del rischio infettivo locale e sistemico.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Gli studi esaminati non evidenziano eventi avversi associati alla metodica; l'eventuale outcome avverso è indicato come la non efficiacia della metodica rispetto agli obiettivi proposti.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
La metodica è ben tollerata, di possibile gestione ambulatoriale nella maggior parte dei pazienti considerati e non impatta negativamente sulla compliance terapeutica dei pazienti e dei famigliari.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
La metodica è accessibile nei centri di riferimento per emangiomi e anomalie vascolari che dispongono delle apparecchiature e con expertise adeguato.
8. Raccomandazione

Negli emangiomi ulcerati il trattamento mediante Dye Laser Pulsato in associazione alla terapia medica con Propranololo potrebbe essere indicato per ridurre i tempi di riepitelizzazione, ridurre il dolore e il rischio infettivo.	**Raccomandazione debole a favore (livello di evidenza 2+)**

La revisione della letteratura non ha offerto studi di comparazione diretta fra le metodiche che potessero portare ad un grado di raccomandazione maggiore.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sarebbe auspicabile uno studio clinico prospettico randomizzato di comparazione diretta fra le due metodiche.
Quesito 21. Il timololo topico (I) è appropriato (O) solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile (P), o anche negli altri tipi di emangioma infantile?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 21 sono state analizzate:	
	1+

Un lavoro di metanalisi e revisione sistematica che ha analizzato 2071 pazienti, confrontando pazienti in terapia con propranololo orale e pazienti in terapia con timololo topico, valutando efficacia del trattamento ed effetti collaterali.	Huang X, Si W, Zou Z, Li B, Mu Y, Zhong W, Yang K. Efficacy and safety of oral propranolol and topical timolol in the treatment of infantile hemangioma: a meta-analysis and systematic review. Front Pharmacol. 2024 Dec 2;15:1515901.
Uno studio controllato randomizzato che ha valutato pazienti in trattamento con propranololo topico e pazienti in trattamento con placebo, in termini di efficacia del trattamento e livello di soddisfazione da parte dei genitori.	1-
	Rikihisa N, Takatsuka H, Suzuki T, Shiko Y, Kawasaki Y, Hanawa M, Ishii I, Mitsukawa N. Efficacy and Safety of Propranolol Gel for Infantile Hemangioma: A Randomized, Double-Blind Study. Biol Pharm Bull. 2022 Jan 1;45(1):42-50. doi: 10.1248/bpb.b21-00500. Epub 2021 Oct 30.
Uno studio controllato randomizzato che ha valutato pazienti in trattamento con timololo topico e pazienti in trattamento con placebo, in termini di efficacia del trattamento (valutazione di volume, spessore e colore) ed effetti avversi.	1+
	Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roé-Crespo E, Bernabeu-Wittel J, Montserrat-García MT, Puig L, Gich I, Baselga E. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021 May 1;157(5):583-587.
Uno studio di coorte prospettico, che ha valutato la risposta in termini di regressione della lesione in pazienti con emangiomi infantili superficiali trattati con timololo topico, rispetto a pazienti trattati con propranololo orale.	2+
	Han K, Wei J, Zheng H, Li X, Zhang A, Ma Y, Meng J, Hu Y. Efficacy and Safety of Oral Propranolol or Topical Timolol for the Treatment of Superficial Infantile Hemangiomas. J Craniofac Surg. 2024 Feb 12.
Una revisione narrativa della letteratura, che ha incluso neonati e lattanti con emangiomi infantili, prevalentemente superficiali, sottili e di piccole dimensioni, trattati con timololo topico (principalmente soluzione allo 0,5% o gel allo 0,1%), valutando efficacia e sicurezza del trattamento.	4
	Alzaid M, Al-Naseem A, Al-Niaimi F, Ali FR. Topical timolol in dermatology: infantile haemangiomas and beyond. Clin Exp Dermatol. 2022 May;47(5):819-832.
Una revisione sistematica della letteratura, che ha incluso neonati e lattanti con emangiomi infantili, prevalentemente superficiali, trattati con timololo topico (soluzione o gel, concentrazione variabile tra 0,1% e 0,5 %), valutando efficacia e sicurezza del trattamento.	2++
	Kowalska M, Dębek W, Matuszczak E. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. J Clin Med. 2021 Oct 9;10(20):4631.
Una revisione narrativa della letteratura con parere degli esperti, che ha valutato pazienti con emangiomi infantili superficiali, ma anche misti e profondi, trattati con timololo topico, in soluzione o gel, a concentrazioni variabili, valutandone efficacia e sicurezza.	4
	Colmant C, Powell J. Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update. Paediatr Drugs. 2022 Jan;24(1):29-43. doi: 10.1007/s40272-021-00477-9. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34677814.
Uno studio di coorte retrospettivo monocentrico osservazionale, condotto su 1038 pazienti, di cui 31 con emangiomi infantili a minima o arrestata crescita (IH-MAGs), che ha valutato il miglioramento clinico (tramite la GAS, global assessment scale) e l'efficacia del trattamento, confrontando pazienti con IH-MAGs e pazienti con emangiomi infantili non IH-MAGs.	2-
	Bae KN, Shin K, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HC. Infantile Hemangiomas with Minimal and Arrested Growth: Clinical Features and Treatment Outcomes with
Revisione narrativa della letteratura, che prende in considerazione anche pazienti con emangioma infantile	

trattati con timololo topico, valutando sicurezza ed efficacia del trattamento.	0.5% Topical Timolol Maleate. Ann Dermatol. 2021 Oct;33(5):448-455.
	4
	Filoni A, Ambrogio F, De Marco A, Pacifico A, Bonamonte D. Topical beta-blockers in dermatologic therapy. Dermatol Ther. 2021 Jul;34(4):e15016.
Revisione narrativa della letteratura, che prende in considerazione una popolazione affetta da emangioma infantile, trattata con timololo maleato 0,5% gel, valutando indicazioni al trattamento, sicurezza ed efficacia del prodotto.	
Una metanalisi e revisione sistematica di trial clinici randomizzati che hanno coinvolto un totale di 1235 pazienti con emangioma infantile, per valutare l'efficacia e la sicurezza dei beta-bloccanti topici, rispetto all'efficacia e alla sicurezza di altri trattamenti.	4 Jung HL. Update on infantile hemangioma. Clin Exp Pediatr. 2021 Nov;64(11):559-572. doi: 10.3345/cep.2020.02061. Epub 2021 May 26.
Una revisione critica della letteratura, basata su selezione sistematica di articoli comparativi, riguardanti studi effettuati su lattanti con emangioma infantile superficiale ad alto rischio. Si valuta se la monoterapia topica con timololo (intervento) è sicura ed efficace rispetto al propranololo per via orale. Lo studio conclude che il timololo topico può avere un'efficacia simile al propranololo orale negli emangiomi superficiali, con un profilo di sicurezza migliore.	1+ Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. Dermatology. 2021;237(3):433-443.
Una revisione critica della letteratura sul trattamento dell'emangioma infantile con beta-bloccanti; viene analizzato e discusso l'uso del timololo topico, evidenziandone gli effetti positivi principalmente per gli emangiomi infantili superficiali, sottili e di piccole dimensioni.	4 Patel M. Is topical timolol monotherapy safe and effective in the management of high-risk infantile haemangioma? Arch Dis Child. 2020 Nov;105(11):1124-1125.
Un trial clinico randomizzato controllato monocentrico che ha confrontato lattanti con emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni, in sedi ad alto rischio, trattati con timololo topico 0,5% in soluzione oftalmica, applicato localmente per 12 mesi con lattanti sottoposti a osservazione clinica senza trattamento farmacologico topico o sistemico, constatando la sicurezza e l'efficacia del trattamento.	4 Koh SP, Leadbitter P, Smithers F, Tan ST. β-blocker therapy for infantile hemangioma. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 Aug;13(8):899-915.
Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list.	
	1+ Cheng JWCH, Lam YY, Fung GPG, Sin C, Luk DCK, Chan BHB, Chiu WK. Randomised controlled trial: Can topical timolol maleate prevent complications for small superficial infantile haemangiomata in high-risk areas? Pediatr Res. 2020 Nov;88(5):756-760.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	

Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si sono coerenti.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
La popolazione target è rappresentata dagli emangiomi infantili superficiali, di piccole dimensioni e sottili.
Non è supportato l'uso del timololo topico negli emangiomi profondi o misti ad alto rischio.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il trattamento degli emangiomi infantili superficiali e sottili con timololo topico risulta efficace e sicuro, con profilo di sicurezza maggiore rispetto al propranololo orale.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il timololo topico ha potenziale assorbimento sistemico, per cui raramente, in alcuni casi, può indurre gli eventi avversi del beta-bloccante orale.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Si, completamente accettabile
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attuabile in tutti i centri.
8. Raccomandazione
Il timololo topico è appropriato solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile — **Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La qualità delle evidenze permette di fare una raccomandazione forte a favore perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati, nella popolazione indicata.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 22. Nell'ottica di prevenire un disagio psicologico (O), le teleangectasie residue (P) devono essere trattate con laserterapia in età prescolare (I).	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Hashemi DA, Tao J, Wang JV, Geronemus RG. The 595-nm Wavelength Pulsed Dye Laser for Pediatric Port-Wine Birthmarks and Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. Lasers Surg Med. 2025 Jan;57(1):27-36. doi: 10.1002/lsm.23864. Epub 2024 Dec 16. PMID: 39682011; PMCID: PMC11776443. Per l'aggiornamento del 2025 è stata considerata solo una review sistematica basata sul trattamento sia di PWS che di emangiomi infantili; tale revisione ha confermato come l'utilizzo del PDL rappresenta un'importante soluzione aggiuntiva rispetto alla terapia locale e sistemica, con buona efficacia anche in combinazione alle stesse e con un ridotto numero di eventi avversi.	2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Trattasi di un singolo studio.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Lo studio è parzialmente rilevante poiché include anche emangiomi infantili in fase proliferativa e PWS.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Improvement del trattamento in tutte le fasi degli emangiomi infantili.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Nessuno se effettuato in centri di riferimento.	
6. Impatto sui pazienti	
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?	

Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento ha una buona compliance a livello ambulatoriale, necessita di sedazione per alcune fasce d'età.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è fattibile in centri dedicati che dispongano di un macchinario come Dye laser e della possibilità di sedazione in età pediatrica.

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La review sistematica considerata ha un livello di evidenza accettabile che consente di confermare la raccomandazione espressa nelle Linee Guida oggetto di revisione e aggiornamento.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Mancano studi randomizzati di comparazione diretta fra PDL e altre metodiche per il quesito specifico.

Giudizio ponderato	
Quesito 23. Nei bambini con tumore vascolare (P) è indicata la chirurgia differita degli esiti (I) rispetto alla chirurgia precoce (C) per prevenire alterazioni di crescita delle strutture coinvolte?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 23 sono stati analizzati:	2+
uno studio di coorte retrospettivo multicentrico che esamina il ruolo della resezione chirurgica dopo terapia medica con beta bloccanti e che afferma un ruolo essenziale della chirurgia sia nel caso dei non responsivi sia nel caso di risposte parziali con possibilità di sequele funzionali ed estetiche	Infantile Hemangiomas of the Lip: Complications and Need for Surgical Intervention. Cawthorn TR, Fraulin FOG, Harrop AR Plast Reconstr Surg Open 2019 Jun 19;7(6):e2308.
uno studio di coorte retrospettivo che analizza le strategie di prevenzione e management di esiti cicatriziali deturpanti degli emangiomi infantili; lo studio riguardo il timing chirurgico consiglia l'escissione precoce nei casi di fallimento o controindicazione della terapia medica, nei casi di emangiomi localizzati in aree ben definite e sicure non richiedenti ricostruzioni complesse o nei casi in cui l'intervento precoce apporterebbe esiti cicatriziali sovrapponibili ad un intervento tardivo; l'escissione chirurgica deve essere considerata nella fase involutiva ugualmente se si precedono cicatrici simili ad un eventuale intervento successivo e se le cicatrici sono in sedi favorevoli. Negli altri casi si consiglia l'asportazione chirurgica a fine involuzione	2+ Nasolabial Flap Based on the Upper Lateral Lip Subunit for Large Involuted Infantile Hemangiomas of the Upper Lip. Gao W, Jin Y, Lin X. Ann Plast Surg. 2019 Oct 17

uno studio di coorte retrospettivo su pazienti affetti da emangiomi sottoposti a trattamento chirurgico, che analizza frequenza e percentuale di eventi avversi stratificati per area anatomica, dimensione dell'escissione, dati demografici e presenza di fattori di rischio e che esegue una regressione logistica multivariata per stabilire l'associazione tra fattori di rischio ed evento avverso; si conclude individuando alcuni fattori di rischio associati a più alto tasso di eventi avversi, tra cui l'età: bambini di età inferiore ai 3 anni tendono ad avere un più alto tasso di eventi avversi. Nella scelta del timing chirurgico è dunque fondamentale tenere in considerazione l'età	2+ Persistent Nasal Infantile Hemangioma: A Surgical Treatment Algorithm. Giugliano C, Reculé F, Guler K Gantz JT, Hasbún T J Craniofac Surg. 2018 Sep;29(6):1509-1513
una revisione sistematica delle raccomandazioni nel management e nel trattamento dell'emangioma infantile che conclude che il trattamento chirurgico precoce deve essere considerato per lesioni non responsive a terapia medica, per quelle che compromettono funzioni vitali e per lesioni giganti alla luce del rischio delle sequele cosmetiche di queste ultime	2+ Modern Management of Nasal Hemangiomas. Keller RG, Stevens S, Hochman M. JAMA Facial Plast Surg. 2017 Jul 1;19(4):327-332.
uno studio di coorte retrospettivo che valuta globalmente gli outcomes di varie strategie terapeutiche e conclude affermando che la terapia chirurgica debba essere riservata per emangiomi piccoli e localizzati e per quelli non responsivi alla terapia medica	
uno studio di coorte retrospettivo che analizza il ruolo dell'introduzione del propanolo evidenziando un decremento della necessità di escissioni chirurgiche	
Uno studio di Coorte con un totale 625 EI (420 pazienti); 113 pazienti hanno avuto più di una lesione (26,91%). L'età mediana alla prima visita era di 7 mesi. Complessivamente, 243 pazienti sono stati trattati (57,86%) con intervento chirurgico (n = 128 pazienti, 141 IH), propranololo (n = 79 pazienti, 89 IH), corticosteroidi (n = 51 pazienti, 56 IH) o	
laser (n = 34 pazienti, 36 IH). Il propranololo si è dimostrato efficace in tutti i neonati affetti da IH tranne 2. Sette dei 79 pazienti (8,86%) inizialmente trattati con propranololo hanno comunque richiesto un intervento chirurgico, contro i 18 dei 51 pazienti (35,29%) inizialmente trattati con corticosteroidi	
e i 103 dei 290 pazienti (35,51%) senza trattamento farmacologico. Da quando è disponibile il propranololo, i pazienti sono stati meno soggetti a intervento chirurgico (48	
contro 80 pazienti; P < 0,001). Ciò ha dimostrato che l'uso del propranololo ha ridotto la necessità di intervento chirurgico (P < 0,001; OR, 0,177; IC al 95%, da 0,079 a 0,396).	2- Coulie J, Dekeuleneer V, Gerdom A, Roggen M, Bataille AC, Moniotte S, Coyette M, De Roo AK, Boon LM. Has Propranolol Eradicated the Need for Surgery in the Management of Infantile Hemangioma? Plast Reconstr Surg. 2025 Mar 1;155(3):539-546.
Il propranololo ha ridotto drasticamente la necessità di intervento chirurgico, sia in termini di indicazioni che di numero di pazienti. La correzione chirurgica rimane importante per la gestione delle sequele, nei casi di mancata risposta al trattamento.	
La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte e per revisioni sistematiche con il seguente risultato: in caso di tumore vascolare la chirurgia precoce è indicata nei casi di non responsività, responsività parziale o controindicazione alla terapia medica, nei casi di emangiomi di piccole dimensioni e localizzati in aree ben definite e sicure che non richiedono ricostruzioni complesse, per quelli che compromettono funzioni vitali e per lesioni giganti alla luce del rischio delle sequele cosmetiche, nei casi in cui l'intervento precoce apporterebbe esiti cicatriziali sovrapponibili a un intervento tardivo.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	

Si
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il trattamento chirurgico precoce nei casi indicati consente di trattare emangiomi non responsivi alla terapia medica, di garantire un corretto sviluppo delle strutture coinvolte e la possibilità che la ricostruzione venga eseguita prima che il bambino sviluppi memoria o senso di disagio per la deformità.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
La terapia chirurgica precoce nei casi indicati é ben accettata dai familiari alla luce dei benefici previsti
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche
8. Raccomandazione

La chirurgia precoce negli emangiomi infantili è indicata allo scopo di prevenire alterazioni di crescita nelle strutture coinvolte e quindi garantire un corretto sviluppo delle strutture stesse e conseguentemente un adeguato sviluppo psicologico del bambino nei seguenti casi:	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+**
- negli emangiomi infantili resistenti alla terapia medica o con risposta insoddisfacente o nei casi in cui questa sia controindicata;	
- negli emangiomi infantili la cui asportazione precoce comporterebbe esiti cicatriziali migliori o sovrapponibili alla terapia medica o a un intervento più tardivo, con attenzione particolare agli emangiomi infantili coinvolgenti subunità morfologico-estetiche del volto a causa dell'elevato rischio di deformità associato.	

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare questa raccomandazione alla luce del fatto che in casi selezionati i benefici superano i rischi
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno

Giudizio ponderato	
Quesito 24. In caso di emangioma del cuoio capelluto (P) è indicata l'asportazione chirurgica dei primissimi mesi di vita (I) rispetto ala terapia medica con propanololo (C)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 24 sono stati analizzati:	
uno studio retrospettivo che analizzando retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da emangioma infantile dello scalpo, ne analizza caratteristiche demografiche, cliniche, sede e tipologia di trattamento. Conclude affermando che gli emangiomi dello scalpo, soprattutto alla luce delle frequenti complicanze cui vanno incontro come alopecia (51,7%) e ulcerazione (23,2%) e grazie alla lassita'/elasticita' cutanea e alla buona cicatrizzazione, si giovano di una asportazione chirurgica precoce.	2+ Surgical Management of Scalp Infantile Hemangiomas Young Kyoo Cho 1, Dong Wan Ryu, Ho Yun Chung, Teresa M O, Francine Blei, Milton Waner J Craniofac Surg 2015 Jun;26(4):1169-72.
uno studio che analizza retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da ampi emangiomi infantili del cuoio capelluto. Conclude affermando che grazie alla grande elasticita' della cute dello scalpo è in questi casi indicata l'asportazione chirurgica precoce, spesso in un solo step, prevenendo lo sviluppo di aree di alopecia o di distorsione permamente della linea del capillizio o dell'anatomia auricolare.	2+ Early surgical intervention for proliferating hemangiomas of the scalp: indications and outcomes. Jason A Spector 1, Francine Blei, Barry M Zide Plast Reconstr Surg 2008 Aug;122(2):457-62.
La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte con il seguente risultato: concordanza sul trattamento chirurgico precoce nei casi di emangioma del cuoio capelluto per sfruttare l'elasticita' della cute dello scalpo nei primi mesi di vita ed ottenere una rapida guarigione.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Si	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Si	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il trattamento chirurgico precoce prevede benefici che superano i rischi connessi ad una procedura chirurgica
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
La terapia chirurgica precoce è opzione accettabile dai familiari alla luce dei benefici previsti nelle rispettive indicazioni per i due diversi approcci terapeutici
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche
8. Raccomandazione

Nei neonati con emangioma infantile voluminoso del cuoio capelluto con probabile inestetismo residuo (alopecia, esito cicatriziale di ulcera) è indicata l'asportazione chirurgica nei primi mesi di vita rispetto alla terapia con propranololo.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare questa raccomandazione alla luce del fatto che i benefici superano i rischi
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno

Giudizio ponderato
Quesito 25. Nei bambini con emangioma infantile della punta del naso e del labbro (P), dopo trattamento con propanololo, è indicata la riduzione chirurgica a 12/18 mesi di vita (I) rispetto alla chirurgia differita degli esiti (C)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 25 sono stati analizzati:	2+

uno studio di coorte retrospettivo che esamina le strategie terapeutiche per gli emangiomi del labbro analizzando le complicanze in fase evolutiva e involutiva e l'associazione con le caratteristiche morfologiche dell'emangioma; riguardo al KQ4 si conclude che durante la fase involutiva gli emangiomi con componente profonda sono a più alto rischio di sviluppare deformitá del contorno, fattore che viene quindi considerato predittivo della necessitá di intervento chirurgico precoce	Infantile Hemangiomas of the Lip: Complications and Need for Surgical Intervention. Cawthorn TR, Fraulin FOG, Harrop AR Plast Reconstr Surg Open 2019 Jun 19;7(6):e2308.
	2+
uno studio di coorte retrospettivo che valuta l'efficacia di una specifica tecnica chirurgica nella correzione degli esiti degli emangiomi infantili del labbro, riportando risultati morfologicamente soddisfacenti della chirurgia differita degli esiti	Nasolabial Flap Based on the Upper Lateral Lip Subunit for Large Involuted Infantile Hemangiomas of the Upper Lip. Gao W, Jin Y, Lin X. Ann Plast Surg. 2019 Oct 17
uno studio di coorte retrospettivo che analizza i risultati del trattamento chirurgico negli emangiomi del naso scarsamente responsivi alla terapia medica, in cui si elabora un algoritmo di management chirurgico in base alla qualitá della pelle per ottenere un miglior outcome	2+
	Persistent Nasal Infantile Hemangioma: A Surgical Treatment Algorithm.
uno studio di coorte retrospettivo sul management dell'emangioma infantile nasale che fornisce un algoritmo terapeutico da cui si afferma che la chirurgia precoce deve essere riservata a quei casi non responsivi o con risposta parziale alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti	Giugliano C, Reculé F, Guler K Gantz JT, Hasbún T J Craniofac Surg. 2018 Sep;29(6):1509-1513
La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte con il seguente risultato: concordanza sul trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica nei casi di emangiomi infantili del labbro o della punta nasale non responsivi o scarsamente responsivi alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti elementi e subunita' morofologico-estetiche. In questi casi e' pertanto indicata la riduzione chirurgica a 12/18 mesi di vita ed una eventuale chirurgia differita degli esiti.	2+
	Modern Management of Nasal Hemangiomas.
	Keller RG, Stevens S, Hochman M. JAMA Facial Plast Surg. 2017 Jul 1;19(4):327-332.
Uno studio retrospettivo monocentrico su pazienti con emangioma infantile della punta del naso descrive un algoritmo chirurgico per la scelta dell'incisione e una tecnica di debulking con preservazione di un sottile strato di tessuto emangiomatoso sotto il derma, al fine di ridurre l'atrofia cutanea. Età media all'intervento era 3,3 anni, il follow up medio era 2,5 anni. Gli esiti estetici sono stati giudicati ottimi in 10 casi ed eccellenti in 9 casi, senza complicanze procedurali.	2-
	Akinbiyi T, Jackson OA, Nguyen PD, Low DW. A Novel Approach in the Surgical Management of Nasal Tip Hemangiomas: A 26-Year Experience.

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si
Lo studio conclude che il trattamento chirurgico degli emangiomi della punta del naso può essere eseguito con buoni risultati estetici e in sicurezza in età prescolare, con timing medio intorno ai 3–4 anni. Tuttavia, non affronta direttamente il confronto tra chirurgia a 12–18 mesi e chirurgia differita degli esiti.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?

• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si
Lo studio è rilevante per i bambini con emangioma infantile della punta del naso, non include quelli del labbro.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Possibili bias perché è uno studio retrospettivo e privo di confronto con terapia chirurgica di bambini a 12-18 mesi.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica in casi selezionati prevede benefici che superano i rischi connessi ad una procedura chirurgica
Nei bambini con emangioma infantile della punta del naso selezionati per chirurgia, l'intervento consente una correzione morfologica soddisfacente, con miglioramento della forma della punta nasale e buona qualità della cute
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
La terapia chirurgica precoce in casi selezionati, cosi' come la chirurgia differita degli esiti, sono opzioni ben accette dai familiari alla luce dei benefici previsti nelle rispettive indicazioni per i due diversi approcci terapeutici
Lo studio sottolinea il possibile impatto psicologico degli emangiomi della punta del naso sul bambino e sui genitori. Gli autori ritengono che un trattamento chirurgico in età prescolare possa rappresentare un compromesso ragionevole tra completamento dell'involuzione e prevenzione del disagio estetico/psicosociale.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche
8. Raccomandazioni
Nei bambini con EI della punta del naso e del labbro, dopo trattamento con propranololo, è indicata la correzione chirurgica a 12-18 mesi di vita ed una eventuale chirurgia differita degli esiti. — **Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+**

Ad eccezione dei casi in cui è indicata una terapia precoce, è consigliabile un trattamento chirurgico degli emangiomi infantili nella fase involuta o nella fase di involuzione.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**
Il trattamento chirurgico degli esiti deve essere eseguito prima dell'età scolare, prevenendo eventuali risvolti psicologici legati all'immagine distorta dello schema corporeo, particolarmente nel caso degli emangiomi del volto.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare queste raccomandazioni alla luce del fatto che in casi selezionati i benefici superano i rischi
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno

Giudizio ponderato	
Quesito 26. Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie (P) è indicata l'asportazione chirurgica (I) rispetto alle medicazioni avanzate?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
È stata analizzata una revisione sistematica della letteratura e le linee guida americane, che concordano nel pianificare e individualizzare l'iter terapeutico dell'emangioma focale ulcerato in base alla sede, estensione, sintomatologia, praticabilità chirurgica, costi e compliance della famiglia.	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. Pediatrics. 2019; 143 (1):e20183475
Quando possibile l'intervento chirurgico dovrebbe essere il trattamento di prima scelta negli emangiomi ulcerati, soprattutto se di grandi dimensioni, coinvolgenti unità estetiche potenzialmente deturpanti e se interessati da complicanze (ostruzioni respiratorie, emorragie, etc.). Quando la situazione generale o locale pone controindicazioni all'intervento chirurgico, le medicazioni avanzate costituiscono il trattamento di scelta.	1+ Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A J Cutan Med Surg. 2018 Sep/Oct;22(5):495-504
La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per revisioni sistematiche e metanalisi con il seguente risultato: qualità accettabile +.	
È stato analizzato uno studio di coorte retrospettivo multicentrico condotto su 436 pazienti con diagnosi clinica di emangioma infantile ulcerato. L'outcome principale era il tempo alla guarigione completa o quasi completa dell'ulcerazione. Gli interventi considerati comprendevano wound care, timololo topico, beta-bloccanti sistemici, terapia multimodale e PDL.	3 Fernández Faith E. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma.

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Si
Parzialmente sì. Lo studio è altamente rilevante per bambini con EI ulcerato, anche esteso, e fornisce informazioni utili su andamento clinico, complicanze, prognosi e risposta ai trattamenti. Tuttavia, la sua rilevanza per il quesito specifico è limitata, perché non confronta direttamente asportazione chirurgica versus medicazioni avanzate e non è focalizzato esclusivamente sugli emangiomi focali ulcerati su gran parte della superficie
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Si, c'è eterogeneità tra i metodi utilizzati negli studi osservazionali osservati nella revisione; c'è inoltre sull'argomento un bias di "pubblicazione" che porta a pubblicare i risultati positivi, limitando la possibilità di analisi dei casi negativi.
Sono presenti possibili fonti di bias legate al disegno retrospettivo multicentrico, alla variabilità delle pratiche cliniche e del timing terapeutico tra i centri
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Minimizzare complicanze maggiori e minori dell'emangioma ulcerato e ottenere una guarigione più rapida.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni alla chirurgia e all'anestesia generale
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento chirurgico è ben accetto dai familiari nelle condizioni indicate alla luce dell'efficacia in termini di riduzione delle complicanze e di maggior rapidità di guarigione
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche e anestesiologiche specifiche
8. Raccomandazione

Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie è indicata l'asportazione chirurgica rispetto alle medicazioni avanzate.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+**

Le nuove evidenze non includono studi comparativi diretti tra asportazione chirurgica e medicazioni avanzate negli emangiomi focali ulcerati su gran parte della superficie e non modificano le conclusioni precedenti.	
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare questa raccomandazione alla luce del fatto che in casi selezionati i benefici superano i rischi	
Le evidenze precedenti (revisioni sistematiche e linee guida internazionali) supportano un ruolo della chirurgia nei casi selezionati; l'aggiornamento 2026 non introduce dati comparativi che modifichino tale conclusione. Permane tuttavia la necessità di un'attenta selezione dei pazienti e di una valutazione individualizzata.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Andrebbero pubblicati studi riguardanti esperienze di fallimento della terapia chirurgica negli emangiomi focali ulcerati	

Emangiomi congeniti (4 Quesiti)

Giudizio ponderato	
Quesito 1: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito (P) sono sufficienti esame obiettivo ed anamnesi (I) rispetto a ulteriori indagini diagnostiche (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza aggiornato: 3 (case report, case series retrospettive e studi di coorte non controllati)
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 4 case reports che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti e che hanno riportato l'importanza dell'imaging (in particolare ecografico) per una corretta valutazione e diagnosi differenziale per le forme viscerali senza corrispettivo cutaneo.	3
La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza di outcome e validità della metodica strumentale per la diagnosi, fondamentale oltre all'approccio clinico.	Madan M et al., 2025 – Case report
Per rispondere al Quesito 1, la letteratura disponibile include ora:	Livello di evidenza: 3
4 case report precedenti (emangiomi congeniti cutanei e viscerali)	Estefanía-Fernández K et al., 2025
6 nuovi studi: 1 case report, 1 case series retrospettiva, 3 studi retrospettivi monocentrici e 1 studio di coorte retrospettivo	Case series retrospettiva
Questi nuovi articoli confermano l'importanza dell'imaging (in particolare ecografico e, nei casi selezionati, RM prenatale e postnatale) per:	Livello di evidenza: 3
Differenziare emangiomi epatici congeniti (CHH, NICHH, TECH) da lesioni maligne o da altre forme vascolari	Yang, 2025 Studio retrospettivo monocentrico / case series
Monitorare l'evoluzione postnatale, che spesso mostra regressione spontanea o stabilizzazione senza necessità di trattamento invasivo	Livello di evidenza: 3
Guidare eventuali terapie farmacologiche (sirolimus) nei casi selezionati	

	Ostertag-Hill, 2025 Coorte retrospettiva
	96 neonati con emangioma epatico congenito
	Monitoraggio ecografico e volumetrico
	Livello di evidenza: 2+
	Rutten C et al., 2022 Case series retrospettiva
	25 bambini con CHH focali GLUT1-negativi
	Follow-up naturale
	Livello di evidenza: 3
	Hua et al., 2021
	Case series retrospettiva
	11 bambini con TECH (10 testa/collo, 1 addome)
	Follow-up naturale
	Livello di evidenza: 3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.
--
I risultati dei nuovi studi sono coerenti tra loro e con quelli precedenti:
L’esame clinico da solo non è sufficiente per un inquadramento completo, soprattutto per lesioni viscerali senza corrispettivo cutaneo
L’ecografia (con o senza Doppler) rimane lo strumento di prima scelta, non invasivo e affidabile per il monitoraggio e la diagnosi differenziale
La RM è utile nei casi complessi o quando l’ecografia non è conclusiva
Coerenza elevata tra gli studi.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali e una valutazione su soggetti simili a quelli a cui la domanda chiave è rivolta
--
Gli studi inclusi riguardano principalmente neonati e lattanti con emangiomi congeniti epatici o cutanei, corrispondenti alla popolazione target. Alcuni studi (TECH, NICHH, CHH) documentano la variabilità naturale della crescita postnatale e il ruolo dell’imaging nella diagnosi differenziale e nella gestione clinica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
--
Non valutabile, data la predominanza di case report e studi retrospettivi monocentrici.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione dell'emangioma congenito (e sospetto tale) garantendo una miglior diagnostica differenziale attraverso metodiche non invasive (in primo luogo ecografia) ed analizzando i tessuti superficiali e profondi.
--
Diagnosi più accurata e precoce di emangiomi viscerali o complessi
Monitoraggio sicuro e non invasivo della crescita postnatale
Evitare over-treatment inutile; possibilità di intervenire farmacologicamente solo se indicato
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessun danno, metodica non invasiva, difetto di essere operatore dipendente
--
Nessun danno diretto, metodiche non invasive
Limitazioni legate all'operatore dipendente per l'ecografia
Possibile necessità di sedazione per RM nei neonati
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Considerando la non invasività, la semplicità di utilizzo, la vasta disponibilità tra le strutture l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico
--
Considerando la non invasività e la facilità di esecuzione dell'ecografia, l'impatto sui pazienti è minimo. La RM, se necessaria, richiede valutazione del rischio-beneficio, ma rimane indicata nei casi complessi.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Completamente fattibile
--
L'ecografia è ampiamente disponibile in tutti i centri pediatrici; la RM è fattibile in centri di secondo livello o ospedali universitari con possibilità di sedazione.
8. Raccomandazione

Nel sospetto di emangioma congenito, si raccomanda, oltre al corretto inquadramento anamnestico-clinico, l'eco-color-Doppler come approccio diagnostico strumentale non invasivo più adeguato.	**Raccomandazione moderata a favore, livello di evidenza 3**
--	
Nel sospetto di emangioma congenito, si raccomanda:	
Eco-color-Doppler come approccio diagnostico strumentale non invasivo di prima scelta	
RM prenatale o postnatale nei casi complessi o quando l'ecografia non consente una diagnosi differenziale sicura	

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Gli studi emersi dall'analisi della letteratura non garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare una raccomandazione diversa.
--
L'evidenza raccolta, inclusi i nuovi studi conferma che l'imaging complementa efficacemente l'esame clinico, consentendo una diagnosi precoce, monitoraggio sicuro e riduzione dell'over-treatment, superando chiaramente gli effetti indesiderati.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno
--
☐ Studi prospettici multicentrici per validare protocolli di monitoraggio ecografico e RM
☐ Analisi predittiva di caratteristiche ecografiche per differenziare forme aggressive da involutive
☐ Studio longitudinale sull'outcome a lungo termine dei CHH, NICHH e TECH

Giudizio ponderato	
Quesito 2: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito (P) è sempre necessario un counseling istologico/molecolare (I) rispetto alla sola valutazione clinico-strumentale (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati in letteratura 6 case series che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti e che hanno riportato la presenza di alcune caratteristiche istologiche e genetiche caratterizzanti gli emangiomi congeniti (ancora da indagare al meglio mediante studi più estesi, GNAQ e GNA11). Tuttavia l'assenza di metodiche di genetica per distinguere tra loro gli emangiomi congeniti e di marker per l'indagine istologica innovativi (unico elemento di distinzione resta il noto GLUT1- rispetto agli Emangiomi Infantili) sottolineano il ruolo predominante dell'imaging per una corretta valutazione e diagnosi differenziale. Il ricorso a metodiche invasive rimane confinata alla diagnosi differenziali con Emangiomi Infantili in particolare per le forme viscerali solo ove le metodiche di immagine non siano state di aiuto.	3
La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza di outcome e miglior fruibilità ed evidenza diagnostica della metodica strumentale (imaging) rispetto alle metodiche invasive.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	

Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza moderato tra studi.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali e una valutazione su metodiche di istologia/genetica rispetto a quelli di imaging.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è quello di evitare un ricorso a metodiche invasive nei casi che beneficiano di metodiche di imaging, il ricorso all'istologia è di secondo ordine, la genetica non garantisce ad oggi importanti elementi di svolta diagnostica.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessun danno, la metodica invasiva sarebbe consigliata solo secondariamente.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Essendo limitato ai casi ove l'imaging non invasivo non dia risposte l'impatto sarebbe modesto, ove necessario potrebbe garantire una diagnosi differenziale importante.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Necessità di centro di riferimento ove il ricorso all'istologia/genetica fosse necessario.

8. Raccomandazione	
Nel sospetto di emangioma congenito è sempre raccomandato come prima linea un imaging non invasivo ad integrazione dell'approccio clinico piuttosto che un approfondimento istologico/molecolare al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico.	**Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 3**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
Gli studi emersi dall'analisi della letteratura non garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare una raccomandazione diversa.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno

Giudizio ponderato
Quesito 3: In un feto con sospetto di Emangioma Congenito prenatale (P) è necessaria una valutazione di imaging approfondita multidisciplinare (I) rispetto ad un semplice follow up ecografico (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 3 sono stati individuati in letteratura 2 case reports che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti con approfondimento diagnostico prenatale tuttavia non correlato a riscontro diagnostico. Ove queste forme fossero riscontrate a livello prenatale sarebbe consigliabile una indagine approfondita ed una valutazione multidisciplinare (ginecologo, neonatologo pediatra, dermatologo, chirurgo pediatra, cirurgo vascolare) al fine di gestire al meglio le possibili complicanze intrapartum e neonatali.	4 (invariato)
Inoltre, la qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza validità della metodica strumentale tuttavia in nessun articolo viene analizzato nello specifico il quadro di diagnosi prenatale.	
	Weng X et al., 2025 Case report
□ Sono stati identificati 7 nuovi studi: 5 case report (Weng 2025, Yokomine 2024, Liu 2023, Jin 2021, Madan 2025) e 2 case series (Liao 2023, Xie 2024).	Liao M et al., 2023 Studio osservazionale retrospettivo (case series
□ Questi studi descrivono principalmente feti con emangiomi epatici o cutanei prenatali, con follow-up postnatale e interventi quali embolizzazione, propranololo o chirurgia.	Yokomine M et al., 2024
□ La qualità metodologica resta bassa, principalmente per la natura osservazionale, piccoli campioni e assenza di studi randomizzati. Tuttavia, forniscono informazioni cliniche utili per il monitoraggio ecografico prenatale, diagnosi differenziale e gestione terapeutica	Xie L-L et al., 2024 Case series retrospettiva
	Liu D et al., 2023 Case report
	Jin Y et al., 2021 Case report
	Madan M et al., 2025 Case report

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati.
--
□ Sì, tutti gli studi concordano sull'importanza di un monitoraggio ecografico accurato e, in casi selezionati, di una valutazione multidisciplinare.
□ Emergono indicazioni aggiuntive sul ruolo di imaging avanzato (Doppler, SMI, MRI) per migliorare la diagnosi prenatale.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti ma in nessun caso nello specifico li identificano a livello prenatale.
--

☐ Sì, tutti gli studi includono feti con emangioma congenito o lesioni epatiche/ cutanee prenatali.
☐ Tuttavia, i case report e le case series limitano la generalizzabilità.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
--
Non valutabile; la maggior parte degli studi sono pubblicazioni singole o serie piccole, senza finanziamenti dichiarati.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione dell'emangioma congenito garantendo una miglior gestione nel periodo neonatale.
--
☐ Miglior inquadramento diagnostico, gestione appropriata in fase prenatale e postnatale, riduzione del rischio di complicanze neonatali.
☐ Possibilità di pianificare interventi mirati (embolizzazione, propranololo, chirurgia) basati su dati ecografici precisi.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessun danno, miglior gestione condivisa pre-partum.
--
Nessuno segnalato; gestione multidisciplinare aggiunge complessità logistica ma non rischi clinici diretti.
6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Miglior gestione del paziente che beneficia del contributo multi specialistico.
--
☐ Approccio accettabile per famiglie e pazienti, migliora la qualità della cura grazie alla multidisciplinarità.
☐ Possibile stress psicologico legato a diagnosi prenatale complessa, ma benefici maggiori.
7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Realizzabile in strutture di riferimento con il coinvolgimento di tutte le figure indicate
--

□ Applicabile in centri di riferimento con disponibilità di ginecologo, neonatologo, dermatologo, chirurgo pediatrico e radiologo esperto.
□ La diffusione nazionale completa richiede strutture adeguate; facilmente implementabile nei centri di II/III livello.

8. Raccomandazione	
Nel caso di riscontro di un emangioma congenito con diagnosi prenatale, al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico e una adeguata gestione clinica sono raccomandati una valutazione di imaging ed un approccio multidisciplinare rispetto al semplice follow up ecografico mono specialistico.	**Punto di Buona Pratica Clinica (GPP)**
	--
-	**Punto di Buona Pratica Clinica (GPP), supportata da evidenze di case report e case series, confermata dall'esperienza degli esperti.**
Nel caso di riscontro di un emangioma congenito con diagnosi prenatale, è raccomandata una valutazione di imaging approfondita e un approccio multidisciplinare, rispetto al semplice follow-up ecografico mono specialistico.	

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Non vi sono studi che affrontino direttamente la question, unica raccomandazione possibile è quella mediata dagli esperti mediante un GPP.
--
Non esistono studi randomizzati o prospettici su larga scala che affrontino direttamente la gestione prenatale degli emangiomi congeniti. Le evidenze disponibili consistono principalmente in case report e case series che dimostrano l'importanza del monitoraggio ecografico prenatale e del follow-up multidisciplinare per migliorare l'inquadramento diagnostico e la gestione clinica. Pertanto, la raccomandazione si basa su esperienza clinica ed evidenze indirette, rendendola un Punto di Buona Pratica Clinica (GPP).

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuno
--
Necessità di studi prospettici multicentrici con campioni più grandi per valutare outcome clinici, efficacia dell'intervento e ruolo ottimale dell'imaging avanzato prenatale.

Giudizio ponderato	
Quesito 4: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o estetici gravi (P) è necessario un intervento attivo (I) rispetto ad un follow up osservazionale (C) al fine di garantire la miglior qualità di vita possibile e risoluzione completa (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza
Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letteratura 5 case reports che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti includendo anche pazienti con deficit funzionali o estetici gravi. In alcuni di questi particolare risalto viene fornito alle terapie poco invasive a cui poter ricorrere (in particolare endovascolari, oltre alle ben note terapie chirurgiche, laser terapiche) portando ad ottimi risultati sia estetici sia vascolari.	3

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza della metodica interventista per il raggiungimento di un buon outcome nelle forme meritevoli.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza moderato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
Ad esempio, gli studi:	
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?	
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali e una valutazione su soggetti simili a quelli a cui la domanda chiave è rivolta	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire un miglior outcome dell'emangioma congenito in quei pazienti affetti da forme altamente impattanti a livello funzionale e/o estetico.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
In relazione alla tipologia di metodica diversi rischi connessi, da quelli anestesiologici a quelli chirurgici, per questo motivo la raccomandazione è limitata ai pazienti con deficit funzionali e/o estetici gravi.	
6. Impatto sui pazienti	
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?	
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).	
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Considerando i deficit funzionali e/o estetici gravi di cui il paziente deve essere affetto e agli ottimi risultati connesse con le metodiche invasive il rapporto rischio/beneficio è a favore del paziente.	
7. Fattibilità	
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?	
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?	
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Necessità di strutture di riferimento con personale esperto nel trattamento delle forme emangiomatose in questione utilizzando le metodiche più recenti ed innovative. Esistono già centri di questo tipo a livello territoriale, è opportuno indirizzare i pazienti verso queste realtà.	
8. Raccomandazione	
In un paziente con sospetto Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o possibili esiti estetici gravi è raccomandato un intervento attivo mediante tecniche interventiste (embolizzazione, chirurgia, laser	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**

terapia) al fine di garantire una miglior qualità di vita ed una risoluzione completa rispetto ad un semplice follow up osservazionale.	
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
Gli studi emersi dall'analisi della letteratura non garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare una raccomandazione diversa.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuno	

EMANGIOENDOTELIOMA E TUFTED ANGIOMA

Giudizio ponderato	
Quesito 1: Nei bambini con sospetto emangioendotelioma Kaposiforme (**P**), quali esami radiologici (**I/C**) sono accurati per un corretto inquadramento diagnostico (**O**)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza **Livello di evidenza complessivo: 2–3,** con linee guida e consensus statement a livello 4 per il supporto metodologico.
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 2 studi osservazionali retrospettivi e 3 review non sistematiche (narrative) che valutano i reperti imaging dell'emangioendotelioma kaposiforme nei bambini. ☐ La letteratura disponibile include: • 4 studi retrospettivi/coorti (Zhao 2025, Hu 2023, Brill 2021, Ding 2022) • 3 review non sistematiche (2019_Insights Imaging_Wildgruber, 2019_Radiol Med_Tomà, 2019_J Ultrasound_Esposito) • 2 studi retrospettivi osservazionali più piccoli (Li C 2024, Peng 2021) • 1 consensus statement / linee guida (Zhou J 2025) ☐ I nuovi studi confermano che l'**ecografia, la RM e in alcuni casi CT e modelli radiomici** sono strumenti affidabili per identificare lesioni sospette, valutare il rischio di complicanze (KMP) e differenziare KHE da altre lesioni vascolari. ☐ La qualità metodologica è **variabile**, da alta nei modelli predittivi e nelle coorti più grandi (Zhao, Ding, Peng) a più bassa nei case series o review narrative.	3 2018_Br J Radiol_Hu 2017_Eur J Radiol_Ryu 4 2019_Insights Imaging_Wildgruber 2019_Radiol Med_Tomà 2019_Journal of Ultrasound_Esposito
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati. -- ☐ Sì, tutti gli studi concordano sull'importanza di imaging multi-modale (US, MRI ± CT) per diagnosi precoce e stratificazione del rischio, in particolare per identificare lesioni ad alto rischio di KMP. ☐ Studi con approcci diversi (radiomica, elastografia, imaging standard) confermano caratteristiche comuni: ipervascularizzazione, eterogeneità ecografica, dimensioni >6 cm correlate a complicanze.	

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target.
--
 Sì, tutti gli studi analizzano pazienti pediatrici con sospetto o confermato KHE, includendo sottogruppi con KMP e differenti localizzazioni anatomiche.
 Gli studi clinici, le coorti retrospettive e le linee guida forniscono informazioni direttamente applicabili nella pratica diagnostica pediatrica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Non valutabile
--
Non valutabile in modo completo; alcune serie sono piccole o provenienti da singoli centri. Nessuno studio dichiara conflitti finanziari rilevanti.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi di emangioendotelioma kaposiforme nei casi clinicamente sospetti attraverso la diagnostica radiologica di primo e secondo livello.
--
 Diagnosi accurata di KHE, stratificazione del rischio di KMP, guida a trattamento tempestivo (sirolimus, embolizzazione, chirurgia).
 Possibilità di monitoraggio sicuro tramite US o RM, con potenziale prevenzione di complicanze gravi.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Ritardo diagnostico.
--
Limitati; esposizione a radiazioni minima (CT solo se necessario), possibile stress psicologico per le famiglie, ritardo diagnostico se imaging insufficiente.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

L'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.
--
 Intervento accettabile: gli esami radiologici sono ben tollerati dai bambini e dai familiari.
 Miglioramento della qualità della gestione clinica, specialmente per pazienti ad alto rischio KMP.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

Fattibile
--

□ Applicabile in centri pediatrici di II/III livello con disponibilità di US, MRI, modelli radiomici e competenze multidisciplinari. □ Diffusione più ampia possibile con linee guida standardizzate.

8. Raccomandazione	
La RM è indicata come metodica imaging di scelta per l'inquadramento degli EEK.	**Forza della raccomandazione: forte a favore, livello di evidenza 3** supportata da coorti retrospettive, modelli radiomici, case series e linee guida basate su evidenze.
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati -- Gli effetti desiderati (diagnosi precoce, stratificazione rischio KMP, ottimizzazione trattamento) superano chiaramente gli effetti indesiderati.	

9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuno -- □ Necessità di studi prospettici multicentrici per validare modelli radiomici predittivi. □ Approfondire ruolo combinato di US, RM e CT in pazienti ad alto rischio. □ Valutare outcome clinici longitudinali in relazione alle caratteristiche di imaging.

Giudizio ponderato	
Nuovo quesito INDAGINE ISTOLOGICA: In un paziente con sospetto Emangioendotelioma Kaposiforme/Tufted Emangioma è sempre necessaria un'indagine istologica/molecolare rispetto alla sola valutazione clinico-strumentale al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La radiomica degli ultrasuoni ha dimostrato una sensibilità del 81,82 %, una specificità del 77,42% e un'accuratezza del l'80,41 % per la diagnosi di emangioendotelioma Kaposiforme.	2- Chuang Li, Weihong Dong, Yawei Li- Diagnosis and differentiation of Kaposiform hemangioendothelioma based on ultrasound radiomics -Am J Cancer Res 2024;14(10):4935-4945 www.ajcr.us /ISSN:2156-6976/ajcr0159460
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Non applicabile trattandosi di un unico studio.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	

• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Lo studio mostra un'alta efficacia della radiomica degli ultrasuoni nella diagnosi di emangioendotelioma kaposiforme rispetto al gold standard rappresentato dall'esame istologico.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non risulta.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
L'indagine proposta può contribuire ad una diagnosi precoce di emangioendotelioma kaposiforme.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessuno.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Non applicabile
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Necessaria strumentazione adeguata e personale addestrato.
8. Raccomandazione

L'esame istologico è il gold standard diagnostico. Qualora disponibile in centri di comprovata esperienza la radiomica per ultrasuoni potrebbe rappresentare un utile complemento diagnostico specie quando la biopsia è controindicata.	**Raccomandazione debole a favore** **livello di evidenza 2-**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La raccomandazione appare debole perché basata su un singolo studio di un unico centro.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Necessità di studi prospettici su casistiche più numerose con confronto diretto con l'esame istologico.

Giudizio ponderato PICO 2

Quesito 2. Nei pazienti con KHE non operabile (P) l'associazione steroide sistemico e vincristina può essere considerata terapia di prima scelta (I) rispetto a quella con solo steroide o vincristina (C) per ottenere la riduzione dell'estensione del tumore o risolvere il KMP (O)?

Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 sono state utilizzate, una consensus, una review sistematica, due metanalisi, un RCT Gli steroidi per parecchi decenni sono stati usati e considerati farmaci di prima linea nel trattamento di KHE/TA ma hanno mostrato scarsa risposta in monoterapia e recidive alla sospensione. Alcune forme di KHE/TA, inoltre, si sono dimostrate resistenti alla terapia con steroidi. Nella consensus del 2013, per i casi di KHE/TA senza KMP, in accrescimento o sintomatici, il trattamento con steroide (prednisolone) era indicato come prima linea di trattamento. L'associazione steroide e vincristina era indicata come terapia di prima linea per il trattamento del KHE associato a KMP. Lo steroide veniva somministrato per 3-4 settimane, fino alla normalizzazione dei parametri ematologici, la vincristina per 20-24 settimane. Negli studi successivi (pubblicati nel 2016), nei pazienti affetti da KHE/TA con /senza KMP, la terapia con vincristina (0,05 mg/kg e.v. settimana) risultava relativamente più efficace, dava minori effetti collaterali rispetto allo steroide (prednisone 2 mg/Kg/die per os, metilprednisolone 1,6 mg/kg/die e.v.) e migliori outcomes, per cui poteva essere considerato farmaco di prima linea.	4. Consensus Drolet BA, et al Consensus-Derived Practice Standards Plan for Complicated Kaposiform Hemangioendothelioma J. Pediatr. 163:285-291, 2013 1+ Metanalisi Liu X et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma Int. J. Cancer: 139, 1658–1666 (2016) 1+ Metanalisi Liu X et al Clinical Outcomes for Systemic Corticosteroids Versus Vincristine in Treating Kaposiform Hemangioendothelioma and Tufted Angioma Medicine. Volume 95, Number 20, May 2016
Nella review retrospettiva di Schmid del 2018, veniva analizzato l'effetto dello steroide e vincristina sulla riduzione della massa e fenomeno KMP in monoterapia o in combinazione. La vincristina dava migliori risultati sia sulla riduzione della massa che sul KMP	3 Case series/ review Irene Schmid Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options World Journal of Pediatrics 2018 14:322–329
Nel RCT di Yao un gruppo di pazienti erano trattati con il metilprednisolone ad un dosaggio più alto e confrontati con quelli trattati con vincristina alla dose standard. Gli autori concludevano che la vincristina poteva essere considerata farmaco di prima linea nel trattamento del KHE/TA ma non ponevano a confronto la monoterapia e l'associazione con lo steroide.	1+RCT Yao W et al Comparison of efficacy and safety of corticosteroid and vincristina in treatning kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: a multicenter prospective randomized controlled clinical trial J Dermatol. May;48(5):576-584, 2021

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Si, c'è coerenza tra i riscontri degli studi

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
- *includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?*
- *argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?*
- *utilizzano risultati indiretti (surrogati)?*
- *utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
I rischi di bias di pubblicazione sono stati indagati nelle revisioni sistematiche incluse tramite Funnel plot, Egger e Begg test, e procedura di "Trim and fill".
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Benefici: outcome migliori con più rapida regressione dei sintomi legati a KMP e riduzione del volume della lesione
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
I danni potrebbero essere correlati agli eventi avversi causati dai farmaci in esame con riduzione degli stessi usando VCR
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
L'intervento è accettabile, prevede un accesso venoso. Il KMP trae comunque beneficio dal trattamento in atto.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
L'intervento è attuabile nel contesto nazionale in centri di riferimento che abbiano anche una divisione di oncoematologia pediatrica
8. Raccomandazione

Il trattamento con vincristina e steroide nei pazienti con KHE non operabile con o meno KMP è raccomandato	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione debole a favore poiché gli effetti desiderati superano quelli indesiderati ma il livello di evidenza non è robusto
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca*.
Si auspicano studi randomizzati di confronto tra VCR e sirolimus in funzione dei diversi fenotipi di tumore.

Giudizio ponderato PICO 3
Quesito 3: Per i pazienti con KHE (in accrescimento, progressivi o non asportabili) (P) il trattamento con Sirolimus (I) rispetto allo Steroide sistemico e/o Vincristina (C) può essere considerato terapia di prima scelta (O)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza

Il sirolimus utilizzato come farmaco di prima linea in pazienti affetti da KHE complicato e TA ha mostrato una eccellente risposta sui parametri ematologici e sulla riduzione della massa (Wang 2018). Anche pazienti con KHE complicato da KMP, già trattati con steroide, vincristina, propranololo per i quali non si aveva avuto risposta o avevano presentato recidiva, il trattamento con sirolimus è risultato efficace. La dose utilizzata di 0,8 mg/m2/dose ogni 12 ore, con mantenimento del livello ematico di 10-15 ng/ml, durata media fino a 24 mesi con riduzione graduale negli ultimi 6 mesi, si è rivelata efficace sia in termini di riduzione della massa che per il trattamento del KMP (Wang 2019). Per le forme progressive e complicate trattate in prima battuta con sirolimus l'aggiunta di steroide (per 4-6 settimane) rende più rapido il controllo dei parametri ematologici (effetto sinergico), ma non induce significative differenze riguardo la riduzione del volume del tumore. Sirolimus sembra essere efficace anche su esiti a lungo termine (Ji 2017) e nelle varie espressioni cliniche (molto eterogenee).	2+ -Ji Y et al Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter retrospective (considera i progressive KHE) study. Int. J. Cancer. 2017; 141,845-855 -Wang H Review retrospettiva (case series) Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and Tufted angioma Pediatr Dermatology 2018; 35:635-638 -Schmid I., et al Review sistematica Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options World Journal of Pediatrics 2018; 14:322–329 -Wang H et al Studio retrospettivo Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up Journal of Dermatology 2019; 46: 956-961
Shan et al. evidenziano che il sirolimus può raggiungere un efficacia del 90% rispetto a 10-27% dei corticosteroidi e 60-70% della vincristina con un migliore profilo di sicurezza anche nei neonati. Confermano la concentrazione di Sirolemia efficace tra 10 e 15 ng/mL con regressione tumorale significativamente più rapida rispetto a livelli inferiori a 10 ng/mL; dosaggi maggiori non mostrano maggiore efficacia.	3 Yuhua Shan et al. Sirolimus for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma: In a trough level- dependent way J Dermatol. 2021;48:1201–1209
L'RCT di Ji si focalizza su pazienti con KHE e KMP alcuni refrattari a corticosteroidi e/o vincristina con ottima risposta a sirolimus con riduzione della mortalità. La combinazione di un breve ciclo di prednisolone ha confermato una remissione dei sintomi di KMP più rapida.	1+ RCT Yi Ji Sirolimus plus prednisolone vs sirolimus monotherapy for kaposiform hemangioendothelioma: a randomized clinical trial Blood 2022 Mar 17;139(11):1619-1630
Maza Morales et al hanno analizzato 327 pazienti in terapia con mTOR inhibitor (sirolimus ed everolimus) rilevando che il 96,7% ha ottenuto risultati positivi con riduzione delle dimensioni del tumore, dei sintomi o dei parametri di laboratorio, con un tasso di remissione completa dell'11-12% e soprattutto riduzione della mortalità al 2%. Gli autori concludono esplicitamente che, alla luce della sicurezza e dell'efficacia il Sirolimus dovrebbe essere terapia di prima scelta.	2++ Mariana Maza-Morales The use of mTOR inhibitors for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma. A systematic review Pediatric Dermatology. 2023;40:440–445
Questo studio retrospettivo di 167 pz trattati con Sirolimus con un follow up mediano di 4,5 anni, ha documentato efficacia e la durata della risposta nel 92,2% dei pz ed una drastica riduzione della mortalità. Gli autori ritengono che l'uso combinato di Sirolimus e prednisolone sia da considerare una strategia di prima linea e che il trattamento prolungato non è associato a tossicità cumulative importanti.	3 Jiangyuan Zhou Long-term outcomes of sirolimus treatment for kaposiform hemangioendothelioma: Continuing successes and ongoing challenges Int. J. Cancer. 2023;153:600–608
Lo studio ha analizzato una coorte multicentrica di 159 pazienti di cui il 40,3% presentava KMP, un gruppo trattato con Sirolimus e uno con Vincristina. A 6 mesi, non sono state riscontrate differenze significative nei tassi di risposta globale, ematologica o clinica, il tasso di risposta complessivo è stato superiore al 70%. La vincristina ha mostrato una risposta radiologica più rapida a 3 mesi rispetto al Sirolimus (72,7% vs	

20,0%). Il Sirolimus può essere considerato terapia di prima scelta, per la gestione cronica e la facilità d'uso, pur rimanendo la vincristina (spesso associata a steroidi) un'opzione valida per i casi che richiedono una risposta volumetrica più immediata L'RCT ha valutato 79 pazienti in terapia con Sirolimus a basso dosaggio 5-8 ng/mL e al dosaggio elevato 10-15 ng/mL, in termini di risposta obiettiva non si documentata differenza significativa dopo un anno di trattamento, presentando inoltre una minore incidenza di eventi avversi respiratori, cutanei e mucosali con la bassa dose. In casi severi o complicati da KMP, i regimi ad alto dosaggio di Sirolimus rimangono l'opzione preferita.	2+ Alexandra J.Borst Treatment practices and response in kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter cohort study Pediatr Blood Cancer. 2024;71:e30779 1+ RCT Jiangyuan Zhou Efficacy and safety of high-vs low-dose sirolimus in patients with kaposiform hemangioendothelioma: A randomized clinical trial J Am Acad Dermatol 2025;93:124-31

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Gli studi sono coerenti

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Sono rilevanti per la popolazione target

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Benefici: outcome migliore con più rapida correzione di parametri ematologici e maggiore riduzione del volume del tumore

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Effetti avversi correlati ad assunzione del farmaco quali: disturbi gastrointestinali comuni, ematologici, metabolici, infettivi

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Intervento ben accettato da pazienti e genitori perché non prevede ricorso a catetere venoso, la somministrazione del farmaco è orale.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?

Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso centri di riferimento ove sia presente una Divisione di Oncoematologia pediatrica
8. Raccomandazione
La terapia con Sirolimus di KHE e TA complicati o in progressione è raccomandata. — **Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano quelli indesiderati ma il livello di evidenza non è robusto
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
- Quando iniziare il trattamento - Quali KHE sono da trattare

Giudizio ponderato PICO 4	
Quesito 4. Nei pz con TA/KHE superficiali (P) la terapia topica con tacrolimus o sirolimus (I) rispetto ad un semplice "wait and see" (C) può essere presa in considerazione (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Il Tacrolimus 0,1% unguento applicato 2 volte al giorno su lesioni KHE/TA superficiali rappresenta una terapia efficace e sicura (applicato per 12 mesi). Terapia utile per ridurre edema ed esiti fibrosi.	3 Case report Zhang X et al. Tacrolimus oinment for the treatment of superficial kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. Journal of Dermatology 2019, 46(10):898-901 4 Review narrativa JI Y et al Kaposiform hemangioendothelioma: current Knowledge and future perpectives. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2020, 15:39
Il sirolimus unguento 0,1% applicato due volte al giorno si KHE superficiali ha mostrato nel 87% miglioramenti clinici evidenti già in 1-2 mesi con una riduzione del colore, dell'indurimento e alla risoluzione del dolore *(ma il disegno dello studio senza gruppo di controllo impedisce di rispondere al C confronto con l'osservazione "wait and see")* L'RCT di Zhou documenta che il tacrolimus topico allo 0,1% può indurre una riduzione volumetrica del tumore in 12 mesi nel 72,2% dei pz con TA superficiale *(non fornisce un confronto con l'astensione terapeutica wait and see)*	3 case series Yuan-Xiang Liu The effect of topical sirolimus on superficial Kaposiform haemangioendothelioma Australas J Dermatol 2021;62(2):329-331 1- RCT Jiangyuan Zhou Topical tacrolimus for superficial tufted angioma: A randomized clinical trial J Am Acad Dermato 2025; 6:S0190-9622(25)03149-4 1++ RCT

L'RCT di Jinnin ha valutato l'efficacia del sirolimus gel topico alle concentrazioni dello 0,2% e 0,4%, applicato due volte al giorno per 12 settimane Lo studio non dimostra una differenza statisticamente significativa tra i gruppi in terapia con sirolimus e il gruppo placebo per quanto riguarda il punteggio globale ma un'analisi post-hoc ha confermato la riduzione dell'area dose-dipendente (37,5% pazienti con riduzione ≥20% nello 0,2% e 65% nello 0,4%, contro lo 0% nel placebo). Il sirolimus topico 0,4% può indurre una riduzione delle dimensioni della lesione più rapida rispetto al "wait and see" (placebo).	Masatoshi Jinnin Topical sirolimus therapy for cutaneous vascular anomalies: A randomized phase II clinical trial J Dermatol. 2025;52:872–887

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Si sono coerenti

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi sono rilevati per la popolazione target

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Rischio ridotto di bias di pubblicazione

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

La terapia topica può minimizzare i danni locali cutanei residue della lesione

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Il trattamento topico off label potrebbe aumentare i rischio infettivo e irritativo da contatto sulla cute

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

La terapia topica viene ben accettata dalla famiglia e dal paziente perché ritenuta quasi priva di effetti avversi

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

L'intervento è eseguibile su tutto il territorio nazionale, in centri di riferimento

8. Raccomandazione

È indicato il trattamento topico con tacrolimus e sirolimus per TA/KHE superficiali rispetto alla semplice osservazione	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione debole a favore poiché gli effetti desiderati superano quelli indesiderati e il livello di evidenza è accettabile

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sono necessari studi randomizzati in doppio cieco e più numerosi che riducano il rischio di bias

Giudizio ponderato PICO 5	
Nuovo quesito KHE PROFONDO: (P)Nei pazienti pediatrici con KHE (I) la localizzazione profonda del tumore rispetto (C) alla localizzazione superficiale è associata (O)a prognosi più sfavorevole, maggiore incidenza di KMP?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Nello studio retrospettivo di Ji 46 pz affetti da KHEs venivano classificati come superficiali (24.7%) ,misti (63%) e profondi (12.3%). Le localizzazioni più frequenti erano l'estremità seguita dal dorso e poi testa-collo. Il retroperitoneo era la localizzazione extracutanea più frequente seguita dalla zona osteo-articolare-muscolare, cavità peritoneale e toracica. Le localizzazioni superficiali avevano un rischio ridotto di KMP , le miste infiltrative avevano un rischio 4 volte superiore alle superficiali di sviluppare il KMP , le lesioni localizzate in regione retroperitoneale e mediastinica erano tutte associate al KMP. Nel loro studio c'era una stringente prova che le lesioni > 5 cm e l'età < 6 mesi aveva un rischio più alto di KMP. I rischio era ancora più alto se la lesione ≥ 8 . L'infiltrazione e l' aumento di volume del tumore che presentava il KMP si complicava con emorragia intralesionale, insufficienza cardiaca, compressione di strutture vitali, pericardite, pleurite. **Lo studio retrospettivo di coorte di Zhou J. del 2023**, ha esaminato 338 pz con diagnosi clinica di KHE confermata da RM e istologia **(**155 con KMP, 183 senza KMP), non trattati, evidenziando un più alto rischio di KMP e complicanze per i pazienti con KHE misti e profondi, se localizzati in sede mediastinica o retroperitoneale. Tutti i pazienti con lesioni nel mediastino e il 79% (7/9) dei pz con lesioni retroperitoneale presentavano il KMP. In questo lavoro veniva considerata misura di riferimento il diametro maggiore. Predittori di KMP erano la dimensione del tumore di 5.35 cm e l' età del paziente di 4.75 mesi. Huo J. descriveva un caso di KHE retroperitoneale ed effettuava una ricerca nel database. Il caso da lui descritto e 14 dei 15 casi di KHE retroperitoneale (di cui 6 localizzati al pancreas) descritti in letteratura, presentavano il KMP . Li M. in una serie di 70 pz, considerava tre stadi clinico-patologici in relazione alla superficialità o profondità del tumore e correlando lo stadio alla piastrinopenia definiva un rischio di gravità.	-2++ Studio Retrospettivo di Coorte **Ji Y et al Kaposiform hemangioendothelioma: clinical features, complications and risk factors for Kasabach -Merritt phenomenon. 2018** -2++ Studio Retrospettivo di Coorte **Zhou J et al. Impact of age and tumor size on the development of the Kasabach_Merritt phenomenon in pazients with kaposiform hemangioendothelioma: a retrospecrive cohort study. 2023** -4 Case report Review narrativa **Huo et al. Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with kasabach-merrit phenomenon in children: a case report and review of the literature. 2023** **-3 case series** **Li M et al Treatment experience for different risk groups of kaposiform hemangioendotelioma. 2024**

In questo lavoro il 68.6% dei pazienti presentava KMP (18% dei superficiali, 84% dei misti e 74% dei profondi).	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi sono coerenti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non ci sono preoccupazioni di studi multipli né di finanziamenti da industrie	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
La valutazione del rischio determinato dalla localizzazione, grandezza ed estensione del tumore permette un intervento terapeutico precoce e mirato riducendo complicanze ed esiti.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Nessun danno	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
La valutazione del rischio con indagini mirate (es ematochimici, RM, es. istologico) è accettabile.	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
La valutazione del rischio può essere fatta su tutto il territorio nazionale presso strutture ospedaliere e universitarie con reparti di oncoematologia e centri di riferimento per lo studio di anomalie vascolari.	
8. Raccolamandazione	
Nei pazienti pediatrici con KHE la localizzazione profonda del tumore rispetto alla localizzazione superficiale è associata a prognosi più sfavorevole e maggiore incidenza di KMP	Raccomandazione **forte a favore** **Livello di evidenza 2++**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Nel management del paziente con KHE/TA è importante la precoce valutazione del rischio di KMP, La precoce e adeguata scelta terapeutica determina la riduzione della mortalità, delle complicanze e degli esiti dei pazienti affetti da KHE.	

9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Necessità di conferma con studi prospettici.

Giudizio ponderato PICO 6	
Nuovo quesito SCLEROEMBOLIZZAXIONE: Nei pazienti con Kaposiform Hemangioendothelioma (KHE) inoperabile, la sclero-embolizzazione, rispetto alla sola terapia medica sistemica, è più efficace nel ridurre la massa tumorale e nel controllare la coagulopatia (Kasabach-Merritt Phenomenon)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
L'efficacia della combinazione tra chemio-embolizzazione e terapia medica è documentata da più autori in pz complessi, non responsivi a terapia medica con steroidi, VCR, sirolimus, inoperabili e critici" per stabilizzare una situazione d'emergenz;, non è raccomandata come monoterapia ed è poco efficace nel controllo a lungo termine Wang et al hanno trattato 17 pazienti refrattari con l'embolizzazione arteriosa con una miscela di bleomicina, olio iodato e desametasone con successo nel 64,3% dei casi; il conteggio delle piastrine aumentava in 2-5 giorni.	3 case series Clinical analysis of kasabach-merritt syndrome in 17 neonates Ping Wang BMC Pediatrics 2014;14 146
Lo studio di coorte documenta l'efficacia dell'embolizzazione associata alla terapia medica per un controllo più rapido (tempo mediano di 7 gg) ed efficace della coagulopatia. Gli autori concludono che l'embolizzazione dovrebbe essere considerata un complemento per risolvere la coagulopatia acuta, ma deve essere sempre seguita dalla terapia sistemica per mantenere la risposta ottenuta	2- studio coorte retrospettivo Additive value of trans arterial embolization to systemic sirolimus treatment in kaposiform hemangioendothelioma Richard Brill Int. J.Cancer.2021;148:2345–2351
L'articolo di Yin conferma l'efficacia della combinazione tra chemio-embolizzazione (TACE con un'emulsione di bleomicina, lipiodol e desametasone, seguita da agenti embolizzanti come particelle di PVA o microsfere) e terapia medica sui tempi di risposta per gestire i casi critici o refrattari di KHE, con KMP critico, con rapido miglioramento dei parametri ematologici. *L'articolo non fornisce un confronto diretto e controllato tra la sclero-embolizzazione e la sola terapia medica sistemica.*	3 case series Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with sirolimus for treating Kasabach–Merritt phenomenon in infants, a retrospective study Chuan-gao Yin et al Annals of Medicine 2023; 55: 1-8
	4 case report + revision narrative

L'embolizzazione occludendo le arterie che alimentano il tumore, causa ischemia, degenerazione e necrosi del tessuto neoplastico con shrinkage della massa	Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with kasabach-merritt phenomenon in children: A case report and review of the literature Junming Huo et al Front. Pediatr. 2023 11:1138689
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi sono coerenti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Sono possibili rischi di bias. Non sono riportati finanziamenti di industrie	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Benefici: outcome migliori con più rapida regressione dei sintomi legati a KMP e riduzione del volume del tumore	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
I danni potrebbero essere correlati alla procedura spesso praticata in situazioni molto critiche che deve quindi essere effettuata in Centri qualificati	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
L'intervento è accettabile poiché proposto in situazioni gravi di fallimento terapia convenzionale Il KMP trae comunque beneficio dal trattamento in atto	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
L'intervento è attuabile nel contesto nazionale in centri di riferimento e specializzati che abbiano anche una struttura di radiologia interventistica, oncoematologia pediatrica, rianimazione pediatrica	
8. Raccomandazione	
Nei pazienti con KHE inoperabile e critici, la sclero-embolizzazione è più efficace nel ridurre la massa tumorale e nel controllare la coagulopatia KMP rispetto alla sola terapia medica sistemica.	**(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-)**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione debole a favore poiché gli effetti desiderati superano gli effetti indesiderati ma il livello di evidenza dei lavori non è troppo robusta
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sarebbero necessari studi randomizzati e più numerosi per confermare i dati riportati

Giudizio ponderato PICO 7	
Nuovo Quesito sirolimus/vincristina: Nei pazienti con emangioendotelioma kaposiforme complicato da Kasabach-Merritt Phenomenon, il trattamento con sirolimus, con o senza corticosteroidi, rispetto a vincristina, con o senza corticosteroidi, è sufficiente a controllare la coagulopatia e a migliorare l'outcome clinico (qualità di vita e necessità di interventi chirurgici secondari)	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
A conferma dell'efficacia a sicurezza del Sirolimus in monoterapia o con steroidi nel controllo di KHE e sintomi da KMP rispetto a vincristina, con o senza corticosteroidi sono 3 revisioni sistematiche, 2 studi di coorte e diverse case series. La Consensus ritiene preferibile la combinazione di sirolimus e corticosteroidi per il trattamento di prima linea di KHE complicato da KMP posizionando la vincristina come opzione di seconda linea. Studio di Tan et al analizza una terapia sequenziale corticosteroide-sirolimus: Metilprednisolone per via endovenosa (4 mg/kg/die) per ottenere un rapido recupero delle piastrine, poi metilprednisolone orale a giorni alterni associato a sirolimus orale 0,8 mg/m² due volte al giorno, sospensione dei corticosteroidi dopo 4-6 settimane e proseguimento con sirolimus in monoterapia. *Non effettua un confronto sperimentale con la vincristina*. Il tasso di risposta globale (ORR) è stato del 100%, con eventi avversi lievi o moderati.	4 Consensus The VASCERN-VASCA diagnostic and management pathways for kaposiform hemangioendothelioma Paolo Gasparella European Journal of Pediatrics 2026; 185:14 3 case series Corticosteroid-to-sirolimus sequential therapy: a case series of infantile kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt phenomenon Xiaoyun Tan Transl Pediatr 2025;14(9):2177-2185
Zhou et al hanno valutato 167 pz di cui 61,1% con KMP trattati con Sirolimus con un follow up mediano di 4,5 anni, documentando efficacia e risposta duratura nel 92,2% oltre che drastica riduzione della mortalità. Ritengono possa essere una "valida scelta" iniziare con Sirolimus e prednisolone per i casi di KHE con KMP. L'efficacia del sirolimus persiste e il trattamento prolungato non è associato a tossicità cumulative importanti.	2+ studio di coorte Long-term outcomes of sirolimus treatment for kaposiform hemangioendothelioma: Continuing successes and ongoing challenges Jiangyuan Zhou Int. J. Cancer. 2023;153:600–608
La revisione include 327 pazienti con KHE, di cui 91% con KMP. Il trattamento analizzato nel 99% dei casi era sirolimus, rilevando il 96,7% di risultati positivi con riduzione delle dimensioni del tumore, dei sintomi e dei parametri di laboratorio. Riduzione della mortalità al 2%.	2++ systematic review The use of mTOR inhibitors for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma. A systematic review Mariana Maza-Morales Pediatric Dermatology. 2023;40:440–445

Gli autori concludono che il Sirolimus dovrebbe essere terapia di prima scelta.	
La review documenta efficacia del Sirolimus (con o senza corticosteroidi) nel controllo della coagulopatia nel 93% dei 37 pazienti con KMP, un miglioramento clinico nel 95,5% in media entro 13,7 giorni. Il sirolimus è stato utilizzato con successo come "terapia di salvataggio" in pazienti (circa 33%) che non avevano risposto alla vincristina o agli steroidi. Si sottolinea la necessità di cautela e potenziale profilassi antibiotica.	2+ systematic review Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review Cristiana Freixo Journal of Vascular Surgery 2020; 71(1):318-327
Nello studio su 26 pz di cui 25 con KMP il sirolimus ha portato alla normalizzazione della conta piastrinica in una media di 3,6 ± 3 settimane. Il 73% dei pz ha ottenuto una risposta completa, definita con una riduzione della massa tumorale superiore all'80%. Durante un follow-up mediano di 32 mesi, non sono state registrate recidive. Raccomandato monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche target 10-15 ng/mL e la prevenzione delle infezioni, poiché un paziente con lesioni multifocali è deceduto per una grave infezione respiratoria.	3 Case series retrospettiva Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up Wang H et al Journal of Dermatology 2019; 46: 956-961
La revisione sistematica di 15 studi confronta l'efficacia e la sicurezza di sirolimus e vincristina nel trattamento del KHE associato a KMP. Il sirolimus mostra tassi di successo superiori: l'efficacia nella normalizzazione della conta piastrinica è stata del 94%, con Vincristina dell'82%. Il sirolimus è efficace anche in pazienti con KMP grave o "intrattabile" Le fonti suggeriscono che, sebbene entrambi i farmaci siano opzioni valide, il sirolimus sembra essere più efficace della vincristina nel controllare la coagulopatia e ridurre la massa tumorale.	2+ Sistematic Review Vincristine and sirolimus in the treatment of kaposiform haemangioendothelioma Suhua Peng Journal of Paediatrics and Child Health 2019;55:1119–1124
La revisione di 231 pazienti dimostra che il sirolimus è significativamente più efficace della vincristina e dei corticosteroidi nel risolvere il KMP Sirolimus ha mostrato una risposta nel 97% dei casi valutabili (30 su 31 pazienti), Vincristina nel 47% dei casi sebbene la monoterapia con vincristina sia superiore ai soli steroidi, il tasso di successo rimane inferiore a quello del sirolimus.	3 Case serie Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options Irene Schmid World Journal of Pediatrics (2018) 14:322–329
Gli autori documentano che nei pazienti affetti da KMP, il sirolimus ha dimostrato una rapida capacità di ripristinare i parametri ematologici e l'outcome clinico con miglioramento dei sintomi e la riduzione della massa tumorale rispettivamente nel 98% dei pazienti a 12 mesi e del 71% dei pazienti con riduzione del volume del tumore superiore o uguale al 75%. Il sirolimus è considerato un'opzione sicura ed efficace quando i tumori non rispondono alle terapie convenzionali e può essere considerato come terapia di prima linea. L'articolo si focalizza su una sottopopolazione critica di 8pz pazienti con KHE complicato da KMP resistenti alla vincristina e suggerisce che il sirolimus sia sufficiente e altamente efficace nel controllare la coagulopatia e migliorare l'outcome clinico in pazienti difficili da trattare	2+ studio di coorte retrospettivo multicentrico Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study Yi Ji Int. J. Cancer. 2017; 141, 848–855 3 case series Sirolimus for Vincristine-Resistant Kasabach Merritt Phenomenon: Report of Eight Patients

	Huaijie Wang Pediatric Dermatology 2017; 34 (3) 261–265
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi sono coerenti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Sono possibili bias di pubblicazione, non sono riportati finanziamenti di industrie	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Sirolimus sembra essere più efficace della vincristina nel controllare la coagulopatia e i sintomi del KMP e ridurre la massa tumorale con un migliore profilo di tollerabilità	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Effetti avversi correlati ad assunzione del farmaco quali: disturbi gastrointestinali comuni, ematologici, metabolici, infettivi	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Intervento ben accettato dai pazienti e genitori perché non prevede ricorso a catetere venoso, la somministrazione del farmaco è orale	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
L'intervento è attuabile in contesto nazionale presso centri di riferimento ove sia presente una Divisione di Oncoematologia pediatrica	
8. Raccomandazione	
Quale/i raccomandazione/i il gruppo di sviluppo delle linee guida ritiene opportune sulla base di questa evidenza? **Nei pazienti con KHE complicato da fenomeno di Kasabach-Merritt il trattamento con Sirolimus, con o senza corticosteroidi, è sufficiente a controllare la**	Raccomandazione **debole a favore** Raccomandazione **forte a favore** **Con livello di evidenza 2+**

coagulopatia e a migliorare l'outcome clinico rispetto a Vincristina, con o senza corticosteroidi	
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione debole a favore poiché gli effetti desiderati superano gli effetti indesiderati ma sono necessari studi randomizzati prospettici per conferma	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Il trattamento con corticosteroidi e sirolimus è sufficiente e promettente ma sono necessari ulteriori studi prospettici per validare questi risultati	

CAPITOLO 2. Malformazioni capillari

INTRODUZIONE

Quesiti 1-4: Giudizi ponderati non presenti in quanto sono state formulate raccomandazioni di buona pratica clinica basate sull'esperienza del panel. Tali raccomandazioni non sono supportate da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti i quesiti specifici.

DIAGNOSI

Quesito 1: Giudizio ponderato non presente in quanto è stata formulata una raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel. Tale raccomandazione non è supportata da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti il quesito specifico.

Giudizio ponderato	
Quesito 2: In pazienti con clinica suggestiva di malformazione capillare, l'eco-color-Doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Dagli articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati tre revisioni narrative e un original article:	
In questa revisione vengono illustrate le tecniche di imaging necessarie per la diagnosi e il follow up delle anomalie vascolari.	Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol. 1999 Dec;29(12):879-93.
In questa revisione vengono evidenziate le caratteristiche sonografiche delle malformazioni vascolari e correlate al quadro clinico.	Craig M Johnson, Oscar M Navarro. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Pediatr Radiol. 2017;47:1196-1208.
In questa revisione viene descritta la clinica delle MC con riferimento alla storia naturale. Viene fatto riferimento alla tecnica ultrasonografica specifica per le MC, che può fornire informazioni ulteriori e distinguerele dalle malformazioni complesse.	Hussein A, Malguria N. Imaging of Vascular Malformations. Radiol Clin North Am. 2020;58 (4):815-830. doi:10.1016/j.rcl.2020.02.003
In questo lavoro viene utilizzata la metodica OCT per studiare le anomalie vascolari, nello specifico MC e emangiomi infantili. Vengono confrontate la cute sana dalla cute affetta dalla lesione e vengono studiate le caratteristiche dei vasi in termini di diametro e profondità. In conclusione, l'OCT combinato con la metodica doppler potrebbe trovare un utilizzo futuro nella diagnosi delle lesioni vascolari superficiali al fine di scegliere la terapia più adatta e monitorare l'andamento della patologia.	Latrive A, Teixeira LR, Gomes AS, Zezell DM. Characterization of skin Port-Wine Stain and Hemangioma vascular lesions using Doppler OCT. Skin Res Technol. 2016;22(2):223-229. doi:10.1111/srt.12253
AGGIORNAMENTO 2026	
Questa revisione narrativa del 2025 ha confermato l'importanza dell'eco-color-Doppler arterioso e venoso nella valutazione di eventuali anomalie emodinamiche associate alle malformazioni capillari, soprattutto quando queste si inseriscono nel contesto di sindromi vascolari complesse o polimalformative (Baselga 2025).	Baselga E, Morillo LFM. Capillary malformations updates on aetiopathogenesis, diagnosis, and management. Presse Med. 2025 Sep;54(3):104292. doi: 10.1016/j.lpm.2025.104292. Epub 2025 May 29. PMID: 40449788.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Tutti gli studi concordano nel ritenere che la diagnosi delle MC è prevalentemente clinica, ma in specifiche circostanze l'eco-color-Doppler permette di valutare eventuali anomalie emodinamiche associate e l'utilizzo di sonde ultrasonografiche a elevata frequenza rappresenta un elemento ulteriore di diagnosi. La qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse check-list è risultata complessivamente buona.	

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Sono rilevanti per la popolazione target.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Benefici: - effettuare una diagnosi precoce sul tipo di MC - individuare possibili MC connesse a sindromi complesse
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Non sono indicati possibili danni conseguenti.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è accettabile sotto ogni punto di vista in quanto non comporta alcun danno potenziale.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile nell'intero contesto nazionale ma è operatore dipendente pertanto non riproducibile.
8. Raccomandazione

Nelle localizzazioni agli arti inferiori l'eco-color-Doppler venoso è fondamentale per la valutazione di eventuali anomalie emodinamiche associate alla malformazione capillare nell'ambito dello screening delle sindromi polimalformative vascolari complesse.	**Punto di Buona Pratica Clinica (GPP)**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Si sceglie la raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel in quanto gli studi sono concordi nell'affermare che l'eco-color-Doppler, affiancato dalla clinica, possa fornire ulteriori elementi validi nella diagnosi di MC.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Non vi sono quesiti non risolti.

TRATTAMENTO

Giudizio ponderato
Trattamento - Quesito 1. Per i pazienti con malformazione vascolare capillare semplice e non trattata in precedenza, il Pulse-Dye Laser 595-nm rispetto ad altri tipi di laser può essere considerato il trattamento di prima scelta?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al QUESITO 1, dei 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (arco temporale 2015 -2020) sono stati selezionati 5 studi: n.1 meta-analisi (ref 50) n.1 studio randomizzato controllato (ref 74) n.3 review narrative (ref 49,51,25) Da una meta-analisi di alta qualità metodologica l'obiettivo di analizzare l'efficacia terapeutica globale nei pazienti con MVC in un arco temporale dal 1986 al 2019, si evince che, interpretando i dati in ordine cronologico, con una fine rielaborazione statistica per eliminare molteplici bias, l'efficacia terapeutica in termini di schiarimento della MVC, mettendo a confronto 65 studi e 6207 pazienti, non è migliorata negli ultimi anni, nonostante l'introduzione di innovazioni tecniche, modifiche nel settaggio dei parametri delle apparecchiature laser e interventi farmacologici nuovi. Attualmente non esiste un trattamento ottimale per le MVC; tuttavia nessuno studio è stato capace individuare una metodica capace di superare il PDL 595-nm in termini di schiarimento della MVC. Questo trattamento rimane quindi il miglior trattamento di prima scelta in termini di efficacia e profilo di sicurezza, pur presentando dei limiti intrinsechi nella sua efficacia.	van Raath MI, Chohan S, Wolkerstorfer A, van der Horst CMAM, Storm G, Heger M. Port wine stain treatment outcomes have not improved over the past three decades. J EurAcadDermatolVenereol. 2019; 33(7):1369-1377. (metanalisi) (Meta-analisi: livello di evidenza 1++)
In uno studio randomizzato controllato di alta qualità il Dual Wavelength Laser =DWL (595nm +1064nm) viene messo a confronto con il tradizionale trattamento con PDL595nm su MVC non trattate, in un campione di 61 pazienti di età media di 19aa: pur presentando efficacia sovrapponibile al PDL, il DWL presenta un maggiore rischio di effetti collaterali tra cui esiti cicatriziali. Gli autori concludono quindi che il suo utilizzo come trattamento di prima scelta non da alcun vantaggio in termini di efficacia e sicurezza rispetto al PDL.	Wang T, Chen D, Yang J, Ma G, Yu W, Lin X. Safety and efficacy of dual-wavelength laser (1064 + 595 nm) for treatment of non-treated port-wine stains. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(2): 260-264 (RCT, livello di evidenza 1+)
Review narrative Confermano l'uso del PDL come Gold standard nelle MC per buon profilo di efficacia ed un profilo di sicurezza buono ma decrescente dai sui fototipi I-III ai fototipi IV e V in termini di pigmentazione e cicatrici.	Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. Laser treatment of port-wine stains. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:27-33 (livello di evidenza 3) Updyke KM, Khachemoune A. Port-Wine Stains: A Focused Review on Their Management. J Drugs Dermatol. 2017;16(11):1145-1151 (livello di evidenza 3) Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):197-211. (livello di evidenza 3)
AGGIORNAMENTO 2026	

Efficacy and Safety of Lasers in Treating Head and Neck Capillary Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis. Farsi S, Eckard P, Bartels W, Pinkus P, Richter GT. Otolaryngol Head Neck Surg. 2025 Sep;173(3):566-574. Pubblicazione del 2025 (i dati sino al 2023); revisione sistematica con selezione di 14 studi su 725. Studio su popolazione mista di pz pediatrici e adulti (973) con MC di testa e collo sottoposta a trattamento con metodica laser in monoterapia. I laser messi a confronto sono stati PDL, Nd:YAG e Pro-yellow 577nm. La revisione conferma l'efficacia dei trattamenti laser testati nello schiarire le MC di testa e collo. Efficacia (Tasso di Successo): Il successo del trattamento è stato definito come uno schiarimento della lesione compreso tra il 25%-100%. Tasso di successo complessivo dei laser è stato: 97%. Scorporando in sottogruppi: Nd: YAG laser: 99%, Pulsed Dye Laser (PDL) 96% Pro-Yellow 577 nm Laser 86% Tuttavia, la maggioranza del campione pari a 80% (n=786) è stato sottoposto a PDL (585 o 595nm), e solo il 12% (n=119) a Nd:YAG laser e l' 8% (n=68) a laser 577nm. Complicanze post-trattamento: risultano poco frequenti e per la maggior parte transitorie e di minima entità per PDL e Nd:YAG mentre per il laser giallo mancato i dati di sicurezza; il dato che emerge da questa revisione, è un maggior rischio di iperpigmentazione dopo PDL rispetto al Nd:YAG specie nei fototipi più scuri, ma, questa evidenza risulta dall' analisi di studi di bassa qualità in cui le misure di outcome non sono standardizzate e uniformi ed esiste una estrema discrepanza numerica tra i campioni messi a confronto. Sicurezza e Complicazioni Il tasso complessivo di complicazioni post-trattamento è stato del 7,2%, scorporando Nd:YAG laser: 4% PDL: 9%. 577 nm Yellow Laser: nessun dato disponibile Effetti avversi più comuni: Iperpigmentazione (60%), ipopigmentazione (13,5%), cicatrici ipertrofiche (9%) cicatrici atrofiche (8%). Conclusioni Cliniche Il PDL rimane il laser più studiato (80% dei casi analizzati) e suggerisce ottimi risultati con bassi tassi di complicazioni. Il laser Nd:YAG ha mostrato un'efficacia leggermente superiore (in questo studio) e meno complicazioni rispetto al PDL, risultando particolarmente utile per lesioni più profonde grazie alla sua maggiore capacità di penetrazione. I ricercatori sottolineano che l'efficacia può variare in base al fototipo (i fototipi più chiari hanno meno rischi di pigmentazione) e alla profondità dei vasi. Il confronto è fatto su un campione estremamente sbilanciato numericamente e comprende studi che utilizzano PDL di lunghezze d'onda differenti (585 e 595 nm). In sintesi: il PDL è il laser più studiato e utilizzato, ha un eccellente tasso di successo (96%) e un profilo di sicurezza ben documentato e rimane la scelta	1-

principale per la maggior parte dei centri medici per il trattamento delle MC di testa e collo.	
Laser and light-based treatments for port-wine birthmarks - a systematic review and network meta-analysis. Nguyen L, Sorbe C, Schoen G, Schneider SW, Herberger K. J Dtsch Dermatol Ges. 2025 Mar;23(3):293-301. Questa è una Network meta-analysis (NMA) e come tale consente il confronto tra molteplici interventi e tra trattamenti che altrimenti non potrebbero essere comparati direttamente negli studi controllati randomizzati (RCT). L'obiettivo di questo studio è valutare le evidenze dirette e indirette su efficacia, sicurezza e tollerabilità di diversi laser e trattamenti combinati. Analisi di 27 RCT per un totale di 1118 pazienti (adulti e bambini; fototipi I-IV). Efficacia In totale, dodici studi hanno contribuito all'analisi quantitativa dell'efficacia. L'efficacia di ciascun trattamento è stata messa a confronto con il PDL 595 nm in monoterapia che è il termine di paragone. Le terapie sono state ordinate dalla meno alla più efficace. In confronto al PDL, definito come riferimento, la combinazione HMME + PDT ha dimostrato di essere significativamente più efficace nel trattamento delle malformazioni capillari. Eventi avversi (AE) sono stati riportati in tutti gli studi inclusi. La prevalenza media degli AE a breve termine è stata di 0.29 ± 0.36 e quella degli AE a lungo termine di 0.09 ± 0.13. La maggior parte degli AE a breve termine riportati consisteva in croste, edema, vesciche, dolore o sensazione di bruciore, o eritema. Gli AE a lungo termine includevano cambiamenti della pigmentazione e cicatrici. La HMME-PDT sembra essere la più incline a produrre effetti avversi a lungo termine. Considerazioni Negli ultimi anni, l'instabilità tecnica dei PDL e l'elevato impatto finanziario dovuto alla manutenzione del sistema e ai kit di colorante hanno portato a porre l'accento su modalità di trattamento alternative. Questa NMA ha indicato che la HMME-PDT è l'alternativa probabilmente più efficace del PDL, ma è associata alla maggiore probabilità di AE a lungo termine. A causa dell'alto rischio di bias, è necessaria cautela nell'interpretare questi risultati. Inoltre, la HMME-PDT richiede molto tempo rispetto ad altri metodi, compromettendo potenzialmente il suo rapporto costo-beneficio. Le malformazioni capillari nei pazienti più anziani mostrano spesso un aspetto eterogeneo, caratterizzato da componenti sia nodulari che ipertrofiche. Questa presentazione complessa richiede solitamente un approccio terapeutico multiforme. Tuttavia, i trattamenti combinati possono rappresentare una sfida nella conduzione degli RCT. Inoltre, la letteratura attuale suggerisce che fino al 20% delle MC sia difficile da trattare o resistente al PDL; per questi casi, l'esplorazione di terapie alternative potrebbe essere utile. Limiti Gli studi inclusi non hanno valutato l'impatto del fototipo, dell'età o delle dimensioni della lesione, che hanno un'elevata rilevanza sui risultati clinici, suggerendo che i dati ottenuti potrebbero non fornire una prospettiva completa. Conclusioni Come raccomandato dalle attuali linee guida, il PDL rimane il trattamento di scelta per le PWB. Tuttavia, a seconda di fattori quali aree nodulari, ipertrofia, fototipo e risposta al trattamento, possono essere considerate terapie alternative o combinate. Per i pazienti con lesioni nodulari e ipertrofiche, i laser con lunghezze d'onda maggiori, come l'Alexandrite 755 nm e il laser Nd:YAG 1064 nm, possono essere efficaci nel colpire vasi più grandi o profondi. Le decisioni terapeutiche dovrebbero essere prese su base individuale.	1-

Le analisi future dovrebbero indagare ulteriormente gli intervalli e i parametri di trattamento ottimali e identificare quei fattori del singolo paziente importanti per un trattamento individualizzato. L'analisi conclude che la terapia fotodinamica mediata da emoporfina (HMME-PDT) è un trattamento più efficace per la rimozione delle malformazioni capillari (MC) rispetto al PDL standard. Tuttavia, lo studio evidenzia che: Nonostante l'alta efficacia, la HMME-PDT presenta il più alto rischio di effetti avversi (AE) a lungo termine, come alterazioni della pigmentazione e cicatrici. i trattamenti che hanno mostrato i risultati meno promettenti nella meta-analisi sono stati luce pulsata (IPL), laser a diodi e terapia fotodinamica (PDT) senza emoporfina per i pazienti con lesioni più spesse o nodulari, lo studio suggerisce che laser con lunghezze d'onda maggiori (come Alexandrite 755 nm o Nd:YAG 1064 nm) possono essere più efficaci nel colpire i vasi profondi. Standard di riferimento: nonostante i nuovi dati, il PDL rimane il trattamento di prima scelta nelle linee guida attuali per il suo miglior equilibrio complessivo tra efficacia e sicurezza. In sintesi, la scelta dipende dalle caratteristiche della MC (fototipo, età, spessore), confermando che il trattamento deve essere personalizzato caso per caso.	
Complication rates and safety of pulsed dye laser treatment for port-wine stain: a systematic review and meta-analysis. Shi MD, Yang K, Li SB, Zhao Q, Huo R, Fu C. Lasers Med Sci. 2023 Dec 23;39(1):16. Questa metanalisi sistematica (arco temporale 1990-2021), che ha esaminato 65 studi per un totale di 6.537 pazienti (età 3.2 settimane-39 anni), valuta la sicurezza del PDL nel trattamento delle malformazioni capillari (MC). Lo studio distingue tra reazioni acute (temporanee) e complicazioni a lungo termine: Complicazioni Acute (Molto comuni): Porpora: 98,3% Edema: 97,6% Croste: 21,5% Vesciche: 8,7% Complicazioni a Lungo Termine (Rare): Iperpigmentazione: 12,8% Ipopigmentazione: 0,9% Cicatrici: 0,2% (un dato significativamente più basso di quanto ritenuto in precedenza) Fattori di Rischio (Analisi dei Sottogruppi) Il rischio di complicazioni aumenta in presenza di determinati fattori: Fototipo scuro: I pazienti con pelle scura (Fitzpatrick IV-VI) hanno mostrato tassi più elevati di iperpigmentazione (25,3%) e cicatrici (0,8%) rispetto a quelli con pelle chiara. Età e Localizzazione: Il rischio è maggiore nei pazienti di età superiore a 1 anno e quando il trattamento viene effettuato sul tronco o sugli arti rispetto al viso o al collo. Parametri tecnici: L'uso di uno spot size di 5 mm è stato associato a una maggiore incidenza di iperpigmentazione (22,3%). Conclusioni Cliniche Sicurezza elevata: Il PDL si conferma un trattamento sicuro con una probabilità molto bassa di danni permanenti. Gestione post-operatoria: La formazione di cicatrici è spesso legata a una gestione inadeguata delle reazioni acute (come infezioni delle croste). È	1-

fondamentale non rimuovere le croste manualmente e proteggere l'area trattata. Risoluzione spontanea: La maggior parte delle alterazioni pigmentarie è transitoria e si risolve tipicamente entro 6 mesi. Sulla base della metanalisi fornita, i parametri tecnici e le strategie raccomandate per ottimizzare il trattamento e ridurre al minimo i rischi di complicazioni con il Pulsed Dye Laser (PDL) sono: 1. Scelta del diametro dello Spot: dall'analisi dei sottogruppi emerge una chiara correlazione tra la dimensione dello spot e l'incidenza di complicazioni: Spot da 5 mm, presenta il tasso più elevato di iperpigmentazione (22,3%) e ipopigmentazione (1,6%). Spot da 7 mm o 10 mm: mostrano un profilo di sicurezza migliore. In particolare, con lo spot da 10 mm, il tasso di iperpigmentazione scende drasticamente al 6,8% e quello delle cicatrici allo 0% Raccomandazione: L'utilizzo di spot più grandi consente una penetrazione più profonda e uniforme, riducendo il danno termico superficiale non necessario. 2. Lunghezza d'Onda (585 nm vs 595 nm) Il documento cita studi che confrontano le due principali lunghezze d'onda utilizzate: 585 nm è associata a un'incidenza di reazioni avverse più elevata. 595 nm è considerata più sicura e spesso più efficace, specialmente per vasi più profondi, riducendo il rischio di danni epidermici. 3. Numero di Sessioni e Intervalli Numero di trattamenti: gli studi con meno di 3 sessioni hanno riportato tassi di iperpigmentazione (8,3%) inferiori rispetto a quelli con 3 o più sessioni (15,7%). Intervalli: il testo non definisca un intervallo "perfetto" 4. Strategie di Protezione per Fototipi Scuri Per i pazienti con Fitzpatrick IV-VI, il rischio di complicazioni pigmentarie è circa quattro volte superiore rispetto ai fototipi chiari (25,3% vs 6,7%). In questi casi è fondamentale: Utilizzare sistemi di raffreddamento cutaneo (aria fredda o spray criogenico) per proteggere l'epidermide dal calore eccessivo. Prestare massima attenzione alla gestione delle croste e vescicole, poiché la loro infezione o rimozione forzata è la causa principale di cicatrici (0,8% nei fototipi scuri). 5. Gestione Post-Trattamento Il successo a lungo termine dipende dalla prevenzione dei danni permanenti: Protezione solare: Indispensabile per favorire la risoluzione delle alterazioni pigmentarie entro 6 mesi. Cura delle ferite: Mantenere le croste pulite e asciutte finché non cadono naturalmente (solitamente in 2-3 settimane) per evitare cicatrici irreversibili	
Comparative effectiveness among available treatments in difficult-to-treat port-wine stains (PWS): a Network Meta-Analysis of observational evidence. Jamjanya S, Vejjabhinanta V, Tanasombatkul K, Phinyo P J Dermatolog Treat. 2023 Dec;34(1):2231582. Le conclusioni principali dello studio, basate sulla Network Meta-Analisi (NMA) di evidenze osservazionali per PWS difficili da trattare, sono le seguenti: Trattamenti più efficaci: La luce pulsata (IPL) e il laser a colorante pulsato a impulso lungo (585 nm LPDL) sono risultati i trattamenti più promettenti. Entrambi hanno mostrato una probabilità significativamente maggiore di ottenere uno schiarimento della lesione superiore al 25% rispetto al laser standard (585 nm SPDL). Risultati per sottogruppi: L'efficacia comparativa dei trattamenti rimane costante indipendentemente dal fatto che la macchia sia classificata come resistente o ipertrofica. Altri trattamenti: Anche i laser Nd:YAG (532 nm e 1064 nm) e il laser LPDL con lunghezza d'onda superiore a 585 nm hanno mostrato una	1-

tendenza alla superiorità rispetto allo standard, ma i risultati non sono stati statisticamente significativi . Effetti collaterali: Sono stati segnalati rischi di cicatrici (particolarmente con il laser Alexandrite e la bleomicina) e alterazioni della pigmentazione come iperpigmentazione permanente (associata a IPL e bleomicina). Affidabilità delle prove: Gli autori sottolineano che il livello di confidenza dei risultati è molto basso (very low confidence). Questo perché i dati derivano principalmente da piccoli studi osservazionali e non da trial clinici randomizzati di grandi dimensioni. In sintesi, lo studio suggerisce di considerare IPL e LPDL come alternative valide per i casi difficili, ma conclude che sono necessari nuovi studi clinici ben progettati per confermare questi risultati e stabilire raccomandazioni cliniche definitive.	
Therapeutic Strategies for Untreated Capillary Malformations of the Head and Neck Region: A Systematic Review and Meta-Analyses. Cinkara G, Langbroek GB, van der Horst CMAM, Wolkerstorfer A, Horbach SER, Ubbink DT. Am J Clin Dermatol. 2021 Sep;22(5):603-614. doi: 10.1007/s40257-021-00616-5.Epub 2021 Jun 23. Risultati di Efficacia Pulsed Dye Laser (PDL): Conferma di essere il trattamento preferibile. Circa il 43% dei pazienti ha raggiunto una clearance superiore al 75% dopo 3-8 sessioni. Risultati nei neonati: Il PDL sembra essere particolarmente efficace nei bambini sotto l'anno di età, con tassi di successo (schiarite ≥75%) tra il 63% e il 90%. Altre terapie: La terapia fotodinamica (PDT), l'IPL e il laser Nd:YAG hanno mostrato risultati generalmente inferiori o meno consistenti rispetto al PDL . Sicurezza ed Effetti Collaterali Iperpigmentazione: È l'effetto avverso più comune, segnalato fino al 40% dei casi dopo il trattamento con PDL. Dolore: Molto frequente dopo la terapia fotodinamica (PDT) e l'IPL. Cicatrici: Rare, ma con un rischio maggiore (circa 20%) riscontrato nei pazienti con fototipi scuri (pelle pigmentata). Conclusioni Nonostante il PDL resti lo standard di riferimento, gli autori sottolineano che la qualità delle prove è molto bassa a causa dell'eterogeneità degli studi e della mancanza di protocolli standardizzati. Inoltre, mancano dati quantitativi solidi su opzioni come la chirurgia o il camouflage cosmetico per i casi mai trattati	2++
Does interval time between pulsed dye laser treatments for port-wine stains influence outcome? A systematic review and meta-analysis. Snast I, Lapidoth M, Kaftory R, Nosrati A, Hodak E, Mimouni D, Solomon-Cohen E), Levi A. Lasers Med Sci. 2021 Dec;36(9):1909-1916. Questa revisione sistematica con meta-analisi (2021) indaga se l'intervallo di tempo tra le sedute di laser dye (PDL) influenzi il risultato clinico nelle MC. Risultato Principale Nessuna associazione: La frequenza dei trattamenti (intervalli da 2 a 16 settimane) non influisce sulla percentuale di miglioramento delle lesioni. Fare sedute più ravvicinate non garantisce risultati migliori rispetto a intervalli più lunghi. Questo risultato rimane invariato anche analizzando specificamente i bambini sotto l'anno di età. Fattori che influenzano il successo (75IR) Lo studio ha identificato tre variabili statisticamente significative per ottenere un miglioramento superiore al 75%:	2++

Età precoce: I bambini sotto l'anno di età rispondono meglio (58% di successo vs 31% negli adulti). Localizzazione: Le lesioni su viso e collo guariscono meglio di quelle su tronco o arti. Fototipo: La pelle chiara (Fitzpatrick I-III) ha tassi di successo superiori (53%) rispetto alla pelle scura o eterogenea. Sicurezza ed Effetti Collaterali Cicatrici: Il tasso complessivo è basso (2,5%). Curiosamente, è stata trovata un'associazione tra intervalli più lunghi e maggiori cicatrici, probabilmente perché i medici tendono a distanziare le sedute se notano complicazioni. Discromie: l'alterazione della pigmentazione (16%) è più comune nei fototipi scuri e solitamente transitoria. Conclusioni Cliniche Poiché trattamenti più frequenti non aggiungono valore terapeutico ma aumentano lo stress per il paziente (e i genitori), i costi finanziari e il rischio di effetti collaterali, gli autori suggeriscono che non vi è motivo clinico per forzare intervalli troppo brevi	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Complessivamente gli studi più significativi del periodo 2015-2020 con chiara identificazione dell'obiettivo dello studio, caratteristiche dei pazienti inclusi, valutazione degli outcome, descrizione di effetti avversi, si dimostrano attendibili e abbastanza coerenti nei risultati rispetto alla letteratura pubblicata prima del 2015 Tutti gli studi concordano nel ritenere ancora oggi che il PulseDye Laser 595-nm sia il trattamento di prima scelta nelle malformazioni vascolari capillari non ipertrofiche e non sottoposte a precedenti trattamenti, pur non dimostrandosi il trattamento ottimale per limiti intrinseci alla metodica è da considerarsi il Gold standard attuale per efficacia e sicurezza; in questa tipologia di MVC non si rilevano sostanziali vantaggi nell'utilizzare tecniche laser differenti dal PDL in termini di efficacia. Non appaiono elementi nuovi da segnalare, per la revisione delle linee guida, non emergono nuove evidenze in favore di modifiche delle attuali indicazioni cliniche al trattamento PDL delle MC rispetto a quanto riportato sino al 2015 in letteratura e nella precedente versione delle linee guida. AGGIORNAMENTO 2026 Tutti gli studi sono coerenti nel ritenere che il PDL rimane il trattamento di prima scelta nelle attuali linee guida per il suo miglior equilibrio complessivo tra efficacia e sicurezza. Un'unica metanalisi (Farsi et al.) rileva una lieve superiorità del Nd:YAG 1064 sul PDL in termini di sicurezza: il dato che emerge da questa revisione, è un maggior rischio di iperpigmentazione dopo PDL rispetto al Nd:YAG specie nei fototipi più scuri; tuttavia, questa evidenza risulta dall'analisi di studi di bassa qualità in cui viene utilizzato il PDL di vecchia generazione (585nm) che si è dimostrato meno performante del più moderno 595nm attualmente più diffuso; in questa pubblicazione le misure di outcome non sono standardizzate e uniformi ed esiste una estrema discrepanza numerica tra i campioni messi a confronto (80% del campione trattato con PDL e solo un 12% con Nd:YAG).	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sono rilevanti per la popolazione target AGGIORNAMENTO 2026 Gli studi sono rilevanti per la popolazione target: adulti, pazienti pediatrici e fototipi più scuri vengono presi in considerazione e studiati. Gli studi utilizzati sono tutte revisioni sistematiche la maggior parte con metanalisi e due network metanalisi	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie AGGIORNAMENTO 2026 Gli autori di queste revisioni sistematiche ammettono onestamente che le conclusioni delle loro pubblicazioni che, per quanto siano state rigorose nel disegno e nella loro realizzazione, risentono della qualità spesso non ottimale degli studi primari presi in esame che presentano dei limiti nel loro disegno originario e che non consentono quindi di raggiungere i massimi livelli di evidenza per alcune sottopopolazioni prese in esame.	

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Benefici: Il trattamento sortisce diversi vantaggi in termini di efficacia sullo schiarimento della MVC ed ha dei benefici di tipo psico-sociale legati all'impatto estetico MVC specie se localizzata al volto. AGGIORNAMENTO 2026 Le consensus di esperti e la pratica clinica consolidata, confermate dai dati delle metanalisi di questi ultimi 5 anni sono coerenti nel ritenere il PDL il Gold standard indiscusso per il trattamento delle MC naive per la sua efficacia ormai nota, combinata al più alto livello di sicurezza rispetto a tutti gli altri trattamenti disponibili.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Effetti avversi correlati al trattamento PDL: il trattamento si è dimostrato avere un buon profilo di sicurezza rispetto ad altre tipologie di laser.I rischi sono minimi e oltre agli effetti collaterali noti ed immediati quali edema e porpora transitori e più raramente abrasioni, croste e bolle, gli effetti collaterali a lungo termine sono ipo/iperpigmentazioni transitorie di alcuni mesi e raramente esiti cicatriziali atrofici soprattutto negli individui di fototipo molto scuro. AGGIORNAMENTO 2026 Gli eventi avversi conseguenti all'uso del PDL sono considerati poco frequenti se il PDL è usato da personale esperto. Non vengono descritti eventi avversi severi come cecità o altre problematiche che hanno messo il paziente a rischio di vita. Le complicanze sono state suddivise in acute e a lungo termine. Tra le prime, oltre alla porpora e all'edema post-trattamento, che sono note e ormai considerate quasi un endpoint terapeutico, le altre sono di rapida risoluzione; talvolta compaiono vescicole o bolle e croste che, se gestite nel modo corretto, nella maggioranza dei casi non danno esiti permanenti. Tra quelle a lungo termine, l'iperpigmentazione permanente è la complicanza più frequente specie nei fototipi scuri e le cicatrici seguono per frequenza presentandosi molto più raramente.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Il Discomfort legato alla procedura è accettabile in età adulta tanto da non richiedere nella maggior parte dei casi il ricorso ad alcuna analgesia. Nei bambini, va valutato attentamente e si tende ad associare al trattamento una forma di analgesia topica o sistemica a seconda della sede, estensione della lesione e aspetti emotivi soggettivi legati al paziente. Pur avendo un maggiore impatto emotivo su questa fascia di età, l'intervento ha dei benefici non trascurabili e va quindi raccomandato. AGGIORNAMENTO 2026 Sebbene non esistano studi prospettici che dimostrino che il trattamento con PDL blocchi l'evoluzione naturale delle MC verso forme ipertrofiche o nodulari, l'esperienza clinica e le recenti acquisizioni in campo genetico molecolare che hanno portato a una migliore comprensione dei pathways coinvolti in queste anomalie vascolari, portano a ritenerlo probabile: il trattamento quindi può essere considerato di utilità anche in termini di prevenzione. Non ultimo, vanno messi in luce i risvolti positivi che comporta sul piano psicologico considerato l'impatto estetico che le MC del volto hanno nella vita di relazione. Inoltre, le forme di MC inveterate nel tempo sono difficili da trattare anche con le altre metodiche a disposizione. Particolare attenzione va data ai pazienti con fototipi scuri (IV-VI) per il maggior rischio documentato di eventi avversi: in questi pazienti i parametri del laser vanno calibrati in modo più conservativo e bisogna dedicare particolare attenzione alla gestione della cute in fase di pre e post-trattamento per minimizzare i rischi di complicanze, sebbene il trattamento non sia controindicato.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso diversi centri di riferimento dotati di PDL che sono sempre più numerosi. Andrebbe comunque effettuato in centri altamente specializzati. AGGIORNAMENTO 2026

Il trattamento con PDL è sempre più diffuso a livello nazionale a dimostrazione della sua efficacia e sicurezza. Tuttavia, è una tecnologia che ha dei costi di mantenimento elevati e presenta delle fragilità nel suo funzionamento che comportano frequenti interventi tecnici che causano dei blocchi dell'attività clinica. Può essere usato per pochi mesi l'anno perché la fotoesposizione post-trattamento è sconsigliata e i centri che lo utilizzano interrompono i trattamenti nei mesi estivi.

Questo rende ragione del tentativo di trovare delle tecnologie alternative più economiche e performanti, ma ad oggi, nessun altro laser o metodica alternativa ha dimostrato di essere in grado di superare il PDL.

Dall'analisi della letteratura emerge che il PDL è un trattamento accettato positivamente dai pazienti e molto ben tollerato. In Italia può essere effettuato in regime ospedaliero, anche ambulatoriale, tramite SSN in diversi centri, ma richiede personale esperto nella diagnosi e nel trattamento delle anomalie vascolari con le tecnologie laser.

8. Raccomandazione

Nei pazienti con malformazioni capillari pure mai trattate, il Pulse-Dye Laser è indicato come il trattamento di prima scelta rispetto ad altri tipi di laser vascolari.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

La qualità dell'evidenza, valutata tramite checklists per la letteratura analizzata, è risultata alta. Non tutti gli studi esaminati (95) sono stati giudicati rilevanti per la popolazione target, per cui molti sono stati scartati; le misure di outcome dei risultati non sono complessivamente ottimali e spesso basate su scale IGA gravate da una certa soggettività; le conclusioni sono però coerenti e prendono in considerazione la presenza di possibili bias nell'analisi dei dati.

AGGIORNAMENTO 2026

Il livello complessivo dell'evidenza è stato balutato 1-, considerando il limiti metodologici degli studi inclusi.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Diversi metodi vengono utilizzati nel tentativo di poter prevedere e quantificare la risposta clinica al trattamento laser: analisi clinico-morfologiche: valutano mediante l'uso di fotografie seriate, e l'uso di scale IGA una serie di parametri quali la sede anatomica, il colore della lesione, l'ipertrofia associata, l'età del paziente, il fototipo traducendoli in dati semi-quantitativi attraverso l'applicazione di diverse scale di valutazione. Queste metodiche sono gravate da una certa soggettibilità, ma sono quelle maggiormente utilizzate nella pratica clinica. Metodi strumentali di imaging: valutano più oggettivamente profondità e calibro dei vasi capillari intradermici. Tra queste: dermatoscopia, microscopia confocale, video-capillaroscopia, fotografia tridimensionale, ultrasuoni ad alta frequenza, OCT (opticalcoherencetomography), spettrofotometria. Queste metodiche vengono usate raramente e principalmente a scopo scientifico e di ricerca.

L'assenza di un metodo standardizzato ed oggettivo di facile utilizzo nella pratica clinica impedisce di mettere a confronto efficacemente i risultati dei trials clinci in maniera efficace, riducendo la qualità delle evidenze scientifiche e ripercuotendosi negativamente sulla pratica clinica. Uno sforzo della comunità scientifica e degli addetti ai lavori in questo senso sarebbe auspicabile. L'assenza di misure di outcome oggettive di facile utilizzo nella pratica clinica limita la qualità della ricerca in questo campo e dovrebbe essere un obiettivo da perseguire nel prossimo futuro.

La dermatoscopia sembra essere promettente in questo senso. L'assenza di misure di outcome oggettive di facile utilizzo nella pratica clinica limita la qualità della ricerca in questo campo e dovrebbe essere un obiettivo da perseguire nel prossimo futuro.

AGGIORNAMENTO 2026

Il problema principale della debolezza delle raccomandazioni risiede nei bias degli studi primari, per la mancanza di uniformità nei disegni e nei risultati degli sino ad oggi pubblicati, nel descrivere le caratteristiche dei pazienti, delle MC trattate e dei protocolli di trattamento. È in corso un progetto registrato su COMET che ha come obiettivo il raggiungimento di un consenso su quali misure di outcome devono essere misurate e riportate negli studi clinici sulle malformazioni capillari per standardizzare i risultati dei futuri trials clinici. Solo in questo modo sarà possibile ottenere delle evidenze di qualità superiore a quella oggi disponibili.

Giudizio ponderato

Trattamento - Quesito 2. Per i pazienti con malformazione vascolare capillare, effettuare il trattamento con Pulse-Dye Laser 595-nm (P) in età infantile (I) piuttosto che in età adulta (C) sortisce dei vantaggi (O)?

Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?

Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza

Per rispondere al QUESITO 2, dei 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (arco temporale 2015 -2020) sono stati selezionati 7 studi: n.4 studi di coorte, 3 review narrative	
Studi di coorte	
1) La popolazione target dello studio (27 pz pediatrici con MVC piane e non trattate di fototipo III e IV) è molto rilevante anche perché, per caratteristiche etniche della popolazione studiata tratta i fototipi (III e IV) normalmente più difficili da trattare con PDL. Non è stata trovata una associazione significativa tra efficacia e età dei pz (ma la coorte è tutta pediatrica) fototipo cutaneo e caratteristiche della lesione (in termini di colore e dimensioni). Nei pz trattati con 595-nm PDL lo schiarimento massimo ottenibile si raggiunge con una media di 5 sedute; la metà del campione (50%) ha ottenuto uno schiarimento >75%, nessun pz ha ottenuto lo schiarimento completo (100%) della lesione (il 50% del campione ha ottenuto uno schiarimento elevato pari al 75%, il 33% uno chiarimento tra 75-50% e il 14% < 50%) La sede anatomica corrispondente al territorio V1 presenta la miglior risposta clinica al trattamento rispetto a V2. Il PDL è un trattamento efficace ma non perfetto e relativamente sicuro in età pediatrica.	(14) Sadeghini A, Moghaddas S, Tavakolpour S, Teimourpour A, Danespazhooh M, Mahmoudi H. Treatment of port wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 27 pediatric patients: A prospective study in the Iranian population. J Cosmet Laser Ther. 2019;21(7-8):373-377 Studio di coorte prospettico; livello di evidenza 2+
2)La popolazione (98 pz) di questo studio retrospettivo è costituita da pz con MVC non trattate del volto e comprende fototipi IV e V; risulta eterogenea per età (età media 21aa) e caratteristiche della MVC (74 piane e 24 ipertrofiche). Gli autori rilevano nel braccio delle MVC piane uno schiarimento massimo medio del 54% con un miglioramento progressivo direttamente proporzionale al n. di sedute (massimo a 10 sedute). Effetto collaterale principale la iperpigmentazione transitoria della durata di 6-9 mesi. I dati vanno considerati attendibili e i risultati coerenti con le conoscenze attuali sui limiti del PDL e riferibili a una popolazione con fototipo scuro.	(15) Khandpur S, Sharma VK. Assessment of Efficacy of the 595-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Facial Port-Wine Stains in Indian Patients. DermatolSurg. 2016;42(6):717-726. Studio di coorte retrospettivo; livello di evidenza 2-
3)La popolazione (261pz) di questo studio retrospettivo è costituita da pz dagli 11 ai 60 aa con MVC non trattate del volto e comprende fototipi II e III. Lo schiarimento massimo della lesione si ottiene in media entro le 5 sedute. Nel settaggio del laser, gli impulsi di breve durata (<3ms) risultano più efficaci di quelli a lunga durata. Tanto più precocemente è stato iniziato il trattamento, tanto più è stato efficace in termini di clearence rate (42,9%) L''effetto del laser è correlato alla sede anatomica: guancia, collo e fronte rispondono meglio di aree centrofacciali e regione periorale. Tanto maggiore è il grado di ipertrofia tanto minore è la clearence rate effetto collaterale più frequente è l'iperpigmentazione L'età giovane, la localizzazione in porzioni laterali del viso il calibro maggiore dei vasi della lesione il minor grado di ipertrofia comportano un effetto clinico migliore in termini di schiarimento della lesione.	(16) Li D, Chen B, Zhang H, Yuan Y, Fan W, Ying Z. Retrospective study of the treatment of port-wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 261 Chinese patients [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. Lasers Med Sci. Studio di coorte retrospettivo; livello di evidenza 2-
4)Studio retrospettivo multicentrico su forme di PWS pediatriche con ipertrofia precoce; relativamente agli effetti del PDL , queste lesioni, pur avendo una clearence rate bassa rispetto alle forme piane, mostrano decisamente effetti migliori in termini di schiarimento se il trattamento avviene entro 6 anni e non oltre.	(8) Passeron T, Salhi A, Mazer JM, et al. Prognosis and response to laser treatment of early-onset hypertrophic port-wine stains (PWS). J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):64-68.
4) studio retrospettivo multicentrico su MC con ipertrofia comparsa in età pediatrica. 67 pazienti pediatrici con MC con ipertrofia precoce sono stati sottoposti a trattamento Pulsed-dye laser (PDL). La coorte di pazienti è stata suddivisa in due bracci: pz trattati entro i 2aa e pz trattato entro i 6aa.	Studio retrospettivo livello di evidenza 2-

Della coorte di pz trattati il 3% dei pz ha raggiunto una clearance completa della lesione. Una clearence <50% è stata raggiunta dal 67.2% dei pazienti e 1.5% di loro è andato incontro a peggioramento dopo PDL. Non si è osservata una differenza statisticamente significativa tra i due bracci in termini di clearence completa della lesione, mentre considerando come end point una clearence rate di almeno il 50%, il trattamento precoce si è dimostrato più favorevole (50% vs 24% and 46% vs 21%, rispettivamente) rispetto a quando il trattamento è stato iniziato piu tardivamente dopo i 6aa. Sebbene nelle forme ipertrofiche la risposta al PDL appaia significativamente meno favorevole, i risultati dello studio suggeriscono che anche in queste forme, iniziare il trattamento precocemente permette di raggiungere migliori risultati rispetto al trattamento tardivo.	
Review narrative Solitamente la decisione di intraprendere un trattamento laser dipende dalla sede e dalle dimensioni della MVC. Rischi e benefici del trattamento PDL, evoluzione naturale della MVC non sottoposta a trattamento dovrebbero essere prospettati e discussi con il paziente e le famiglie. In particolare per quanto riguarda le MVC del volto, esse possono rappresentare una stigmate fonte di stress e sviluppo di scarsa autostima. Sebbene non vi siano studi prospettici che confermano che l'uso precoce del PDL riduca la progressione della MVC in termini di inscurimento, ipertrofia tissutale ed ossea e comparsa di lesioni nodulari, continua ad essere opinione comune nei panel degli esperti (opinione espressa in tutte le tre diverse review narrative) che un trattamento precoce nei primi anni di vita sortisca diversi vantaggi in termini di efficacia sullo schiarimento della MVC controllo della sua evoluzione peggiorativa nel tempo benefici di tipo psico-sociale.	(1) Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. Laser treatment of port-wine stains. ClinCosmetInvestigDermatol. 2015;8:27-33 Revisioni narrative: livello di evidenza 4 (4) Updyke KM, Khachemoune A. Port-Wine Stains: A Focused Review on Their Management. J Drugs Dermatol. 2017;16(11):1145-1151 Revisioni narrative: livello di evidenza 4 (25) Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. OtolaryngolClin North Am. 2018;51(1):197-211. Revisioni narrative: livello di evidenza 4
AGGIORNAMENTO 2026	
The 595-nm Wavelength Pulsed Dye Laser for Pediatric Port-Wine Birthmarks and Infantile Hemangiomas: A Systematic Review. Hashemi DA, Tao J, Wang JV, Geronemus RG. Lasers Surg Med. 2025 Jan;57(1):27-36. Questa recente revisione sistematica (2025) analizza l'efficacia e la sicurezza del Pulsed Dye Laser (PDL) a 595 nm per il trattamento delle malformazioni capillari (MC) e degli emangiomi infantili (IH) nella popolazione pediatrica. I dati analizzati in questa pubblicazione, supportano la recente approvazione da parte della FDA sull'uso del PDL 595-nm per il trattamento delle MC nella popolazione pediatrica (0-21aa) e sono di grande rilevanza considerata l'importanza di effettuare un trattamento precoce della MC. Questa revisione sistematica della letteratura comprende solo articoli peer-reviewed in un arco temporale che va da luglio 2002 a dicembre 2022 (analisi di 33 studi e oltre 7.700 pazienti). Viene analizzata la sola popolazione pediatrica (0-21 aa) sottoposta a PDL per MC e emangiomi infantili. Sono stati selezionati 33 articoli con livelli di evidenza alti di cui 26 esclusivamente focalizzati sul trattamento delle MC.	1+

Questa analisi dei dati sulle MC riguarda un campione di 2033 pazienti pediatrici con fototipi I-VI; di questi solo 16 (0.8%), hanno riportato eventi avversi permanenti come cicatrici, cheloidi o iperpigmentazione. In nessuno studio vengono riportati eventi avversi severi come cecità. Gli studi inclusi in questa review supportano le precedenti raccomandazioni dimostrando oltre all'efficacia nota, anche la sicurezza del PDL in diverse popolazioni pediatriche nel mondo. Il PDL ha dimostrato un profilo di sicurezza eccellente nei fototipi di Fitzpatrick I–III; tuttavia in individui con fototipi IV–VI può comunque essere utilizzato con sicurezza avendo l'accortezza di utilizzare energie più basse e intervalli più lunghi tra le sedute. Multiple sedute di laser sono generalmente necessarie con un intervallo standard tra una seduta e l'altra variabile tra le 6 e le 12 settimane. Il maggiore schiarimento viene osservato durante le prime 5 sedute. I fattori associate a una risposta più favorevole sono localizzazione laterale sul volto, maggiore ampiezza dei vasi (colore più intenso), minore ipertrofia, e giovane età. Nei bambini molto piccoli, l'intervallo di trattamento raccomandato è ogni 2-3 settimane per ottimizzare le potenzialità del laser in questa fascia di pazienti in cui la risposta risulta migliore. Efficacia Clinica Il trattamento ha mostrato tassi di successo estremamente elevati: per le Malformazioni Capillari (MC): L'89% degli studi ha riportato un miglioramento "buono, eccellente o completo" (schiarimento >50%). Intervento precoce: Il trattamento è più efficace se iniziato nel primo anno di vita, poiché la pelle dei neonati è più sottile e le lesioni non hanno ancora sviluppato ipertrofia o noduli. Sicurezza e Complicazioni Il profilo di sicurezza del PDL 595 nm è eccellente, anche nei neonati. Effetti avversi permanenti: molto rari, riportati solo nello 0,8% dei casi di PWB (cicatrici, cheloidi o cambiamenti della pigmentazione). Effetti temporanei: I più comuni includono dolore, edema (gonfiore), croste e porpora post-trattamento. Non sono stati riportati casi di cecità o altre lesioni gravi. Considerazioni Cliniche Gold Standard: Il PDL 595 nm è confermato come il trattamento di prima scelta per queste patologie vascolari pediatriche. Benefici psicologici: L'intervento precoce non solo previene complicazioni fisiche (sanguinamento, difficoltà visive o respiratorie), ma riduce significativamente lo stress psicologico e sociale per il bambino e la famiglia. Flessibilità: Il sistema può essere utilizzato su tutti i fototipi di pelle (I-VI), sebbene i fototipi più scuri richiedano impostazioni più conservative. Le consensus di esperti raccomandano infatti il trattamento delle MC nella prima infanzia, idealmente entro il primo anno di vita, per una combinazione di fattori quali maggiore efficacia, migliore tollerabilità e prevenzione di eventi avversi di natura fisica e psicologica legati al mancato trattamento delle MC. La maggiore efficacia è legata a un gran numero di ragioni: minor superficie interessata, minore spessore della MC, maggiore penetrazione dell' energia legata alla presenza di una cute più sottile e minori modifiche morfologiche inevitabili nelle MC inveterate quali aumento dello spessore dello stato di periciti e dalla membrana basale che possono rendere il trattamento più difficoltoso, con una clearance che può raggiungere il 93.3% nei bambini <1 aa di età, rispetto al 25% osservato nella popolazione adulta >50 aa. Il trattamento precoce limita il numero di anestesie generali, riducendo costi e aumentando la sicurezza e permettendo sedute più frequenti che massimizzano lo schiarimento. [14]. Inoltre il trattamento precoce gioca un ruolo importante nella prevenzione di una serie di complicanze fisiche quali sanguinamenti, nodularità, ispessimenti tipici delle MC non trattate. Inoltre, numerosi studi indicano come mancanza di autostima, stress psicologico e	

ridotta qualità di vita a causa di sfiguramento e stigmatizzazione siano fortemente associati alla presenza della MC.	
Current clinical evidence is insufficient to support HMME-PDT as the first choice of treatment for young children with port wine birthmarks. Gao C, Nguyen V, Hochman ML, Gao L, Chen EH, Friedman HI, Nelson JS, Tan W. Lasers Surg Med. 2024 Apr;56(4):321-333. Lo studio conclude che l'attuale evidenza clinica è insufficiente per supportare la terapia fotodinamica mediata da emoporfina (HMME-PDT) come trattamento di prima scelta per le MC nei bambini piccoli. Le ragioni principali fornite dagli autori sono le seguenti: Efficacia inferiore: Il laser a colorante pulsato (PDL) mostra tassi di schiarimento complessivamente superiori rispetto alla HMME-PDT in tutte le fasce d'età, con una differenza che sfiora la significatività statistica proprio nei bambini piccoli. Sicurezza del Sistema Nervoso Centrale (SNC): Esiste una significativa mancanza di dati a lungo termine sul potenziale impatto dell'HMME sullo sviluppo del SNC nei bambini, la cui barriera emato-encefalica è più permeabile rispetto a quella degli adulti. Rischi procedurali: Durante la procedura sussiste il rischio di esposizione "fuori bersaglio" (off-target) alla vascolarizzazione meningea e oculare. Standard di riferimento: Il PDL rimane il "gold standard" clinico, avendo un profilo di sicurezza e tollerabilità ampiamente dimostrato anche nei neonati senza necessità di anestesia generale. In sintesi, mentre la HMME-PDT rappresenta una possibile valida alternativa per i pazienti adulti, non è considerata preferibile al PDL per la popolazione pediatrica a causa delle incertezze sulla sicurezza e della minore efficacia relativa.	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Tutti gli studi concordano nel ritenere che il Pulse-Dye Laser 595-nm il trattamento di prima scelta nelle MC non sottoposte a precedenti trattamenti, e che vada iniziato precocemente dimostrandosi più efficace in questa fascia di età che in età adulta; presenta un profilo di sicurezza buono; sebbene l'evidenza sia tecnicamente modesta, l'importanza clinica dell'argomento è tale da far comunque formulare comunque una raccomandazione forte. AGGIORNAMENTO 2026 Tutti gli studi sono coerenti e supportano la recente approvazione da parte della FDA sull'uso del PDL 595nm per il trattamento della popolazione pediatrica (0-21aa) e sono di grande rilevanza considerata l'importanza di effettuare un trattamento precoce. Le recenti metanalisi supportano le precedenti raccomandazioni con evidenze ancora più solide, dimostrando oltre all'efficacia superiore in questa fascia di età , anche l'estrema sicurezza del PDL in diverse popolazioni pediatriche nel mondo confermando il PDL come il trattamento di prima scelta per la popolazione pediatrica nelle attuali linee guida per la sua maggiore efficacia rispetto ai risultati ottenuti nella popolazione adulta e per la estrema sicurezza dimostrata nella popolazione pediatrica.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sono rilevanti per la popolazione target AGGIORNAMENTO 2026 Il PDL ha dimostrato un profilo di sicurezza eccellente nei bambini con fototipi I-III; tuttavia in individui con fototipo IV-VI per quanto più rischioso, può comunque essere utilizzato con sicurezza avendo l'accortezza di utilizzare energie più basse spot più ampi e intervalli più lunghi tra le sedute.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie	

AGGIORNAMENTO 2026
Nella revisione sistematica di Hashemi sono stati utilizzati solo articoli peer-reviewed con alti livelli di evidenza e la popolazione analizzata è esclusivamente pediatrica e riguarda un numero considerevole di pazienti (2033) di diversi continenti. Popolazione, intervento e outcome sono molto chiari; la meta-analisi si avvale di un campione molto grande di pazienti.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Benefici:
un trattamento precoce nei primi anni di vita sortisce diversi vantaggi in termini di efficacia sullo schiarimento della MVC in relazione alle caratteristiche anatomiche della cute del bambino ed in relazione alle caratteristiche della MC in età infantile
benefici di tipo psico-sociale legati all'impatto estetico MVC specie se localizzata al volto.
AGGIORNAMENTO 2026
Il trattamento precoce ha una efficacia maggiore perché la superficie della MC da trattare è minore, la pelle del neonato è più sottile e meno pigmentata e permette quindi all'energia laser di penetrare maggiormente. È più sicuro, perché, specie nel primo anno di vita, la pigmentazione non è ancora definitiva e i livelli di melanina sono più bassi ed è per questo più sicuro e particolarmente indicato anche nei fototipi più scuri.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Effetti avversi correlati al trattamento PDL:
il trattamento ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza rispetto ad altre tipologie di laser.
I rischi sono minimi e oltre agli effetti immediati post-trattamento quali frequenti edema e porpora transitori e più raramente abrasioni e bolle, gli effetti collaterali peggiori a lungo termine appaiono ipo/iperpigmentazioni transitorie di alcuni mesi e in casi molto rari esiti cicatriziali.
AGGIORNAMENTO 2026
Il profilo di sicurezza è eccellente anche nei neonati. Eventi avversi permanenti sono molto rari e riportati solo nello 0,8% dei pazienti (cicatrici, cheloidi, o alterazioni della pigmentazione).
Eventi avversi più comuni e transitori includono porpora, dolore, edema, croste che si risolvono rapidamente. Non sono stati riportati casi di cecità o altre lesioni gravi.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Il Discomfort legato alla procedura è accettabile in età adulta tanto da non richiedere nella maggior parte dei casi il ricorso ad alcuna analgesia. Nei bambini il discomfort va valutato attentamente e si tende ad associare il trattamento ad una forma di analgesia topica o sistemica a seconda della sede, estesione della lesione e aspetti emotivi soggettivi legati al paziente. Pur avendo un maggiore impatto su questa fascia di età, l'intervento ha dei benefici non trascurabili. Le attuali indicazioni cliniche al trattamento precoce con PDL delle MVC rispetto a quanto riportato sino al 2015 rimangono confermate in termini di efficaca, ed il profilo di sicurezza della procedura in se rimane buono.
AGGIORNAMENTO 2026
Il trattamento precoce gioca un ruolo importate nella prevenzione di una serie di complicanze fisiche quali sanguinamenti, nodularità, ispessimenti tipici delle malformazioni non trattate.
Inoltre, numerosi studi indicano come la mancanza di autostima, e la ridotta qualità di vita a causa dell'impatto estetico e della stigmatizzazione siano fortemente associati alla presenza della MC. Sono quindi evidenti i benefici del trattamento precoce nell'allentare lo stress psicologico e sociale per il bambino e per la famiglia.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso diversi centri di riferimento dotati di PDL che sono sempre più numerosi. Andrebbe comunque effettuato in centri altamente specializzati
AGGIORNAMENTO 2026

La tollerabilità <1 aa di vita è maggiore perché la fototermolisi è più selettiva e questo permette di effettuare sedute in regime ambulatoriale più veloci e più sicure; limita il numero di anestesie generali, riducendo costi e aumentando la sicurezza e permettendo sedute più frequenti che massimizzano lo schiarimento prima dell'età scolare.
8. Raccomandazione

Nei pazienti con malformazioni capillari, il trattamento con Pulse-Dye Laser in età precoce è indicato specie in caso di localizzazioni al volto	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per la letteratura analizzata, è risultata complessivamente buona. Non tutti gli studi esaminati sono stati giudicati rilevanti per la popolazione target, per cui molti sono stati scartati; le misure di outcome dei risultati non sono complessivamente ottimali e spesso basate su scale IGA gravate da una certa soggettività; le conclusioni sono però coerenti e prendono in considerazione la presenza di possibili bias nell'analisi dei dati. Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati (raccomandazione forte a favore) AGGIORNAMENTO 2026 Sebbene la raccomandazione sia invariata, cresce il livello di evidenza che la supporta, perché accanto alle precedenti consensus, viene rafforzata da studi più solidi come la recente metanalisi di Hashemi et al. e dall'approvazione del trattamento in età pediatrica da parte della FDA.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Effetti della anestesia generale sullo sviluppo neurocognitivo dei bambini, al fine di definire al meglio le modalità con cui effettuare le sedute PDL in età pediatrica. AGGIORNAMENTO 2026 L'assenza di un metodo standardizzato ed oggettivo di facile utilizzo nella pratica clinica per misurare gli outcomes del trattamento laser impedisce di mettere a confronto efficacemente i risultati dei vari trials clinici, riducendo la qualità delle evidenze scientifiche su cui basare la forza delle raccomandazioni da fornire nelle linee guida e ripercuotendosi quindi negativamente sulla pratica clinica. Nelle misure di outcome, vengono usate spesso scale Investigator Global Assessment (IGA) su fotografie seriate soggette a bias operatore dipendenti. Uno sforzo della comunità scientifica nell'identificare misure di outcome oggettive e univoche è attualmente in corso ma non ancora disponibile per l'attività clinica.

Giudizio ponderato
Trattamento - Quesito 3. Per i pazienti con malformazione capillare sottoposti a trattamento con Pulse-Dye Laser 595-nm l' associazione di farmaci topici antiangiogenetici rispetto al solo trattamento PDL sortisce dei vantaggi?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al QUESITO 3, dei 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento PDL e MC (arco temporale 2015 -2020) è stata selezionata una Review narrativa del 2018 e 3 ulteriori articoli	
Review narrativa sull' efficacia della terapia topica da utilizzare in associazione a PDL nel post trattamento laser delle MC nel tentativo di contrastare con maggior efficacia la neo-angiogenesi che avviene durante la fase di rimodellamento tissutale. PDL e timololo Il timololo non ha dimostrato un' efficacia significativa secondo l'analisi della letteratura analizzata nella review, ma si tratta di un solo un articolo pubblicato del 2014; si conclude comunque che l'associazione timololo+PDL non ha dato dei risultati superiori al PDL in monoterapia che avessero una rilevanza statistica. PDL e imiquimod L'associazione ha dato risultati favorevoli ma per l'imiquimod, la review del 2018 analizza solo due studi:	(78) Lipner SR. Topical Adjuncts to Pulsed Dye Laser for Treatment of Port Wine Stains: Review of the Literature. Dermatol surg 2018; 0:1-7 (review narrativa della letteratura) Livello di evidenza 4

Chang CJ, Hsiao YC, Mihm MC Jr, Nelson JS. Pilot study examining the combined use of pulsed dye laser and topical Imiquimod versus laser alone for treatment of port wine stain birthmarks. Lasers Surg Med. 2008;40(9):605-610 Studio pilota su 20 pz del 2008 in cui mediante spettrometro viene dimostrato uno schiarimento maggiore nelle aree trattate con terapia combinata, ma con un' inscurimento della lesione nell'arco dei 12 mesi successivi. Tremaine AM et al. Enhanced port-wine stain lightening achieved with combined treatment of selective phothermolysis and imiquimod. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 634-41 Studio del 2012 randomizzato in cieco e placebo controllato su 24 pazienti in cui mediante cromometro viene dimostrata una maggiore efficacia del trattamento combinato: i due studi sono coerenti tra loro e ben realizzati con livello di evidenza 2-. Da allora (review del 2018) nessun altro studio è stato pubblicato sull'argomento sebbene i risultati sembrino incoraggianti e misurati con metodiche oggettive quindi abbastanza attendibili. PDL rapamicina Per la rapamicina la review analizza una letteratura più ampia che comprende oltre a 4 studi preclinici (tutti a favore dell'effiicacia del trattamento con rapamicina), 1 caso clinico trattato con successo con rapamicina orale e i seguenti 3 studi clinici con rapamicina topica i cui risultati appaiono contrastanti: Marqués L, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intra-individual placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):151-8 RCT in doppio cieco di fase II su 23 pazienti con MC del volto con livello di evidenza 2+, a favore dell'efficacia del trattameno combinato; Greveling K, et al.. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)-A randomized controlled trial. Lasers Surg Med. 2017;49(1):104-109 un RCT prospettico su 14 pazienti con MC del tronco e delle estremità . Livello di evidenza 2+, a sfavore del trattamento combinato che non supera i risultati del trattamento laser in monoterapia Doh EJ, Ohn J, Kim MJ, Kim YG, Cho S. Prospective pilot study on combined use of pulsed dye laser and 1% topical rapamycin for treatment of nonfacial cutaneous capillary malformation. J Dermatolog Treat. 2017;28(7):672-677 uno studio prospettico controllato open-label su 6 pazienti con MC del tronco e arti. Livello di evidenza 2-. a sfavore del trattamento combinato che non supera i risultati del solo trattamento laser in monoterapia.	
RCT su Timololo Studio randomizzato su 9 pazienti trattati con timololo topico dopo PDL; non viene rilevata un'efficacia statisticamente significativa nell'utilizzo del timololo in associazione al PDL rispetto al PDL in monoterapia. (l'articolo non viene compreso tra quelli analizzati dalla review e vien quindi citato separatamente)	(75) Cheon, SJ et al. Treatment of capillary malformation using topical timolol combined with 585-nm pulsed dye laser: a prospective, randomized, split-lesion study. JEADV 2017, 31, e307–e348 Livello di evidenza 2
Rapamicina: In letteratura, dal 2018 (successivi alla review del 2018), sono stati pubblicati altri studi sull'argomento di cui 2sono stati selezionati RCT su 14 pazienti, studio prospettico	(76) Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)-A randomized controlled trial. Lasers Surg Med. 2017;49(1):104-109. Livello di evidenza 2-

Terapia adiuvante con rapamicina topica 0,1%; percentuale di schiarimento misurata con metodo colorimetrico, i riultati sono a sfavore di una maggiore efficacia del trattamento combinato rispetto al laser in monoterapia. Case series su 5 pz Valuta efficacia e sicurezza del trattamento combinato con Rapamicina topica a concentrazioni variabili da 0,5 a 1% su MC trattate con multiple sedute PDL. Gli autori concludono per una efficacia maggiore della terapia combinata nelle MC resistenti al laser in monoterapia. Manca documentazione fotografica iniziale, le concentrazioni della rapamicina topica sono diverse nei 5 pazienti.	(77) Musalem HM, Alshaikh AA, Tuleimat LM, Alajlan S. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone. Ann Saudi Med. 2018;38(5):376-380 Livello di evidenza 3
AGGIORNAMENTO 2026	
Evaluating the clinical efficacy of pulsed dye laser with sirolimus for treatment of capillary malformations: A systematic review. Tan IJ, Truong TM, Pathak GN, Mehdikhani S, Rao B, Cohen BA. J Cosmet Dermatol. 2024 Jun;23(6):2215-2219. L'articolo analizza l'efficacia del trattamento combinato tra PDL e Sirolimus (SIRO) per le malformazioni capillari (MC). Risultati principali emersi dai 9 studi analizzati: 1. Efficacia Clinica Contrastante - Risultati Oggettivi (scarsi): 3 studi che hanno utilizzato la colorimetria (misurazione scientifica del colore) non hanno riscontrato differenze statisticamente significative tra il trattamento solo laser e quello combinato con Sirolimus. - Risultati Soggettivi (positivi): 7 studi su 9 hanno invece riportato un miglioramento significativo basato sulla valutazione visiva delle fotografie e sulla soddisfazione dei pazienti. 2. Vantaggi Potenziali In alcuni casi, l'aggiunta di Sirolimus ha permesso di: Ridurre il numero di sessioni laser necessarie. Accorciare i tempi complessivi del trattamento. Ottenere risultati migliori in pazienti con PWS resistenti ai trattamenti tradizionali. 3. Localizzazione e Caratteristiche Viso vs Corpo: Le lesioni sul viso (centrofacciali) sembrano rispondere meglio soggettivamente al Sirolimus rispetto a quelle extra-facciali, che spesso coinvolgono vasi più profondi. Formulazioni: Sono state testate diverse varianti (creme dallo 0,1% al 2% e somministrazione orale), ma la mancanza di uno standard rende difficile confrontare i risultati. 4. Sicurezza e Tollerabilità Il trattamento è considerato generalmente sicuro. Gli effetti collaterali locali includono secchezza cutanea e dermatiti da contatto. La formulazione topica è preferibile per ridurre il rischio di effetti collaterali sistemici rispetto a quella orale. In conclusione: Sebbene il Sirolimus mostri del potenziale come supporto al laser, l'evidenza attuale è mista. Gli autori sottolineano la necessità di studi più ampi e protocolli standardizzati per confermarne l'efficacia definitiva.	1-
Pulsed dye laser and adjuvant topical therapies for the treatment of port-wine stains: A systematic review. Chou M, Karim M, Josephs J, Itzkowitz T, Dreker MR, Labadie JG. Lasers Surg Med. 2024 Jan;56(1):39-44. L'articolo è una revisione sistematica che analizza l'efficacia dell'aggiunta di terapie topiche al PDL per trattare le MC. 1. Sirolimus (Rapamicina)	1-

Risultati contrastanti: due studi su tre non hanno mostrato miglioramenti significativi nelle misurazioni oggettive del colore (colorimetria). Percezione visiva: nonostante i dati tecnici scettici, i medici e i pazienti hanno riportato un miglioramento visibile e una maggiore soddisfazione nei punteggi estetici (IGA e PGA). Sicurezza: Ha causato effetti collaterali lievi come prurito e bruciore locale. 2. Imiquimod Efficacia positiva: L'aggiunta di crema all'imiquimod al 5% ha mostrato un miglioramento significativo nella riduzione del rossore rispetto al solo laser. Reazioni cutanee: Ha provocato una lieve irritazione della pelle in alcuni pazienti. 3. Timololo Inefficacia: gli studi condotti (con gel allo 0,1% o 0,5%) non hanno mostrato alcun cambiamento significativo nell'aspetto della macchia rispetto al placebo. Vantaggio: È stato il farmaco meglio tollerato, senza alcun effetto collaterale segnalato. Conclusioni degli autori L'efficacia complessiva di queste terapie aggiuntive rimane incerta. I limiti principali sono la piccola dimensione dei gruppi studiati (solo 103 pazienti totali), le diverse concentrazioni dei farmaci e la durata variabile dei trattamenti. Gli autori suggeriscono che sono necessari studi più ampi e standardizzati per confermare se queste creme aiutino davvero a prevenire la neoangiogenesi dopo il laser.	
Adjuncts to pulsed dye laser for treatment of port wine stains: a literature review. Wang B, Mei X, Wang Y, Hu X, Li F. Cosmet Laser Ther. 2021 Nov 17;23(7-8):209-217. doi: 10.1080/14764172.2022.2052901. Epub 2022 Apr 14. L'articolo è una revisione della letteratura che analizza come migliorare l'efficacia del PDL, il trattamento standard per le MC con l'aggiunta di terapia combinate siano esse altri dispositivi o farmaci. 1. Combinazione con altre tecnologie (Dispositivi) Nd:YAG e Dual-Wavelength (DWL): L'uso combinato di lunghezze d'onda da 595 nm e 1064 nm permette di colpire vasi più profondi. È risultato particolarmente efficace per MC ipertrofiche (ispessite) o resistenti al solo PDL. Terapia Fotodinamica (PDT): La combinazione di laser e agenti fotosensibilizzanti (come ALA o BPD) ha mostrato in diversi studi un potenziamento della distruzione dei vasi senza aumentare il danno termico alla pelle. Radiofrequenza (RF): L'aggiunta della RF al laser genera più calore per danneggiare i vasi resistenti, mostrando miglioramenti significativi in studi preliminari. 2. Combinazione con farmaci (topici e orali) L'obiettivo è bloccare l'angiogenesi che avviene naturalmente dopo il laser: Sirolimus (Rapamicina): È il farmaco più studiato. Inibisce le proteine (HIF-1α, VEGF) responsabili della ricrescita dei vasi. Gli studi clinici mostrano risultati promettenti nel mantenere lo schiarimento nel tempo, specialmente sul viso. Imiquimod: Applicato dopo il laser, ha mostrato di ridurre il rossore (eritema) e migliorare la risposta complessiva grazie alle sue proprietà anti-angiogeniche. Timololo: Nonostante l'efficacia negli emangiomi infantili, in questa revisione non ha mostrato benefici significativi per le PWS. Conclusioni degli autori Sebbene le terapie combinate rappresentino il futuro del trattamento, l'evidenza attuale è limitata da studi con pochi pazienti e protocolli molto diversi tra loro. Gli autori sottolineano la necessità di studi clinici più ampi, randomizzati e con follow-up più lunghi per confermare questi risultati.	4

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Il PDL rappresenta il Gold standard nel trattamento delle MC, ma ha una efficacia parziale. Il suo utilizzo risulta nella maggior parte dei casi in una clearance incompleta della MC nonostante le numerose sedute di trattamento. La MC spesso dopo un iniziale schiarimento tende a rivascolarizzarsi, come riportato da molti autori, dopo trattamento PDL come conseguenza della neoangiogenesi che avviene in fase di rimodellamento tissutale. Questo rende ragione del tentativo di trovare dei metodi alternativi o complementari per migliorare i risultati del laser. In Conclusione, dalla revisione della letteratura, gli studi sul il timololo+ PDL per le MC sono solo due, ma concordi nel negare la sua efficacia, per l'imiquimod i due studi pubblicati sembrerebbero mostrare una certa efficacia, ma sono troppo pochi e sono stati effettuati su coorti troppo piccole per trarre delle conclusioni definitive; per la rapamicina, pur essendoci degli RCT e la letteratura sia più numerosa e di migliore qualità in termini di evidenze, vi è una certa discordanza nei risultati ottenuti: probabilmente il trattamento di diverse aree anatomiche rappresenta un bias, cosi come l'utilizzo negli studi di diverse concentrazioni del farmaco. Si conclude quindi che evidenze conseguenti alla revisione della letteratura sull'argomento sono al momento scarse ed i risultati contraddittori. AGGIORNAMENTO 2026 Gli studi analizzati concordano tutti nel ritenere questi trattamenti promettenti ma ancora dall'efficacia incerta. In particolare per quanto riguarda il sirolimus su cui esiste una revisione sistematica monotematica sul suo utilizzo in associazione al PDL, sebbene mostri del potenziale come supporto al laser, l'evidenza attuale è mista. Gli autori sottolineano la necessità di studi più ampi e protocolli standardizzati per confermarne l'efficacia definitiva.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Sono rilevanti per la popolazione target AGGIORNAMENTO 2026 Gli studi sono attuati sulla popolazione target, ma non distinguono i pazienti per età, sede della lesione o fototipo; non sottopongono i pazienti a protocolli standardizzati: concentrazioni del farmaco topico e applicazioni giornaliere appaiono estremamente eterogenee ed impediscono un chiaro confronto.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie AGGIORNAMENTO 2026 I risultati degli studi messi a confronto sono molto eterogenei e discordanti; la popolazione studiata è costituita da campioni piccoli e sottoposti a protocolli differenti e non standardizzati.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Benefici: Possibile ma non provato aumento della rate of clearence del trattamento laser nel tempo per blocco della angiogenesi AGGIORNAMENTO 2026 Il potenziale effetto positivo del sirolimus topico di agire in sinergia con il PDL riducendo il numero di sedute necessarie risulterebbe particolarmente vantaggioso per i pazienti con fototipo scuro, minimizzando i possibili effetti collaterali associati a sedute prolungate e/o ripetute.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Effetti avversi correlati al trattamento: Timololo: non vengono descritti ma sono noti da studi condotti su emangimi infantili e sono riconducibili a quelli della classe dei beta-bloccanti; tuttavia sono raramente descritti a seguito dell'appplicazione topica di timololo. Imiquimod: dermatiti da contatto, eritema e croste in sede di applicazione, iperpigmentazione. Rapamicina topica: prurito in sede di applicazioni e dermatiti allergiche da contatto AGGIORNAMENTO 2026

Gli effetti collaterali dei farmaci topici sono stati lievi: principalmente irritazione o bruciore nelle sedi di applicazione. In particolare il sirolimus ha provocato infiammazione compromettendo la barriera cutanea ed amplificando così l'effetto irritante del topico applicato.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Il Discomfort legato alla procedura è accettabile
AGGIORNAMENTO 2026
I pazienti hanno accettato di buon grado di sottoporsi alla terapia adiuvante e l'impressione soggettiva dei pazienti trattati misurata attraverso scale PGA è stata positiva sia in termini visivi sul colore della MC che sulla consistenza della MC che è stata percepita come migliorata; tuttavia questo dato non è supportato dall'osservazione dei ricercatori o dalle scale IGA.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso diversi centri di riferimento dotati di PDL che sono sempre più numerosi. Andrebbe comunque effettuato in centri altamente specializzati
AGGIORNAMENTO 2026
La fattibilità dei trattamenti è di facile realizzazione essendo farmaci facilmente reperibili in commercio o realizzabili come galenici; tuttavia il costo risulta elevato e a fronte della loro efficacia incerta, sebbene gli effetti collaterali sembrino minimi, l'uso sistematico nella pratica clinica appare ingiustificato.

8. Raccomandazione

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Il bilancio tra effetti indesiderati ed effetti desiderati è incerto. Dalle evidenze della letteratura, imiquimod, e rapamicina hanno mostrato una certa efficacia ma al momento sono ancora oggetto di valutazione. Non è possibile formulare una raccomandazione sull'efficacia clinica del loro utilizzo.
La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per la letteratura analizzata, è risultata scarsa. Gli studi esaminati sono studi con popolazione poco numerosa, le conclusioni sono discordanti. Le evidenze sono deboli e troppo scarse come numero per trarre delle conclusioni sull'argomento e formulare una raccomandazione

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Considerando i limiti intrinseci alla metodica PDL nel trattamento delle MC, certamente l'individuazione di un trattamento topico che possa migliorare l'efficacia del trattamento laser complementandolo è un argomento centrale su cui la ricerca dovrebbe compiere maggiori sforzi; ulteriori studi prospettici sui farmaci neoangiogenetici su coorti di pazienti piu ampie aiuterebbero a trarre delle conclusioni più solide sull'argomento.
Sebbene studi preliminari sull'uso della terapia antiangiogenetica abbiano dimostrato una certa efficacia nel trattamento delle PWS resistenti alla laserterapia, le pathways coinvolte nel mantenimento della lesione e nel rimodellamento del tessuto endoteliale della MC devono essere maggiormente investigati. Maggiori conoscenze in questo senso si tradurrebbero nella individuazione di trattamento più efficaci e selettivi.
AGGIORNAMENTO 2026
L'efficacia complessiva di queste terapie adiuvanti rimane incerta. I limiti principali sono la piccola dimensione dei gruppi studiati che riduce il potere statistico delle conclusioni, le diverse concentrazioni dei farmaci e la durata variabile dei trattamenti, l'assenza di una stratificazione della popolazione in fasce di età o una suddivisione in gruppi in base alla sede anatomica. Gli autori suggeriscono che sono necessari studi più ampi e standardizzati per confermare se questo intervento aiuti davvero a prevenire la neoangiogenesi dopo il laser.

CAPITOLO 3. Malformazioni venose

Giudizio ponderato	
PICO 1: In pazienti con clinica suggestiva di Malformazione venosa comune (**P**), l'Eco-color-Doppler (**I**) rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione (**O**)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 1, sono stati individuati: un consensus statement, tre revisioni narrative e due case series della letteratura che consideravano l'imaging ad ultrasuoni come metodica di primo livello nell'iter diagnostico. Vi è concordanza con il parere degli esperti nella definizione dell'Eco-color-Doppler come esame di primo livello per valutare le caratteristiche della malformazione venosa.	4 Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. Journal of neurointerventional surger. 2017 Jun;9(6):611-617. 4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9. 4 Wang, S. Keisin et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2017 Jul;5(4):587-595. 3 Mitamura, S., et al. (2025). "Pitfalls in Ultrasound Diagnosis of Vascular Malformations: A Retrospective Review of 14 Nonvascular Tumors Treated as Vascular Malformations." Diagnostics (Basel) 15(4). 3 Scheer, H. S., et al. (2021). "Posttraumatic Vascular Anomalies in Hand Surgery-A Case-based Approach." Plast Reconstr Surg Glob Open 9(9): e3802. 3 Sandomenico, F., et al. (2024). "Free-hand ultrasound strain elastography in evaluation of soft tissue tumors." J Ultrasound 27(3): 589-598.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi:	

• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
SI
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
il campione esaminato nei vari studi è sempre esiguo, data la rarità della patologia. Inoltre, non ci sono studi che confrontino in maniera statisticamente significativa l'eco-color-Doppler con altre metodiche di diagnostiche di primo livello.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è di permettere una inziale, rapida e non invasiva valutazione dell'estensione, dell'emodinamica e della morfologia della malformazione venosa
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessun danno.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'impatto sui pazienti è minimo essendo la metodica non invasiva.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Si nell'intero contesto nazionale, ma essendo un esame operatore- dipendente dovrebbe essere eseguito da personale esperto in materia.
8. Raccomandazione

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune è raccomandato eseguire l'Eco-color-Doppler, come esame di primo livello, al fine di valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione ed eventualmente aggiungendo l'elastosonografia ad integrazione diagnostica nei casi sospetti	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Anche in presenza di un livello di evidenza basso (=3), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore, in quanto gli effetti positivi superano largamente quelli negativi
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna.

Giudizio ponderato

PICO 2: In pazienti con eco-color-Doppler suggestivo di Malformazione venosa comune (**P**), quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei **(I/C)** ad eseguire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione **(O)**

Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 2, sono state analizzati un consensus statement, due revisioni narrative, uno studio di coorte e un studio retrospettivo che concordano, dopo l'esecuzione dell'Eco-color-Doppler, di completare l'iter diagnostico con la RMN con contrasto come esame di secondo livello.	4 Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. Journal of neurointerventional surger. 2017 Jun;9(6):611-617. 4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9. 4 Wang, S. Keisin et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2017 Jul;5(4):587-595. 2+ Savic, G. D., et al. (2024). "Regimens and Response Assessment in Minimally Invasive Image-Guided Therapies for Vascular Malformations: Insights from a Large Cohort Study at a Tertiary-Care Hospital." Life (Basel) 14(10). 3 Nagata, S., et al. (2023). "Value of fat-suppressed T2-weighted imaging for predicting short-term pain relief after sclerotherapy for venous malformations in the extremities." Jpn J Radiol 41(10): 1157-1163.

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Coerenti

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Si

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
non ci sono studi recenti che hanno come obiettivo quello di dimostrare in maniera statisticamente significativa la superiorità diagnostica di una metodica.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Eseguire la RMN con contrasto permette di completare l'iter diagnostico di valutazione della malformazione in termine di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni e di vascolarizzazione.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessuno
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è ben accetto da parte dei pazienti considerando la necessità dell'esecuzione ai fini dell'intervento.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
è attuabile sul territorio nazionale, ma l'interpretazione delle immagini dovrebbe essere eseguita da radiologi esperti in materia.
8. Raccomandazione

In pazienti con Eco-color-Doppler suggestivo di malformazione venosa, è raccomandato eseguire la RM con mezzo di contrasto, come esame di secondo livello, per una completa valutazione preoperatoria.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Anche in presenza di un solo studio con evidenza 2+, il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore, in quanto gli effetti positivi superano largamente quelli negativi
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna

Giudizio ponderato
PICO 3: In pazienti con diagnosi alla RM di Malformazione venosa laterocervicale con estensione faringo-laringea (**P**) è opportuno eseguire una laringoscopia preoperatoria (**I)** per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione (**O**)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza

Per rispondere alla PICO 3 sono state analizzate due revisioni sistematiche, due consensus statement e tre studi di coorte/case series sul trattamento delle malformazioni venose della testa. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e metanalisi e per studi di coorte con i seguenti risultati: qualità accettabile.	1+ De Maria L. et al. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis. Neurointervention. 2020 Mar;15(1):4-17. 4 Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. Journal of neurointerventional surger. 2017 Jun; 9(6):611-617. 2+ Ishikawa, K. et al. Fluoroscopy- and Endoscopy-Guided Transoral Sclerotherapy Using Foamed Polidocanol for Oropharyngolaryngeal Venous Malformations in a Hybrid Operation Room: A Case Series. J. Clin. Med. 2024, 13, 2369. 4 Kamireddy A, Weiss CR. Venous Malformations: Diagnosis, Management, and Future Directions. Semin Intervent Radiol. 2024 Nov 7;41(4):376-388. 1+ Cao, J., et al. (2023). A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 11(1): 210-218.e213. 2+ Jiang, X., et al. (2025). "Airway First: A Retrospective Study of Tracheotomy-Primed Sclerotherapy for High-Risk Cervicofacial Venous Malformations." J Clin Med 14(17). 2+ Vielsmeier, V., et al. (2025). "Bleomycin Electrosclerotherapy (BEST) for Slow-Flow Malformations of the Upper Aerodigestive Tract." Biomedicines 13(5).
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Si	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	

5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Valutare il rischio legato all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione per poter eventualmente optare per una tracheostomia preventiva.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Disturbi transitori della regione laringea legati alla laringoscopia
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'eventuale tracheostomia conseguente alla diagnostica con laringoscopia, ha un elevato impatto emotivo sul paziente.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Si, in tutti i centri prescrittori.

8. Raccomandazione	
In pazienti con malformazione venosa faringo-laringea e laterocervicale, è consigliabile eseguire una laringoscopia preoperatoria per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Gli studi emersi dalla letteratura e il parere degli esperti sono concordi nell'esprimere questa raccomandazione perché appare come la miglior pratica sulla base dell'esperienza clinica del panel che redige le linee guida	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Non ci sono elementi da approfondire per questa specifica raccomandazione	

Giudizio ponderato	
PICO 4: Sono opportuni trattamenti conservativi, in associazione o sostituzione del trattamento invasivo (**I**), per migliorare la qualità della vita (**O**) di pazienti con diagnosi di Malformazione venosa comune complicata e localizzata (**P**)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 4 sono state analizzate due review sistematiche, una metanalisi, due review narrativa della letteratura, uno studio di coorte retrospettivo e un consensus document, che indicano l'utilità di trattamenti conservativi come l'elastocompressione, la terapia	1+ Langbroek, Ginger B. et al. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. Phlebology. 2018 Feb;33(1):5-13.

medica e le medicazioni in pazienti con malformazione venosa comune complicata e localizzata. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica e metanalisi e studi di coorte: buona qualità.	1+ Pozzi, Agostino et al.The Typical Presentation Spectrum of Deep Vein Thrombosis Associated with Inferior Vena Cava Malformations. Thrombosis.2016;2016:4965458. 4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9. 2- Wieck, Minna M. et al. Management of pediatric intramuscular venous malformations. J Pediatr Surg. 2017 Apr;52(4):598-601. 4 Kamireddy A, Weiss CR. Venous Malformations: Diagnosis, Management, and Future Directions. Semin Intervent Radiol. 2024 Nov 7;41(4):376-388. doi: 10.1055/s-0044-1791280 2- Lagneaux E, Boon LM, Revencu N, Vikkula M, Hermans C. Direct oral anticoagulants and venous malformations: literature review and retrospective study of 29 patients. Res Pract Thromb Haemost. 2024 Apr 3;8(3):102400. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102400. 1++ Wang, G., et al. (2025). "Effectiveness and safety of sirolimus in the treatment of venous malformations: A meta-analysis of prospective studies." J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 13(6): 102284.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
eterogeneità della popolazione in esame e della patologia; campione esiguo.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
I trattamenti conservativi come le medicazioni, la terapia medica con EBPM e l'elastocompressione permettono di ridurre i rischi di trombosi e le eventuali lesioni ulcerative associate alla malformazione venosa	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	

Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Non ci sono danni specifici riportati in letteratura
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Il paziente deve eseguire questi trattamenti in maniera prolungata nel tempo
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile a basso costo

8. Raccomandazione	
Nei pazienti con malformazioni venose è indicato associare trattamenti conservativi appropriati, quali elastocompressione, terapia farmacologica e interventi riabilitativi, in particolare nei casi sintomatici o complicati, al fine di migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di complicanze.	**Raccomandazione forte a favore livello di evidenza 1+**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano largamente quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
PICO 5: Nei pazienti con clinica invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe (**P**) è indicato un trattamento invasivo (**I**) per migliorare la qualità della vita e l'emodinamica della malformazione (**O)?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 5 sono state analizzate due revisione sistematica e metanalisi, uno studio di coorte retrospettivo, uno prospettivo, e tre revisiono narrative che indicano la necessità di eseguire un trattamento invasivo in caso di clinica invalidante per il paziente, alterazioni emodinamiche o complicanze severe correlate alla malformazione. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica e studio di coorte: buona qualità la revisione sistematica, qualità accettabile lo studio di coorte.	2- Wieck, Minna M. et al. Management of pediatric intramuscular venous malformations. J Pediatr Surg. 2017 Apr;52(4):598-601. 4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9. 1++ Horbach, Sophie E. R. et al. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan;137(1):244-56. 4

	Kamireddy A, Weiss CR. Venous Malformations: Diagnosis, Management, and Future Directions. Semin Intervent Radiol. 2024 Nov 7;41(4):376-388. doi: 10.1055/s-0044-1791280 4 Acord M, Srinivasan A. Management of Venous Malformations. Semin Intervent Radiol. 2021 Jun;38(2):215-225. doi: 10.1055/s-0041-1729743. Epub 2021 Jun 3 1+ Cao, J., et al. (2023). A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 11(1): 210-218.e213. 2- England RW et al. Development and Preliminary Validation of the Patient-Reported Outcome Measure for Vascular Malformation Questionnaire: A Prospective Cohort Study. J Vasc Interv Radiol. 2021 May;32(5):683-690.e4. 1+ Hu W, Liu Z, Sun J, Wang L, Song D and Guo L (2022) Effectiveness of Polidocanol in the Treatment of Venous Malformations: A Meta-Analysis. Front. Pediatr. 10:925318. doi: 10.3389/fped.2022.925318
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
eterogeneità del campione e assenza di una valutazione standardizzata del miglioramento della qualità della vita.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Un trattamento invasivo è fondamentale in pazienti con alterazioni cliniche sintomatiche ed estetiche per migliorare l'emodinamica della malformazione e la qualità della vita dei pazienti	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Sia la scleroembolizzazione che il trattamento chirurgico possono essere gravate da diverse complicanze tra cui la necrosi cutanea, l'embolia polmonare, la neurotossicità, la mancata eradicazione della malformazione ed estese cicatrici/ulcere cutanee.	

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Il trattamento invasivo determina un miglioramento della qualità della vita dei pazienti
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile solamente nei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari

8. Raccomandazione	
Il trattamento invasivo è indicato in tutte le malformazioni venose con sintomatologia invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe, per migliorare la qualità della vita del paziente e l'emodinamica della malformazione stessa.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano largamente quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
PICO 6: Nelle malformazioni venose (**P**), qual è l'efficacia della scleroembolizzazione come trattamento principale (**I**) in confronto alla chirurgia (**C**)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 6 sono state analizzate sei review sistematiche della letteratura, una review narrativa, uno studio di coorte, due consensus document che indicano l'efficacia della scleroembolizzazione con diversi agenti, senza definire nettamente la superiorità di uno di questi, sia come pretrattamento che come trattamento elettivo. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica: buona qualità.	1+ Horbach, Sophie E. R. et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. J Plast Reconstr Aesthet SurgActions. 2016 Mar;69(3):295-304. 1++ Lucio De Maria, Paolo De Sanctis et al. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis Neurointervention. 2020 Mar;15(1):4-17. 1++ Kristina R Asdahl et al. Outcome Measures After Sclerotherapy of Venous Malformations: A Systematic Review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Aug; 41(8):1141-1151.

	1++ Horbach, Sophie E. R. et al. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan; 137(1):244-56. 4 Kamireddy A, Weiss CR. Venous Malformations: Diagnosis, Management, and Future Directions. Semin Intervent Radiol. 2024 Nov 7;41(4):376-388. doi: 10.1055/s-0044-1791280 4 Bini A, Topalidis C, Koletsa T, Papas A, Demiri E, Pavlidis L. The Role of Bleomycin Sclerotherapy in Venous Malformation Management: A Narrative Review. Life (Basel). 2025 Oct 3;15(10):1553 1+ Cao, J., et al. (2023). A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 11(1): 210-218.e213. 2- Liu, J. W., et al. (2024). "Comparison of bleomycin polidocanol foam vs electrochemotherapy combined with polidocanol foam for treatment of venous malformations." J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 12(2): 101697. 1+ Lokhorst MM, Jolink F, Horbach SER, Spuls PI, van der Horst CMAM. Surgical Treatment of Peripheral Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2021 May 1;147(5):1149-1161. 4 Muir, T., et al. (2023). "Bleomycin electrosclerotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report." Radiol Oncol 57(2): 141-149.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	

Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
No
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La scleroembolizzazione determina la riduzione delle dimensioni della malformazione con minor impatto estetico e minor sanguinamento rispetto alla chirurgia, con miglioramento notevole della sintomatologia e dell'emodinamica.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Per la scleroembolizzazione sono riportate diverse complicanze locali e sistemiche tra cui la necrosi cutanea, l'embolia polmonare e la neurotossicità.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Le malformazioni di ampio calibro necessitano di interventi reiterati nel tempo. Nell'immediato post-operatorio si manifesta edema perilesionale e dolore trattabile con terapia cortisonica ed antalgica
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile solamente nei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari
8. Raccomandazione

Nel trattamento invasivo delle malformazioni venose, la scleroembolizzazione è indicata sia come pretrattamento che come trattamento elettivo.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
PICO 7: Nei pazienti con Malformazione venosa focale o con vene embrionarie (**P**) è indicato un trattamento chirurgico ablativo (**I**) rispetto al solo trattamento di scleroembolizzazione (**C**)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 7 sono state analizzate tre review sistematiche e due review narrative della letteratura che indicano la necessità di eseguire il	1+

trattamento chirurgico in caso di lesione focale, trombosi, presenza del tronco embrionario, agenesia della vena cava e la necessità di deconnessione dal circolo venoso profondo. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica: buona qualità.	Pozzi, Agostino et al.The Typical Presentation Spectrum of Deep Vein Thrombosis Associated with Inferior Vena Cava Malformations. Thrombosis.2016;2016:4965458. 4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9. 1+ Lokhorst MM, Jolink F, Horbach SER, Spuls PI, van der Horst CMAM. Surgical Treatment of Peripheral Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2021 May 1;147(5):1149-1161 1+ Cao J, Liu J, Zhang X, Wang Z. A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2023 Jan;11(1):210-218.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.08.004. 4 Acord M, Srinivasan A. Management of Venous Malformations. Semin Intervent Radiol. 2021 Jun;38(2):215-225. doi: 10.1055/s-0041-1729743. Epub 2021 Jun 3.

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
il campione esaminato nei vari studi è sempre esiguo, data la rarità della patologia e l'eterogeneità dei trattamenti.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nei casi in cui la lesione è focale è possibile garantire la radicalità dell'asportazione, soprattutto con la presenza di trombosi. In presenza di vene embrionarie l'asportazione deve essere eseguita precocemente per evitare la sindrome osteo-angiodistrofica.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Se l'indicazione è appropriata i danni sono limitati, fondamentale che non coesista l'atresia dell' asse venoso profondo.

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento può causare complicanze come sanguinamento e cicatrice chirurgica
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile solamente nei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari

8. Raccomandazione	
Nelle malformazioni venose focali, specialmente se trombizzate, e nelle malformazioni con persistenza di vene embrionarie, la chirurgia ablativa è indicata. Si raccomanda di escludere con gli esami strumentali un'eventuale atresia del circolo venoso profondo, che controindica la chirurgia ablativa dei tronchi embrionari.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
PICO 8: In pazienti con Malformazione venosa cranio-facciale estesa (P) è necessario eseguire interventi di chirurgia ricostruttiva (I) per garantire il miglior risultato estetico-funzionale (O)	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 8 sono state analizzate tre revisioni sistematiche, ed una review narrativa, sul trattamento delle malformazioni venose della testa. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche, con i seguenti risultati: qualità accettabile + per entrambe.	1+ Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. Journal of neurointerventional surger. 2017 Jun;9(6):611-617. 1+ Lucio De Maria, Paolo De Sanctis et al. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis Neurointervention. 2020 Mar;15(1):4-17. 1+ Lokhorts, Max M. et al. (2021). Surgical Treatment of Peripheral Vascular

	Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plastic and reconstructive surgery- 147(5):p 1149-1161 2- Leyman B et al. A 16-year retrospective study of vascular anomalies in the head and neck region. Head Facial Med. 2023;19(1):32. PMID: 37528467
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Si	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
la maggior parte degli studi non si incentrano sulla valutazione statisticamente significativa del miglioramento della qualità della vita.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
nei casi in cui l'exeresi chirurgica si associa a demolizioni tissutali ampie è necessario associare interventi di chirurgia ricostruttiva per migliorare il risultato estetico-funzionale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Disturbi correlati al post-operatorio chirurgico della regione. Una chirurgia non estesa aumenta il rischio di ricorrenza.	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Migliora la qualità della vita dei pazienti ed i sintomi.	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Si, in tutti i centri competenti.	
8. Raccomandazione	
Nelle malformazioni venose cranio-facciali estese è indicato eseguire interventi di chirurgia ricostruttiva per garantire il miglior risultato estetico-funzionale.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Gli studi emersi dalla letteratura e il parere degli esperti sono concordi nell'esprimere questa raccomandazione perché appare come la miglior pratica sulla base dell'esperienza clinica del panel che redige le linee guida
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Non ci sono elementi da approfondire per questa specifica raccomandazione

CAPITOLO 4. MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

Giudizio ponderato	
Quesito 1. In pazienti con clinica suggestiva di malformazione artero-venosa, l'Eco-color-Doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
	Livello di evidenza
1) Laroche (2017): raccomandazioni e standards di qualità della Società Francese di Medicina Vascolare	4
2) Soulez 2019: discorso generale che considera ecodoppler primo esame	4
3) Lee 2013: cosensus internazionale di esperti che considerano l'ecodoppler il primo esame	4
4) Gilbert 2017: review sulla diagnosi e trattamento	4
5) Samadi 2019: disorso specifico su diagnostica	4
AGGIORNAMENTO 2026:	
6) Coulie J, Vikkula M, Boon LM: Peripheral arteriovenous malformations: diagnosis and future prospects. Presse Med 54: 2025 104296 doi.org/10.1016/j.Ipm.2025.104296.	4
7) Das A, Goyal A, Sangwan A et al. Vascular anomalies: diagnosis, features and step-wise approach. Acta Radiologica 2023, vol. 64(2) 850-867.	4
8) Abdel R, Elmokadem, A, Soliman M et al. MR Imaging of Vascular Malformations and Tumors of Head and Neck. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2022 Feb;30(1):199-213. doi: 10.1016/j.mric.2021.07.005.	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Esiste un generale accordo che l'esame è efficace. Il principale vantaggio è la assenza di invasività per cui si ritiene che debba comunque essere seguito prima di altre indagini, tutte più invasive. Anche il costo è nettamente minore	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
La indicazione è rilevante per la popolazione. Il confronto con altri esami è a vantaggio dell'ecodoppler per la scarsa invasività come pure per i dati ottenibili in manietra semplice	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Principale beneficio è iniziare lo studio con un esame non invasivo. L'esame può orientare verso la scelta degli esami successivi. Evita di utilizzare come primo esame una procedura invasiva che potrebbe anche non essere indicata.	

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Nessun danno. Eventuali errori diagnostici con lo strumento potrebbero orientare le successive scelte in modo non corretto. Il principale limite è la scarsa esperienza dell'operatore.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Esame semplice e non invasivo. Esame pienamente accettabile dal paziente. Nessuna comorbidità
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
Esame di base applicabile in tutto il contesto nazionale. Preferibile però se effettuato da esaminatore con un minimo di conoscenze sulla patologia e sulle caratteristiche dei risultati dell'esame.
8. Raccomandazione

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

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La assoluta maggioranza degli studiosi concorda con la affermazione. L'orientamento secondo la raccomandazione è oramai entrato nella corrente pratica clinica
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Maggior educazione capillare degli esecutori dell'esame nell'ambito delle malformazioni vascolari

Giudizio ponderato	
Quesito 2. In pazienti con eco-color-Doppler suggestivo di malformazione artero-venosa, quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei a fornire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
La revisione della letteratura ha individuato 7 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico:	
1) Samadi 2019: trattasi di pubblicazione discorsiva (parere di esperto) senza casistica. Spiega in dettaglio la utilità delle indagini. Riprende parere di altri esperti e conferma	4
2) Lidsky 2011: parere di esperti	4
3) Markovic 2014: parere di esperti che illustra dettagliatamene l'argomento nell'ambito di una review generale	4
4) Breugem, 2001: parere di esperti.	4
5) Gilbert, 2017: parere di esperti con review generale dell'argomento. Non casistica	4
6) Madani 2015: review della letteratura accurato	4
7) Lee, 2013: consensus internazionale di esperti	4
AGGIORNAMENTO 2026	
8) Coulie J, Vikkula M, Boon LM: Peripheral arteriovenous malformations: diagnosis and future prospects. Presse Med 54: 2025 104296 doi.org/10.1016/j.Ipm.2025.104296.	4

9) Das A, Goyal A, Sangwan A et al. Vascular anomalies: diagnosis, features and step-wise approach. Acta Radiologica 2023, vol. 64(2) 850-867.	4
10) Calastra CG, Bono M, Blanch Granada A et al. Hemodynamic caracterization of peripheral arterio-venous malformations using rapid contrast -enhanced MRI imaging, Annals of Biomedical Engineering (2025) 53:2147–2163 https://doi.org/10.1007/s10439-025-03766-3.	3
11) Majewska NK, Stansky M, Ryczksowska J et al. The usefulness of MRI Dynamic Flow Sequences in differentiating High- and Low-Flow Vascular Malformations J. Clin. Med. 2023, 12, 101. https://doi.org/10.3390/jcm12010101.	2+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Pur essendo la maggior parte delle pubblicazioni di grado 4, concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Sono rilevanti nel senso orientativo concorde

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Non valutabile

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Il beneficio principale è di orientare verso tecniche diagnostiche poco invasive e di ottimo risultato. Importante è il fatto di escludere la scelta apriori (fatta spesso in passato) di un esame molto più invasivo, come l'arteriografia, oppure la assenza di esami, ritenuti invece necessari prima di una decisione terapeutica

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

I danni sono molto modesti (reazioni allergiche al contrasto)

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Intervento ampiamente accettabile perché poco invasivo (solo una fleboclisi). Problematica del paziente può essere la claustrofobia.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

In quasi tutto il contesto nazionale.

8. Raccomandazione	
In pazienti con Eco-color-Doppler suggestivo di malformazione artero-venosa, è indicato eseguire anche un esame di imaging, in particolare la RM o la TAC con contrasto, come esame di secondo livello, per una corretta valutazione preoperatoria.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Anche se la base di evidenza si basa sul parere di esperti (livello di evidenza = 4), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca*.	
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la difficoltà al confronto fra i casi.	

Giudizio ponderato	
Quesito 3. Nei pazienti con diagnosi di malformazione artero-venosa stabile, asintomatica o oligosintomatica, o con sedi di accesso difficile, sono opportuni trattamenti conservativi in sostituzione del trattamento invasivo?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
La revisione della letteratura ha individuato 5 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico:	
	Livello di evidenza
1) Gilbert, 2017: lavoro descrittivo di un gruppo di esperti	4
2) Johnson 2019: descrittivo sulle tecniche terapeutiche e revisione casistiche	4
3) Lee, 2013: consensus di esperti sulle MAV	4
4) Nassiri N 2015: discorso generale sull'approccio alle MAV	4
5) Liu, 2010 serie di casi sulla progressione della malattia	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
La maggioranza degli autori sono concordi sulla opinione; esiste però anche qualche parere discorde, in minoranza	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Sono rilevanti nel senso di proporre la soluzione con rischi minori	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	

Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Lo scopo principale è di evitare interventi che possano peggiorare una situazione stabile e asintomatica. Si tratta di evitare interventi non necessari nel senso di accanimento.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Non ci sono danni. L'unico problema potrebbe essere una progressione spontanea della malattia che però può essere trattata immediatamente, se compaiono sintomi
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Sicuramente accettabile il non intervenire a tutti i costi.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
Può essere attuato dapertutto
8. Raccomandazione

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

Si concorda che la scelta di attendere previene rischi inutili per un paziente in situazione stabile.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Un confronto randomizzato sarebbe utile ma difficile da realizzare per la variabilità dei casi

Giudizio ponderato	
Quesito 4. Quali trattamenti sono efficaci nelle malformazioni artero-venose?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
La review della letteratura ha individuato 13 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico	
Commento lavori	Livello di evidenza
1) Lee et al (2013): consensus internazionale che illustra chirurgia, embolizzazione, alcolizzazione percutanea, tecnica laser e anche possibilità di combinazione. Parere di esperti	4
2) Conway et al (2015): descrive embolizzazione transarteriosa e venosa e alcolizzazione percutanea	3
3) Kitagawa (2017): studio su combinazione sclerosi con polidocanolo e embolizzazione. Casistica di 33 casi	2+
3) Goldenberg (2015): illustra combinazione di chirurgia e embolizzazione in sede craniofacciale. 32 casi	3
4) Gilbert (2017): illustra embolizzazione transarteriosa, chirurgia e alcolizzazione.	4
5) Wohlemuth (2015): illustra la embolizzazione transvenosa con onyx. Casistica di 11 casi	3
6) Prasetyono (2010): review della letteratura sulla efficacia della alcolizzazione percutanea.	3
7) Do (2005): illustra alcolizzazione percutanea	4

8) Do (2017): trattamento con etanolo di MAV intraossee con combinazione di embolizzazione	4
9) Yang (2020): MAV intraossee trattate con tecnica combinata di embolizzazione con spirali ed etanolo. Serie di 12 pazienti	3
10) Su (2015): utilizzo della alcolizzazione percutanea nelle MAV periorbitali. Casistica di 16 casi	3
11) Jin (2018): utilità della alcolizzazione percutanea per curare lesioni cutanee croniche da MAV. Casistica di 12 casi	3
11) Mimura (2020): illustra tempi di embolizzazione pre chirurgia e strategie di embolizzazione. Linee guida, parere di esperti	4
12) Berlien (2015): testo descrittivo sulle applicazioni laser nelle MAV	4
13) Hintringer (2009): descrizione applicazione laser	4
AGGIORNAMENTO 2026	
14) Sulaiman II, Hashim MA, Ismail M. The Complexities of Orbital Arteriovenous Malformations: A Systematic Review of Clinical Features and Treatment Approaches. Cureus. 2024 Oct 12;16(10):e71323. doi: 10.7759/cureus.71323. eCollection 2024 Oct.PMID: 39529779.	3
15) Lilje D, Wiesmann M, Hasan D, Riabikin A, Ridwan H, Hölzle F, Nikoubashman O. Interventional therapy of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck-A systematic review. PLoS One. 2022 Jul 15;17(7):e0268809. doi: 10.1371/journal.pone.0268809. PMID: 35839171; PMCID: PMC9286278.	3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Gli autori sono concordi sulle opinioni in merito alle singole tecniche. Concordano anche sulla individualità del programma terapeutico da proporre al singolo paziente per via della grande variabilità di sede, estensione ed evoluzione della malattia.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Sì

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Non valutabile

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
D*escrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.

Per ogni paziente va scelta una specifica strategia terapeutica, mediante un intervento fra quelli elencati oppure anche una combinazione di questi. Anche il timing, in caso di interventi multipli, va deciso caso per caso. La accurata scelta terapeutica dovrà mirare al miglior rapporto fra rischi e benefici. Scopo è quello di ottenere una occlusione o rimozione completa del nido di MAV. Outcome ideale è la scomparsa della patologia. Se la occlusione o rimozione non potrà essere completa, il traguardo è una riduzione parziale con miglioramento importante della sintomatologia.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

I danni possono essere: ischemia, necrosi, più o meno estesa, deficit nervoso (molto raro) oppure un improvviso peggioramento della MAV per un fenomeno di attivazione legato all'intervento. In alcuni casi possono manifestarsi anche emorragie gravi. Questo fenomeno è però imprevedibile.

6. Impatto sui pazienti

Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

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

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

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

8. Raccomandazione

Data la grande variabilità delle MAV, la scelta della tecnica terapeutica deve essere fatta specificamente per il singolo caso. Se utile e necessario, possono essere impiegate combinazioni di tecniche.	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Le possibilità terapeutiche sono molto varie e va fatta una scelta individuale specifica per il caso. Non esistono studi attendibili di confronto fra le singole terapie per via della grande variabilità dei casi

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Necessari studi con ampie casistiche che confrontino i risultati delle varie metodiche. Si tratta di studi non semplici da realizzare per la variabilità dei casi e le esperienze limitate a pochi gruppi.

CAPITOLO 5. Malformazioni vascolari complesse

Sindrome di Klippel-Trenaunay

Giudizio ponderato	
Quesito 1: Quali sono le indagini strumentali necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti con clinica suggestiva per SKT?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 2 revisioni narrative ed un 1 case series che descrivevano pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay e che hanno definito che l'Eco-color-Doppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente. **AGGIORNAMENTO 2026** Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza fra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non applicabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
I danni derivanti da un incompleto inquadramento diagnostico della SKT sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti dall'esame diagnostico necessario per il corretto inquadramento. Inoltre l'esame ho una rilevanza significativa nella pianificazione dell'iter terapeutico.	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	

La diagnostica strumentale necessaria è accettabile per i pazienti e familiari.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
La diagnostica strumentale necessaria dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.
8. Raccomandazione

In pazienti con clinica suggestiva per SKT è indicato eseguire l'Eco-color-Doppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4**

Tutti gli studi analizzati sono concordi con la raccomandazione e la diagnostica strumentale indicata comporta maggior beneficio che danno per tutti i pazienti. La raccomandazione è forte a favore anche se basata su livelli di evidenza bassi.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 2: Nei pazienti affetti da SKT con dismetria degli arti inferiori è indicato un follow-up radiografico ai fini di una correzione precoce del difetto?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati in letteratura 3 case series e 3 revisioni narrative che descrivono la necessità di eseguire un follow-up radiologico durante l'età evolutiva al fine di individuare precocemente le dismetrie degli arti nei pazienti con SKT. • Sung, H. M., Chung, H. Y., Lee, S. J., Lee, J. M., Huh, S., Lee, J. W., ... & Cho, B. C. (2015). Clinical experience of the Klippel-Trenaunay syndrome. Archives of plastic surgery, 42(5), 552. • Brandigi, E., Torino, G., Messina, M., Molinaro, F., Mazzei, O., Matucci, T., & Gutiérrez, J. C. L. (2018). Combined capillary-venous-lymphatic malformations without overgrowth in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 6(2), 230-236. • Wang, S. K., Drucker, N. A., Gupta, A. K., Marshalleck, F. E., & Dalsing, M. C. (2017). Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel- Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 5(4), 587-595. • Schoch, J. J., Nguyen, H., Schoch, B. S., Anderson, K. R., Stans, A. A., Driscoll, D., & Tollefson, M. (2019). Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel- Trenaunay syndrome. Journal of children's orthopaedics, 13(5), 457-462. • Labott, J. R., Wyles, C. C., Houdek, M. T., Tollefson, M. M., Driscoll, D. J., Shaughnessy, W. J., & Sierra, R. J. (2019). Total knee arthroplasty is safe and successful in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. The Journal of arthroplasty, 34(4), 682-685. • Ishikawa, K., Yamamoto, Y., Funayama, E., Furukawa, H., & Sasaki, S. (2019). Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel–Trenaunay Syndrome. Advances in Wound Care, 8(6), 246-255.	3-4

AGGIORNAMENTO 2026 Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Vi è coerenza fra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Individuazione precoce delle dismetrie degli arti durante l'età evolutiva nei pazienti con SKT permette di ottimizzare il timing terapeutico ai fini di ottenere una simmetria degli arti alla maturità scheletrica.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
I danni del follow-up radiografico sono dovuti all'esposizione ai raggi x	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Il follow-up radiologico è accettabile per i pazienti e familiari.	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
L'esame radiologico è eseguibile anche in età pediatrica senza necessità di sedazione anestesiologica su tutto il territorio nazionale.	
8. Raccomandazione	
In presenza di dismetria degli arti inferiori è indicato un attento follow-up ortopedico durante l'età evolutiva mediante Radiografia (RX) comparata periodica degli arti ai fini di una correzione precoce del difetto.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**
Tutti gli studi analizzati sono concordi nell'indicare come il follow-up radiografico eseguito durante l'età evolutiva comporti maggior beneficio che danno per tutti i pazienti. La raccomandazione è forte a favore anche se basata su livelli di evidenza bassi.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 3: L'elastocompressione rappresenta una terapia conservativa efficace nella SKT?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 3 è stata individuata in letteratura una review sistematica (qualità elevata), che valuta il beneficio della terapia conservativa mediante elastocompressione in paziente con sindrome di Klippel-Trenaunay. Langbroek, G. B., Horbach, S. E., van der Vleuten, C. J., Ubbink, D. T., & van der Horst, C. M. (2018). Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. Phlebology, 33(1), 5-13 AGGIORNAMENTO 2026 Dalla revisione sistematica della recente letteratura è emerso uno studio (Noguchi M et al. , Multi-Institutional Study on the Efficacy and Safety of Wearing a Custom-Made Compression Elastic Garment for 6 Months for Klippel-Trenaunay Syndrome with Venous Malformation. J Clin Med. 2025) interventistico prospettico, multicentrico e a braccio singolo in cui viene dimostrato che indossare un tutore elastocompressivo su misura da 30 mmHg riduce significativamente la circonferenza degli arti in pazienti con sindrome di Klippel Trenaunay in assenza di eventi avversi. Tale studio conferma le conclusioni precedenti, pur non modificando il livello di evidenza.	2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Review sistematica di studi osservazionali di basso livello di evidenza. Gli studi analizzati concordano sul beneficio della terapia conservativa.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sì, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non sono stati riscontrati bias di pubblicazione.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Riduzione della coagulopatia intralesionale, miglioramento dei sintomi, riduzione dell'edema e protezione dai traumatismi, prevenzione delle complicanze.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Nessun danno. Il trattamento conservativo è esente da rischi significativi.	

6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'impatto del trattamento conservativo è minino.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Il trattamento è accettabile per il paziente e per la famiglia.

8. Raccomandazione	
Nonostante il basso livello di evidenze scientifiche, l'elastocompressione rappresenta l'opzione di prima scelta per il contenimento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica nella SKT.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++**
Nonostante la terapia compressiva sia comunemente utilizzata nel trattamento della SKT, la review citata analizza studi di bassa qualità di evidenza (studi osservazionali).	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.	

Giudizio ponderato	
Quesito 4: È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letteratura 2 case series che valutano l'efficacia del trattamento precoce delle vene displasiche nei pazienti con Klippel-Trenaunay con scleroembolizzazione o laser EVLT nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche e della insufficienza venosa cronica distale. • Reis III, J., Alomari, A. I., Trenor III, C. C., Adams, D. M., Fishman, S. J., Spencer, S. A., ... & Chaudry, G. (2018). Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 6(4), 511-516. • Malgor, R. D., Gloviczki, P., Fahrni, J., Kalra, M., Duncan, A. A., Oderich, G. S., ... & Driscoll, D. (2016). Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel–Trenaunay syndrome. Phlebology, 31(3), 209-215. Rischio di bias: entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi. AGGIORNAMENTO 2026 Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti. Uno studio retrospettivo monocentrico conferma che interventi personalizzati sul sistema venoso superficiale (mediante laser, radiofrequenza, MOCA, scleroterapia, stripping o varicectomie) e profondo (stenting iliofemorale, rilascio della vena poplitea, valvuloplastica) migliorano	3

significativamente la sintomatologia dolorosa e la qualità di vita nei pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay • Saleem T, Luke C, Raju S. Options in the treatment of superficial and deep venous disease in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022 Nov;10(6):1343-1351.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.04.020. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35779829.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
I due studi sono coerenti nell'affermare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità del trattamento. Il nuovo studio si conferma in coerenza con i precedenti.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Si, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati di dati retrospettivamente analizzati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze legate all'ipertensione venosa distale	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
I danni derivanti dal trattamento sono legati alle tecniche di ablazione chirurgica (emorragie, ematomi, infezioni di ferita chirurgica), di scleroembolizzazione (ulcere cutanee, tromboembolia polmonare), di EVLT (ustioni della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda)	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Il tasso di complicanze del trattamento è talmente basso da rendere il rischio accettabile rispetto ai benefici apportati. Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente che richiede ospedalizzazione e sedazione.	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Il trattamento è accettabile per il paziente e per la famiglia.	
8. Raccomandazione	

Il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia, scleroembolizzazione o laser EVLT potrebbe essere indicato in quanto efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC).	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**
In base al basso livello di evidenza disponibile è stata formulata una raccomandazione debole a favore	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.	

Giudizio ponderato	
Quesito 5: La terapia ablativa endovenosa rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT? (PICO MODIFICATO)	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 5 sono stati individuati in letteratura 2 case series che valutano l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità della terapia ablativa endovenosa mediante laser delle vene displasiche nei pazienti con Klippel-Trenaunay. • Patel, P. A., Barnacle, A. M., Stuart, S., Amaral, J. G., & John, P. R. (2017). Endovenous laser ablation therapy in children: applications and outcomes. Pediatric Radiology, 47(10), 1353-1363 • Bittles, M., Jodeh, D. S., Mayer, J. L., Gallant, M., & Rottgers, S. A. (2019). Laser ablation of embryonic veins in children. Pediatrics International, 61(4), 358-363. Rischio di bias: entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi. AGGIORNAMENTO 2026 Dalla revisione sistematica della recente letteratura sono emerse due case series che riportano l'utilizzo della tecnica MOCA (ablazione endovenosa meccanochimica delle vene varicose) per il trattamento di varie forme di insufficienza venosa cronica in pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay. Secondo questi due recenti studi prospettici la MOCA rappresenta una tecnica promettente che offre un elevato tasso di successo con elevato profilo di sicurezza. Anche questi studi si riferiscono a piccoli campioni di pazienti, con follow-up di durata breve e in assenza di un comparatore. Tuttavia le due case series sono coerenti nel sostenere questa metodica, che può essere impiegata in alternativa o in associazione alle altre strategie terapeutiche disponibili. • Lambert G, Teplisky D, Cabezas M, Szhafir I, Silva M, Garriga M, Oliva A, Sierre S. Mechanochemical Endovenous Ablation of Varicose Veins in Pediatric Patients with Klippel-Trénaunay Syndrome: Feasibility, Safety, and Initial Results. J Vasc Interv Radiol. 2021 Jan;32(1):80-86. doi: 10.1016/j.jvir.2020.08.019. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33139184. • Terlecki P, Terlecki K, Przywara S, Iłżecki M, Toborek M, Pietura R, Maga P, Maga M, Zubilewicz T. Klippel-Trenaunay Syndrome: Employment of a New Endovascular Treatment Technique-Mechanochemical Ablation Using the Flebogrif System. J Clin Med. 2022 Sep 6;11(18):5255. doi: 10.3390/jcm11185255. PMID: 36142903; PMCID: PMC9503983.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
I due studi sono coerenti nell'affermare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità del trattamento. I nuovi studi si confermano in coerenza fra loro e con i precedenti.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?	

• utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Sì, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati di dati retrospettivamente analizzati.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Occlusione delle vene displasiche congenite, miglioramento dei sintomi.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
I danni derivanti dal trattamento posso essere i seguenti: ustioni della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Il tasso di complicanze del trattamento è talmente basso da rendere il rischio accettabile rispetto ai benefici apportati. Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente che richiede ospedalizzazione e sedazione.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Il trattamento è accettabile per il paziente e per la famiglia.
8. Raccomandazione

RACCOMANDAZIONE MODIFICATA **Per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT potrebbe essere indicato l'impiego della terapia ablativa endovenosa, mediante tecnica EVLT con laser a diodi 810 nm o mediante tecnica MOCA di ablazione endovenosa meccanochimica, in quanto queste rappresentano opzioni terapeutiche efficaci e sicure in associazione alle altre strategie terapeutiche disponibili (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia).**	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**

In base al basso livello di evidenza disponibile è stata formulata una raccomandazione debole a favore
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.

Giudizio ponderato

Quesito 6: La gravidanza nelle pazienti affette da SKT determina un aggravamento dei sintomi e potrebbe determinare un incremento del rischio trombo-embolico e di sanguinamento post-partum. È necessaria una profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da SKT in gravidanza?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica, includendo anche i riferimenti bibliografici e i livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 6 sono stati individuati in letteratura 1 studio osservazionale retrospettivo e 1 studio retrospettivo caso-controllo che valutano il rischio trombo-embolico in gravidanza e il rischio di sanguinamento post-partum nelle donne affette da SKT • Horbach, S. E., Lokhorst, M. M., Oduber, C. E., Middeldorp, S., van der Post, J. A., & van der Horst, C. M. (2017). Complications of pregnancy and labour in women with Klippel–Trénaunay syndrome: a nationwide cross-sectional study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology,124(11), 1780- 1788 • Marvin, E. K., Schoch, J. J., Nguyen, H., Anderson, K. R., Driscoll, D. J., Rose, C. H., ... & Tollefson, M. M. (2019). Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology, 81(6), 1277- 1282. Rischio di bias: il campione di piccole dimensioni potrebbe inficiare i dati ottenuti. AGGIORNAMENTO 2026 Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi non sono coerenti nell'affermare la necessità di profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da SKT in gravidanza.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sì, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati di dati retrospettivamente analizzati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Riduzione del rischio tromboembotico in gravidanza nelle pazienti affette da SKT	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	

Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Ecchimosi e sanguinamenti minori, infezione del sito di inoculazione.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Impatto minino sulle pazienti.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Intervento attuabile

8. Raccomandazione	
Nelle pz gravide affette da SKT è indicata una profilassi antitrombotica peri-partum.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+**
In base al livello di evidenza moderato/basso è stata formulata una raccomandazione debole a favore	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuna	

CLOVES

Giudizio ponderato	
ste un'aumentata prevalenza di neoplasia embrionale quale il tumore di Wilms nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al quesito è stato individuato 1 research article che descrive un numero elevato (122) di pazienti con sindrome di CLOVES. Nello studio retrospettivo si è valutata l'incidenza del tumore di wilms (wt) in questi pazienti rispetto alla popolazione generale. L'incremento dell'incidenza di wt nei pz CLOVES è statisticamente significativo rispetto alla popolazione generale ($p<0.001$). AGGIORNAMENTO 2026 Dalla revisione sistematica della recente letteratura non sono emersi nuovi studi che modifichino le conclusioni precedenti.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Lo studio è singolo.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	

Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
lo studio è rilevante per la popolazione target. L'incidenza di wt è statisticamente significativa rispetto alla popolazione generale ($p<0.001$).
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Sottostima dei casi CLOVES poiché non classificati come tali. 45% dei casi persi al FU prima degli 8 anni. il rischio di inicidenza di WT potrebbe essere sottostimato. La ricerca di pazienti cloves con wt in letteratura potrebbe essere sottostimata.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è quello di individuare precocemente il wt nei pazienti affetti cosi da garantire un migliore trattamento e prognosi.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Danno assente in considerazione della non invasività della metodica (ecografia addome). rapporto costi/benefici ad un livello molto basso.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Impatto sul paziente minimo essendo ecografia non invasiva. Richiesta compliance da parte della famiglia per esecuzione trimestrale, dalla nascita sino ai 7 anni.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Realizzabile in qualsiasi struttura.
8. Raccomandazione
Nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES è indicato uno screening ecografico per l'identificazione precoce dell'insorgenza di tumore di Wilms. Si prevede l'ecografia addome ogni 3 mesi, dalla nascita sino ai 7 anni di vita — **Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

SINDROME DI PARKES-WEBER (PKWS)

Giudizio ponderato
Quesito 1. Quali sono le indagini diagnostiche fondamentali ai fini della diagnosi differenziale fra la S. di Klippel–Trenaunay e la S. di Parkes-Weber?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 1 review sistematica + 2 case series + 2 revisioni narrative che descrivevano pazienti con sindrome di Parkes-Weber e che hanno definito che la presenza di shunts artero-venosi nel contesto della malformazione vascolare sia una caratteristica patognomonica ai fini della diagnosi differenziale con la Sindrome di Klippel-Trenaunay. *- Igor Banzic1,2, Milos Brankovic3, Z˘ivan Maksimovic et al. Parkes Weber syndrome—Diagnostic and management paradigms: A systematic review. Phlebology 2017, Vol. 32(6) 371–383* *- Volz, K. R., Kanner, C. D., Evans, J., & Evans, K. D. (2016). Klippel-Trénaunay Syndrome: Need for Careful Clinical Classification. Journal of Ultrasound in Medicine, 35(9), 2057-2065.* *- Wooderchak-Donahue, W. L., Johnson, P., McDonald, J., Blei, F., Berenstein, A., Sorscher, M., ... & Richter, G. T. (2018). Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. European Journal of Human Genetics, 26(10), 1521-1536.* *- Bertino, F., Braithwaite, K. A., Hawkins, C. M., Gill, A. E., Briones, M. A., Swerdlin, R., & Milla, S. S. (2019). Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies. Radiographics, 39(2), 491-515.* *- Johnson, C. M., & Navarro, O. M. (2017). Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Pediatric Radiology, 47(9), 1196-1208.* AGGIORNAMENTO 2026: Palermo M, Olivi A, Sturiale CL. High-Flow and Low-Flow Cerebrovascular Malformations Syndromes Associated With Klippel-Trénaunay and Parkes-Weber Syndromes. A Systematic Review. Pediatr Neurol. 2025 Dec;173:79-87. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.09.007. Epub 2025 Sep 16. PMID: 41061326.	2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Vi è coerenza fra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	

Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
I danni derivanti da uno scorretto inquadramento diagnostico della sindrome di PW sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti delle indagini diagnostiche necessarie ad un corretto inquadramento. La presenza di shunts artero-venosi intralesionali influisce negativamente sulla prognosi e modifica il percorso terapeutico del paziente.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
L'esame Eco-color-Doppler è una metodica non invasiva. Nessun danno correlato.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
La diagnostica strumentale necessaria è accettabile per i pazienti e familiari.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
La diagnostica strumentale necessaria dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.
8. Raccomandazione

Ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber, della certificazione di malattia rara e del corretto iter terapeutico sono necessarie indagini mirate all'identificazione di shunts artero-venosi nel contesto del distretto interessato dalla malformazione vascolare: Eco-color-Doppler, angioRMN/angioTC.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2 ++**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Tutti gli studi analizzati sono concordi con la raccomandazione e la diagnostica strumentale indicata comporta maggior beneficio che danno per tutti i pazienti.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 2. Nei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber è indicato il trattamento invasivo mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva ai fini del miglioramento della qualità di vita?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 è stata individuata in letteratura 1 review sistematica che descrive il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con sindrome di Parkes-Weber. - *Igor Banzic1,2, Milos Brankovic3, Z˘ ivan Maksimovic et al. Parkes Weber syndrome—Diagnostic and management paradigms: A systematic review. Phlebology 2017, Vol. 32(6) 371–383*	2++

Rischio di bias: i possibili bias evidenziati dalla review sono i seguenti: assenza di studi randomizzati e follow-up di breve durata dei pazienti in esame, che potrebbe falsare i risultati esposti. AGGIORNAMENTO 2026 Conway AM, Qato K, Nguyen Tran NT, Short H, Giangola G, Carroccio A, Rosen RJ. Embolization Techniques for Arteriovenous Malformations in Parkes-Weber Syndrome. Ann Vasc Surg. 2020 Nov;69:224-231. doi: 10.1016/j.avsg.2020.05.039. Epub 2020 May 29. PMID: 32479884.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Gli studi retrospettivi analizzati dalla review sono concordi nell'affermare i benefici del trattamento invasivo mediante embolizzazione e/o chirurgica demolitiva del nidus artero-venoso nei pazienti con sindrome di Parkes-Weber	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
Miglioramento del quadro clinico, della qualità della vita dei pazienti e riduzione delle complicanze relative alla progressione della patologia nei pazienti affetti da PKWS.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
I danni derivanti dal trattamento invasivo sono rappresentati da occlusione incompleta del nidus artero-venoso con recidiva della sintomatologia, embolia polmonare, ulcere cutanee, deiscenza di ferita chirurgica.	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Il trattamento invasivo richiede ospedalizzazione e sedazione, medicazioni della ferita chirurgica e attento monitoraggio. Tuttavia dopo accurato counseling è accettato dal paziente e dai familiari.	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	

Il trattamento invasivo dovrebbe essere eseguito presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.
8. Raccomandazione

Ai fini del miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da PKWS con sintomatologia invalidante è indicato il trattamento invasivo della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Gli studi analizzati dalla review in esame sono concordi con l'affermare il miglioramento del quadro clinico dopo trattamento invasivo (scleroembolizzazione e/o chirurgia demolitiva).
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuna

SINDROME DI STURGE-WEBER (SSW)

Giudizio ponderato invariata	
Quesito 1. In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce di problematiche neurologiche?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La risposta al Quesito 1 si fonda sull'analisi del lavoro di Bar et al. del 2019. Gli autori hanno considerato 11 pazienti e, con uno studio longitudinale, hanno verificato le caratteristiche EEG dei pazienti che successivamente hanno sviluppato crisi epilettiche. Hanno riscontrato un buon valore predittivo positivo e negativo di alcune peculiarità all'EEG. Lo studio tuttavia rappresenta solo una case series e quindi il livello di evidenza è 3. Negli ultimi 5 anni sono state inoltre pubblicate due consensus sulla SWS nelle quali è stato affrontato questo tema. Nella consensus americana si afferma che ogni bambino a rischio per SWS per una malformazione capillare della fronte deve essere riferito al neurologo per una valutazione clinica con anche EEG anche se asintomatici. Nella consensus italiana gli esperti concordano sulla stesa raccomandazione.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Essendo la valutazione basata su un solo articolo e su due consensus non vi è una comparazione	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Lo studio è rilevante per la popolazione considerata giacchè basato sull'analisi di pazienti affetti dalla SWS. E consensus sono coerenti con i risultati dello studio	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	

Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Il beneficio risiede nella possibilità potenziale di individuare pazienti a rischio di epilessia e quindi introdurre una terapia profilattica.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
I danni sono trascurabili poiché la procedura non è invasiva
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Sebbene non invasivo, l'EEG non è privo di un certo disagio per la famiglia
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
La procedura richiede centri di alta specializzazione. Raccomandabili in ogni caso nella gestione di questi pazienti
8. Raccomandazione

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, anche in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce delle problematiche neurologiche potenzialmente correlate alla Sindrome di Sturge Weber. Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione I benefici attesi superano ampiamente i possibili danni e consentono di individuare pazienti che possono sviluppare epilessia ed introdurre una terapia profilattica
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Sarebbe auspicabile uno studio randomizzato che non sarà tuttavia eseguibile per la ridotta prevalenza della malattia

Giudizio ponderato invariato
Quesito 2. Nei pazienti affetti da malformazioni capillari del volto è indicato il trattamento precoce in età pediatrica mediante fotocoagulazione con Dye laser pulsato per migliorare le condizioni psicologiche del paziente. Nei pazienti affetti da Sindrome di Sturge Weber con malformazione capillare del volto è indicata l'associazione con farmaci antiangiogenetici ad uso topico (Rapamicina) rispetto al trattamento Pulse Dye-laser in monoterapia?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Negli ultimi 10 anni sono presenti 2 studi su questo argomento. Il primo uno studio fase II randomizzato doppio cieco placebo-controllo intra-individuale. Si basa su 23 pazienti con SW sui quali sono stati valutati 4 interventi: placebo, PDL, rapamicina, e PDL + rapamicina. La risposta clinica e istologica è stata valutata a vari intervalli dopo l'intervento. La popolazione è molto limitata (23 pazienti); la qualità metodologica sembra buona ma, vista la limitatezza del campione, non può fornire indicazioni robuste riguardo efficacia e sicurezza. Lo studio più recente è una revisione sistematica del 2024 su 1835 studi sulla terapia topica associata a dyelaser. Sono stati utilizzati diversi tipi di misura degli outcome. L'efficacia della	1-

terapia topica adiuvante non è chiara e gli studi sono limitati per la concebtrazione, e la durata, follow up.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Il primo studio è coerente con la conclusione anche se la significatività statistica limita la forza della raccomandazione. Il secondo studio indica che non è possibile al momento trarre conclusioni sull'eficacia di questa terapia combinata.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Lo studio include una popolazione target ed effettua un confronto diretto. Anche la revisione sistematica è rilevante.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
I benefici sono incerti sulla base della revisione sistematica.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
I danni potrebberpo derivare da un assorbimento del farmaco rapamicina attraverso la cute affetta.	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
L'intervento è accettabile per i familiari	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	
La fattibilità è un problema perché il trattamento topico con rapamicina è off-label e costoso e non garantito dal sistema sanitario nazionale. Per tale motivo sarebbe totalmente a carico del paziente.	
8. Raccomandazioni	
Nei pazienti con S. Di Sturge-Weber il trattamento della malformazione capillare del volto con Pulse-Dye Laser in associazione alla Rapamicina ad uso topico ha dato dei risultati favorevoli in un campione limitato di pazienti. Sono necessari ulteriori trials clinici per stabilire se l'utilizzo della Rapamicina topica abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia.	**Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Sebbene alcuni studi siano a favore dell'impiego di rapamicina, il piccolo numero di pazienti inficia la significatività statistica e la difficile fattibilità (uso off-label) ne limita la possibile applicazione. Inoltre ci sono dubbi circa possibili effetti collaterali dovuto all'assorbimento del farmaco	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
Sono necessari ullteriori studi comparativi per confermare l'efficacia e sicurezza di questa opzione terapeutica.	

Giudizio ponderato invariata	
Quesito 3. In presenza di una malformazione capillare che interessa le palpebre è indicato eseguire una visita oculistica in tempi brevi ai fini di una diagnosi precoce di un possibile glaucoma?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Nella revisione sistematica di Javaid et al. si conferma che l'interessamento della palpebra superiore è un fattore di rischio per il glaucoma. La raccomandazioe si basa su una proposta di review dove gli autori raccomandano come parere dell'esperto di prolungare il follow up del paziente per tutta la vita (Silverstein et al.). Nell'articolo di Reyes-Capo su una serie di pazienti l'interessamento palpebrale viene identificato come fattore di rischio per il glaucoma. L'aggiornamento 2026 integra due nuovi studi di Ha et al. Lo studio di Ha et al. 2020 è una coorte retrospettiva monocentrica su neonati con PWS facciale valutati entro 4 settimane dalla nascita, con outcome clinici diretti e analisi multivariata; i limiti principali sono la numerosità ridotta e il possibile bias di selezione. Lo studio di Ha et al. 2023 è uno studio nazionale population-based basato su registro di malattia rara e database assicurativo, con elevata robustezza epidemiologica ma limiti tipici dei registry studies. Il livello di evidenza complessivo resta 2+.	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Gli studi sono coerenti con le conclusioni I risultati sono coerenti con la letteratura precedente. Il coinvolgimento palpebrale, in particolare della palpebra inferiore, è fortemente associato al rischio di glaucoma precoce, mentre l'assenza di interessamento palpebrale è associata a rischio nullo nel periodo neonatale. Il glaucoma associato a SWS viene diagnosticato quasi sempre entro i primi due anni di vita.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Lo studio più rilevante è la revisione sistematica di Javaid et al. Gli studi considerano neonati e bambini con PWS facciale e SWS, pienamente sovrapponibili alla popolazione target delle linee guida.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
Questa raccomandazione può portare solamente a benefici derivanti dalla diagnosi precoce del glaucoma e la cisita dell'oculista non ha danni possibili. Sarà poi lo stesso oculista a decidere se il paziente deve essere sottoposto a visita in narcosi.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
Nessun danno	
6. Impatto sui pazienti	

Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
L'impatto potenziale è positivo perché l'identificazione precoce dei pazienti affetti da glaucoma permette di instaurare rapidamente la terapia più adeguata in modo da evitare le possibili complicanze. Elevato impatto clinico e prognostico, con prevenzione di danni visivi permanenti.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
L'intervento è facilmente attuabile poiché necessita solo della presenza dell'oculista all'interno della struttura. La raccomandazione è facilmente applicabile nel contesto sanitario attuale.
8. Raccomandazione

In tutti i neonati con una malformazione capillare del viso che interessa anche la regione palpebrale è indicato effettuare una visita oculistica in tempi brevi per una diagnosi precoce di un possibile glaucoma mediante tonometria. **Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".**	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La raccomandazione è forte a favore dal momento che i benefici sono certi. Il ritardo diagnostico di un glaucoma, infatti, può portare a conseguenze permanenti e gravi. Non ci sono rischi associati a questa raccomandazione. Raccomandazione invariata
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuna

Giudizio ponderato modificato	
Quesito 4. In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicata l'effettuazione di un esame RMN encefalo nel primo anno di vita ai fini della diagnosi di un eventuale coinvolgimento del SNC oppure l'effettuazione di neuroimaging è indicato solo in caso di comparsa di sintomi neurologici?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La risposta al Quesito 4 si fonda sull'analisi della letteratura inerente. Questa è basata su consensus e parere degli esperti e su recenti studi caso controllo che hanno stabilito una discreta sensibilità della RM effettuata precocemente nell'identificazione dell'angioma intracranico. Il livello di evidenza quindi è 3	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Tutte le pubblicazioni esaminate sono concordi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?*	

• *utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* • *utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*
Gli studi sono rilevanti per la popolazione considerata giacchè basati sull'analisi di pazienti affetti dalla SWS
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Il beneficio risiede nella possibilità di identificare precocemente, prima dell'esordio dei sintomi neurologici, i soggetti con interessamento intracranico di patologia e quindi la popolazione a rischio per accurato follow-up ed educazione delle famiglie.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Danni potenziali sono legati alla necessità di effettuare sedazione e somministrazione di MDC per aumentare la sensibilità dello studio e ridurre i falsi negativi tuttavia tecniche meno invasive nei neonati "feed and wrap" e senza utilizzo di mdc (con identificazione di segni indiretti della presenza dell'angioma) stanno dimostrando buona sensibilità in assenza di rischi anche potenziali.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Si ritiene che il beneficio potenziale superi il disagio legato all'effettuazione dell'esame in RM.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
La procedura richiede centri di alta specializzazione. Raccomandabili in ogni caso nella gestione di questi pazienti
8. Raccomandazioni

• **Durante il primo anno di vita, in presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, l'effettuazione di neuroimaging mediante esame RMN encefalo con tecniche di feed and wrap laddove possibile per età (primi due mesi di vita, senza mdc) o in sedazione con mdc è indicata per identificare i pazienti a rischio di sviluppare sintomi neurologici.** **Va tenuto in considerazione la possibilità di falsi negativi per esami effettuati nel primo anno di vita, soprattutto in assenza di mdc, per cui andrà valutata da caso a caso la ripetizione a collaborazione raggiunta o in caso di comparsa di sintomi neurologici per i pazienti risultati negativi**	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione I benefici attesi superano i possibili danni e consentono di individuare pazienti che possono sviluppare epilessia ed altri sintomi neurologici, è possibile educare le famiglie al riconoscimento e gestione delle problematiche neurologiche ed in casi selezionati introdurre una terapia farmacologica di profilassi.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Sarebbe auspicabile uno studio randomizzato che non sarà tuttavia eseguibile per la ridotta prevalenza della malattia

Giudizio ponderato invariato

Quesito 5. La terapia farmacologica con acido acetil-salicilico è indicata per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo nella Sindrome di Sturge Weber?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La risposta al Quesito 5 si fonda sull'analisi della letteratura inerente. Questa è basata solo su consensus o parere degli esperti. Il livello di evidenza quindi è esclusivamente di tipo 4.	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Tutte le pubblicazioni esaminate sono concordi	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione considerata giacchè basati sull'analisi di pazienti affetti dalla SWS	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Il beneficio risiede nella possibilità potenziale di migliorare la prognosi dei pazienti a rischio epilessia che risulta cruciale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Il danno nella possibile evenienza di effetti indesiderati della terapia farmacologica. Non vi è evidenza sufficiente per stabilirne il peso relativo	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Somministrare preventivamente aspirina a basse dosi e/o antiepilettici può provocare danni come ecchimosi, emorragie ed altri connessi alla anti aggregazione piastrinica	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	
La procedura richiede centri di alta specializzazione. Raccomandabili in ogni caso nella gestione di questi pazienti	
8. Raccomandazione	
Nella Sindrome di Sturge Weber non esiste una terapia farmacologica mirata per il contenimento della progressione dei sintomi neurologici nel bambino. Potrebbe essere indicata la terapia farmacologica con acido acetil-salicilico a basse dosi (3-5mg/Kg di peso) per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	

I benefici attesi non superano chiaramente i possibili effetti collaterali per quanto ora analizzabile sulla base della letteratura. Tuttavia il razionale che sottende alla terapia profilattica è significativo
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Sarebbe auspicabile uno studio randomizzato che non sarà tuttavia eseguibile per la ridotta prevalenza della malattia

Giudizio ponderato	
Quesito 6. La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e delle deformità scheletriche nella sindrome di Sturge Weber può migliorare la simmetria e l'armonia del volto?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 6 è stato individuato l'articolo: Yamaguchi, Kazuaki; Lonic, Daniel; Chen, Chit; Lo, Lun-Jou. Correction of Facial Deformity in Sturge-Weber Syndrome (caser series, livello di evidenza 3). L'articolo riporta una interessante tecnica in due passaggi a distanza di mesi tra le due fasi. Secondo questo approccio nel primo passaggio viene corretta la deformità dento-scheletrica e nel secondo l'asimmetria dei tessuti molli. Purtroppo la casistica estremamente ridotta (2 soli casi) impedisce di effettuare qualsiasi considerazione sulla applicabilità nella popolazione di pazienti affetti da SWS. Kado I, Ogashira S, Ono S, Koizumi K, Nakagawa T, Yoshimi Y, Kunimatsu R, Ito S, Koizumi Y, Ogasawara T, Aikawa T, Tanimoto K. Surgical Orthodontic Treatment for Skeletal Maxillary Protrusion in Sturge-Weber Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. Cureus. 2024 May 9;16(5):e59964. L'articolo descrive la gestione chirurgica di una seconda classe dentoscheletrica corretta con osteotomia mascellare. Il significato scientifico di questa pubblicazione, essendo case report senza nessuna novità rispetto alla letteratura esistente, è scarso King BW, Anderson EW, Sudduth JD, Marquez JL, Dunklebarger M, Collar-Yagas L, Gociman B. A Simple Surgical Solution for Functional Improvement of Deforming Vascular Malformations with Lip Involvement. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2023 Feb 17;11(2):e4816. Questa pubblicazione illustra la correzione chirurgica dell'ipertrofia del labbro superiore e del labbro inferiore in 2 pazienti. Di nuovo, sebbene i risultati mostrati siano buoni, il significato scientifico è aneddotico. Colletti G, Negrello S, Rozell-Shannon L, Levitin GM, Colletti L, Chiarini L, Anesi A, Di Bartolomeo M, Pellacani A, Nocini R. Surgery for Port-Wine Stains: A Systematic Review. J Pers Med. 2023 Jun 28;13(7):1058. Questo articolo presenta i risultati di una revisione sistematica della letteratura condotta con rispetto dei criteri prisma e PICO dichiarati e mostra che la letteratura non è omogenea e presenta risultati solo qualitativi. Tuttavia il rapporto costo/beneficio dell'intervento chirurgico appare evidente.	3 4 4 2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	

Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Tutte le pubblicazioni considerate convergono nel raccomandare l'intervento chirurgico quando presente ipertrofia scheletrica o dei tessuti molli. Tuttavia anche dalla revisione sistematica della letteratura appare come i dati disponibili siano case series o case report senza dati quantitativi
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*
La revisione della letteratura di colletti et al. Analizza tutti i dati relativi e tuttavia le considerazioni possibili sono solo di natura qualitativa.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
No
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
La procedura di correzione scheletrica e dei tessuti molli nelle ipertrofie associate alla SWS potrebbe produrre un significativo miglioramento della simmetria del volto dei pazienti con evidente beneficio psico-sociale.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
la procedura di correzione scheletrica e dei tessuti molli nelle ipertrofie associate alla SWS produce un miglioramento dello status morfologico e psicosociale dei pazienti affetti. I danni possibili sono legati al rischio operatorio e alle possibili complicanze legate all'intervento.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Non esistono controlli. Tuttavia l'articolo di colletti et al presenta una revisione sistematica della letteratura che mostra orientamenti coincidenti di tutti gli articoli pubblicati a favore dell'intervento in termini di efficacia della correzione e di miglioramento della qualità di vita.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
L'intervento è fattibile nei centri esperti che gestiscono le anomalie vascolari e posseggono chirurghi plastici o maxillofacciali con esperienza in questo campo.
8. Raccomandazione

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e scheletrici del volto potrebbe essere indicata per migliorare la simmetria e l'armonia del volto.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La raccomandazione, in precedenza debole, diviene forte a favore poiché è disponibile una revisione sistematica della letteratura che orienta in modo chiaro. Anche l'evidenza scientifica è di qualità elevata trattandosi di una systematic review.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
no

BRBN

Giudizio ponderato	
Quesito 1 BRBN: Nei pazienti sospetti per BRBN (P) è opportuno eseguire indagini di imaging ed ematochimiche (I) rispetto alla sola valutazione clinica (C) per la diagnosi e certificazione di malattia di BRBN?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 1 sono stati integrati oltre ai lavori individuati in letteratura (2 case reports e 2 case series) altri 2 case report nell'aggiornamento 2026 che descrivevano pazienti con BRBN e che hanno riportato l'importanza di un approfondimento di imaging ed ematochimica per la diagnosi e la certificazione di malattia, oltre alla valutazione di potenziale interessamento extracutaneo/gastrointestinale. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione dello studio di imaging/indagini ematochimiche all'interno del percorso di screening e follow up.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, la valutazione di imaging e l'approfondimento ematochimico è imprescindibile per una corretta valutazione e diagnosi di malattia.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Nessuna	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione generale dei pazienti con sospetto BRBN individuando possibili localizzazioni viscerali.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Danno ridotto in associazione al tipo di metodica (irraggiamento/mdc ove richiesto/anestesia per metodiche di RMN in pazienti pediatrici non complianti per età/prelievo ematico), la scarsa invasività delle metodiche di imaging ed ematochimiche associata alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella gestione del BRBN pone il rapporto costi/benefici a un livello molto basso.	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	

Intervento accettabile rispetto al controllo, beneficio diagnostico dell'accertamento di malformazioni profonde potenzialmente associate che garantiscono una consapevolezza delle possibili complicanze.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Realizzabile a breve termine in strutture di riferimento.
8. Raccomandazione

Ai fini della diagnosi e della certificazione di BRBN è indicato che l'esame clinico-anamnestico venga completato da un approfondimento mediante diagnostica di immagine ed ematochimica (crasi ematica).	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Tutti gli studi analizzati sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Gli effetti desiderati superano gli effetti indesiderati.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Giudizio ponderato	
Quesito clinico 2 BRBN: Nei pazienti con BRBN (P) è opportuno valutare il trattamento con Sirolimus (I) rispetto all'utilizzo di altre metodiche medico/chirurgiche (C) al fine di ottenere un miglioramento della condizione cutanea e viscerale con un buon profilo di sicurezza (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere alla PICO 2 sono stati individuati in letteratura 1 review sistematica, 2 studi di coorte, 2 case reports e 4 case series che descrivevano l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Sirolimus nei pazienti affetti da BRBN. Inoltre nella revisione 2025 sono stati integrati 1 revisione sistematica, 1 studio di coorte e 2 case report. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per Revisioni Sistematiche e Metanalisi con i seguenti risultati: concordanza di outcome con conferma del ruolo terapeutico del Sirolimus.	1++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano su efficacia e sicurezza terapeutica per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati (review)	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	

Nessuna
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una terapia efficace e ben tollerata.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Effetti collaterali della terapia con Sirolimus (associati all'immunosoppressione), rebound di malattia alla sospensione.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
La terapia immunosoppressiva è altamente impattante sui pazienti, correla a maggior rischio infettivo, è di durata limitata nel tempo, non include una completa risoluzione di malattia. Tuttavia è l'unica in grado di ottenere buoni risultati sull'evolutività di malattia e andrebbe riservata ai casi ove l'astensione terapeutica non è praticabile.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Realizzabile in strutture di riferimento.
8. Raccomandazione

Nei pazienti con BRBN potrebbe essere indicato il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) per ottenere un miglioramento della condizione cutanea ed un controllo del sanguinamento intestinale mantenendo un buon profilo di sicurezza.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Tutti gli studi analizzati, di cui 1 review sistematica, sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Gli effetti desiderati superano gli effetti indesiderati (ove la malattia non permetta di astenersi dall'azione terapeutica) raggiungendo migliori risultati rispetto ad altre metodiche medico/chirurgiche.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	

SINDROME DI MAFFUCCI

Giudizio ponderato	
Quesito1. Nei pazienti con sospetta Sindrome di Maffucci quale indagine strumentale è indicata per l'identificazione dei condromi /condrosarcomi e delle anomalie vascolari?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza

Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 1 è stato individuato l'articolo di El Abiad et al. (livello di evidenza 4). La RMN total body è consigliata al momento della diagnosi per una completa valutazione dell'apparato scheletrico per la valutazione delle lesioni osse e /o cartilaginee e del distretto viscerale per la valutazione delle anomalie vascolari. Rischio di bias: limiti legati alla mancanza di revisione dei dati radiografici ed istologici sulla revisione nella letteratura e alla presenza di dati autoriportati. AGGIORNAMENTO 2026 Nessun nuovo studio identificato	4 El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, Levin AS, Valle DL, Morris CD, de Macena Sobreira NL Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. 2020 - Am J Med Genet A. May;182(5):1093-1103
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Non valutabile (unico studio incluso).	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali co-morbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Il lavoro indica la RNM come esame strumentale rilevante per differenziare la S. di Maffucci dalla malattia di Ollier. Infatti pur essendo malattie molto simili hanno differenze per quanto riguarda l'insorgenza di malignità.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
Diagnosi precoce.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
Nessuno.	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Nessuno/impatto economico, limitato dalla rarità della patologia.	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	
Attuabile.	
8. Raccomandazione	
In pazienti con sospetto di Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato eseguire una RMN total body.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Sulla base di opinioni di esperti si può ritenere che la RMN total body sia opportuna in tutti pazienti con S. di Maffucci anche se non ci sono studi di confronto con altri approcci diagnostici.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Studi su approcci alternativi sulla diagnosi precoce della S. di Maffucci specie in pazienti in cui la RMN non sia fattibile.

Giudizio ponderato	
Quesito 2. Nei pazienti con la Sindrome di Maffucci quale follow up è indicato per l'identificazione precoce di eventuali complicanze?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 è stato individuato l'articolo di El Abiad et al. (livello di evidenza 4). In età pediatrica viene consigliato l'esame clinico ogni 6-12 mesi e radiografia delle lesioni ossee ogni 2-3 anni per diagnosi precoce di anomalie della crescita da sottoporre ad intervento chirurgico. El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, Levin AS, Valle DL, Morris CD, de Macena Sobreira NL Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. 2020 - Am J Med Genet A. May;182(5):1093-1103.	4
AGGIORNAMENTO 2026 Per rispondere al Quesito 2 è stato individuato l'articolo di Orli Michaeli et al. (livello di evidenza 4). È proposta alla diagnosi una RMN total body con un'angiografia a risonanza magnetica mirata per le lesioni vascolari; tali indagini vanno procrastinate sino ai 6-8 anni di età per evitare l'anestesia generale in età molto precoce, salvo che non ci siano sintomi preoccupanti. Se non è possibile la RMN, viene suggerito il ricorso alla scintigrafia ossea. Nel follow up sembra opportuno l'esame clinico ogni 6-12 mesi fino all'età adulta e successivamente ogni 12-24 mesi, mentre l'esame radiologico delle lesioni note andrebbe eseguito ogni 2-3 anni. Bambini con lesioni maggiori di 5-6 cm o con lesioni a livello di scapola o pelvi, anche se asintomatici, dovrebbero essere sottoposti a RMN annualmente. Una ricerca dei gliomi con RMN potrebbe essere indicata negli adolescenti, considerati i buoni risultati di un precoce intervento. Infine, RMN e biopsia mirate sono indicate nel sospetto di comparsa di una neoplasia maligna.	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Non valutabile	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Popolazione rilevante	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabili.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	

Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Dati non conclusivi.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Non valutabili.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Non valutabile.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
Fattibile.
8. Raccomandazione

Nella Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato un attento follow-up che preveda periodici esami clinici e radiologici per la diagnosi precoce di malignità.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Consiglio ragionevole ma non basato su dati forti.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
Necessità di studi prospettici di confronto tra approcci distinti sia per tempi sia per modalità.	

SINDROME CON MALFORMAZIONI CAPILLARI-MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE (CM-AVM)

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Nei pazienti affetti da CM-AVM è indicata una valutazione con dermatoscopia/epiluminescenza in un centro di riferimento per una corretta diagnosi differenziale dalle altre malformazione vascolari semplici e complesse?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 è stato individuato in letteratura 1 case series che descrive pazienti con CM-AVM, riportando l'importanza della metodica di epiluminescenza per una corretta diagnosi differenziale e per la successiva certificazione di malattia.	3
AGGIORNAMENTO 2026 Per rispondere alla KQ 1 sono stati individuati in letteratura 3 ulteriori case series che integrano lo studio precedente compreso in linee guida che descrivevano pazienti con CMAVM e che hanno riportato l'importanza della metodica di epiluminescenza per una corretta diagnosi differenziale e per la successiva certificazione di malattia.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	

Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, la valutazione con epiluminescenza è rilevante nella diagnosi differenziale.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una corretta diagnosi differenziale di CM-AVM
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Nessuno, metodica non invasiva di semplice utilizzo, parte della routine di valutazione dermatologica.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Intervento accettabile rispetto al controllo, nessun danno, metodica rapida.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
Parte integrante della valutazione dermatologica, nessun costo aggiuntivo, metodica rapida, non invasiva, disponibile in ogni centro.
8. Raccomandazione

Per una corretta diagnosi differenziale di CMAVM rispetto ad altre malformazioni vascolari è necessaria una valutazione specialistica che includa la dermatoscopia/epiluminescenza presso un Centro di Riferimento.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione In base al basso livello di evidenza si formula una raccomandazione debole a favore.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuna

Giudizio ponderato

Quesito 2. Nei pazienti affetti da CM-AVM il counseling genetico, l'esame istopatologico e gli esami geneticomolecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico sono necessari ai fini della certificazione di malattia rara?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati in letteratura 8 case series che descrivevano pazienti con CM-AVM e che hanno riportato l'importanza di un approfondimento genetico o istopatologico per la diagnosi e la certificazione di malattia. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione.	3
AGGIORNAMENTO 2026 Per rispondere alla KQ 2 sono stati integrati 3 ulteriori case series agli 8 case series precedenti che descrivevano pazienti con CMAVM e che hanno riportato l'importanza di un approfondimento genetico o istopatologico per la diagnosi e la certificazione di malattia. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, la valutazione genetico/istologica è imprescindibile per una corretta valutazione e diagnosi di malattia.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una diagnosi di malattia dei pazienti con sospetta CM-AVM individuando possibili malformazioni vascolari associate al sottotipo di malformazione geneticamente correlata	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Danno ridotto in associazione al tipo di metodica (biopsia di lesione superficiale), la scarsa invasività delle metodiche associata alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella corretta diagnosi del tipo di CM-AVM pone il rapporto costi/benefici a un livello molto basso.	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Intervento accettabile rispetto al controllo, beneficio diagnostico di accertamento di malattia con comunicazione diagnostica certa al paziente.	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?*	

Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
I centri specialistici già presenti e operanti sul territorio nazionale garantiscono una applicabilità a breve termine della raccomandazione con personale genetista e di anatomia patologica specializzato.
8. Raccomandazione

Ai fini della diagnosi e della certificazione di CM-AVM oltre all'esame clinico-anamnestico ed alla diagnostica radiologica non-invasiva potrebbero essere indicati un inquadramento istopatologico e genetico-molecolare.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Tutti gli studi analizzati sono concordi nella formulazione della raccomandazione.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuna

CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA (CMTC)

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Nei pazienti affetti da CMTC è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oculistica, rispetto ad una valutazione monospecialistica, al fine di escludere un interessamento viscerale?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 1 review sistematica, 2 case reports ed 1 case series che descrivevano pazienti con CMTC e che hanno riportato l'importanza di una valutazione multi specialistica ed in particolare oculistica per escludere interessamenti vascolari viscerali. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per Revisioni Sistematiche e Metanalisi con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione della valutazione oculistica all'interno del percorso di screening e follow up diagnostico.	1++
AGGIORNAMENTO 2026 Per rispondere alla KQ 1 sono stati integrati 2 case series ed un case report rispetto ai lavori individuati in letteratura già inclusi.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano su comorbidità rilevanti per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati (review)
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
Nessuna
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione generale dei pazienti con sospetta CMTM al fine di prevenire potenziali danni associati alla presenza di anomalie viscerali misconosciute.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Nessun danno, la valutazione integrata multi specialistica e in particolare oculistica garantirebbe una valutazione multidisciplinare senza ricorrere a metodiche giudicate invasive.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Miglior gestione del paziente che beneficia del contributo multi specialistico con valutazione tramite metodiche non invasive.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
Realizzabile in strutture di riferimento con il coinvolgimento di tutte le figure specialistiche del caso.
8. Raccomandazione

Per escludere un interessamento viscerale nei pazienti con CMTC è indicata una valutazione multidisciplinare che includa una visita oculistica con valutazione della tonometria oculare e del fundus oculi.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Tutti gli studi analizzati, di cui 1 review sistematica, sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Con effetti desiderati che superano chiaramente gli effetti indesiderati in relazione alla scarsa invasività di metodica e agli importanti benefici connessi alla valutazione oculistica precoce.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuna

PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME

Giudizio ponderato
i pazienti affetti da PHTS è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oncologica ai fini della sorveglianza tumorale multidistrettuale?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al quesito sono stati utilizzati i seguenti articoli: - PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood and adolescence—a comprehensive review and presentation of the German pediatric guideline. Molecular and Cellular Pediatrics (2022) - Cancer and Overgrowth Manifestations of PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Management Recommendations from the International PHTS Consensus Guidelines Working Group. Clin Cancer Res. (2025)	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Le indicazioni per la sorveglianza oncologica sono le medesime	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rivolti esclusivamente alla popolazione con variante germinale nel gene PTEN	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
no	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
I benefici sono assolutamente maggiori del danno. L'obiettivo principale è la prevenzione oncologica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
nessuno	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Possibilità di prevenire o individuare neoplasia in stadio iniziale	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Necessità di equipe multidisciplinare (comprensiva del medico genetista) e di professionisti che conoscano la patologia. Non possibile in tutti gli ospedali.	
8. Raccomandazione	
Ai fini della sorveglianza oncologica dei pazienti affetti da PHTS è indicata una valutazione multidisciplinare che includa una presa in	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

carico oncologica ai fini della sorveglianza per l'aumentato rischio di insorgenza di neoplasie maligne a carico di mammella, colon-retto, endometrio, tiroide e rene.	
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La forza della raccomandazione viene dalla stesura di linee guida internazionali.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	

CAPITOLO 6. Malformazioni linfatiche

Giudizio ponderato	
Quesito 1: Quali sono le manifestazioni cliniche che orientano verso la diagnosi di malformazione linfatica macrocistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 1, sono stati analizzati nove articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti delle malformazioni linfatiche macro-cistiche:	Livello di evidenza
- sette revisioni narrative (Waner *2018*, Jeremy 2017, Ma Jing *2017*, Hassanein 2012, Schindel 2017, Yen-Ni Chen *2017*, Peranteau *2017)* - uno studio retrospettivo di coorte *(Oliver 2017)* - una linea guida *(Lerat 2019*)	3 4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Pur essendo tutte pubblicazioni di grado 3-4, concordano sulle conclusioni e sono allineati all'esperienza del panel.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Il beneficio principale è di orientare, attraverso anamnesi mirata ed esame clinico accurato, verso tecniche diagnostiche poco invasive e di ottimo risultato, che consentano di confermare la diagnosi clinica di Malformazione Linfatica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Nessuno	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Trattasi di esame clinico associato a raccolta di dati anamnestici, quindi accettato favorevolmente dal paziente come prima tappa di orientamento diagnostico	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	

Ovvia fattibilità in tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
Anamnesi accurata ed esame obiettivo completo consentono la diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica nella maggioranza di casi.	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, ed ha validità anche in termini di costi/benefici.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 2: Nel sospetto o evidenza clinica di Malformazione Linfatica Macro-Cistica, quale è l'indagine strumentale di primo livello più idonea per la conferma della diagnosi e per valutare le caratteristiche anatomiche della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
La revisione della letteratura ha individuato 3 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico:	
	Livello di evidenza
- *Lerat 2019*: trattasi di linea guida senza nessuna casistica riportata. Articolo ottimo per gli aspetti clinici e la diagnostica strumentale delle malformazioni linfatiche - *Ma 2017*: revisione narrativa; mancano molti dati per considerare attendibili i risultati - *White 2016*: revisione narrativa accurata	4 4 4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Negli studi analizzati gli esperti concordano nel definire l'eco-color-Doppler come esame strumentale di primo livello per le malformazioni linfatiche, in quanto consente una prima valutazione delle principali caratteristiche morfologiche e di estensione della malformazione e delle sue possibili complicanze.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Gli studi sono rilevanti in senso orientativo per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Il beneficio principale è di orientare verso un'indagine diagnostica strumentale assolutamente non invasiva ed in gradi di fornire ottime informazioni. L'utilizzo dell'eco-color-Doppler come strumento di prima scelta per la diagnosi, consente di escludere la scelta a priori (fatta spesso in passato) di indagini invasive come l'angiografia o potenzialmente dannose come la TC.	

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Nessuna comorbidità
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Si tratta di un'indagine ampiamente accettabile anche in età pediatrica, in quanto non invasiva e assolutamente non traumatica per il paziente. E' inoltre un'indagine ripetibile ed a basso costo per il SSN. Dovrebbe preferibilmente essere eseguita da personale esperto in materia.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
L'indagine diagnostica è attuabile n tutto il contesto nazionale, ma occorre un operatore che abbia dimestichezza con le malformazioni vascolari

8. Raccomandazione	
Per la conferma della diagnosi clinica di Malformazione Linfatica macro-cistica e per un primo bilancio di estensione della lesione, si raccomanda l'esecuzione di eco-color-Doppler come indagine strumentale non invasiva di primo livello.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4**

La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, sia dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Anche se la base di evidenza si basa sul parere di esperti (livello di evidenza = 4), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto tale orientamento è ormai entrato nella corrente pratica clinica
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Sono auspicabili iniziative per una educazione specifica degli esecutori dell'esame nell'ambito delle malformazioni vascolari, iniziative che dovrebbero entrare a far parte dei corsi universitari .

Giudizio ponderato	
Quesito 3: Nel caso di diagnosi clinica ed ecografica di Malformazione Linfatica Macrocistica, quali sono le altre indagini strumentali che consentono di meglio definire la malformazione in previsione di provvedimenti terapeutici e/o monitoraggio nel tempo?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al quesito 3, sono stati individuati sei articoli:	
	Livello di evidenza
- parere di esperti: *Moneghini 2017* - cinque revisioni narrative*: Jeremy 2017, Michael 2017, Candace 2016, Raufaste 2020, Ma 2017*	4 3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Gli studi concordano sull'esecuzione di una Risonanza Magnetiva (RM) quale esame strumentale di secondo livello dopo l'eco-color-Doppler. Tale indagine permette di completare la valutazione diagnostica della malformazione linfatica macrocistica in termini di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni. In alternativa, la RM può essere sostituita dalla tomografia computerizzata (TC) che, comunque, pur consentendo di confermare la diagnosi, non fornisce tutte le informazioni della RM. Inoltre, la TC dovrebbe essere evitata in età pediatrica, al fine di limitare al massimo l'esposizione alle radiazioni. L'angiografia non ha nessuna indicazione diagnostica.	

La biopsia ha una sua valenza specifica, ma ttrova indicazione soltanto nei rari casi in cui le indagini strumentali non consentono di raggiungere la diagnosi di certezza.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*
Sebbene gli articoli di riferimento siano pochi e le casistiche numericamente limitate, gli studi relativi sono ormai consolidati nel tempo, omogenei, condivisi ed affidabili. Possono quindi essere considerati rilevanti nel definire la Risonanza Magnetica un'indagine di secondo livello irrinunciabile ai fini terapeutici per la popolazione target.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
No
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
La Risonanza Magnetica non comporta rischi significativi, ma necessita di anestesia o sedazione nei bambini al di sotto dei 4-5 anni di età.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Nessuna comorbidità, fatti salvo la necessità di anestesia o sedazione nel bambino piccolo, il quale dovrebbe preferibilmente essere inviato presso struttura pediatrica specifica.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Si tratta di un'indagine ampiamente accettabile anche in età pediatrica, in quanto non invasiva e non traumatica per il paziente. Unica problematica può essere la claustrofobia. E' inoltre un'indagine ripetibile.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
Con l'esclusione del bambino in età prescolare, l'indagine è realizzabile in tutto il contesto nazionale, ma occorre un operatore che abbia buona conoscenza delle malformazioni vascolari, in quanto i parametri di lettura sono specifici
8. Raccomandazione

1) La Risonanza Magnetica è indicata per la conferma diagnostica e per un preciso bilancio di estensione della malformazione linfatica macrocistica in previsione di trattamento terapeutico.	**1) Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4**
2) La Tomografia Computerizzata ha scarse indicazioni, e sostituisce la RM solo nei casi in cui la RM è controindicata	**2) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
3) L'angiografia non va eseguita	**3) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
4) La biopsia è raramente indicata ai fini diagnostici, ma va effettuata ogni volta che le indagini strumentali non consentono la diagnosi di certezza.	**4) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Le conclusioni degli articoli analizzati sono coerenti e i benefici superano chiaramente i danni. Di conseguenza, pur in presenza di deboli evidenze, il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto tale orientamento è ormai entrato nella corrente pratica clinica
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 4: È possibile la diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere al quesito 4, sono stati analizzati 10 studi che riguardano la possibilità di diagnosi fetale delle Malformazioni Linfatiche Macrocistiche: cinque revisioni narrative, uno studio retrospettivo di coorte e due serie di casi clinici:	
	Livello di evidenza
1) Schindel 2017: revisione narrativa	3
2) Yen-Ni-Chen 2017: revisione narrativa	3
3) Jiao-Ling 2018: revisione narrativa	3
4) Bhatnagar 2017: revisione narrativa (30 casi) in cui si descrive un modello di crescita prenatale delle malformazioni linfatiche	3
5) Li 2018: revisione narrativa monocentrica su casistica importante se si considera la rarità della patologia e del tema trattato (79 casi)	3
6) Peranteu 2017: studio retrospettivo di coorte; valutazione dei modelli di crescita prenatale delle malformazioni linfatiche del feto, per la ricerca di parametri predittivi ai fini terapeutici	3
7) Oliver 2017: serie di casi	
8) Schultz 2025: serie di casi	3
9) Podobnik 2025: studio retrospettivo di coorte	3
10) Nzelu 2024: revisione sistematica	2+ 2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro. Sia l'eco-color-Doppler sia la RM senza contrasto sono procedure non invasive, ripetibili, esenti da rischi per il feto e prive di impatto negativo sulla gravidanza.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
La indicazione alla valutazione strumentale è rilevante per la popolazione target. L'eco-color-Doppler rappresenta l'indagine di primo livello per la scarsa invasività, mentre la Risonanza Magnetica rappresenta un'indagine di secondo livello, ma da considerare irrinunciabile nei casi di diagnosi prenatale di Malformazione Linfatica cervico-mediastinica del feto complicata da ostruzione e/o deviazione delle vie aeree.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Eco-color-Doppler e RM rappresentano due indagini non invasive che consentono non solo la diagnosi, ma anche il monitoraggio della evoluzione della malformazione linfatica del feto e la programmazione delle misure terapeutiche	

da intraprendere al momento del parto (taglio cesareo, intubazione alla nascita, "EXIT =ex-utero-intrapartum treatment", ecc)
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nessun danno. Il rischio è quello di eventuali errori diagnostici che potrebbero orientare in modo non corretto il programma terapeutico del neonato al momento del parto o nei giorni immediatamente successivi
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Sia l'eco-color-Doppler sia la RM senza mezzo di contrasto sono indagini prenatali non invasive, prive di rischi significativi, ripetibili , soprattutto, irrinunciabili nel caso di Malformazione Linfatica Macrocistica fetale complicata da ostruzione/deviazione delle vie aeree del feto. Nessuna comorbidità.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Le indagini strumentali fetali non invasive (ecografia e RM) sono realizzabili in tutto il contesto nazionale.
8. Raccomandazione

1.Le malformazioni linfatiche macrocistiche (o miste) sono suscettibili di diagnosi ecografica fetale dopo il primo trimestre di gestazione; si raccomanda di tenere sempre presente la possibilità di malformazione linfatica cistica del feto nella diagnosi differenziale. **Raccomandazione invariata**	**1. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
2. Nelle Malformazioni Linfatiche Macrocistiche a sede cervicale esiste il rischio di ostruzione della via aerea; in tale situazione è indicata la RM fetale senza contrasto, poiché l'ecografia non consente una adeguata visualizzazione dell'asse laringotracheale del feto. Raccomandazione invariata	**2. Raccomandazione forte a favore**
3. In caso di diagnosi fetale precoce di ML macrocistica trova indicazione l'indagine sul cariotipo del feto attraverso il liquido amniotico o il tessuto coriale. Raccomandazione invariata)	**3. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
4. Occorre sempre tenere presente la differenza tra malformazione linfatica cistica cervicale a sede anteriore e laterale dall'"igroma" cistico della regione nucale. Quest'ultimo viene ecograficamente diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza ed è spesso associato a idrope, anomalie cromosomiche e strutturali, perdita del feto. (Nuova raccomandazione)	**4. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Gli studi analizzati risultano concordi con la raccomandazione riportata, pur in presenza di casistiche di entità modesta. Non si evidenziano conflittualità gestionali.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Lo sviluppo della tecnologia ecografica potrebbe in futuro consentire una migliore visualizzazione delle vie aeree del feto, limitando così le indicazioni alla RM fetale.

Giudizio ponderato
Quesito 5: In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica, quale strategia deve essere adottata?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere al Quesito 5, sono stati individuati OTTO articoli, di cui cinque revisioni narrative, una revisione sistematica e quattro serie di casi:	
	Livello di evidenza
1) Laje 2016: revisione narrativa 2) Jiao-Ling 2018: revisione narrativa 3) Li 2018: revisione narrativa monocentrica su casistica importante se si considera la rarità della patologia e del tema trattato (79 casi) 4) Ueno 2018: revisione narrativa 5) Ueno 2019: revisione narrativa 6) Saccone 2019: serie di casi 7) Schultz 2025: serie di casi 8) Barrette 2021: serie di casi. Si tratta di un'analisi retrospettiva di 52 casi di malformazione linfatica cistica diagnosticata in epoca prenatale, di cui,22 pazienti (42,3%) hanno richiesto una gestione invasiva delle vie aeree alla nascita	3 3 3 3 3 3 3 3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi analizzati concordano sulla necessità di monitoraggio strumentale delle Malformazioni Linfatiche Macrocistiche (o miste) diagnosticate in utero, ed in particolare quelle a localizzazione cervic-o-facciale a rischio di coinvolgimento della via aerea. Gli articoli risultano concordi circa le modalità del parto e le misure terapeutiche da intraprendere e risultano affidabili e coerenti nelle conclusioni La qualità dell'evidenza, valutata tramite Checklist, è risultata buona	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e forniscono indicazioni terapeutiche omogenee che sono da considerare salvavita per il neonato. Non vi è evidenza di conflittualità degli studi analizzati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Nel caso di problematiche delle vie aeree e quindi di ostacolata ventilazione dopo la nascita, le misure terapeutiche da intraprendere sono obbligate, ma comportano rischi elevati per il neonato. La procedura EXIT ("ex utero intrapartum therapy") e la tracheotomia alla nascita rappresentano misure salva-vita che consentono di ridurre significativamente tali rischi e rende più agevole l'iter terapeutico post-natale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Nel caso di Malformazione Linfatica cervicale e/o mediastinica fetale con ostruzione delle vie aeree, la tracheotomia consente di avviare il trattamento terapeutico di elezione(scleroterapia e/o chirurgia con eventuale supporto farmacologico associato) della Malformazione Linfatica nei giorni o nelle settimane successive. In tale situazione deve essere prevista una permanenza in una struttura di rianimazione pediatrica per tempi non valutabili, durante i quali va tenuto conto di possibili complicanze maggiori (polmonari, infettive, metaboliche, ecc) ed anche di esito infausto.	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	

Le procedure terapeutiche suggerite per il nascituro nel caso di problematiche relative allavie aeree possono essere salvavita e, come tali, irrinunciabili. Il programma terapeutico che viene proposto ai genitori è generalmente ben compreso ed accettato, nonostante comporti rischi elevati, in quanto unica alternativa e non differibile.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
In quanto a fattibilità delle procedure, gli articoli riportati evidenziano come il trattamento debba essere riservato ai Centri di provata esperienza nell'assistenza al parto, dotati di unità di terapia intensiva neonatale e con operatori che abbiano familiarità con il trattamento delle malformazioni vascolari in epoca neonatale.
8. Raccomandazione

1. In caso di diagnosi prenatale di Malformazione Linfatica Macro-cistica (o mista) cervico-mediastinica con ostruzione della via area, trova indicazione procedura di EXIT ("ex utero intrapartum therapy") con tracheotomia e successivo trasferimento del neonato alla unità di terapia intensiva neonatale. Raccomandazione invariata	**1. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
2. Nel caso di diagnosi fetale di Malformazione Linfatica Macrocistica (o mista) associata ad anomalie cromosomiche e ad altre malformazioni strutturali di entità severa, deve essere valutata l'interruzione di gravidanza. Raccomandazione invariata	**2. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Gli studi analizzati risultano concordi con la raccomandazione numero 1, ma l'evidenza resta debole per la esiguità delle casistiche e per la difficoltà dei casi, che debbono essere sempre riferiti ad un centro pediatrico di alta specializzazione.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Esiste oggi una terapia farmacologica off-label per il trattamento delle Malformazioni Linfatiche anche in epoca neonatale. I risultati iniziali sono incoraggianti.

Giudizio ponderato

Quesito 6: **Quali sono le procedure terapeutiche utilizzate per il trattamento della malformazione linfatica macrocistica?**

Parte A: Qualità dell'evidenza

Per rispondere al quesito 6, sono stati analizzati i seguenti studi scientifici:	
	Livello di evidenza
1. De Maria 2020: revisione sistematica con metanalisi; si tratta di 25 articoli che riportano 25 case series e riguardano 725 pazienti affetti da Malformazione Linfatica cistica di faccia e collo trattati con scleroterapia. Trattasi di studio importante che riporta l'efficacia globale della scleroterapia, ma va segnalata la eterogenicità di casi studiati	2+
2. De Maria 2020: revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di malformazione linfatica cistica dell'orbita	2+
3. Ma 2017: revisione narrativa	3
4. Lei Jin 2017: revisione narrativa (32 casi); l'articolo evidenzia l'efficacia della chirurgia associata ad irrigazione con bleomicina	3
5. Tu 2017: revisione narrativa ; viene riportata l'efficacia del trattamento combinato di escissione chirurgica e scleroterapia in 72 casi di Malformazione Linfatica di testa e collo	3
6. Cho 2016: revisione narrativa	3
7. Bonilla-Velez: serie di casi	3
8. Wang 2020: serie di casi	3
9. Heit 2017: consensus; l'articolo descrive le caratteristiche dei vari tipi di agenti sclerosanti utilizzati per le malformazioni linfatiche cistiche di testa e collo, la loro efficacia e le complicanze	3

10) Barrette 2021: serie di casi di malformazione linfatica cervico-facciale con ostruzione della via aerea	3
11) Tran 2025: serie di casi con casistica importante relativa a 83 pazienti pediatrici sottoposti a trattamento chirurgico per malformazioni linfatiche cistiche addominali.	3
12) Obereisenbuchner, 2025: Studio di coorte retrospettivo su nuovo trattamento terapeutico per le malformazioni vascolari a basso flusso (bleomicina-elettroscleroterapia - BEST)	2+
13) Caton 2023 serie di casi (22) che esamina gli esiti della scleroterapia delle ML cervicali in popolazione sotto l'anno di vita	3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Dagli studi emerge che nelle Malformazioni Linfatiche Macrocistiche lo standard terapeutico è rappresentato dalla chirurgica escissionale e dalla scleroterapia eco-guidata, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro, e quale delle due opzioni terapeutiche debba essere considerata di prima scelta. La qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona**.**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target, sia in termini di efficacia sia in termini di rischio e comorbidità. Esperienza e riconosciuta affidabilità del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore (chirurgo o radiologo interventista) svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che possono condizionare anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

No

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

L'orientamento recente sembra preferire la scleroterapia ma, complessivamente, il bilancio rischi-benefici di entrambe le procedure non consente un giudizio definitivo, e non sono ancora stati formulati protocolli definitivi circa la migliore strategia terapeutica in base all'età del paziente a alla sede della lesione.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Sia la chirurgia sia la scleroterapia comportano complicanze che sono descritte in dettaglio negli articoli menzionati.
La scleroterapia risulta essere una procedura efficace anche se non potenzialmente risolutiva e definitiva come quella chirurgica, e inoltre ripetibile ed a minor rischio di complicanze o eventi avversi

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore (chirurgo e radiologo interventista) svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che possono condizionare anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

Scleroterapia e chirurgia al momento dovrebbero preferibilmente essere realizzate nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari in genere. Questi Centri sono pochi rispetto alla domanda, ma e non si prevede a breve una estensione di queste attività sul territorio nazionale.
8. Raccomandazione

La scelta della strategia terapeutica, chirurgia o scleroterapia dev'essere basata su un approccio multidisciplinare e su un'accurata valutazione complessiva del singolo caso (età del paziente, sede della lesione, rischi e benefici della procedura terapeutica). Raccomandazione invariata	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sono auspicabili sia la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, che esistono oggi solo off label e con risultati limitati, sia la ricerca di nuovi e più efficaci agenti scleranti a bassissima incidenza di complicanze.

Giudizio ponderato
Quesito 7: **Quale è l'agente sclerosante di prima scelta per la scleroterapia nei pazienti con malformazione linfatica macrocistica?**
Parte A: Qualità dell'evidenza

Per rispondere al Quesito numero 7, sono stati individuati OTTO studi, di cui due revisioni sistematiche con meta-analisi, una revisione sistematica, due revisioni narrative, due serie di casi clinici e uno studio retrospettivo di coorte	
	Livello di evidenza
1. De Maria 2020: revisione sistematica con metanalisi; si tratta di 25 articoli che riportano 25 case series e riguardano 725 pazienti affetti da Malformazione Linfatica cistica di faccia e collo, trattati con scleroterapia. Trattasi di studio importante che riporta l'efficacia globale della scleroterapia, ma va segnalata la eterogenicità di casi studiati	2+
2. Orbach 2016: revisione sistematica con metanalisi; lo studio arruola 1225 pazienti affetti da Malformazione Linfatica e trattati con scleroterapia utilizzando la bleomicina. La qualità dell'evidenza dello studio è bassa.	1-
3. Orbach 2016: revisione sistematica che riguarda 1552 pazienti trattati con scleroterapia dal 1995 ad oggi; l'articolo vuole comparare i diversi tipi di agenti sclerosanti in commercio in termini di efficacia e di complicanze; tuttavia, la qualità dell'evidenza è bassa	2++
4. Thomas 2016: revisione narrativa	
5. Yamaki 2017: revisione narrativa	
6. Chaudry 2014: serie di casi	3
7. Obereisenbuchner, 2025: Studio di coorte retrospettivo su nuovo trattamento terapeutico per le malformazioni vascolari a basso flusso (bleomicina-elettroscleroterapia - BEST)	3 3 2-
8. Sihag, serie di casi	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Tra i diversi agenti sclerosanti, gli studi analizzati orientano verso un maggior impiego della bleomicina, che dimostra buona efficacia e basso livello di eventi avversi. Tuttavia il farmaco non può essere considerato agente sclerosante di prima scelta, con la sola eccezione delle sedi ristrette dove va sfruttato il suo effetto poco edemigeno (es. regione orbitaria). Gli studi sono risultati concordi nel ritenere la bleomicina l'agente di prima scelta soltanto a livello dell'orbita. In tutti gli altri casi, l'esperienza del Centro multidisciplinare e la buona pratica clinica sono gli elementi essenziali nella scelta dell'agente sclerosante. Le conclusioni degli studi sembrano coerenti e senza conflitti.; la qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?	

• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target, e documentano efficacia e morbidità dei vari tipi di agenti sclerosanti utilizzati, ma non consentono un giudizio definitivo per la eterogeneità dei dati. In sintesi, la qualità dell'evidenza circa la scelta del miglior agente sclerosante è da considerare medio-bassa e continua ad essere operatore dipendente.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Nessuna
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il bilancio rischi-benefici dei vari agenti sclerosanti non consente un giudizio definitivo in termini di efficacia, ma evidenzia la superiorità della bleomicina in termini di rapporto efficacia-complicanze (a parità di efficacia, le complicanze sono risultate minori).
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
In termini di morbidità, l'etanolo risulta avere il maggior rischio di complicanze che, comunque, si associa al maggior effetto terapeutico rispetto agli altri agenti sclerosanti utilizzati. L'analisi delle revisioni sistematiche evidenzia che la bleomicina risulta l'agente terapeutico migliore in termini di rapporto tra efficacia e rischio di complicanze
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Qualunque sia la scelta dell'agente sclerosante, la procedura di scleroterapia è in massima parte bene accolta dal paziente o dai genitori, quale approccio terapeutico alternativo alla chirurgia o, comunque, da essere effettuato prima di una decisione chirurgica. Il beneficio maggiore sembra essere l'effetto favorevole sul dolore ed il miglioramento della qualità della vita; nella maggioranza dei casi, anche l'aspetto estetico trae beneficio da una corretta scleroterapia.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
La procedura di scleroterapia dovrebbe essere realizzata nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari; purtroppo, non si prevede a breve una estensione di queste attività su tutto il territorio nazionale
8. Raccomandazione

1.La scelta dell'agente sclerosante è legata sia alla sede della malformazione sia all'esperienza dell'operatore. Raccomandazione invariata	**1) Punto di Buona Pratica Clinica – GPP**
2. Il farmaco di prima scelta nelle ML (macro-micro-cistiche) localizzate in aree ristrette ed a rischio di danno funzionale è la bleomicina Raccomandazione invariata	**2) Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-**
3. La nuova tecnica di elettroporazione con bleomicina consente di effettuare procedure di scleroterapia efficaci con dosaggi minori di bleomicina rispetto alla tecnica tradizionale (Nuova raccomandazione)	**3) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Gli studi analizzati riportano casistiche consistenti, sebbene eterogenee in termini di raccolta dati e di valutazione dei risultati, che evidenziano l'utilizzo preponderante della bleomicina nelle zone ristrette e considerate a rischio funzionale.

9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sono auspicabili sia la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, oggi solo off label e con risultati parziali sebbene incoraggianti, e la ricerca di nuovi e più efficaci agenti sclerosanti a bassissima incidenza di complicanze

Giudizio ponderato	
Quesito 8: Quali sono le manifestazioni cliniche all'esordio (prima diagnosi o sospetto clinico) di malformazione linfatica microcistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 8, sono stati considerati 2 studi clinici (una linea guida ed una revisione narrativa) già riportati nel capitolo delle malformazioni linfatiche macrocistiche, in quanto si tratta di studi che analizzano entrambe le forme micro- e macro-cistiche, essendo queste spesso associate: -*Lerat 2019:* linea guida -*Waner 2018:* revisionenarrativa	Livello di evidenza 4 3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Gli studi analizzati concordano sulle conclusioni e sono allineati all'esperienza del panel	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
Il beneficio principale è di orientare, attraverso l'esame clinico, verso successive tecniche strumentali per la conferma diagnostica che siano poco invasive e di ottimo risultato, e che consentano di confermare la diagnosi clinica di Malformazione Linfatica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Nessuno	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Trattasi di esame clinico associato a raccolta di dati anamnestici, quindi accettato favorevolmente dal paziente come prima tappa di orientamento diagnostico	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?*	

Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Ovvia fattibilità in tutto il contesto nazionale.
8. Raccomandazione

La presenza di piccole vescicole di cute e mucose che trasudano, sanguinano, macerano e si infettano, devono orientare verso la diagnosi di malformazione linfatica microcistica. Poiché queste malformazioni sono progressive, ai fini terapeutici assume un ruolo importante la diagnosi precoce.	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Non pertinente

Giudizio ponderato
Quesito 9: Quali sono le indagini strumentali da effettuare per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica microcistica e per il bilancio di estensione in previsione di terapia?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*

Il quadro clinico delle ML microcistiche deve essere completato con indagini strumentali, al fine di consentire un bilancio di estensione delle lesioni e consentirne il monitoraggio della evolutività. Non vi sono studi adeguati per valutare l'evidenza scientifica del ruolo della ecografia e della RM nella diagnostica delle malformazioni linfatiche micro-cistiche, e non esistono protocolli operativi per il controllo strumentale di queste lesioni nel tempo.	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*
Vista la esiguità di lavori in letteratura, non sono rilevati conflitti.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*
Gli studi analizzati comprendono le malformazioni linfatiche macro e micro cistiche.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
No
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*

7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
8. Raccomandazione

Il quadro clinico deve essere confermato e supportato da indagini strumentali (ecografia e RM) al fine di un bilancio di estensione della lesione, specialmente nel sospetto di localizzazioni profonde associate a quelle cutanee e mucosali.	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 10 (NUOVO): Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della chirurgia?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere al Quesito numero 10, sono stati analizzati QUATTRO articoli: una revisione sistematica con meta-analisi, una revisione narrativa e una serie di casi	
	Livello di evidenza
- Hassanein, 2012: revisione narrativa - De Maria 2020: revisione sistematica con metanalisi; si tratta di 25 articoli che riportano 25 case series e riguardano 725 pazienti affetti da Malformazione Linfatica cistica di faccia e collo trattati con scleroterapia. Trattasi di studio importante che riporta l'efficacia globale della scleroterapia, ma va segnalata la eterogenicità di casi studiati -Waner 2018: revisione narrativa - Wang 2020: serie di casi	2++ 2++ 4 3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Dagli studi emerge che nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche non esiste uno standard terapeutico e non ci sono linee guida specifiche, ma esistono diverse opzioni terapeutiche: scleroterapia, laserterapia, ablazione con radiofrequenza, chirurgia e terapia farmacologica. Il ruolo della chirurgia risulta essere limitato e, comunque, non risolutivo.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Nessuna procedura terapeutica può considerarsi terapia risolutiva e superiore alle altre, e la tendenza è il loro utilizzo in forma variamente combinata a seconda della sede e delle problematiche cliniche.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Diversi articoli riportano risultati favorevoli con la chirurgia, ma le casistiche sono contenute e i risultati nn sono definitivi, con rischio elevato di complicanze post-operatorie e di recidive. Nel loro compleso, gli articoli selezionati non consentono alcuna conclusione definitiva né la definizione di un protocollo. Inoltre i parametri utilizzati e i dati riportati sono molto eterogenei e difficilmente comparabili, così come i risultati sono spesso incompleti.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Le procedure chirurgiche utilizzate nel trattamento delle malformazion linfatiche microcistiche e miste consentono risultati parziali e in genere solo temporanei, e raramente si associano a risoluzione completa con guarigione definitiva senza recidive nel tempo. Inoltre, la chirurgia è soggetta a complicanze che sono descritte in dettaglio negli articoli menzionati. Negli articoli menzionati, vi è evidenza che nessuna opzione terapeutica risulta essere di prima scelta.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare del chirurgo svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che condiziona anche l'accettabilità dell'intervento da parte del paziente o dei genitori. Si ribadisce che la combinazione delle varie possibilità terapeutiche consente di ottenere i risultati migliori-
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Considerate le difficoltà di trattamento, i pazienti affetti da malformazione Linfatica Microcistica dovrebbero essere sempre indirizzati ad uno dei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari in genere. Non si prevede a breve una estensione di queste attività su tutto il territorio nazionale
8. Raccomandazione

1) L'impiego della chirurgia nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche rappresenta una opzione terapeutica non risolutiva né definitva nella maggioranza dei casi, a rischio di complicanze e di recidive. Dovrebbe preferibilmente essere utilizzata insieme ad altre opzioni terapeutiche, ed in particolare a quelle farmacologiche	**Punto di Buona Pratica Clinica – GPP**
2) Nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di diverse opzioni terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laserterapia).	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
E' auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, che oggi esistono solo come terapie off label, che vengono utilizzate soltanto a scopo compassionevole laddove le terapie standard hanno fallito.

Giudizio ponderato	
Quesito 11 (NUOVO): Nei pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica, quali sono le indicazioni, i risultati e le complicanze della scleroterapia?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere al Quesito numero 11, sono stati analizzati 6 articoli: due revisioni sistematiche con meta-analisi, una revisione sistematica, uno studio di coorte e due serie di casi :	
	Livello di evidenza

- De Maria 2020: revisione sistematica con metanalisi; si tratta di 25 articoli che riportano 25 case series e riguardano 725 pazienti affetti da Malformazione Linfatica cistica di faccia e collo trattati con scleroterapia. Trattasi di studio importante che riporta l'efficacia globale della scleroterapia, ma va segnalata la eterogenicità di casi studiati	2++
- De Maria 2020: revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di malformazione linfatica cistica dell'orbita	2++
- Obereisenbuchner 2025: studio di coorte retrospettivo	2+
- Sihag 2025: serie di casi	3
- Caton 2023: serie di casi	3
- Faiz 2021: revisione sistematica	2++

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Dagli studi emerge che nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche la scleroterapia percutanea è una modalità di trattamento sicura ed efficace per il trattamento delle malformazioni linfatiche microcistiche, anche nel neonato e nel lattante. L'escissione parziale combinata con la scleroterapia con bleomicina offre un'opzione praticabile per i casi complessi o non resecabili.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, ma nelle maslformazioni linfatiche microcistiche nessuna procedura terapeutica può considerarsi terapia risolutiva e superiore alle altre, e la tendenza è il loro utilizzo in forma variamente combinata a seconda della sede e delle problematiche cliniche.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Diversi articoli recenti riportano risultati favorevoli con la scleroterapia, ma le casistiche sono contenute. Esistono soltanto due studi scientifici significativi di revisione sistematica con meta-analisi su casistica significativa (rispettivamente di 726 e 154 pazienti), i quali hanno riportato gli esiti della scleroterapia nelle malformazioni linfatiche macro- e micro-cistiche, ma senza consentire alcuna conclusione definitiva né la definizione di un protocollo. Inoltre i parametri utilizzati e i dati riportati sono eterogenei e difficilmente comparabili, così come i risultati sono spesso incompleti.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La procedura di scleroterapia delle malformazioni linfatiche microcistiche consente risultati parziali e in genere solo temporanei, e raramente si associa a risoluzione completa con guarigione definitiva senza recidive nel tempo. Inoltre, la procedura utilizzata è soggetta a complicanze, descritte in dettaglio negli articoli menzionati. Infine, negli articoli menzionati, non vi è evidenza circa la superiorità della scleroterapia rispetto alle altre alternative terapeutiche, e nessuna opzione terapeutica risulta essere di prima scelta.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che condizionano anche l'accettabilità della procedura terapeutica

da parte del paziente o dei genitori. La combinazione delle varie possibilità terapeutiche consente di ottenere i risultati migliori
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Considerate le difficoltà di trattamento, i pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica dovrebbero essere sempre indirizzati ad uno dei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari in genere. Non si prevede a breve una estensione di queste attività su tutto il territorio nazionale
8. Raccomandazione

1) L'impiego della scleroterapia nelle Malformazioni Linfatiche microcistiche rappresenta una opzione terapeutica sicura e ripetibile, con bassa incidenza di complicanze, ma non è risolutiva né definitiva	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
2) Nelle Malformazioni Linfatiche microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di quattro pratiche terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laser e radiofrequenza).	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
E' auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, che oggi esistono solo come terapie off label, che vengono utilizzzate soltanto a scopo compassionevole laddove le terapie standard hanno fallito.

Giudizio ponderato

Quesito 12: Quali tipi di laser e quali modalità di laserterapia trovano indicazione nel trattamento della malformazione linfatica microcistica?

Parte A: Qualità dell'evidenza

Per rispondere al Quesito numero 10, sono stati analizzati 7 articoli:	
	Livello di evidenza
Sndeep, 2015: case report	3
Kana Saade, 2021: case report	3
Ghaleb, 2025: case report	3
Molla, 2024: case report	3
Simon, 2008: case report	3
Van Trung Hoang, 2023: revisione narrativa	4
Patel, 2019: revisione narrativa	4

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.
Nel trattamento delle anomalie linfatiche microcistiche dei tessuti superficiali trova indicazione l'utilizzo del laser a CO2 che, avendo come cromoforo elettivo l'acqua dei tessuti, permette l'ablazione delle vescicole linfatiche, lasciando una superficie carbonizzata che una volta rimossa lascia spazio ad un tessuto sano, integro e non ischemico, in grado di riepitelizzare con facilita', soprattutto in ragione della necessita' di ripetere gli interventi per la frequente recidiva dei linfangiomi microcistici
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Dalla revisione della letteratura non emergono elementi contraddittori pur nell'esiguita' dei numeri, nella quasi totalita' case report, circa le indicazioni e le modalita' di utilizzo dei laser chirurgici idonei al trattamento delle anomalie linfatiche microcistiche. Unico elemento oggetto di valutazioni successive è l'utilizzo di un Alessandrite 755 nm laser per il trattamento degli angiocheratomi.

Nessuna procedura terapeutica può considerarsi terapia risolutiva e superiore alle altre, e la tendenza è il loro utilizzo in forma variamente combinata a seconda della sede e delle problematiche cliniche. L'esiguità dei casi trattati con l'utilizzo delle tecnologie laser conferma questa tendenza, sostenuta dall'esperienza del singolo Centro e dalla disponibilita' o meno di apparecchiature laser. Quello che si puo' dedurre è che, quando correttamente applicate, sempre da operatori esperti, l'utilizzo delle tecnologie laser puo' rappresentare un ulteriore elemento di supporto, ma a differenza dell'approccio farmacologico non è in grado di intervenire sugli aspetti biochimici di queste patologie.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
L'esiguita' dei casi clinici e conseguentemente delle pubblicazioni impattate attualizza il rischio di bias, anche se, circoscrivendo per tematiche (es malformazioni linfatiche microcistiche dei genitali), i dati riportati sono coerenti sia in termini di indicazioni che in termini di risultati.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Con le conoscenze attuali, l'utilizzo delle tecnologie laser nel trattamento delle malformazioni linfatiche micro- e macro-cistiche è prudentemente circoscritto al trattamento di lesioni di piccole dimensioni (alcuni mm) e di aree circoscritte. Non presentano motivi di grande incoerenza neppure l'utilizzo combinato di laser ad Erbio-Yag ne' dell'Alessandrite 755 nm nel trattamento degli angiocheratomi. In assenza di letteratura specifica non si ritiene indicato l'utilizzo delle tecnologie laser nel trattamento delle malformazioni linfatiche macrocistiche.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
L'utilizzo della laserterapia consente risultati parziali e in genere solo temporanei da porsi in relazione con le caratteristiche della patologia stessa, che solo raramente si associano a risoluzione completa o a miglioramento clinico e senza recidive nel tempo. Inoltre, la laserterapia è soggetta al rischio di complicanze cicatriziali quando condotta da Operatori non esperti.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che condizionano anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori. Il trattamento ablativo di lesioni microcistiche condiziona alla necessita' di cure topiche prolungate e frequenti detersioni dell'area prolungate per alcuni giorni/settimane. Il rischio di sovrainfezione, specie da batteri saprofiti, comporta un outcome piu' complesso con la necessita' di somministrazione di farmaci antibiotici o antivirali. La sovrainfezione comporta l'insorgenza di stimoli dolorosi talora tali da necessitare di terapia analgesica e rallenta i processi riparativi.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Considerate le difficoltà di trattamento, i pazienti affetti da malformazione linfatica microcistica dovrebbero essere sempre indirizzati ad uno dei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari in genere. I Centri di sanita' pubblica attrezzati con apparecchiature laser idonee sono infrequenti e spesso non coincidono con i Centri Malformazioni Vascolari principali. La condizione attuale di moltre strutture Ospedaliere non depone a favore circa la creazione di Centri di riferimento per il trattamento laser delle anomalie vascolari in genere e che possano diventare anche sede di training
8. Raccomandazione

L'impiego delle tecnologie laser deve essere preso in considerazione quando vi siano aree di piccole dimensioni, facilmente accessibili, sulle quali l'approccio ablativo sia risolutivo e circoscritto e con un rischio contenuto di complicanze quali le sovrainfezioni.	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

L'intervento deve essere condotto da Operatore esperto, con Specifiche competenze ed approfondita conoscenza degli effetti biofisici e delle complicanze correlate al trattamento.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Ipotizzare la messa apunto di materiali polimerizzanti attivati dalla luce laser.	

Giudizio ponderato	
Quesito 13: Quali sono le indicazioni e i risultati delle terapie farmacologiche nelle malformazioni linfatiche di tipo microcistico e micro-macro-cistico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere al Quesito 13, abbiamo fatto una distinzione tra terapia farmacologica orale e topica con rapamicina, il farmaco attualmente utilizzato in forma off label per tutte le malformazioni vascolari a basso flusso, incluse quelle linfatiche, che sono refrattarie alle terapie convenzionali (scleroterapia, laser, chirurgia, radiofrequenza Per la terapia farmacologica con rapamicina orale, sono stati analizzati i seguenti studi scientifici: tre revisioni sistematiche, tre serie di casi clinici, uno studio prospettico monocentrico in fase II ed i protocolli relativi a due trials in corso ed ancora non conclusi. Per la terapia con rapamicina topica sono stati analizzati tre studi: una serie di casi, una revisione sistematica, un trial clinico multicentrico in fase II.	
	Livello di evidenza
Terapia con rapamicina orale: - Shoji 2020: revisione sistematica che riguarda una casistica modesta (10 casi) di soggetti affetti da malformazione Linfatica microcistica o mista della regione orbitaria	2-
- Wiegand 2018: revisione sistematica che comprende 71 casi di malformazioni vascolari a basso flusso trattati con rapamicina. I dati sono eterogenei ed i risultati non comparabili (anche dose ottimale e durata del trattamento non sono comparabili). L'articolo riporta l'esito della valutazione strumentale e delle qualità della vita dopo terapia.	2-
-Freixo 2020: revisione sistematica importante, con casistica di 373 pazienti (56 trattati con sirolimus topico e 317 con sirolimus orale). L'articolo riporta l'esito della valutazione strumentale e delle qualità della vita dopo terapia	2+
-Tian 2020: serie di 56 casi affetti da Malformazioni Linfatiche sia comuni sia complesse trattati con sirolimus. Viene analizzata la risposta clinica e radiologica alla terapia.	
-Strychowsky *2018*: serie di casi; casistica di 19 pazienti pediatrici. L'articolo riporta interessanti considerazioni relative alla terapia con sirolimus nei pazienti portatori di tracheotomia.	3
-Triana 2019: serie di casi; casistica di 7 neonati trattati con sirolimus. L'articolo sottolinea la difficoltà di gestione del sirolimus nel neonato.	3
-Hammer 2018: studio prospettico monocentrico in fase II che coinvolge 19 casi trattati con sirolimus. Studio ben condotto ma su casistica modesta	
-Maruani 2018: presentazione di un protocollo per un trial multicentrico osservazionale in fase II (studio in corso che prevede una casistica di 50 casi).	3
-Ozeki 2019: presentazione di protocollo per un trial prospettico multicentrico a braccio singolo (studio avviato, in corso).	2-
- Hollman, 2025: Revisione sistematica che ha incluso 77 studi. I limiti di questa indagine includono l'eterogeneità e un potenziale rischio di bias.	Non valutabile
- Cho, 2024: sudio di coorte retrospettivo multicentrico che include 58 pazienti trattati con rapamicina orale per malformazioni linfatiche complesse	
- Kamhieh, 2024: Revisione sistematica e meta-analisi su una serie di 62 pazienti, di cui 27 portatori di tracheotomia.	Non valutabile
- Holm, 2021: serie di casi in una serie di 13 pazienti con malformazione linfatica complessa sottoposti a terapia con sirolimus dopo posizionamento di una tracheostomia.	2++
Terapia con rapamicina topica: -Freixo 2020: revisione sistematica importante, con casistica di 373 pazienti (56 trattati con sirolimus topico e 317 con sirolimus orale) (vedi sopra)	2+
- Dodds 2020: serie di casi	3

- Leducq 2019: protocollo per un trial clinico multicentrico controllato, in fase II, randomizzato, in doppio cieco	3 2++ 3 Non valutabile
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Complessivamente i risultati della terapia farmacologica off-label con rapamicinae la loro definizione risultano disomogenei, soprattutto perché vengono utilizzate terminologie e descrizioni differenti. Un confronto sistematico dei risultati non è stato possibile.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Nella maggioranza degli articoli, non viene riportata una esatta e/o omogenea risposta alla terapia con sirolimus, ma si utilizzano termini come “marked improvement”, “significant volume reduction”, “significant decrease”, “partial response”, ecc. Quindi i risultati non sono comparabili, oltre al fatto che il numero di casi riportati è sempre modesto. Anche durata della terapia e dosaggio differiscono nelle casistiche riportate, dal momento che anche qui non esistono linee guida, e questo vale soprattutto per i bambini e i neonati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall’evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull’impatto clinico potenziale dell’intervento, per es. dimensione dell’effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l’intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
In generale, possiamo affermare che la maggioranza dei pazienti ha una risposta parziale ed un parziale beneficio in termini di sintomatologia e qualità di vita. Quindi l’obiettivo primario della terapia farmacologica consiste nel controllo dei sintomi e della progressione della malattia, il mantenimento della funzionalità e la conservazione dell’aspetto estetico migliore possibile; ma vi è un basso livello di evidenza che il sirolimus possa modificare la prognosi di queste anomalie. In particolare, le modalità di impiego del sirolimus topico sono molto eterogenee ed i risultati difficili da definire e, complessivamente, vi è un basso livello di evidenza circa l’utilità del sirolimus topico nelle malformazioni linfatiche microcistiche superficiali	
Quale danno potrebbe causare l’intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Gli effetti collaterali della terapia con rapamicina sono noti e in genere ben gestibili. Non sono invece noti gli effetti a lungo termine, soprattutto nella popolazione pediatrica. Negli studi analizzati vanno segnalati la eterogeneità nella definizione degli esiti della terapia e la scarsa definizione del rischio tossicità, oltre al basso livello della metodologia utilizzata.	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l’intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull’efficacia dell’intervento?	
La terapia farmacologica orale con rapamicina trova attualmente indicazione come terapia off label da utilizzare a scopo compassionevole nel caso di Malformazioni Linfatiche progressive ed invalidanti refrattarie alle terapie convenzionali. Pertanto, pazienti e loro familiari non hanno di fronte altre alternative. La terapia topica trova indicazione esclusivamente per le localizzazioni malformative superficiali della cute, con l’obiettivo di migliorare la sintomatologia locale.	

7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
La terapia con rapamicina deve essere proposta gestita da un'equipe mul tidisciplinare presso un Centro italiano di riferimento, e non può e non deve essere gestita da un singolo Specialista. Poiché tale terapia non è ancora stata riconosciuta ed autorizzata dall'AIFA, non se ne prevede una possibile applicabilità a breve termine se non con l'utilizzo della forma "off label"

8. Raccomandazione	
Rapamicina sistemica (orale) **1. La terapia farmacologica off label con rapamicina è raccomandata nei casi di Malformazione Linfatica sintomatica, progressiva e refrattaria alle terapie convenzionali. (Raccomandazione invariata)**	**1. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
2. La dose inziale della terapia è di 0,8 mg/ m2 due volte al giorno, con l'obiettivo di mantenere livelli plasmatici della rapamicina nel range 5-15 ng/ml. (Raccomandazione invariata)	**2. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
3.In assenza di linee guida e di protocolli uniformi si consiglia una durata della terapia di 12 mesi, con controlli clinici, ematologici e strumentali periodici. (Raccomandazione invariata)	**3. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
Rapamicina topica **1. L'impiego del sirolimus topico rappresenta una terapia off label che trova indicazione nelle ML microcistiche della cute per ridurre essudati, sanguinamento e vescicole, ispessimenti cutanei, dolore e prurito, problematiche cosmetiche. (Raccomandazione invariata)**	**1. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
2. Si può utilizzare la crema o la soluzione liquida, ma è preferibile utilizzare la crema con concentrazioni nel range 0,015%-8% (dosaggio più utilizzato 0,1%). (Raccomandazione invariata)	**2. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Lo sviluppo di nuove e più mirate terapie farmacologiche dovrebbe costituire il goal standard per le Malformazione Linfatiche evolutive e refrattarie alle terapie convenzionali . L'obiettivo più ambizioso ma perseguibile è rappresentato dalle nuove terapie basate sulla genetica molecolare.	

Giudizio ponderato	
Quesito 14: **Quale è la corretta gestione terapeutica delle malformazioni linfatiche cistiche cervico-mediastiniche con compressione ed ostruzione delle vie aeree?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere al quesito numero 14, considerando la rarità di queste anomalie, sono stati analizzati nel dettaglio tutti gli articoli recenti che, nel loro complesso, hanno consentito una risposta esauriente; si tratta di quattro revisioni narrative, cinque serie di casi ed una revisione sistematica con metanalisi	
	Livello di evidenza
- Revisioni narrative: Ma 2017, Ueno 2019, Ueno, 2018, Ghaffarpour 2018 - Serie di casi: Triana 2019, Amodeo 2017, Schultz 2025, Caton 2023, Holm 2021 - Revisione sistematica con metanalisi: Kamhieh 2024	3 3 2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi analizzati evidenziano senza conflittualità che nelle Malformazioni Linfatiche Macrocistiche o miste cervicali e cervico-mediastiniche con ostruzione della via aerea laringotracheale, è cruciale garantire l'assistenza ventilatoria in previsione di procedure terapeutiche invasive.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi:	

• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi analizzati evidenziano che per questi pazienti, nella maggioranza pediatrici, il fulcro della discussione riguarda la valutazione della necessità di tracheotomia; solo successivamente si può programmare la terapia elettiva (chirurgia e/o scleroterapia, associate anche a terapia farmacologica in casi selezionati). Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target e le conclusioni sono coerenti, ma sussiste il rischio potenziale di bias, soprattutto in considerazione delle casistiche limitate. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite Checklist ed è stata giudicata complessivamente buona.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non valutabile
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La decisione relativa alla tracheotomia deve essere sempre definita, e la tracheotomia, anche se soltanto transitoria, deve essere considerata procedura irrinunciabile nei casi a rischio, a prescindere dall'età del paziente. Assicurare una adeguata ventilazione del paziente in corso di manovre terapeutiche invasive, costituisce una misura salva-vita.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Una volta garantita una adeguata ventilazione, la chirurgia escissionale o la scleroterapia di queste malformazioni, che comprimono la via aerea, possono essere avviate. La chirurgia prevede un intervento lungo e complesso, gravato dal rischio di alta morbidità, ma rispetto alla scleroterapia offre maggiori possibilità di exeresi totale della lesione con guarigione definitiva. Le procedure chirurgiche per questi pazienti dovrebbero essere affrontate sempre in Centri di alta specializzazione specifica, ed il chirurgo deve avere familiarità con questo tipo di lesioni.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'accettazione da parte del paziente o dei familiari delle procedure invasive sopra evidenziate è sempre difficoltosa per i rischi associati. Il fatto di garantire una adeguata ventilazione non riduce i rischi elevati di una procedura chirurgica di tipo escissionale in sede cervicale e/o mediaastinica; occorre tenere conto del rischio di lesioni dei nervi periferici, emorragie, escissioni parziali o incomplete con successive recidive, danno estetico oltre a quello funzionale.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Le procedure dovrebbero essere realizzate soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari ed affidate ad un professionista esperto di malformazioni vascolari

8. Raccomandazione	
1. Si raccomanda di effettuare sempre la RM, prima di qualunque trattamento, per valutare se e in che misura la lesione è a contatto con la via aerea, in quanto la RM è in grado di fornire i parametri predittivi per la necessità di tracheotomia. Raccomandazione invariata	**1) Raccomandazione forte a favore**
2. Nel caso di contatto tra malformazione e asse laringotracheale, l'entità di tale contatto e la sua sede devono essere monitorato. Raccomandazione invariata	**2) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
3. Nelle ML macrocistiche o miste cervicali con evidenza di ostruzione della via aerea laringotracheale, si raccomanda di	**3) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

valutare sempre la necessità di tracheotomia prima di qualunque gesto terapeutico invasivo. Raccomandazione invariata	
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione numero 1	
Tutti gli studi analizzati, anche quelli relativi alla diagnosi ed al monitoraggio delle Malformazioni Linfatiche diagnosticate in utero (vedi Giudizi Ponderati n. 4 e 5), concordano sull'importanza della RM per la visualizzazione delle vie aeree, specialmente quelle del feto. L'esecuzione della sola ecografia non garantisce la visualizzazione di tutti i dettagli necessari ai fini chirurgici. La TC potrebbe essere considerata una valida alternativa alla RM, ma va tenuto conto dell'esposizione alle radiazioni, specialmente nella donna fertile o gravida e nella popolazione pediatrica	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
E' auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, che possano limitare la necessità di procedure invasivde e, soprattutto, arrestare definitivamente la progressione della malattia. La ricerca potrà anche dare risposta positiva alla durata della terapia, tuttora non definita.	

Giudizio ponderato	
Quesito 15: Quali sono le opzioni terapeutiche nelle malformazioni linfatiche cistiche (macro-, micro-, miste) della regione orbitaria?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Sono stati individuati NOVE studi scientifici che nel loro complesso esprimono con chiarezza e senza conflitto, ma con evidenza di disomogeneità dei dati, il trattamento suggerito per le malformazioni linfatiche cistiche dell'orbita: UNA revisione sistematica con meta-analisi, QUATTRO revisioni narrative, TRE serie di casi, UNA revisione sistematica	
	Livello di evidenza
- Revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di malformazione linfatica cistica dell'orbita: *De Maria 2020* - Revisioni narrative: *Patel 2019, Colletti 2019, Hanif 2019, Barnacle 2016* - Serie di casi: *Woo 2017, Lai 2023, Prat 2021* - Revisione sistematica: *Faiz 2021*	1+ 3 3 2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Il trattamento standard delle Malformazioni Linfatiche della regione orbitaria si basa su chirurgia e scleroterapia. Ma ancora non esistono trials controllati randomizzati, e non esiste definitivo consenso circa la terapia ottimale, sebbene l'orientamento generale sia verso la scleroterapia quale opzione terapeutica di prima scelta. Le difficoltà della decisione terapeutica sono legate a diversi fattori: casistiche e quindi esperienze limitate, complessa anatomia dell'orbita e il fatto che il contenuto orbitario facilmente può soffrire per una sindrome compartimentale con la perdita della visione. Si può affermare che la scelta della terapia è ancora legata all'esperienza del Centro di riferimento.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target. Essi documentano che negli ultimi anni la scleroterapia con bleomicina sembra essere diventata l'opzione terapeutica di prima scelta, in alternativa alla chirurgia. Tuttavia, i numeri dei casi trattati ed i risultati, riportati in modo disomogeneo, non consentono ancora conclusioni definitive.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	

Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Qualunque sia la decisione terapeutica, definita sulla base dell'esperienza degli operatori del Centro di riferimento, la procedura va realizzata precocemente, in quanto la malformazione ha carattere progressivo e può causare danni permanenti alla visione, oltre al problema estetico.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Qualunque sia la scelta terapeutica, esiste il rischio di comorbidità rilevanti. La complicanza maggiore della chirurgia e della scleroterapia è rappresentata dalla sindrome compartimentale (rischio di perdita irreversibile della visione dal lato trattato). In questo contesto ha trovato terreno favorevole la scleroterapia con bleomicina, in quanto il farmaco ha scarsi effetti edemigeni e quindi basso rischio di sindrome compartimentale; inoltre, si tratta di procedura ripetibile. Un'altra problematica da considerare è il rischio di recidive a distanza, problematica comune a tutte le malformazioni vascolari.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Danne estetico progressivo e problematiche funzionali del paziente (ptosi, proptosi, restrizione della motilità oculare, diplopia, scotoma, compressione del nervo ottico, dolore, ecchimosi ed emorragie locali) costituiscono un obbligo di trattamento terapeutico ben compreso dal paziente e dai suoi familiari.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Le procedure dovrebbero essere realizzate soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari ed affidate ad operatori esperti di malformazioni vascolari

8. Raccomandazione	
1. Nelle ML sintomatiche dell'orbita si raccomanda il trattamento terapeutico precoce per prevenire i danni alla visione. Raccomandazione invariata **2. Sebbene non vi sia ancora un definitivo consenso circa il trattamento terapeutico ottimale per le ML dell'orbita, si raccomanda la scleroterapia con bleomicina come prima opzione terapeutica Raccomandazione invariata**	**1. Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+** **2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+**
Giustifica brevemente la forza delle raccomandazioni	
La revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di Malformazione Linfatica dell'orbita di De Maria (2020) rappresenta un documento importante (e numericamente il più consistente nella letteratura dell'ultimo decennio) che fornisce indicazioni preziose per la localizzazione orbitaria, e ad esso va fatto riferimento, in quanto non esistono trials controllati randomizzati di livello superiore per le ML cistiche dell'orbita. Ciò nonostante, non rappresenta un definitivo consenso circa la terapia ottimale.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Come per tutte le malformazioni linfatiche, è auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche che possano limitare la necessità di procedure invasive.	

Giudizio ponderato	
Quesito 16: **Quali sono le indicazioni terapeutiche delle malformazioni linfatiche cistiche intestinali e retroperitoneali?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Si tratta di malformazioni rare. Per rispondere al Quesito n. 16 sono stati analizzati SETTE articooli: TRE revisioni narrative e QUATTRO serie di casi.	
	Livello di evidenza

Revisioni narrative: Raufaste 2020 (21), Madsen 2019 (72), Li 2015 (74) Serie di casi: Gunadi 2019 (71), Tran 2025, Yan 2024, Elbaaly 2021	3 3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
I risultati della terapia chirurgica e della scleroterapia si basano su articoli che utilizzano terminologie e descrizioni disomogenee e difficilmente comparabili, con casistiche nel complesso modeste. Tuttavia, le tecniche utilizzate (chirurgia e scleroterapia) risultano affidabili e sicure, ed i risultati sono generalmente buoni.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi analizzati sono poco rilevanti per la popolazione target. In generale, possiamo affermare che non esiste un'opzione terapeutica di prima scelta, e la decisione sul tipo di procedura (chirurgia o scleroterapia) è operatore-dipendente	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Qualunque sia la decisione terapeutica, la procedura va realizzata alla comparsa dei sintomi **(distensione addominale progressiva , dolore, infezione, anemia). Se la malformazione è di dimensioni contenute ed asintomatica, può essere soltanto monitorata.**	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
La chirurgia è l'opzione prevalente nelle casistiche riportate, ma risulta gravata da incidenza di morbidità e recidive	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Poiché la diagnosi è sempre conseguente ad accertamenti clinici a seguito di comparsa di una sintomatologia addominale ingravescente, la terapia chirurgica o la scleroterapia diventano opzioni non rinunciabili e non rinviabili	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Le indagini strumentali a fini dianostici sono realizzabili sull'intero territorio nazionale. Le procedure dovrebbero invece essere realizzate nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale	
8. Raccomandazione	
1. Nel caso di sintomatologia addominale in età pediatrica, si deve sempre sospettare la possibilità di Malformazione Linfatica addominale. Raccomandazione invariata	**1. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
***2.*Le Malformazione Linfatiche addominali di tipo cistico che diventano sintomatiche devono sempre essere trattate, in quanto a rischio di progressione e di complicanze. Chirurgia e scleroterapia**	**2. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

al momento sono misure terapeutiche entrambe valide e proponibili. Raccomandazione invariata	
Giustifica brevemente la forza delle raccomandazioni	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Come per tutte le malformazioni linfatiche, è auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche che possano limitare la necessità di procedure invasive.	

Giudizio ponderato	
Quesito 17: **Quali sono le caratteristiche cliniche, ematologiche e strumentali che consentono di porre diagnosi (o almeno il sospetto clinico) di Malformazione Linfatica Complessa (MLC)?** **Quesito 18**: **Quali elementi consentono la diagnosi differenziale dei vari tipi di Malformazioni Linfatiche Complesse (GLA, KLA, GSD, CCLA)?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere aI quesitI 17 E 18, sono stati analizzati SEI articoli: una overview, due revisioni narrative, un protocollo per un trial multicentrico prospettico e due serie di casi: Ozeki 2016, Ozeki 2019, Ludwig 2016, Ozeki 2019, Lee 2023, Zhang 2025	
	Livello di evidenza
- Ozeki 2016: revisione narrativa: sondaggio nazionale giapponese realizzato mediante questionario, che descrive accuratamente le differenze cliniche tra GLA, GSD e KLA e la relativa prognosi (69 casi). - Ozeki 2019: overview -Ludwig 2016: revisione narrativa -Ozeki 2019: protocollo per un trial multicentrico prospettico (in corso); l'obiettivo è quello di focalizzare sia le differenze diagnostiche tra le Malformazioni Linfatiche Complesse sia le differenze del trattamento terapeutico - Lee 2023: si riporta l'importanza della Linfangio-RM con contrasto dinamico (DCMRL) - Zhang 2025: serie di casi che riporta le differenze cliniche e strumentali dei vari tipi di Malformazioni Linfatiche Complesse (MLC)	3 3 3 Non valutabile 3 3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi che descrivono le MLC riguardano casistiche esigue, tuttavia le informazioni clinico-strumentali appaiono omogenee e condivise, concordano sulle conclusioni e sono allineati all'esperienza del panel. Nel loro complesso gli studi analizzati forniscono indicazioni precise ed omogenee per la diagnosi di MLC e per la diagnosi differenziale delle diverse patologie incluse in questo gruppo.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Trattandosi di patologie rare ed ad eziologia sconosciuta, il primo sospetto ed il relativo orientamento clinico-radiologico sono quasi sempre legati al quadro clmnico	

Più frequentemente risultano presenti dolore e fratture ossee spontanee, infiltrazioni polmonari e mediastiniche, versamenti sierosi . Tali aspetti clinico-strumentali devono orientare all'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le malformazioni vascolari.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Non pertinente
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'esame clinico associato a raccolta di dati anamnestici per un iniziale orientamento diagnostico è sempre accettato favorevolmente dal paziente e dai suoi familiari , ma deve essere realizzato da specialista competente appartenente ad una struttura specifica di riferimento per le malattie rare
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Il paziente affetto da MalformazionLinfatica Complessa (MLC) deve essere gestito soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari, comprensive di quelle rare.
8. Raccomandazione

1. Di fronte ad un quadro clinico caratterizzato da dolore, fratture spontanee e versamenti sierosi, si raccomanda l'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le anomalie vascolari (Raccomandazione invariata)	**1) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
2. Quando ci sono segni e sintomi di un interessamento osseo, diventa necessario lo screening di tutto il corpo. (Raccomandazione invariata)	**2) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
3. 1. La diagnosi di certezza di GLA, KLA, GSD e CCLA richiede sempre la biopsia. (Raccomandazione invariata)	**3) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
4. Nei casi dubbi relativi alla diagnosi differenziale tra GLA e CCLA, le uniche indagini dirimenti sono la linfo-RM dinamica con contrasto e la linfangiografia intranodale. (Raccomandazione invariata)	**4) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**
5. La Linfangio-RM con contrasto dinamico (DCMRL) è una tecnica recente propedeutica alle innovative procedure di embolizzazione linfatica, entrambe di esclusiva competenza dei Centri di riferimento per le MLC (Nuova raccomandazione)	**5) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 19; Quali sono le possibilità di trattamento terapeutico delle MLC?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
Per rispondere al quesito numero 19, sono stati analizzati NOVE articoli: una overview, due revisioni narrative, un protocollo per un trial multicentrico prospettico e cinque serie di casi Ozeki 2016 (74), Ozeki 2019 (75), Ludwig 2016 (76), Ozeki 2019 (77), Xu 2026, Lim 2025, Van den Brink 2025, Tian 2020, Zhou 2021	
	Livello di evidenza

- Ozeki 2016: revisione narrativa: sondaggio nazionale giapponese realizzato mediante questionario, che descrive accuratamente le differenze cliniche tra GLA, GSD e KLA e la relativa prognosi (69 casi).	3
- Ozeki 2019: overview	3
-Ludwig 2016: revisione narrativa	3
-Ozeki 2019: protocollo per un trial multicentrico prospettico (in corso); l'obiettivo è quello di focalizzare sia le differenze diagnostiche tra le Malformazioni Linfatiche Complesse sia le differenze del trattamento terapeutico	Non valutabile
- Xu 2026: serie di casi di MLC (malformazioni vascolari complesse trattate con trametinib	3
- Lim 2025: serie di casi di embolizzazione linfatica nella sindrome di Gorham Stout	3
- Van den Brink 2025: serie di casi di MLC trattat econ terapia genica molecolare	3
- Tian 2020: serie di casi di MLC trattate con terapia orale (sirolimus)	3
- Zhou 2021: serie di casi di linfangiomatosi kaposiforme trattati con sirolimus	3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Gli studi che descrivono le MLC riguardano casistiche esigue, tuttavia le informazioni relative alle opzioni terapeutiche appaiono omogenee e condivise, concordano sulle conclusioni e sono allineati all'esperienza del panel. Da segnalare la recente introduzione della opzione terapeutica di embolizzazione linfatica percutanea in casi selezionati di MLC (sindrome di Gorham Stout).
Nel loro complesso gli studi analizzati evidenziano che le varie opzioni terapeutiche hanno carattere palliativo e non consentono la guarigione definitiva. L'approccio terapeutico multimodale apporta dei vantaggi in molti casi selezionati. Tali opzioni hanno come principale outcome il miglioramento del quadro clinico-strumentale e della qualità di vita

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Sono rilevanti nel senso orientativo. Va segnalato che nessuna delle opzioni terapeutiche disponibili può essere considerata di prima scelta.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Considerata la rarità di queste malformazioni e le casistiche numericamente modeste, il rischio di bias in termini sia diagnostici sia terapeutici è da considerare elevato.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Le MVC hanno caratteristiche di evolutività senza possibilità di guarigione spontanea o terapeutica.
Le opzioni terapeutiche disponibili presentano vantaggi superiori ai rischi di complicanze e/o effetti collaterali a lungo termine e, come tali, debbono essere considerate nel loro complesso irrinunciabili, considerata la progressività delle malformazaioni in oggetto. Tali opzioni terapeutiche possono essere utlizzate in modalità multimodale
Più frequentemente le MLC sono responsabili di dolore e fratture ossee spontanee, infiltrazioni polmonari e mediastiniche, versamenti sierosi, coagulopatie. Nei casi di sospetto diagnostico di MLC, il paziente deve essere inviato rapidamente ad un Centro di riferimento per la conferma diagnostica ed il trattamento terapeutico sequenziale.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Le opzioni terapeutiche per il trattamento delle MLC devono essere utilizzate nell'ottica di arrestare la progressività della malattia, migliorare la qualità di vita, ridurre la sintomatologia, migliorare gli aspetti strumentali (radiologici, TC, RM ed emocoagulativi). L'esito minimo delle terapie deve essere quello di stabilizzare le lesioni.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Considerata la gravità dei quadri clinico-strumentali e la prognosi della malattia, la terapia proposta presso il Centro di riferimento è generalmente accettata favorevolmente dal paziente e dai suoi familiari.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
Il paziente affetto da MalformazionLinfatica Complessa (MLC) deve essere gestito soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari, comprensive di quelle rare.
8. Raccomandazione

1. La terapia delle Malformazioni Linfatiche Complesse è sempre di tipo multimodale, e può essere realizzata e monitorata solo presso strutture multidisciplinari specifiche, ed impostata su protocolli operativi personalizzati, definiti di volta in volta attraverso discussione congiunta dei singoli casi. **Considerati la difficoltà di trattamento ed i modesti risultati della terapia, si raccomanda una stretta collaborazione tra le varie strutture, sia nazionali sia estere. (Raccomandazione invariata)**	**1) Raccomandazione per la ricerca**
2. Le nuove terapie farmacologiche (sirolimus e trametinib) sono efficaci e ben tollerate nella maggioranza dei casi di MLC, anche in età pediatrica, e riducono la necessità di terapie chirurgiche ad alto rischio e dagli esiti incerti. **(Nuova raccomandazione)**	**2) Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
La futura ricerca dovrebbe essere indirizzata verso l'utilizzo di nuovi farmaci di tipo genetico-molecolare

MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI: LINFEDEMA PRIMARIO

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Vi sono segni clinici che distinguono i linfedemi primari dagli altri tipi di edemi?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 1, sono stati analizzati cinque articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
Suami 2018: revisione narrativa	4
Greene 2018: revisione narrativa	4
Jones 2017: revisione narrativa	4
Fotiou 2015: case serie	3
Wassef 2015: Linea Guida – parere di esperti	4
AGGIORNAMENTO 2026	
Gaxiola-Garcia 2024: revisione sistematica	2-
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Pur essendola maggior parte delle pubblicazioni di grado 4, concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti. La revisione sistematica di Gaxiola-Garcia et al. (2024) è utile solo come evidenza descrittiva/di background. Riporta segni clinici compatibili con linfedema primario, ma non dimostra che tali segni distinguano accuratamente il linfedema primario da altri edemi. Non sono presenti confronti diretti con linfedema secondario, edema venoso, lipedema o edema sistemico. La pertinenza alla PICO diagnostica è quindi indiretta e limitata.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	

Ad esempio, gli studi: *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*
Sono rilevanti nel senso orientativo e concordi
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
no
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Il beneficio principale è di orientare principalmente verso l'anamnesi e la visita clinica: tecniche diagnostiche poco invasive e di buon risultato. Importante è il fatto di escludere la scelta prioritaria di esami invasivi ritenuti invece necessari prima di una decisione terapeutica
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
I danni non sono presenti
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Intervento diagnostico è ampiamente praticabile, eventualmente con l'ausilio dei familiari, in età pediatrica.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
In quasi tutto il contesto nazionale.
8. Raccomandazione

Per la diagnosi clinica di linfedema primario è indicata una approfondita anamnesi di esclusione di ulteriori cause di linfedema, in aggiunta al reperto clinico di edema rizomelico di un distretto (generalmente arto inferiore o superiore), non doloroso alla compressione nei primi stadi, con presenza di fovea alla compressione digitale.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4**

La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Anche se la base di evidenza si basa principalemente sul parere di esperti o studi osservazionali non comparativi, il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la difficoltà al confronto fra i casi.

Giudizio ponderato
Quesito 2. Qual è l'indagine di prima scelta per la diagnosi di linfedema primario?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 2, sono stati analizzati sei articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
Forte 2019: trattasi di revisione sistematica	2++
O'Donnell 2017: trattasi di revisione narrativa	4
Kayiran 2017: trattasi di revisione narrativa	4
Grada 2017: trattasi di revisione narrativa	4
Jayaraj 2019: trattasi di studio osservazionale	2+
Chung 2018: trattasi di studio osservazionale	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Le pubblicazioni concordano sulla conclusione circa l'efficacia dell'esame ed il favorevole rapporto costo/beneficio, purchè effettuato da personale qualificato perché trattasi di esame operatore-dipendente.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
La indicazione è rilevante per la popolazione. Il vantaggio dell'ecodoppler risiede per la scarsa invasività, il basso costo e la sua ripetibilità.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non appaiono possibili fonti di bias rilevanti.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Il beneficio principale della raccomandazione è quello di orientare verso una tecnica diagnostica di primo livello poco invasiva, di alta affidabilità per sensibilità e specificità nella diagnosi differenziale con altri tipi di edema.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.	
Non sono riportati danni specifici dall'uso dell'ultrasonografia Doppler, e gli outcome specifici sono appropriati.	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Intervento ampiamente accettabile perché poco invasivo, ma possono sorgere problematiche di esecuzione in pazienti pediatrici o neuropatici per incapacità di collaborazione del paziente	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	
L'esame è attualmente praticabile nell'intero il contesto nazionale, con valido rapporto costo/efficacia. È un'indagine operatore-dipendente che richiede un training specifico.	
8. Raccomandazione	
L'Eco-color-doppler non è un esame specifico per lo studio del linfedema primario, ma è indicato come esame di primo livello per la diagnosi differenziale. Va prescritto dal medico specialista	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++**

competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema.	
La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
Utile un confronto con trial multicentrici, seppure di non facile proposizione per la variabilità e la scarsità dei casi clinici.	

Giudizio ponderato	
Quesito 3: Quali sono le indagini più idonee per la conferma diagnostica dei linfedemi primari?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 3, sono stati analizzati sei articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
Forte 2019: trattasi di revisione sistematica	2++
Weiss 2015: trattasi di uno studio di coorte	2+
Kim 2019: trattasi di uno studio di coorte	2+
Toyserkani 2019: trattasi di uno studio di coorte	2+
Campisi 2019: trattasi di uno studio di coorte	2+
Madani 2015: trattasi di uno studio di coorte	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Le pubblicazioni sono comprese tra il grado 2++ e 2+: negli studi analizzati gli esperti concordano nell'esecuzione di una linfoscintigrafia quale esame strumentale idoneo, per sensibilità e specificità, nella identificazione e caratterizzazione della patologia linfatica nei linfedemi primitivi degli arti e dei genitali. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e studi di coorte, è risultata accettabile	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
L'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
La linfoscintigrafia risulta un esame poco invasivo, ma a rischio di indurre reazioni allergiche e sconsigliato in età pediatrica, onde evitare la necessità di anestesia o sedazione del bambino.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	

I danni sono molto modesti (reazioni allergiche al contrasto)
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Intervento ampiamente accettabile perché poco invasivo (solo una fleboclisi) Problematica del paziente può essere la claustrofobia
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
In quasi tutto il contesto nazionale.
8. Raccomandazione

La linfoscintigrafia è indicata come esame specifico di primo livello per lo studio del linfedema primario, che va prescritta dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema.	**Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++**

La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli autori citati, per la sua appropriatezza diagnostica, sia dal punto di vista pratico che del rapporto costo/beneficio. Il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Utile un confronto incrociato con analisi di secondo e terzo livello, seppure di esecuzione non facile per la scarsità della popolazione target.

Giudizio ponderato	
Quesito 4: **Quali altri esami vengono utilizzati per la corretta interpretazione dei linfedemi primari?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 4, sono stati analizzati sei articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
Liu 2014: trattasi di di uno studio di coorte	2+
Hayashi.2015: trattasi di di uno studio di coorte	2+
Yoo.2017: trattasi di di uno studio di coorte	2+
Paolacci 2019: trattasi di una review narrativa	4
Michelini 2018: trattasi di una review narrativa	4
Hartiala 2018: trattasi di una review narrativa	4
AGGIORNAMENTO 2026	
Brezgyte 2025: revisione sistematica	2-
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Le pubblicazioni concordano sulla efficacia della linfangio-RM e della Microlinfografia Fluorescinica quali esami di secondo livello, mentre considerano la flebografia e la arteriografia come esami di terzo livello, mentre i test genetici trovano indicazioni nelle forme familiari.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	

Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*
Non appaiono bias, in particolare per studi multipli dello stesso gruppo di autori o studi finanziati dall'industria.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
Il beneficio principale è di orientare verso tecniche diagnostiche che, seppure maggiormente invasive, vengono ritenute necessarie ai fini di una decisione terapeutica
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
I possibili effetti sfavorevoli sono modesti e controllabili, prevalentemente legati a fenomeni di allergia ai mezzi di contrasto.
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
Trattasi di procedure diagnostiche ampiamente accettabili perché poco invasive, ma non orientate ai pazienti in età pediatrica.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
In quasi tutto il contesto nazionale, seppure riservato a centri specialistici.
8. Raccomandazione

1. Per la stadiazione strumentale dei linfedemi primari sono anche indicate metodiche di imaging *(Linfangio-RM, Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina, Linfografia diretta o convenzionale)* che prevedono una richiesta specialistica e la cui specificità è legata ad una corretta tecnica di indagine ed all'esperienza degli operatori.	**1. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-**
2. L'uso dei Test Genetici è indicato nelle forme sindromiche e familiari e per implementazione della ricerca	**2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+**

La raccomandazione rappresenta l'orientamento emerso dagli studi analizzati, anche dal punto di vista pratico che in base al rapporto costo/beneficio. Il panel concorda nel formulare una raccomandazione debole a favore in quanto gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Utile un confronto randomizzato, seppure di esecuzione non facile per la ancora incerta standardizzazione delle metodiche diagnostiche e per la difficoltà al confronto fra i casi.

Giudizio ponderato
Quesito 5: Quali sono i trattamenti da includere nella terapia conservativa per linfedema primario?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*

Per rispondere al Quesito 5, sono stati analizzati dieci articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
Schaverien 2018: trattasi di una review narrativa	4
Suehiro 2016: parere di esperti	4
Tran 2017: trattasi di una review narrativa	4
Forte 2019: trattasi di una review sistematica	2++
Rockson 2018: trattasi di una review narrativa	4
Forte 2019: trattasi di una review sistematica	2++
Yamakawa 2018: consensus internazionale di esperti	4
Schaverien 2018: trattasi di una review narrativa	4
Kayiran 2017: trattasi di una review narrativa	4
Forte 2019: trattasi di una review sistematica	2++
AGGIORNAMENTO 2026	
Vanaki 2025: Revisione sistematica con meta-analisi di studi osservazionali sulle misure oggettive di fitness cardiorespiratoria in pazienti con linfedema e lipedema.	2-
International Society of Lymphology 2023: Documento di consenso internazionale sulla diagnosi e trattamento del linfedema periferico.	4
Campisi 2021: Review/descrizione retrospettiva dell'esperienza clinica monocentrica di Genova sulla gestione chirurgica e integrata del linfedema periferico dal 1973 al 2020.	3
Campisi 2022: Capitolo di libro/istruzione tecnica chirurgica	4
Campisi 2023: Studio pilota comparativo con assegnazione random/sequenziale a due gruppi; CDT + compressione pneumatica intermittente avanzata vs CDT convenzionale.	2-

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Gli studi concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target e non utilizzano risultati surrogati.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Pur essendo presenti studi condotti da parte dello stesso gruppo di ricerca, non si ravvisano elementi di bias.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

I trattamenti conservativi descritti possiedono un valido impatto clinico per i pazienti con linfedema primario ed il loro beneficio presenta un avalido rapporto cost/beneficio con efficace capacità diottenimento degli outcome di riduzione dell'edema e del recupero funzionale del paziente.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Non sono descritti danni specifici derivanti dalla terapia fisica e dalla compressione effettuata per il trattamento del linfedema primario, mentre la terapia farmacologica è indicata per periodi limitati e per complicazioni insorgenti negli stadi avanzati.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Gli interventi conservativi sono ampiamente accettati dai pazienti, anche se risultano esservi controindicazioni in caso di comorbilità, quali stati di scompenso cardiaco.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
L'intervento è attuabile nell'intero contesto nazionale, sebbene alcune limitazioni possono nascere dalla ridotta diffusione di strutture riabilitative specificamente dedicate.
8. Raccomandazione

1. La terapia fisica combinata multimodale è indicata come terapia di prima scelta nel trattamento dei linfedemi primari degli arti, essendo priva di effetti collaterali. **2. La compressione pneumatica risulta indicata nelle forme di linfedema di grado lieve (stadio I) e risulta efficace solo se inserita all'interno della CDP (Combined Decongestive Physiotherapy). Essa risulta di scarsa efficacia se applicata come terapia isolata.** **3. La terapia farmacologica rappresenta un presidio ancillare nel trattamento dei linfedemi, da prescrivere per periodi limitati, sotto osservazione medica.**	**1. Punto di Buona Pratica Clinica - GPP** **2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++** **3. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza: 2++**

Raccomandazioni 2 e 3: sulla base dei livelli di evidenza analizzati, il panel concorda nel formulare una raccomandazione debole a favore, dal momento che gli effetti desiderati dalla terapia conservativa superano probabilmente gli effetti indesiderati, legati alla temporanea durata degli effetti terapeutici.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la difficoltà al confronto fra i casi.

Giudizio ponderato	
Quesito 6: Quali sono le indicazioni ai trattamenti chirurgici per linfedema primario?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 6, sono stati analizzati undici articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
Forte 2019: trattasi di revisione sistematica	2++
Carl 2017: trattasi di revisione sistematica	2++
Ciudad 2019: trattasi di revisione sistematica	2++
Schaverien 2019: trattasi di revisione narrativa	4
Gallagher 2018: trattasi di revisione narrativa	4
Forte 2019: trattasi di revisione sistematica	2++
Stewart 2016: trattasi di studio di coorte	2++
Boyages 2015: trattasi di studio di coorte	2++
Chang 2016: trattasi di studio di coorte	2++
Campisi 2016: trattasi di studio di coorte	2++
Campisi 2017: trattasi di studio di coorte	2++
AGGIORNAMENTO 2026	
Campisi 2021: Descrizione retrospettiva/esperienza clinica monocentrica sul "Genoa Protocol" per il trattamento integrato del linfedema periferico.	3
Campisi 2023: Studio pilota comparativo con assegnazione random/sequenziale a due gruppi: CDT + compressione pneumatica intermittente avanzata vs CDT convenzionale.	2-
Campisi 2022: Capitolo di libro/istruzione tecnica chirurgica sulla tecnica single-site multiple lymphatic-venous anastomosis (ss-MLVA).	4
Fallahian 2022: Revisione sistematica della letteratura sul trattamento microchirurgico fisiologico del linfedema primario.	2-

Gaxiola-García 2024: Revisione sistematica sul trattamento chirurgico del linfedema primario degli arti.	2-
Wong 2025: Revisione sistematica con meta-analisi sui trattamenti microchirurgici fisiologici del linfedema primario.	2-

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Gli studi selezionati concordano sulla conclusione circa l'efficacia dei trattamenti chirurgici in casi selezionati ed il favorevole rapporto costo/beneficio, purchè effettuati in Centri altamente specializzati:

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi selezionati comprendono la popolazione target e utilizzano un confronto diretto dei risultati.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Non appaiono possibili fonti di bias rilevanti.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Il beneficio principale è di orientare verso tecniche chirurgiche i cui risultati immediati risultanopositivi, con indicazioni precise, a rischio medio-basso, controindicazioni e vantaggioso rapporto rischio/beneficio

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

I rischi di danno dei trattamenti chirurgici sono moderati, prevalentemente legate a rischi infettivi e di deiscenze delle ferite chirurgiche.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Per quanto riguarda l'impatto dei trattamenti chirurgici sui pazienti e familiari
Intervento ampiamente accettabile perché orientati al miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

I trattamenti chirurgici previsti sono indicati in Centri specialistici, non ancora presenti nell'intero contesto nazionale.

8. Raccomandazione

1. Le procedure chirurgiche resettive non hanno finora ricevuto conferma di risultati efficaci nel tempo e non sono prive di complicazioni, potendo essere indicate selettivamente in centri specializzati.	**1. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++**
2. Le procedure di liposuzione possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari, soprattutto, ai primi stadi.	**2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++**
3. Le procedure di derivazione microchirurgica necessitano di indicazioni selettive e possono dare risultati positivi a breve, medio e	**3. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++**

lungo termine nei linfedemi primari. Vanno proposte selettivamente in centri specializzati e nel contesto di trattamenti integrati.	
In base agli studi analizzati, il panel concorda nel formulare una raccomandazione debole a favore, dal momento che gli effetti desiderati dalla terapia chirurgica superano probabilmente gli effetti indesiderati, legati alla possibilità di recidive del quadro clinico.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
Utile la possibilità di studi multicentrici, ma di esecuzione non facile per la difficile omogeneità dei casi clinici.	

Giudizio ponderato	
Quesito 7: Quali sono i mezzi più efficaci per il mantenimento dei risultati ottenuti dalle terapie conservative e/o chirurgiche per linfedema primario?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Per rispondere al Quesito 7, sono stati analizzati 4 articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
Rabe 2018: trattasi di parere di esperti	4
Borman 2018: trattasi di parere di esperti che illustra dettagliatamene l'argomento nell'ambito di una review generale	4
Campisi 2015: trattasi di parere di esperti	4
Campisi 2015: trattasi di parere di esperti	4
AGGIORNAMENTO 2026	
Fallahian 2022: Revisione sistematica sul trattamento microchirurgico fisiologico del linfedema primario.	2-
Wong 2025: Revisione sistematica con meta-analisi sui trattamenti microchirurgici fisiologici del linfedema primario.	2-
Tang 2021: Revisione sistematica sugli outcome di qualità di vita dopo trattamento chirurgico del linfedema primario e secondario.	2-
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Pur essendo tutti gli studi analizzati valutabili per evidenza quali Punti di Buona Pratica Clinica (GPP), essi concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Sono rilevanti nel senso orientativo di concordanza per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
Pur essendo presi in analisi due studi dello stesso gruppo di Autori (Campisi), non vi sono preoccupazioni di conflitti o bias circa i livelli di evidenza.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	

L'impatto clinico della terapia elasto-compressiva, quale intervento proposto, viene giudicato dagli esperti indispensabile ai fini del mantenimento dei risultati della terapia dei linfedemi nel lungo periodo.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati*.
I danni sono molto modesti (reazioni allergiche al contrasto)
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*
L'intervento elasto-compressivo rappresenta un intervento accettabile da parte della popolazione target. Alcune problematiche per il paziente possono derivare dalle capacità e dal tempo necessari per indossare tali presidi, dal costo dei presidi specifici e dalla intolleranza psicologiche che possono derivare dalla popolazione pediatrica, o dalle pazienti adolescenti di sesso femminile.
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*
La fattibilità della elasto-compressione è estesa a tutto il contesto nazionale.
8. Raccomandazione

L'uso di tutori elastici agli arti nel corso delle attività quotidiane risulta importante per il mantenimento dei risultati della terapia dei linfedemi nel lungo periodo.	**Punto di Buona Pratica Clinica - GPP**

La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici.
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la variabilità al confronto fra i casi.

APPENDICE 5: Revisione esterna

Revisore esterno:
Dr. Gaetano Lanza
Medico chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - Coordinamento di Chirurgie Vascolari, Gruppo Policlinico di Monza, Monza

Commenti del revisore	**Risposte e commenti da parte dei Coordinatori**

Commento generale
Il documento appare complessivamente ben strutturato, ampio e di notevole rilevanza clinica, affrontando in modo organico un gruppo eterogeneo e complesso di condizioni rare o poco frequenti. Si apprezza in particolare l'approccio multidisciplinare, il coinvolgimento di numerose società scientifiche e associazioni di pazienti, nonché lo sforzo di aggiornare le raccomandazioni alla luce delle evidenze più recenti e della classificazione ISSVA vigente. La presenza di un elenco iniziale delle raccomandazioni, delle appendici metodologiche, delle tabelle delle evidenze e dei giudizi ponderati facilita la consultazione e aumenta la trasparenza del processo di sviluppo.
Nel complesso, le raccomandazioni risultano utili per orientare la pratica clinica e favorire percorsi diagnostico-terapeutici più omogenei. Si suggeriscono prevalentemente alcuni interventi minori di uniformazione terminologica, revisione editoriale e verifica di coerenza interna tra le diverse sezioni del documento, al fine di migliorarne ulteriormente la leggibilità e la fruibilità.

Commenti specifici

Sezione	**Commento del revisore**	**Suggerimento**
Composizione del gruppo di sviluppo / Società scientifiche partecipanti	Si segnala una possibile incongruenza nella denominazione della società dermatologica: nella composizione iniziale compare "Società Italiana di Dermatologia pediatrica (SIDERP)", mentre in altre sezioni è riportata "Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST)".	Verificare quale denominazione sia corretta e uniformarla in tutto il documento.
Metodologia / Composizione del gruppo di lavoro	Il paragrafo descrive in modo chiaro la composizione del gruppo di lavoro e le competenze coinvolte. È presente un piccolo refuso: "Società Scientifica partecipanti".	Correggere in "Società Scientifiche partecipanti"
Terminologia diagnostica	Si osserva l'uso di varianti terminologiche quali "eco-color-Doppler", "eco-Doppler" ed eventualmente "ecocolordoppler". Pur essendo termini comprensibili, l'alternanza può ridurre l'uniformità editoriale.	Uniformare, ove possibile, la denominazione della metodica nel documento, ad esempio scegliendo una forma principale e mantenendola nei titoli/raccomandazioni.

Risposta del Coordinatore, Dott. Francesco Stillo: "Si ringrazia il Revisore per l'attenta valutazione del documento e per i commenti positivi espressi sulla struttura complessiva, sulla rilevanza clinica e sull'utilità della Linea Guida. Tutte le osservazioni sono state prese in considerazione. Sono stati corretti i refusi segnalati, uniformata la terminologia ove necessario e verificata la coerenza interna tra le diverse sezioni del documento, incluse raccomandazioni, metodologia, appendici e composizione del gruppo di sviluppo."

Capitolo 1 / Tumori vascolari	Nell'elenco dei tumori vascolari benigni la numerazione alfabetica passa da "f)" a "h)" e poi "i)", con apparente omissione della lettera "g)".	Correggere la numerazione dell'elenco.	
Capitolo 6 / Malformazioni linfatiche microcistiche	È presente un refuso/doppia parola: "opzioi terapeutiche terapeutiche".	Correggere in "opzioni terapeutiche" ed eliminare la duplicazione.	
Affiliazioni / composizione panel	Sono presenti alcuni piccoli refusi nelle affiliazioni, ad esempio "Uinità" e "Radiologia Inteventistica".	Eseguire una revisione editoriale finale delle affiliazioni e delle denominazioni delle strutture.	
Appendici	Il documento include strategie di ricerca, checklist, tabelle delle evidenze, giudizi ponderati, revisione esterna, AGREE reporting checklist e dichiarazioni del produttore. La presenza di queste appendici è un punto di forza.	Verificare nella versione finale che tutti i rinvii interni alle appendici siano corretti e che le appendici risultino complete e facilmente consultabili.	

Conclusione
In conclusione, la Linea Guida appare complessivamente solida, completa e utile per la pratica clinica. Le osservazioni riportate riguardano prevalentemente aspetti editoriali, di uniformità terminologica e di coerenza interna tra sezioni, senza richiedere modifiche sostanziali all'impianto metodologico o alle raccomandazioni. L'accoglimento di tali suggerimenti potrebbe migliorare ulteriormente la chiarezza, la leggibilità e la fruibilità del documento finale.

Revisore esterno:
Dr. Andrea Gustavo Locatelli, Dirigente Dermatologo Ospedale Papa Giovanni XXIII Bergamo

Commenti del revisore	**Risposte e commenti da parte dei Coordinatori/autori**
PROBLEMI METODOLOGICI DI FONDO **I. Incongruenza sistematica tra forza della raccomandazione e livello di evidenza** Il documento dichiara esplicitamente (Tabella 2, sezione Metodologia) che una raccomandazione "forte a favore" significa che "gli effetti desiderati superano **chiaramente** gli effetti indesiderati". Tuttavia in numerosi punti del documento la forza "forte" viene assegnata a raccomandazioni basate su livello di evidenza 3 (case series) o 4 (opinione di esperti). La sezione metodologica ammette questa possibilità — "vi possono essere circostanze in cui l'evidenza è tecnicamente modesta, ma l'importanza clinica è tale da giustificare una raccomandazione forte" — ma tale deroga non viene esplicitata né giustificata caso per caso nei giudizi ponderati visibili nel testo principale, rendendo impossibile al lettore distinguere quando la forza rifletta la qualità	Risposta del Metodologo, Dott. Massimiliano Orso: "Si ringrazia il Revisore per l'osservazione. Il commento è stato accolto. L'Appendice 4 è stata completata/integrata con i Giudizi Ponderati, nei quali sono state motivate le decisioni relative alla direzione e alla forza di ciascuna raccomandazione. Si precisa che la forza delle raccomandazioni non è stata attribuita esclusivamente sulla base del livello di evidenza, ma anche considerando il bilancio tra benefici e rischi, la rilevanza clinica, l'applicabilità, l'accettabilità, le preferenze dei pazienti, l'utilizzo delle risorse e il consenso del Panel. Le

dell'evidenza da quando rifletta il consenso del panel. Il problema è da attribuire al fatto che l'**appendice 4** dove dovrebbero essere descritti i giudizi ponderati appare **vuota** nella versione che ho ricevuto	integrazioni apportate consentono pertanto di rendere più trasparente il razionale delle raccomandazioni forti formulate in presenza di evidenze di livello basso o moderato."
I. Processo di consenso non formalizzato: La sezione metodologica descrive un "processo informale di raggiungimento del consenso sulla forza e direzione delle raccomandazioni" attraverso riunioni in videoconferenza. L'uso del termine "informale" è problematico per una LG destinata al Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG): i metodi formali di consenso (es. Delphi) garantiscono tracciabilità, replicabilità e protezione dal bias del panel leader. Per una LG multidisciplinare con oltre 150 quesiti PICO e un panel così ampio, suggerisco di specificare meglio: come sono state gestite le eventuali posizioni divergenti tra membri del panel, se è stato adottato un metodo strutturato anche minimo (es. voto, soglia di accordo) e chi aveva la decisione finale in caso di disaccordo persistente. Questo rafforzerebbe la trasparenza richiesta dal Dominio 3 AGREE II.	Risposta del Metodologo, Dott. Massimiliano Orso: "Si ringrazia il Revisore per l'osservazione. Il commento è stato parzialmente accolto. Si precisa che il ricorso a un processo informale di raggiungimento del consenso non è di per sé in contrasto con le indicazioni metodologiche del Sistema Nazionale Linee Guida. Il Manuale Metodologico ISS, nella sezione 2.3.4 "Processo decisionale e raggiungimento del consenso tra i panellisti", specifica infatti che "nella maggior parte dei casi, il consenso all'interno del Panel è raggiunto attraverso un processo informale" e che l'approccio utilizzato deve essere documentato. Alla luce del commento del Revisore, la sezione metodologica è stata integrata per descrivere in modo più esplicito il processo seguito. In particolare, è stato chiarito che la direzione e la forza delle raccomandazioni sono state definite attraverso discussione collegiale del Panel nel corso di riunioni dedicate in videoconferenza, sulla base delle evidenze disponibili e dei relativi Giudizi Ponderati. Il Panel ha discusso, per ciascun quesito, il bilancio tra benefici e rischi, il livello delle evidenze, l'applicabilità, l'accettabilità, le preferenze dei pazienti, l'utilizzo delle risorse e la rilevanza clinica della raccomandazione. Non è stato adottato un metodo Delphi né un sistema formale di votazione. Eventuali divergenze emerse durante la discussione sono state affrontate mediante confronto collegiale e, ove necessario, mediante riformulazione della raccomandazione o della relativa motivazione fino al raggiungimento del consenso. Non sono state registrate posizioni divergenti persistenti tali da richiedere la formulazione di raccomandazioni discordanti o la documentazione di opinioni dissenzienti. Al fine di migliorare ulteriormente la trasparenza e la tracciabilità del processo decisionale, l'Appendice 4 è stata

	completata/integrata con i Giudizi Ponderati, nei quali sono riportate le motivazioni alla base della direzione e della forza delle raccomandazioni.”
PROBLEMI SPECIFICI PER CAPITOLO/QUESITO **CAPITOLO 1 <u>EMANGIOMI INFANTILI</u>** 1. **Nuovo quesito 2026 — dose ridotta di propranololo nell'EI ulcerato: raccomandazione forte, livello 3.** È il punto più contestabile dell'intero documento. L'evidenza deriva principalmente da un unico studio di coorte retrospettivo multicentrico (Fernández Faith et al., JAMA Dermatology 2021, rif. bibliografico n. 136) con un plausibile bias di indicazione: i pazienti trattati con dose ridotta avevano verosimilmente ulcere meno estese o condizioni cliniche più fragili, confondendo il confronto. Non esistono RCT su questo quesito. Una raccomandazione debole, o un GPP con invito esplicito alla ricerca, sarebbe stata più coerente con l'evidenza disponibile — tanto più che il trattamento laser dello stesso problema clinico (evidenza 2+, quindi più solida) riceve una raccomandazione solo debole: un'incoerenza interna difficile da giustificare.	Risposta del Coordinatore del capitolo, Dott. Andrea Diociaiuti: “È stata modificata la raccomandazione in debole a favore”
2. **Quesito 12** — valutazione cardiologica ed ECG pre-propranololo: raccomandazione debole, livello 4 La formulazione ("**vanno eseguite**") implica un obbligo prescrittivo in tensione con la classificazione "debole" e con le LG internazionali (AAP 2019, EDF) che hanno ridotto l'indicazione allo screening cardiologico sistematico nei lattanti sani. La divergenza dalla posizione internazionale si basa sul fatto che non sarebbero emersi “effetti indesiderati per i pazienti legati all’esecuzione di esami di screening preliminari “. Argomentazione discutibile basata sul principio: si fa perchè non fa male a prescindere dall’ utilità (allora facciamola a tutta la popolazione)	Risposta del Coordinatore del capitolo, Dott. Andrea Diociaiuti: “Abbiamo modificato la raccomandazione in “È consigliabile una valutazione cardiologica con ECG per nulla osta al trattamento”.”
3. **Quesito 20** — sirolimus preferito a vincristina nell'EI life-threatening: raccomandazione forte livello 3 Affermare che il sirolimus è "indicato e preferito rispetto a vincristina" con raccomandazione forte per gli IH life-threatening resistenti a propranololo e cortisone è un'affermazione ambiziosa. I dati disponibili su sirolimus nell'EI sono prevalentemente case series e studi retrospettivi. L'assenza di RCT che confrontino direttamente sirolimus vs vincristina in questa indicazione rende discutibile la forza della raccomandazione. La vincristina ha una storia d'uso più consolidata in questa indicazione e la preferenza dichiarata per il sirolimus — seppur emergente in letteratura — merita una forza di raccomandazione più prudente.	Risposta del Coordinatore del capitolo, Dott. Andrea Diociaiuti: “È stata modificata la raccomandazione in debole a favore e cambiato il testo in “il Sirolimus è preferito” togliendo la parola “indicato”.”
4. **Quesito 24** — chirurgia precoce per l'EI del cuoio capelluto: forte, livello 2+ Indicazione basata prevalentemente su serie chirurgiche con potenziale bias di conferma degli autori-chirurghi, raccomandata prima del completamento della finestra di involuzione spontanea (che prosegue fino a 3-5 anni), senza confronto diretto con follow-up prolungato post-propranololo. Anche qui userei una forza di raccomandazione più prudente	Risposta del Coordinatore del capitolo, Dott. Andrea Diociaiuti: “È stata cambiata la forza della raccomandazione in debole a favore”

CAPITOLO 1 <u>KHE/TUFTED ANGIOMA</u> 1. Nuovo quesito: Radiomica ultrasonografica — Raccomandazione forte, livello 2+ La radiomica per ultrasuoni nel KHE è una tecnica emergente con letteratura limitata a pochi centri di alta specializzazione, dati non standardizzati tra piattaforme diverse e assenza di validazione esterna. Assegnarle una raccomandazione forte è incongruente con lo stato attuale delle evidenze e con la disponibilità reale della tecnica nella maggioranza dei centri italiani. L'applicabilità come criterio del giudizio ponderato avrebbe a mio avviso dovuto pesare negativamente su questa raccomandazione. Suggerirei un livello di raccomandazione più cauto.	Risposta del Coordinatore del capitolo, Dott. Andrea Diociaiuti: "Abbiamo cambiato la raccomandazione attenuando nettamente la parte sulla radiomica mantenendo come core della raccomandazione l'affermazione che l'istologia è il goldstandard: "L'esame istologico è il gold standard diagnostico. Qualora disponibile in centri di comprovata esperienza la radiomica per ultrasuoni potrebbe rappresentare un utile complemento diagnostico specie quando la biopsia è controindicata." Abbiamo comunque attenuato sia la forza che il livello di evidenza: Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2"
CAPITOLO 2 MALFORMAZIONI CAPILLARI 1. Nuovo quesito sulla classificazione delle MC (GPP) La raccomandazione afferma la necessità di distinguere i sottotipi di MC senza fornire un algoritmo decisionale: i criteri clinici distintivi in realtà esistono e sono anche dettagliati (colore, margini, sede, comportamento alla vitropressione, calore al termotatto per le forme ad alto flusso), ma si trovano dispersi in una decina di pagine di descrizione narrativa per sottotipo nella sezione "Interpretazione delle prove". Sarebbe meglio sintetizzarli in una tabella comparativa o in un albero decisionale per rendere più pratica e user friendly la linea guida.	Risposta della Coordinatrice del capitolo, Dott.ssa Iria Neri: "Si ringrazia il Revisore per il suggerimento, che è stato accolto. È stata aggiunta una tabella comparativa dei principali criteri clinici distintivi dei sottotipi di malformazioni capillari, al fine di rendere la raccomandazione più pratica e fruibile.".
CAPITOLO 5 MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE 1. PROS, inibitori PIK3/AKT/mTOR: forte, livello "2+/3" Una notazione ibrida non prevista dalla Tabella 1 dei livelli di evidenza del documento, che ricorre anche altrove (es. SKT in gravidanza) e segnala incertezza nella classificazione delle evidenze disponibili.	Risposta della Coordinatrice del capitolo, Dott.ssa Vittoria Baraldini: "Si ringrazia il Revisore per l'osservazione, che è stata accolta. A seguito di una rivalutazione della letteratura selezionata, la notazione ibrida dei livelli di evidenza è stata eliminata, in quanto non prevista dalla classificazione adottata nella sezione metodologica. I livelli precedentemente riportati come range sono stati ricondotti a un unico livello di evidenza per ciascuna raccomandazione. In particolare, sono stati corretti come segue: Terapia farmaco-genetica delle PROS, Quesito 1: livello 2+; Sindrome di Klippel-Trenaunay, Quesiti 1 e 2: livello 3; Sindrome di Klippel-Trenaunay, Quesito 6: livello 2+; Sindrome di Parkes-Weber, Quesito 1: livello 2++. Il testo e le tabelle della Linea Guida sono stati aggiornati di conseguenza."
PROBLEMATICHE FORMALI 1. REFUSI E INCOERENZE LESSICALI RICORRENTI Nel quesito sulle opzioni terapeutiche per le ML microcistiche compare la duplicazione "variabile combinazione di diverse	Risposta del Metodologo, Dott. Massimiliano Orso: "Si ringrazia il Revisore per la segnalazione. Il commento è stato accolto. I refusi e le incongruenze lessicali indicati

opzioi terapeutiche terapeutiche" (refuso più duplicazione). Altrove si legge "due formeprincipali" (spazio mancante). In almeno due punti la dicitura standard "Raccomandazione forte a favore" appare invertita in "Raccomandazione a favore forte".	sono stati corretti nella versione revisionata del documento, inclusa la duplicazione nel quesito sulle opzioni terapeutiche per le malformazioni linfatiche microcistiche, lo spazio mancante nella dicitura “due forme principali” e l’inversione della formulazione standard “Raccomandazione forte a favore”. È stata inoltre effettuata una revisione redazionale del testo finalizzata a individuare e correggere ulteriori refusi, duplicazioni o disomogeneità terminologiche.”
2. POSIZIONE DELL'INDICE Il campo indice (sommario automatico) è collocato dopo l'ampia sezione "Elenco delle raccomandazioni" e dopo la Metodologia, intorno a pagina 47-52 del documento — non nelle prime pagine. Per un documento consultato per capitoli, l'indice dovrebbe comparire in apertura.	Risposta del Metodologo, Dott. Massimiliano Orso: “Si ringrazia il Revisore per l’osservazione. Il commento è stato accolto. L’indice/sommario automatico è stato spostato all’inizio del documento, subito dopo la sezione “Composizione del gruppo di sviluppo della Linea Guida”, al fine di rendere più agevole la consultazione del documento e l’accesso ai singoli capitoli.”
In sintesi: Lavoro ben fatto, ben strutturato e solido. A mio avviso: • completerei la documentazione del processo (Appendici 1, 3, 4) • ricalibrerei un numero circoscritto ma rilevante di raccomandazioni forti fondate su evidenza debole, in particolare nei capitoli su Emangiomi Infantili e KHE, oppure fornirei un’argomentazione più esplicita per giustificare la forza “forte” della raccomadazione a fronte di evidenze scarse • inserirei una tabella che mostra le differenze tra le varie MC	Risposta del Metodologo, Dott. Massimiliano Orso: “Si ringrazia il Revisore per la valutazione complessivamente positiva del documento e per i suggerimenti forniti. I commenti sono stati accolti e le modifiche/integrazioni richieste sono state effettuate. In particolare, è stata completata e integrata la documentazione del processo nelle appendici pertinenti, incluse le Appendici 1, 3 e 4. L’Appendice 4 è stata aggiornata con i Giudizi Ponderati, nei quali sono esplicitate le motivazioni alla base della direzione e della forza delle raccomandazioni, con particolare attenzione alle raccomandazioni forti formulate in presenza di evidenze di livello basso o moderato. Le raccomandazioni segnalate dal Revisore sono state inoltre rivalutate e, ove necessario, ricalibrate o integrate con un’argomentazione più esplicita a supporto della forza attribuita, in particolare nei capitoli relativi agli Emangiomi Infantili e al KHE/Tufted Angioma. Infine, nel capitolo sulle Malformazioni Capillari è stata aggiunta una tabella comparativa che sintetizza i principali criteri distintivi dei diversi sottotipi di

	MC, al fine di rendere la Linea Guida più pratica e facilmente consultabile.”

APPENDICE 6: AGREE Reporting Checklist

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
1. OBIETTIVI *Riportare gli obiettivi generali della linea guida. I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.*	Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.)	Obiettivi (pag. 55-60)
	Target (es. paziente, popolazione, società)	Obiettivi (pag. 55-60)
	Benefici o risultati attesi	Obiettivi (pag. 55-60)
2. QUESITI *Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.*	Popolazione target	Singoli Capitoli (pag. 71-496) Appendice 4
	Interventi o esposizioni	Singoli Capitoli (pag. 71-496) Appendice 4
	Confronti (se appropriati)	Singoli Capitoli (pag. 71-496) Appendice 4
	Outcome	Singoli Capitoli (pag. 71-496) Appendice 4
	Setting o contesto assistenziale	Singoli Capitoli (pag. 71-496) Appendice 4
3. POPOLAZIONE *Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.*	Popolazione target, genere ed età	Singoli Capitoli (pag. 71-496)
	Condizioni cliniche (se rilevanti)	Singoli Capitoli (pag. 71-496)
	Severità/stadio della malattia (se rilevante)	Singoli Capitoli (pag. 71-496)
	Comorbidità (se rilevanti)	Singoli Capitoli (pag. 71-496)
	Popolazioni escluse (se rilevanti)	Singoli Capitoli (pag. 71-496)
Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
4. MEMBRI DEL GRUPPO *Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.*	Nome e cognome	Pag. 2-7
	Professione (es. medico, ostetrico, economista)	Pag. 2-7
	Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	Pag. 2-7
	Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	Pag. 2-7
	Area geografica (es. Seattle, WA)	Pag. 2-7
	Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	Pag. 2-7
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET *Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.*	Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	Obiettivi (pag. 55-60), Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4

	Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group).	Obiettivi (pag. 55-60), Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	Obiettivi (pag. 55-60), Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	Obiettivi (pag. 55-60), Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
6. UTILIZZATORI TARGET *Riportare gli utilizzatori target della linea guida*	Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	Obiettivi (pag. 55-60)
	Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	Obiettivi (pag. 55-60)
Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA *Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.*	Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 1
	Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	Appendice 1
	Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, *subheadings*, etc.)	Appendice 1
	Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Appendice 1
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE *Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.*	Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Disegno di studio	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Interventi (o esposizioni)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Confronti (se rilevante)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Outcome	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Lingua di pubblicazione (se rilevante)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Contesto assistenziale (se rilevante)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4

9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE *Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.*	Disegno degli studi inclusi	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 2 Appendice 3 Appendice 4
	Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 2 Appendice 4
	Rilevanza degli outcome primari e secondari	Non valutata
	Consistenza dei risultati tra i diversi studi	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 2 Appendice 3 Appendice 4
	Direzione dei risultati tra i diversi studi	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 2 Appendice 3 Appendice 4
	Entità dei benefici rispetto ai rischi	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 2 Appendice 3 Appendice 4
	Applicabilità al contesto assistenziale reale	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 2 Appendice 4
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI *Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.*	Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
	Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4
11. BENEFICI E RISCHI *Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.*	Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	Appendice 3 Appendice 4
	Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	Appendice 3 Appendice 4
	Bilancio (*trade off*) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	Appendice 4
	Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui	Appendice 4

	benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	
12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI *Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.*	Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	Metodologia (pag. 61-70) Singoli Capitoli, Interpretazione delle prove (pag. 71-496) Appendice 4
	Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	Metodologia (pag. 61-70) Singoli Capitoli, Interpretazione delle prove (pag. 71-496) Appendice 4
	Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Metodologia (pag. 61-70) Singoli Capitoli, Interpretazione delle prove (pag. 71-496) Appendice 3 Appendice 4
13. REVISIONE ESTERNA *Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.*	Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 5
	Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	Metodologia (pag. 61-70)
	Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.)	Pag. 6
	Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	Appendice 5
	Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 5
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO *Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.*	Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	Metodologia (pag. 61-70)
	Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	Metodologia (pag. 61-70)
	Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	Metodologia (pag. 61-70)
Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina**

		#
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE *Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.*	Raccomandazione	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4 Paragrafo "ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI" (pag. 10-51)
	Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
	Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.)	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
	Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
	Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
16. OPZIONI DI GESTIONE *Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.*	Descrizione delle varie opzioni	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
	Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI *Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.*	Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come *flow chart* o algoritmi	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
	Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 71-496) Appendice 4
Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE *Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.*	Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4 Appendice 5
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali *stakeholders*, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4 Appendice 5
	Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4

	dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	Appendice 5
	Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 4 Appendice 5
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE *Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.*	Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: o Sommario dei documenti della linea guida o Link a checklist e algoritmi o Link a manuali *how-to* o Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) o Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) o Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	Metodologia (pag. 61-70) Appendice 5 Paragrafo "ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI" (pag. 10-51)
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE *Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.*	Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)	La presente LG non ha un focus specifico sulle implicazioni sulle risorse. Tuttavia, alcune considerazioni sulle risorse sono presenti: - Singoli Capitoli (pag. 71-496) - Appendice 3 - Appendice 4
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.)	La presente LG non ha un focus specifico sulle implicazioni sulle risorse. Tuttavia, alcune considerazioni sulle risorse sono presenti: - Singoli Capitoli (pag. 71-496) - Appendice 3 - Appendice 4
	Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	La presente LG non ha un focus specifico sulle implicazioni sulle risorse. Tuttavia, alcune considerazioni sulle risorse sono presenti: - Singoli Capitoli (pag. 71-496) - Appendice 3 - Appendice 4

	Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	La presente LG non ha un focus specifico sulle implicazioni sulle risorse. Tuttavia, alcune considerazioni sulle risorse sono presenti: - Singoli Capitoli (pag. 71-496) - Appendice 3 - Appendice 4
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO *Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.*	Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	Metodologia (pag. 61-70)
	Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	Metodologia (pag. 61-70)
	Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	Metodologia (pag. 61-70)
	Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	Metodologia (pag. 61-70)
Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
22. ENTE FINANZIATORE *Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.*	Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	Metodologia (pag. 61-70)
	Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Metodologia (pag. 61-70)
23. CONFLITTI DI INTERESSE *Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.*	Tipologie di conflitti di interessi considerate	Metodologia (pag. 61-70)
	Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	Metodologia (pag. 61-70)
	Descrizione dei conflitti di interesse	Metodologia (pag. 61-70) Le dichiarazioni dei conflitti d'interesse sono consultabili al seguente link: https://www.sisav.eu/linee-guida-2026/
	Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	Metodologia (pag. 61-70)

APPENDICE 7: Dichiarazioni del produttore

Si dichiara che tutte le raccomandazioni cliniche per farmaci, servizi sanitari e modelli assistenziali o organizzativi, e dispositivi medici contenuti nella LG tengono in debito conto le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, inclusi i Livelli Essenziali di Assistenza e, laddove pertinenti, le norme e disposizioni di pubbliche istituzioni ed enti con finalità sanitarie (INAIL). Si dichiara, inoltre, l'impegno a non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).