

11. Anomalie vascolari

F. STILLO ¹ (Coordinatore), B. AMATO ², V. BARALDINI ³, G. BIANCHINI ⁴, P. DALMONTE ⁵
C. GANDOLFO ⁶, M. EL HACHEM ⁷, R. MATTASSI ⁸, M. ROLLO ⁹, M. VAGHI ¹⁰, G. VERCELLIO ¹¹

Indice

- 11.1 Introduzione
- 11.2 Malformazioni capillari
- 11.3 Malformazioni venose
- 11.4 Malformazioni artero-venose

11.1 Introduzione

11.1.1. Obiettivi

Gli obiettivi principali delle presenti Linee Guida per la gestione diagnostico-terapeutica delle anomalie vascolari sono:

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

11.1.2 Definizione

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

Esse rappresentano un problema di grande rilevanza medico-sociale in quanto si tratta di patologie invalidanti che si manifestano in età pediatrica o

- ¹Centro Angiomi Casa di Cura Guarnieri, Roma
- ²Chirurgia Vascolare Policlinico Università di Napoli
- ³Centro Angiomi e Malformazioni Vascolari nell'Infanzia UOC di Chirurgia Pediatrica Ospedale dei Bambini V. Buzzi Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
- ⁴Divisione di Chirurgia Vascolare - Centro Angiomi, IRCCS Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma
- ⁵UOSD Chirurgia Vascolare - Centro Angiomi, Dipartimento Cardiovascolare IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova
- ⁶UOC Neuroradiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova
- ⁷UOC Dermatologia, Dipartimento Medicina Pediatrica IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- ⁸UO Chirurgia Vascolare - Centro Angiomi Humanitas Mater Domini, Castellanza, Varese
- ⁹UOC Radiologia Interventistica Dipartimento Chirurgico IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- ¹⁰Divisione di Chirurgia Vascolare Ospedale di Garbagnate Milanese, Milano
- ¹¹Centro Angiomi CDI - Centro Diagnostico Italiano, Milano

giovanile con gravi alterazioni funzionali, estetiche e psicologiche.

11.1.3 Eziologia

Le anomalie vascolari sono errori nello sviluppo embrionale dei vasi, su base genetica multifattoriale. Nella maggioranza dei casi si tratta di forme sporadi-

che, che si manifestano in soggetti con anamnesi familiare negativa. Sono note tuttavia forme ereditarie correlate ad alterazioni su base genetica di vari fattori angiogenetici che regolano lo sviluppo dei vasi nel corso dell'embriogenesi ²⁻⁴.

11.1.4 Epidemiologia

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

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

11.1.5 Classificazione

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

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

Nel 1996 l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ha approvato una classificazione (Tabella I) che rappresenta un'evoluzione della precedente classificazione di Mulliken e Glovacki del 1982. Tale classificazione ha il pregio di

TABELLA I. — *Classificazione ISSVA 1996.*

TUMORI VASCOLARI
— Emangiomi infantili
— Emangiomi congeniti
— Tufted angiomi
— Emangioendoteliomi kaposiformi
— Emangioendoteliomi spindle-cell
— Altri tumori vascolari
MALFORMAZIONI VASCOLARI
MALFORMAZIONI VASCOLARI A BASSO FLUSSO
— Malformazioni capillari
— Malformazioni venose
— Malformazioni linfatiche
MALFORMAZIONI VASCOLARI AD ALTO FLUSSO
— Malformazioni arteriose
— Malformazioni artero-venose
— Fistole artero-venose
MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE O COMBinate

essere molto semplice e schematica. Essa distingue le anomalie vascolari in 2 gruppi principali che si differenziano radicalmente sul piano anatomico-patologico: i tumori vascolari, che sono patologie neoplastiche, e le malformazioni vascolari propriamente dette, che sono costituite da alterazioni disembrionogenetiche di vari distretti dell'apparato circolatorio. Inoltre le malformazioni vascolari sono distinte, in relazione alle caratteristiche emodinamiche, in due sottotipi principali (ad alto flusso e a basso flusso) ai quali si aggiungono le forme complesse o combinate ^{1, 6, 7}.

Un'altra classificazione a cui si fa riferimento per l'inquadramento diagnostico delle malformazioni

TABELLA II. — *Classificazione di Amburgo modificata (1993).*

MALFORMAZIONI VASCOLARI
Malformazioni prevalentemente arteriose
Troncolari (aplasia, ostruzione, dilatazione)
Extratroncolari (infiltranti, circoscritte)
Malformazioni prevalentemente venose
Troncolari (aplasia, ostruzione, dilatazione)
Extratroncolari (infiltranti, circoscritte)
Malformazioni prevalentemente linfatiche
Troncolari (aplasia, ostruzione, dilatazione)
Extratroncolari (infiltranti, circoscritte)
Malformazioni prevalentemente artero-venose
Troncolari (profonde, superficiali)
Extratroncolari (infiltranti, circoscritte)
Malformazioni combinate o miste
Arteriose e Venose senza fistole
Emolinfatiche

TABELLA III. — *Classificazione ISSVA (2014)*

ANOMALIE VASCOLARI
Tumori vascolari
Benigni
Localmente aggressivi o borderline
Maligni
Malformazioni vascolari semplici
Malformazioni capillari
Malformazioni linfatiche
Malformazioni venose
Malformazioni artero-venose
Fistole artero-venose
Malformazioni vascolari combinate
Malformazioni capillaro-venose
Malformazioni capillaro-linfatiche
Malformazioni linfatico-venose
Malformazioni capillaro-artero-venose
Malformazioni capillaro-linfatico-artero-venose
Altre combinazioni
Malformazioni dei vasi maggiori
Malformazioni vascolari associate ad altre anomalie congenite

vascolari è la classificazione di Amburgo, modificata da Belov nel 1993 (Tabella II), che distingue le malformazioni vascolari in due sottotipi principali basandosi sullo stadio embriogenetico in cui il difetto si sviluppa: le forme troncolari, che interessano gli assi vascolari principali, e le forme extra-troncolari, che interessano vasi periferici⁸.

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

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

Bibliografia

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

11.2 Malformazioni capillari

11.2.1 Definizione

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

ri) abnormemente e permanentemente dilatati situati nello spessore del derma papillare e reticolare della cute e delle mucose¹⁻³.

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.

11.2.2 Classificazione e nomenclatura

Si riporta la *Classificazione ISSVA 2014*, opportunamente tradotta in italiano, in cui vengono elencate come sottovoci comprese nel capitolo delle malformazioni capillari diverse situazioni sindromiche per la cui trattazione si rimanda al capitolo delle Sindromi Malformative Complesse⁴⁻⁷.

Nella Tabella IV verranno qui considerate soltanto le malformazioni capillari pure.

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

Si possono distinguere due forme principali:

a) *Macula capillare congenita mediale*

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

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

TABELLA IV. — *Malformazioni capillari.*

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

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

— la nuca e la regione occipitale (“Morso della cicogna” o “Stork bite” in inglese): in tale sede tende a persistere nell’età adulta

— Fronte, glabella, palpebre superiori (“Nevo di Unna”, “Bacio dell’angelo” o “Angel Kiss” in inglese)

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

b) *Macula capillare congenita laterale*

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

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

Le macule possono manifestarsi in qualsiasi sede corporea con una predilezione per il viso, dove assumono spesso una distribuzione “a mosaico” o a quadrante, simil-metamerica lungo il territorio di distribuzione delle tre branche trigeminali (V1-V2-V3). In tale sede la macula può essere unica o multipla, mono o bilaterale. Possibile l’estensione anche alle superfici mucose.

La distribuzione della MC al capo lungo il territorio V1-V2 può rappresentare la spia di una sindrome di Sturge-Weber in cui si osserva un coinvolgimento leptomeningeo e oculare.

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

11.2.3 Epidemiologia

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

La distribuzione tra i sessi è uguale. Sono potenzialmente ubiquitarie, ma la maggior parte di esse sono riscontrate nell’estremo cefalico (57% in V2) e l’85% sono unilaterali, localizzate a quadrante lungo un dermatomero¹⁻³.

11.2.4 Eziopatogenesi

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

Sono per lo più forme sporadiche ma sono state riportate anche rare forme familiari a trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile⁸.

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 malformazioni capillari^{9,10};

— l’iperpressione di VEGF e del recettore per VEGF, che risultano aumentati nelle malformazioni capillari¹¹;

— in recenti studi è stata identificata una mutazione somatica del gene GNAQ in pazienti affetti da malformazioni capillari e da Sindrome di Sturge-Weber¹² Le malformazioni capillari non sindromiche potrebbero rappresentare il risultato di una mutazione somatica più tardiva nelle cellule endoteliali vascolari, mentre nella sindrome di Sturge-Weber una mutazione più precoce coinvolgerebbe un progenitore precursore di più tessuti e responsabile del quadro sindromico neurocutaneo complessivo;

— varie mutazioni del gene RASA1, già noto per la sua associazione con alcune malformazioni artero-venose, sembrerebbero essere coinvolte anche nella patogenesi di alcune malformazioni capillari. La famiglia dei geni RAS è implicata nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare e nell’organizzazione delle cellule endoteliali¹³.

11.2.5 Presentazione clinica

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

La cute interessata non presenta incremento di calore. Possono raramente simulare un emangioma

infantile durante fase prodromica, dal quale tuttavia sono differenziabili con una semplice osservazione evolutiva in quanto la MC è stabile, mentre l'emangioma infantile presenta una rapida proliferazione. In diagnosi differenziale si deve considerare anche la MAV in fase iniziale.

11.2.6 *Storia naturale*

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

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

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

11.2.7 *Diagnosi*

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

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

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

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

11.2.7.1 ISTOLOGIA

Le MC sono caratterizzate istologicamente dalla presenza di vasi ectasici, tondeggianti, non ramificati, ripieni di emazie e con densità superiore alla norma rispetto al tessuto circostante¹⁴. La parete vasale è sottile essendo costituita da un solo strato di cellule endoteliali piatte e prive di atipie, appoggiate su una membrana basale con intorno occasionali periciti che aumentano di numero andando verso le venule post-capillari^{15, 16}.

Le malformazioni capillari si localizzano per lo più a livello cutaneo, nel derma papillare e reticolare, mentre più raramente si estendono al tessuto sottocutaneo⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. L'area interessata dalla malformazione capillare tende generalmente ad ispessirsi progressivamente con l'aumentare dell'età estendendosi sia verso la superficie sia in profondità¹⁷.

11.2.7.2 ECO-COLOR-DOPPLER

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

L'esame eco-color-Doppler consente innanzitutto di valutare lo spessore del derma e del tessuto sottocutaneo. Permette inoltre di evidenziare la presenza di vene displasiche sottocutanee oppure di identificare micro-shunts artero-venosi indagandone la distribuzione e la portata¹⁸.

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

11.2.7.3 RISONANZA MAGNETICA (RM)

La risonanza magnetica nucleare, con e senza mezzo di contrasto, può essere utile per lo studio delle anomalie associate nelle forme miste o complesse¹⁸.

11.2.7.4 ARTERIOGRAFIA

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

11.2.7.5 ALTRE INDAGINI

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

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

Raccomandazione 11.1.1

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

Classe IIa, Livello di evidenza B

Raccomandazione 11.1.2

L'eco-color-Doppler è indicato come esame di primo livello nella diagnosi differenziale con le malformazioni vascolari complesse capillaro-venoso-linfatiche o capillaro-artero-venose. La Risonanza Magnetica è indicata come esame di secondo livello nei casi dubbi.

Classe IIa, Livello di evidenza B

11.2.8 Trattamento

11.2.8.1 LASERTERAPIA

La laserterapia con laser vascolare è il trattamento di prima scelta nelle malformazioni capillari pure, efficace specialmente per le localizzazioni al viso¹⁹⁻²⁵.

Il trattamento laser delle malformazioni capillari del volto andrebbe preferibilmente iniziato precocemente nell'età infantile per una miglior risposta terapeutica della cute trattata e per un vantaggio di

tipo psicosociale sulla qualità di vita del paziente se precocemente trattato^{26, 27}.

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

Solo una percentuale minore di malformazioni capillari tuttavia svanisce completamente: nella maggior parte dei casi l'intensità cromatica si attenua significativamente di trattamento in trattamento. Sono stati proposti diversi metodi nel tentativo di poter prevedere la risposta al trattamento laser, in relazione al colore della pelle, alla profondità ed al calibro dei vasi capillari intradermici, come ad esempio la Spettrofotometria, la Video-capillaroscopia e l'impiego di Ultrasoni ad alta frequenza. È stato così dimostrato che le aree cutanee con una minor risposta al trattamento laser sono caratterizzate da maggior spessore di derma, ridotta innervazione, maggior densità di vasi capillari e maggior calibro medio degli stessi³¹⁻³⁴.

11.2.8.2 SCLEROTERAPIA

La scleroterapia non è indicata nelle MC pure. Nella maggior parte dei casi le malformazioni capil-

laro-venose possono giovare di una terapia combinata, associando la scleroterapia delle vene di scarico o delle teleangectasie alla laserterapia del letto capillare malformato.

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

Raccomandazione 11.1.3

La laserterapia con laser vascolare è indicata come metodica di prima scelta nelle malformazioni capillari pure, specialmente per le localizzazioni al viso.

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

Classe IIa, Livello di evidenza B

11.2.8.3 CHIRURGIA

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

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

— nella correzione dell'ipertrofia cutaneo-mucosa e ossea del massiccio facciale associata alla presenza della malformazione capillare cutanea: in particolare interventi di riduzione dell'ipertrofia labiale o osteo-mandibolare;

— nelle MC ipertrofiche dell'adulto, soprattutto in presenza di vegetazioni polipoidi peduncolate, in quanto può dare risultati soddisfacenti laddove la laserterapia risulta inefficace a causa della marcata ipertrofia cutanea;

— l'asportazione chirurgica degli angiocheratomi è indicata solo in casi selezionati, in particolare nelle forme ipertrofiche localizzate asportabili radicalmente, in quanto le ferite chirurgiche dopo asportazioni parziali sono soggette ad un alto rischio di

deiscenza nel postoperatorio e ad un alto tasso di recidive locali.

La tecnica chirurgica si può avvalere dell'impiego di *skin expanders* o di lembi rotazionali a scopo ricostruttivo³⁵⁻³⁸:

Raccomandazione 11.1.4

La chirurgia è indicata in casi selezionati quali 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, in caso di angiocheratomi ipertrofici asportabili radicalmente.

Classe IIa, Livello di evidenza C

Bibliografia

- Mulliken JB, Young A. (Eds.). *Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations*. Philadelphia: Saunders, 2013. p. 508-11.
- Waner M, Suen JY. (Eds.). *Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck*. New York: Wiley-Liss, 1999. p. 52-60.
- Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Capillary Malformations-Chapter III.A in Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*. Cambridge University Press, 2007.
- Kristen P. Hook: Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period *Seminars in Perinatology*. 2013;37:40-8.
- Sillard L, Léauté-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, Viseux V, Barbarot S, Vabres P *et al*. Medial fronto-facial capillary malformations. *J Pediatr* 2011;158:836-41.
- Juerm AM, Zoey R, Glick, Beth A. Drolet, Ilona J. Frieden: Nevus simplex: A reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations *JAAD*, 2010; 63: 805-14.
- Rudolf Haple: What is a capillary malformation? *JAAD*, 2008;59: 1077-9.
- Breugem CC, ALders M, Salieb-Beugelaar GB *et al*. A locus for the hereditary capillary malformations mapped on chromosome 5q. *Hum Genet* 2002.110:343-7.
- Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:419-22.
- Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Zelickson BD. Confocal microscopy study of nerves and blood vessels in untreated and treated port wine stains: preliminary observations. *Dermatol Surg* 2004;30:892-7.
- Vural E, Ramakrishnan J, Cetin N, Buckmiller L, Suen JY, Fan CY. The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in port-wine stains. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:560.
- Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B *et al*. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013;368:1971.
- Hershkovitz D, Bercovich D, Sprecher E, Lapidot M. RASA1 mutations may cause hereditary capillary malformations without arteriovenous malformations. *Br J Dermatol*. 2008;158:1035-40.
- Lee SJ, Kim HY, Kim BS, Kim do W, Chung HY, Lee JM *et al*. Capillary malformation of port-wine stain: differentiation from early arteriovenous malformation by histopathological clues. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:523-8
- Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden E. Vascular malformations-Part I- *J Am Acad Dermatol* 2007;56:353-70.

16. Elder DE. Lever's histopathology of the skin X Ed- 2009 Wolters Kluwer Lipincott Williams & Wilkins.
17. Redondo PI, Aguado L, Martínez-Cuesta A Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:893-906
18. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29:879-93.
19. Sommer S, Sheehan-Dare RA. Pulsed dye laser treatment of port-wine stains in pigmented skin. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:667-71.
20. Garrett AB, Shieh S. Treatment of vascular lesions in pigmented skin with the pulsed dye laser. *J Cutan Med Surg* 2000;4:36-9.
21. Dover JS, Arndt KA. New approaches to the treatment of vascular lesions. *Lasers Surg Med* 2000;26:158-63.
22. Kono T, Groff WF, Sakurai H. Treatment of port wine stains with the pulse dye laser. *Ann Plast Surg* 2006;56:460-3.
23. Jasim ZF, Handley JM. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:677-82.
24. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. *Laser Med Sci* 2002;17:9-12.
25. Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Arch Dis Child* 2003;88:372-4.
26. Troilius A1, Wrangsjö B, Ljunggren B. Patients with port-wine stains and their psychosocial reactions after photothermolytic treatment. *Dermatol Surg* 2000;26:190-6.
27. Hansen K, Kreiter CD, Rosenbaum M, Whitaker DC, Arpey CJ. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed dye laser therapy for patients with port wine stains. *Dermatol Surg* 2003;29:49-55.
28. Borges da Costa J1, Boixeda P, Moreno C, Santiago J. Treatment of resistant port-wine stains with a pulsed dual wavelength 595 and 1064 nm laser: a histochemical evaluation of the vessel wall destruction and selectivity. *Photomed Laser Surg* 2009;27:599-605.
29. Alster TS1, Tanzi EL. Combined 595-nm and 1,064-nm laser irradiation of recalcitrant and hypertrophic port-wine stains in children and adults. *Dermatol Surg*. 2009;35:914-8; discussion 918-9.
30. McGill DJ1, MacLaren W, Mackay IR. A direct comparison of pulsed dye, alexandrite, KTP and Nd:YAG lasers and IPL in patients with previously treated capillary malformations. *Lasers Surg Med* 2008;40:390-8.
31. Woo WK1, Jasim ZF, Handley JM. Evaluating the efficacy of treatment of resistant port-wine stains with variable-pulse 595-nm pulsed dye and 532-nm Nd:YAG lasers. *Dermatol Surg* 2004;30:158-62; discussion 162
32. Eubanks LE, McBurney EI. Videomicroscopy of port-wine stains: correlation of location and depth of lesion. *J Am Dermatol* 2001;44:948-51.
33. Nagore E, Requena C, Servila A, Coll J, Costa D, Botella-Estrada R et al. Thickness of healthy and affected skin of children with port wine stains: potential repercussions on response to pulsed dye laser treatment. *Dermatol Surg* 2004;30:1457-61.
34. Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Zelikson BD. Confocal microscopy study of nerves and blood vessels in untreated and treated port wine stains: preliminary observations. *Dermatol Surg* 2004;30:892-7.
35. Kim Y1, Oh SJ, Lee J, Yang J, Koh SH, Jung SW. Surgical treatment of dermatomal capillary malformations in the adult face. *Arch Plast Surg* 2012;39:126-9.
36. Enjolras O, Deffrennes D, Borsik M, Diner P, Laurian C. Vascular "tumors" and the rules of their surgical management. *Ann Chir Plast Esthet* 1998;43:455-89.
37. Laurian C, Diner P, Enjolras O, LeMarchand-Venencie F, Herbreteau D, Merland JJ. Surgical treatment of superficial vascular malformations. Indications for tissue expansion. *J Mal Vasc* 1996;21:31-5.
38. Berwald C, Salazard B, Bardot J, Casanova D, Magalon G. Port wine stains or capillary malformations: surgical treatment *Ann Chir Plast Esthet* 2006;51:369-72.

11.3 Malformazioni venose

11.3.1 Definizione

Le malformazioni venose sono anomalie congenite di sviluppo del sistema venoso causate da errori evolutivi in diverse fasi dell'embriogenesi e caratterizzate da alterazioni patologiche e quadri clinici di variabile gravità¹⁻³.

11.3.2 Classificazione

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

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

11.3.2.1 FORME EXTRATRONCOLARI

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

11.3.2.2 FORME TRONCOLARI

Si osservano più raramente. Sono costituite da alterazioni anatomico-funzionali di variabile gravità che interessano gli assi venosi principali e sono

TABELLA V. — *Classificazione ISSVA 2014 delle Malformazioni Venose*

Malformazioni venose comuni
Malformazioni venose cutaneo-mucose familiari
Sindrome di Bean
Malformazioni glomo-venose
Malformazioni cavernose cerebrali
Altre forme

causate da anomalie evolutive delle fasi più avanzate dell'embriogenesi vascolare.

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

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

Raccomandazione 11.1.5

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

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

Classe I, Livello di evidenza B

11.3.3 Epidemiologia

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

11.3.4 Eziologia

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

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

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

11.3.5 Storia naturale

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

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

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

11.3.6 Quadro clinico

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

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

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

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

Le malformazioni venose extra-troncolari a localizzazione superficiale sono clinicamente molto evidenti e si presentano tipicamente come tumefazioni di colorito bluastrò o violaceo, di consistenza molle-elastica, non pulsanti, espansibili e collassabili alla compressione. Le forme profonde sono poco evidenti e molto difficili da diagnosticare a un semplice esame obiettivo: i segni clinici più frequenti in questi casi sono la tumefazione e il dolore locale. Le forme di tipo infiltrante possono causare segni e sintomi di compressione delle strutture anatomiche circostanti (nervose, muscolo-tendinee, osteo-articolari, viscerali).

Nelle malformazioni venose extra-troncolari è spesso presente una coagulopatia (40% dei casi),

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

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

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

In alcuni casi, soprattutto nelle localizzazioni agli arti, è possibile osservare quadri di angio-osteopertrofia o di angio-osteo-ipotrofia regionale, causati da anomalie della vascolarizzazione ossea che alterano lo sviluppo scheletrico. Queste lesioni definiscono la cosiddetta "vascular bone syndrome" e si manifestano tipicamente con una dismetria delle estremità¹³.

Nelle forme troncolari si registra un'incidenza significativamente elevata di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare¹⁴.

Raccomandazione 11.1.6

L'esame clinico è indicato nella diagnosi delle malformazioni venose e deve includere una valutazione completa (ispezione, palpazione, ascoltazione) del distretto anatomico interessato e dell'intero sistema circolatorio.

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

Classe IIa, Livello di evidenza B

Raccomandazione 11.1.7

Nelle malformazioni venose è indicato uno screening coagulativo completo che includa il dosaggio del D-dimero per valutare il rischio trombotico e la presenza di coagulazione intravascolare localizzata.

Classe IIb, Livello di evidenza C

11.3.7 Diagnosi

11.3.7.1 ECO-COLOR-DOPPLER

L'eco-color-Doppler rappresenta l'esame di scelta per una valutazione non invasiva di primo livello delle malformazioni venose. Esso fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione¹⁵.

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

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

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

Raccomandazione 11.1.8

L'eco-color-Doppler è indicato come esame diagnostico non invasivo di primo livello in tutti i pazienti affetti da una malformazione venosa.

Classe IIa, Livello di evidenza B

11.3.7.2 RX STANDARD

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

11.3.7.3 RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica consente di confermare la tipologia di una malformazione venosa, di valutare l'estensione e l'infiltrazione dei tessuti nelle forme extratroncolari, di evidenziare i circoli venosi di drenaggio¹⁶.

I vasi venosi displasici si presentano tipicamente come aree lacunari iso-ipointense nella sequenze T1 pesate e iperintense nelle sequenze T2 pesate e dopo soppressione del segnale del tessuto adiposo. Dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto parama-

gnetico si osserva un caratteristico *enhancement* con eventuale presenza di livelli fluido-fluido nelle ectasie con ristagno di flusso. Le calcificazioni edoluminali appaiono come aree focali ipointense.

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

Raccomandazione 11.1.9

La risonanza magnetica è indicata per la valutazione pre-operatoria dell'estensione e dei rapporti anatomici delle malformazioni venose extra-troncolari.

Classe IIa, Livello di evidenza B

11.3.7.4 TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

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

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

Raccomandazione 11.1.10

La tomografia computerizzata con mezzo di contrasto è indicata

- a) **nella valutazione pre-operatoria dell'anatomia delle malformazioni venose troncolari;**
- b) **nelle malformazioni venose cranio-facciali per la ricerca di eventuali vene di drenaggio con comunicazioni extra-intracraniche.**

Classe IIa, Livello di evidenza B

11.3.7.5 ANGIOSCINTIGRAFIA

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

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

11.3.7.6 FLEBOGRAFIA

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

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

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

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

Raccomandazione 11.1.11

La flebografia va riservata allo studio pre-operatorio di malformazioni venose complesse o al monitoraggio intra-operatorio dei trattamenti di scleroembolizzazione.

Classe IIa, Livello di evidenza B

L'arteriografia non è di alcuna utilità e va pertanto evitata.

Classe III, Livello di evidenza B

11.3.7.7 ESAMI ENDOSCOPICI

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

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

Raccomandazione 11.1.12

Prima di procedere al trattamento di una malformazione venosa cervicale con potenziale inte-

ressamento delle vie aeree, è indicato eseguire un esame laringoscopico.

Nelle malformazioni venose del distretto pelvico si raccomanda l'esecuzione di un esame rettoscopico.

Classe IIa, Livello di evidenza C

11.3.7.8 CONSULTI SPECIALISTICI

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

11.3.7.9 ISTOLOGIA

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

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

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

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

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

11.3.8 *Trattamento conservativo*

11.3.8.1 ELASTOCOMPRESSIONE

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

11.3.8.2 MEDICAZIONI LOCALI

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

11.3.8.3 FISIOTERAPIA

Trattamenti fisioterapici possono essere di ausilio in casi selezionati.

Il linfodrenaggio manuale trova indicazione nelle malformazioni combinate emolinfatice.

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

11.3.8.4 PSICOTERAPIA

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

11.3.8.5 TERAPIA FARMACOLOGICA

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

Raccomandazione 11.1.13

Il trattamento con dosi profilattiche di eparina frazionata è indicato in tutti i pazienti con malformazioni venose che evidenziano notevole estensione, presenza di vene embrionarie, segni clinici di coagulazione intravascolare localizzata o di grave stasi venosa, alterazioni trombofiliche.

11.3.9 Fisioterapia

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

11.3.9.1 SCLEROEMBOLIZZAZIONE

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

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

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

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

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

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

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

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

meglio se sotto controllo ecografico ³³⁻³⁵. Trovano indicazione specialmente nelle malformazioni venose a localizzazione superficiale, cutanea o mucosa.

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

11.3.9.2 LASERTERAPIA

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

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

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

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

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

11.3.9.3 CHIRURGIA NON VASCOLARE

Si tratta di interventi di chirurgia ortopedica o di chirurgia plastica finalizzati alla correzione delle anomalie scheletriche o cosmetiche che costitui-

scono effetti secondari di una malformazione venosa³⁸. Talora vengono praticati simultaneamente agli interventi vascolari in un'unica sessione.

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

11.3.9.4 CHIRURGIA VASCOLARE

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

11.3.9.5 CHIRURGIA ABLATIVA

L'exeresi chirurgica, sia come procedura isolata che combinata con la scleroterapia, costituisce la metodica più efficace di trattamento delle malformazioni venose extra-troncolari in tutti i casi in cui è possibile asportare la lesione in maniera radicale³⁹. L'indicazione principale è rappresentata dalle malformazioni focali e circoscritte, sia nelle localizzazioni superficiali cutaneo-mucose che nelle forme sottofasciali coinvolgenti un singolo ventre muscolare o nelle forme intraarticolari, in particolare del ginocchio.

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

L'asportazione chirurgica rappresenta il *gold standard* nel trattamento delle malformazioni venose troncolari con persistenza di vene embrionarie, come la vena marginale⁴⁰. Generalmente si esegue un'asportazione plurisegmentaria mediante microincisioni cutanee multiple lungo il decorso della vena anomala. Lo stripping è attuabile ma è gravato da un rischio emorragico elevato.

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

rischio di gangrena flebostatica da perdita del circolo vicariante.

Raccomandazione 11.1.14

L'asportazione chirurgica delle vene embrionarie va eseguita il più precocemente possibile per prevenire la sindrome osteo-angiodistrofica.

Classe IIa, Livello di evidenza B

Raccomandazione 11.1.15

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

Classe III, Livello di evidenza B

11.3.8.7 CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA

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

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

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

Vari interventi di valvuloplastica interna o esterna sono stati descritti per il trattamento delle ipoplasie valvolari. La trasposizione di segmenti venosi valvolati o l'impianto percutaneo di protesi valvolari sono state proposte per la correzione delle agenesie valvolari⁴¹.

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

Raccomandazione 11.1.16

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

La scelta della strategia terapeutica dev'essere basata su un approccio multidisciplinare e su

un'accurata valutazione complessiva del singolo caso clinico.

Classe IIb, Livello di evidenza C

Bibliografia

- Lee BB, Baumgartner I, Berlien P *et al.* Guideline diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP) Int Angiol 2014 [Epub ahead of print].
- Lee BB Current concept of venous malformation (VM) Phlebology 2003; 43:197-203.
- Bastide G, Lefebvre D. Anatomy and organogenesis and vascular malformations In: Belov S, Loose DA, Weber J, editors. Vascular Malformations. Reinbek: Einhorn-Press Verlag GmbH; 1989:20-2.
- Belov St. Classification of congenital vascular defects Int Angiol 1990; 9:141-6.
- Lee BB, Laredo J, Lee TS *et al* Terminology and classification of congenital vascular malformations Phlebology 2007;22:249 -52.
- Belov S Congenital agenesis of the deep veins of the lower extremity: surgical treatment J Cardiovasc Surg 1972;13:594.
- Zamboni P, Cossu A, Carpanese L *et al.* The so called venous aneurysms Phlebology 1990; 5:45-50.
- Vollmar JF, Voss E. Vena marginalis lateralis persistens Vasa 1979;8:192.
- Tasnadi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations Semin Vasc Surg 1993;6:200-3.
- Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations Matrix Biol 2001;20:327-35.
- Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A *et al.* Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients Arch Dermatol 2008;144:861-7.
- Domp Martin A, Acher A, Thibon P *et al.* Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. Arch Dermatol 2008;144:873-7.
- Mattassi R, Vaghi M. Vascular bone syndrome-angio-osteodystrophy: Current Concept Phlebology 2007;22:287-90.
- Huiras EE, Barnes CJ, Eichenfield LF *et al* Pulmonary thromboembolism associated with Klippel-Trenaunay syndrome Pediatrics 2005;116:596-600.
- Lee BB, Mattassi R, Choe YH *et al.* Critical Role of Duplex Ultrasonography for the Advanced Management of a Venous Malformation (VM) Phlebology 2005;20:28-37.
- Kern S, Niemeyer C, Darge K *et al.* Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations Acta Radiol 2000; 41:453-7.
- Lidsky M, Spritzer C, Shortell C The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations J Vasc Surg 2012;56:757-64.
- Elsayes KM, Menias CO, Dillman JR, Platt JF, Willatt JM, Heiken JP. Vascular malformation and hemangiomatosis syndromes: spectrum of imaging manifestations. Am J Roentgenol 2008;190:1291-9.
- 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;23:355-67.
- Stillo F, Falappa PG, Conti G *et al.* Venous malformations. Progresses in diagnostics and therapy. Flebologia 1996;7:127-35.
- Gupta A, Kozakewich H Histopathology of vascular anomalies. Clin Plast Surg 2011 Jan;38:31-44.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW *et al.* WHO classification of tumors of soft tissue and bone (4th edition 2013).
- Ironside JW, Moss TH, Louis DN *et al.* Diagnostic pathology of nervous system tumours Churchill Livingstone 2002.
- Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G *et al.* Vascular lesions of bone in children, adolescent, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification Virchows Arch 2009;454:161-79.
- Miettinen M Immunohistochemistry of soft tissue tumours, review with emphasis on 10 markers Histopathology 2014;64:101-18.
- Al Dhaybi R, Powell J, Mc Cuaig C *et al.* Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases J Am Acad Dermatol 2010;63:1052-7.
- North PE, Waner M, Mizeracki A *et al.* GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol 2000;31:11-22.
- Domp Martin A, Acher A, Thibon P *et al* Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations Arch. Dermatol. 2008; 144: 873-7.
- Lee BB, Do YS, Byun HS, Choo IW, Kim DI, Huh SH Advanced management of venous malformation with ethanol sclerotherapy: mid-term results J Vasc Surg 2003; 37(3):533-8
- Lee BB, Kim DI, Huh S *et al.* New experiences with absolute ethanol sclerotherapy in the management of a complex form of congenital venous malformation J Vasc Surg 2001;33:764-72.
- Domp Martin A, Blaizot X, Théron J, Hammer F, Chene Y *et al* Radio-opaque ethylcellulose-ethanol is a safe and efficient sclerosing agent for venous malformations Eur Radiol 2011;21:2647-56.
- Schumacher M, Dupuy P, Bartoli JM *et al.* Treatment of venous malformations: first experience with a new sclerosing agent, a multicenter study Eur J Radiol 2011;80:366-72.
- Blaise S, Charavin-Cocuzza M, Riom H *et al.* Treatment of low-flow vascular malformations by ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol foam: 24 cases and literature review Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:412-7.
- Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H *et al.* Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations J Vasc Surg 2008;47:578-84.
- Cavezzi A, Parsi K Complications of Foam Sclerotherapy Phlebology 2012;27:46-51.
- Scherer K, Waner M. Nd:YAG lasers 1.064 nm in the treatment of venous malformations of the face and neck: challenges and benefits Lasers Med Sci 2007;22:119-26.
- Sidhu MK, Perkins JA, Shaw DW *et al.* Ultrasound-guided endovenous diode laser in the treatment of congenital venous malformations: preliminary experience J Vasc Interv Radiol 2005; 16:879-84.
- Belov St, Loose DA. Surgical treatment of congenital vascular defects Int Angiol 1990;9:175-82.
- Roh YN, Do YS, Park KB *et al.* The results of surgical treatment for patients with venous malformations Ann Vasc Surg 2012;26:665-73.
- Mattassi R, Vaghi M Management of marginal vein: current issues Phlebology 2007;22:283-6.
- Perrin M Surgery for deep venous reflux in the lower limb J Mal Vasc 2004;29:73-87.
- Raju S, Neglén P. Stents for chronic venous insufficiency: why, where, how and when J Miss State Med Assoc 2008;49:199-205.

11.4 Malformazioni artero-venose

11.4.1 Definizione e classificazione

Le malformazioni artero-venose o MAV (AVMs nella dizione inglese) sono definibili *comunicazioni anomale tra vasi arteriosi e venosi, connessi tra loro*

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

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

11.4.2 Epidemiologia

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

11.4.3 Eziopatogenesi

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

TABELLA VI. — MAV Stadiazione sec. Shobinger (1977)

Stadio I	Impatto estetico
Stadio II	Impatto funzionale
Stadio III	Emorragia/Ulcerazione
Stadio IV	Scompenso cardiaco

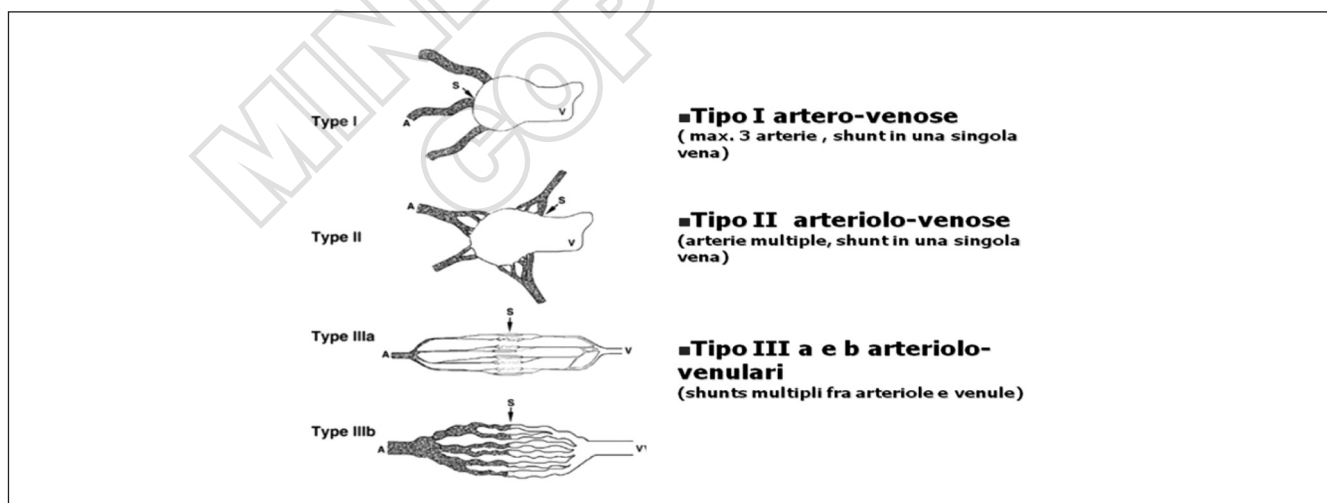


Figura 1. — Classificazione angiografica del "nido" (Cho *et al.* 2006).

re sporadico (Sindrome di Parkes Weber) da alcuni anni si riconosce una mutazione del gene RASA1⁵.

11.4.4 Fisiopatologia

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

11.4.5 Quadro clinico

Tipicamente una MAV si presenta come massa calda, iperemica, animata da pulsazione abnorme e/o da fremiti, con possibile evoluzione caratterizzata da rigonfiamento ed ipertrofia dei tessuti coinvolti, segmenti ossei compresi. L'ipertrofia può manifestarsi, al pari di malformazioni venose e malformazioni complesse e sindromiche, con allungamento di un arto con conseguente discrepanza fra i due arti. In caso di MAV localizzate all'arto inferiore una particolare manifestazione cutanea nota come *acroangiodermatite* (o *Pseudokaposi sarcoma*) può evidenziarsi sotto forma di papule e/o lesioni discromiche violaceo/purpuree⁶.

In età pediatrica una MAV può inizialmente palesarsi solo come lesione cutanea piana, di colore roseo o purpureo facilmente confondibile con una malformazione capillare (PWS)⁷.

L'evoluzione clinica delle MAV è accelerata da eventi traumatici o biologici (pubertà, gravidanza) ed inoltre dalla assunzione di estro-progestinici.

11.4.6 Diagnosi

La diagnostica strumentale e quella per immagini delle MAV includono:

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

Opzionali sono considerate altre metodiche diagnostiche:

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

11.4.6.1 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.

11.4.6.2 ULTRASONOGRAFIA DOPPLER

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

11.4.6.3 RISONANZA MAGNETICA

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

11.4.6.4 ANGIO-TC

Il nido della MAV, l'anatomia, la distribuzione dei vasi afferenti ed efferenti e soprattutto l'eventuale interessamento osseo sono meglio indagabili con metodiche di Angio-TC, specie se implementate con la elaborazione 3D¹². L'indicazione all'Angio-TC con apparecchiature ad alta risoluzione (64-slice) deve essere posta con estrema prudenza nelle donne in età fertile e in età pediatrica per il rischio non trascurabile per esposizione alle radiazioni.

11.4.6.5 SCINTIGRAFIA

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

11.4.6.6 ARTERIOGRAFIA

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

11.4.6.7 ISTOLOGIA

La diagnostica differenziale istologica tra le malformazioni capillari (MC) e le potenziali MAV in età pediatrica può essere problematica. Alcuni Autori hanno proposto dettagli istologici differenziali tra le due entità, quali la densità vascolare, in contenuto intraluminale di globuli rossi, la differente lunghezza e disposizione dei vasi e lo spessore delle pareti vascolari. Inoltre, il WT1, anticorpo presente nei tumori di Wilms, d'ausilio diagnostico in quanto espresso nei tumori vascolari, ma negativo nella maggior parte delle malformazioni vascolari¹⁵ può essere ritrovato, invece, nelle MAV¹⁶.

Raccomandazione 11.1.17

Il Doppler CW e l'eco-color-Doppler sono indicati come indagini di primo livello nella diagnosi di Malformazione Artero Venosa.

Classe IIa, Livello di evidenza B

La Risonanza Magnetica è indicata come indagine di secondo livello casi dubbi.

Classe IIa, Livello di evidenza C

La RM e/o TC sono indicate in prospettiva di trattamento.

Classe IIa, Livello di evidenza C

L'angiografia diagnostica è indicata solo in casi estremi di particolare complessità.

Classe IIb, Livello di evidenza C

11.4.7 Trattamento

Il trattamento delle malformazioni a-v, rispetto agli altri tipi di malformazioni vascolari, viene considerato particolarmente difficile e controverso per indicazioni, timing, modalità, a causa delle frequenti recidive e per il rischio elevato di peggioramento delle condizioni cliniche in caso di procedure incomplete¹⁷⁻¹⁹. L'indicazione al trattamento è perentoria nello stadio 3 e 4 della classificazione di Schobinger, ma può essere estesa anche ai casi di dimorfismo più accentuato.

Raccomandazione 11.1.18

Per le forme di MAV extratronicolari (di gran lunga le più frequenti) l'obiettivo del trattamento è l'esclu-

sione del "nido" che può essere ottenuta con procedure di embolizzazione, chirurgiche o combinate.

Classe I, Livello di evidenza B

– La semplice occlusione o legatura dei vasi afferenti ed efferenti alla MAV è impropria e deve essere evitata.

Classe III, Livello di evidenza C

11.4.7.1 CHIRURGIA

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

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

11.4.7.2 EMBOLIZZAZIONE

Le procedure endovascolari di embolizzazione transarteriosa e/o percutanea si sono affermate quale trattamento alternativo, complementare o preparatorio alla chirurgia. Vengono considerate la I scelta per le MAV estese o chirurgicamente inaccessibili. Pur con le stesse riserve espresse in merito alla chirurgia, riguardo gli effetti peggiorativi in caso di risultati parziali, l'embolizzazione è ammessa anche come terapia palliativa allo scopo di stabilizzare o rallentare la progressione dei sintomi. Le migliori possibilità di successo con il trattamento endovascolare si hanno nelle MAV di tipo I e II (arteriovenose e arteriolovenose) e minori con le forme tipo III (arteriolovenulari) della classificazione di Cho².

I principali materiali di embolizzazione attualmente in uso sono:

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

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

Le spirali (coils) vengono utilizzate ormai raramente in quanto, come si è detto, chiudendo i vasi afferenti si ottiene un beneficio solo transitorio a causa del reclutamento di nuovi vasi. Il loro uso viene invece proposto per la chiusura dei vasi efferenti sul versante venoso delle MAV di tipo II (arteriolo-venose) specie nelle embolizzazioni con etanolo²⁰.

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

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

L'etanolo, infine, sotto forma di alcool assoluto, è ormai da molti anni considerato l'agente embolizzante più efficace per la sua capacità di distruzione dell'endotelio (l'incompleta distruzione comporta *neoangiogenesi*, responsabile delle recidive). I rischi nell'uso dell'etanolo sono legati alla sua neurotossicità (in caso di contiguità della MAV con un nervo periferico), alla possibilità di produrre necrosi cutanee e al rischio di sviluppo di ipertensione polmonare. Questa ultima può essere minimizzata sia rispettando il volume massimo iniettato (1 ml/kg), sia mediante il frazionamento dei boli (max. 0,14 ml/etanolo/Kg ogni 10')^{23, 24}. Il rapido drenaggio dell'etanolo iniettato viene contrastato a) con la compressione manuale delle vene efferenti, b) riducendo il flusso anterogrado con catetere a palloncino, c) con l'occlusione delle vie di scarico mediante coils o tourniquet pneumatico. In caso di MAV superficiali (specie quelle di tipo III, arterio-

lovenulari) può essere indicata l'iniezione percutanea nel nido.

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

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

Raccomandazione 11.1.19

È indicato che radiologo interventista e chirurgo condividano non solo la scelta della migliore strategia terapeutica, ma anche la procedura e soprattutto l'outcome ed il follow-up di ogni singolo paziente trattato.

Classe I, Livello di evidenza C

Bibliografia

1. Soft-tissue arteriovenous malformations. Clin Nucl Med 1999;24:232-4.
2. Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, Kokta V. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. J Am Acad Dermatol 2010;63:1052-7.
3. Trindade F, Tellechea O, Torrelo A, Requena L, Colmenero I. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. Am J Dermatopathol 2011;33:569-72.
4. Lee BB, Villavicencio L. General considerations. Congenital vascular malformations. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. Rutherford's vascular surgery. Seventh edition. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2010. p. 1046-64.
5. Malan E. Vascular Malformations (Angiodysplasias). Milano; Carlo Erba Foundation: 1974.
6. Vercellio G, Baraldini V. Fistole artero-venose. In: Dionigi R. Chirurgia basi teoriche e chirurgia generale. Milano: Elsevier-Masson; 2006. p. 1017-22.
7. Jackson JE, Mansfield AO, Allison DJ. Treatment of high-flow vascular malformations aided by flow occlusion techniques. Cardiovasc Intervent Radiol 1996;19:323-8.
8. Velat GJ, Reavey-Cantwell JF, Siström C, Smullen D, Fautheree GL, Whiting J. Comparison of N-butyl cyanoacrylate and onyx for the embolization of intracranial arteriovenous malformations: analysis of fluoroscopy and procedure times. Neurosurgery 2008;63(1 Suppl 1):ONS73-8; discussion ONS78-80.
9. 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.
10. Yakes WF, Pevsner P, Reed M, Donohue HJ, Ghaed N. Serial embolizations of an extremity AVM with alcohol via direct puncture. AJR 1986;146:1038-44.

11. Shin BS, Do YS, Lee BB, Kim DI, Chung IS, Cho HS. Multistage ethanol sclerotherapy of soft-tissue arteriovenous. Diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *Int Angiol* 2009;28:434-51.
12. Cho SK, Do YS, Shin SW, Choo SW, Choo IW. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther* 2006;13:527-38.
13. Shobinger RA. *Periphere Angiodysplasien*. Bern: Hans Huber; 1977.
14. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001;124:1900-26.
15. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Gen* 2003;73:1240-9.
16. Bluefarb SM, Adams LA. Arteriovenous malformation with angiodermatitis. Stasis dermatitis simulating Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1967; 96:176-81.
17. 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.
18. Lee BB, Mattassi R, Choe YH, Vaghi M, Ahn JM, Kim DI. Critical role of duplex ultrasonography for the advanced management of a venous malformation (VM). *Phlebology* 2005;20:28-37.
19. 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.
20. Duran M, Schoenberg S, Yuh W, Knopp M, van Kaick G, Essig M. Cerebral arteriovenous malformations: morphologic evaluation by ultrashort 3D gadolinium-enhanced MR angiography. *Eur Radiol* 2002;12:2957-64.
21. 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.
22. Napoli A, Fleischmann D, Chan FP, Catalano C, Hellinger JC, Pansariello R. Computed tomography angiography: state-of-the-art imaging using multidetector row technology. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(Suppl 1):S32-45.
23. 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.
24. Fukuda Y, Murata Y, Umehara I, Yamashita T, Ono C, Iwai T. Perfusion and blood pool scintigraphy for diagnosing malformations: effect on pulmonary arterial pressure. *Radiology* 2005;235:1072-7.
25. Götze CJ, Secknus MA, Strauss HJ, Lauer B, Ohlow MA. High-output congestive heart failure due to congenital iliac arteriovenous fistula. *Herz* 2006;31:793-7.
26. Berlien HP, Waldschmidt J, Mueller G. Laser treatment of cutaneous and deep vessel anomalies. In: Waidele W (ed) *laser Optoelectronics in medicine*. Berlin-Heidelberg-New York; Springer Verlag: 1988. p.526-8.