



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Emangiomi Infantili: utilizzo del propranololo sistemico e valutazione dei risultati a distanza

Facoltà di Medicina e Odontoiatria

Dipartimento di Scienze odontostomatologiche e maxillo facciali

Dottorato di Ricerca in TECNOLOGIE INNOVATIVE NELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO, DELLA CUTE E DEL DISTRETTO ORO-CRANIO-FACCIALE - 38° ciclo

Federica Marraffa
Matricola 1474141

Relatore
Prof. Giovanni Pellacani

Correlatore
Prof.ssa Sandra Giustini

A.A. 2024-2025

INDICE

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	5
CLASSIFICAZIONE DELLE ANOMALIE VASCOLARI	6
EMANGIOMI INFANTILI	11
Introduzione	11
Epidemiologia.....	11
Classificazione	15
Storia naturale.....	16
Eziopatogenesi.....	20
Quadro clinico	36
Quadri sindromici associati.....	39
Diagnosi	48
Diagnosi differenziale	55
Complicanze	61
Trattamento	66
PROPRANOLOLO	76
Strumenti e scores di valutazione clinica degli EI	76
Generalità sui farmaci beta-bloccanti.....	76
Determina AIFA n° 426 del 17/03/2016	78
OBIETTIVI	84
MATERIALI E METODI	85
RISULTATI	93
DISCUSSIONE	109
CONCLUSIONI	113
BIBLIOGRAFIA	114

ABSTRACT

Introduzione

Gli Emangiomi Infantili (EI) rappresentano i tumori vascolari benigni più frequenti in età pediatrica. La gestione terapeutica è particolarmente complessa nei casi localizzati in sedi critiche o con decorso complicato. Il propranololo sistemico, approvato come terapia di prima linea (AIFA 2016), ha rivoluzionato il trattamento degli EI. Tuttavia, la valutazione a lungo termine dell'efficacia e la prevenzione delle recidive rappresentano ancora una sfida clinica.

Obiettivo dello studio

Valutare l'efficacia clinica e strumentale a lungo termine del trattamento con propranololo sistemico in una coorte di pazienti pediatrici affetti da EI. In particolare, si è analizzata l'evoluzione clinica, la risposta ecografica e il ruolo dell'*Optical Coherence Tomography* (OCT) cutaneo come potenziale strumento predittivo di recidiva.

Materiali e Metodi

Studio osservazionale longitudinale condotto presso il Centro Anomalie Vascolari del Policlinico Umberto I di Roma. Sono stati inclusi 20 pazienti pediatrici con EI in fase proliferativa, trattati con propranololo per 9–15 mesi e seguiti per un periodo massimo di 4 anni. La valutazione comprendeva esame obiettivo, ecografie, score statici (HAS, HSS) e score dinamici. Otto pazienti sono stati analizzati con OCT per quantificare la densità vascolare residua a due profondità (300 µm e 500 µm).

Risultati

Il trattamento con propranololo ha mostrato un'alta efficacia: il 95% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa, con regressione della lesione e assenza di recidiva clinica a lungo termine. L'unico caso di risposta parziale ha beneficiato comunque di un miglioramento tale da consentire una chirurgia risolutiva in condizioni ottimali. L'OCT ha evidenziato una significativa correlazione tra densità vascolare residua e persistenza clinica della lesione. L'analisi statistica (ANOVA, test di Kruskal-Wallis e confronti post-hoc con test di Tukey) ha confermato differenze significative tra i gruppi clinici ($p < 0,05$), sostenendo l'OCT come marcatore strumentale oggettivo.

Conclusioni

Il propranololo sistemico si conferma sicuro, efficace e ben tollerato nel trattamento degli EI, anche nei casi clinici più complessi o con inizio oltre i limiti d'età previsti. L'integrazione dell'OCT cutaneo offre nuove prospettive nel monitoraggio evolutivo degli EI, consentendo una valutazione più precisa della risposta terapeutica e una possibile stratificazione del rischio di recidiva. L'impiego di score dinamici, in combinazione con metodiche di imaging avanzato, promuove un approccio personalizzato, multidisciplinare e orientato al lungo termine nella gestione degli EI.

INTRODUZIONE

Le anomalie vascolari congenite costituiscono un ampio spettro di condizioni che coinvolgono il sistema vascolare, caratterizzate da alterazioni morfo-strutturali e/o funzionali di diversa natura, gravità ed estensione. Possono interessare arterie, vene, capillari o vasi linfatici di qualsiasi distretto anatomico e comprendono emangiomi infantili e malformazioni dei vasi sanguigni.

Queste anomalie rappresentano un importante problema medico-sociale, poiché sono patologie invalidanti che si manifestano durante l'infanzia o l'adolescenza, con il rischio di causare gravi alterazioni funzionali, estetiche e psicologiche.

Nella letteratura umanistica hanno una lunga storia di interpretazioni simboliche. La loro presenza era motivo di ispirazione per riflessioni filosofiche, letterarie e persino mitiche, spaziando da arte e bellezza a destino e carattere e riflettendo le dinamiche tra corpo, identità e società.

In passato erano denominate “voglie”, in quanto si credeva che fossero causate da desideri non soddisfatti della madre durante la gravidanza. Se una donna incinta aveva il desiderio di qualcosa, ma non poteva ottenerla, si riteneva che ciò si manifestasse sul corpo del neonato sotto forma di una macchia.

In alcuni Paesi si crede tutt'oggi che, per prevenire il rischio di un eventuale deturpamento del bambino, la madre debba toccarsi una parte del corpo non esposta alla luce (di solito l'interno coscia o la natica) nel momento in cui avverte il desiderio, poiché questa zona diventerà il punto in cui apparirà la macchia.

Altri miti riguardo l'origine delle “voglie” sostengono che vengano causate da un grande spavento durante la gravidanza.

Secondo il folclore iraniano, le voglie si formano quando una donna in gravidanza tocca una parte del suo corpo durante un'eclissi solare.

La credenza che l'immaginazione materna possa influire sulla formazione del feto, e quindi sulle sue eventuali alterazioni – che vanno dalla comparsa di una semplice “voglia” a vere e proprie mostruosità – ha radici antiche e persiste ancora oggi nelle superstizioni popolari.

Già Giulio Cesare Vanini, nel suo *"De Admirandis Naturae Reginae Deaeque Mortalium Aeanis libri IV"* (Lutetia, 1616), si sofferma sulle voglie dei bambini, considerandole contratte nell'utero materno e originate dalla fantasia della madre.¹

Secondo de la Forge², il colore delle voglie, che varia dal rosa al rosso, trova spiegazione nella particolare disposizione dei pori della pelle del bambino. Questa disposizione sarebbe influenzata dalla stagione in cui la madre ha provato un desiderio intenso o ha avuto un'immaginazione vivida. In quel momento, a seconda della temperatura e della stagione, la cute si troverebbe in una condizione tale da permettere il “passaggio di alcune componenti del sangue e degli umori, intensificando così il colore del marchio sulla pelle”. Un esempio di questo fenomeno sono le voglie di colore rosa, che tendono a diventare rosse nel periodo della fioritura delle rose, indicando che proprio in quel momento si è verificata l'immaginazione materna.

Pensatori come Ambroise Paré e Thomas Browne³ cercarono di confutare queste credenze popolari e di fornire spiegazioni scientifiche a fenomeni che venivano interpretati in chiave superstiziosa.

Tuttavia, il tema delle “voglie” ha continuato a interessare come fenomeno che collega il corpo alla mente e agli stati emotivi, riflettendo la complessità del pensiero umanistico e medico.

La terminologia scientifica utilizzata in passato per descrivere e classificare le anomalie vascolari, con espressioni come “macchia di vino Porto”, “emangioma a ciliegia” ed “emangioma a fragola”,

ha spesso generato confusione. Questa imprecisione ha evidenziato la necessità di adottare una classificazione più chiara e sistematica delle anomalie vascolari.

La classificazione di tali anomalie è stata perfezionata negli ultimi decenni grazie all'utilizzo di nuovi strumenti diagnostici e ad una comprensione della patogenesi molecolare, allo scopo di fornire al clinico uno strumento di migliore interpretazione per il riconoscimento e la corretta gestione.

Le anomalie vascolari sono considerate il risultato di errori nello sviluppo embrionale dei vasi sanguigni, determinati da una complessa interazione di fattori genetici multifattoriali.

Nella maggior parte dei casi, si presentano come condizioni sporadiche, in assenza di familiarità. Tuttavia, sono state identificate forme ereditarie associate a mutazioni genetiche che coinvolgono diversi fattori angiogenetici responsabili della regolazione dello sviluppo vascolare durante l'embriogenesi.^{4,6}

L'incidenza complessiva delle anomalie vascolari nella popolazione non è ancora definita con precisione. Studi su ampi campioni stimano una prevalenza intorno al 4,5% considerando tutte le anomalie vascolari. Per quanto riguarda i tumori vascolari, l'incidenza si aggira intorno al 5%, con particolare riferimento all'emangioma infantile, che rappresenta la forma più comune.⁷⁻⁹

Nonostante molte di queste affezioni siano lievi e possano risolversi in modo spontaneo, in alcuni casi possono comportare problematiche significative, non soltanto dal punto di vista medico ma anche sotto il profilo estetico e psicologico dei pazienti, richiedendo un intervento terapeutico multidisciplinare.

CLASSIFICAZIONE DELLE ANOMALIE VASCOLARI

Nonostante il crescente interesse scientifico di queste patologie, le anomalie vascolari continuano a rappresentare una sfida diagnostica e terapeutica per i clinici, i radiologi interventisti e tutti gli specialisti coinvolti nella loro gestione.¹⁰

Queste anomalie si suddividono principalmente in due categorie: i tumori vascolari, caratterizzati da un'aumentata proliferazione delle cellule endoteliali, e le malformazioni vascolari, correlate a disturbi mesenchimali e angiogenetici.¹¹

Mentre i tumori vascolari possono regredire con l'avanzare dell'età, le malformazioni vascolari tendono ad aumentare di dimensioni e non risolvono spontaneamente.¹²

La complessa classificazione delle anomalie vascolari ha subito un'importante evoluzione nel tempo. Storicamente, la terminologia per definire queste lesioni è stata spesso confusa e disorganizzata.

Termini come "macchia di vino Porto", "emangioma a ciliegia", "emangioma a fragola" e "morso della cicogna" hanno contribuito all'incertezza nella diagnosi e nel trattamento.

Oltre ai problemi di denominazione e nomenclatura, le lesioni vascolari possono manifestarsi in età diverse e in vari organi, e possono richiedere differenti trattamenti in diversi reparti ospedalieri.

Pertanto, è di fondamentale importanza definire un sistema di classificazione universale, allo scopo di garantire un corretto percorso diagnostico e terapeutico, superando tutte le fonti di possibili errori e controversie.¹³

L'anatomista e ostetrico William Hunter, a metà del XVIII secolo, fu tra i primi a descrivere le anomalie vascolari, nel contesto della genesi iatrogena di fistole arterovenose da parte di flebotomi.¹⁴

I primi tentativi di classificazione si basavano sull'aspetto delle lesioni, senza considerare il comportamento biologico sottostante. Termini come "tumori erettili", "naevus maternus" e "stigma metrocelis" venivano applicati senza una chiara delimitazione.

Nel secolo successivo, grazie al contributo dei lavori di Dupuytren, Virchow e Wegner, si iniziarono a delineare descrizioni più dettagliate.

In particolare, la prima classificazione anatomo-patologica fu proposta da Virchow¹⁵ e Wegner,¹⁶ basata sull'aspetto microscopico delle lesioni vascolari che suddivideva le anomalie vascolari in angiomi e linfoangiomi, a loro volta distinti in semplici, cavernosi e racemosi.

Nel 1982, John Mulliken e Julie Glowacki¹⁷ furono i pionieri di una trasformazione volta ad una categorizzazione più strutturata e semplificata proponendo una classificazione basata sulla fisiopatologia delle lesioni, distinguendo per la prima volta sul piano anatomo-patologico due entità principali:

- a. tumori vascolari (emangiomi);
- b. malformazioni vascolari propriamente dette.

Nel loro articolo, Mulliken e Glowacki hanno riportato che i tumori vascolari – allora chiamati emangiomi – mostrano una specifica attività mitotica e un'involuzione finale, elementi distintivi rispetto alle malformazioni vascolari.

Alcuni anni dopo, nel 1988, Stefan Belov¹⁸ propose la classificazione di Amburgo, che perfezionava ulteriormente la distinzione delle malformazioni vascolari in base alla morfologia delle lesioni e dei vasi coinvolti.

Questo sistema venne successivamente modificato nel 1993, al fine di adottare una prospettiva embriologica e di includere i dati di acquisizione scientifica più recente. In base a questo approccio, le malformazioni vascolari venivano ulteriormente distinte tra lesioni extratronicolari, derivanti da un arresto dello sviluppo embrionale precoce, che interessano i vasi periferici, e lesioni tronicolari, che si verificano in una fase più avanzata dello sviluppo fetale, che interessano, invece, gli assi vascolari principali.^{19,20}

Va sottolineato che il termine "extratronicolare" fu introdotto in sostituzione del termine "angioma" che, con riferimento alle malformazioni vascolari, aveva creato confusione con il termine "emangioma", un vero e proprio tumore vascolare.

Nel 1996, l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ha approvato in un workshop a Roma una nuova classificazione che rappresenta l'evoluzione della precedente classificazione di Mulliken e Glowacki del 1982.²¹

La classificazione ISSVA è stata successivamente aggiornata nell'aprile del 2014, in occasione del Convegno internazionale di Melbourne, e revisionata nel 2018 (Tabella 1), permettendo una standardizzazione ancora più dettagliata circa l'approccio diagnostico e terapeutico alle anomalie vascolari.²²

Come la classificazione del 1982, essa suddivide le anomalie vascolari in due principali categorie:

- a. i tumori vascolari, caratterizzati dalla proliferazione delle cellule endoteliali. Questi si suddividono, a loro volta, in tre gruppi in relazione al grado di aggressività neoplastica: benigni, come gli emangiomi infantili, localmente aggressivi o borderline e maligni;
- b. le malformazioni vascolari, che rappresentano anomalie strutturali dei vasi sanguigni senza proliferazione cellulare. Queste alterazioni disembrionogenetiche si suddividono in: semplici, combinate, dei vasi principali e associate ad altre anomalie, come le sindromi di Klippel-Trenaunay e di Sturge-Weber.

Questo sistema ha integrato approfondimenti sulle anomalie vascolari includendo nuove condizioni e sottotipi e un gran numero di geni causativi è stato menzionato. Inoltre, sono state descritte associazioni cliniche come le coagulopatie.²³

Un'ulteriore aggiunta alla classificazione ISSVA è stata l'inclusione dello spettro PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum), un gruppo di condizioni caratterizzate da iperplasia segmentaria

dovuta a mutazioni somatiche attivanti del gene PIK3CA, spesso associate a malformazioni vascolari.

TABELLA 1: Classificazione ISSVA, 2018.

ANOMALIE VASCOLARI
TUMORI VASCOLARI
• BENIGNI
○ Emangioma infantile
○ Emangioma congenito
○ Tufted angioma*
○ Emangioma a cellule fusate
○ Emangioma epitelioidi
○ Granuloma piogenico (emangioma capillare lobulare)
○ Altri
• LOCALMENTE AGGRESSIVI O BORDERLINE
○ Emangioendotelioma kaposiforme*
○ Emangioendotelioma pseudomiogeno
○ Sarcoma di Kaposi
○ Altri
• MALIGNI
○ Angiosarcoma
○ Emangioendotelioma epitelioidi
○ Altri
MALFORMAZIONI VASCOLARI
• SEMPLICI
○ Malformazioni capillari
○ Malformazioni linfatiche
○ Malformazioni venose
○ Malformazioni arterovenose
○ Fistole arterovenose
• COMBinate
○ Malformazioni capillaro-venose
○ Malformazioni capillaro-linfatiche
○ Malformazioni capillaro-arterovenose
○ Malformazioni linfatico-venose
○ Altre combinazioni
• DEI VASI MAGGIORI
• ASSOCIATE AD ALTRE ANOMALIE
○ Sindrome di Klippel-Trenaunay
○ Sindrome di Sturge-Weber
○ Altre anomalie

* Questi tumori possono essere associati a trombocitopenia con ipofibrinogenemia, coagulopatia da consumo e D-dimero elevato (fenomeno di Kasabach-Merritt).

Gli emangiomi infantili (EI) costituiscono la forma più frequente di tumore vascolare, arrivando a rappresentare circa il 90% dei casi. Si manifestano nelle prime settimane di vita e seguono un ciclo di crescita rapida nei primi mesi, seguito da una fase di regressione spontanea nell'infanzia. Si localizzano prevalentemente nella regione testa-collo (70%), seguiti da torace e tronco (25%) e arti (5%).²⁴

L'evidenza immunohistochimica del marcatore del trasportatore del glucosio 1 (marcatore GLUT-1) è caratteristica degli emangiomi infantili e facilita la differenziazione dagli emangiomi congeniti, che non esprimono questa proteina di superficie.²⁵

Gli emangiomi congeniti, invece, completamente sviluppati alla nascita, non presentano una fase proliferativa e si distinguono in:

- Emangioma congenito a rapida involuzione (RICH): regredisce durante i primi mesi di vita.
- Emangioma congenito parzialmente involutivo (PICH): regredisce solo parzialmente con una successiva fase di stabilità, in cui assume caratteristiche NICH-like.
- Emangioma congenito non involutivo (NICH): non regredisce spontaneamente e tende a persistere nel tempo.

È indispensabile la corretta diagnostica differenziale di tali tumori, in quanto gli emangiomi congeniti, a differenza degli emangiomi infantili, non beneficiano della terapia farmacologica con il propranololo.²⁶

Gli emangiomi sono ulteriormente sottoclassificati in base al pattern e alla localizzazione, fino ad includere associazioni sindromiche come la PHACE e la LUMBAR.

Le malformazioni vascolari, caratterizzate da disordine displastico angiogenetico, sono presenti sin dalla nascita. A differenza dei tumori vascolari, non regrediscono spontaneamente e possono aumentare di dimensioni a seguito di stimoli meccanici o ormonali. Possono causare dolore e compromissione funzionale.

Le malformazioni vascolari possono essere composte da un singolo tipo di vaso, componenti vascolari combinate e malformazioni con ulteriori anomalie non vascolari e sono pertanto classificate come "malformazioni vascolari semplici" o "malformazioni vascolari combinate" e "malformazioni vascolari associate ad altre anomalie".

In base al flusso emodinamico, possiamo ulteriormente distinguere le malformazioni vascolari in due sottotipi principali: a basso flusso (capillari, venose e linfatiche) e ad alto flusso (malformazioni e fistole arterovenose), ai quali si aggiungono le forme complesse e/o combinate.

Una corretta diagnosi richiede un'analisi approfondita della morfologia della lesione, della sua estensione, del tipo di vaso coinvolto e delle potenziali complicazioni, che possono interessare diversi organi e sistemi corporei.

La recente pubblicazione della nuova classificazione WHO dei tumori dei tessuti molli e dell'osso del 2020 è stata aperta a clinici esperti, i quali hanno contribuito ulteriormente a sottolineare il valore chiave della diagnosi patologica come razionale per un trattamento adeguato.

Il gruppo di neoplasie che presentano una differenziazione endoteliale è molto eterogeneo sia in termini di architettura vascolare sia di comportamento biologico (Tabella 2).²⁷

Nonostante i progressi nella comprensione delle anomalie vascolari e l'adozione della classificazione ISSVA, persistono difficoltà nella nomenclatura e nella gestione terapeutica di queste patologie. Spesso, diverse entità vengono erroneamente raggruppate sotto il termine generico di "emangioma"; risulta quindi necessario un continuo aggiornamento e una maggiore diffusione di

questa classificazione tra clinici e patologi per migliorare la gestione di queste complesse patologie vascolari.²⁸

TABELLA 2: Classificazione WHO Tumori dei tessuti molli, 2020.

TUMORI VASCOLARI
• BENIGNI
○ Emangioma sinoviale
○ Emangioma intramuscolare
○ Emangioma/malformazione arterovenosa
○ Emangioma venoso
○ Emangioma anastomizzante
○ Emangioma epitelioide
○ Linfangioma e linfangiomatosi
○ Angiomatosi a ciuffo acquisita
• LOCALMENTE AGGRESSIVI
○ Emangioendotelioma kaposiforme
○ Emangioendotelioma retiforme
○ Angioendotelioma intralinfatico papillare (tumore di Dabska)
○ Emangioendotelioma composito
○ Sarcoma di Kaposi
○ Emangioendotelioma pseudomiogeno
• MALIGNI
○ Emangioendotelioma epitelioide
○ Angiosarcoma

EMANGIOMI INFANTILI

Introduzione

Il termine “Emangioma” deriva dal greco Αίμα (sangue), ἀγγεῖον (vaso) e Ὄγκος (massa, tumore).²⁹

Gli Emangiomi Infantili (EI) rappresentano i tumori vascolari benigni più comuni dell'età pediatrica, con una prevalenza stimata intorno al 4,5-5% nei neonati.³⁰

Noti anche come emangiomi capillari infantili, “nevi a fragola” o “angiomi a fragola”, sono distinti da altre anomalie vascolari per il comportamento proliferativo e regressivo.

Il loro significato biologico è stato oggetto di interpretazioni varie nel corso della storia, e la terminologia spesso ambigua ha contribuito a generare confusione diagnostica con altre lesioni vascolari, come angiomi cavernosi, macchie “a vino di porto” (port-wine stains) e “chiazze salmone” (salmon patch).³¹

Nel 1982, Mulliken e Glowacki¹⁷ hanno distinto per la prima volta gli emangiomi infantili dalle malformazioni vascolari congenite, basandosi su peculiari caratteristiche istopatologiche e cliniche. A differenza delle malformazioni vascolari, che sono presenti alla nascita e crescono proporzionalmente con il bambino, gli EI sono tipicamente assenti alla nascita o appena visibili, si manifestano nei primi giorni o settimane di vita e attraversano tre fasi principali:

- a. Fase proliferativa, caratterizzata da una crescita rapida con iperplasia endoteliale.
- b. Fase di stabilizzazione, caratterizzata da un rallentamento della crescita con differenziazione dei vasi.
- c. Fase di involuzione: caratterizzata da una progressiva regressione con sostituzione del tessuto adiposo e fibroso.

Questo ciclo di crescita unico ha attirato l'interesse della comunità scientifica per il suo valore come modello nello studio della vasculogenesi, angiogenesi e regressione vascolare.

Sebbene gli emangiomi infantili siano generalmente autolimitanti, circa il 10-15% può causare complicanze a seconda della sede e delle dimensioni. Possono determinare esiti cicatriziali permanenti, alterazioni estetiche e, nei casi più gravi, compromettere funzioni vitali con rischi di insufficienza cardiaca, ostruzione delle vie aeree o perdita della vista.

Per tale motivo, il riconoscimento precoce delle lesioni a rischio e un monitoraggio attento nelle prime settimane di vita sono fondamentali, considerando che circa l'80% degli EI raggiunge le dimensioni definitive entro i 3 mesi di età.³²

Grazie ai progressi terapeutici, l'uso dei beta-bloccanti non selettivi, come il propranololo, ha rivoluzionato il trattamento degli emangiomi infantili, riducendo la necessità di terapie invasive.

Tuttavia, la patogenesi di queste lesioni rimane ancora in parte sconosciuta, e sono necessarie ulteriori ricerche per individuare nuovi target terapeutici e migliorare la gestione delle forme complesse o complicate.²⁹

Epidemiologia

L'emangioma infantile è il tumore vascolare benigno pediatrico più comune, con una prevalenza stimata intorno al 5% nei neonati a termine, sebbene l'incidenza riportata vari tra il 2% e il 10%.³²⁻³⁶

La prevalenza è significativamente più alta nei neonati prematuri, raggiungendo il 23% nei neonati con un peso inferiore ai 1000 g.

La prevalenza ad un anno degli emangiomi nei nati pretermine è stata correlata in modo inversamente proporzionale all'età gestazionale: l'8% per i bambini nati dopo la 35^a settimana, l'11% per quelli nati tra la 30^a e la 35^a settimana e il 19% per quelli nati tra la 25^a e la 29^a settimana.³⁷

In uno studio prospettico negli Stati Uniti effettuato su 594 bambini fino ai 9 mesi di età, la prevalenza riportata è stata del 4,5%. Questo studio potrebbe tuttavia aver sottorappresentato il numero di EI poiché i risultati si basavano su colloqui telefonici con i genitori.³⁰

Gli emangiomi infantili sono maggiormente frequenti nel sesso femminile (da 2,3 a 2,9 volte superiore); tale differenza appare notevolmente aumentata soprattutto tra i bambini con sindrome PHACE (9:1).³⁸

È stata inoltre riportata una maggior incidenza nella popolazione caucasica e in presenza di una storia familiare di emangiomi.³⁹

Tuttavia, uno studio sui gemelli monozigoti e dizigoti condotto da Cheung *et al.* (1997)⁴⁰ non ha riscontrato differenze significative nell'incidenza dell'EI tra i due gruppi, suggerendo che i fattori ambientali possano avere un ruolo più rilevante rispetto a quelli genetici.

Recenti analisi epidemiologiche hanno rilevato un aumento dell'incidenza degli EI negli ultimi decenni, probabilmente a causa della maggiore frequenza di nascite pretermine e di neonati con basso peso alla nascita. Tuttavia, la determinazione dell'incidenza reale risulta complessa a causa di molteplici fattori, tra i quali possiamo annoverare la variabilità dei metodi di raccolta dati, la dimissione precoce dei neonati prima della comparsa delle lesioni, la mancata partecipazione ai controlli medici, il bias nei riferimenti specialistici e la variabilità nella terminologia delle anomalie vascolari.¹⁷

Diversi fattori di rischio sono stati identificati, tra cui sesso femminile, prematurità e basso peso alla nascita. Uno studio caso-controllo ha evidenziato un aumento del rischio del 40% per ogni riduzione di 500 grammi nel peso alla nascita.⁴¹ Inoltre, fattori prenatali come il sanguinamento vaginale materno nel primo trimestre, l'uso del progesterone, la preeclampsia, l'età materna avanzata, la placenta previa e la fecondazione in vitro sono stati associati a un maggiore rischio di EI.^{39,41}

Nel 2024, in Cina è stata condotta un'ampia revisione sistematica e un'analisi meta-analitica⁴² nei database Cochrane Library, PubMed, Embase e Web of Science, con risultati che indicano la prevalenza globale dell'EI del 2,8% [intervallo di confidenza (IC) al 95%: 1,5–4,4%] su un campione di 31.274.396 neonati (Figura 1a).

Le lesioni si localizzano più frequentemente nella testa e nel collo (47,4% dei casi), ma possono interessare anche il tronco e gli arti. La regione perineale è quella meno colpita, suggerendo che l'EI abbia un maggiore impatto estetico nei pazienti (Figura 2b).

Sebbene nella maggior parte dei casi non comporti rischi significativi, il 10-15% degli EI può determinare complicanze severe con prevalenza complessiva del 24,3% (IC 95%: 18,6–30,5%). Tra queste, l'ulcerazione è la più comune (16,0%; IC 95%: 10,4–21,2%), seguita da sanguinamento (5,6%; IC 95%: 3,3–8,5%), compromissione visiva (5,6%; IC 95%: 3,0–8,9%), infezione (2,8%; IC 95%: 1,5–4,8%) e ostruzione sottoglottica (1,5%; IC 95%: 0,5–3,0%), fino ad arrivare ai casi più gravi, con insufficienza cardiaca ad alta gittata e ipotiroidismo consuntivo (Figura 2c).

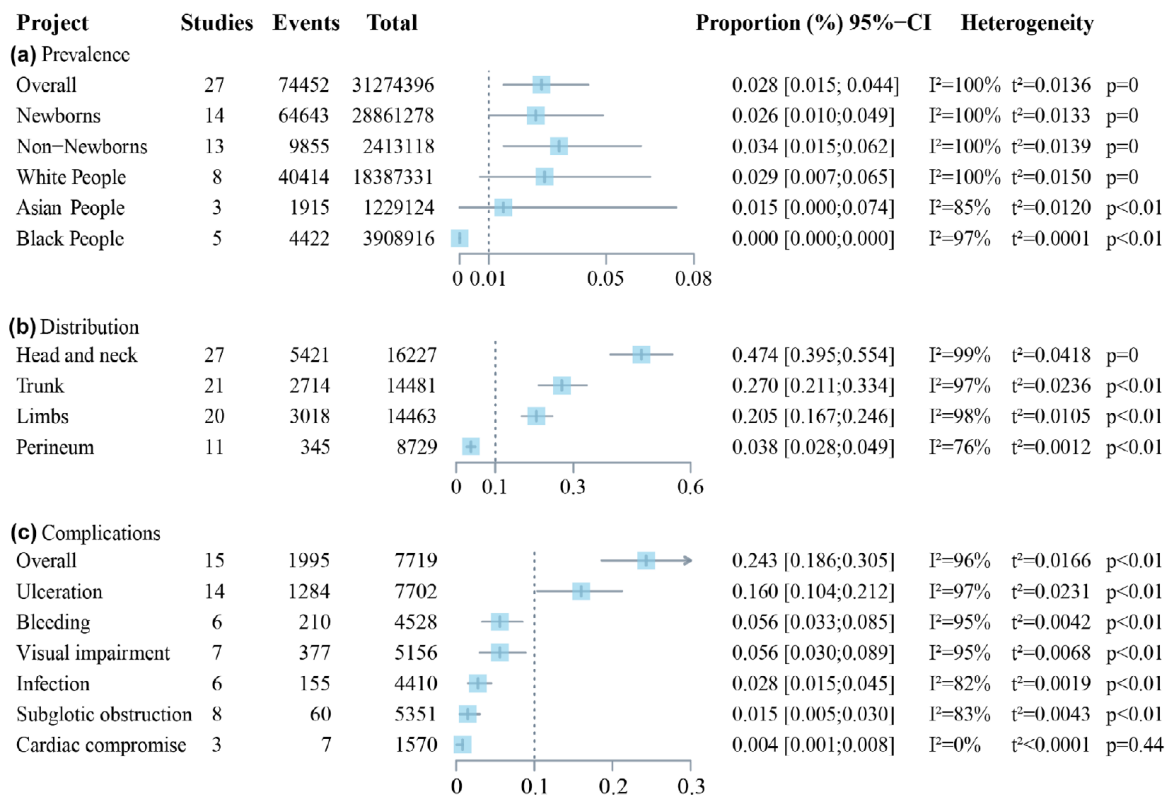


FIGURA 1: (a) Prevalenza dell'emangioma infantile. (b) Distribuzione delle lesioni nell'emangioma infantile. (c) Complicanze dell'emangioma infantile.

Tale studio ha identificato ulteriori fattori di rischio per l'EI, tra cui fumo materno, amniocentesi, prelievo dei villi coriali, sanguinamento materno durante il primo trimestre, volume anomalo del liquido amniotico, rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM), placenta previa e anemia materna (Figura 2).

Inoltre, alcune condizioni come diabete gestazionale, ipotiroidismo, fibromi uterini e gravidanze multiple sembrano essere associate ad una riduzione del rischio di EI,⁴³ possibilmente a causa di livelli ridotti di VEGFR-1 e VEGFR-2 nella placenta.⁴⁴

Smith et al.⁴⁵ hanno segnalato la colite ulcerosa materna (OR: 3,46; IC 95%: 1,29–9,26) come un fattore di rischio indipendente per l'EI.

Le gravidanze gemellari (OR: 1,541; IC 95%: 0,921–2,580; 6 studi) non sono state confermate come un fattore di rischio indipendente.

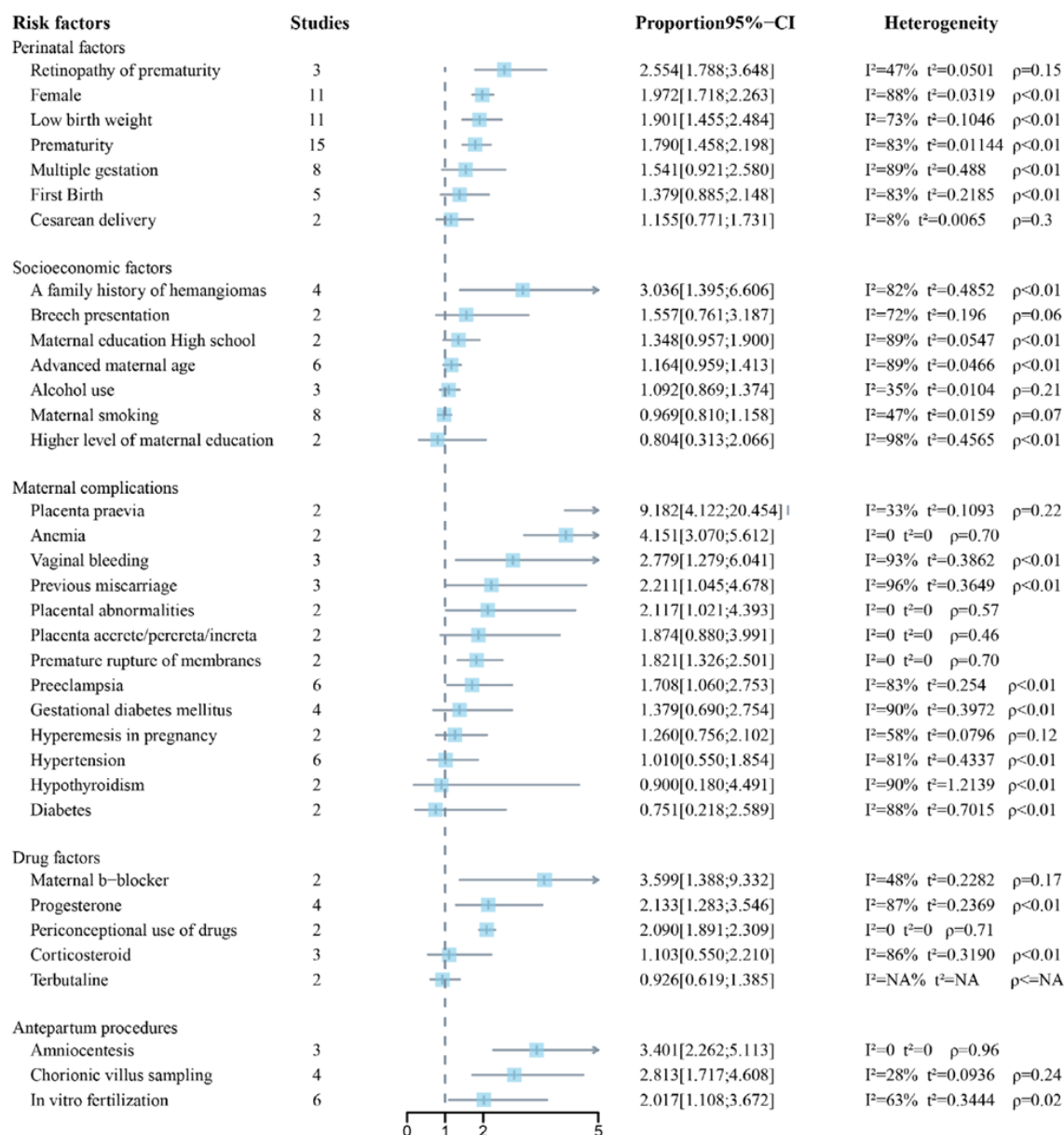


FIGURA 2: I fattori di rischio associati all'emangioma infantile.

Gli EI divengono evidenti durante il primo mese di vita in circa il 90% dei casi ed entro i nove mesi nel 100%. Il 65% degli emangiomi è rappresentato da quelli superficiali, il 15% da quelli profondi ed il 20 % dai misti.

Nella maggior parte dei casi gli EI si presentano come lesioni isolate. Più rari sono, invece, i cosiddetti emangiomi segmentari, che interessano un intero distretto anatomico, ed ancora meno frequenti sono i casi con localizzazioni multiple o disseminate (emangiomatosi miliariforme neonatale).

La maggioranza degli EI risulta essere sporadico. Tuttavia, in un piccolo numero di famiglie, gli EI si distinguono per l'alta penetranza con tratto autosomico dominante.⁴⁶

Infatti, studi di collegamento genico con emangiomi infantili familiari mostrano correlazione con la mutazione sul cromosoma 5q31-33.⁴⁷

Dal punto di vista sociale e psicologico, l'EI può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie. Oltre il 70% delle famiglie con bambini affetti da EI riporta preoccupazioni legate alla malattia, con conseguenze sulla vita quotidiana dei genitori.⁴⁸

In Giappone, studi recenti hanno evidenziato un'associazione tra EI e tendenze atopiche materne, sebbene tali dati richiedano ulteriori approfondimenti.⁴⁹

La comprensione dell'EI rimane ad oggi non soddisfacente, rendendo necessari ulteriori studi per approfondirne l'epidemiologia, i fattori di rischio e le strategie di prevenzione e trattamento.

Classificazione

Clinicamente, gli emangiomi infantili sono classificati in base alle caratteristiche morfologiche e alla localizzazione anatomica.

Le lesioni leggermente rilevate situate sull'epidermide, di colore rosso o violaceo, sono definite emangiomi superficiali (Holmdahl, 1955),⁵⁰ mentre le lesioni situate in sede sottocutanea e all'interno degli organi interni sono invece classificate come emangiomi profondi.⁵¹

Alcuni autori hanno proposto ulteriori classificazioni dei tumori vascolari in lesioni localizzate, segmentali, indeterminate e multifocali.⁵²

Inoltre, per descrivere le caratteristiche morfologiche degli emangiomi, sono stati utilizzati vari termini come a fragola, capillare, a macchia di vino, cavernoso, capillare-cavernoso e linfangioemangioma.^{17,18}

Tuttavia, gran parte di questa nomenclatura, ormai obsoleta e poco chiara, ha spesso generato confusione tra tumori vascolari e malformazioni vascolari.

Successivamente, quindi, la classificazione degli emangiomi si è basata sul lavoro di Mulliken e Glowacki (1982),¹⁷ che ha stabilito un sistema di classificazione basato su caratteristiche cellulari e istologiche dimostrando che gli emangiomi mostrano iperplasia, mentre le malformazioni vascolari sono difetti dello sviluppo e presentano un endotelio quiescente.

Sulla base della classificazione attuale dell'ISSVA del 2018,²² gli Emangiomi Infantili (EI) possono essere classificati da un punto di vista anatomo-clinico e a seconda della loro distribuzione (Figura 3).

Sul piano anatomo-clinico, gli EI vengono distinti in:

- EI superficiali;
- EI profondi;
- EI misti (superficiali + profondi);
- EI reticolari / abortivi / a crescita minima.
- Altri.

A seconda della distribuzione, gli EI vengono distinti in:

- Focali;
- Multifocali;
- Segmentali;
- Indeterminati.

In particolare, gli EI segmentali possono essere associati ad anomalie dello sviluppo, causando dei quadri sindromici, tra cui la sindrome PHACE e la sindrome LUMBAR.

Pattern	Different types
<ul style="list-style-type: none"> - focal - multifocal - segmental - indeterminate 	<ul style="list-style-type: none"> - superficial - deep - mixed (superficial + deep) - reticular / abortive / minimal growth - others

Association with other lesions	
PHACE association / syndrome	Posterior fossa malformations, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiovascular anomalies, Eye anomalies, sternal clefting and/or supraumbilical raphe
LUMBAR (SACRAL, PELVIS) association / syndrome	Lower body hemangioma, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, Arterial anomalies, and Renal anomalies

FIGURA 3: ISSVA, Classificazione degli Emangiomi Infantili, 2018.

Gli aspetti trattati in questo paragrafo saranno approfonditi e discussi più dettagliatamente nella sezione Quadro Clinico.

Storia naturale

La storia naturale degli emangiomi infantili, che segue uno schema temporale caratteristico e ben definito di crescita e involuzione, fu descritta per la prima volta da Lister⁵³ nel 1938.

Gli EI sono caratterizzati da fasi distinte di proliferazione e regressione (Mulliken e Glowacki, 1982; Ritter *et al.*, 2007).^{17,51} Sebbene queste lesioni vascolari possano differire per età di insorgenza e caratteristiche morfologiche, il paziente non presenta evidenza clinica alla nascita.

Infatti, la maggior parte degli EI compaiono durante le prime settimane o i primi mesi di vita. Gli EI profondi, tuttavia, possono rendersi manifesti dal punto di vista clinico anche più tardivamente.

In alcuni casi, può essere presente una lesione che può manifestarsi nel primo periodo neonatale sottoforma di una macchia di colore rosso tenue o rosaceo, una macchia pallida, definita anche “nevo anemico”. Inoltre, nel punto destinato a diventare il futuro sito di crescita dell’emangioma, possono comparire delle fini teleangectasie.⁵⁴

Segni premonitori includono, quindi, la presenza di un eritema maculare teleangectasico localizzato.

Successivamente, una macula rossa compare entro le prime settimane di vita.⁵⁵ Dopo un periodo di latenza di 1–3 settimane, gli EI iniziano a proliferare rapidamente.

Il ciclo vitale dell’EI è suddiviso in tre fasi (Figura 4):^{56,57}

1. **Fase proliferativa rapida** (0–12 mesi, picco a 3-6 mesi):

a. Fase proliferativa precoce, caratterizzata da una crescita volumetrica rapida.

Si verifica nei primi 3–5 mesi, con la massima velocità di crescita tra la 5^a e l’8^a settimana. Alla fine di questa fase, gli EI raggiungono circa l’80% della loro dimensione finale.

b. Fase proliferativa tardiva, con crescita più lenta, che di solito si completa entro i 9–12 mesi, sebbene possa proseguire fino ai 36 mesi come crescita tardiva.

Solo il 3% degli EI continua a crescere oltre i 9 mesi. Gli EI superficiali crescono fino al 5° mese, mentre le forme profonde e segmentali possono continuare a svilupparsi fino a 18 mesi.⁵⁸ Gli EI superficiali sono predisposti a lasciare cicatrici residue, specialmente

se la lesione si schiarisce nei primi 3 mesi, rappresentando un possibile segno di ulcerazione.

Tale fase si caratterizza dal punto di vista istologico per la presenza di masse di cellule endoteliali con frequenti mitosi, ma l'architettura vascolare definita non è prominente (Figura 5) (Mulliken e Glowacki, 1982; Ritter *et al.*, 2007).^{17,51}

La costante proliferazione delle cellule endoteliali comporta una crescita dell'emangioma infantile, diviene più rilevato presentando la tipica consistenza "gommosa".

Durante tale fase gli EI spesso mostrano un tipico pallore ad alone con successiva dilatazione dei vasi circostanti.⁵⁹

Successivamente, al termine della fase proliferativa, l'emangioma infantile entra in una fase stabile di plateau.

2. **Fase di involuzione** (1–5 anni, con picco a 1-3 anni):

Approssimativamente all'età di 1 anno, il tumore entra nella fase involutiva e nel tempo l'emangioma si potrà attenuare completamente.

Tale fase è caratterizzata da un rammollimento della lesione e da uno sbiadimento del colore, a partire dall'area centrale, con progressiva riduzione di volume e vascolarizzazione.

Le modifiche sono osservate anche a livello cellulare, dove l'iperplasia delle cellule endoteliali è ridotta e i vasi maturi diventano distinti (Figura 5).

La fase involutiva continua approssimativamente fino a 4 o 5 anni di età, sebbene essa possa essere ritardata per le lesioni profonde.

3. **Fase involuta** (5–10 anni):

Si verifica una regressione parziale o completa della lesione, caratterizzata dalla sostituzione dei vasi sanguigni con tessuto fibroadiposo.

Tuttavia, nel 50%–70% dei casi, possono persistere esiti cicatriziali, tra cui teleangectasie (Figura 6), eccessivo tessuto fibroadiposo (Figura 7), atrofia e lassità cutanea, dovuta alla distruzione del tessuto elastico.^{32,60}

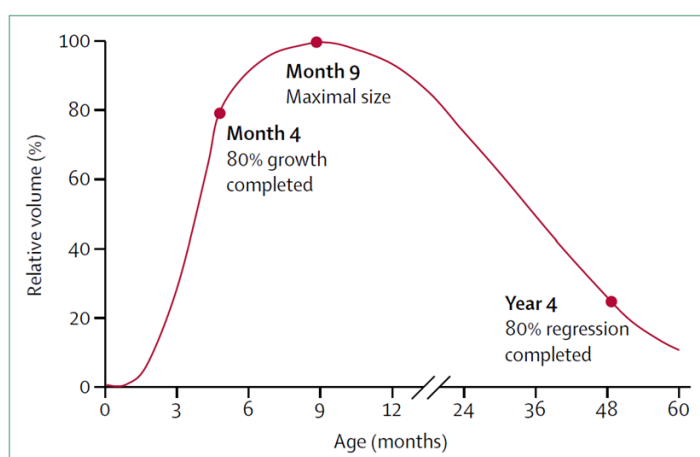
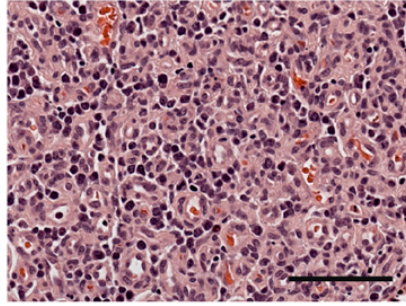


FIGURA 4: Comportamento di crescita caratteristico degli emangiomi infantili.³²

Proliferating IH



Involuting IH

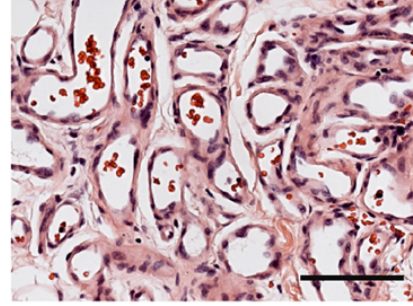


FIGURA 5: La colorazione H&E dell'EI in fase proliferativa e involutiva mostra le differenze nella cellularità e nella morfologia vascolare nelle due fasi del ciclo dell'EI. Barre di scala: 100 μ m.⁶¹



FIGURA 6: Regressione spontanea. (A) Emangioma sul braccio inferiore destro, età 14 settimane. (B) Teleangectasia residua all'età di 23 mesi.³²



FIGURA 7: Residuo fibroadiposo di emangioma sul braccio di un bambino di 4 anni.

Sebbene il tumore regredisca spontaneamente nel tempo, il bambino può mostrare un'area scolorita di epidermide sottile situata dove inizialmente si era formata la lesione (Enjolras e Mulliken, 1993; Ritter et al., 2007).^{51,62}

Alcuni bambini con EI involuto necessitano di una resezione chirurgica singola o in più fasi (Figura 8).⁶³



FIGURA 8: Serie di immagini cliniche di una neonata sana (a sinistra) e della stessa paziente a 5 mesi di età con un esteso emangioma infantile (EI) facciale e delle vie aeree superiori, che ha richiesto una tracheostomia (al centro). Questa paziente è stata trattata con corticosteroidi sistemici, all'epoca farmaci di scelta. L'ultima immagine mostra la paziente all'età di 5 anni, con l'EI nella fase di involuzione (a destra).

La regressione è completa nel 90% dei casi entro i 4 anni, ma per le lesioni più profonde può continuare fino ai 7–8 anni.⁶⁴

Come descritto precedentemente, questo tipo di comportamento involutivo appare in netto contrasto con altre malformazioni vascolari congenite le quali invece non regrediscono spontaneamente e continuano a crescere proporzionalmente alla crescita del bambino.

Il decorso naturale dell'EI è simile nei neonati a termine e prematuri. La crescita non è lineare, è più rapida nei primi 3 mesi, con circa l'80% della crescita completata entro il 3° mese.⁵⁷

Gli EI segmentali e quelli con componente profonda possono continuare a crescere fino al 9°-12° mese, raramente fino a 24 mesi.⁶⁰

Le fasi di crescita e regressione possono sovrapporsi: può essere visibile un pallore della componente superficiale, mentre la componente profonda continua a crescere (Figura 9).

Circa il 12% dei casi di EI riferiti ai centri pediatrici specializzati è considerato complesso e soggetto a complicanze.⁶⁵ Il tipo e l'entità delle complicanze dipendono da localizzazione, dimensione dell'emangioma ed età del bambino. Le lesioni ulcerate lasciano spesso cicatrici permanenti.

L'EI con crescita minima o arrestata (IH-MAG) è una variante rara caratterizzata da proliferazione limitata o assente. A differenza degli EI tipici, circa tre su quattro di queste lesioni sono visibili alla nascita. La crescita interessa solo una parte della lesione, di solito alla periferia. Gli IH-MAG seguono un processo di involuzione simile agli altri EI.⁶⁶

La conoscenza della storia naturale e del tipico pattern evolutivo-involutivo risulta, quindi, di fondamentale importanza per il clinico, sia per una corretta diagnosi differenziale sia per definire le tempistiche di attesa (follow-up) e/o di intervento.



FIGURA 9: Grande emangioma infantile misto (componenti superficiali e profonde) preauricolare. Alcune porzioni della sezione centrale mostrano evidenze di regressione (involuzione), con segmenti di epitelio normale visibili, oltre a teleangectasie sovrapposte.²⁹

Eziopatogenesi

Sebbene l'emangioma infantile sia il tumore vascolare benigno prevalente durante l'infanzia, l'eziopatogenesi è ancora poco nota, ritenendo comunque importante la multifattorialità.

I principali fattori che sembrano influenzare l'insorgenza degli EI includono:

- Fattori genetici (predisposizione familiare e polimorfismi genetici nei geni dell'angiogenesi);
- Fattori molecolari (segnalazione di VEGF, HIF-1 α , PI3K/AKT/mTOR);
- Influenza dell'ipossia e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS);
- Cellule staminali progenitrici endoteliali e anomalie dello sviluppo embrionale;
- Ruolo della placenta e delle cellule della cresta neurale.

I fattori maggiormente indiziati in letteratura sono l'ipossia⁶⁷, l'embolizzazione placentare, le cellule staminali multipotenti e la mutazione somatica.

I mediatori principalmente coinvolti nella patogenesi della proliferazione vascolare sono il VEGF, il GLUT-1, l'IGF-2, il complesso mTOR, le angiopoietine ANG-1 e ANG-2, la E-selectina e il NOTCH pathway.⁶⁸

Tra i principali modelli teorici attualmente proposti, si distinguono diverse ipotesi che cercano di spiegare l'origine e lo sviluppo degli EI.

La dottrina della vasculogenesi e dell'angiogenesi⁶⁹

Le principali teorie includono la vasculogenesi, l'angiogenesi e lo stress ipossico.⁷⁰

La vasculogenesi si riferisce alla differenziazione progressiva delle cellule progenitrici endoteliali (EPC) e alla loro migrazione verso siti specifici, dove si assemblano per formare vasi sanguigni primitivi durante lo sviluppo embrionale. L'angiogenesi, invece, consiste nella formazione di nuovi vasi sanguigni a partire da quelli preesistenti e avviene attraverso due fasi principali: la degradazione della membrana basale e l'attivazione, proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali.⁷¹

Gli EI si sviluppano attraverso un'intensa angiogenesi (migrazione delle cellule endoteliali dai vasi preesistenti) e vasculogenesi (formazione di nuovi vasi sanguigni a partire da cellule staminali).

L'aumento dell'attività angiogenica negli EI è accompagnato da una proliferazione anomala delle cellule endoteliali in un microambiente caratterizzato da livelli elevati di fattori angiogenici (Figura 10).

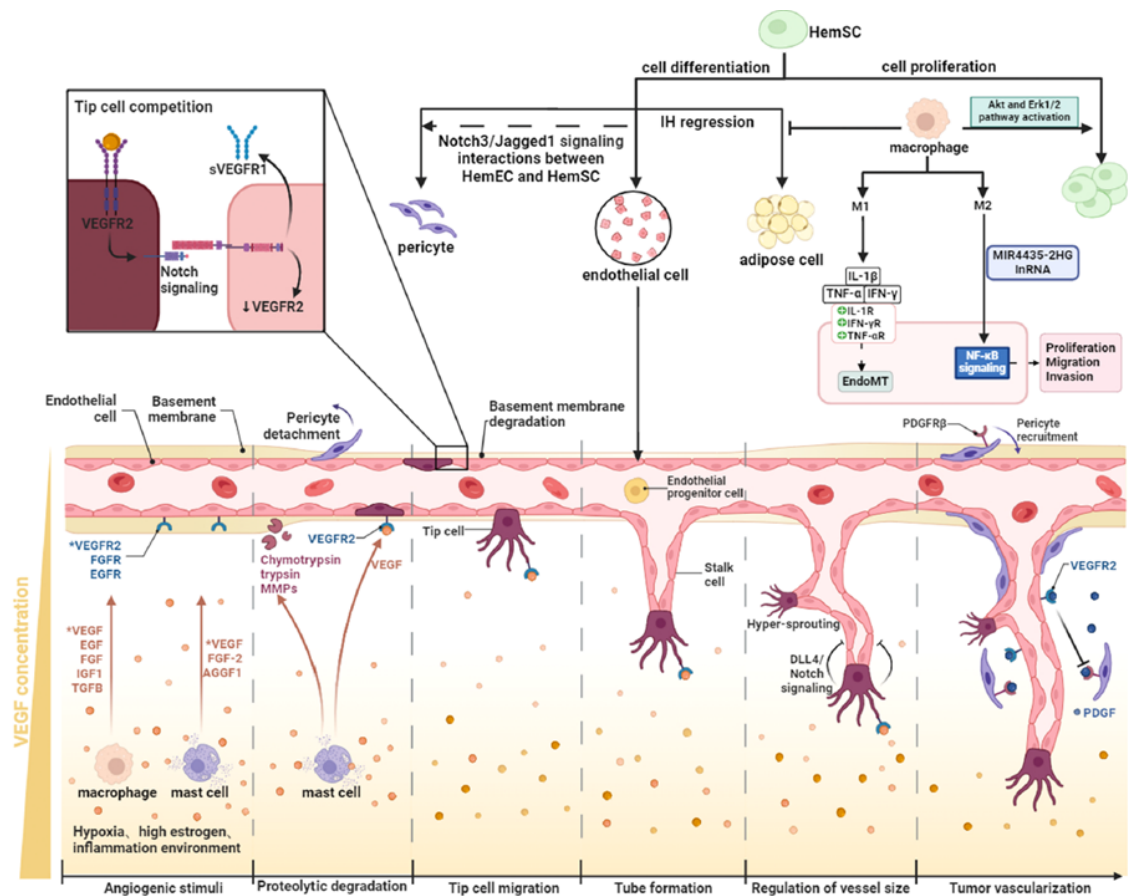


FIGURA 10⁶⁹: Angiogenesi durante lo sviluppo dell'EI. Le cellule endoteliali vascolari germogliano dai neovasi in risposta a fattori proangiogenici come VEGF, EGF, FGF, IGF1, TGFβ e AGGF1. Il locus dell'EI (zona ipossica) secreta citochine che promuovono il reclutamento delle EPC. Le EPC reclutate si differenziano in cellule endoteliali, favorendo ulteriormente l'angiogenesi. Le cellule endoteliali migrano seguendo un gradiente di VEGF. L'attivazione delle cellule endoteliali le porta ad assumere un fenotipo che può essere "tip" o "stalk": le cellule "tip" sono più mobili ed hanno più filopodi rispetto alle "stalk", che invece sono caratterizzate da una maggiore capacità proliferativa.

Le cellule tip che germogliano per formare la vascolarizzazione inibiscono la differenziazione delle cellule stalk in cellule tip attraverso la via di segnalazione DLL4/NOTCH. Dopo la formazione dei vasi primari, la sovraespressione di PDGF porta a un aumento del reclutamento e della copertura dei periciti.

Nell'EI, le cellule staminali derivate dall'emangioma (HemSC) possono differenziarsi in cellule endoteliali dell'emangioma (HemEC), periciti derivati dall'emangioma (HemPC) e adipociti.⁷² Prove sostanziali indicano che l'EI origina dall'angiogenesi, e vi è chiara evidenza che l'angiogenesi può verificarsi in neovasi formati da EPC derivati dal midollo osseo.⁷³

Tuttavia, a causa della complessità della composizione cellulare dell'EI nelle diverse fasi di sviluppo, il meccanismo specifico di sviluppo dell'EI rimane poco chiaro.

Patologia dello sviluppo vascolare nell'EI

Le sedi cutanee che presentano EI possono mostrare un precursore, che di solito si manifesta come pallore localizzato, capillari dilatati e macchie rosso scuro.⁶⁷ Questa evidenza clinica suggerisce che lo sviluppo dell'EI potrebbe essere correlato all'ischemia e all'ipossia che inizialmente si manifesta con pallore localizzato.

Studi osservazionali nei modelli murini di EI hanno dimostrato che durante la fase proliferativa dello sviluppo dell'EI, le HemSC si differenziano principalmente in HemEC e HemPC, e molte HemEC immature proliferano e si aggregano in placche all'interno dei tumori. Il centro di una lesione di EI durante la fase di regressione inizia solitamente a diventare sbiadito, biancastro,

implicando un indebolimento dei segnali di flusso sanguigno in quella zona, accompagnato da un aumento dell'apoptosi di varie cellule tumorali, come le HemEC.⁷⁴ Durante il completamento della regressione dell'EI, il numero di mastociti diminuisce gradualmente. Le HemSC si differenziano principalmente per formare adipociti, con possibili residui di ammassi fibro-adiposi.⁷³

L'immunoistochimica ha rivelato che le HemEC esprimono il trasportatore del glucosio umano 1 (GLUT-1), il cluster di differenziazione 15 (CD15) e altri marcatori endoteliali correlati.⁷⁵ GLUT-1 è stato dimostrato essere un importante sensore della segnalazione ipossica,⁶⁷ mentre CD15, un fattore di adesione cellulare, può aiutare le HemEC in proliferazione ad aderire tra loro per formare la neovascolarizzazione.⁷⁶

Non è stata osservata necrosi tissutale durante la regressione naturale degli EI. Il numero di mastociti aumenta improvvisamente e poi diminuisce gradualmente durante il periodo critico in cui le HemEC iniziano a degenerare, suggerendo che i mastociti possano essere strettamente associati alla regressione apoptotica delle HemEC e che altre cellule immunitarie possano essere coinvolte nel processo di sviluppo vascolare dell'EI.

Cellule Staminali Progenitrici⁷⁷

Un importante passo in avanti nella comprensione dello sviluppo dell'EI è stata la scoperta che le cellule staminali degli emangiomi (HemSCs) fungono da cellule iniziatrici della patologia. Tuttavia, l'origine ed il ruolo precisi di queste cellule rimangono incerti (Figura 11).

L'origine delle cellule che costituiscono gli emangiomi è stata oggetto di dibattito sin dalla fine del 1800. Nel 1863, Virchow¹⁵ propose per la prima volta una possibile relazione tra emangiomi e sviluppo embrionale, suggerendo che questi tumori vascolari potessero derivare da residui mesodermici embrionali. Questa teoria fu ripresa da Pack e Miller⁷⁸ nel 1950 e successivamente da Malan⁷⁹ nel 1974, i quali ipotizzarono che l'attivazione e la crescita di cellule angioblastiche durante lo sviluppo fetale potessero essere responsabili della formazione degli emangiomi.

Attualmente, l'immunoistochimica rappresenta il metodo più affidabile per studiare i campioni di tessuto. È stato dimostrato, infatti, che gli EI sono composti principalmente da cellule endoteliali (ECs) e cellule perivascolari.⁸⁰

Uno dei risultati più rilevanti nel campo della ricerca sugli emangiomi è stato lo studio di North⁸¹ *et al.* che ha scoperto un'elevata espressione di GLUT1 nelle cellule endoteliali emangiomatose in tutte le fasi del ciclo vitale del tumore. Questo marcatore è tipico dei capillari della barriera emato-encefalica e placentare, e la sua presenza distingue gli emangiomi infantili dalle malformazioni vascolari.

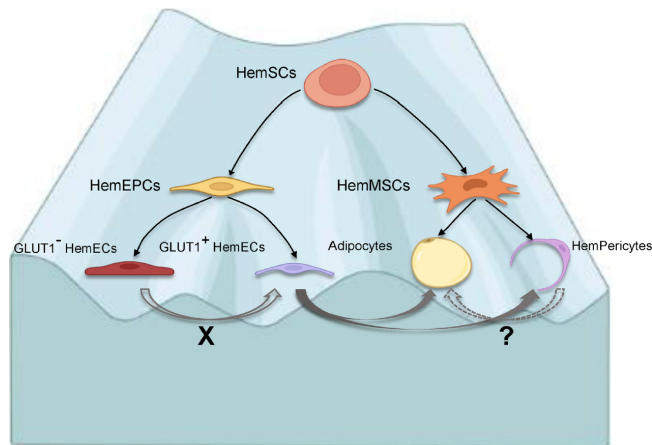


FIGURA 1177: Modello di differenziazione delle HemSCs in ECs, periciti e adipociti nell'EI. Grafico di Waddington che mostra la possibile traiettoria di sviluppo delle HemSCs. In quanto cellule iniziali dell'EI, le HemSCs possono contenere sia HemEPCs che HemMSCs, che potrebbero contribuire ulteriormente alle cellule che risiedono rispettivamente nell'endotelio e nella regione perivascolare. Le EC nell'emangioma infantile possono essere sottoclassificate in GLUT1⁻ HemECs e GLUT1⁺ HemECs. Mentre le GLUT1⁻ HemECs presentano un fenotipo EC stabile in vitro, le GLUT1⁺ HemEC mostrano caratteristiche di cellule staminali facoltative e possono differenziarsi in periciti e adipociti. Si propone che gli adipociti e i periciti nell'IH derivino dalla differenziazione mesenchimale delle HemSCs, mentre rimane poco chiaro se gli HemPericiti possano formare adipociti nell'EI.

Una delle ipotesi suggerisce che le HemSCs derivino da specifici tipi di cellule staminali durante lo sviluppo embrionale, come i trofoblasti placentari o le cellule della cresta neurale craniale. Queste cellule potrebbero staccarsi dai loro siti nativi e migrare, attraverso il sangue periferico, verso le aree in cui si formano gli EI. Una volta insediate, potrebbero subire un'espansione clonale senza rispettare il normale processo di differenziazione.

Un'altra teoria ipotizza che gli angioblasti locali possano acquisire proprietà di cellule staminali multipotenti attraverso alterazioni genetiche o epigenetiche indotte da segnali provenienti dal microambiente esterno.⁸¹

North⁸¹ *et al.* (2001) e Itinteang⁸² *et al.* (2014) hanno poi dimostrato che, in tutti gli stadi, gli EI esprimono antigeni vascolari che sarebbero altrimenti osservabili solo nei microvasi fetali del tessuto placentare umano (recettore Fcγ-II, merosina e antigene Y di Lewis).

Si pensa che l'**embolizzazione placentare** ("metastasi benigne") giochi un ruolo causale; questo dato è interessante, perché spiegherebbe anche il ciclo di vita programmato degli EI.

L'identificazione di numerosi marcatori molecolari nelle cellule endoteliali proliferative degli emangiomi supporta l'idea che queste cellule siano bloccate in una fase precoce della differenziazione vascolare. Tra i principali marker identificati vi sono:

- **CD34:** marcatore endoteliale;
- **CD133:** marcatore di cellule progenitrici endoteliali.

In uno studio condotto da Yu *et al.* (2004),⁸³ la coespressione di CD34 e CD133 è stata rilevata in 11 su 12 campioni di EI in fase proliferativa tramite citometria a flusso, suggerendo una forte presenza di cellule endoteliali immature.

Inoltre, l'espressione di LYVE-1 (recettore dell'acido ialuronico dei vasi linfatici) è stata osservata nelle cellule dell'EI, in particolare durante la fase proliferativa, confermando una somiglianza immunofenotipica con le vene embrionali in via di sviluppo.⁸⁴

Ulteriori evidenze indicano che le cellule endoteliali dell'IH potrebbero essere bloccate in una fase precoce della differenziazione vascolare. Questa ipotesi è stata rafforzata da Ritter⁸⁵ *et al.* (2002), che hanno rilevato un'alta espressione del fattore di crescita insulino-simile 2 (IGF-2) nella fase

proliferativa degli EI, seguita da una drastica riduzione durante l'involuzione suggerendo un ruolo cruciale di IGF-2 nel mantenimento della fase proliferativa e nella successiva regressione.

L'esplorazione futura dei meccanismi che regolano la differenziazione delle HemSCs è essenziale per comprendere la base molecolare dell'IH e per sviluppare nuove strategie terapeutiche. Un approccio promettente potrebbe essere il targeting dei fattori trascrizionali coinvolti nella differenziazione delle HemSCs in cellule endoteliali mediante l'uso di farmaci a piccole molecole, al fine di prevenire la formazione del tumore nelle prime fasi della progressione dell'IH. Inoltre, l'inibizione epigenetica dell'adipogenesi, ad esempio attraverso il blocco delle deacetilasi istoniche, potrebbe accelerare l'ingresso degli IH di grandi dimensioni nella fase involutiva, rappresentando così un complemento alle attuali opzioni terapeutiche disponibili per la gestione della patologia.⁷⁷

Estrogeni

Una percentuale maggiore di pazienti con EI è di sesso femminile, e la base di questa suscettibilità legata al sesso sembra essere una significativa differenza nei livelli ormonali.⁸⁶ Tra questi, il 17 β -estradiolo svolge un ruolo fondamentale, suggerendo che gli estrogeni possano essere coinvolti nello sviluppo dell'EI; infatti, è stato evidenziato che le concentrazioni di estrogeni nel sangue periferico risultano significativamente più elevate durante la fase proliferativa dell'EI rispetto ai bambini sani, per poi ridursi in modo marcato nella fase involutiva.

Inoltre, è stata riscontrata un'anomala sovraespressione dei recettori per gli estrogeni nella struttura tissutale dell'EI;⁸⁷ l'effetto angiogenetico sembra essere correlato all'induzione di fattori di crescita, tra cui VEGF.

Stress ipossico

Lo stress ipossico gioca un ruolo cruciale nello sviluppo degli EI, con diverse condizioni prenatali e neonatali.

Prematurità, basso peso alla nascita, diabete gestazionale e preeclampsia sono tutti fattori che possono indurre stress ipossico e aumentare il rischio di sviluppare EI. I neonati pretermine presentano un rischio maggiore di sviluppare morbilità respiratoria, aumentando l'esposizione all'ipossia, e nei neonati con basso peso alla nascita il sistema respiratorio è meno sviluppato, aumentando il rischio di apnea e ipossia.⁸⁸

La presenza di pallore nelle fasi iniziali degli EI suggerisce che l'ipossia possa essere un fattore chiave nel loro sviluppo,⁶⁷ attivando una serie di risposte angiogeniche, favorendo la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali vascolari.

Beth *et al.* hanno suggerito che l'EI si manifesti come risposta omeostatica all'ipossia tissutale locale, con il fine di ristabilire il flusso sanguigno nei tessuti relativamente ipossici, prevenendo conseguenze più gravi come la necrosi tissutale e l'ulcerazione.

Molecole specifiche, come il **GLUT-1**, fungono da sensori dell'ipossia e sono regolati dal fattore inducibile dall'ipossia-1 α (**HIF-1 α**),⁶⁷ la cui espressione è strettamente dipendente dai livelli di ossigeno. In condizioni ipossiche, la degradazione proteica della subunità HIF-1 α viene ridotta, favorendone l'accumulo e l'attivazione di vie angiogeniche. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che l'ambiente ipossico negli EI è regolato principalmente da HIF-2 α , piuttosto che dai geni bersaglio di HIF-1, il quale invece modula l'angiogenesi locale.^{89,90}

L'ipossia ha mostrato di aumentare significativamente la produzione dell'induttore angiogenico Cyr61/CCN1 nelle cellule endoteliali degli emangiomi (HemEC). Questa proteina sovraregola l'espressione e l'attività di fattori angiogenici a valle, come il VEGF-A, nelle cellule staminali emangiomatose (HemSC), stimolando la loro transizione in cellule endoteliali. Questo processo

innesca un circolo vizioso che sostiene la proliferazione vascolare negli EI, confermando l'ipossia come un importante fattore predisponente.⁹¹

Attualmente, i dati suggeriscono che l'EI sia indotto principalmente dall'ipossia generalizzata e regionale causata da anomalie vascolari arteriose in utero.

Durante la fase proliferativa degli EI, infatti, si osserva un aumento significativo dei livelli di HIF-1 α e HIF-2 α . Tra i bersagli trascrizionali di HIF rientrano VEGF-A e GLUT-1, entrambi fortemente espressi nelle fasi di crescita degli EI.

Inoltre, sono stati riportati legami tra EI e ipossia placentare, nonché con la retinopatia del prematuro, altra patologia indotta da condizioni ipossiche.

Le vie molecolari che portano all'angiogenesi risultano essere sovraregolate in condizioni ipossiche. Negli EI, la stabilizzazione di HIF-1 α porta alla trascrizione di diversi geni target, tra cui GLUT-1, il fattore derivato dalle cellule stromali-1 α (SDF-1 α), la metalloproteinasi della matrice-9 (MMP-9), il VEGF-A e il fattore di crescita insulino-simile-2 (IGF-2).^{71,92}

Un'altra via strettamente connessa a HIF-1 α è quella della proteina bersaglio della rapamicina nei mammiferi (**mTOR**), nota per il suo ruolo cruciale nella crescita cellulare e nell'angiogenesi tumorale. Strettamente correlata a mTOR è la via della proteina chinasi-B (AKT), che svolge un ruolo nella proliferazione cellulare e nell'apoptosi, ed è un componente dei recettori β -adrenergici.⁹³

Alla luce di queste scoperte, è stato recentemente proposto un nuovo candidato terapeutico per gli emangiomi: la rapamicina.⁹⁴

Come vedremo più in dettaglio, anche il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è implicato nella proliferazione degli EI. Gli EI esprimono l'enzima di conversione dell'angiotensina, che in combinazione con livelli fisiologicamente elevati di renina nei neonati, porta alla produzione di **angiotensina-2**. Quest'ultima è in grado di promuovere l'attivazione di HIF-1 α , rafforzando ulteriormente la risposta ipossica.

Lo studio condotto da Jiang⁹⁵ *et al.* ha dimostrato che la proteina legante l'apolipoproteina A-I (AIBP) inibisce la formazione dell'emangioma infantile regolando il metabolismo del colesterolo e modulando HIF-1 α in condizioni di ipossia. Il suo effetto riduce la proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali emangiomatose, suggerendo un ruolo chiave nell'angiogenesi e un potenziale utilizzo terapeutico per gli emangiomi.

Tutte queste evidenze sottolineano la complessa interazione tra ipossia, fattori di crescita e regolatori molecolari dell'angiogenesi.

Inflammation

In condizioni fisiologiche e patologiche, le cellule infiammatorie producono citochine e altri stimoli che possono promuovere o inibire la neovascolarizzazione.

È stato, infatti, dimostrato che il fattore di necrosi tumorale (TNF) inibisce completamente l'angiogenesi in presenza di una scarsa copertura perivascolare delle cellule e tende a essere proangiogenico in presenza di un'alta e uniforme copertura perivascolare.⁹⁶ I periciti, pertanto, potrebbero essere elementi chiave nella regolazione bidirezionale dell'angiogenesi da parte dei fattori infiammatori.

Meccanismi di trasduzione molecolare che influenzano l'angiogenesi nell'EI

Fino ad oggi, la componente cellulare degli EI include cellule staminali derivate dall'emangioma (HemSC), periciti derivati dall'emangioma (HemPC), cellule endoteliali positive al GLUT-1 (HemEC) e cellule endoteliali negative al GLUT-1 (HemEC).

Recentemente, gli studiosi hanno scoperto che anche le abbondanti cellule non endoteliali presenti negli EI partecipano alla progressione della patologia.

In questa sottosezione, viene esaminato il coinvolgimento di altre importanti sottopopolazioni di EI nei meccanismi molecolari legati all'angiogenesi (Tabella 3).⁶⁹

- **Macrofagi**

I macrofagi si dividono in due principali sottotipi. I macrofagi M2 sono abbondanti nella fase iniziale della proliferazione dell'EI e promuovono la formazione di microvasi e la crescita linfatica. Al contrario, i macrofagi M1 esercitano effetti antiproliferativi e antitumorali durante la fase avanzata della proliferazione.

I macrofagi M1 inducono la transizione endotelio-mesenchimale nelle HemEC attraverso la secrezione di TNF- α e interleuchina-1 β (IL-1 β), inibendo così l'angiogenesi e favorendo la regressione dell'EI.⁹⁷

I macrofagi M2 polarizzati, invece, promuovono la proliferazione delle HemSC e inibiscono la loro differenziazione in adipociti attraverso l'attivazione delle vie di segnalazione Akt ed ERK 1/2.⁹⁸

La conversione dei macrofagi M2 nel fenotipo M1 potrebbe rappresentare un passaggio cruciale per l'ingresso dell'EI nella fase involutiva.

- **Mastociti**

I mastociti (MCs), presenti durante tutto il ciclo di sviluppo dell'EI, sembra svolgano ruoli sia pro-angiogenici sia anti-angiogenici a seconda della fase della patologia.

Il loro numero è minimo nella fase proliferativa, mentre l'attività tripsinica raggiunge il picco nelle prime fasi dell'involuzione, seguita da una graduale diminuzione. È stato dimostrato che la densità dei MCs è positivamente correlata alla densità microvascolare e che i precursori di queste cellule migrano verso i tessuti dell'EI, attivati dagli estrogeni.⁹⁹

Durante la fase proliferativa dell'EI, i mastociti attivati rilasciano principalmente fattori di crescita vascolare, come VEGF e FGF2, che promuovono la proliferazione delle cellule endoteliali degli emangiomi (HemEC). Inoltre, attraverso la secrezione di enzimi proteolitici, tra cui chimotripsina, tripsina e metalloproteinasi della matrice (MMP), degradano la matrice connettivale extracellulare, creando spazio per la crescita vascolare e facilitando la migrazione delle HemEC.¹⁰⁰

Tuttavia, i mastociti non svolgono esclusivamente un ruolo pro-angiogenico. È stato infatti dimostrato che secernono anche regolatori antiangiogenici, come l'interferone (IFN) e il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), che inibiscono la proliferazione delle cellule endoteliali e ne ostacolano la differenziazione in microvasi. Inoltre, tali fattori inducono la conversione delle cellule mesenchimali in cellule progenitrici emangiomatose (HemPC), contribuendo così all'involuzione dell'EI.¹⁰¹

Il meccanismo di attivazione dei mastociti coinvolge diversi segnali molecolari.¹⁰² Il legame con il recettore MRGPRX2 attiva la IP-fosfolipasi C (IP-PLC), portando alla formazione di inositolo trifosfato (IP3). L'interazione tra benzoyl ATP e i canali ionici, così come il legame dell'estradiolo (E2) con il recettore degli estrogeni- α (ER- α) sui mastociti, induce l'afflusso di Ca²⁺ extracellulare, promuovendo la degranolazione dei mastociti. Questo processo è ulteriormente stimolato dal contatto fisico con le membrane dei linfociti T attivati e dalle microvescicole rilasciate, portando all'attivazione di ERK1/2 e alla successiva secrezione di fattori pro-angiogenici o anti-angiogenici nelle diverse fasi dell'EI (Figura 12).

I fattori rilasciati dai MCs vengono assorbiti dalle cellule adiacenti, tra cui fibroblasti, macrofagi, cellule giganti multinucleate e plasmacellule, contribuendo alla regolazione dell'angiogenesi negli emangiomi.¹⁰³

Tuttavia, la letteratura scientifica presenta dati contrastanti riguardo al ruolo dei mastociti negli EI: alcuni studi suggeriscono che i MCs favoriscano la proliferazione delle cellule endoteliali tramite la secrezione di molteplici modulatori angiogenici, mentre altri sostengono che inibiscano la proliferazione delle ECs attraverso il rilascio di fattori anti-angiogenici.

Queste evidenze indicano che i mastociti sono attori chiave nella patogenesi degli emangiomi infantili, contribuendo sia alla loro crescita che alla successiva regressione.

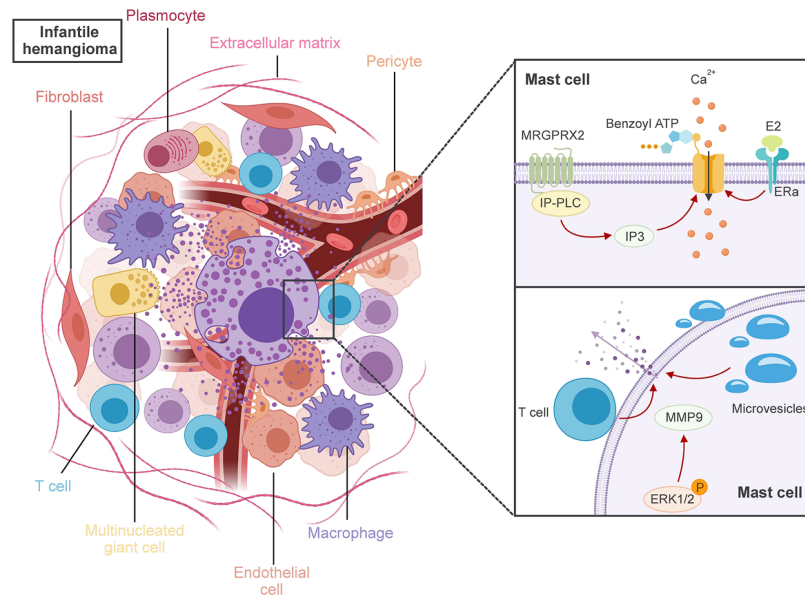


FIGURA 12¹⁰³: I mastociti nell'emangioma infantile.

- Periciti

I periciti possono aiutare a stabilizzare i nuovi vasi fragili formati dalle HemEC.¹⁰⁴

Rispetto ai tessuti EI in fase involutiva e trattati con farmaci, i tessuti EI in fase proliferativa mostrano una sovraregolazione della segnalazione Notch.¹⁰⁵

I cambiamenti nella segnalazione Notch3/Jagged1 tra HemSC e HemEC promuovono la differenziazione delle HemSC in HemPC e la maturazione delle HemPC, stabilizzando così la struttura neovascolare nel tempo.^{106,107}

Tuttavia, a differenza dei periciti normali, le HemPC proliferano più rapidamente e possono anche esprimere più VEGFA e livelli inferiori di angiopoietina-1 (Ang-1). Pertanto, le HemPC hanno un effetto inibitorio ridotto sulla proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali, il che potrebbe portare alla crescita eccessiva dei vasi sanguigni.¹⁰⁸

Vishvanath¹⁰⁹ *et al.* hanno confermato che i periciti (positivi per il recettore β del fattore di crescita derivato dalle piastrine, PDGFR- β +) sono cellule precursori degli adipociti bianchi. Questi studi suggeriscono che le HemPC potrebbero essere la base cellulare della formazione del tessuto adiposo durante la fase involutiva dell'EI e partecipare alla fase di regressione spontanea dell'EI.

La Figura 13 riassume l'interazione tra periciti e HemEC durante la crescita vascolare per chiarire la regolazione dei periciti nello sviluppo dell'EI.

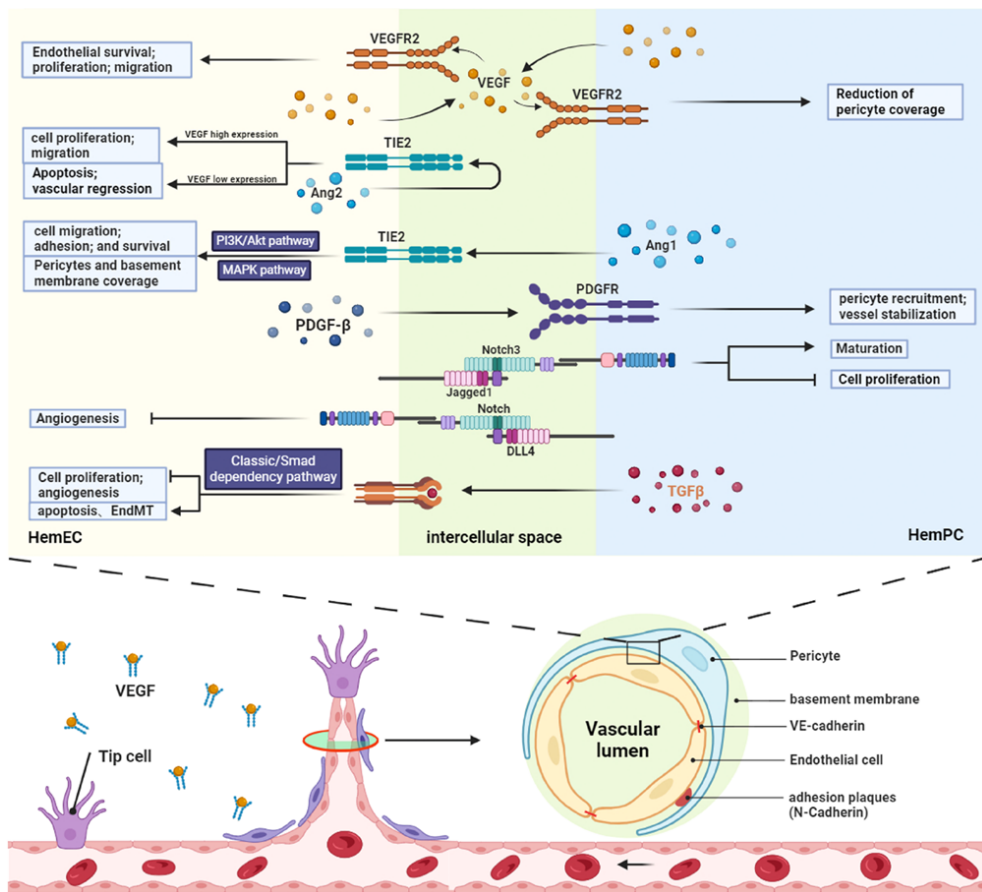


FIGURA 13⁶⁹: Interazioni dinamiche tra HemPC e HemEC durante la crescita vascolare.

Diverse vie di segnalazione, tra cui VEGF/VEGFR, Ang-1/Tie-2, Ang-2/Tie-2, PDGF-β/PDGFR, Jagged1/Notch, DLL4/Notch e TGFβ/TGFβR, sono coinvolte nell'interazione tra HemPC (cellule progenitrici degli emangiomi) e HemEC (cellule endoteliali degli emangiomi) durante il processo di angiogenesi.

Le HemEC dipendono dalle interazioni VE-CaM. Inoltre, HemEC e HemPC entrano in contatto diretto tra loro tramite placche di adesione.

- **Telociti**

I telociti (TC), cellule mesenchimali recentemente descritte da Popescu¹¹⁰ *et al.* nel 2005, si osservano nella matrice extracellulare dei vasi sanguigni.

I TC non sono stati ad oggi indagati negli EI, sebbene studi recenti abbiano evidenziato un'elevata espressione di acquaporina 1 nei tessuti affetti. Inoltre, è emerso il loro ruolo cruciale nella risposta dell'EI al propranololo, con la sensibilità al trattamento influenzata, almeno in parte, dall'interazione tra le cellule vascolari patologiche e i TC stromali.¹¹¹

TABELLA 3: Sottopopolazioni di cellule tumorali isolate da pazienti con EI.

Tipo di cellula	Marcatori cellulari	Cambiamenti dalla fase proliferativa alla fase involutiva	Funzione
Macrofagi	M1: CD80+, CD86+, M2: CD163+, CD206+	M1: Graduale diminuzione M2: Graduale aumento	M2: Favorisce la proliferazione delle HemSC e delle HemEC, promuove la migrazione delle HemEC e inibisce la formazione di tessuto adiposo. M1: Induce la transizione endotelio-mesenchimale nelle HemEC, promuovendo la proliferazione, migrazione e apoptosi delle HemEC.
Mastociti	CD63+, CD203+	Il numero di mastociti è minimo durante la fase proliferativa dell'EI, massimo nelle prime fasi dell'involuzione e diminuisce gradualmente in seguito.	Graduale diminuzione
Periciti	PDGFR-β+, α-SMA+, SM-MHC+, CD90+	Graduale diminuzione	Stabilizzano la neovascolarizzazione e favoriscono la formazione di tessuto adiposo
Telociti	Acquaporina-1+, CD34+, PDGFR+, CD144+, Vimentina+	Sconosciuto	Formano uno strato periferico distintivo nell'EI

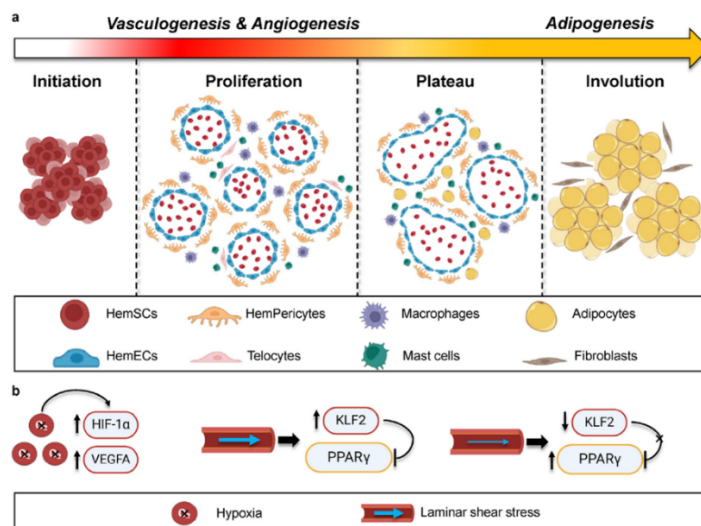


FIGURA 1477: Composizioni cellulari e microambiente dinamici nell'EI.

(a) Composizione cellulare dell'EI in diversi stadi clinici.

L'insorgenza dell'EI è guidata dall'espansione auto-clonale delle HemSCs, che subiscono una differenziazione endoteliale in HemECs per formare microvasi GLUT+ allo stadio di proliferazione. Le HemEC sono circondate da HemPericytes e telociti, che risiedono nella regione perivascolare. Anche le cellule immunitarie, come macrofagi e mastociti, sono componenti importanti dell'EI.

I microvasi GLUT+ si allargano con il progredire delle lesioni dell'IH e vengono infine sostituiti da tessuti fibrosi allo stadio involutivo.

(b) Cambiamenti del microambiente nell'EI.

All'inizio dell'EI, il microambiente ipossico induce l'espressione di HIF-1 α e VEGF-A nelle HemSCs, che promuove la differenziazione endoteliale delle HemSCs. Inoltre, lo shear stress laminare nell'IH, influenzato dal diametro dei vasi e dalla velocità del flusso, subisce una riduzione dalla fase di proliferazione a quella di involuzione, che può anche orchestrare alterazioni della composizione cellulare nell'EI sotto la regolazione della trascrizione di KLF2, PPAR γ e altri fattori di trascrizione cruciali candidati.

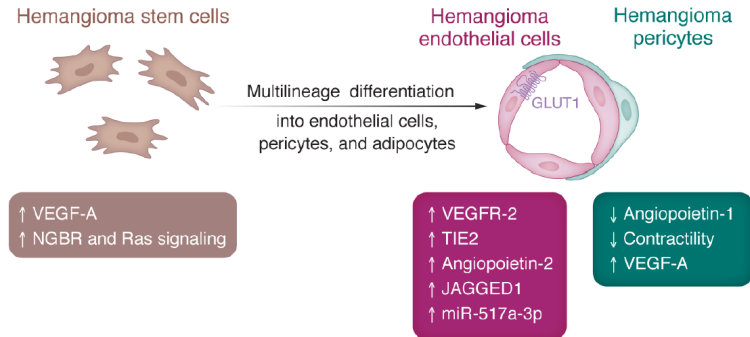


FIGURA 15⁶³: Schema delle cellule staminali dell'emangioma, delle cellule endoteliali dell'emangioma e dei periciti dell'emangioma e caratteristiche molecolari di ciascun tipo di cellula.

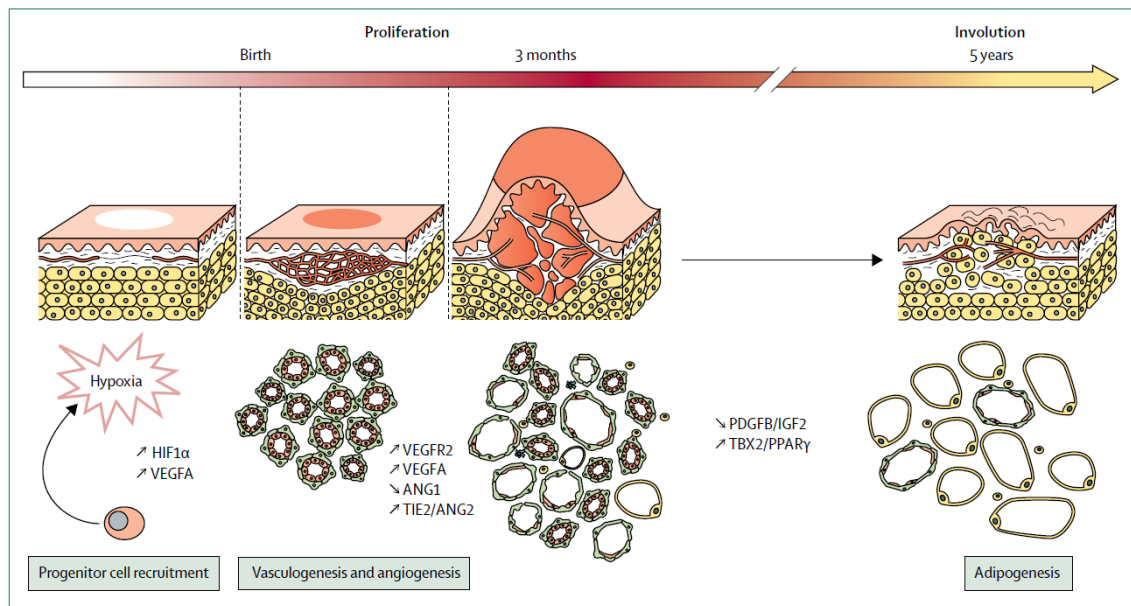


FIGURA 16³²: Storia naturale ed eziopatogenesi dell'emangioma infantile.

Fattori genetici e predisposizione familiare

Numerosi studi suggeriscono che gli EI possano essere geneticamente determinati, con mutazioni nei geni coinvolti nella regolazione dell'angiogenesi e della proliferazione cellulare.

Sebbene l'EI non sia considerato strettamente ereditario, alcuni studi hanno mostrato familiarità.

Diversi geni coinvolti nell'angiogenesi, nella crescita cellulare, nel controllo trascrizionale e nella segnalazione cellulare risultano deregolati negli EI, e l'espressione di alcuni di essi viene modificata dal trattamento con beta-bloccanti.

In particolare, sono stati riscontrati livelli aumentati di **6-fosfofrutto-2-chinasi 3 (PFKFB3)**, **Angiopoietina 2 (ANGPT2)**, **Fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF, VEGFA, VEGF2)**, **Trasportatore del glucosio-1 (GLUT1)**, **Fattore derivato dalle cellule stromali-1 α (SDF1 α)** e **Metalloproteinasi della matrice 9 (MMP9)**.

Al contrario, è stata osservata una riduzione dell'espressione del **soppressore di metastasi KISS1 (KISS1)**, **Forkhead Box O1 (FOXO1)** e dell'**inibitore della chinasi ciclina-dipendente 2A (CDKN2A o p16)** in tutte le fasi. Lo stesso vale per **Collagene di tipo IV catena alfa 2 (COL4A2)**, **Subunità alfa 1 dell'integrina (ITGA1)**, **Recettore beta del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRB)**, **Omologo della proteina legante l'RNA Fox-1 2 (RBFOX2)**, **Proteina associata al rimodellamento della matrice 5 (MXRA5)**, **Vasohibina 1 (VASH1)** e **Perossidasi (PXDN)**, con una regolazione specificamente ridotta durante la fase di involuzione.¹¹²

VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A) e **VEGFR-2 (recettore 2 del VEGF)** sono fondamentali per la crescita e la proliferazione delle cellule endoteliali: il polimorfismo +405 G/C nel gene VEGF-A è stato associato a un minor rischio di EI, mentre alcune varianti di VEGFR-2 sembrano favorire una maggiore espressione di VEGF, contribuendo alla crescita tumorale.¹¹³

La segnalazione tra VEGF-A e VEGFR-2 attiva vie a valle come PI3K/Akt/mTOR, Notch, Tie2/Angiopoietina, e HIF-2 α /VEGF, promuovendo proliferazione endoteliale e angiogenesi.

Altri geni coinvolti includono SPDEF e SOX4, così come FABP4, che è pro-angiogenico e regolato da VEGF e mTOR.

Studi condotti sugli EI familiari hanno identificato i geni **FGFR4**, **PDGFRB** e **FLT4** come candidati.¹¹⁴ I possibili meccanismi di ereditarietà negli EI familiari sembrano essere autosomici dominanti e a trasmissione materna, entrambi con penetranza incompleta. Tuttavia, la maggior parte degli EI si manifesta in modo sporadico, senza una chiara componente ereditaria, come dimostrato da studi su gemelli identici.

È stato segnalato un caso di gemelli monozigoti con EI periorbitari quasi identici, suggerendo un potenziale ruolo di eventi epigenetici nella loro eziologia.¹¹⁵ Inoltre, studi recenti hanno evidenziato alterazioni nei micro-RNA e cambiamenti epigenetici, sebbene il loro significato debba ancora essere chiarito.

Un ulteriore approfondimento dei fattori molecolari implicati negli EI potrebbe fornire indizi sulle cause epigenetiche della malattia e guidare lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Il fattore di trascrizione SOX18 e i suoi bersagli rappresentano un'area di studio promettente.

Gli **oncogeni** identificati negli EI includono B-cell lymphoma-2 (BCL-2), trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione-3 (STAT-3) e l'oncogene omologo del sarcoma virale Kirsten (KRAS), il quale attiva un segnale pro-angiogenico tramite la via della chinasi attivata da mitogeni/proteina chinasi regolata da segnali extracellulari (MAPK/ERK).¹¹⁶

I **geni soppressori** tumorali associati agli EI, invece, includono p53, CDKN2A (inibitore della chinasi ciclina-dipendente-2A) e PTEN.

PTEN, attraverso la soppressione di mTOR, riduce la sopravvivenza cellulare, la proliferazione e la migrazione. Inoltre, sia PTEN che p53 inibiscono l'angiogenesi tramite HIF-1 α , mentre p53 e CDKN2A inducono l'apoptosi.¹¹⁷

Altri geni rilevanti includono KISS1 (inibitore delle metastasi e dell'angiogenesi), FOXO1 (che limita la crescita vascolare) e NDRG1 (a valle di mTOR, promotore della proliferazione).¹¹⁸

Meccanismi Molecolari e Segnalazione Cellulare

Gli EI sono caratterizzati da un'iperproliferazione endoteliale regolata da diversi segnali molecolari.

L'ipossia è un fattore chiave nell'attivazione dell'angiogenesi aberrante negli EI: HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 α) viene attivato in condizioni di ridotta ossigenazione e stimola la trascrizione di VEGF-A.

La stabilizzazione di HIF-1 α promuove la crescita dei vasi sanguigni e l'infiltrazione delle cellule progenitrici.

L'espressione aumentata di HIF-alfa potenzia anche l'espressione del trasportatore del glucosio di tipo 1 (GLUT1) sulle cellule endoteliali.

Mutazioni missenso nel recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare 2 (VEGFR2) e varianti della proteina ad anello di zinco 213 (RNF213), associate alla sindrome PHACE, rappresentano ulteriori fattori, insieme alle anomalie placentari (come placenta previa e preeclampsia), alterazioni della circolazione placentare, età materna avanzata e prematurità.

Studi recenti suggeriscono che l'**acquaporina**, espressa dai telociti, con il ruolo di facilitare il trasporto di acqua nelle cellule, è sovraespressa nelle cellule endoteliali degli emangiomi rispetto alle normali cellule vascolari.¹¹⁹ Una combinazione di bevacizumab e propranololo riduce questa sovraespressione.

Alla luce di queste nuove acquisizioni (coinvolgendo ipossia, catecolamine, acquaporina e telociti), l'EI può essere descritto come un "tumore adrenergico della barriera emato-cutanea".^{32,54,120}

Il **trasportatore del glucosio di tipo 1 (GLUT-1)**, una proteina di trasporto dei globuli rossi, è stato identificato come un marker altamente selettivo dell'EI in tutte le sue fasi, a differenza di altre malformazioni vascolari.

In uno studio condotto da North⁸¹ *et al.* (2001), l'immunoreattività al GLUT-1 è stata riscontrata in tutti i 66 EI testati, mentre altre malformazioni vascolari, granulomi piogeni e tessuti di granulazione normali non esprimevano GLUT-1. La proteina è stata inoltre identificata nel cervello umano e nella placenta, ma non nella pelle o nei tessuti sottocutanei normali, suggerendo un possibile ruolo patogenetico.

Il GLUT1 è espresso sulle cellule endoteliali emangiomatose (HemECs) CD31+ in vivo, mentre le cellule VEGF-A+ si trovano in regioni distinte al di fuori dei vasi CD31+. In vitro, l'espressione di VEGF-A è risultata elevata nelle HemSCs e bassa nelle HemECs.¹²¹

Evidenze recenti suggeriscono che il **sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)** svolga un ruolo significativo nello sviluppo dell'EI. Si ipotizza che l'ATII stimoli la secrezione di VEGF e osteoprotegerina, che promuovono la vasculogenesi e proteggono dall'apoptosi.¹²²

Gli **RNA non codificanti** sono stati implicati nell'emangiogenesi.¹²³

Strub¹²⁴ e colleghi hanno analizzato il profilo di microRNA (miRNA) in 24 campioni di EI confrontandoli con tessuti cutanei normali adiacenti al tumore, e hanno scoperto che il mega-cluster di miRNA C19mc è sovraespresso negli EI, ma non nei tessuti cutanei normali adiacenti o nelle malformazioni linfatiche.

La proteina **ALKBH5** (Alkylation Repair Homolog Protein 5) è stata identificata come un fattore coinvolto nella progressione dell'EI.

I risultati hanno mostrato che ALKBH5 promuove l'espressione di FOXF1, sovraespresso nei tessuti di EI.

Infine, la silenziatura di ALKBH5 o FOXF1 ha ridotto la crescita tumorale di EI attraverso la via di segnalazione HK-2 nei topi immunocompromessi.¹²⁵

Un altro studio del gruppo Bischoff¹⁰⁶ ha analizzato i meccanismi della differenziazione delle hemSCs in periciti. È stato dimostrato che JAGGED1, un ligando della famiglia di segnali **NOTCH**, è up-regolato nelle ECs degli emangiomi e necessario per la differenziazione delle hemSCs in periciti, nonché per la corretta formazione dei vasi sanguigni in vivo.

Si è inoltre scoperto che il contatto diretto con le cellule endoteliali è un elemento fondamentale affinché le hemSCs si differenzino in cellule mesenchimali.

Sulla base di queste osservazioni, si è tentato di ipotizzare che la segnalazione juxtacrina tra cellule endoteliali dell'emangioma e periciti sia mediata dal pathway Notch.

Questi studi aprono prospettive interessanti, suggerendo che un'analisi comparativa tra ECs e periciti derivati dalle hemSCs e quelli ottenuti da campioni di emangiomi possa fornire dati chiave sulle loro proprietà fenotipiche e funzionali (Figura 17).

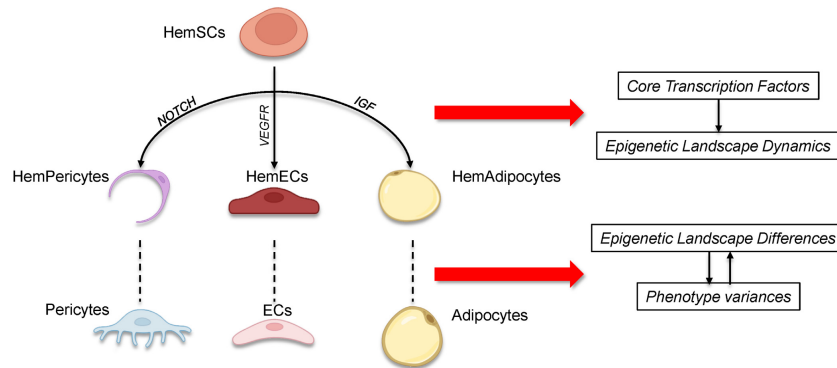


FIGURA 17⁷⁷: Prospettive future per la patogenesi dell'IH.

Le vie di segnalazione VEGFR, NOTCH e IGF, sono state implicate nella direzione della differenziazione delle HemSCs. Tuttavia, i fattori di trascrizione fondamentali che controllano il destino cellulare delle HemSCs devono ancora essere completamente scoperti.

L'integrazione di dati multiomici a livello trascrizionale ed epigenetico fornirebbe nuove conoscenze per identificare questi fattori di trascrizione fondamentali e i meccanismi epigenetici sottostanti. Inoltre, il confronto dei paesaggi epigenetici nelle HemSCs e derivati con le loro controparti in condizioni fisiologiche potrebbe migliorare la comprensione della patogenesi dell'IH.

SOX4 è un gene altamente espresso nei tessuti di EI e svolge un ruolo cruciale nella patogenesi dell'EI, favorendo la proliferazione, la migrazione e l'angiogenesi delle cellule endoteliali CD31+ (HemECs).¹²⁶

Inoltre, SOX4 si lega al promotore della molecola endoteliale specifica 1 (ESM1), favorendo l'attivazione della via di segnalazione PI3K/AKT.

La via di segnalazione PI3K/AKT, una volta attivata, sovraregola l'espressione di GLUT-1, aumentando così la proliferazione cellulare e contribuendo ulteriormente alla progressione dell'EI.

L'asse di segnalazione SOX4-ESM1 potrebbe rappresentare un potenziale bersaglio terapeutico per il trattamento dell'IH (Figura 18).

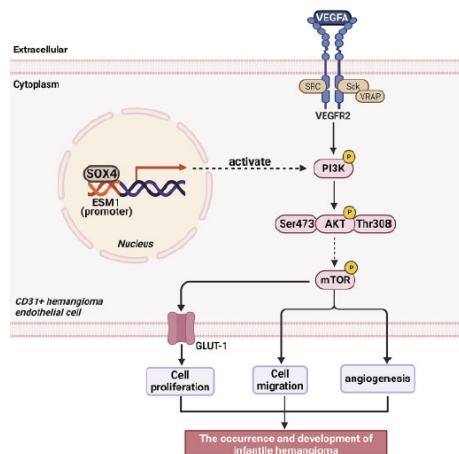


FIGURA 18¹²⁶: L'inibizione di ESM1 tramite SOX4 promuove la progressione dell'emangioma infantile attraverso la via di segnalazione PI3K/AKT.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)¹²⁷

La via renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è coinvolta nella regolazione di numerosi fattori angiogenici e processi fisiologici essenziali per lo sviluppo dell'EI.

Studi sperimentali suggeriscono che gli EI derivino da cellule staminali anomale o emboliche, che esprimono marcatori molecolari di differenziazione precoce del tessuto placentare. Si ipotizza che il trapianto ectopico di progenitori placentari tramite trauma o traslocazione fisica possa essere all'origine degli EI. Inoltre, la migrazione anomala delle cellule della cresta neurale, che trasporta cellule placentari, potrebbe contribuire allo sviluppo di IH segmentali di grandi dimensioni.

Molti componenti dell'asse RAA sono fortemente espressi nel tessuto placentare, dove regolano il flusso sanguigno materno-fetale. Questa correlazione suggerisce che la via RAA possa fornire segnali chiave per la crescita degli EI a partire da progenitori placentari impiantati.¹²⁸

Gli EI sono più comuni nei neonati prematuri, nelle femmine e nei neonati da gravidanze multiple, oltre che in condizioni come ipertensione gestazionale e preeclampsia, tutte associate a iperattivazione della via RAA.

La crescita e l'involuzione degli EI sembrano riflettere i cambiamenti fisiologici nei livelli di renina nei neonati che risultano elevati durante la fase proliferativa e diminuiscono nella involutiva.

Recenti studi hanno dimostrato che l'angiotensina II (AGTII), un prodotto chiave della via RAA, stimola la proliferazione delle cellule endoteliali e mesenchimali degli EI.

In colture cellulari, AGTII induce la crescita vascolare, un effetto che può essere bloccato mediante inibizione del recettore AGTR1 o dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

Inoltre, è stato dimostrato che l'asportazione chirurgica degli EI riduce i livelli sierici di questi fattori, suggerendo una stretta relazione tra la via RAA e la patogenesi degli EI.¹²⁹

L'attività del propranololo nel trattamento degli IH è ben documentata. Tuttavia, anche beta-bloccanti selettivi beta-1 (come atenololo) e inibitori dell'ACE (come captopril) si sono dimostrati efficaci. Entrambi questi farmaci agiscono sulla via RAA, riducendo la secrezione di renina tramite il blocco dei recettori beta-1 o inibendo la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II.

Il propranololo, essendo un beta-bloccante non selettivo che agisce su recettori beta-1 e beta-2, influisce direttamente sulla regolazione della via RAA. Si ipotizza che il propranololo riduca l'attività dell'asse RAA inibendo la regolazione beta-1-dipendente della renina e la generazione di fattori angiogenici, contribuendo così all'involuzione precoce degli IH.

I risultati dello studio di Dornhoffer¹²⁷ *et al.* hanno evidenziato un'elevata espressione di mRNA per ACE e AGTR1 negli EI rispetto a campioni normali. Inoltre, i livelli proteici di ACE e AGTR1 sono risultati più alti negli EI proliferanti rispetto a quelli in fase di involuzione o trattati con propranololo.

Tale studio ha anche proposto un ipotetico pathway di crescita degli EI basato sull'asse RAA (Figura 19).

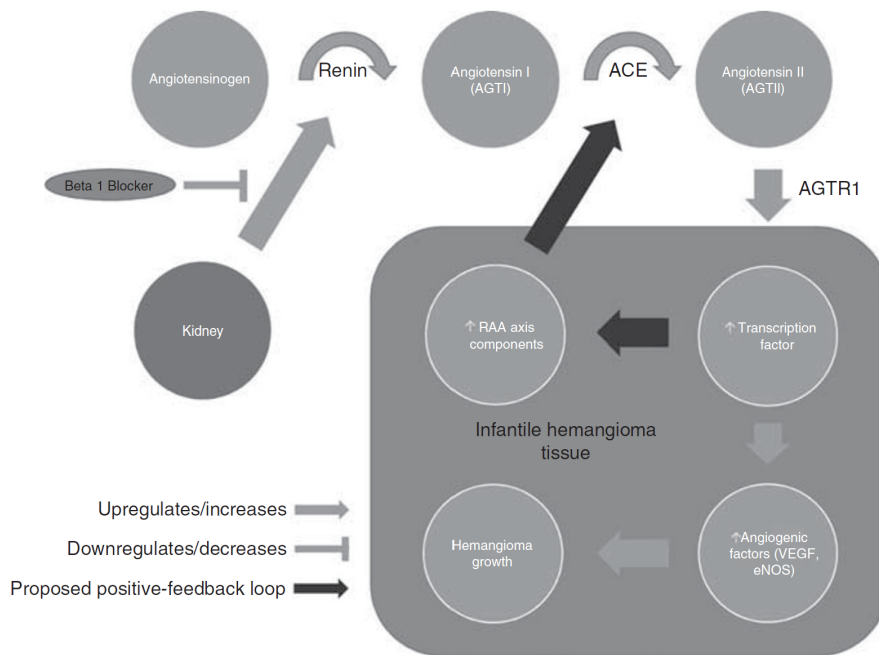


FIGURA 19¹²⁷: Ciclo di feedback positivo ipotetico AGTII/ACE.

Lo studio descrive un ciclo di feedback positivo guidato dall'angiotensina II (AGTII) che potrebbe spiegare la crescita degli EI. Il ciclo inizia con la secrezione di renina dall'apparato iuxtaglomerulare renale, che converte l'angiotensinogeno (AGT) in angiotensina I (AGTI), poi trasformata in AGTII dagli alti livelli locali di ACE nei tessuti dell'EI. AGTII stimola fattori di trascrizione che favoriscono sia la crescita dell'EI attraverso l'angiogenesi, sia l'espressione dei componenti dell'asse RAA, in particolare l'ACE. L'aumento locale di ACE genera ulteriore AGTII, creando un ciclo di feedback positivo che sostiene la proliferazione dell'IH.

Il trattamento con un beta-bloccante selettivo per il recettore beta-1 riduce la secrezione di renina, abbassando i livelli di AGTI e AGTII, interrompendo così il ciclo di crescita degli EI mediato da AGTII.



FIGURA 20²⁹: Interazione tra le teorie proposte sulla patogenesi dell'emangioma infantile. GLUT-1: trasportatore del glucosio di tipo 1; HIF-1 α : fattore inducibile dall'ipossia 1-alfa; IGF-2: fattore di crescita insulino-simile 2; VEGF-A: fattore di crescita vascolare endoteliale A.

TABELLA 4: Panoramica dei meccanismi ritenuti implicati nella patogenesi dell'EI.

Ipotesi	Principale scoperta	Meccanismi
Teoria placentare	Le cellule endoteliali degli EI esprimono marker simili a quelli presenti nel tessuto placentare, come GLUT-1, antigene Lewis Y, merosina e recettore Fcγ-II.	Angioblasti placentari embolici
Teoria delle cellule staminali (EPC)	Rilevazione di cellule progenitrici e staminali CD133+/CD34+ nei tessuti EI e nel sangue.	Vasculogenesi e angiogenesi
Teoria dell'ipossia	Vie molecolari sovraregolate negli EI, simili a quelle attivate in condizioni di ipossia. Ruolo chiave per VEGF.	Segnalazione attraverso vie molecolari: HIF-1α, mTOR, AKT, RAS, MAPK/ERK
Genetica	- VEGFR-2, TEM-8 → Mutazioni germinali missenso in VEGFR2 (perdita di funzione) e mutazione dominante-negativa in TEM-8. - STAT3, Bcl-2, KRAS → Oncogeni sovraregolati. - PTEN, p53, Kiss1, CDKN2A, FOXO1, NDRG1 → Geni soppressori tumorali downregolati o con minore attività a causa di mutazioni.	Mutazioni genetiche che influenzano la proliferazione cellulare e la regolazione dell'angiogenesi.

Gli EI rappresentano un fenomeno unico di crescita e regressione vascolare, offrendo un modello straordinario per lo studio dello sviluppo vascolare postnatale e della quiescenza endoteliale.

La loro eziopatogenesi è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici, molecolari e ambientali, in cui giocano un ruolo chiave il VEGF-A/VEGFR-2, l'ipossia, il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) e la presenza di cellule staminali progenitrici.

La scoperta dell'efficacia del propranololo ha permesso di identificare nuovi meccanismi molecolari coinvolti nella regolazione degli EI, tra cui il ruolo centrale di VEGF-A e **SOX18**. Tuttavia, restano ancora da chiarire le alterazioni genetiche ed epigenetiche che ne determinano il ciclo naturale.

Un'analisi più approfondita di questi fattori potrebbe spiegare l'assenza di trasformazione maligna negli EI, fornire una comprensione più dettagliata dei processi di involuzione e guidare lo sviluppo di ulteriori strategie terapeutiche mirate.

Comprendere questi meccanismi non solo permetterebbe di ridurre le complicanze associate agli EI, ma migliorerebbe anche gli esiti clinici ed estetici per i pazienti.

Quadro clinico

Gli EI possono presentarsi come lesioni solitarie o multiple, di variabili dimensioni, talvolta interessando aree molto estese; possono essere distinti in superficiali, profondi e misti.²²

L'**emangioma infantile superficiale** (Figura 21A) si presenta come una lesione papulosa o nodulare di colore rosso o rosso-violaceo, con una superficie liscia o lobulata e una consistenza tesa ed elastica.

Per queste caratteristiche superficiali, un tempo gli EI che presentavano questo aspetto erano definiti "emangiomi a fragola".

Gli EI superficiali sono soliti crescere fino a diventare di colore rosso vivo e la loro base raramente è pedunculata.

L'**emangioma infantile profondo** (Figura 21B) si manifesta come una lesione nodulare ben definita di consistenza elastica, generalmente ricoperto da cute normale o con una sfumatura bluastro-violacea, talvolta con teleangectasie.

La lesione risulta alla palpazione solo parzialmente comprimibile.

Un tempo questi EI erano chiamati "emangiomi cavernosi".

L'**emangioma infantile misto** (Figura 21C) combina le caratteristiche delle forme superficiali e profonde.

Frequentemente questi EI si presentano come un emangioma infantile superficiale sovrastante un emangioma infantile profondo.

L'**emangioma infantile con crescita minima o arrestata** (IH-MAG) (Figura 21D) rappresenta una variante dell'EI che non segue il tipico ciclo evolutivo della patologia.

Si presenta come una macula rosata, talvolta reticolata, con aree di vasocostrizione o un alone pallido circostante. Possono comparire teleangectasie fini o più marcate e, durante la fase proliferativa, possono svilupparsi papule rosso brillante ai margini della lesione.

Questa forma è stata associata a condizioni cutanee come scleroatrofia e dermatite eczematosa, simile a quella riscontrata nel nevus simplex.¹³⁰

Può essere erroneamente interpretato come una malformazione capillare a causa dell'aspetto piatto e teleangectasico. È presente alla nascita, risolve spontaneamente e predilige le aree inferiori.

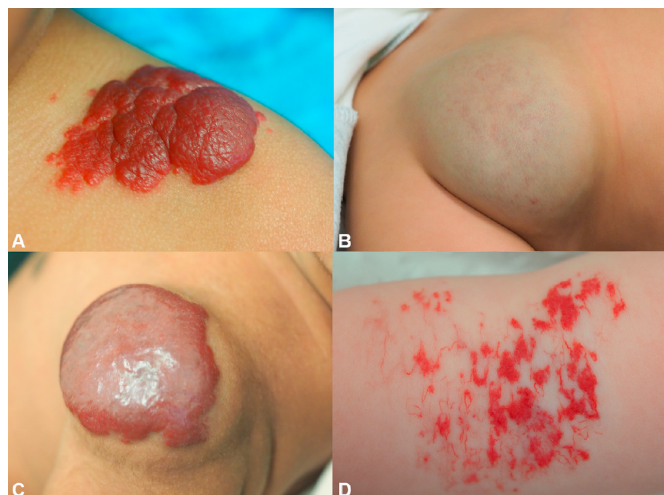


FIGURA 21⁶⁶: A) EI superficiale. B) EI profondo. C) EI misto. D) EI con crescita minima o arrestata.

Inoltre, gli EI sono distinti in base alla distribuzione in focali, multifocali, segmentali e indeterminati.²²

Gli **emangiomi infantili focali** sono lesioni isolate, ben definite e localizzate ed assumono l'aspetto di papule, placche o noduli.

Gli **emangiomi infantili multifocali** sono caratterizzati dalla presenza di più emangiomi in diverse sedi anatomiche. Sono lesioni multiple e frequentemente si presentano come singole lesioni di pochi millimetri nettamente distanziate tra loro.

La presenza di 5 o più lesioni è associata al coinvolgimento di organi interni e rappresenta un'indicazione per l'ecografia addominale (Figura 22).¹³¹

Gli **emangiomi infantili segmentali** (Figura 23) sono lesioni che interessano un'intera regione anatomica, spesso di dimensioni superiori ai 5 cm e con una distribuzione a placca.

Usualmente interessano distretti cutanei particolari, come le estremità distali degli arti superiori o degli arti inferiori, la mano, il piede o un intero emivolto, e tendono ad avere uno schema di crescita lineare o geometrico. Sono quindi lesioni nettamente più grandi rispetto agli EI focali e, rispetto a questi ultimi, sono più frequentemente associati ad anomalie strutturali e funzionali.

Quando coinvolgono il terzo inferiore del volto, sono noti come "angiomi a barba" e si associano alla presenza di angiomi subglottici.

Gli **emangiomi infantili indeterminati** sono lesioni non chiaramente localizzate né segmentali, noti anche come "parzialmente segmentali".

Non proliferano in modo omogeneo e assumono confini irregolari e non chiaramente demarcati.

La distribuzione cutanea degli EI sembra seguire modelli che non corrispondono a dermatomeri, innervazione neurale o linee di Blaschko, ma ad unità di sviluppo embrionale o a un territorio anatomico irrorato da arterie embrionali.¹³²

Gli EI possono anche essere **extracutanei**, coinvolgendo organi come il fegato, la ghiandola parotide e le vie aeree superiori.

L'organo più frequentemente interessato è il fegato, seguito dal tratto gastrointestinale, dal sistema nervoso centrale (meningi) e dal mediastino; il polmone è raramente coinvolto.¹³³

Gli **emangiomi epatici infantili (IHHs)** (Figura 22B) possono presentarsi con un pattern multifocale o diffuso e, a seconda delle dimensioni e della distribuzione, possono essere asintomatici. Tuttavia, IHH di grandi dimensioni sono a rischio di complicanze potenzialmente letali, tra cui emorragia, insufficienza cardiaca ad alta gittata, ipotiroidismo e sindrome compartimentale addominale.¹³⁴

Le informazioni molecolari sugli IHHs sono limitate poiché vengono raramente asportati chirurgicamente.

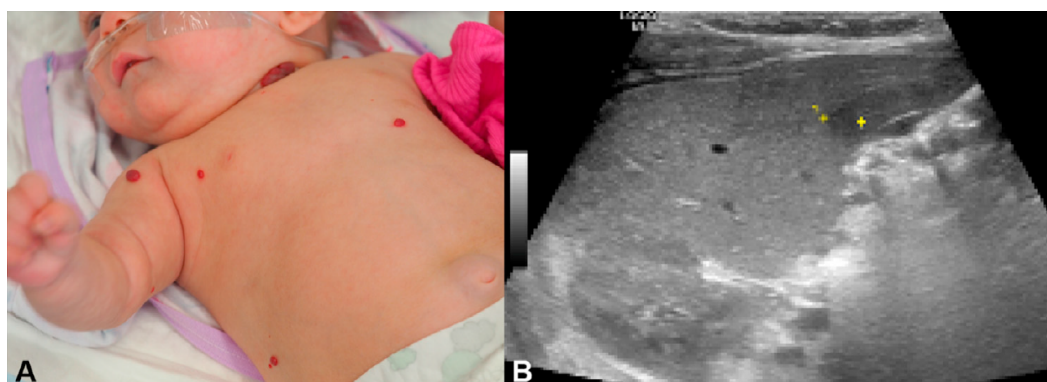


FIGURA 22⁶⁶: A) EI superficiali multifocali. B) L'ecografia mostra un IHH.



FIGURA 23¹³⁵: EI cutaneo segmentale, coinvolgimento del segmento S3 (noto anche come "a barba"). Questo tipo di EI può essere associato al coinvolgimento delle vie aeree, come l'EI sottoglottico.

Gli EI acrali spesso assumono una morfologia reticolata e presentano una distribuzione tipica "a guanto da motociclista", estendendosi fino alle dita, ma risparmiando le punte distali e mantenendo spesso un bordo contiguo attraverso le dita quando sono ravvicinate.¹³⁶

Gli EI focali della testa e del cuoio capelluto hanno una predilezione per l'asse oculare, che include la regione che attraversa orizzontalmente gli occhi e la linea mediana del viso, con affinità per la punta del naso e la regione periorale.¹³⁷

Gli EI segmentali teleangectasici di grandi dimensioni (>5 cm) possono essere associati alla sindrome PHACE(S), caratterizzata da anomalie cerebrovascolari, cardiache e oculari.

Una condizione simile, nota come sindrome LUMBAR, coinvolge la regione lombo-sacrale e perineale ed è spesso associata a ulcerazioni e possibili estensioni agli arti inferiori.

L'EI segmentale localizzato nella regione lombo-sacrale è frequentemente collegato a queste anomalie e può presentare complicanze ulcerative.⁶³

Quadri sindromici associati

Sono state descritte diverse sindromi congenite correlate e caratterizzate talvolta dalla presenza di emangiomi infantili, spesso specifiche per la loro posizione anatomica:¹³⁸

- Sindrome PHACE(S);
- Sindrome LUMBAR;
- Sindrome PELVIS;
- Sindrome SACRAL.

A tali sindromi vanno sicuramente affiancati i quadri di emangiomasosi viscerale e di ipotiroidismo da consumo.

Sindrome P-H-A-C-E-(S)¹³⁹

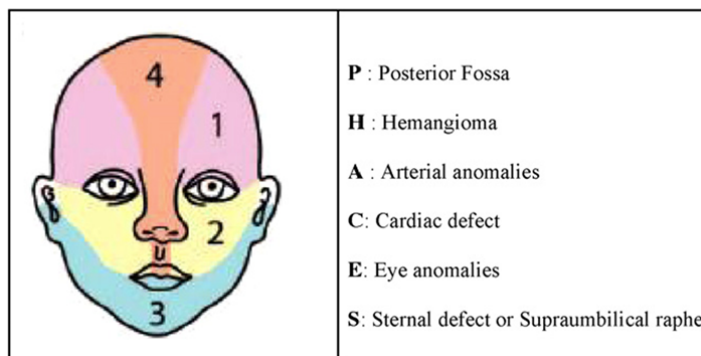
Una pubblicazione del 1978 di Pascual-Castroviejo¹⁴⁰ descrisse per la prima volta l'associazione tra emangiomi capillari facciali esterni e malformazioni vascolari intracraniche in una serie di 7 pazienti, 3 dei quali presentavano anche una cardiopatia congenita cianotica.

L'acronimo PHACE fu inizialmente proposto nel 1996 da Frieden¹⁴¹, in una pubblicazione su 43 casi con caratteristiche comuni di emangiomi facciali di grandi dimensioni, anomalie arteriose, del sistema nervoso centrale e oftalmologiche (Figura 24).

La presenza occasionale di difetti sternali ventrali, come la schisi sternale e/o malformazioni del rafe sopraombelicale, ha suggerito l'aggiunta della S (Figura 25).

Nel 2009, Metry¹⁴² *et al.* hanno proposto i primi criteri diagnostici per una diagnosi definitiva o possibile di sindrome PHACE, basandosi sulla presenza di criteri maggiori e minori.

Un panel multidisciplinare di esperti, guidato da Garzon¹⁴³, ha successivamente pubblicato nel 2016 i criteri diagnostici aggiornati, raccomandazioni per lo screening, nonché linee guida proposte per la gestione clinica (Tabella 5).



Sindrome PHACE(S)
P = malformazioni della fossa cranica posteriore (<i>posterior cranial fossa</i>)
H = emangiomi (<i>hemangiomas</i>)
A = malformazioni arteriose (<i>arterial</i>)
C = malformazioni cardiache (<i>cardiac</i>)
E = malformazioni oculari (<i>eye</i>)
(S) = malformazioni sternali e/o agenesia sternale (<i>sternal</i>)

FIGURA 24¹³⁵: Significato dell'acronimo PHACES e distribuzione abitualmente osservata degli EI segmentari del viso associati ad anomalie dello sviluppo (Segmenti S1-S4).



FIGURA 25⁸²: Bambina con sindrome PHACES: EI segmentario cervico-facciale e schisi dello sterno.

L'incidenza esatta della sindrome PHACE non è ben definita, ma sono stati riportati oltre 300 casi nella letteratura scientifica.¹⁴⁴

Il rischio di sindrome PHACE in un neonato con EI è stimato tra il 2% e il 3%.

Se l'EI è ampio (≥ 22 cm²) o segmentale, la probabilità di manifestazioni associate alla sindrome PHACE è tra il 20% e il 31%.

La sindrome PHACE colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto femmine-maschi di 9:1.

L'eziopatogenesi della sindrome PHACE è ancora sconosciuta; si ipotizza derivazione da un errore embriogenetico o da un evento patologico tra la 3^a e la 12^a settimana di gestazione.¹⁴⁵

Fino a oggi, non è stata identificata alcuna causa genetica chiara, e la sindrome non sembra essere ereditaria ma sono stati correlati alcuni possibili fattori di rischio materni, tra cui aborti spontanei, preeclampsia e placenta previa.

Questa sindrome dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti con EI segmentale facciale di grandi dimensioni (>5 cm), che può presentarsi anche nella forma IH-MAG.

Haggstrom¹³⁷ *et al.* hanno definito quattro segmenti facciali (frontotemporale, mascellare, mandibolare e frontonasale) per valutare il rischio di sindrome PHACE in relazione alla distribuzione dell'EI. Il rischio aumenta in base alla dimensione dell'EI, al numero di segmenti coinvolti e al coinvolgimento della fronte.

La sindrome PHACE è stata anche associata a EI extrafacciali di grandi dimensioni, localizzati su cuoio capelluto posteriore, collo, parte superiore del tronco e braccia.

TABELLA 5: Criteri diagnostici Sindrome PHACE, 2016.

Organi	Criteri maggiori	Criteri minori
Anomalie arteriose	<ul style="list-style-type: none"> Anomalia delle principali arterie cerebrali o cervicali* Displasia delle grandi arterie cerebrali Stenosi o occlusione arteriosa con o senza collaterali moyamoya Assenza o ipoplasia moderata/grave delle grandi arterie cerebrali e cervicali Origine o decorso anomalo delle grandi arterie cerebrali o cervicali, eccetto le varianti dell'arco aortico come l'arco bovino Anastomosi carotideo-vertebro-basilare persistente (arterie segmentale, ipoglossa, otica e/o trigeminale). 	<ul style="list-style-type: none"> Aneurisma di qualsiasi arteria cerebrale
Struttura cerebrale	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie della fossa cranica posteriore Sindrome di Dandy-Walker Altre ipoplasie/displasie del cervello medio e/o posteriore 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie cerebrali della linea mediana Malformazione dello sviluppo corticale
Cardiovascolare	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie dell'arco aortico Coartazione dell'aorta Displasia* Aneurisma Origine anomala dell'arteria succlavia con o senza anello vascolare 	<ul style="list-style-type: none"> Difetto del setto ventricolare Arco aortico destro/doppio arco aortico Anomalie venose sistemiche
Oculare	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie del segmento posteriore Iperplasia primaria persistente del corpo vitreo Sistema vascolare fetale persistente Anomalie vascolari retiniche Anomalia del disco ottico "morning glory" Ipoplasia del nervo ottico Stafiloma peripapillare 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie del segmento anteriore Microftalmia Sclerocornea Coloboma Cataratta
Ventrale/Linea mediana	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie della linea mediana toracica e addominale Difetti sternali Pectus excavatum Schisi dello sterno Rafe sovraombelicale 	<ul style="list-style-type: none"> Ipopituitarismo tiroideo ectopico Papula/amartoma della linea mediana sternale

*Arteria carotide interna, arteria cerebrale media, arteria cerebrale anteriore, arteria cerebrale posteriore o sistema vertebro-basilare.

Una **diagnosi definitiva di sindrome PHACE** può essere posta in presenza di:

1. Emangioma di viso o cuoio capelluto > 5 cm di diametro, accompagnato da:
 - o ≥ 1 criterio maggiore;
 - o ≥ 2 criteri minori.
2. Emangioma di collo, tronco superiore o arto superiore prossimale, accompagnato da:
 - o ≥ 2 criteri maggiori.
3. Assenza di emangioma, ma con ≥ 2 criteri maggiori.

Una **diagnosi di possibile sindrome PHACE** viene attribuita se:

1. IH del capo > 5 cm, con ≥ 1 criterio minore.
2. IH del collo, tronco superiore o arto superiore prossimale, con 1 criterio maggiore o 2 criteri minori.
3. Assenza di IH, ma con ≥ 2 criteri maggiori.

Il protocollo di screening raccomanda:

1. Esame fisico completo;
2. Ecocardiogramma → Se anomalie → Risonanza magnetica cardiaca (MRI);
3. MRI cerebrale con gadolinio e MRA (angiografia con risonanza magnetica) di testa, collo e arco aortico.

L'uso del gadolinio aiuta a individuare l'estensione dell'EI cutaneo e la presenza di eventuali EI intracranici, periorbitali o sottoglottici;

4. Esame oftalmologico per la ricerca di anomalie del segmento posteriore e anteriore.

Il test genetico non è raccomandato per la diagnosi di sindrome PHACE.

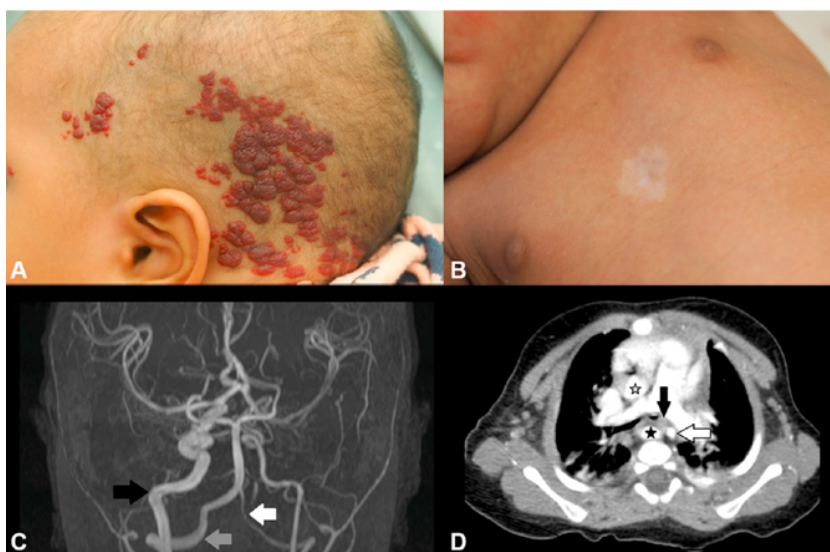


FIGURA 2666: Sindrome PHACE. A) Emangioma infantile segmentale che coinvolge il cuoio capelluto parietale. B) Fossetta sternale. C) Risonanza magnetica (MRI) che mostra ectasia della carotide comune destra (freccia nera) e dell'arteria vertebrale destra (freccia grigia), con ipoplasia dell'arteria vertebrale sinistra (freccia bianca). D) Tomografia computerizzata (CT) che evidenzia un'aorta ascendente (stella bianca) e un'aorta discendente destra retroesofagea (stella nera), con compressione dell'esofago (freccia nera) e arteria succlavia sinistra anomala (freccia bianca).

Il segno distintivo della sindrome PHACE, osservato in quasi tutti i casi, è la presenza di un **emangioma infantile segmentale** di grandi dimensioni, che coinvolge il viso, il cuoio capelluto o la regione cervicale (Figura 27).

In uno studio multicentrico prospettico del 2010,¹⁴⁶ su 108 neonati con EI di grandi dimensioni (>22 cm²), quasi un terzo (33 neonati, o 31%) presentava più di una manifestazione extracutanea compatibile con la sindrome PHACE.

I neonati con emangiomi più grandi o IH che coinvolgevano la parte superiore del viso (segmenti frontotemporali e frontonasali) avevano una maggiore probabilità di avere la sindrome PHACE.

Sebbene il viso sia la localizzazione più comune, EI segmentali di grandi dimensioni sono stati descritti anche in regione occipitale, regione toracica superiore, tronco e regione prossimale degli arti superiori.

Gli EI possono apparire come teleangectasie, lesioni solitarie, placche confluenti e papule in una distribuzione specifica.



FIGURA 27¹⁴⁴: EI facciale che coinvolge il segmento frontotemporale (a) e il segmento mascellare (b).

Le anomalie cerebrovascolari rappresentano la manifestazione extracutanea più comune e possono comportare un rischio variabile di ictus.

Il follow-up dei pazienti con sindrome PHACE ha rivelato altre comorbidità, tra cui cefalee, anomalie endocrine, alterazioni dentali e uditive.

Tuttavia, è raro che un neonato presenti tutte le manifestazioni cliniche della sindrome.

Le **manifestazioni neurologiche** della sindrome PHACE includono anomalie strutturali del parenchima cerebrale e dei grandi vasi sanguigni del capo e del collo, nonché segni e sintomi prevalentemente attribuibili a queste anomalie strutturali.¹⁴⁷

Le anomalie cerebrali sono tipicamente unilaterali, ipsilateralmente all'emangioma facciale.

Le anomalie più comuni includono:

- Malformazioni della fossa posteriore, osservate in fino all'80% dei pazienti;
- Displasia cerebellare focale;
- Malformazioni cistiche, tra cui la malformazione di Dandy-Walker;
- Lesioni cistiche congenite;
- Displasia cerebrale diffusa;
- Difetti della migrazione neuronale;
- Difetti della linea mediana e dell'ipofisi.

Come detto in precedenza, le **malformazioni vascolari** del capo e del collo rappresentano l'anomalia extracutanea più comune nella sindrome PHACE, presenti nel 70%-90% dei casi.

Queste anomalie vascolari coinvolgono le arterie di grande e medio calibro, quasi sempre ipsilaterali all'EI cutaneo (Figura 28).

Uno studio su 115 pazienti con sindrome PHACE ha rilevato che 89 pazienti (77,4%) presentavano anomalie vascolari congenite e/o progressive.

Hess¹⁴⁸ e colleghi hanno analizzato 70 pazienti con sindrome PHACE, rilevando come anomalie più comuni:

- Disgenesia arteriosa (tortuosità, aneurismi) nel 56%;
- Percorso anomalo e/o origine anomala;
- Restringimento o non visualizzazione di arterie.

Le arterie più frequentemente colpite sono:

- Arteria carotide interna (ICA);
- Arteria cerebrale media (MCA);
- Arteria cerebrale anteriore (ACA);
- Arteria cerebrale posteriore (PCA).

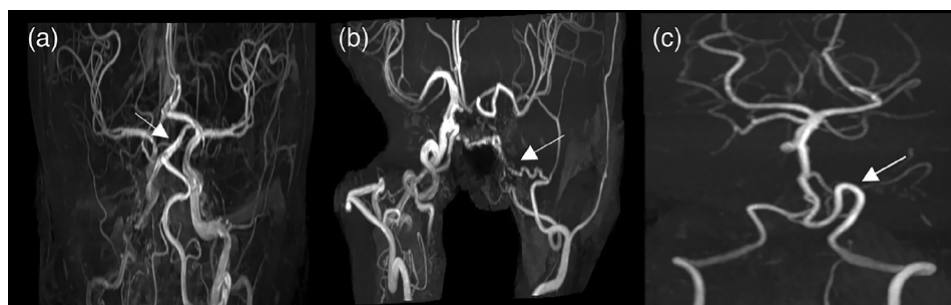


FIGURA 28¹⁴⁹: Risonanza magnetica e angiografia a risonanza magnetica con proiezione a tempo di volo a massima intensità. (a) Persistenza di vasi primitivi (freccia). (b) Restringimento diffuso (freccia). (c) Tortuosità dei vasi, con curvatura dell'arteria vertebrale (freccia).

Uno studio del 2012, condotto da Seigel¹⁵⁰ e colleghi, ha analizzato 22 casi pubblicati di ictus in pazienti con sindrome PHACE. Dei 22 pazienti, 21 presentavano una grave arteriopatia sottostante: restringimento o non visualizzazione di almeno una grande arteria cerebrale, arteriopatia anteriore e posteriore, vasculopatia di tipo moyamoya o coartazione dell'aorta.

L'età di esordio dell'ictus variava da 3 mesi a 5 anni, con sintomi principali di crisi epilettiche e/o emiparesi.

In un'analisi del 2024 pubblicata da Wisniewski¹⁵¹ *et al.*, elementi predittivi di accidente cerebrovascolare nella sindrome PHACE sono una grave tortuosità, ipoplasia o assenza di almeno un'arteria cerebrale principale, e la presenza di arterie embrionali persistenti.

Garzon¹⁴³ *et al.* hanno classificato il rischio di ictus in tre categorie:

1. Basso rischio → Anomalie arteriose senza impatto emodinamico;
2. Rischio intermedio → Disgenesia arteriosa o stenosi lieve;
3. Alto rischio → Stenosi $\geq 25\%$, occlusione di grandi vasi, assenza di circolazione collaterale.

Il follow-up con MRI/MRA è raccomandato con almeno 1 controllo dopo i 6 anni nei pazienti a rischio intermedio, e con controlli a 6 mesi, 1 anno, poi caso per caso nei pazienti ad alto rischio.

La **cefalea** rappresenta un sintomo neurologico significativo nella sindrome PHACE. Vari studi longitudinali e indagini hanno riportato una prevalenza della cefalea fino all'89%.¹⁵²

Le caratteristiche della cefalea spesso assomigliano all'emigrania, includendo nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.

Un'importante percentuale di pazienti con sindrome PHACE presenta **compromissione uditiva**: neurosensoriale, se l'EI coinvolge il nervo cranico VIII, o conduttiva, a causa della compressione della tuba di Eustachio o del coinvolgimento della membrana timpanica.¹⁵³

La sindrome PHACE è anche associata a ritardo nello sviluppo e a difficoltà neurocognitive a lungo termine.

Le difficoltà nel linguaggio possono derivare dall'anacusia e da emangiomi che coinvolgono labbra, orofaringe o vie aeree.¹⁵⁴

Anche le **anomalie cardiovascolari** sono comuni manifestazioni extracutanee della sindrome PHACE (fino al 66%)

Uno studio del 2013,¹⁵⁵ basato sul Registro Internazionale della Sindrome PHACE, ha identificato l'origine anomala dell'arteria succlavia nel 21% dei pazienti e la coartazione dell'aorta nel 19% dei pazienti.

Altre anomalie intracardiache includono:

- Difetto del setto ventricolare;
- Difetto del setto atriale;
- Stenosi polmonare;
- Difetto della valvola aortica senza anomalia dell'arco;
- Tetralogia di Fallot (rara);
- Atresia della tricuspide (rara).

Le **anomalie oculari** possono includere microftalmia, ipoplasia del nervo ottico, persistenza della vascolarizzazione fetale ed anomalie del disco ottico "morning glory" e causare ambliopia, proptosi, ptosi palpebrale, cataratta, atrofia ottica ed eterocromia.

Per quanto riguarda le **disfunzioni endocrine**, si può osservare un rischio aumentato di ipotiroidismo, ipopituitarismo con deficit dell'ormone della crescita, disgenesia ipofisaria, pubertà precoce o ritardata ed infertilità in rari casi.

Uno studio multicentrico longitudinale del 2024¹⁵⁶ su pazienti >10 anni ha diagnosi di depressione (20%) e disturbi d'ansia (30%).

L'*imaging* prenatale che presenta ipoplasia cerebellare unilaterale e una cisti della fossa posteriore omolaterale e il cosiddetto segno del ricevitore telefonico inclinato (*tilted telephone receiver sign*) può essere considerato un criterio diagnostico prenatale specifico.

Il segno del ricevitore telefonico inclinato consiste in una connessione allungata tra gli emisferi cerebellari. La particolare forma è prodotta dal verme cerebellare ruotato verso l'alto, deviato e unito ai peduncoli cerebellari controlaterali.

Sulla base di questi risultati, è possibile avviare rapidamente un'accurata consulenza prenatale e un tempestivo invio a centri specialistici di riferimento.

Sindrome LUMBAR⁶⁶

La sindrome LUMBAR (*Lower body IH and other cutaneous defects, Urogenital anomalies, ulceration, Myelopathy, Bony deformity, Anorectal malformations, arterial anomalies, and Renal anomalies*) è caratterizzata dalla presenza di un emangioma infantile segmentale di grandi dimensioni nella regione lombo-sacrale e/o perineale, spesso con estensione a un arto inferiore.

Gli IH-MAG sono sovrarappresentati in questa sindrome e l'ulcerazione è molto comune (Figura 29).

Lipomi sono presenti in circa 46% dei pazienti.

Anomalie del midollo spinale (midollo ancorato, lipomiellocele o lipomielomeningocele) si riscontrano nel 70%-80% dei pazienti.

Anomalie anorettali (es. ano imperforato, fistole) sono presenti nel 29%-38% dei pazienti.

Malformazioni renali (es. rene unico) si osservano nel 25%-31% dei casi.

Anomalie vascolari come displasie, restringimenti, percorsi anomali dei vasi o persistenza di anastomosi embrionali sono state descritte in 8%-14% dei pazienti, mostrando sorprendenti somiglianze con la sindrome PHACE.¹⁵⁷

Le indagini diagnostiche raccomandate variano in base ai sospetti clinici e seguono protocolli specifici per la valutazione delle anomalie associate.

Le ulcerazioni sono un reperto assai frequente negli emangiomi infantili di tale sindrome.

Alcuni piccoli pazienti possono avere caratteristiche tipiche sia della sindrome PHACE che della sindrome LUMBAR.

La sindrome LUMBAR, infatti, presenta molte caratteristiche simili alla sindrome PHACE, tra cui emangioma infantile segmentale, predominanza femminile, presenza di emangioma infantile regionale con anomalie sottostanti e potenziali anomalie vascolari.

Alla luce di tali evidenze, gli scienziati hanno ipotizzato che queste due sindromi non siano altro che due varianti dello stesso quadro sindromico e per questo motivo la sindrome LUMBAR può essere considerata analoga a PHACE, ma per la metà inferiore del corpo.

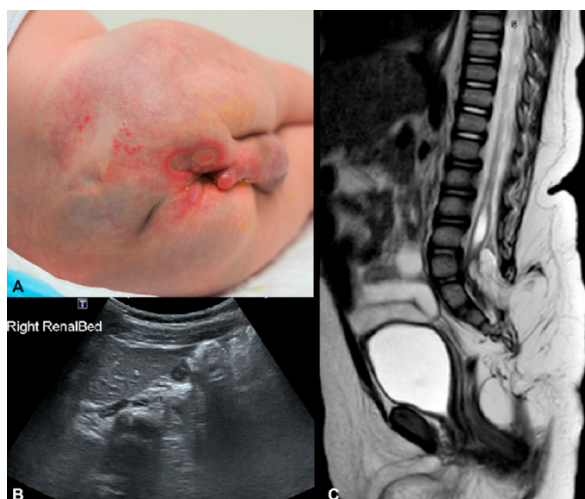


FIGURA 2966: Sindrome LUMBAR. A) EI con crescita minima o arrestata (IH-MAG) con distribuzione segmentale. Presenti ulcerazione e una fossetta sacrale. B) Risonanza magnetica (MRI): disrafismo spinale con midollo spinale ancorato in posizione bassa e lipomeningocele. Clinicamente si osservava una monoplegia dell'arto inferiore destro. C) Ecografia: aplasia del rene destro.

Sindrome PELVIS¹⁵⁸

Un'altra sindrome degna di attenzione è la PELVIS, caratterizzata dall'associazione tra emangioma Perineale, malformazioni genitali Esterne, Lipomieleningocele, anomalie Vescicorenali, ano Imperforato e acrochordon (Skin) (Figura 30).

Sindrome PELVIS

P = emangioma perineale (*perineum*)

E = malformazioni dei genitali esterni (*external genitalia*)

L = lipomieleningocele (*lipomyelomeningocele*)

V = anomalie vescico-renali (*vescical*)

I = ano imperforato (*imperforate anus*)

S = cambiamenti cutanei (*skin*)

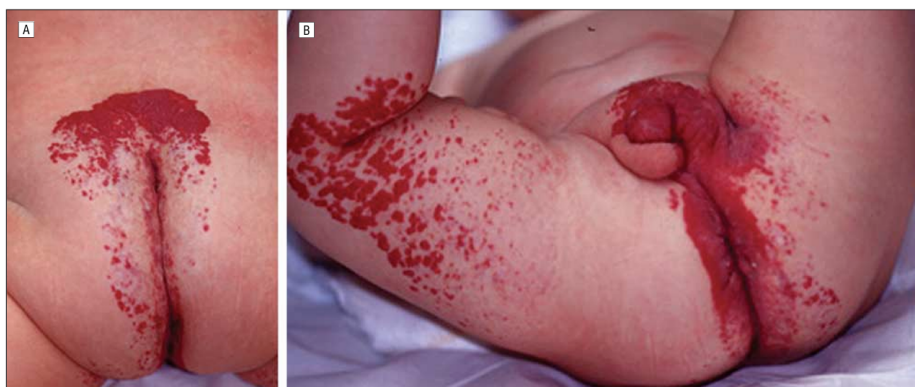


FIGURA 30¹⁵⁸: Sindrome PELVIS. A) Emangioma esteso dall'area sacrale fino alla parte posteriore delle cosce mediane, inclusi i glutei e il perineo, associato a un'area ulcerata adiacente all'ano. B) Emangioma perineale con grave malformazione dei genitali esterni.

Sindrome SACRAL¹⁵⁹

Infine, altrettanto significativa è la sindrome SACRAL, nella quale si riscontrano disrafismo Spinale, anomalie Anogenitali, anomalie Cutanee, anomalie Renali e urologiche, associate ad un Angioma a localizzazione Lombosacrale (Figura 31).

Sindrome SACRAL

S = disrafismo spinale (*spinal*)
 A = anomalie anogenitali (*anogenital*)
 C = anomalie cutanee (*cutaneus*)
 R = anomalie urologiche e renali (*renal*)
 AL = emangioma in sede lombosacrale



FIGURA 31¹⁵⁹: Sindrome SACRAL. EI superficiale sulla linea mediana, che coinvolge la piega glutea, l'area perivulvare e perianale.

Emangiomatosi viscerale¹³⁸

Gli emangiomi infantili multifocali sono definiti da cinque o più emangiomi infantili cutanei. Nei pazienti con EI multifocali è possibile riscontrare un coinvolgimento multiorgano più comunemente epatico, seguito da interessamento dell'encefalo, del mediastino e del polmone.

Sebbene il 52% dei bambini con emangiomi infantili multipli abbia riportato un coinvolgimento epatico, sono necessari studi prospettici per determinare la probabilità di emangiomi viscerali in base al numero o all'estensione degli emangiomi cutanei.

Gli emangiomi epatici infantili possono causare considerevoli *shunts* con insufficienza cardiaca ad alta gittata e ipertensione polmonare. Pertanto, i neonati che presentano cinque o più emangiomi cutanei infantili dovrebbero essere sottoposti a esame obiettivo ed ecografia addome completo a seconda dei risultati clinici. Anche i neonati che presentino epatomegalia senza emangiomi multipli, dovrebbero comunque effettuare ecografia epatica.

Ipotiroidismo da consumo

L'ipotiroidismo da consumo è una forma severa di ipotiroidismo associato a tumori vascolari nei bambini.

Nel 2005 Ruppe¹⁶⁰ *et al.* ha descritto per la prima volta questa sindrome in un bambino con un emangioma epatico e ha identificato la presenza di attività della iodotironina deiodinasi di tipo 3 da parte delle cellule di emangioma, nonché elevata triiodotironina inversa (R-T3) e alti tassi di inattivazione dell'ormone tiroideo.

Diagnosi^{54,63,66,161}

Gli emangiomi infantili vengono generalmente diagnosticati clinicamente, basandosi sulle caratteristiche semeiologiche e sulla storia naturale della lesione; per la gestione è richiesto un approccio multispecialistico.

È necessario, infatti, coinvolgere l'oculista per gli emangiomi periorbitari e l'otorinolaringoiatra per quelli situati a livello laringeo o auricolare, il cardiologo in presenza di anomalie cardiache associate alle forme segmentali e in caso di emangiomi epatici con rischio di scompenso cardiaco, mentre il neurochirurgo risulta indispensabile per la valutazione delle anomalie cerebrali associate alla sindrome PHACE.

Gli studi di imaging, come l'ecografia (US), la risonanza magnetica (MRI) e altre indagini, come la colorimetria, sono richiesti in situazioni particolari.¹⁶²

L'indagine di prima scelta in caso di dubbio diagnostico è l'**eco-color-Doppler**. In rari casi, specialmente per lesioni profonde, potrebbe essere necessaria una conferma istologica.

La **risonanza magnetica** cerebrale o addomino-pelvica, l'ecocardiogramma e la valutazione oculistica sono necessarie per indagare le forme sindromiche.

La **valutazione oculistica** è indicata per tutti i bambini con EI periorbitale.

L'**ecocardiogramma** è raccomandato come esame di screening nei pazienti con emangiomi segmentali di grandi dimensioni, emangiomi epatici e importanti *shunt* artero-venosi.

Secondo le attuali linee guida della SISAV (Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari)¹⁶¹ l'**endoscopia delle vie aeree** è raccomandata, con un livello di evidenza 3, nei pazienti con emangiomi infantili "a barba" anche di piccole dimensioni e stridore respiratorio al fine di indagare un EI laringeo e avviare il trattamento il più precocemente possibile.

Uno **screening della funzionalità epatica e della coagulazione** è indicato in tutti i pazienti con emangiomi epatici multifocali, mentre gli **esami della funzione tiroidea** sono necessari nei casi di EI estesi o numerosi multifocali (Tabella 6).

TABELLA 6: Indicazioni per le procedure diagnostiche nell'EI.

Esami diagnostici	Indicazione	Scopo
Ecografia o Doppler	<ul style="list-style-type: none"> • EI profondo; • EI multifocale o epatico; • EI segmentale; • EI della linea mediana della regione lombo-sacrale; • Diagnosi differenziale delle anomalie vascolari 	Valutare profondità e dimensioni dell'EI; negli EI intraepatici, valutare il numero e le dimensioni dei tumori intraepatici ed escludere anomalie renali e urogenitali; escludere disrafismo spinale occulto.
Ecocardiografia	<ul style="list-style-type: none"> • EI di grandi dimensioni o multifocale; • Sindrome PHACE; • EI lombo-sacrale 	Escludere insufficienza cardiaca, anomalie cardiache o dell'aorta.
Risonanza magnetica/angiografica	<ul style="list-style-type: none"> • EI segmentale 	Escludere anomalie intracraniche, cerebrovascolari o spinali.
Visita oculistica	<ul style="list-style-type: none"> • EI periorbitario; • Sindrome PHACE 	Escludere ambliopia o anomalie associate.
Screening della coagulazione	<ul style="list-style-type: none"> • EI intraepatico multifocale 	Escludere CID (piastrine, fibrinogeno, D-dimeri) in linfangioendoteliomatosi multifocale con trombocitopenia (MLT).
Screening del TSH	<ul style="list-style-type: none"> • EI di grandi dimensioni o multifocale 	Escludere ipotiroidismo secondario.

Dermoscopia^{163,164}

La dermoscopia è un utile supporto diagnostico nella fase precoce dell'EI.

La maggior parte dei casi viene diagnosticata clinicamente sebbene pochissimi studi descrivono le fasi precoci della patologia e l'esistenza delle lesioni precursori (pallide macule) è poco conosciuta tra i clinici.

La diagnosi di EI in questa fase iniziale, prima che compaiano le caratteristiche tipiche dell'emangioma, può rappresentare una sfida diagnostica (Figure 32 e 33).

L'osservazione dermatoscopica degli emangiomi infantili mostra lacune vascolari di dimensioni variabili e vasi dilatati su uno sfondo rosso o rosso-bluastrò, oltre a vasi globulari rossi arrotondati, vasi a forma di virgola rossi e vasi lineari rossi.

Riconoscere precocemente l'EI attraverso la dermoscopia, indagine non invasiva, potrebbe evitare la necessità di una biopsia cutanea, procedura difficoltosa da eseguire nei neonati. Inoltre, comprendere le prime fasi di crescita dell'emangioma è fondamentale per identificare tempestivamente queste lesioni.

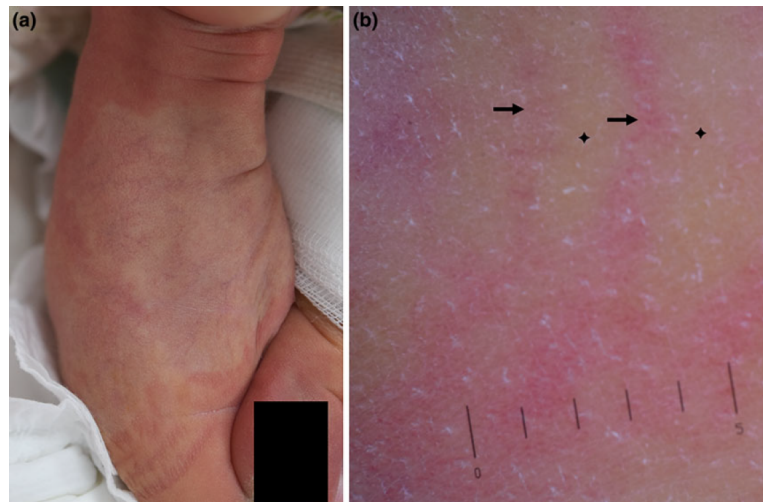


FIGURA 32¹⁶³: Alla nascita, (a) la paziente presentava una chiazza pallida sulla parte posteriore della coscia destra; (b) L'esame dermoscopico ha mostrato grandi vasi lineari (freccie nere) su uno sfondo pallido (◆).

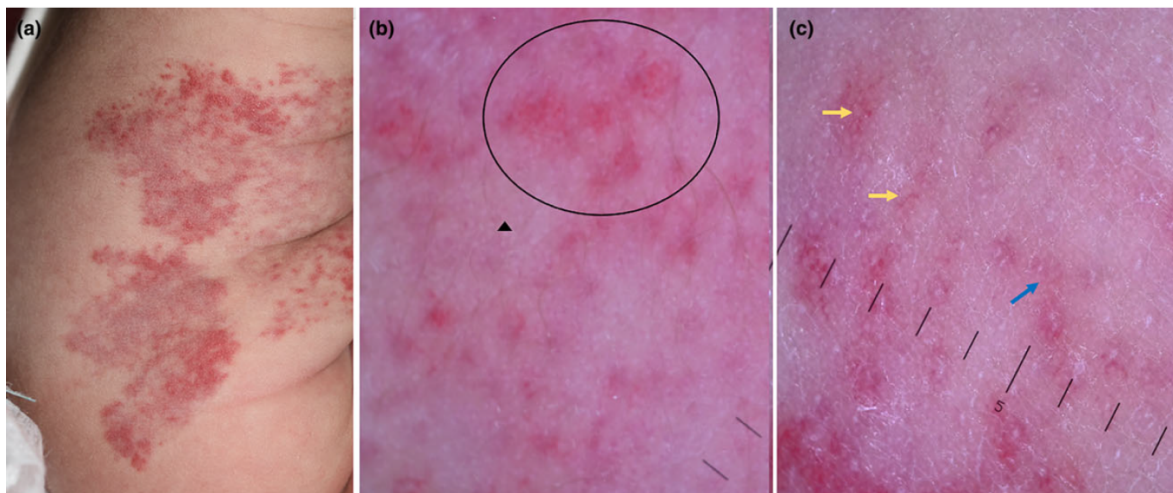


FIGURA 33¹⁶³: Un mese dopo la nascita, (a) multiple papule ed eruzioni eritematose sono comparse all'interno della chiazza pallida; (b) e (c) L'esame dermoscopico ha mostrato grandi vasi lineari (freccie gialle) e vasi ramificati (freccia blu) su uno sfondo eritematoso (triangolo nero). Sono state inoltre osservate strutture lacunari preliminari (cerchio).

Colorimetria¹⁶⁵

I colorimetri, software economici e ampiamente disponibili su computer e dispositivi mobili, sono stati recentemente proposti per distinguere EI e malformazioni capillari.

Le malformazioni capillari mostrano valori più elevati per i colori primari, in particolare verde e blu, rispetto agli EI.

Eco-color-Doppler

L'ecografia ad alta frequenza e l'eco-color-Doppler rappresentano la metodica di prima scelta, ampiamente disponibile e poco costosa, consente una valutazione dell'architettura, della vascolarizzazione e della dinamica del flusso dell'emangioma infantile (e, in generale, di tutti i tumori vascolari).

Com'è peraltro noto, l'ecografia presenta diversi limiti, tra i quali l'esperienza dell'operatore come pure la difficoltà nello studio delle lesioni più profonde ed estese.

Nei casi clinici di complessa valutazione clinica, secondo le attuali linee guida della SISAV l'indagine di prima scelta per la diagnosi è rappresentata, con un livello di evidenza 3, dall'eco-color-Doppler.¹⁶¹

Può essere utilizzato nei casi di EI profondi, multifocali o epatici, segmentali e sulla linea mediana della regione lombo-sacrale e per la diagnosi differenziale delle anomalie vascolari.

Le caratteristiche ecografiche di un EI variano rispetto alla fase della sua progressione naturale:

- **Fase proliferativa** → L'ecografia ad alta frequenza mostra un tumore ben definito, ipoecogeno e ipervascolarizzato con flusso sanguigno rapido (Figura 34).
- **Fase di involuzione** → Il tumore si riduce di dimensione, diventa più ecogeno e mostra una diminuzione nella densità e nelle dimensioni dei vasi sanguigni.¹⁶⁶

Gli EI profondi possono presentarsi iperecogeni fin dalle fasi iniziali.

Shunts artero-venosi sono osservabili nel 20% dei casi, con possibile diagnosi errata di malformazioni artero-venose.¹⁶⁷

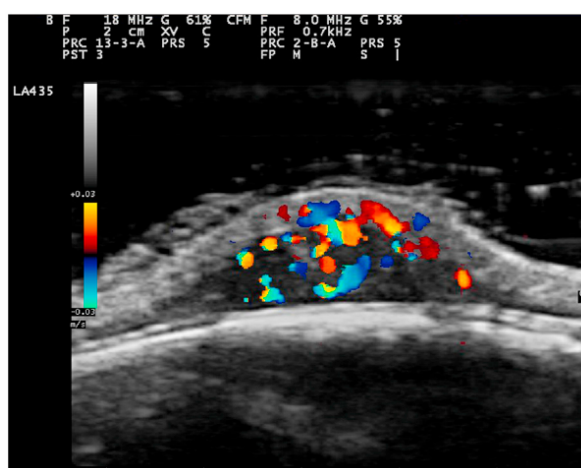


FIGURA 34⁶⁶: Ecografia ad alta frequenza (18 MHz) di un EI profondo sul cuoio capelluto di un bambino di 1 mese. La modalità Doppler mostra un tumore prevalentemente ipoecogeno, che coinvolge derma profondo e tessuto sottocutaneo. Si osserva un'alta densità di vasi sanguigni con flusso veloce e lento.

Le caratteristiche degli EI tipicamente evidenziabili all'eco-color-doppler, in parte sovrapponibili a quelle degli emangiomi congeniti, sono:

- localizzazione cutanea o sottocutanea;
- margini tendenzialmente ben definiti;
- variabilità nell'ecostruttura;
- alta densità vascolare;
- flusso arterioso e venoso con elevate velocità di picco sistolico;
- bassi indici di resistenza RI.

Alcune caratteristiche ecografiche permettono inoltre di differenziare significativamente gli emangiomi congeniti da quelli infantili, come ad esempio:

- la visibilità delle strutture vascolari apprezzabili in B-mode oltre la fascia profonda del muscolo;
- la presenza di calcificazioni;
- la possibilità di avere margini mal definiti;
- possibili *microshunt* artero-venosi (specialmente nei NICH).

In uno studio retrospettivo del 2020, Gong¹⁶⁸ definisce le caratteristiche ecografiche e color-Doppler degli emangiomi infantili e congeniti e, basandosi sull'elastasonografia, gli emangiomi congeniti sono risultati più "soffici" ed elastici rispetto agli emangiomi infantili.

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) è la metodica di seconda linea più importante.

Grazie ad un *imaging* multiplanare e ad una maggiore risoluzione di contrasto per i tessuti molli, la risonanza magnetica è ottimale per la valutazione dell'estensione della malattia e per definire i rapporti con le strutture anatomiche adiacenti (elemento fondamentale, ad esempio, nelle forme sindromiche).

La RM si è dimostrata poi molto utile per l'indagine delle lesioni localizzate nei tessuti molli profondi, clinicamente mal valutabili o addirittura non diagnosticabili.

In alcuni casi la RM può eventualmente definire la cellularità di una lesione sospetta, mentre le sequenze angiografiche (angio-RM) consentono lo studio dell'anatomia e della dinamica vascolare.

I principali limiti della risonanza magnetica sono i maggiori tempi di esecuzione dell'esame e la necessità di una sedazione o di anestesia generale per i piccoli pazienti.¹⁶⁹

Le più recenti linee guida SISAV affermano, con un livello di evidenza 3, che la RM risulta essere utile per evidenziare localizzazioni profonde di EI cutanei segmentali e/o eventuali anomalie malformative associate.¹⁶¹

Gli emangiomi profondi sono iso- o ipo-intensi nelle sequenze in T1 ed iperintensi nelle sequenze in T2, presentano margini netti, possibili *flow-voids* interni riferibili a strutture vascolari intralesionali ed un intenso enhancement dopo mdc.

Nel sospetto di una sindrome PHACES, una RM/angio-RM dell'encefalo ed un ecocardiogramma dovrebbero essere sempre eseguiti e, se ritenuto opportuno, è necessario un completamento con cardio-RM e angio-RM dell'arco aortico e dei vasi epiaortici.

Nelle forme sindromiche PELVIS, LUMBAR e SACRAL, Subiabre-Ferrer¹⁷⁰ consiglia, in accordo con la letteratura, l'esecuzione dell'ecografia entro i 4-6 mesi. La RM va eseguita, ma non prima dei 6 mesi, quando è ben formato il tessuto adiposo attorno al *filum* terminale.

Uno studio ha sottolineato che un'aumentata vascolarizzazione all'ecografia pre-trattamento è associata a un buon successo del trattamento con propranololo, mentre una componente adiposa prominente alla MRI è associata a un fallimento del trattamento.¹⁷¹

Tomografia Computerizzata (TC)

La tomografia computerizzata (TC) viene il più possibile evitata per lo studio dei tumori vascolari nei bambini, al fine di ridurre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Inoltre, la TC presenta scarsa risoluzione di contrasto per i tessuti molli.

Può essere necessaria nei casi d'interessamento osseo, in particolare nella regione testa-collo.

Biopsia

La biopsia è raramente indicata, ma utile nei casi dubbi.

Gli aspetti istopatologici di un EI variano a seconda della fase della sua progressione naturale:

- **Fase proliferativa** → proliferazione lobulare di capillari rivestiti da endotelio plump mitoticamente attivo, circondato da periciti.

- **Fase di involuzione** → riduzione del numero di vasi, endotelio appiattito e meno mitoticamente attivo, presenza di detriti apoptotici in uno stroma più fibroso e adiposo.¹⁷²

La colorazione GLUT-1 dell'endotelio è un marcatore altamente sensibile per l'EI ed è assente nella maggior parte degli altri tumori vascolari e malformazioni (Figura 35).¹⁷³

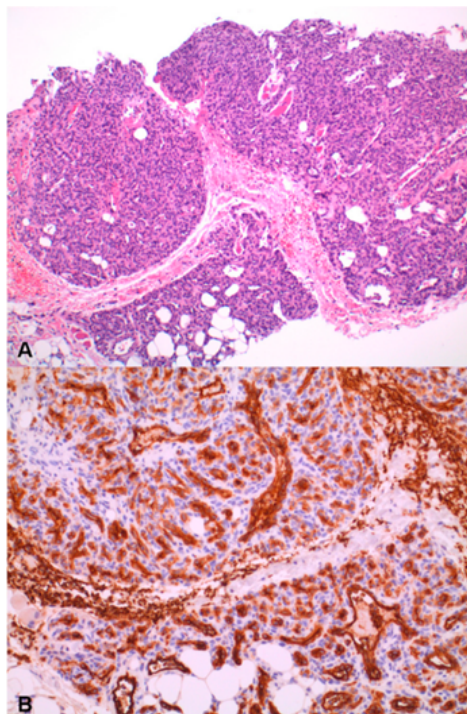


FIGURA 35⁶⁶: EI in un neonato di 2 mesi. A) Tumore vascolare con architettura lobulare ed endotelio prominente (ematossilina-eosina; 10x). B) GLUT-1: diffusamente positiva (GLUT-1; 20x).

L'esame istologico è un valido supporto alla clinica e agli esami di imaging per distinguere lesioni vascolari benigne da lesioni maligne.

La risonanza magnetica (RM) o altri esami di imaging non sembrano poter sostituire l'esame istologico nella diagnosi dei tumori vascolari rispetto a neoplasie riccamente vascolarizzate di altra natura.

La diagnostica istologica dei tumori vascolari richiede, come per tutte le patologie, correlazione clinico-patologica e uso di marcatori immunohistochimici per supportare le ipotesi diagnostiche istologiche.

L'uso delle indagini immunohistochimiche e la progressiva scoperta di anticorpi specifici, in particolare **GLUT-1**, **FOSB**, **MYC** e **CAMTA1**, hanno permesso una diagnosi sempre più precisa.

Valutazione dell'emangiomatosi epatica e degli emangiomi cutanei multipli e/o di grandi dimensioni

L'emangiomatosi epatica rappresenta una rara manifestazione clinica degli EI, caratterizzata dalla presenza di cinque o più multifocali, con una prevalenza di circa il 3% dei casi.

Il fegato è l'organo extracutaneo più frequentemente colpito, con manifestazioni che possono essere di tipo focale (prevalentemente emangiomi congeniti), multifocale o diffuso (prevalentemente emangiomi infantili).

Secondo le linee guida americane e le attuali raccomandazioni SISAV (con un livello di evidenza 2-), l'eco-color-Doppler è l'esame di prima scelta per la valutazione degli emangiomi epatici nei bambini con emangiomi cutanei multipli.¹⁶¹

L'eco-color-Doppler epatico è consigliato come esame iniziale,¹⁷⁴ permettendo di evidenziare segni di iperafflusso, *shunt* artero-venosi o basse velocità sistole-diastoliche.

In caso di diagnosi incerta, è indicata una risonanza magnetica con mezzo di contrasto.

All'ecografia, gli emangiomi epatici si presentano con caratteristiche variabili a seconda delle dimensioni:

- Lesioni <3 cm: uniformemente ipo- o iper-ecogene, generalmente omogenee (EI);
- Lesioni >3 cm: ecostruttura più complessa ed eterogenea, con possibile presenza di calcificazioni, componenti cistiche o aree di fibrosi (emangiomi congeniti).

Alla RM, gli emangiomi epatici sono tipicamente ipointensi nelle sequenze in T1 ed iperintensi nelle sequenze in T2. Una possibile iperintensità nelle sequenze in T1 è dovuta al sangue, mentre l'ipointensità in T1 e T2 alla presenza di fibrosi.

Lo studio dinamico dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostra enhancement globulare nelle fasi precoci seguite da graduale riempimento centripeto nelle fasi tardive.

Nelle sequenze tardive con mezzo di contrasto epatospecifico gli emangiomi epatici appaiono ipointensi rispetto al parenchima epatico.¹⁷⁵

L'integrazione dell'*imaging* con dati clinico-anamnestici e laboratoristici è fondamentale.

L'alfa-fetoproteina (AFP) è generalmente normale nei pazienti con emangiomi epatici, sebbene possa aumentare nella fase proliferativa, senza mai raggiungere i livelli elevati tipici dell'epatoblastoma.

Valutazione ed identificazione delle complicanze nei pazienti con emangiomatosi epatica diffusa o con emangiomi cutanei di grandi dimensioni

Le principali complicanze degli emangiomi epatici congeniti sono il sanguinamento intralesionale, la trombocitopenia, l'ipofibrinogenemia e lo scompenso cardiaco.

L'emangiomatosi epatica infantile diffusa è ad elevato rischio di scompenso cardiaco, non alla nascita come nel caso degli emangiomi congeniti ma nei mesi successivi, durante la fase proliferativa, per l'aumento dimensionale degli *shunt*, con mortalità che si attesta intorno al 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 da eseguire ad intervalli progressivamente più lunghi, il primo dei quali è di 2 settimane e continuando poi ogni 2 settimane in caso di stabilità e aggiungendo 2 settimane all'intervallo dopo ogni valutazione stabile.

Le linee guida raccomandano il monitoraggio degli emangiomi congeniti per almeno un anno, fino alla stabilità delle dimensioni e della vascolarizzazione per due volte di seguito, ed un continuo monitoraggio degli emangiomi infantili fino a loro completa involuzione.^{174,175}

In particolare, Waelti¹⁷⁶ 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.

Diagnosi differenziale

Poiché l'EI può mimare altre lesioni vascolari, nei primi anni di vita, è necessario effettuare una diagnosi differenziale sia con altre anomalie vascolari sia con patologie non vascolari, allo scopo di impostare un corretto percorso diagnostico (Tabella 7).³²

TABELLA 7: Principali diagnosi differenziali degli EI.

Presenti alla nascita o subito dopo
○ Tumore o anomalia vascolare
○ Emangioma congenito (RICH, PICH, NICH)
○ Emangioendotelioma kaposiforme
○ Tufted angioma
○ Malformazione capillare (macchia a vino porto)
○ Malformazione linfatica macrocistica
○ Anomalia venosa
○ Altri: miofibromatosi, cisti dermoide, teratoma, sarcoma (fibrosarcoma), neuroblastoma, leucemia (<i>blueberry muffin baby</i>)
Sviluppati dopo la nascita
○ Tumore o anomalia vascolare
○ Granuloma piogenico
○ Malformazione linfatica macrocistica
○ Anomalie glomovenose e venose
○ Emangioendotelioma kaposiforme
○ Tumori maligni (sarcoma, linfoma, localizzazione cutanea di neuroblastoma o leucemia)
○ Altri: ematoma, tumori benigni (pilomatrixoma, nevo di Spitz, miofibromatosi, neurofibroma, granuloma eosinofilo, mixoma, lipoblastoma, siloblastoma)

La diagnosi differenziale può essere effettuata attraverso l'esame clinico, mentre l'*imaging* può essere necessario nei casi complessi.

Le linee guida attuali della SISAV¹⁶¹ affermano, con una raccomandazione forte (livello di evidenza 3) come le indagini radiologiche necessarie per la diagnosi differenziale con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli nei pazienti con diagnosi clinica incerta di tumore vascolare siano l'eco-color-Doppler e la Risonanza Magnetica.

Tomà¹⁷⁷ 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 lobulare ipoecogeno, ipervascolare e iperecogeno.

Ding¹⁷⁸ evidenzia il ruolo dell'ecografia nella diagnosi differenziale tra emangioma infantile profondo e malformazione venosa, sottolineando inoltre l'utilità a riguardo dell'elastosonografia (gli EI appaiono meno "elastici" delle malformazioni).

La risonanza magnetica (RM) è comunque la metodica di riferimento nei casi clinicamente ed ecograficamente sospetti.

Tuttavia, in alcuni distretti, come quello orbitario, i reperti alla RM degli emangiomi infantili e dei tumori maligni (rabbdomiosarcoma) si sovrappongono rendendo difficile la diagnosi differenziale radiologica. In questi casi Saito¹⁷⁹ e Kralik¹⁸⁰ 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.

Per quanto riguarda la biopsia con esame istologico, gli **emangiomi infantili** presentano un endotelio positivo per:

- i comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, Fli-1 ed ERG);
- il marcatore WT-1;
- il marcatore GLUT-1 (specifico per gli EI).

Gli **emangiomi congeniti**, invece, presentano un pattern di crescita circoscritto e sono istologicamente distinti in tre sottotipi:

- rapidamente involutivo (RICH) (Figura 36), che presenta piccoli capillari con endoteli prominenti nel lume, 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) (Figura 37), che presenta ampi lobuli a margini netti costituiti da capillari con endoteli a volte prominenti nel lume e membrana basale sottile e a tratti ispessita, spazi interlobulari, fibrosi con vasi drenanti ampi, a volte a parete muscolare ispessita simulanti malformazioni e fistole artero-venose;
- parzialmente involutivo (PICH) (Figura 38), con aspetti istologici indistinguibili dai NICH.

Dal punto di vista dell'immunoistochimica, gli emangiomi congeniti presentano un endotelio positivo per i comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, Fli-1 ed ERG), ma negativo per GLUT-1.

Il marcatore GLUT-1 è di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede.

Gli anticorpi FOSB, il MYC e CAMTA1 sono utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico, dell'angiosarcoma (in particolare post-radioterapia) e dell'emangioendotelioma epitelioide, con una raccomandazione debole a favore.¹⁶¹

Le principali caratteristiche cliniche, radiologiche, istologiche ed immunoistochimiche dei tumori vascolari sono riassunte nella Tabella 8.^{32,161,181}

TABELLA 8: Diagnosi differenziale clinica, radiologica, istologica e immunoistochimica dei tumori vascolari.

EMANGIOMA INFANTILE
<p><u>Eco-color-Doppler</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase proliferativa: formazione di aspetto parenchimatoso, ipoecogena con intensa vascolarizzazione ad elevate velocità di flusso e basse resistenze (RI: 0.3-0.5). • Fase di involuzione: formazione iperecogena di aspetto fibro-adiposo, con scarsa vascolarizzazione. <p><u>Risonanza Magnetica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iso-ipointensità in T1 • Iperintensità e <i>flow voids</i> in T2 • Enhancement dopo mdc • Assenza di edema perilesionale • Contenuto fibroadiposo nelle fasi involutive
<p><u>Pattern istologico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase proliferativa: i vasi capillari partono dal lume quasi virtuale, con cellule endoteliali rigonfie, cellule mitoticamente attive e periciti prominenti. • Fase di involuzione: progressiva espansione della parete vascolare, appiattimento e apoptosi delle cellule endoteliali, ispessimento della membrana basale vascolare e interposizione di tessuto fibroadiposo. <p><u>Immunoistochimica</u></p> <p>Endotelio positivo per CD31, CD34, Fli-1 ed ERG, WT-1, GLUT-1.</p>

EMANGIOMA CONGENITO
<p><u>Età</u>: tumori maturi alla nascita.</p> <p><u>Caratteristiche cliniche</u>: placche rotonde violacee, rosa o grigie con alone periferico distinto.</p> <p><u>Sedi</u>: tumori solitari, comunemente localizzati su testa, collo o arti.</p> <p><u>Caratteristiche dermoscopiche</u>: globuli rosso-violacei, lacune, aree strutturalmente prive di colore rosso a rossastro-bianco, punti rossi e marroni, linee bianche lucide.</p>
<p><u>Eco-color-Doppler</u> Formazioni disomogenee, ipo-iperecogene, con intensa vascolarizzazione a basse resistenze (RI: 0.3-0.5).</p> <p><u>Risonanza magnetica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iso-ipointensità in T1 • Iperintensità in T2 • Enhancement dopo mdc
<p><u>Pattern istologico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RICH (rapidamente involutivo): piccoli capillari con endotelio prominente nel lume e membrana basale sottile, con aspetti regressivi di ispessimento della membrana basale, fibrosi, focolai di flogosi cronica, calcificazioni distrofiche, trombosì e depositi di emosiderina. • NICH (non involutivo): grandi lobuli con margini netti composti da capillari con cellule endoteliali prominenti nel lume e membrana basale ispessita e laminata. Ampie zone interlobulari con spazi fibrosi drenanti vasi, talvolta con muscolo ispessito, malformazioni simulate e fistole arterovenose. • PICH (parzialmente involutivo): aspetto istologico indistinguibile dal NICH. <p><u>Immunostochimica</u> Endotelio positivo per CD31, CD34, Fli-1 ed ERG; GLUT-1 negativo.</p>
EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME
<p><u>Età</u>: media alla presentazione di 43 mesi.</p> <p><u>Caratteristiche cliniche</u>: appare inizialmente come una chiazza piatta e vascolare che diventa progressivamente indurita, spesso portando a una diagnosi errata di EI con proliferazione tardiva.</p> <p>Può rimanere stabile per diversi mesi prima di entrare in una fase proliferativa con crescita rapida e pattern infiltrativo. Nella fase di crescita rapida, i pazienti con KHE sono a rischio di fenomeno di Kasabach-Merritt (KMP), che può portare a significativa morbilità e mortalità.</p> <p><u>Sedi</u>: comunemente presenti su tronco ed estremità, meno spesso su testa e collo.</p> <p><u>Caratteristiche dermoscopiche</u>: globuli rosso intenso di varie dimensioni separati da setti biancastri-grigi.</p>
<p><u>Eco-color-Doppler</u> Formazione solida a margini mal definiti con interessamento cutaneo ed estensione ai tessuti molli superficiali e profondi, ecostruttura disomogenea, caratteristiche infiltrative, intensa vascolarizzazione con RI variabili (RI: 0.5-0.7), grossolani peduncoli profondi.</p> <p><u>Risonanza Magnetica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disomogenea iso-ipointensità in T1 • Iperintensità in T2 • Diffuso e disomogeneo enhancement dopo mdc • Aspetto infiltrativo in profondità
<p><u>Pattern istologico</u> Pattern di crescita lobulare/infiltrativo nel derma e ipoderma, nei tessuti superficiali e profondi, con bande fibrose che alterano aspetti simili agli emangiomi e al sarcoma di Kaposi.</p> <p>Le cellule endoteliali sono prive di atipie, con vacuolizzazione citoplasmatica e minima attività mitotica. Presenza di micro-trombi nel lume.</p> <p>Tumori intermedi a potenziale metastatico.</p> <p><u>Immunostochimica</u> Endotelio positivo per CD31, CD34, ERG; marcatori linfatici D2-40, LYVE1 e PROX1.</p>
EMANGIOMA "A CIUFFI" (TUFTED ANGIOMA)
<p><u>Età</u>: prima infanzia.</p> <p><u>Caratteristiche cliniche</u>: nodulo o placca di colore rosso scuro-violaceo singolo, oppure numerosi noduli e papule vascolari rosso-porpora che si uniscono formando una placca più ampia.</p> <p>Può manifestarsi come una macchia vascolare con lieve ipertrofia, lesioni multifocali indurite con ipertrofici o iperidrosi.</p> <p><u>Sedi</u>: spesso localizzati sulla parte alta della schiena, collo, addome e genitali.</p> <p><u>Caratteristiche dermoscopiche</u>: area strutturalmente priva di colore da rosa chiaro a color pelle, pattern cerebriforme.</p>

<p><u>Pattern istologico</u></p> <p>Pattern di crescita con più lobuli in sede dermica e ipodermica, con aspetto a "palla di cannone" (<i>cannonball appearance</i>) spesso delimitato da setti fibrosi drenati dai vasi linfatici.</p> <p>I capillari che costituiscono i lobuli hanno un lume rotondo o ampio e basso, con endotelio prominente fuso con la parete, senza mitosi e senza atipie, con discreta componente pericitaria.</p> <p>Tumori intermedi localmente aggressivi.</p> <p><u>Immunoistochimica</u></p> <p>Endotelio positivo per CD31, CD34, ERG; marcatori linfatici D2-40, LYVE1 e PROX1.</p>
ANGIOSARCOMA
<p><u>Eco-color-Doppler</u></p> <p>Tessuto solido a contorni irregolari e margini sfumati. Ecostruttura diffusamente disomogenea, prevalentemente ipoecogena. Vascolarizzazione intralesionale con resistenze non basse (RI: 0.71).</p> <p><u>Risonanza magnetica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disomogenea iso-ipointensità in T1 • Iperintensità in T2 • Disomogeneo enhancement dopo mdc
<p><u>Pattern istologico</u></p> <p>Pattern di crescita infiltrativo, con formazione di corde irregolari e segmenti. Elementi endoteliali in vari gradi di atipia, con attività mitotica significativa.</p> <p><u>Immunoistochimica</u></p> <p>Endotelio positivo per CD31, CD34, D2-40, Fli-1 ed ERG; citoscheratina in vari casi; MYC.</p>
GRANULOMA PIOGENICO
<p><u>Età:</u> bambini di tutte le età.</p> <p><u>Caratteristiche cliniche:</u> lesioni rosso brillante, friabili, polipoidi o peduncolate, spesso circondate alla base da un collare di cute ipercheratosica. Possono crescere rapidamente e sanguinare abbondantemente.</p> <p><u>Sedi:</u> le sedi più comuni includono le dita e la mucosa labiale (aree soggette a traumi).</p> <p><u>Caratteristiche dermoscopiche:</u> area priva di struttura di colore rosa.</p>
MALFORMAZIONE CAPILLARE
<p><u>Età:</u> presenti alla nascita. Con l'età possono diventare più spessi, induriti e occasionalmente ipercheratosici.</p> <p><u>Caratteristiche cliniche:</u> possono essere singole o multiple e variano notevolmente in dimensione.</p> <p>Rosa chiaro alla nascita, diventano più rosse o violacee nel tempo.</p> <p><u>Sedi:</u> più comuni su testa e collo, seguono una distribuzione dermatomera, specificamente lungo le branche sensitive del nervo trigemino (V1, V2, V3).</p> <p><u>Caratteristiche dermoscopiche:</u> vasi irregolari lineari, punti rossi, globuli rossi a viola e aree prive di struttura rosso-bianca.</p>
EMANGIOMA EPITELIOIDE
<p><u>Pattern istologico</u></p> <p>Piccoli vasi con endotelio epitelioido che a volte obliterano il lume vascolare, senza atipie e con minima attività mitotica. Presenza di periciti perivascolari. In alcuni casi si associa un infiltrato flogistico cronico intenso e una importante componente granulomatosa eosinofila acuta.</p> <p><u>Immunoistochimica</u></p> <p>Endotelio positivo per CD31, CD34, ERG; citoscheratina e FOSB.</p>
EMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE
<p><u>Pattern istologico</u></p> <p>Crescita angiocentrica con crescita espansiva/infiltrativa in uno stroma sclero-mixoido. Elementi epiteliiformi/stellaiformi in cordoni e singoli elementi in uno stroma mixoido, con citoplasma pallido e "glassy". Possibile presenza di inclusi eritrocitari intracitoplasmatici, nuclei rotondi/diformi, mitosi rare e rare necrosi.</p> <p><u>Immunoistochimica</u></p> <p>Endotelio positivo per CD31, CD34, D2-40, Fli-1 ed ERG; citoscheratina; CAMTA1.</p>
EMANGIOENDOTELIOMA PSEUDOMIOGENICO
<p><u>Pattern istologico</u></p> <p>Pattern di crescita infiltrativo, principalmente in fasci allungati nei tessuti molli e profondi.</p> <p>Elementi endoteliali fusati/rabdomioidi con nuclei nucleolati, moderata atipia e minima attività mitotica.</p> <p>Tumori intermedi a potenziale metastatico.</p> <p><u>Immunoistochimica</u></p> <p>Endotelio positivo per citoscheratina AE1/AE3; marcatori endoteliali Fly-1 ed ERG; FOSB.</p>



FIGURA 36¹⁸²: Emangiomi congeniti rapidamente involutivi (RICH).

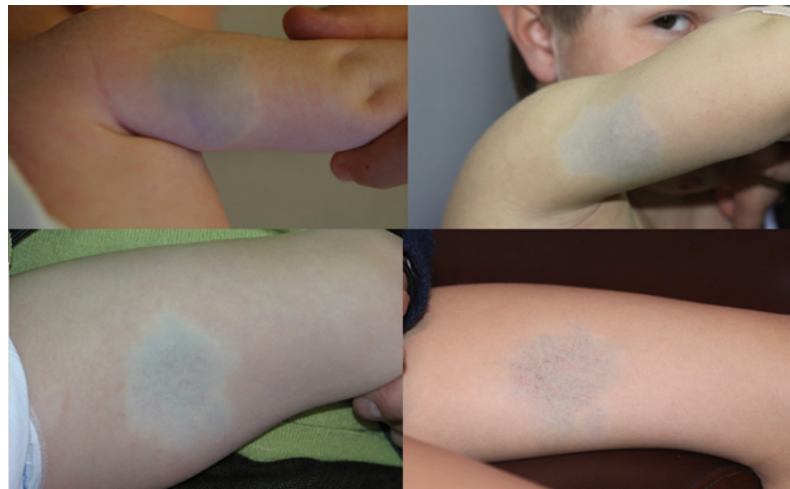


FIGURA 37¹⁸²: Emangiomi congeniti non involutivi (NICH).



FIGURA 38¹⁸²: Emangiomi congeniti parzialmente involutivi (PICH).

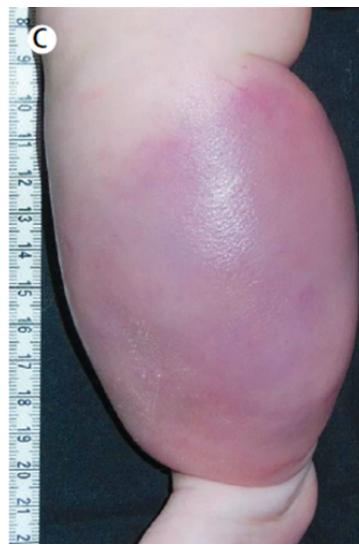


FIGURA 39³²: Emangioendotelioma kaposiforme.



FIGURA 40¹⁸³: Emangioma “a ciuffi” (*tufted angioma*).

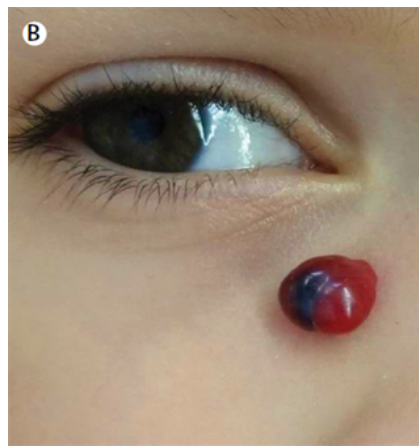


FIGURA 41³²: Granuloma piogenico.

Complicanze

Sebbene la maggior parte degli EI siano esenti da complicanze e non richiedano trattamento, in circa il 10-15% dei casi si deve impostare una terapia se di grandi dimensioni o se situati in sedi particolari e potenzialmente pericolose.

In tali circostanze, infatti, gli EI possono comportare impedimenti funzionali, avere un coinvolgimento viscerale, causare anomalie dismorfiche o complicarsi con ulcerazioni importanti.

Nel 2024, una meta-analisi⁴² su quindici studi, comprendenti 7.719 pazienti, ha riportato la prevalenza complessiva delle complicanze. I dati aggregati indicano che la prevalenza complessiva delle complicanze è del 24,3% (IC 95%: 18,6–30,5%) (Figura 1c).

L'ulcerazione è la complicanza più comune dell'emangioma infantile, con una prevalenza del 16,0% (IC 95%: 10,4–21,2%; 14 studi; 7.702 EI), seguita da:

- Sanguinamento → 5,6% (IC 95%: 3,3–8,5%; 6 studi; 4.528 EI);
- Compromissione visiva → 5,6% (IC 95%: 3,0–8,9%; 7 studi; 5.156 EI);

- Infezione → 2,8% (IC 95%: 1,5–4,8%; 6 studi; 4.410 EI);
- Ostruzione sottoglottica → 1,5% (IC 95%: 0,5–3,0%; 8 studi; 5.351 EI);
- Compromissione cardiaca → 0,4% (IC 95%: 0,1–0,8%; 3 studi; 1.570 EI).

Ulcerazione

L'ulcerazione rappresenta la complicanza più comune degli EI ed è associata a morbidità significative, tra cui dolore, sanguinamento, rischio di infezione e formazione di cicatrici.

Si verifica più frequentemente durante la fase proliferativa iniziale, generalmente entro i 4 mesi di età, sia negli EI di grandi che di piccole dimensioni.

Il tasso di incidenza varia tra il 16% e il 23% nei pazienti valutati nei centri di riferimento, con un picco di incidenza tra il 4° e l'8° mese di vita.¹⁸⁴

Le dimensioni rappresentano un fattore di rischio importante: gli EI di grandi dimensioni (≥5 cm) presentano una maggiore probabilità di ulcerazione rispetto a quelli più piccoli.

La localizzazione anatomica influisce notevolmente sull'incidenza dell'ulcerazione, con una particolare predilezione per il labbro inferiore, il collo, la regione anogenitale e le aree intertriginose, come la zona del pannolino, dove la costante esposizione a umidità e macerazione favorisce la rottura della cute sovrastante (Figura 43B).

Anche la tipologia di emangioma gioca un ruolo determinante: gli EI superficiali, segmentali e misti mostrano un rischio più elevato di ulcerarsi.

Altri fattori predisponenti comprendono la morfologia segmentale parziale e la pigmentazione cutanea del paziente. È stato, infatti, osservato che i bambini con cute scura possono avere un rischio maggiore di ulcerazione.

Uno studio prospettico¹⁸⁴ ha evidenziato che il 50% degli EI situati nell'area del pannolino e il 30% degli EI localizzati sul labbro inferiore hanno sviluppato ulcerazioni.

Un segno precoce di ulcerazione imminente è la decolorazione biancastra ai margini dell'emangioma.

L'introduzione del propranololo come terapia per gli EI ha ridotto significativamente il tasso di ulcerazione. Lo studio ha mostrato una diminuzione dell'incidenza di ulcerazione all'11,4% rispetto ai dati pre-propranololo.

Faith¹⁸⁵ *et al.* hanno riscontrato che, per gli EI ulcerati che richiedono terapia sistemica, si dovrebbe considerare l'uso di propranololo a basso dosaggio (≤1 mg/kg/die) come approccio iniziale, con un aumento graduale della dose per ottenere i noti benefici sulla proliferazione dell'EI, idealmente quando la guarigione è già avviata.

Tuttavia, nonostante il trattamento con β-bloccanti, l'ulcerazione continua a rappresentare una complicanza significativa e una sfida gestionale.

Ostruzione e compromissione funzionale

A seconda della loro localizzazione e dimensione, gli EI possono determinare ostruzione, deficit funzionali e, in alcuni casi, situazioni di severità.

Gli EI di grandi dimensioni, in particolare quelli intraepatici, possono provocare sovraccarico cardiaco, mentre l'effetto massa di altre localizzazioni può essere critico in relazione agli organi coinvolti.

- **Emangiomi infantili delle vie aeree**

Le lesioni della cute distribuite a livello della regione mandibolare, specialmente se bilaterali, determinano un alto rischio di coinvolgimento delle vie aeree.

Orlow¹⁸⁶ *et al.* hanno proposto cinque siti cutanei nella distribuzione a “barba” degli EI come aree ad alto rischio: regione periauricolare sinistra, regione periauricolare destra, mento, labbro inferiore e zona anteriore del collo (Figura 42).

Il rischio è significativamente più alto nei pazienti con sindrome PHACE (~40%) e ancora maggiore (86%) nei pazienti con coinvolgimento bilaterale del segmento mandibolare.¹⁸⁷

Sebbene la sede più comune per l’EI delle vie aeree sia la sottoglottide, possono essere colpite anche la cavità orale, l’orofaringe, l’ipofaringe, la laringe e la trachea superiore.

I sintomi di ostruzione delle vie aeree comprendono stridore bifasico, tosse abbaiante, senza disфонia (indicativa di un’ostruzione subglottica) e difficoltà nell’alimentazione.¹⁸⁸

Gli EI di grandi dimensioni nel collo possono anche causare torcicollo posizionale.

- **Emangiomi infantili periorculari**

Gli EI coinvolgono la regione periorculari nel 12-24% dei casi e possono essere classificati a seconda della sede del coinvolgimento in:

- palpebrali;
- extraconali, dietro la cavità orbitaria, esternamente ai muscoli extraoculari;
- intraconali, all’interno del cono dei muscoli extraoculari.

L’ostruzione visiva si manifesta tipicamente nei primi 2-3 mesi di vita, durante la fase proliferativa precoce.

Gli EI periorculari possono comportare ipofunzione visiva per ostruzione e deformazione corneale (Figura 42A).

Le principali complicanze comprendono astigmatismo (33%), ostruzione dell’asse visivo (29%), ostruzione del dotto nasolacrimale (7%), ptosi palpebrale (4%), ambliopia (3%) e strabismo (1%), proptosi, chiusura inadeguata della palpebra e danno al nervo ottico.¹⁸⁹

- **Emangiomi infantili a livello della punta del naso**

Gli EI della punta nasale possono causare allargamento della cartilagine alare durante la fase proliferativa, risultando così in una deformazione “a bulbo” o “naso di Cyrano” con sequele negative dal punto di vista estetico (Figura 43C).

- **Emangiomi infantili auricolari**

Gli EI situati nel meato acustico esterno possono causare perdita uditiva trasmissiva, compromettendo la conduzione del suono.

- **Emangiomi infantili periorali**

Le lesioni periorali possono determinare difficoltà nella masticazione e nell’alimentazione, ritardo nell’eruzione dentale e ipoplasia dello smalto.¹⁹⁰



FIGURA 42⁶⁶: EI segmentale nella distribuzione a “barba” associato a un emangioma subglottico che ostruisce la trachea.

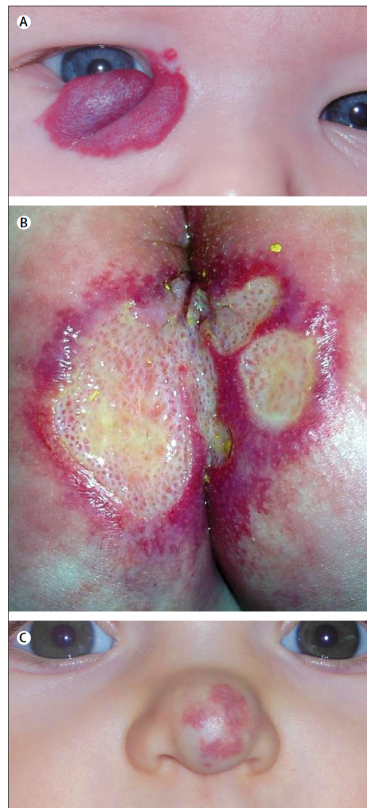


FIGURA 43³²: A) Ostruzione visiva. B) Ulcerazione nella zona del pannolino. C) Emangioma facciale deturpante (naso di Cyrano).

Ipotiroidismo da consumo

L'ipotiroidismo da consumo è una condizione che può verificarsi nei pazienti con EI epatici e cutanei di grandi dimensioni.

Il meccanismo principale coinvolto è la sovraespressione della deiodinasi di tipo 3 della iodotironina (D3) nell'endotelio del tumore. Questo enzima converte la tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3) nelle loro forme biologicamente inattive, ovvero reverse T3 (rT3) e diiodotironina (T2), determinando così un ipotiroidismo consumptivo.¹⁶⁰

L'ipotiroidismo associato agli EI epatici e di grandi dimensioni si manifesta con alterazioni dei test di funzionalità tiroidea, che mostrano:

- TSH elevato;
- T3 libero basso;
- T4 libero non marcatamente ridotto, il che spiega perché questo tipo di ipotiroidismo è spesso resistente ai trattamenti convenzionali di terapia sostitutiva tiroidea.

L'ipotiroidismo consumptivo si risolve con l'involutione del tumore.

Sequele estetiche

Le sequele estetiche rappresentano una delle principali problematiche associate agli EI non trattati. Circa il 40%-50% degli EI lasciati alla loro naturale evoluzione può determinare esiti estetici permanenti, con una percentuale che varia dal 46% al 69%.

Gli esiti cicatriziali e cutanei più frequentemente riscontrati includono:¹⁹¹ teleangectasie (36%-84%), tessuto fibroadiposo residuo (47%-68%), anetoderma (33%), cute ridondante (16%) e cicatrici (5%-13%) (Figura 44).

I fattori di rischio per deformità permanenti includono:

- EI misti;
- superficie a ciottolato della componente superficiale;
- posizione centro-facciale (palpebre, naso e labbra) o sul torace e area mammaria.

Alcuni Autori hanno riportato in letteratura che l'età alla prima visita in un centro di riferimento è inversamente correlata alla gravità delle sequele estetiche. In altre parole, un trattamento precoce riduce significativamente il rischio di cicatrici e deformità.¹⁹²

Il 55% degli EI non trattati ha mostrato sequele estetiche permanenti.

Gli emangiomi di grandi dimensioni sul torace nelle bambine possono influenzare lo sviluppo della mammella e causare asimmetrie permanenti.



FIGURA 44¹⁹³: Complicanze dell'EI. A) Ulcerazione. B) Infezione. C) Cicatrizzazione. D) Telangectasia. E) Tessuto fibroadiposo. F) Anetoderma.

Conseguenze psicologiche

I reliquati di alcuni EI possono portare ad una significativa compromissione psicosociale, pertanto dovrebbe essere assolutamente preso in considerazione il trattamento.

La morbilità a lungo termine degli emangiomi infantili è stata correlata soprattutto alla localizzazione facciale, ai sottotipi segmentali o indeterminati e alla storia di complicanze o interventi pregressi.

Uno studio condotto da Chamlin¹⁹⁴ *et al.* nel 2015 ha evidenziato una correlazione tra la localizzazione testa-collo dell'emangioma e un maggiore impatto sulla qualità della vita.

In un altro studio del 1998 (Tanner¹⁹⁵ *et al.*), i genitori di bambini con EI facciale sfigurante hanno mostrato reazioni di incredulità, paura e lutto, specialmente durante la fase di crescita attiva dell'EI stesso, e hanno riferito che le reazioni degli estranei hanno provocato sentimenti di stigmatizzazione sociale. Questi effetti sembrano avere un impatto anche sulle interazioni genitore-figlio, il che sottolinea il potenziale impatto sulla qualità della vita.

Identificazione precoce degli EI ad alto rischio⁵⁴

Per garantire una valutazione specialistica tempestiva e ridurre il rischio potenziale di complicanze, è essenziale identificare gli EI ad alto rischio, in particolare:

1. Rischi per la vita, come gli emangiomi sottoglottici ostruttivi e gli emangiomi di grandi dimensioni.
2. Rischi di impatto funzionale, come gli emangiomi periorbitali.
3. Rischi estetici con implicazioni psicologiche, soprattutto per gli emangiomi localizzati sul volto.
4. Ulcerazione.
5. Rischi di anomalie strutturali, come quelli osservati nelle sindromi PHACE e LUMBAR.

Per gli EI a rischio di complicanze, si raccomanda un invio precoce a un centro specializzato per consentire un intervento tempestivo e migliorare gli esiti terapeutici.

Sono stati sviluppati diversi punteggi per valutare la gravità degli emangiomi, in particolare delle loro complicanze; inoltre, per determinare se un paziente debba essere inviato a un centro multispecialistico, i pediatri possono utilizzare il Punteggio di Riferimento per l'Emangioma Infantile (*IHReS*), uno strumento di valutazione sviluppato da un gruppo internazionale di esperti e testato dai pediatri.¹⁹⁶

Trattamento

Le linee guida per la gestione degli emangiomi infantili sono state pubblicate da diverse organizzazioni, tra cui l'*American Academy of Pediatrics*⁹ e gruppi di lavoro britannici,¹⁹⁷ europei^{161,198} e australiani.¹⁹⁹

Gli EI devono essere precocemente indirizzati a centri specialistici, generalmente entro le 5 settimane di età.

A tal fine e per facilitare la gestione clinica degli EI, sono noti diversi scores:

- *l'Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS)* è stato recentemente validato per aiutare i medici di base nella tempestiva segnalazione dei pazienti con EI ad alto rischio;^{193,200}
- *l'Hemangioma Severity Scale (HSS)* fornisce una misurazione standardizzata della gravità della malattia basata su riscontri clinici;²⁰¹
- *l'Hemangioma Activity Score (HAS)* è più utile per monitorare la risposta alla terapia;²⁰²
- *l'Infantile Hemangioma Quality of Life Questionnaire* e *l'Hemangioma Family Burden Questionnaire* sono strumenti di valutazione basati sulle risposte dei familiari dei pazienti per misurare la qualità della vita.²⁰³

I genitori dei piccoli pazienti devono essere adeguatamente informati sulla natura dell'EI, sulla storia naturale attesa dell'EI, sulle possibili complicanze e sulle indicazioni per il trattamento. Un'adeguata educazione delle famiglie migliora l'aderenza al trattamento e la gestione domiciliare degli EI.

Poiché la maggior parte degli EI tende a regredire spontaneamente, il trattamento è necessario solo nei casi complicati, che rappresentano il 10-15% dei casi totali.

Le indicazioni per la terapia includono:^{161,198}

- EI potenzialmente letali, in particolare se causano insufficienza cardiaca ad alta gittata, ostruzione/compressione delle vie aeree, emangiomi gastrointestinali sanguinanti;
- EI con compromissione funzionale, come emangiomi perioculari a rischio di ambliopia, tumori ostruttivi del naso o del canale uditivo esterno, compromettendo vista, alimentazione, udito o motilità;

- EI con elevato rischio di deturpazione, come tumori facciali di grandi dimensioni, specialmente quelli che coinvolgono il naso, le labbra e le regioni preauricolari, oltre agli EI estesi nella regione perimammaria nelle bambine;
- EI ulcerati che non rispondono ai trattamenti topici standard.

Gli EI con ulcerazione evidente o ostruzione richiedono terapia immediata, mentre gli EI di piccole dimensioni in aree critiche possono essere gestiti con monitoraggio attivo (“*watchful waiting*”), con controlli ravvicinati e documentazione fotografica.

Le opzioni terapeutiche sono numerose e includono terapia medica, terapia chirurgica, trattamento laser, scleroterapia o un approccio multimodale (Tabella 9).¹⁹³ Tali modalità possono essere associate tra loro.

La gestione degli EI richiede un approccio multidisciplinare basato su una valutazione accurata della gravità, delle possibili complicanze e delle opzioni terapeutiche disponibili.

TABELLA 9: Gestione dell'emangioma infantile.

Gestione	Livello di evidenza
Osservazione	IB
Propranololo	IA
Atenololo	IB
Nadololo	III
Corticosteroidi sistemici	IA
Timololo topico	IA
Corticosteroidi topici	IB
Imiquimod topico	IB
Corticosteroidi intralesionali	IB
Bleomicina intralesionale	IB
Laser a colorante pulsato (PDL)	IA
Laser Nd:YAG a impulso lungo	IA
Chirurgia	II
Embolizzazione	III
Captopril	IB
Sirolimus	III

L'evidenza di livello IA include prove tratte da meta-analisi di trial clinici randomizzati.

L'evidenza di livello IB include prove tratte da almeno un trial clinico randomizzato.

L'evidenza di livello IIA include prove tratte da almeno uno studio controllato senza randomizzazione.

L'evidenza di livello IIB include prove tratte da almeno un altro tipo di studio sperimentale.

L'evidenza di livello III include prove tratte da studi descrittivi non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione e studi caso-controllo.

L'evidenza di livello IV include prove tratte da rapporti di comitati di esperti o opinioni di autorità riconosciute.

Terapia medica topica

- **Propranololo topico**

Per una trattazione più dettagliata sul farmaco si rimanda al capitolo dedicato.

• Timololo topico

Il maleato di timololo 0,5%, un beta-bloccante non selettivo, è stato valutato per il trattamento degli EI superficiali e sottili.⁵⁴

Lo scarso assorbimento sistemico potrebbe offrire un'alternativa al propranololo orale per gli EI di piccole dimensioni, riducendo il rischio di effetti collaterali sistemici.

Il timololo agisce sugli EI attraverso diversi meccanismi:

- Inibisce la proliferazione delle cellule endoteliali degli EI, rallentando la crescita della lesione;
- Riduce la vasodilatazione e la formazione di nuovi vasi sanguigni, migliorando la regressione dell'emangioma;
- Favorisce l'apoptosi delle cellule vascolari aberranti, accelerando il processo di involuzione.

Il timololo viene applicato direttamente sulla lesione utilizzando una soluzione oftalmica allo 0,5%, 1-2 gocce due volte al giorno, o sotto forma di gel al maleato di timololo 0,5%, con applicazioni di 15 minuti, 3 volte al giorno.

Un'analisi retrospettiva su 307 pazienti ha evidenziato che la somministrazione di timololo tramite nano-microneedles ha ottenuto i migliori risultati in termini di efficacia, tasso di guarigione e minor incidenza di effetti avversi.²⁰⁴

La durata del trattamento consigliata è di 6-9 mesi.

Una revisione sistematica ha esaminato uno studio clinico che metteva a confronto il timololo 0,5% con un placebo per il trattamento degli IH focali e superficiali. I risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia del timololo rispetto al placebo, con un'efficacia comparabile a quella del propranololo nella gestione degli IH superficiali.¹⁶¹

Le linee guida americane ne suggeriscono comunque un utilizzo moderato per il trattamento degli IH sottili e superficiali.⁹

Secondo Novoa^{205 et al.} (2019), l'associazione tra il propranololo orale e il timololo maleato topico possono ridurre il diametro dell'emangioma del 50% o più entro 24 settimane (anche se la qualità delle prove è bassa).

Sebbene il timololo topico sia stato ritenuto efficace per gli EI superficiali, Khan^{206 et al.} (2017) ne sconsigliano l'uso quando il trattamento sistemico è giustificato dalla posizione anatomica o dalla dimensione dell'emangioma.

Gli effetti collaterali più comuni comprendono eritema, desquamazione, rash cutaneo, ulcerazioni ed eczema.²⁰⁷ Il rischio di assorbimento transcutaneo e transcongiuntivale potrebbe causare effetti sistemici imprevisti, tra cui bradicardia, disturbi del sonno e broncospasmo.

Inoltre, il trattamento degli EI superficiali e degli EI ulcerati è stato riportato con l'uso off-label di una preparazione combinata di timololo 0,5% e brimonidina 0,2%, un agonista selettivo dei recettori α_2 -adrenergici. Tuttavia, poco si sa sulla farmacocinetica della brimonidina nei bambini.²⁰⁸

• Carteololo topico²⁰⁹

Il carteololo è un altro beta-bloccante non selettivo, che condivide con il propranololo meccanismi d'azione simili.

Gli EI superficiali e di piccole dimensioni sono stati trattati con successo con il carteololo topico.

Xu^{210 et al.} (2018) hanno dimostrato un tasso di risposta del 75% dopo il trattamento con carteololo.

Questo studio suggerisce che il corticosteroide topico è una terapia efficace, sicura e non invasiva per gli EI; le sedi più adatte a questa terapia sono gli EI della testa e del collo, come gli EI periorbitali o cervicali, nonché gli EI localizzati e superficiali.

• **Corticosteroidi topici e intralesionali**

L'utilizzo di corticosteroidi topici presenta numerosi vantaggi, tra cui una buona sicurezza, una risposta relativamente rapida, ed efficacia soprattutto nelle lesioni di piccole dimensioni.²¹¹

Tuttavia, il loro utilizzo deve essere valutato con attenzione, poiché il rischio di atrofia cutanea è significativo, in particolare con i corticosteroidi più potenti.

I principali corticosteroidi topici impiegati nel trattamento includono:

- Clobetasolo propionato 0,05%;
- Betametasone propionato 0,05%;
- Halobetasolo propionato 0,05%.

Uno studio prospettico di coorte ha confrontato il trattamento con timololo topico rispetto ai corticosteroidi potenti, evidenziando risultati significativamente migliori con il timololo, sia in termini di riduzione della lesione che di minori effetti collaterali.²¹²

Nei casi di EI focali voluminosi, si può ricorrere all'iniezione intralesionale di triamcinolone e/o betametasone ogni 4-6 settimane, come coadiuvante del trattamento con beta-bloccanti orali o nei pazienti non responsivi.

Questa modalità di trattamento è particolarmente utile per gli EI situati in aree specifiche come ghiandola parotide e labbra.¹⁹⁸

Uno studio condotto da Xu²¹⁰ *et al.* (2018) ha dimostrato che l'iniezione intralesionale di betametasone ha portato a una riduzione significativa delle lesioni (tasso di risposta dell'85,7%) con un'età media di 3,9 mesi. I pazienti hanno ricevuto una o due iniezioni di Diprosan (1 ml/ampolla), ottenendo una risposta clinica soddisfacente.

Tuttavia, il trattamento con triamcinolone intralesionale è doloroso e presenta il rischio di soppressione surrenalica e embolia accidentale.²¹³

• **Imiquimod**

L'imiquimod è un immunomodulatore topico che agisce come agonista del recettore Toll-like 7 (TLR7), stimolando la produzione di citochine proinfiammatorie come interferone- α (IFN- α), TNF- α e IL-6.

Questo meccanismo favorisce l'apoptosi delle cellule endoteliali e inibisce l'angiogenesi, rendendolo un potenziale trattamento per gli EI superficiali.

Uno studio retrospettivo²¹⁴ ha mostrato che l'applicazione di imiquimod 5% tre volte a settimana per 12-20 settimane ha portato ad una riduzione significativa della dimensione degli EI superficiali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è risultata inferiore rispetto al propranololo o al timololo, e ha determinato effetti collaterali quali intensa irritazione cutanea e ulcerazione.

Bleomicina³²

La bleomicina è un agente citotossico con la capacità di interferire con la sintesi del DNA e dell'RNA e, conseguentemente, di indurre apoptosi e fibrosi, riducendo così la proliferazione vascolare negli EI.

L'iniezione intralesionale di bleomicina si è dimostrata efficace nel trattamento degli EI voluminosi o resistenti ai beta-bloccanti, specialmente nelle lesioni profonde o miste. Il suo utilizzo non è comunque raccomandato per il rischio di effetti collaterali potenzialmente severi.

Terapia medica sistemica

• **Propranololo orale**

Il Propranololo è oggi il farmaco di prima scelta nel trattamento degli emangiomi infantili che necessitano terapia, con un livello di evidenza IA.

Per una trattazione più dettagliata sul farmaco si rimanda al capitolo dedicato.

• **Corticosteroidi orali**

Prima dell'introduzione del propranololo, i corticosteroidi hanno rappresentato il trattamento di prima scelta per gli EI per oltre cinque decenni, anche se non sono mai stati approvati dalla FDA per questa indicazione.^{215,216}

La scoperta del loro effetto avvenne nel 1968 per un errore diagnostico, quando un paziente di 13 anni con un grande "emangioma" e trombocitopenia (interpretata come trombocitopenia immune) fu trattato con corticosteroidi. Il trattamento si rivelò efficace sia nel risolvere la trombocitopenia sia nel ridurre il tumore vascolare. Da quel momento, i corticosteroidi sono stati impiegati nei pazienti con EI severi, indipendentemente dalla presenza di trombocitopenia.^{63,217}

Tuttavia, il loro uso è stato progressivamente ridimensionato con l'avvento del propranololo, che ha dimostrato una maggiore efficacia e un buon profilo di sicurezza.

Uno studio condotto da Kim²¹⁸ *et al.* nel 2017 ha suggerito che il propranololo offre benefici terapeutici comparabili ai corticosteroidi, con un effetto più rapido e costante.

I corticosteroidi orali possono essere utilizzati nel trattamento degli EI nei casi in cui il propranololo sia controindicato (ad esempio in pazienti con asma o comorbilità cardiologiche) o quando il propranololo non sia ben tollerato o risulti inefficace.¹⁶¹

I corticosteroidi inibiscono l'espressione del VEGF-A nelle HemSC, essenziale per la formazione de novo dei vasi sanguigni delle HemSC.

Esperimenti in vitro hanno dimostrato che il trattamento con desametasone riduce drasticamente i livelli di mRNA e proteina del VEGF-A nelle HemSCs, inibendo la formazione di nuovi vasi in vivo.^{63,121}

Le biopsie di EI in fase proliferativa mostrano elevati livelli di VEGF-A, assente nelle fasi di involuzione.

Il farmaco più utilizzato tra i corticosteroidi orali è il **prednisolone orale**, somministrato a una dose di 2-3 mg/kg/die, con una durata del trattamento a pieno dosaggio di 4-12 settimane, seguita da una riduzione graduale della terapia fino a 9-12 mesi di età.^{54,161}

In taluni casi, la durata del trattamento può essere più breve.

Il tasso di risposta è compreso tra il 35% e l'85%, ma le recidive si verificano nel 15-37% dei casi.¹⁶¹

L'uso prolungato di corticosteroidi sistemici è associato a numerosi effetti collaterali, che spesso compromettono l'aderenza al trattamento:

- Sindrome di Cushing iatrogena;
- Immunosoppressione e rischio di infezioni;
- Ritardo della crescita (più frequente se la terapia inizia prima dei 3 mesi o prosegue oltre i 6 mesi);
- Ipertensione;
- Alterazioni dell'umore;
- Distress respiratorio;
- Irritabilità gastrointestinale e reflusso gastroesofageo;
- Soppressione surrenalica.

- Ridotta crescita cerebrale nei prematuri.²¹⁹

L'uso combinato di propranololo e corticosteroidi è stato testato per trattare EI particolarmente complessi e potenzialmente letali.

Alcuni studi suggeriscono che la combinazione potrebbe accelerare la regressione delle lesioni rispetto alla monoterapia, data la diversa modalità d'azione dei due farmaci.²²⁰

I benefici del trattamento superano i rischi se la gestione degli effetti collaterali è adeguata e il paziente è seguito da un centro di riferimento specializzato, con un livello di evidenza IA.¹⁶¹

- **Altri β -bloccanti (atenololo, nadololo, acebutololo)**

Negli ultimi anni, l'**atenololo** è stato proposto come un'alternativa al propranololo per il trattamento degli EI.

Essendo un beta-bloccante idrosolubile e selettivo per i recettori β_1 -adrenergici, potrebbe offrire un profilo di sicurezza più favorevole rispetto al propranololo; tuttavia, esistono ancora controversie riguardo alla sicurezza e all'efficacia dell'atenololo rispetto al propranololo come monoterapia.

Uno studio clinico randomizzato su un'ampia coorte di pazienti ha mostrato che atenololo e propranololo hanno un'efficacia simile, con un minor numero di effetti collaterali nel gruppo trattato con atenololo. Inoltre, sembra agire più rapidamente sugli EI ulcerati.²²¹

Tuttavia, un altro studio su 60 pazienti ha evidenziato che il propranololo (2 mg/kg/die) porta a una maggiore clearance degli EI rispetto all'atenololo (1 mg/kg/die), suggerendo che dosi più elevate di atenololo potrebbero fornire risultati comparabili.²²²

Alcuni studi preliminari hanno valutato anche **nadololo** e **acebutololo** come alternative al propranololo. Essendo idrofili, questi farmaci non attraversano la barriera emato-encefalica, riducendo teoricamente il rischio di effetti collaterali sul sistema nervoso centrale (SNC), come disturbi del sonno, broncospasmo e ipoglicemia.

Un decesso associato all'uso di nadololo è stato riportato in un neonato con EI, portando ad una riduzione del suo utilizzo clinico.²²³

Uno studio murino ha dimostrato che propranololo, atenololo e nadololo possono indurre il rilascio di ossido nitrico e perossido di azoto nell'ipotalamo, causando effetti neurologici negativi, indipendentemente dalla loro capacità di attraversare la barriera emato-encefalica.²²⁴

Sono necessari ulteriori studi, in particolare sulla farmacocinetica di questi farmaci nei neonati.

- **Sirolimus (Rapamicina)**

Sirolimus, un inibitore del mTOR (*mammalian target of rapamycin*), rappresenta un'opzione terapeutica aggiuntiva o alternativa al propranololo nei casi di EI complessi.

Il suo meccanismo d'azione si esplica con la regolazione del ciclo cellulare e della proliferazione vascolare endoteliale.

Sirolimus esercita diversi effetti sugli EI attraverso molteplici meccanismi:⁹⁴

- Riduzione dell'auto-rinnovamento delle cellule staminali degli EI (HemSCs);
- Diminuzione della differenziazione cellulare;
- Inibizione della vasculogenesi e neoangiogenesi;
- Regressione dei vasi già formati, riducendo la proliferazione endoteliale;
- Azione antiangiogenica diretta, limitando l'espansione delle cellule endoteliali.²²⁵

Studi preclinici hanno dimostrato che sirolimus riduce la proliferazione delle cellule GLUT1+ DC31+, particolarmente abbondanti nella fase proliferativa.²²⁶

L'efficacia di sirolimus negli EI è ancora oggetto di studio, con evidenze cliniche contrastanti.

Hutchins²²⁷ *et al.* (2017) hanno trattato con sirolimus orale una bambina di 3 anni con EI diffusi a livello cutaneo, epatico e polmonare, accompagnati da ipertensione polmonare progressiva. Durante la terapia si è osservato un miglioramento delle lesioni epatiche e della pressione polmonare, ma la paziente è deceduta a causa di una grave ipoglicemia imprevista. Per questo motivo, gli autori raccomandano un attento monitoraggio della sicurezza.

Le Sage²²⁸ *et al.* (2018) hanno evidenziato una scarsa efficacia di sirolimus negli EI per l'assenza di una componente linfatica in queste lesioni.

Nonostante questi risultati, numerosi *case reports* hanno dimostrato la potenziale efficacia di sirolimus, da solo o in combinazione con propranololo, nei casi di EI complessi.^{94,227}

Alcuni studi preclinici hanno esplorato la combinazione di sirolimus e desametasone, dimostrando che dosi ridotte di entrambi, inefficaci se somministrate singolarmente, sono in grado di inibire significativamente la formazione di nuovi vasi EI nei modelli animali.⁹⁴

Sebbene il propranololo rimanga il trattamento di prima linea per gli EI, il sirolimus si sta affermando come una possibile alternativa. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati per confermarne sicurezza ed efficacia.

- **Vincristina**

Secondo le linee guida SISAV del 2022,¹⁶¹ la vincristina può essere utilizzata come terapia farmacologica alternativa negli EI potenzialmente letali (*life-threatening*) resistenti al propranololo e al cortisone, o in presenza di controindicazioni o effetti avversi.

La vincristina è un derivato degli alcaloidi della vinca ed agisce inibendo la mitosi e l'angiogenesi.

Tale farmaco deve essere somministrato attraverso un accesso venoso centrale perché è un vescicante.

Il dosaggio abituale è 0,05 mg/kg per pazienti con peso inferiore a 10 kg e 0,75-1,5 mg/m² per pazienti con peso superiore a 10 kg, con una somministrazione endovenosa settimanale per 3-4 dosi.

Gli effetti collaterali principali comprendono neurotossicità, irritabilità, costipazione e ileo paralitico, dolore addominale, nevralgie dei nervi cranici, alopecia, mielosoppressione e tossicità renale non significativa nei bambini.²²⁹

Così come per l'interferone- α , si tratta di un farmaco da utilizzare con precauzione, dati il profilo di sicurezza sfavorevole e la scarsa tollerabilità.

- **Captopril**

Captopril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore), è stato proposto come alternativa ai beta-bloccanti nel trattamento degli EI e modulare il RAAS.

Mentre Zaher²³⁰ *et al.* hanno mostrato una risposta da lieve a moderata al captopril, Tan²³¹ *et al.* hanno evidenziato con tale terapia un'involuzione accelerata.

Secondo Gupta²³² *et al.*, nove casi hanno mostrato un'ottima risposta al captopril durante un periodo di 16-18 mesi.

Tuttavia, uno studio comparativo ha dimostrato che l'efficacia del captopril è inferiore a quella del propranololo.²³⁰

- **Itraconazolo**

L'itraconazolo, un antifungino triazolico, ha recentemente mostrato potenziale nel trattamento degli EI grazie alle sue proprietà antiangiogeniche.

Uno studio condotto da Chen²³³ *et al.* (2019) ha testato gli effetti dell'itraconazolo su cellule di emangiendotelioma murino (EOMA) e cellule endoteliali primarie di EI infantile (HemEC). I risultati hanno mostrato che l'itraconazolo esercita i suoi effetti attraverso più vie molecolari, tra cui:

- Inibizione della proliferazione cellulare in modo dose-dipendente;
- Induzione dell'apoptosi in entrambe le linee cellulari;
- Riduzione dell'angiogenesi, bloccando il sistema di segnalazione Hedgehog;²³⁴
- Inibizione dell'espressione del PDGF-D (*Platelet-Derived Growth Factor D*), un fattore coinvolto nella crescita tumorale;
- Soppressione della via di segnalazione PI3K/Akt/mTOR, coinvolta nella patogenesi degli EI.

A livello clinico, alcuni studi hanno dimostrato che una dose orale di itraconazolo pari a 5 mg/kg al giorno comporta riduzione significativa delle lesioni.

Tuttavia, l'itraconazolo può causare disturbi gastrointestinali ed epatici e deve essere considerata l'eventuale interazione con altri farmaci concomitanti.

Laserterapia

Sebbene in passato sia stata utilizzata anche per gli EI in fase proliferativa, con l'avvento del propranololo il suo ruolo si è spostato principalmente sulla gestione delle macule eritematose e delle teleangectasie residue.⁹

Numerosi *case reports* analizzati dalle linee guida hanno evidenziato un aumento del rischio di ulcerazione, cicatrici e ipopigmentazione residua.

Diverse tecnologie laser sono state impiegate nel trattamento degli EI, tra cui:²³⁵

- Laser a colorante pulsato (PDL – *Pulsed Dye Laser*) a 595 nm (EI superficiali e teleangectasie);
- Laser al neodimio YAG (Nd:YAG – *Neodimium Yttrium Aluminum Garnet*) a 1064 nm, indicato per componenti più profonde.
- Argon a 488/514 nm, oggi sconsigliato;
- Alessandrite a 755 nm, sperimentato per la modulazione dell'angiogenesi negli EI;
- Potassio titanil fosfato (KTP) a 1079 nm/540 nm;
- Laser CO₂ frazionato ablativo a 10.600 nm ed Erbium:YAG a 2940 nm, per favorire la penetrazione transdermica del timololo negli EI profondi;
- Laser CO₂ completamente ablativo, usato per gli EI subglottici.

Le linee guida americane⁹ raccomandano il laser a colorante pulsato (PDL) per il trattamento delle macule residue e delle teleangectasie superficiali negli EI in fase di involuzione o involuti.

Tuttavia, sono spesso necessarie numerose sedute.

Secondo Valdebran²³⁶ *et al.* (2017), il PDL è raccomandato per gli EI superficiali sottili, il propranololo orale è indicato per gli EI profondi che coinvolgono le vie aeree o il campo visivo, e le terapie combinate (laser + beta-bloccanti) migliorano gli esiti negli EI misti e negli EI superficiali resistenti.

Secondo Ying²³⁷ *et al.* (2017), sia il PDL a 595 nm sia il timololo maleato 0,5% in crema hanno mostrato miglioramenti significativi negli EI superficiali durante la fase proliferativa.

Inoltre, l'associazione tra PDL e beta-bloccanti (sia sistemici che topici) ha dimostrato una maggiore efficacia e convenienza economica rispetto al solo PDL.

Il trattamento combinato con PDL e Nd: YAG è stato proposto come opzione favorevole per gli EI misti.

Il trattamento laser precoce degli IH proliferativi è controverso. Alcuni studi hanno riportato un aumento del rischio di ulcerazione, cicatrici e ipopigmentazione residua.

Le linee guida suggeriscono che le teleangectasie residue dovrebbero essere trattate prima dell'età scolare per prevenire disagio psicologico. Tuttavia, nei bambini più piccoli può essere necessaria la sedazione, e l'intervento deve essere eseguito solo in centri specializzati.¹⁶¹

Uno studio²³⁸ del 2024 ha dimostrato l'inibizione della crescita dell'EI e la promozione dell'apoptosi tramite l'asse VEGF/PI3K/Akt mediante laser ad alessandrite a impulsi lunghi da 755 nm, in particolare riducendo il volume e il peso dei tumori, con una marcata riduzione dell'espressione di VEGFA, del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare 2 (VEGFR2), della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) e della proteina chinasi B (Akt). Inoltre, il trattamento laser ha determinato la conversione di VEGFA165a in VEGFA165b (Figura 45).

Questo studio fornisce nuove informazioni sui meccanismi molecolari alla base della patogenesi e sui potenziali bersagli terapeutici, offrendo una base teorica per una gestione sicura ed efficace dell'emangioma proliferativo attraverso la terapia laser.

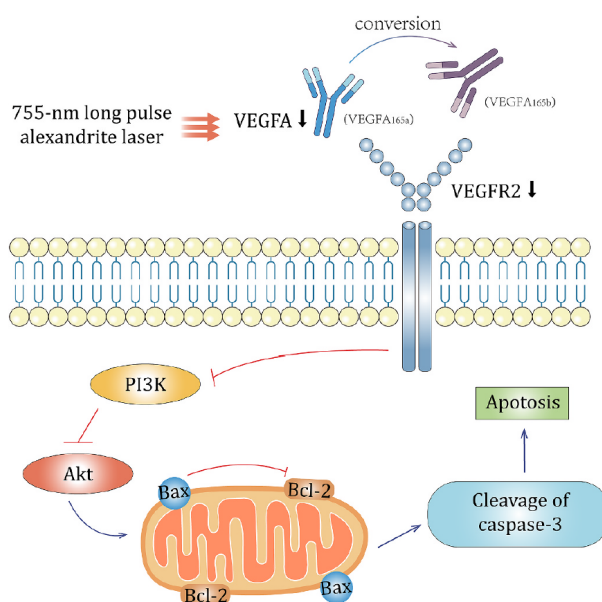


FIGURA 45²³⁸: Potenziali effetti del laser alessandrite a impulsi lunghi (755 nm) sui tumori dell'emangioma infantile tramite l'asse VEGF/PI3K/Akt.

Terapia chirurgica¹⁶¹

Il trattamento chirurgico degli EI non costituisce una terapia di prima linea ed è riservato a pochi casi ad alto rischio o con gravi complicanze.

L'escissione chirurgica viene generalmente evitata nei primi mesi di vita a causa dei rischi legati all'anestesia generale, al sanguinamento intraoperatorio e alla possibile recidiva della lesione.

Nella maggior parte dei casi, la chirurgia è indicata alla fine della fase proliferativa, quando la lesione è stabilizzata.

Tuttavia, in alcune situazioni specifiche, la chirurgia precoce è utilizzata in caso di:

- EI che causano ostruzione o deformità di strutture vitali;
- EI localizzati in aree esteticamente sensibili;
- EI ulcerati di grandi dimensioni, resistenti alla terapia locale o sistemica, o con complicanze emorragiche o infettive;
- EI del cuoio capelluto con alopecia cicatriziale o ulcere estese.

La chirurgia in questi casi potrebbe prevenire esiti cicatriziali permanenti.

In particolare, per gli EI con rischio di deformità permanenti, è preferibile intervenire entro i 12-18 mesi di vita per garantire il corretto sviluppo morfologico e psicologico del bambino.

L'escissione chirurgica deve essere eseguita in centri di riferimento con esperienza.

I rischi comuni dell'intervento comprendono sanguinamento intraoperatorio e cicatrici permanenti.

La chirurgia tardiva può essere necessaria per correggere sequele cutanee.

Embolizzazione^{197,239}

L'embolizzazione rappresenta una strategia terapeutica interventistica utilizzata per il trattamento degli EI che risultino resistenti alla terapia farmacologica, o possano comportare compromissioni d'organo, insufficienza cardiaca ad alta gittata.

Questa procedura si basa sull'iniezione di agenti embolizzanti all'interno dei vasi che irrorano la lesione, con l'obiettivo di ridurre il flusso sanguigno, prevenire il sanguinamento e rallentare la crescita dell'EI.

L'embolizzazione è indicata principalmente per gli EI epatici sintomatici, per lesioni che provocano compressione di strutture vitali (es. trachea, esofago) o per EI che presentano sanguinamenti ricorrenti e non controllabili con altri trattamenti.

Inoltre, questa tecnica può essere utilizzata prima di un intervento chirurgico, al fine di minimizzare il rischio di sanguinamento intraoperatorio e facilitare la rimozione della lesione.

Sebbene l'embolizzazione possa offrire un'opzione terapeutica efficace in situazioni selezionate, presenta alcuni rischi, tra cui ischemia del tessuto circostante, necrosi, rivascolarizzazione e recidiva della lesione.

Per tali motivi, la procedura deve essere eseguita esclusivamente in centri di riferimento altamente specializzati, da un team esperto in radiologia interventistica pediatrica.

Gestione delle complicanze cutanee¹⁹³

L'ulcerazione è la complicanza più comune degli EI sebbene recentemente siano stati segnalati meno casi con tale complicanza in seguito all'uso di beta-bloccanti topici e sistemici e con il laser a colorante pulsato (PDL).

Uno studio retrospettivo ha mostrato che dosi di propranololo ≤ 1 mg/kg/die erano associate a tempi di guarigione più rapidi rispetto a dosi più elevate.¹⁸⁸

La terapia antibiotica non è indicata generalmente se non in casi con superinfezioni.

PROPRANOLOLO

Strumenti e scores di valutazione clinica degli EI^{54,185}

Gli strumenti di valutazione clinica degli EI sono fondamentali per stabilire l'approccio terapeutico più adeguato, soprattutto in presenza di casi ad alto rischio.

Tra questi, spiccano l'Hemangioma Severity Scale (HSS), l'Hemangioma Activity Score (HAS) e l'Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS).

L'HSS, sviluppato da Haggstrom, è stato il primo strumento ampiamente utilizzato in ambito clinico. In uno studio condotto su 657 pazienti, è stato osservato che i bambini con punteggio HSS ≤ 6 non necessitano di trattamento sistemico con propranololo, mentre quelli con HSS ≥ 11 che presenta una specificità dell'89% dovrebbero riceverlo. L'impiego di un cut-off di HSS ≥ 11 è stato proposto come criterio di triage.²⁴⁰

Alcuni studi suggeriscono che l'HAS sia preferibile all'HSS per valutare l'efficacia terapeutica, poiché consente un'analisi dinamica dell'evoluzione clinica della lesione.²⁴¹

In parallelo, Léauté-Labrèze ha introdotto l'IHReS, uno strumento innovativo nato per favorire un indirizzamento accurato e tempestivo dei pazienti affetti da EI.²⁴²

La scala **IHReS** è consultabile online (<https://www.ihscoring.com/it>)²⁴³ e il suo utilizzo è raccomandato in caso di dubbi diagnostici o di punteggi superiori a 4, così come in presenza di una risposta affermativa a una delle domande iniziali del questionario.

Il test inizia con l'identificazione dei fattori di rischio:

- Complicanze o rischio potenziale di complicanze (ulcerazioni, deficit visivi, difficoltà nell'alimentazione, stridore laringeo);
- Localizzazione nel terzo medio del viso e/o orecchie, regione mammaria (nelle femmine) o linea mediana lombo-sacrale;
- Dimensioni ≥ 4 cm (focale o segmentale);
- Numero di emangiomi ≥ 5 .

Se almeno una risposta è SÌ, è necessario inviare il paziente a un centro specializzato.

Se tutte le risposte sono NO, deve essere completata una tabella più dettagliata con informazioni su localizzazione, dimensione e crescita dell'emangioma ed età del bambino.

Se il punteggio è ≥ 4 , il paziente deve essere inviato a un centro specializzato.

Se il punteggio è inferiore a 4, il medico di base monitorerà il paziente.

Generalità sui farmaci beta-bloccanti²⁴⁴

I farmaci β -bloccanti comprendono molecole capaci di inibire, in modo selettivo o non selettivo, i recettori β -adrenergici di tipo β_1 , β_2 e β_3 ; comunemente impiegati per il trattamento di aritmie, ipertensione, angina e scompenso cardiaco.

Sebbene in passato fossero controindicati nello scompenso cardiaco per via del loro effetto inotropo negativo, si è scoperto che i β -bloccanti privi di attività simpaticomimetica intrinseca possono ridurre la mortalità del 65%.

I β -bloccanti si classificano in molecole di:

1. Prima generazione: non selettivi (es. propranololo, nadololo, pindololo, timololo);
2. Seconda generazione: β_1 -selettivi (es. atenololo, bisoprololo, esmololo, metoprololo);
3. Terza generazione: selettivi con azione vasodilatatoria (es. nebivololo) e antagonismo α_1 (es. carvedilolo, labetalolo).

I β -bloccanti agiscono sui recettori β -adrenergici:

- β 1: prevalentemente nel cuore, dove aumentano forza contrattile e frequenza;
- β 2: presenti nei bronchi (inducendo broncodilatazione), nei vasi (vasodilatazione) e nel muscolo liscio (rilassamento tramite inattivazione della MYLK);
- β 3: localizzati sulle membrane degli adipociti, dove stimolano la digestione dei lipidi.

Gli effetti clinici principali includono riduzione della frequenza cardiaca, consumo di ossigeno, acidi grassi liberi, stress ossidativo, attività antiaritmica, protezione dei cardiomiociti dall'apoptosi, riduzione dell'aggregazione piastrinica e delle placche aterosclerotiche.

Propranololo

Il propranololo è un farmaco β -bloccante non selettivo con azione bloccante dei recettori β 1 e β 2-adrenergici ed è attualmente il trattamento di prima linea per gli EI come stabilito dalle linee guida SISAV e validato da numerosi studi clinici di alta qualità.

Oltre che per il trattamento degli EI, il propranololo è utilizzato nella terapia di diverse condizioni cliniche:

- ipertensione;
- ipertensione portale (prevenzione delle varici esofagee);
- angina;
- tachiaritmie;
- extrasistoli;
- infarto miocardico acuto;
- cardiomiopatia ipertrofica;
- feocromocitoma (in combinazione con un alfa-bloccante);
- tireotossicosi;
- tremore essenziale;
- tetralogia di Fallot;
- glaucoma;
- profilassi dell'emicrania e della cefalea a grappolo.

Attualmente il propranololo ha diversi usi *off-label*, quali il trattamento dell'ansia da palcoscenico e da pubblico, dai chirurghi per evitare il tremore delle mani. È stato sperimentato anche in ambito psichiatrico per trattare la polidipsia psicogena, l'aggressività nei pazienti con danni cerebrali, il disturbo post-traumatico da stress e per accelerare l'effetto terapeutico degli SSRI e SNRI per la sua capacità di agonista del recettore 5HT1A.

Inoltre, uno studio di coorte pubblicato nel 2017 mostra come il farmaco sia in grado di rallentare la progressione del melanoma cutaneo nell'80% dei pazienti.²⁴⁵

L'individuazione del potenziale utilizzo clinico del propranololo per il trattamento degli EI avvenne per puro caso, rappresentando un classico esempio di *serendipità*. Questo termine descrive la fortuna di giungere a scoperte felici e inattese, soprattutto in ambito scientifico, mentre si è impegnati in altro tipo di ricerca.

La scoperta casuale della sua efficacia risale al 2008, quando Léauté-Labrèze²⁴⁶ *et al.*, in una lettera all'editore del New England Journal of Medicine, descrissero una regressione rapida e significativa degli EI in due pazienti pediatriche del Bordeaux Children Hospital, trattati con propranololo, per una grave cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Questo evento fortuito ha condotto ad avviare studi controllati, che ne hanno confermato l'efficacia e la sicurezza.

Il primo trial controllato randomizzato condotto da Hogeling²⁴⁷ *et al.* (2011) ha dimostrato che il propranololo orale induce una riduzione significativa del volume e del colore degli EI entro 4 settimane dall'inizio del trattamento. I pazienti trattati con propranololo hanno mostrato miglioramenti clinici superiori rispetto ai controlli trattati con placebo, con una risposta evidente già nelle fasi iniziali del trattamento. Tuttavia, lo studio ha evidenziato un tasso di ripresa della crescita della lesione (*rebound growth*) in caso di interruzione prematura della terapia prima del completamento del primo anno di vita.

Una successiva metanalisi su 1264 pazienti ha consolidato l'efficacia del propranololo, con tassi di risposta compresi tra l'82% e il 100%. La crescita residua o ricorrente della lesione è stata osservata nel 17% dei pazienti, mentre gli effetti avversi si sono verificati in circa il 31% dei casi, lievi e transitori.²⁴⁸

Nel 2015, uno studio clinico randomizzato (n = 460) ha dimostrato che il 60% degli EI trattati con propranololo a 3 mg/kg/die si risolveva completamente o quasi. La regressione è più efficace quando il propranololo viene somministrato precocemente durante la fase proliferativa. Il 10% dei pazienti presenta ricrescita dell'EI dopo la sospensione del propranololo.²⁴⁹

Il propranololo è attualmente l'unico farmaco approvato dalla FDA per il trattamento degli EI.

Determina AIFA n° 426 del 17/03/2016²⁵⁰

Con Gazzetta Ufficiale n° 79 del 05/04/2016 è stata pubblicata la Determina AIFA n° 426 del 17/03/2016 relativa all'impiego del propranololo nel trattamento degli EI in fase proliferativa.

L'articolo 1 della Determina identifica la specialità medicinale HEMANGIOL® 3,75 mg/mL soluzione orale – flacone (vetro) 120 mL + siringa (PP) – come indicata per il trattamento degli EI in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica.

Il farmaco è divenuto prescrivibile da specialista dermatologo, pediatra/neonatólogo, chirurgo plastico, chirurgo vascolare e cardiologo pediatra operanti presso i Centri di Riferimento Regionali per il trattamento delle anomalie vascolari ed emangiomi.

Ad oggi il solo beta-bloccante prescrivibile per il trattamento degli emangiomi infantili è HEMANGIOL® 3,75 mg/mL soluzione orale.

1 mL di soluzione contiene 4,28 mg di propranololo cloridrato, la forma generica con cui il propranololo viene commercializzato, equivalente a 3,75 mg di propranololo base.

Il farmaco è assunto per via orale.

HEMANGIOL® è indicato nel trattamento di emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica, ovvero emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni; emangiomi ulcerati accompagnati da dolore; emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti.

L'articolo precisa, inoltre, come il trattamento debba essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi, in quanto non esistono ad oggi informazioni relative all'efficacia clinica e alla sicurezza negli studi clinici condotti con HEMANGIOL® al di fuori di questo range di età.

Posologia²⁵¹

La dose iniziale raccomandata è 1 mg/kg/die, suddivisa in due dosi separate da 0,5 mg/kg. Si raccomanda di aumentare la dose fino al raggiungimento della dose terapeutica sotto controllo medico nel modo seguente: 1 mg/kg/die per 1 settimana, quindi 2 mg/kg/die per 1 settimana e successivamente 3 mg/kg/die come dose di mantenimento.

La dose terapeutica è 3 mg/kg/die, da somministrare in 2 dosi separate di 1,5 mg/kg, una al mattino e una a pomeriggio inoltrato, con un intervallo di tempo di almeno 9 ore tra due somministrazioni.

HEMANGIOL® deve essere somministrato durante o subito dopo un pasto per evitare il rischio di ipoglicemia, per un periodo di sei mesi.

Nei casi in cui si manifesti una recidiva dopo l'interruzione del trattamento, si può riprendere la terapia.

Il rebound dopo la sospensione del propranololo è comune (19-25%) e i fattori di rischio comprendono interruzione prima dei 9 mesi di età, sesso femminile, localizzazione testa/collo ed EI segmentale e profondo.

HEMANGIOL® deve essere somministrato per via orale direttamente nella bocca del bambino con l'ausilio della siringa graduata fornita.

Controindicazioni

- Bambini prematuri che non hanno raggiunto l'età corretta di 5 settimane, calcolata sottraendo il numero di settimane di prematurità dall'età reale;
- Bambini allattati al seno, se la madre assume medicinali controindicati con il propranololo;
- Asma o anamnesi di broncospasmo;
- Blocchi atrioventricolari di secondo o terzo grado;
- Malattia del nodo del seno (incluso il blocco senoatriale);
- Bradicardia;
- Ipotensione;
- Shock cardiogeno;
- Insufficienza cardiaca non controllata dal trattamento;
- Angina di Prinzmetal;
- Disturbi gravi della circolazione arteriosa periferica (fenomeno di Raynaud);
- Bambini inclini all'ipoglicemia;
- Feocromocitoma.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare la terapia col propranololo è necessario eseguire un esame clinico completo, comprensivo della misurazione della frequenza cardiaca, auscultazione cardiaca e polmonare, palpazione dei polsi periferici e valutazione addominale.

Visita cardiologica ed ECG sono richiesti in caso di bradicardia e/o aritmia all'auscultazione.

- Ipoglicemia

Se compaiono segni di ipoglicemia, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento, somministrare una bevanda zuccherata e monitorare attentamente il bambino.

Nei bambini diabetici è richiesto un monitoraggio glicemico più frequente.

- Patologie respiratorie

In presenza di un'infezione delle basse vie respiratorie con dispnea, il trattamento deve essere sospeso temporaneamente.

Il propranololo può essere ripreso solo dopo completa guarigione del bambino; se i sintomi si ripresentano, la terapia deve essere definitivamente interrotta. In caso di broncospasmo isolato, il trattamento va sospeso in modo definitivo.

- Patologie cardiovascolari

Il propranololo può causare o peggiorare bradicardia e anomalie della pressione sanguigna.

Dopo la prima dose e ad ogni aumento, è necessario monitorare la frequenza cardiaca ogni ora per almeno 2 ore. In caso di bradicardia sintomatica o frequenza inferiore a 80 bpm, è necessario consultare immediatamente uno specialista. Se si verifica bradicardia grave e/o ipotensione in qualsiasi momento, il trattamento deve essere interrotto e si deve richiedere consulenza specialistica.

Il propranololo deve essere usato con cautela nei bambini con insufficienza cardiaca congestizia, poiché l'inibizione della stimolazione simpatica può peggiorare la condizione; il trattamento, quindi, deve essere gestito da un cardiologo.

- Altre patologie associate

Nei pazienti con sindrome PHACE e anomalie cerebrovascolari, il propranololo non è controindicato, ma è richiesta una stratificazione del rischio più rigorosa in quanto può aumentare il rischio di ictus per via della riduzione del flusso ematico.

Prima della terapia i bambini con estesi emangiomi facciali devono essere sottoposti ad approfondite indagini per rilevare la presenza di una potenziale arteriopatia associata alla sindrome PHACE, mediante angiografia del collo e imaging cardiaco per includere l'arco aortico.

La dose iniziale deve essere ridotta (0,5 mg/kg/die) in 3 somministrazioni giornaliere.

Nei pazienti a rischio di gravi reazioni anafilattiche, il propranololo può aggravare la reazione e ridurre l'efficacia dell'adrenalina, quindi va valutato il rapporto rischio-beneficio.

In caso di anestesia generale, i betabloccanti devono essere sospesi almeno 48 ore prima dell'intervento e l'anestesista deve essere informato.

In pazienti con emangiomi ulcerati estesi sono stati riportati casi di iperkaliemia, per cui è necessario monitorare gli elettroliti.

- Interazioni con altri farmaci

Il propranololo può interagire con numerosi farmaci, sebbene studi specifici in età pediatrica siano limitati. Le interazioni devono essere valutate sia nei bambini trattati direttamente, sia nei lattanti allattati da madri che assumono farmaci.

Interazioni da evitare:

- I calcio-antagonisti bradicardizzanti (come verapamil e diltiazem) (disturbi del ritmo cardiaco).

Interazioni che richiedono precauzione:

- Farmaci cardiovascolari:
 - Alcuni antiaritmici (propafenone, chinidina, amiodarone, lidocaina EV).
 - I glicosidi digitalici possono aumentare il rischio di bradicardia.
 - Le diidropiridine e gli altri antipertensivi possono potenziare l'effetto ipotensivo del propranololo.
 - La sospensione della clonidina in combinazione con propranololo può causare ipertensione rebound.
- Farmaci non cardiovascolari:
 - I corticosteroidi possono aumentare il rischio di ipoglicemia in combinazione con propranololo.
 - Altri farmaci che causano ipotensione posturale (nitrati, antidepressivi triciclici, antipsicotici, levodopa, ecc.) possono aumentare il rischio di ipotensione.

- Gli induttori enzimatici (es. rifampicina, fenobarbital) possono ridurre i livelli plasmatici di propranololo.
- I farmaci ipoglicemizzanti possono avere effetti potenziati dal propranololo, che maschera i sintomi dell'ipoglicemia.
- La colestiramina e il colestipolo possono ridurre l'assorbimento del propranololo.
- Gli anestetici alogenati possono amplificare la depressione cardiaca causata dal propranololo.

Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei bambini trattati con HEMANGIOL® sono stati disturbi del sonno (16,7%), peggioramento delle infezioni delle vie respiratorie, quali bronchite e bronchiolite associate a tosse e febbre, diarrea (16,5%) e vomito (11,5%).

Globalmente, le reazioni avverse riportate in letteratura riguardano l'ipoglicemia ed eventi correlati quali le convulsioni indotte da ipoglicemia.

Proprietà farmacodinamiche

- **Meccanismo d'azione**

Il meccanismo d'azione del propranololo non è ancora completamente chiarito, tuttavia, sono state formulate diverse teorie.

Tra i potenziali meccanismi d'azione del propranololo nel trattamento degli emangiomi infantili in fase proliferativa possono essere inclusi:^{63,193}

- un effetto locale emodinamico (vasocostrizione, conseguenza classica del blocco beta-adrenergico, e riduzione della perfusione delle lesioni dell'emangioma infantile);
- un effetto antiangiogenico (riduzione della proliferazione delle cellule endoteliali dei vasi, riduzione della neovascolarizzazione e della formazione di tubuli vascolari, riduzione della secrezione della Metalloproteinasi di matrice 9);
- un effetto scatenante dell'apoptosi sulle cellule endoteliali dei capillari;
- una riduzione delle vie di segnalazione del VEGF e del bFGF e conseguente angiogenesi/proliferazione.

L'epinefrina e la norepinefrina agiscono stimolando i recettori beta-1 (cuore e reni) e beta-2 (vasi periferici, polmoni, muscoli scheletrici). Il propranololo, bloccando questi recettori, inibisce la vasodilatazione, causando vasocostrizione e riduzione del flusso capillare nelle lesioni emangiomatose. Inoltre, impedisce alla noradrenalina di stimolare HIF-1 α , responsabile dell'aumento di VEGF, MMP-2 e MMP-9, riducendo così l'angiogenesi e la proliferazione cellulare tumorale senza alterare la produzione basale di citochine.

Uno studio di Tani²⁵² *et al.* (2020) ha misurato le concentrazioni sieriche di citochine in cinque pazienti con IH prima e durante il trattamento con propranololo. È stata osservata una riduzione significativa del fattore di crescita derivato dalle piastrine-BB (PDGF-BB) durante la terapia, suggerendo un possibile coinvolgimento del PDGF-BB nell'effetto terapeutico del propranololo, potenzialmente come marker di efficacia.

Un altro studio ha attribuito l'efficacia del propranololo principalmente all'azione sull'acquaporina 1 (AQP1), che limita lo sviluppo di strutture capillari, induce apoptosi, inibisce la sintesi di ossido nitrico e regola la via del RAS.¹¹¹

Il propranololo è una molecola chirale composta da due enantiomeri speculari:

- S(-) propranololo → potente antagonista dei recettori β 1 e β 2-adrenergici;
- R(+) propranololo → non possiede attività β -bloccante a meno di alte concentrazioni.

Studi hanno dimostrato che R(+) propranololo inibisce la differenziazione endoteliale delle HemSCs e la formazione de novo di vasi nei topi, suggerendo che l'attività β -bloccante potrebbe non essere necessaria per l'inibizione degli EI.

Studi recenti suggeriscono che l'efficacia del propranololo dipenda dalla modulazione dell'attività della proteina **SOX18** da parte dell'enantiomero R(+) del farmaco, piuttosto che dagli effetti anti-beta-adrenergici dell'enantiomero S(-), il quale è responsabile della maggior parte degli effetti avversi (Figura 46).

Ulteriori studi sono necessari per chiarire i target trascrizionali di SOX18 responsabili della crescita vascolare disregolata negli EI e della loro involuzione.²⁵³

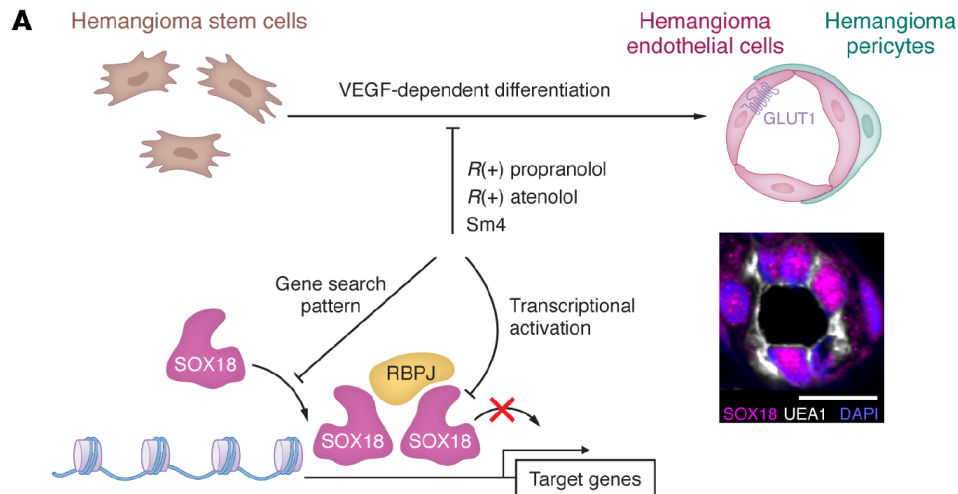


FIGURA 46⁶³: Il propranololo colpisce il fattore di trascrizione endoteliale SOX18 per inibire la vasculogenesi negli EI.

Effetti a breve termine. Dopo circa 1-3 giorni di trattamento con propranololo, si osservano cambiamenti nel colore e nella consistenza dell'emangioma infantile a causa della vasocostrizione, che determina riduzione del flusso sanguigno all'interno della lesione.

Effetti a medio termine. Gli effetti a medio termine possono essere causati dal blocco del rilascio dei fattori pro-angiogenici (VEGF, FGF-beta, MMP-2 e MMP-9), limitando così la crescita dell'emangioma.

Effetti a lungo termine. È di comune accordo che gli effetti a lungo termine siano causati dall'induzione dell'apoptosi nelle cellule endoteliali e dalla successiva regressione del tumore.

- **Effetti farmacodinamici**

Il propranololo, dopo somministrazione orale, è assorbito quasi completamente ma subisce un marcato metabolismo di primo passaggio epatico, con una biodisponibilità sistemica di circa il 25%.

I picchi plasmatici si raggiungono tra 1 e 4 ore e l'assunzione di cibo proteico ne aumenta la biodisponibilità del 50%.

Il propranololo è un substrato per il trasportatore di efflusso a livello intestinale, la P-glicoproteina (Pgp).

Tuttavia, gli studi suggeriscono che la P-gp non è dose-limitante per l'assorbimento intestinale del propranololo nel consueto range di dosaggio terapeutico.

È legato per il 90% alle proteine plasmatiche, attraversa la barriera ematoencefalica, la placenta e si ritrova nel latte materno.

Propranololo topico vs propranololo orale

Il propranololo topico sembra essere meno efficace rispetto alla somministrazione orale.

È particolarmente utile nei pazienti con EI superficiali di piccole dimensioni, non è giustificato l'uso di propranololo orale (Baselga¹⁹¹ *et al.*, 2016; Zaher²³⁰ *et al.*, 2016).

Una revisione sistematica ha identificato 12 studi pubblicati tra il 2012 e il 2017, riportando che il propranololo topico è stato la prima linea di trattamento in oltre 600 pazienti, senza effetti collaterali sistemici.²⁵⁴

Le formulazioni topiche di propranololo includono creme, unguenti e gel preparati con formulazioni galeniche a concentrazioni comprese tra 0,5% e 5%.

Protocollo di follow-up

Il protocollo di follow-up esposto nelle linee guida SISAV 2022¹⁶¹ per i pazienti in terapia sistemica con propranololo per EI prevede alcune raccomandazioni tra cui:

- Controlli mensili presso il centro di riferimento;
- Controllo della glicemia;
- Sospensione temporanea del trattamento in caso di vomito, diarrea o inappetenza;
- Monitoraggio ECG e visita cardiologica.

OBIETTIVI

L'eterogeneità clinica e l'evoluzione dinamica che caratterizzano gli emangiomi infantili rendono complessa la gestione terapeutica e il monitoraggio delle eventuali complicanze. In questo contesto, il propranololo sistemico si conferma come trattamento di prima scelta, come stabilito dalla Determina AIFA n° 426 del 17/03/2016 (GU n° 79 del 05/04/2016).

L'obiettivo primario dello studio è la valutazione dell'efficacia clinica a lungo termine del trattamento con propranololo sistemico in una coorte di pazienti pediatriche affette da EI, attraverso:

- l'osservazione dell'evoluzione clinica;
- il monitoraggio ecografico prima e dopo il trattamento;
- l'analisi con *Optical Coherence Tomography* (OCT) cutaneo;
- la verifica dell'assenza di recidive a distanza dalla sospensione del trattamento.

Obiettivi secondari includono:

- La valutazione dell'efficacia del propranololo in condizioni cliniche particolari, quali:
 - pazienti con diagnosi di malattia rara, in particolare Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1);
 - pazienti la cui prima somministrazione del farmaco sia avvenuta oltre l'età indicata dalla scheda tecnica (5 settimane - 5 mesi).
- L'analisi della correlazione tra i parametri clinici ed ecografici e i dati ottenuti da OCT, con particolare attenzione alla densità vascolare residua come possibile indicatore predittivo di recidiva.
- L'impiego di un sistema di valutazione dinamico, integrativo rispetto agli score statici attualmente in uso (es. HAS, HSS), al fine di monitorare in modo più sensibile la progressione o regressione emodinamica della lesione nel tempo.
- L'osservazione longitudinale dei pazienti secondo un protocollo di follow-up per confermare la sicurezza del trattamento a lungo termine.

Attraverso questi obiettivi, lo studio intende contribuire alla definizione di nuovi strumenti di valutazione clinico-strumentale per una gestione più precisa e personalizzata degli emangiomi infantili, promuovendo l'integrazione dell'OCT cutaneo nella pratica clinica di follow-up e nella previsione del rischio di recidiva.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso il Centro Anomalie Vascolari ed Emangiomi del Policlinico Umberto I di Roma, attivo dal 2016 grazie alla collaborazione tra il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia, UOS Malattie Rare Neurocutanee Dermatologiche (responsabile Prof.ssa S. Giustini) e il Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile – Reparto di Oncologia Pediatrica (Dott.ssa Varrasso).

Il Centro rappresenta un punto di riferimento nazionale per la diagnosi e il trattamento degli emangiomi infantili, accogliendo pazienti provenienti da diverse regioni italiane.

Si tratta di uno studio osservazionale longitudinale retrospettivo e prospettico condotto tra il 2016 e il 2025, finalizzato alla valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del trattamento sistemico con propranololo nei pazienti pediatrici affetti da EI.

Sono stati arruolati 20 pazienti pediatrici con diagnosi di EI in fase proliferativa.

Ogni paziente è stato sottoposto a visite e accertamenti clinico-strumentali secondo un protocollo standardizzato.

Per ogni paziente è stata compilata una scheda epidemiologico-anamnestico-clinica, contenente i seguenti dati:

- anamnesi familiare;
- anamnesi personale fisiologica e patologica;
- età di insorgenza e localizzazione della lesione;
- età di inizio della terapia;
- esame obiettivo cutaneo;
- archivio fotografico digitale;
- follow-up clinici ed ecografici.

Per la raccolta del campione sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione e di esclusione:

Criteri di inclusione

- EI in fase proliferativa con indicazione a terapia sistemica per:
 - rischio per la vita o per le funzioni vitali;
 - ulcerazioni dolenti o resistenti alla medicazione;
 - rischio di esiti cicatriziali o deformità permanenti;
- Localizzazione in sedi critiche (occhi, labbra, naso);
- Consenso informato dei genitori.

Criteri di esclusione

- Anamnesi di asma o broncospasmo;
- Prematurità con età corretta < 5 settimane;
- Allattamento al seno con madre in terapia farmacologica incompatibile;
- Patologie cardiache (blocchi atrioventricolari, malattia del nodo del seno, bradicardia, ipotensione, scompenso cardiaco non compensato, angina di Prinzmetal, shock cardiogeno);
- Gravi disturbi della circolazione periferica (es. fenomeno di Raynaud);
- Ipoglicemia;
- Diagnosi di feocromocitoma.

Prima dell'inizio del trattamento, ogni paziente è stato sottoposto a:

- visita pediatrica con esami ematochimici (funzionalità epatica e renale);
- visita dermatologica specialistica;
- visita cardiologica con elettrocardiogramma e misurazione della pressione arteriosa;
- ecografia della cute e del sottocute con eventuale ecocolorDoppler per definire profondità e volume della lesione;
- ecografia dell'addome completo.

Il propranololo è stato somministrato per un periodo minimo di 6 mesi in regime ambulatoriale, con prima somministrazione in Day Hospital presso la Clinica Pediatrica. La dose iniziale è stata di 1 mg/kg/die, suddivisa in due somministrazioni, con successivo incremento fino a un massimo di 2 mg/kg/die, in base alla tollerabilità clinica.

Durante il trattamento, i pazienti sono stati seguiti con un programma strutturato di controlli clinici:

- settimanali per il primo mese (t0: baseline; t1: 1 mese);
- t6: 6 mesi;
- annuali (t12: 12 mesi e t24: 24 mesi) fino a 4 anni di follow-up post-trattamento, per i pazienti più datati.

Durante i controlli, sono state effettuate le seguenti valutazioni:

- esame obiettivo cutaneo (colore, dimensioni, consistenza, ulcerazione, deformità);
- fotografie cliniche seriali per confronto temporale;
- ecografie cutanee ed ecocolorDoppler a 3, 6 mesi e 1 anno, per valutare l'eventuale riduzione della lesione post-trattamento;
- valutazioni strumentali e cliniche secondo gli score HAS e HSS;
- analisi della risposta terapeutica, completa o parziale, secondo criteri clinico-morfologici.

Nel follow-up a distanza, è stata effettuata una valutazione con *Optical Coherence Tomography* (OCT) cutaneo su 8 pazienti selezionati, per analizzare in modo non invasivo la densità vascolare residua della lesione trattata.

Le immagini OCT sono state correlate ai dati clinici ed ecografici, al trattamento sistemico effettuato e alla presenza/assenza di recidiva clinica, con l'obiettivo di identificare la regressione strutturale della componente vascolare e rafforzare la valutazione di efficacia del propranololo nel lungo termine.

La valutazione quantitativa degli EI condotta mediante OCT ha previsto la misurazione automatizzata della densità vascolare a due profondità specifiche del tessuto: 300 µm e 500 µm.

Ogni lesione è stata classificata in uno dei seguenti gruppi clinici:

- Clinicamente scomparso;
- Residuo clinico;
- Clinicamente evidente.

Per ciascun paziente sono stati registrati i valori di densità vascolare ad entrambe le profondità, ottenendo così sei medie complessive (una per gruppo per ciascuna profondità).

I dati sono stati analizzati utilizzando i seguenti test statistici:

- **ANOVA ad una via (one-way ANOVA)**, per valutare la presenza di differenze significative tra i gruppi.
- **Test di Kruskal-Wallis**, non parametrico, per validare la robustezza dei risultati in presenza di campioni ridotti.
- **Test post-hoc di Tukey** per l'identificazione dei gruppi specifici tra cui sussistono differenze significative.

L'analisi è stata eseguita separatamente per le due profondità (300 μm e 500 μm), al fine di valutare la sensibilità diagnostica in funzione della profondità di analisi.

Infine, per superare i limiti degli score statici, è stato sviluppato uno score dinamico integrato, basato sui seguenti parametri:

- dimensioni della lesione;
- colore;
- consistenza;
- dolore;
- ulcerazione;
- rischio estetico;
- complicanze.

La validazione dello score è stata effettuata con i seguenti metodi:

- Curve ROC (*Receiver Operating Characteristic*), per testare la capacità discriminante dello score tra le risposte terapeutiche;
- Bootstrap analysis, applicato per stimare la varianza e gli intervalli di confidenza dello score;
- Cross-validation (Leave-One-Out) interna al campione, utilizzata per testare la generalizzabilità dello score.

CASISTICA CLINICA

PAZIENTE 1

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: Sì
Gemelli: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Sede: Addome
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 2 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: No



PAZIENTE 2

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: Sì
Gemelli: No
PMA: No
Familiarità per EI: Sì
Sede: Labbro inferiore
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 1 giorno dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: Sì



PAZIENTE 3

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: Sì
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: Sì
Patologie in gravidanza: Nessuna
Sede: Addome
EI singolo/multipli: Multipli
Comparsa EI: 10 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: Sì



PAZIENTE 4

Sesso: M
Fototipo: II
Pretermine: No
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Patologie in gravidanza: Minaccia di aborto
Sede: Piega inguinale destra
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 15 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: Sì
Deformità: No

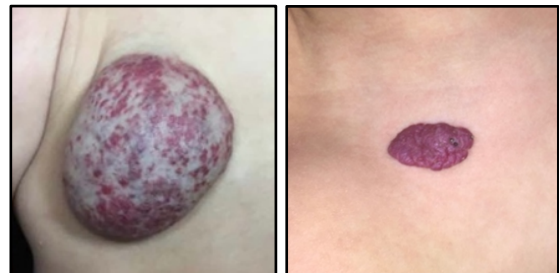


PAZIENTE 5

Sesso: F
 Fototipo: II
 Pretermine: Sì
 Gemello: No
 PMA: No
 Familiarità per EI: No
 Patologie in gravidanza: Nessuna
 Sede: Guancia sinistra
 EI singolo/multipli: Singolo
 Comparsa EI: 1 giorno dopo la nascita
 Ulcerazione: No
 Deformità: Sì

**PAZIENTE 6**

Sesso: F
 Fototipo: III
 Pretermine: Sì
 Gemello: No
 PMA: No
 Familiarità per EI: Sì
 Patologie in gravidanza: Placenta previa
 Sede: Infrascapolare dx e sovraclavicolare sn
 EI singolo/multipli: Multipli
 Comparsa EI: 3 giorni dopo la nascita
 Ulcerazione: No
 Deformità: Sì

**PAZIENTE 7**

Sesso: M
 Fototipo: II
 Pretermine: Sì
 Gemello: Sì
 PMA: Sì
 Familiarità per EI: No
 Patologie in gravidanza: Ipertensione gestazionale, aborto del gemello
 Sede: 1 retroracale, 3 sul tronco
 EI singolo/multipli: Multipli
 Comparsa EI: 5 giorni dopo la nascita
 Patologie associate: Lieve ritardo secondario alla prematurità
 Ulcerazione: Sì
 Deformità: Sì

**PAZIENTE 8**

Sesso: F
 Fototipo: III
 Pretermine: Sì
 Gemello: No
 PMA: No
 Familiarità per EI: No
 Patologie in gravidanza: Nessuna
 Sede: Fianco sinistro
 EI singolo/multipli: Singolo
 Comparsa EI: 1 giorno dopo la nascita
 Patologie associate: Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)
 Ulcerazione: No
 Deformità: No



PAZIENTE 9

Sesso: F
Fototipo: III
Pretermine: Sì
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Patologie in gravidanza: Nessuna
Sede: Regione retroauricolare destra
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 2 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: Sì

**PAZIENTE 10**

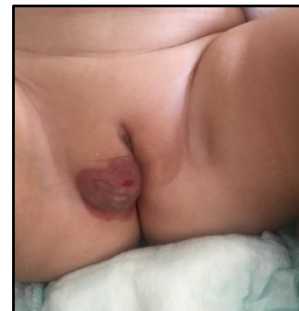
Sesso: F
Fototipo: III
Pretermine: Sì
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Patologie in gravidanza: Ipertensione
Sede EI: Radice del naso e labbro superiore
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 20 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: No

**PAZIENTE 11**

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: Sì
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Patologie in gravidanza: Nessuna
Sede EI: Palpebra inferiore e guancia sn
EI singolo/multipli: Multipli
Comparsa EI: 2 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: No

**PAZIENTE 12**

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: No
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Patologie in gravidanza: Nessuna
Sede EI: Regione perineale
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 10 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: Sì
Deformità: Sì



PAZIENTE 13

Sesso: F
Fototipo: III
Pretermine: Sì
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Sede EI: Regione nucale
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 4 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: Sì

**PAZIENTE 14**

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: Sì
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Sede EI: Arto superiore destro
EI singolo/multipli: singolo
Comparsa EI: 10 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: Sì
Deformità: Sì

**PAZIENTE 15**

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: No
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Sede EI: Palpebra inferiore destra
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 21 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: Sì

**PAZIENTE 16**

Sesso: F
Fototipo: II
Pretermine: Sì
Gemello: No
PMA: No
Familiarità per EI: No
Sede EI: Sopracciglio sinistro
EI singolo/multipli: Singolo
Comparsa EI: 10 giorni dopo la nascita
Ulcerazione: No
Deformità: Sì



PAZIENTE 17

Sesso: M
 Fototipo: III
 Pretermine: Sì
 Gemello: Sì
 PMA: Sì
 Familiarità per EI: No
 Sede EI: Gluteo sinistro
 EI singolo/multipli: Singolo
 Comparsa EI: 5 giorni dopo la nascita
 Ulcerazione: No
 Deformità: Sì

**PAZIENTE 18**

Sesso: F
 Fototipo: II
 Pretermine: No
 Gemello: No
 PMA: No
 Familiarità per EI: Sì
 Sede EI: Labbro superiore
 EI singolo/multipli: Singolo
 Comparsa EI: 5 giorni dopo la nascita
 Ulcerazione: Sì
 Deformità: Sì

**PAZIENTE 19**

Sesso: F
 Fototipo: II
 Pretermine: No
 Gemello: No
 PMA: No
 Familiarità per EI: No
 Sede EI: Capillizio, sede parietale sinistra
 EI singolo/multipli: Singolo
 Comparsa EI: 3 giorni dopo la nascita
 Ulcerazione: No
 Deformità: Sì

**PAZIENTE 20**

Sesso: F
 Fototipo: II
 Pretermine: No
 Gemello: No
 PMA: No
 Familiarità per EI: No
 Sede EI: Capillizio, sede parietale destra
 EI singolo/multipli: Singolo
 Comparsa EI: 4 giorni dopo la nascita
 Ulcerazione: No
 Deformità: Sì



RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti

Il 15% dei pazienti (3 su 20) era di sesso maschile, mentre l'85% (17 su 20) era di sesso femminile, confermando il dato di letteratura secondo cui gli EI si manifestano più frequentemente nel sesso femminile.³⁸

Il 70% dei pazienti (14 su 20) era nato pretermine, con un'età gestazionale media di 36 settimane e 5 giorni. Il peso alla nascita ha mostrato valori compresi tra 1,240 kg e 3,520 kg, con una media di 2,519 kg.

Due pazienti su venti (10%) erano gemelli, entrambi nati da Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

Il 20% delle gravidanze (4 su 20) ha riportato complicanze, tra cui minaccia d'aborto, ipertensione gestazionale e placenta previa.

Per quanto riguarda il fototipo cutaneo, 14 pazienti (70%) presentavano fototipo II e 6 pazienti (30%) fototipo III.

Una familiarità per EI è stata documentata in 4 pazienti (20%), mentre un solo caso (5%) era associato a Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).

Nel 90% dei casi (18 pazienti su 20) l'emangioma era singolo, mentre 2 pazienti (10%) presentavano lesioni multiple.

Le sedi di localizzazione anatomica più frequenti erano:

- Regione testa-collo (palpebre, sopracciglio, guancia, labbra, capillizio): 12 pazienti (60%);
- Tronco (addome, fianco, dorso, regione infrascapolare/sovracclavicolare): 5 pazienti (25%);
- Regione inguinale, glutea e perineale: 3 pazienti (15%).

Alla diagnosi, le lesioni avevano dimensioni variabili, con valori massimi di 10x8x1,2 cm e minimi di 1,7x1,5x0,8 cm.

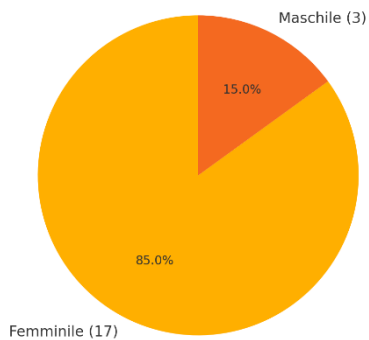
Nel 25% dei pazienti (5 su 20) era presente ulcerazione al momento della prima osservazione, mentre il 75% (15 pazienti) presentava deformità estetiche visibili, spesso legate alla localizzazione della lesione (labbro, sopracciglio, palpebra, guancia).

L'età media di comparsa della lesione era di 6 giorni di vita, con un range compreso tra 1 e 21 giorni.

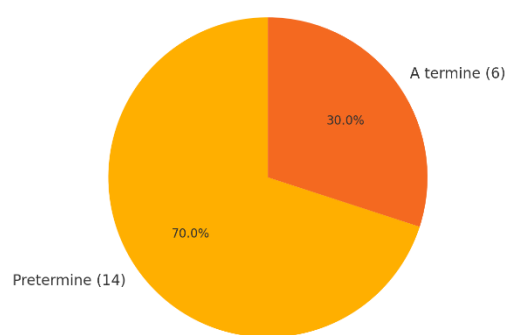
L'inizio della terapia con propranololo è avvenuto nei tempi indicati dalle linee guida SISAV 2022¹⁶¹ in 18 pazienti su 20, tra la 5^a settimana e il 5° mese di vita. In due pazienti, l'inizio del trattamento è stato ritardato per esigenze cliniche o legate alla prematurità.

La durata complessiva della terapia è risultata compresa tra 9 e 15 mesi, con una media di 12 mesi.

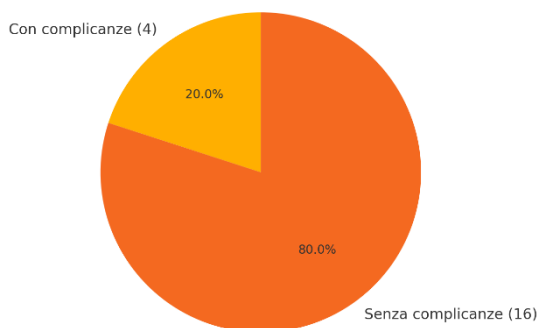
Sesso



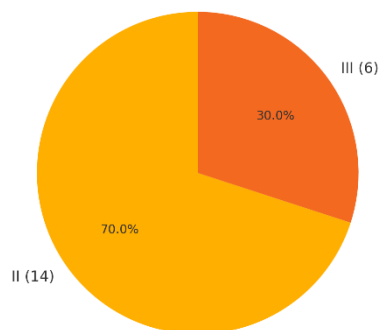
Pretermine



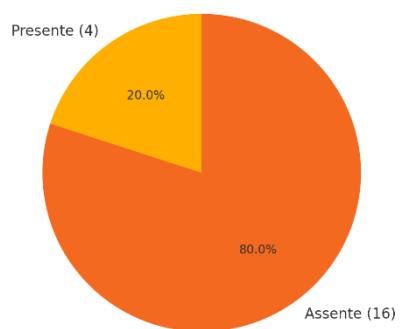
Complicanze gravidanza



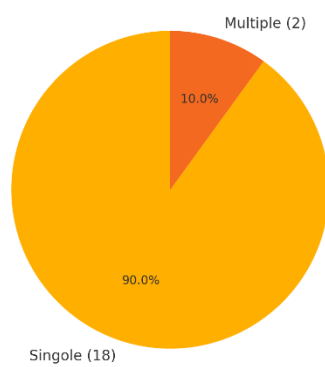
Fototipo

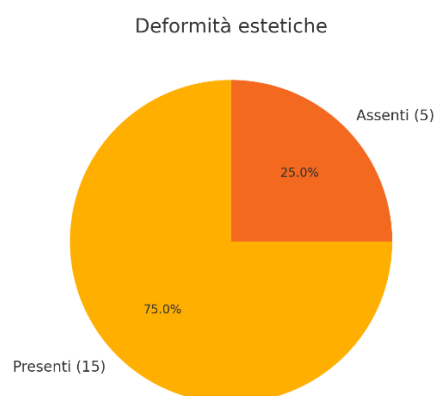
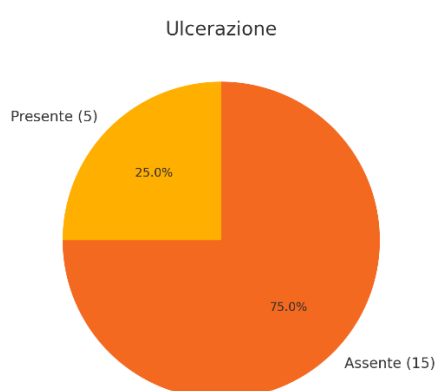
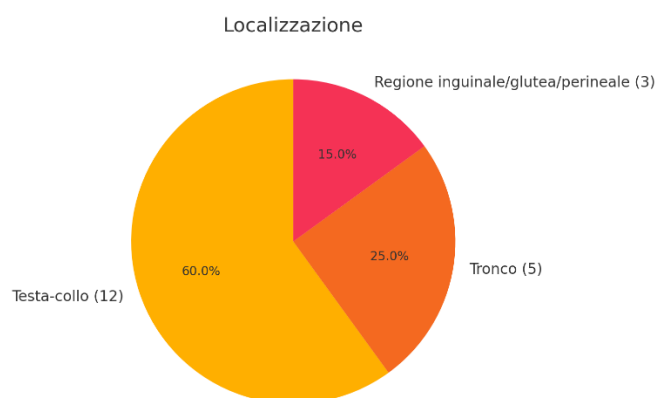


Familiarità EI



Lesioni





GRAFICI – Caratteristiche dei pazienti.

- (1) Distribuzione per sesso.
- (2) Frequenza di nati pretermine.
- (3) Complicanze ostetriche.
- (4) Distribuzione del fototipo cutaneo.
- (5) Familiarità per EI.
- (6) Lesioni singole vs multiple.
- (7) Sedi di localizzazione delle lesioni.
- (8) Presenza di ulcerazione.
- (9) Presenza di deformità estetiche.

Effetti avversi

Durante il trattamento sistemico, sono stati monitorati eventuali effetti avversi associati alla terapia.

Nella maggior parte dei pazienti, il farmaco è stato ben tollerato, senza la comparsa di reazioni significative. Tuttavia, due pazienti hanno manifestato episodi di ipotensione transitoria e bradicardia lieve nelle prime fasi del trattamento, risoltisi spontaneamente con l'adeguamento del dosaggio.

L'ottima tollerabilità della terapia ha permesso di portare a termine il trattamento nella sua interezza per tutti i pazienti inclusi nello studio, confermando la sicurezza e l'efficacia del propranololo.

Iconografia

PAZIENTE 1 (T0; 6 mesi; dermatoscopia 6 mesi)



PAZIENTE 2 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi)



PAZIENTE 3 (T0; 24 mesi; 30 mesi)



PAZIENTE 4 (T0; 1 mese; 24 mesi)



PAZIENTE 5 (T0; 24 mesi; 30 mesi; 36 mesi)



PAZIENTE 6 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi; 4 anni)



PAZIENTE 7 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi; 4 anni)



PAZIENTE 8 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi)



PAZIENTE 9 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi)



PAZIENTE 10 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi)



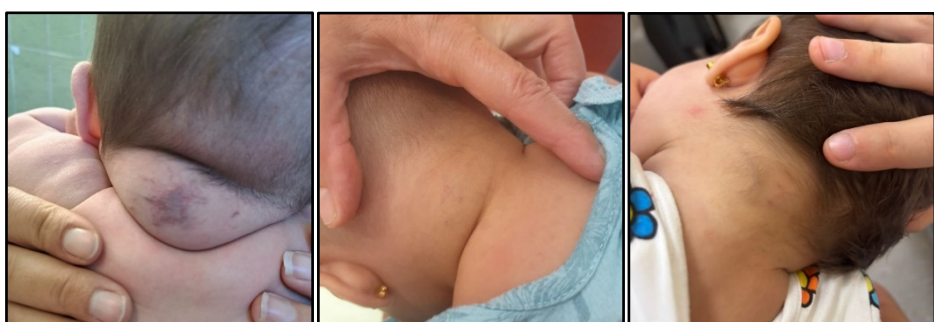
PAZIENTE 11 (T0; 12 mesi; 24 mesi)



PAZIENTE 12 (T0; 12 mesi)



PAZIENTE 13 (T0; 1 mese; 6 mesi)



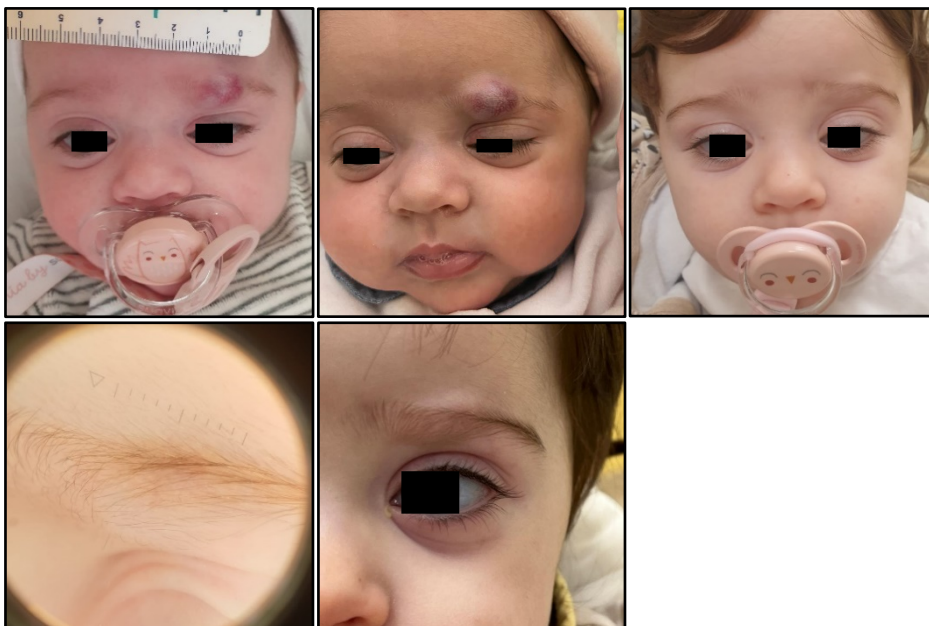
PAZIENTE 14 (T0; 1 mese; 6 mesi)



PAZIENTE 15 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi; 4 anni)



PAZIENTE 16 (T0; 1 mese; 6 mesi; dermatoscopia 6 mesi; 12 mesi)



PAZIENTE 17 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi; 4 anni)



PAZIENTE 18 (T0; 1 mese; 6 mesi; 12 mesi; 24 mesi; 4 anni)



PAZIENTE 19 (T0; 6 mesi; 24 mesi)



PAZIENTE 20 (T0; 6 mesi; 24 mesi; 4 anni)



Analisi statistica – Valutazione quantitativa degli EI mediante OCT

Nel follow-up a distanza, è stata effettuata una valutazione con *Optical Coherence Tomography* (OCT) cutaneo su 8 pazienti selezionati, per analizzare in modo non invasivo la densità vascolare residua della lesione trattata.

Le immagini OCT sono state correlate ai dati clinici ed ecografici.

Ogni lesione è stata classificata in uno dei seguenti gruppi clinici:

- Clinicamente scomparso;
- Residuo clinico;
- Clinicamente evidente.

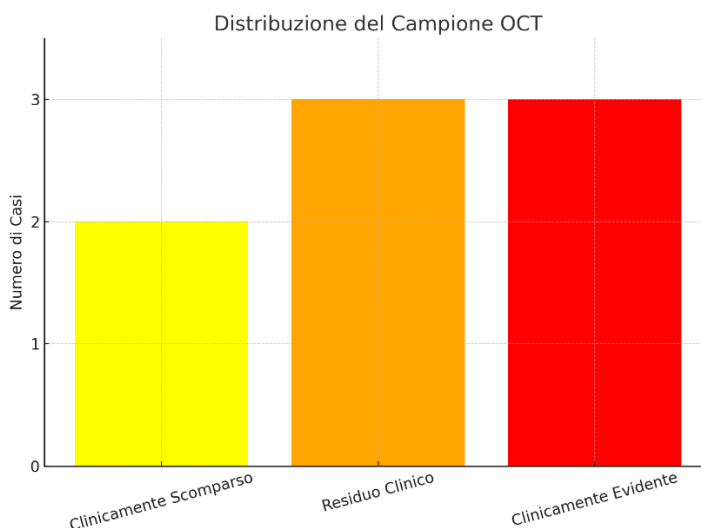


GRAFICO 10: Distribuzione del campione OCT secondo la valutazione clinica.

L'OCT ha consentito la misurazione automatizzata della densità vascolare a due profondità specifiche del tessuto: 300 μm e 500 μm .

Per ciascun paziente sono stati registrati i valori di densità vascolare a entrambe le profondità, ottenendo così sei medie complessive (una per gruppo per ciascuna profondità).

Le medie delle densità vascolari per ciascun gruppo e profondità sono riportate nella Tabella 10 e nel Grafico 11:

TABELLA 10: Medie delle densità vascolari per ciascun gruppo e profondità.

Gruppo clinico	Media 300 μm	Media 500 μm
Clinicamente scomparso	5.622,50	9.724
Residuo clinico	16.177	15.494
Clinicamente evidente	37.642,33	55.821,67

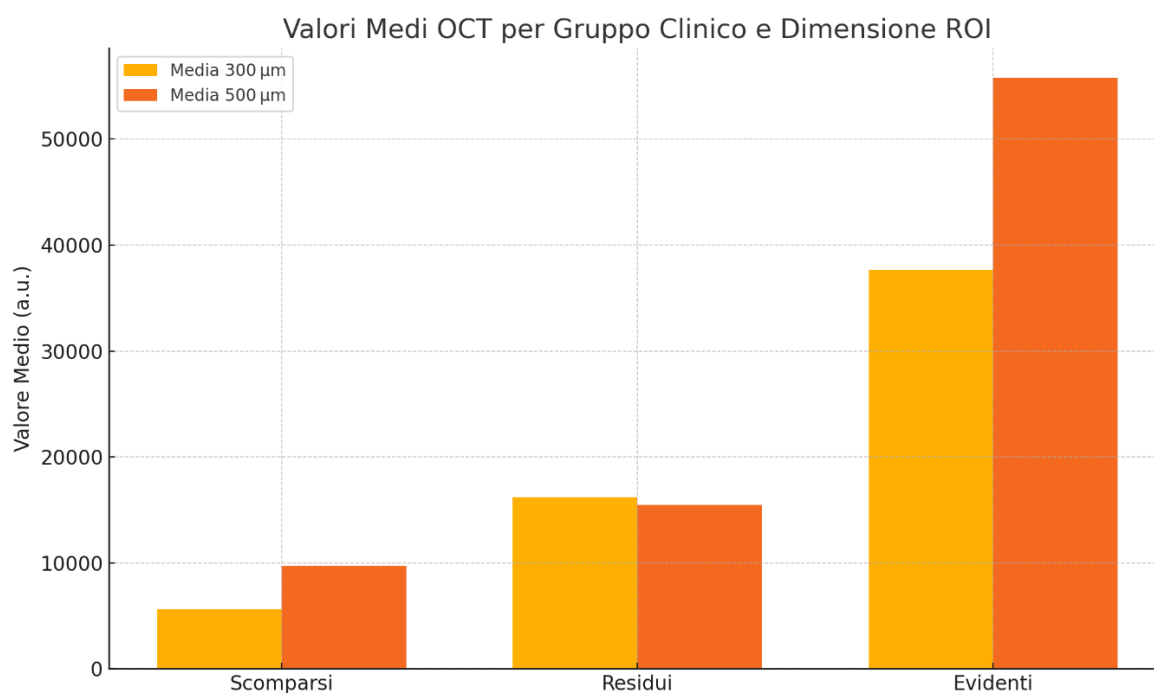


GRAFICO 11: Valori medi OCT per i diversi gruppi clinici su ROI di 300 µm e 500 µm. I soggetti con reperti clinicamente evidenti mostrano valori significativamente più elevati rispetto ai gruppi con residui o scomparsa clinica, con un incremento marcato all'aumentare della dimensione della ROI.

L'ANOVA ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi per entrambe le profondità:

- 300 µm: $F = 14,05$; $p = 0,0089$;
- 500 µm: $F = 14,02$; $p = 0,0089$.

Il test di Kruskal-Wallis, più conservativo, non raggiunge la significatività statistica, ma è vicino ($p \approx 0,06$), indicando che i risultati sono coerenti ma andrebbero confermati con un campione più ampio o con dati meno dispersi:

- 300 µm: $H = 5,56$; $p = 0,062$;
- 500 µm: $H = 5,56$; $p = 0,062$.

Il test post-hoc di Tukey ha evidenziato differenze significative tra:

- Evidenti vs Residui ($p = 0,041$ a 300 µm, $p = 0,041$ a 500 µm);
- Evidenti vs Scomparsi ($p = 0,008$ a 300 µm, $p = 0,022$ a 500 µm).

Non vi sono differenze significative tra residui e scomparsi.

TABELLA 11: Test post-hoc di Tukey – Profondità 300 µm.

Gruppo 1	Gruppo 2	Differenza media	p-value	CI inferiore	CI superiore	Significativo
Evidenti	Residui	21.465,33	0,041	626,72	42.303,94	Sì
Evidenti	Scomparsi	32.019,33	0,008	11.274,91	52.764,75	Sì
Residui	Scomparsi	10.554,50	0,351	-10.243,30	31.352,30	No

TABELLA 12: Test post-hoc di Tukey – Profondità 500 µm.

Gruppo 1	Gruppo 2	Differenza media	p-value	CI inferiore	CI superiore	Significativo
Evidenti	Residui	40.328	0,041	1.510,34	79.145,66	Sì
Evidenti	Scomparsi	46.097,67	0,022	6.805,55	85.389,78	Sì
Residui	Scomparsi	5.769,67	0,803	-33.483,89	45.023,22	No

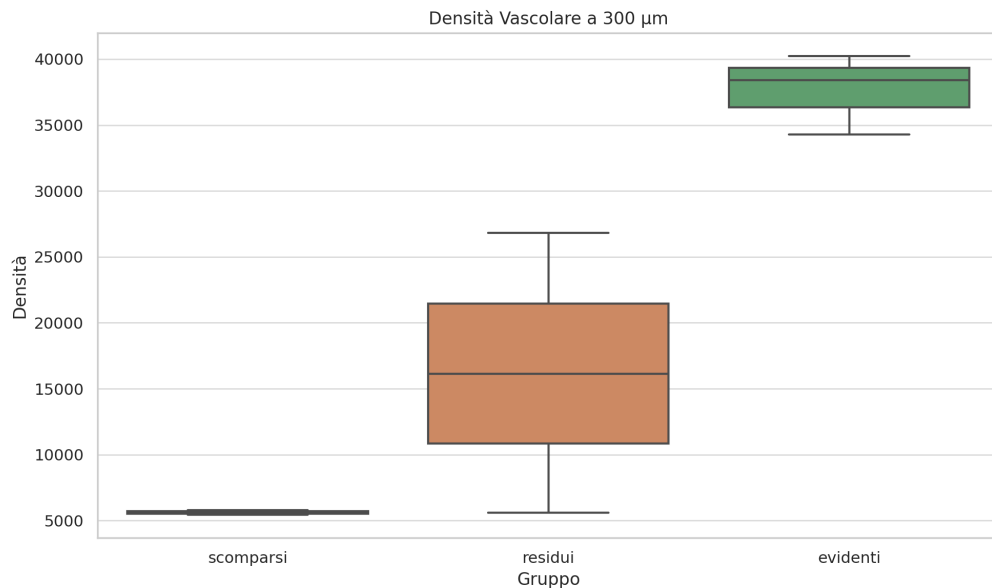


GRAFICO 12: Boxplot della densità vascolare a 300 µm.

Distribuzione della densità vascolare misurata tramite OCT a 300 µm nei tre gruppi clinici: evidenti, residui e scomparsi.

I box rappresentano i valori interquartili (25°-75° percentile), la linea mediana indica il valore mediano, mentre i “baffi” esterni estendono il range dei dati non considerati outlier. I punti esterni rappresentano valori atipici.

Il gruppo “evidenti” ha un box più alto, indice di una maggiore densità vascolare.

I gruppi “scomparsi” e “residui” hanno valori più bassi, indice di una minore vascolarizzazione.

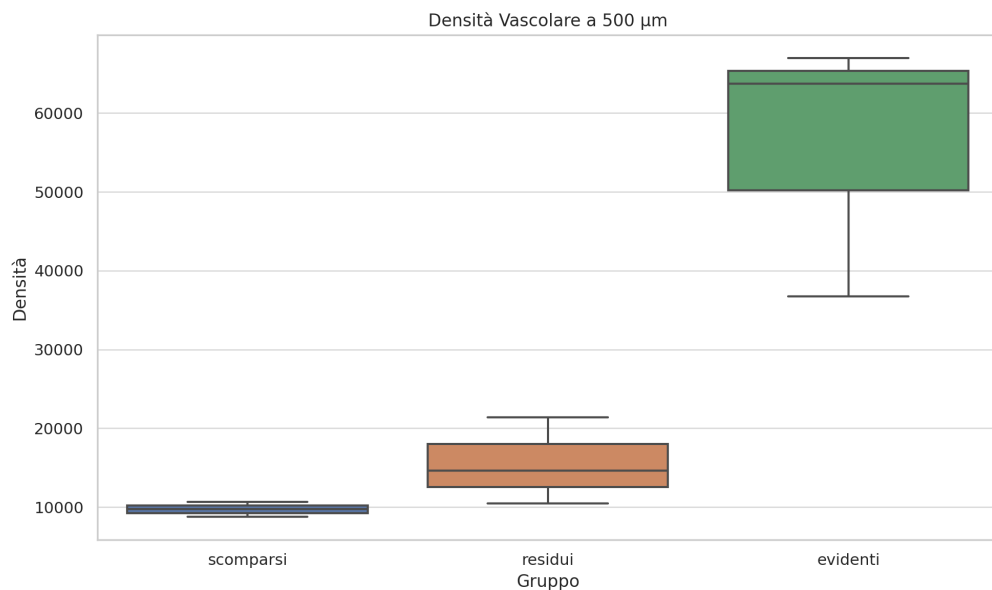


GRAFICO 13: Boxplot della densità vascolare a 500 µm.

Distribuzione della densità vascolare misurata a 500 µm di profondità.

Come nel grafico a 300 µm, si evidenzia una netta separazione tra il gruppo “evidenti” e gli altri due gruppi, con valori medi e mediani più elevati. Le differenze risultano coerenti con i dati ottenuti alla profondità superficiale, rafforzando il valore diagnostico della densità vascolare.

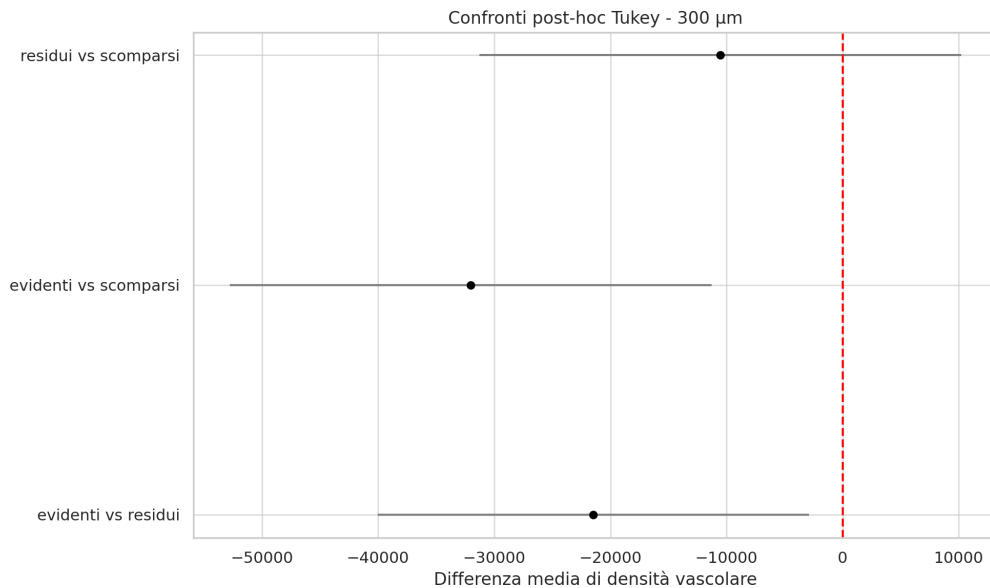


GRAFICO 14: Confronto post-hoc di Tukey per la profondità di 300 µm.

Il grafico illustra i risultati del test post-hoc di Tukey HSD per la densità vascolare misurata a 300 µm. Ogni linea rappresenta la differenza media tra due gruppi clinici, con il relativo intervallo di confidenza al 95%. La linea verticale rossa indica il punto di assenza di differenza (valore 0). Le coppie “evidenti vs residui” e “evidenti vs scomparsi” presentano intervalli che non includono lo zero, indicativi di differenze statisticamente significative. Al contrario, il confronto “residui vs scomparsi” attraversa lo zero e non risulta significativo. Questo suggerisce che la densità vascolare a 300 µm è in grado di distinguere in modo netto le lesioni clinicamente evidenti dalle altre.

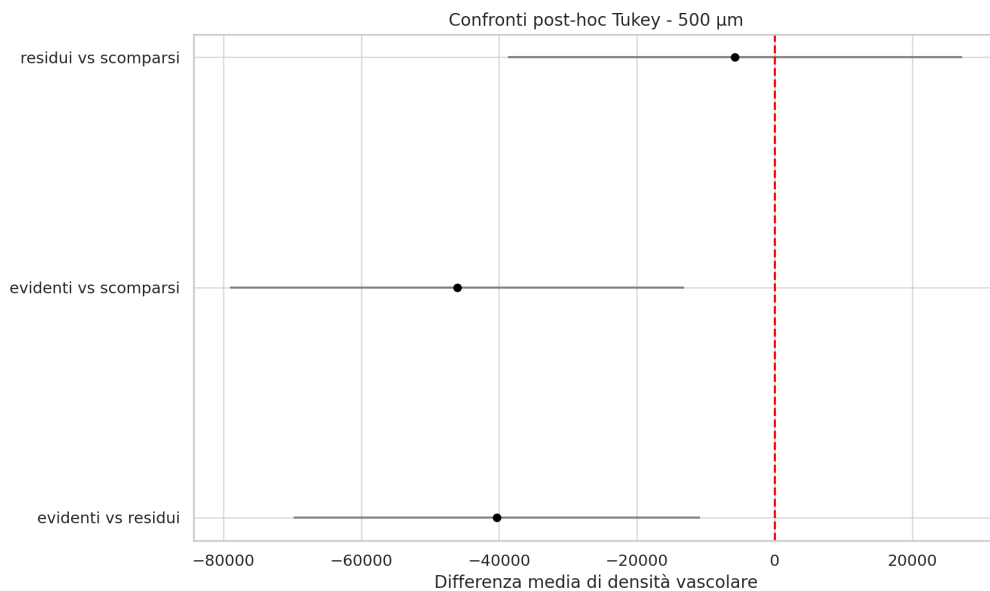


GRAFICO 15: Confronto post-hoc di Tukey per la profondità di 500 µm.

Risultati del test di Tukey HSD a 500 µm di profondità. Le differenze tra il gruppo “evidenti” e ciascuno degli altri due gruppi risultano significative, come mostrato dagli intervalli di confidenza che non attraversano la linea dello zero. Il confronto tra “residui” e “scomparsi” invece presenta un intervallo che include lo zero, e quindi non risulta statisticamente significativo. Questo pattern rafforza l’ipotesi che la densità vascolare, soprattutto a maggior profondità, rappresenti un marcatore efficace per discriminare la persistenza clinica dell’emangioma.

In Figura 47 vengono riportate le immagini strumentali di un EI valutato mediante OCT. Le scansioni sono state eseguite a 300 μm e 500 μm di profondità, consentendo l'analisi dettagliata della rete vascolare superficiale e profonda.

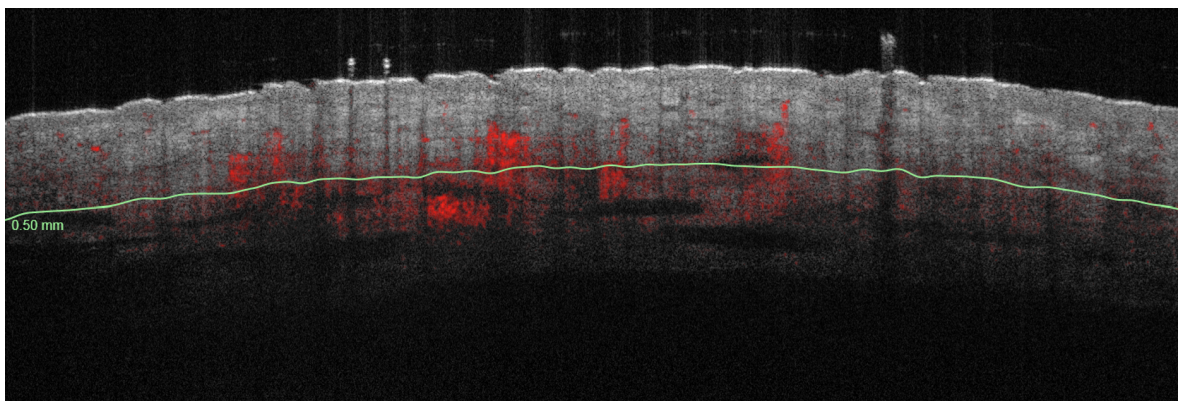
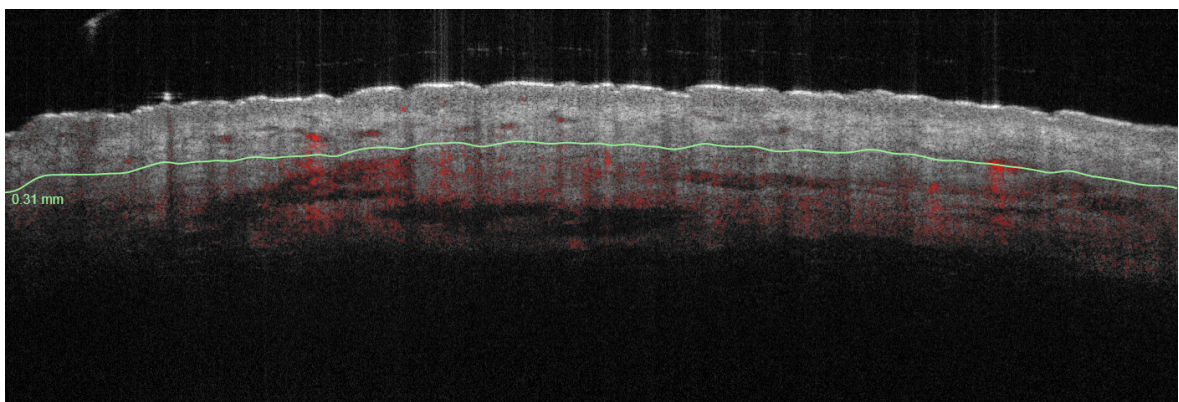
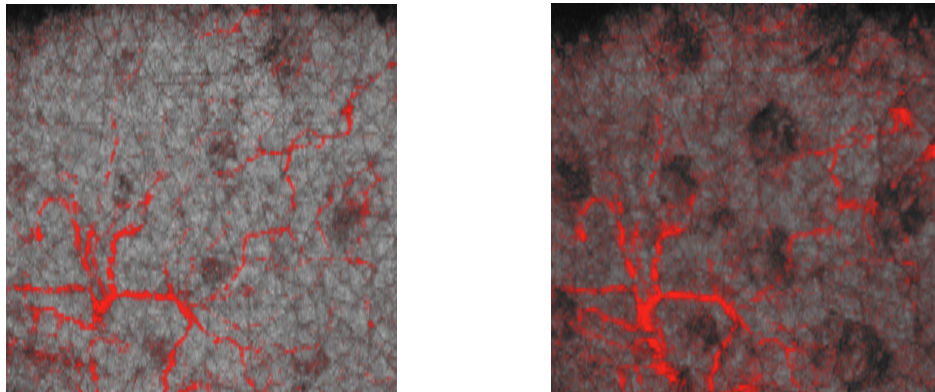


FIGURA 47: Acquisizioni OCT di un emangioma infantile. A sinistra, sezione OCT a 300 μm con evidenza della rete vascolare superficiale. A destra, acquisizione a 500 μm che mostra la componente vascolare piú profonda.

Calcolatore dinamico

Il calcolatore dello score dinamico è stato realizzato utilizzando HTML per creare un'interfaccia semplice ed intuitiva.

La piattaforma consente l'inserimento dei dati clinici tramite menù a tendina dedicati a parametri come colore, consistenza, dimensioni, dolore, complicanze e rischio estetico.

I dati inseriti vengono elaborati in tempo reale per calcolare uno score complessivo, secondo formule predefinite specifiche per ogni intervallo temporale.

Lo score calcolato consente di classificare automaticamente la risposta clinica come eccellente, moderata o scarsa.

In Figura 48 è mostrata l'interfaccia del calcolatore dinamico, evidenziando i campi per l'inserimento dei parametri e la sezione dei risultati. Questo esempio illustra la semplicità d'uso dello strumento e la sua utilità nel supportare il clinico nella valutazione delle risposte terapeutiche.

Calcolatore Score Emangiomi

Timepoint	<input type="text" value="T1"/>	▼
Colore	<input type="text" value="Bordi Brillanti"/>	▼
Consistenza	<input type="text" value="Riduzione <50%"/>	▼
Dimensioni	<input type="text" value="1-5 cm (faccia) / 5-15 cm (altre sedi)"/>	▼
Dolore	<input type="text" value="Moderato"/>	▼
Complicanze	<input checked="" type="checkbox"/> Infezione batterica <input checked="" type="checkbox"/> Ulcerazione <input type="checkbox"/> Difficoltà alimentazione/respirazione <input type="checkbox"/> Compromissione vie aeree/visiva	
Rischio Estetico	<input type="text" value="Deformazione permanente con distorsione"/>	▼

Risultato
Score: 19.9
Risposta scarsa

Valori di riferimento per T1:
● Risposta eccellente: ≤ 12.5
● Risposta moderata: 12.5 - 14.8
● Risposta scarsa: > 14.8

Salva Valutazione

FIGURA 48: Calcolatore dinamico dello score.

DISCUSSIONE

Lo studio condotto ha confermato l'elevata efficacia e sicurezza del propranololo sistemico nel trattamento degli Emangiomi Infantili (EI), anche in pazienti con caratteristiche cliniche complesse o con inizio terapia oltre l'età raccomandata.

La prevalenza femminile (85%) rispecchia il rapporto femmine/maschi documentato, mentre la percentuale di pazienti pretermine (70%) conferma l'associazione tra prematurità ed EI.

Dei 20 pazienti arruolati nello studio, 12 sono stati seguiti con follow-up clinico e strumentale fino a 4 anni dalla sospensione della terapia con propranololo, grazie alla loro presa in carico nei primi anni di attività del centro. Gli altri 8 pazienti hanno completato da poco il ciclo terapeutico e sono attualmente in follow-up precoce. Per questi ultimi verranno proseguite le valutazioni a distanza nei prossimi anni.

Nei pazienti trattati si è osservata, nella maggior parte, una quasi completa regressione clinica della lesione, in altri casi la persistenza di residui discromici e fibro-adiposi, in assenza di complicanze o deformità delle strutture anatomiche sottostanti. Nei pazienti seguiti più recentemente, tali esiti appaiono in via di risoluzione e, sulla base dell'andamento clinico osservato nei pazienti con follow-up più lungo, è ragionevole attendersi un ulteriore miglioramento nel tempo, con evoluzione clinica favorevole e completa involuzione della lesione.

La regressione, parziale o completa, delle lesioni si manifesta attraverso una progressiva riduzione delle dimensioni massime della lesione, documentabile sia clinicamente sia ecograficamente. Tale regressione è accompagnata da un progressivo schiarimento del colorito, che evolve da tonalità rosso-violacee verso il rosa, il bianco e il colorito normale della cute circostante. A livello palpatorio, si osserva un cambiamento della consistenza, che da dura o teso-elastica diviene progressivamente più molle e simile ai tessuti adiacenti. In parallelo, si rileva la scomparsa dell'ulcerazione, con ripristino dell'integrità tissutale, e una regressione o completa risoluzione di eventuali deformità anatomiche o vizi funzionali correlati alla lesione.

L'analisi longitudinale dei parametri clinici ha rilevato pattern di risposta differenziali nel tempo.

Tale cinetica può essere riconducibile all'ampio ventaglio di meccanismi d'azione posseduti dal propranololo.

Colore e consistenza hanno mostrato le modifiche più rapide, con riduzioni significative già tra $t_0 \rightarrow t_1$ e $t_1 \rightarrow t_6$, mentre le dimensioni hanno seguito una cinetica differente, con riduzioni più graduali.

La rapida risposta di colore e consistenza può essere direttamente correlata al meccanismo di vasocostrizione, mediato dal blocco dei recettori β_1 e β_2 adrenergici sulle cellule endoteliali e sulla muscolatura liscia vascolare. L'inibizione di questi recettori interrompe la cascata molecolare Gs/adenilato ciclasi/cAMP/PKA, riducendo la produzione di ossido nitrico (NO) e aumentando il tono delle pareti vasali. Questo effetto si manifesta clinicamente con il viraggio cromatico dell'emangioma dal rosso vivo al pallido e con la riduzione della consistenza.

La riduzione delle dimensioni richiede, invece, l'attivazione sequenziale dei meccanismi anti-angiogenici e pro-apoptotici, risultando in una risposta più graduale.

Nessun paziente ha presentato recidiva della lesione al momento dell'ultimo follow-up disponibile, confermando la stabilità della risposta clinica ottenuta attraverso i meccanismi molecolari d'azione del propranololo.

In 19 pazienti (95%) la risposta al trattamento con propranololo è stata definita come completa in assenza di ulcerazione e deformità.

In particolare, la paziente n° 6 presentava due emangiomi, uno in sede sovraclaveare destra e uno in regione scapolare sinistra. Nonostante l'età al momento dell'inizio della terapia fosse superiore a quella prevista dalle indicazioni ufficiali, il trattamento con propranololo è stato avviato per la presenza di una limitazione funzionale significativa dell'articolazione scapolo-omerale.

Dopo il primo mese si è osservato un miglioramento della mobilità articolare, con ripristino completo dei movimenti entro sei mesi. A dodici mesi, la lesione scapolare mostrava una riduzione del 29% del volume, un colorito più chiaro e una consistenza più molle, pur con persistenza di teleangectasie superficiali. Il risultato è stato giudicato molto positivo, considerando le dimensioni iniziali dell'emangioma e l'età della paziente al momento del trattamento.

Al follow-up di 24 mesi, l'emangioma sovraclaveare risultava meno teso, con margini sfumati e colorito rosso disomogeneo, mentre la lesione scapolare mostrava un notevole miglioramento estetico e funzionale. La ridondanza cutanea, inizialmente marcata, era completamente risolta; la cute, alla palpazione, presentava consistenza simile ai tessuti circostanti, con buona continuità dei margini cicatriziali. Residui di ipocromia e teleangectasie erano ancora presenti dopo 4 anni, ma senza impatto funzionale o psicologico significativo.

Un risultato simile è stato riscontrato nella paziente n° 8, una bambina affetta da NF1 e che presentava un EI in sede sottocostale, a livello del pilastro ascellare medio di destra. Anche in questa paziente la lesione al tempo zero presentava notevoli dimensioni, ma il volume risultava diminuito già dopo il primo mese del trattamento. A due anni dall'inizio della terapia la lesione si è presentata totalmente appiattita, con una riduzione del 17,5% per quanto riguarda il diametro massimo misurabile. Il colorito, da rosso intenso, è diventato rosso disomogeneo con aree ipocromiche nel centro della lesione, pur persistendo visibili teleangectasie superficiali.

Una sola paziente del campione (5%), la n° 14, ha manifestato una risposta parziale al trattamento con propranololo. La bambina era affetta, fin dalla nascita, da un emangioma ulcerato di grado severo, caratterizzato da un comportamento biologico particolarmente aggressivo. In questo contesto clinico, l'approccio farmacologico, pur non conducendo alla completa risoluzione della lesione, ha svolto un ruolo terapeutico cruciale, permettendo una significativa riduzione dell'estensione, della profondità e dell'infiammazione locale.

Questo ha reso possibile, in seconda istanza, un intervento chirurgico risolutivo in condizioni cliniche nettamente migliorate, con tessuti più controllati e meno reattivi, riducendo così i rischi intra- e post-operatori. È importante sottolineare che anche in questo caso non si è verificata alcuna recidiva della lesione dopo la sospensione della terapia e l'esecuzione dell'intervento.

Il caso della paziente n° 14 evidenzia come, anche in presenza di lesioni clinicamente complesse o refrattarie, il propranololo possa rappresentare un'opzione terapeutica utile per stabilizzare il quadro clinico, fungendo da trattamento ponte verso soluzioni chirurgiche mirate. La gestione integrata e personalizzata ha garantito una buona evoluzione clinica, confermando l'importanza di un approccio multidisciplinare nei casi complicati.

È opportuno sottolineare che la definizione di remissione completa di una lesione non richiede necessariamente il pieno soddisfacimento di ciascun parametro clinico considerato singolarmente. La distinzione tra una risoluzione totale e una parziale si basa, infatti, su una valutazione complessiva del quadro clinico, che tiene conto dell'insieme delle caratteristiche osservate piuttosto che della loro presenza isolata.

In alcuni pazienti, pur in presenza di un aspetto clinico considerabile compatibile con una remissione completa, può persistere nel tempo un certo grado di alterazione morfofunzionale della sede precedentemente interessata dalla lesione.

Al contrario, in altri casi, l'assenza di deformità evidenti non è stata sufficiente a classificare la risposta come completa. Ciò si deve al fatto che, nonostante una restitutio ad integrum apparente del profilo anatomico, possono permanere teleangectasie più o meno evidenti sulla superficie cicatriziale, e la consistenza della cute residua può risultare più lassa o differente rispetto ai tessuti circostanti.

In tutti i casi, tuttavia, si è osservata la risoluzione dell'ulcerazione, con completa riepitelizzazione delle soluzioni di continuo, e la ripresa delle funzioni fisiologiche nei distretti corporei in cui l'emangioma aveva determinato limitazioni funzionali o compromissioni del movimento.

Per 8 pazienti, selezionati tra casi trattati da più o meno tempo, è stato eseguito un esame con *Optical Coherence Tomography* (OCT) cutaneo nel follow-up post-terapia.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi clinici: lesione clinicamente evidente, residuo clinico visibile e lesione clinicamente scomparsa.

È stata eseguita un'analisi della varianza (ANOVA one-way) per confrontare le densità vascolari nei tre gruppi per ciascuna profondità. I risultati hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi.

Per verificare la robustezza dei risultati, è stato condotto anche un test non parametrico di Kruskal-Wallis, che ha mostrato una tendenza simile ma non statisticamente significativa ($p \approx 0.062$), probabilmente a causa della dimensione campionaria contenuta.

Attraverso il test di Tukey HSD sono stati identificati i confronti specifici tra gruppi responsabili della significatività globale.

Gli emangiomi evidenti presentano una densità vascolare significativamente più elevata rispetto a quelli residui e scomparsi ($p < 0.05$) ad entrambe le profondità.

Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa tra i gruppi residui e scomparsi ($p > 0.3$).

Questi risultati supportano l'ipotesi che la densità vascolare possa essere utilizzata come marcatore oggettivo e quantitativo per:

- differenziare emangiomi attivi da lesioni in fase di regressione o completamente scomparse;
- monitorare nel tempo la risposta al trattamento o l'evoluzione spontanea;
- migliorare la classificazione clinica attraverso indagini strumentali non invasive.

L'integrazione dell'OCT cutaneo nella pratica clinica rappresenta una prospettiva innovativa per il monitoraggio e la valutazione evolutiva degli EI, offrendo un approccio non invasivo, riproducibile e più oggettivo rispetto alla sola osservazione clinica.

Nel nostro studio, l'analisi della densità vascolare residua ha evidenziato una chiara correlazione con il quadro clinico: valori elevati risultavano associati a lesioni ancora clinicamente evidenti, mentre valori bassi erano compatibili con una regressione parziale o completa.

Questi risultati suggeriscono che l'OCT possa assumere un ruolo complementare alla valutazione tradizionale, contribuendo sia alla definizione della risposta terapeutica, sia alla predizione del rischio di recidiva, soprattutto nei casi clinicamente ambigui o con residui fibroadiposi.

Va tuttavia riconosciuto che il nostro lavoro presenta alcune limitazioni:

- il numero esiguo di pazienti arruolati può ridurre la forza statistica;
- la variabilità individuale, legata a fattori come età, localizzazione e morfologia delle lesioni, potrebbe influenzare i dati OCT, in particolare la densità vascolare.

Per rafforzare questi risultati saranno quindi necessari studi su casistiche più ampie, con disegni prospettici e multicentrici. L'integrazione con altre metodiche di imaging e l'analisi di parametri funzionali aggiuntivi potranno arricchire ulteriormente la comprensione dei meccanismi di regressione degli EI.

Infine, considerando che attualmente la letteratura non fornisce dati consolidati sull'impiego sistematico dell'OCT nella gestione degli EI, la nostra esperienza rappresenta una delle prime applicazioni cliniche italiane di questa metodica in tale ambito. I risultati preliminari ottenuti ne rafforzano la validità come potenziale strumento predittivo di efficacia e supporto al follow-up, aprendo la strada ad un suo futuro utilizzo più strutturato nella gestione integrata degli EI.

CONCLUSIONI

Gli Emangiomi Infantili (EI) rappresentano la forma più frequente di tumore vascolare benigno in età pediatrica.

La gestione terapeutica, soprattutto nei casi complicati, deve tenere conto di vari fattori quali estensione, sede, evoluzione, rischio estetico e funzionale.

L'introduzione del propranololo sistemico ha rivoluzionato la terapia degli EI, diventando oggi il trattamento di prima linea grazie alla sua efficacia e sicurezza, come stabilito anche dalle linee guida internazionali (SISAV 2022).¹⁶¹

I risultati emersi dal nostro studio confermano ampiamente quanto riportato in letteratura. In tutti i 20 pazienti trattati, si è osservata una significativa riduzione volumetrica della lesione, senza alcun caso di recidiva clinica, anche a distanza di anni dalla sospensione della terapia. Questo dato rafforza il valore del propranololo non solo come opzione terapeutica efficace nel breve termine, ma anche come trattamento stabile e duraturo nel tempo.

Un aspetto particolarmente innovativo del nostro studio è stato l'impiego dell'OCT cutaneo nella valutazione post-trattamento, il quale si è rivelato utile per monitorare l'evoluzione emodinamica residua, identificare i casi a maggiore rischio di recidiva ed evitare esami invasivi o superflui.

Il nostro studio conferma l'elevata efficacia e sicurezza del propranololo sistemico nel trattamento degli EI, anche nei casi con presentazione clinica severa o in pazienti trattati oltre i limiti di età previsti dalle linee guida.

Questo approccio consente un monitoraggio più sensibile e una stratificazione del rischio più accurata, aprendo la strada a un possibile nuovo standard nella presa in carico multidisciplinare.

In prospettiva, l'adozione di tecnologie avanzate nella pratica clinica quotidiana potrebbe favorire un modello di cura più personalizzato, sicuro e orientato al lungo termine.

In conclusione, sebbene gli EI siano tumori benigni a regressione spontanea e non richiedano sempre un trattamento specifico, in alcuni casi selezionati è necessario effettuare un'accurata diagnosi e sottoporre il paziente ad un rapido trattamento terapeutico presso centri di riferimento multispecialistici (dermatologico, pediatrico, oculistico, otorinolaringoiatrico, chirurgico, cardiologico). In tali contesti, il propranololo si conferma una risorsa terapeutica efficace, ben tollerata e di semplice somministrazione, in grado di migliorare significativamente l'evoluzione clinica e la qualità di vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Canguilhem, G. *La monstruosità e il portentoso*. (1976).
2. de la Forge, L. *Remarques*.
3. Browne, T. *Pseudodoxia Epidemica: or, Enquiries into Very Many Received Tenets, and Commonly Presumed Truths*. (1646).
4. Vikkula, M., Boon, L. M. & Mulliken, J. B. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol.* 2001; **20**, 327–335.
5. Boon, L. M. *et al.* Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum. Mol. Genet.* 1994; **3**, 1583–1587.
6. Cohen, M. M. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas, and vascular malformations. *Am. J. Med. Genet.* 2002; **108**, 265–274.
7. *Hemangiomas and Vascular Malformations - An Atlas of Diagnosis and Treatment*. (Springer-Verlag Mailand, 2015).
8. Greene, A. K. Vascular anomalies: Current overview of the field. *Clin. Plast. Surg.* 2011; **38**, 1–5.
9. Krowchuk, D. P. *et al.* Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2019; **143**.
10. Ricci, K. W. Advances in the Medical Management of Vascular Anomalies. *Semin Intervent Radiol.* 2017; **34**, 239–249.
11. Greene, A. K., Liu, A. S., Mulliken, J. B. *et al.* Vascular Anomalies in 5621 Patients: Guidelines for Referral. *J Pediatr Surg.* 2011; **46**, 1784–1789.
12. 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.* 2017; **47**: 1184–1195.
13. Noshier, J. L., Murillo, P. G., Liszewski, M. *et al.* Vascular anomalies: A Pictorial Review of Nomenclature, Diagnosis and Treatment. *World J Radiol.* 2014; **28**: 677–692.
14. Yaşargil, M. G. *Microneurosurgery: AVM of the Brain, History, Embryology, Pathological Considerations, Hemodynamics, Diagnostic Studies, Microsurgical Anatomy*. Vol. IIIA: Thieme, 1987
15. Virchow, R. Angiome. In *Die krankhaften Geschwülste*. Berlin: August Hirschwald. 1863. Vol. 3, p. 306
16. Wegner, G. Ueber lymphangiome. *Arch. Klin. Chir.* 1877; **20**: 641.
17. Mulliken, J. B., Glowacki, J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982; **69**: 412–422.
18. Belov, S. Anatomopathological classification of congenital vascular defects. *Semin Vasc Surg.* 1993; **6**: 219–224.
19. Lee, B. B., Laredo, J., Lee, T. S., Huh, S., Neville, R. Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebology.* 2007; **22**: 249–252.
20. Lee, B. B., Laredo, J., Neville, R. Arterio-venous malformation: how much do we know? *Phlebology.* 2009; **24**: 193–200.
21. Dasgupta, R., Fishman, S. J. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg.* 2014; **23**(4):158–61.
22. ISSVA Classification of Vascular Anomalies. International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available at issva.org/classification; 2018, Accessed date: February 2025.
23. Kunimoto, K., Yamamoto, Y., Jinnin, M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, **23**, 2358.
24. Sadick, M. *et al.* Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *Fortschr Röntgenstr* 2018; **190**: 825–835.
25. Wójcicki, P., Wójcicka, K. Epidemiology, Diagnostics and Treatment of Vascular Tumors and Malformations. *Adv Clin Exp Med.* 2014; **23**: 475–484.
26. Amouri, M., Mesrati, H., Chaaben, H. *et al.* Congenital hemangioma. *Cutis.* 2017; **99**: E31–E33.
27. Sbaraglia, M., Bellan, E., Dei Tos, A. P. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica.* 2021; **113**(2): 70–84.
28. Hassanein, A. H., Mulliken, J. B., Fishman, S. J., Greene, A. K. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg.* 2011; **127**: 347–51.
29. Smith, C. J. F., Friedlander, S. F., Guma, M., Kavanaugh, A., Chambers, C. D. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res.* 2017; **109**: 809–815.
30. Munden, A., Butschek, R., Tom, W. L., *et al.* Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014; **170**: 907–13.
31. Satterfield, K. R. & Chambers, C. B. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv. Ophthalmol.* 2019; **64**: 608–618.
32. Léauté-Labrèze, C., Harper, J. I., Hoeger, P. H. Infantile haemangioma. *Lancet.* 2017; **390**: 85–94.
33. Anderson, K.R., Schoch, J.J., Lohse, C.M., Hand, J.L., Davis, D.M., Tollefson, M. M. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol.* 2016; **74**: 120–126.
34. Seiffert, A., Schneider, M., Roessler, J., Larisch, K., Pfeiffer, D. Incidence, treatment patterns, and health care costs of infantile hemangioma: results of a retrospective German database analysis. *Pediatr Dermatol.* 2017; **34**: 450–457.

35. Kilcline, C., Frieden, I. J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008; **25**:168-173.
36. Dickison, P., Christou, E., Wargon, O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011; **28**: 663-669.
37. Powell, T. G., West, C. R., Pharoah, P. O. & Cooke, R. W. Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants. *Br. J. Dermatol.* 1987; **116**: 635–641.
38. Metry, D. *et al.* Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics.* 2009; **124**: 1447–1456.
39. Ding, Y. *et al.* Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020; **16**: 377–384.
40. Cheung, D.S., Warman, M. L., Mulliken, J. B. Hemangioma in twins. *Ann Plast Surg.* 1997; **38**: 269–274.
41. Drolet, B. A., Swanson, E. A., Frieden, I. J.; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008; **153**: 712–715.
42. Sun, Y., Zhao, J., Meng, Y., Luo, X., Jiang, C., Deng, G., Lei, S. The prevalence, complications, and risk factors for infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2024; **63**: 737-746.
43. Gong, X., Qiu, T., Feng, L., Yang, K., Dai, S., Zhou, J., Zhang, X., Chen, S., Ji, Y. Maternal and Perinatal Risk Factors for Infantile Hemangioma: A Matched Case-Control Study with a Large Sample Size. *Dermatol. Ther.* 2022; **12**: 1659–1670.
44. Lassus, P., Teramo, K., Nupponen, I., Markkanen, H., Cederqvist, K., Andersson, S. Vascular endothelial growth factor and angiogenin levels during fetal development and in maternal diabetes. *Biol Neonate.* 2003; **84**(4): 287–292.
45. Smith, C. J. F., Jones, K. L., Johnson, D. L., Bandoli, G., Robinson, L. K., Kavanaugh, A. *et al.* Risk of infantile hemangiomas in the offspring of women with autoimmune disease and the pathogenic implications of these lesions. *Am J Med Genet A.* 2018; **176**: 570–7.
46. Blei, F., Walter, J., Orlow, S. J. & Marchuk, D. A. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch. Dermatol.* 1998; **134**: 718–722.
47. Walter, J. W. *et al.* Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am. J. Med. Genet.* 1999; **82**: 77–83.
48. Cazeau, C., Blei, F., Gonzales Hermosa, M., Cavalli, R., Boccara, O., Fölster-Holst, R. *et al.* Burden of infantile hemangioma on family: an international observational cross-sectional study. *Pediatr Dermatol.* 2017; **34**: 295–302.
49. Mizawa, M., Matsumura, K., Hamazaki, K., Furukawa, F., Makino, T., Shimizu, T. *et al.* Infantile hemangioma and the risk factors in a Japanese population: a nationwide longitudinal study—The Japan Environment and Children’s Study. *J. Investig. Dermatol.* 2021; **141**(11): 2745-2748.
50. Holmdahl, K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatrica.* 1955; **44**: 370–379.
51. Ritter, M. R., Butschek, R. A., Friedlander, M., Friedlander, S. F. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2007; **9**: 1–19.
52. Chiller, K. G., Passaro, D., Frieden, I. J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Archives of Dermatology.* 2002; **138**: 1567–1576.
53. Lister, W. Natural History of Strawberry Nevi. *Lancet.* 1938.
54. Bellinato, F., Marocchi, M., Pecoraro, L., Zaffanello, M., Del Giglio, M. *et al.* Diagnosis and Treatment of Infantile Hemangioma from the Primary Care Paediatricians to the Specialist: A Narrative Review. *Children.* 2024; **11**: 1397.
55. Bruckner, A. L., Frieden, I. J. Hemangiomas of infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; **48**: 477–493.
56. Tellefson, M. M., Frieden, I. J. Early growth of infantile hemangiomas: What parents’ photographs tell us. *Pediatrics.* 2012; **130**: e314-20.
57. Chang, L. C., Haggstrom, A. N., Drolet, B. A., Baselga, E. *et al.* Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics.* 2008; **122**: 360–367.
58. Park, H. J., Lee, S. Y., Rho, M. H., Jung, H. L. Ultrasound and MRI findings as predictors of propranolol therapy response in patients with infantile hemangioma. *PLoS ONE.* 2021; **16**: e0247505.
59. Harter, N. & Mancini, A. J. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019; **66**: 437–459.
60. Brandling-Bennett, H. A., Metry, D. W., Baselga, E., Lucky, A. W., Adams, D. M., Cordisco, M. R., Frieden, I. J. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: A case series. *Arch. Dermatol.* 2008; **144**: 1632–1637.
61. Boscolo, E., Bischoff, J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis.* 2009; **12**(2): 197–207.
62. Enjolras, O., Mulliken, J. B. The current management of vascular birthmarks. *Pediatric Dermatology.* 1993; **10**: 311–313.
63. Holm, A., Mulliken, J. B., Bischoff, J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *J Clin Invest.* 2024; **134**(8): e172836.
64. Bauland, C. G., Lüning, T. H., Smit, J. M. *et al.* Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg.* 2011; **127**: 1643–48.
65. Haggstrom, A. N., Drolet, B. A., Baselga, E. *et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006; **118**: 882–87.

66. Rodríguez Bandera, A. I., Sebaratnam, D. F., Wargon, O., Wong, L. F. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; **85**: 1379–1392.
67. Drolet, B. A. & Frieden, I. J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: Does hypoxia connect the dots? *Arch. Dermatol.* 2010; **146**: 1295–1299.
68. Greenberger, S. & Bischoff, J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br. J. Dermatol.* 2013; **169**: 12–19.
69. Xiang, S., Gong, X., Qiu, T., Zhou, J., Yang, K., Lan, Y., Zhang, Z. & Ji, Y. Insights into the mechanisms of angiogenesis in infantile hemangioma. *Biomedicine & pharmacotherapy.* 2024; **178**: 117181.
70. Wildgruber, M., Sadick, M., Müller-Wille, R., Wohlgemuth, W. A. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights into Imaging.* 2019; **10**: 30.
71. De Leye, H., Saerens, J. & Janmohamed, S. R. News on infantile haemangioma. Part 1: clinical course and pathomechanism. *Clinical and experimental dermatology.* 2021; **46**(3): 473–479.
72. Boscolo, E., Mulliken, J. B., Bischoff, J. VEGFR-1 mediates endothelial differentiation and formation of blood vessels in a murine model of infantile hemangioma. *Am. J. Pathol.* 2011; **179**: 2266–2277.
73. Sun, Y., Qiu, F., Hu, C., Guo, Y., Lei, S. Hemangioma endothelial cells and hemangioma stem cells in infantile hemangioma, *Ann. Plast. Surg.* 2022; **88**: 244–249.
74. Storch, C., Hoeger, P. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br. J. Dermatol.* 2010; **163**: 269–274.
75. Hou, M., Zhang, Y. P., Liu, Q. Y., Niu, H. L. *et al.* Clinicopathological study of infantile hemangioma, *Zhonghua Bing.* 2021; **50**: 508–510.
76. Stenzel, P. J., Schindeldecker, M. *et al.* CD15 is a risk predictor and a novel target in clear cell renal cell carcinoma. *Pathobiology.* 2023.
77. Chen, Q., Zheng, J. & Bian, Q. Cell Fate Regulation During the Development of Infantile Hemangioma. *The Journal of investigative dermatology.* 2025; **145**(2): 266–279.
78. Pack, G. T., Miller, T. R. Hemangiomas; classification, diagnosis and treatment. *Angiology* 1. 1950; 405–426.
79. Malan, E. Vascular Anomalies (Angiodysplasias). *Carlo Erba Foundation, Milan.* 1974; p. 17.
80. Lo, K., Mihm, M., Fay, A. Current theories on the pathogenesis of infantile hemangioma. *Seminars in Ophthalmology.* 2009; **24**: 172–177.
81. North, P. E., Waner, M. *et al.* A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Archives of Dermatology.* 2001; **137**: 559–570.
82. Itinteang, T., Withers, A. H. J., Davis, P. F. & Tan, S. T. Biology of Infantile Hemangioma. *Front. Surg.* 2014; **1**: 1–10.
83. Yu, Y., Flint, A. F., Mulliken, J. B. *et al.* Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood.* 2004; **103**: 1373–1375.
84. Dadras, S. S., North, P. E., Bertoncini, J. *et al.* Infantile hemangiomas are arrested in an early developmental vascular differentiation state. *Mod Pathol.* 2004; **17**: 1068–1079.
85. Ritter, M. R., Dorrell, M. I., Edmonds, J. *et al.* Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; **99**: 7455–7460.
86. Ahmed, S. A., Penhale, W., Talal, N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am. J. Pathol.* 1985; **121**: 531.
87. Zhang, L., Wu, H. W. *et al.* Estrogen-mediated hemangioma-derived stem cells through estrogen receptor- α for infantile hemangioma. *Cancer Manag. Res.* 2017.
88. de Jong, S., Itinteang, T., Withers, A. H., Davis, P. F., Tan, S. T. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch. Dermatol. Res.* 2016; **308**: 219–227.
89. Semenza, G. I. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology.* 2004.
90. Gomez-Acevedo, H., Dai, Y., Strub, G., Shawber, C., Wu, Y. K., Richter, G. T. Identification of putative biomarkers for infantile hemangiomas and propranolol treatment via data integration. *Sci. Rep.* 2020; **10**: 3261.
91. Wu, P., Xu, H., Li, N., Huo, R., Shen, B., Lin, X., Ma, G. Hypoxia-Induced Cyr61/CCN1 Production in Infantile Hemangioma. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021; **147**: 412e–423ee.
92. Janmohamed, S. R., Brinkhuizen, T., den Hollander, J. C. *et al.* Support for the hypoxia theory in the pathogenesis of infantile haemangioma. *Clin Exp Dermatol.* 2015; **40**: 431–437.
93. Ji, Y., Chen, S., Li, K. *et al.* The role of beta-adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells. *Cell Div.* 2013; **8**: 1.
94. Greenberger, S., Yuan, S., Walsh, L. A., Boscolo, E., Kang, K. T., Matthews, B., Mulliken, J. B., Bischoff, J. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2011; **131**: 2467–2476.
95. Jiang, Y. *et al.* Apolipoprotein A-I Binding Protein Inhibits the Formation of Infantile Hemangioma through Cholesterol-Regulated Hypoxia-Inducible Factor 1 α Activation. *The Journal of investigative dermatology.* 2024; **144**(3): 645–658.

96. Kang, T. Y., Bocci, F., Jolly, M. K. *et al.* Pericytes enable effective angiogenesis in the presence of proinflammatory signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019.
97. Wu, K. Q., Muratore, C. S. *et al.* M1 macrophage-induced endothelial-to-mesenchymal transition promotes infantile hemangioma regression. *Am. J. Pathol.* 2017.
98. Zhang, W., Chen, G. *et al.* Macrophages contribute to the progression of infantile hemangioma by regulating the proliferation and differentiation of hemangioma stem cells. *J. Invest. Dermatol.* 2016.
99. Hou, F., Dai, Y. *et al.* Estrogen is involved in hemangioma regression associated with mast cells. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018.
100. Hiromatsu, Y., Toda, S. Mast cells and angiogenesis. *Microsc. Res. Tech.* 2003; **60**: 64–69.
101. Sun, Z. J., Zhao, Y. F., Zhao, J. H. Mast cells in hemangioma: a double-edged sword. *Med. Hypotheses.* 2006.
102. Gutowski, L., Kanikowski, S., Formanowicz, D. Mast cell involvement in the pathogenesis of selected musculoskeletal diseases. *Life.* 2023; **13**(8): 1690.
103. Xia, M., Liu, W. & Hou, F. Mast cell in infantile hemangioma. *Frontiers in oncology.* 2024; **14**: 1304478.
104. Kaulanjan-Checkmodine, P., Moisan, F., Prey, S., Leaute-Labreze, C. *et al.* 484 pericytes from infantile hemangioma regulate vessels formation in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 2019.
105. Zhang, H., Wei, T., Johnson, A. *et al.* NOTCH pathway activation in infantile hemangiomas. *J. Vasc. Surg.: Venous Lymphat. Disord.* 2020.
106. Bischoff, J., Boscolo, E., Stewart, C. L., Greenberger, S. JAGGED1 signaling regulates hemangioma stem cell-to-pericyte/vascular smooth muscle cell differentiation. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 2011; **31**: 2181–2192.
107. Ji, Y., Chen, S., Xiang, B., Li, Y., Li, L., Wang, Q. Jagged1/Notch3 signaling modulates hemangioma-derived pericyte proliferation and maturation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016.
108. Boscolo, E., Mulliken, J. B., Bischoff, J. Pericytes from infantile hemangioma display proangiogenic properties and dysregulated angiopoietin-1. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 2013; **33**: 501–509.
109. Vishvanath, L. *et al.* Pdgfr β + mural preadipocytes contribute to adipocyte hyperplasia induced by high-fat-diet feeding and prolonged cold exposure in adult mice. *Cell Metab.* 2016; **23**: 350–359.
110. Popescu L. M. *et al.* Novel type of interstitial cell (Cajal-like) in human fallopian tube. *J. Cell. Mol. Med.* 2005.
111. Moisan, F., Oucherif, S., Kaulanjan-Checkmodine, P. *et al.* Critical role of Aquaporin-1 and telocytes in infantile hemangioma response to propranolol beta blockade [*Cell Biology*], *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021.
112. Suh, K. Y., Frieden, I. J. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: A retrospective case series. *Arch. Dermatol.* 2010; **146**: 971–976.
113. Oszajca, K., Szemraj, J., Wyrzykowski, D., Chrzanowska, B., Salamon, A. & Przewratil, P. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma. *International journal of dermatology.* 2018; **57**(10): 1201–1207.
114. Walter, J. W., Blei, F., Anderson, J. L. *et al.* Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet.* 1999; **82**: 77–83.
115. Castren, E. *et al.* Inheritance patterns of infantile hemangioma. *Pediatrics.* 2016; **138**(5): e20161623.
116. Mabeta, P. Oncosuppressors and oncogenes: role in haemangioma genesis and potential for therapeutic targeting. *Int J Mol Sci.* 2018; **19**: 1192.
117. Tu, J. B., Li, Q. Y., Jiang, F. *et al.* Pingyangmycin stimulates apoptosis in human hemangioma-derived endothelial cells through activation of the p53 pathway. *Mol Med Rep.* 2014; **10**: 301–5.
118. Byun, J. W., An, H. Y., Yeom, S. D. *et al.* NDRG1 and FOXO1 regulate endothelial cell proliferation in infantile haemangioma. *Exp Dermatol.* 2018; **27**: 690–3.
119. Narvaez-Moreno, B., Sendin-Martin, M., Jimenez-Thomas, G. *et al.* Expression patterns of aquaporin 1 in vascular tumours. *Eur J Dermatol.* 2019; **29**: 366–70.
120. Filippi, L., Dal Monte, M., Casini, G., Daniotti, M., Sereni, F., Bagnoli, P. Infantile hemangiomas, retinopathy of prematurity and cancer: A common pathogenetic role of the β -adrenergic system. *Med. Res. Rev.* 2015; **35**: 619–652.
121. Greenberger, S. *et al.* Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* 2010; **362**(11): 1005–1013.
122. Itinteang, T., Marsh, R., Davis, P. F., Tan, S. T. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile haemangioma via angiotensin II receptor 2 activation. *J. Clin. Pathol.* 2015; **68**: 346–350.
123. Wang, Q., Zhao, C., Du, Q., Cao, Z. & Pan, J. Non-coding RNA in infantile hemangioma. *Pediatric research.* 2024; **96**(7): 1594–1602.
124. Strub, G. M. *et al.* Endothelial and circulating C19mc microRNAs are biomarkers of infantile hemangioma. *JCI Insight* 1. 2016; e88856.
125. Peng, K., Xia, R. P., Zhao, F., Xiao, Y., Ma, T. D., Li, M., Feng, Y. & Zhou, C. G. ALKBH5 facilitates the progression of infantile hemangioma by increasing FOXF1 expression in a m⁶A-YTHDF2 dependent manner to activate HK-2 signaling. *Molecular and cellular biochemistry.* 2024; **479**(11): 3153–3166.

126. Li, Y., Kong, M., Qiu, T. & Ji, Y. Targeting ESM1 via SOX4 promotes the progression of infantile hemangioma through the PI3K/AKT signaling pathway. *Precision clinical medicine*. 2024; 7(4): pbae026.
127. Dornhoffer, J. R. *et al.* The expression of renin-angiotensin-aldosterone axis components in infantile hemangioma tissue and the impact of propranolol treatment. *Pediatric research*. 2017; **82**(1): 155–163.
128. Pan, N., Frome, W. L. *et al.* Expression of the renin-angiotensin system in a human placental cell line. *Clin Med Res*. 2013; **11**: 1–6.
129. Sulzberger, L. *et al.* Serum levels of renin, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in patients treated by surgical excision, propranolol and captopril for problematic proliferating infantile haemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015; **69**: 381–386.
130. Luu, J., Cotton, C. H. Hemangioma Genetics and Associated Syndromes. *Dermatol. Clin*. 2022; **40**: 393–400.
131. Mahon, C. *et al.* Routine liver ultrasound screening does not alter clinical management in a cohort study of multiple cutaneous infantile haemangioma. *Br J Dermatol*. 2021; **184**(2): 340–341.
132. Reimer, A. *et al.* Anatomical patterns of infantile hemangioma of the extremities (IHE). *J Am Acad Dermatol*. 2016; **75**(3): 556–563.
133. Metry, D. W. *et al.* Association of solitary segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol*. 2004; **140**(5): 591–596.
134. Gong, X. *et al.* Infantile hepatic hemangiomas: looking backwards and forwards. *Precis Clin Med*. 2022; **5**(1): pbac006.
135. Léauté-Labrèze C. Infantile hemangioma: update and treatment. *Archives de pediatrie*. 2013; **20**(5): 517–522.
136. Weitz, N. A., Bayer, M. L., Baselga, E. *et al.* The "biker-glove" pattern of segmental infantile hemangiomas on the hands and feet. *J Am Acad Dermatol*. 2014; **71**(3): 542–547.
137. Haggstrom, A. N., Baselga, E., Chamlin, S. L. *et al.* Localized infantile hemangiomas of the face and scalp: predilection for the midline and periorbital and perioral skin. *Pediatr Dermatol*. 2018; **35**(6): 774–779.
138. Valdebran, M. & Wine Lee, L. Hemangioma-related syndromes. *Curr. Opin. Pediatr*. 2020; **32**: 498–505.
139. Keith, L. PHACE syndrome: A review. *Seminars in pediatric neurology*. 2024; **51**: 101152.
140. Pascual-Castroviejo, I. Vascular and nonvascular intracranial malformation associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology*. 1978; **16**: 82–84.
141. Frieden, I. J. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996; **132**(3): 307–311.
142. Metry, D. *et al.* Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics*. 2009; **124**(5): 1447–1456.
143. Garzon, M. C., Epstein, L. G., Heyer, G. L. *et al.* PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr*. 2016; **178**(e2): 24–33.
144. Rotter, A. *et al.* PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol*. 2018; **93**: 405–411.
145. Siegel, D. H. PHACE syndrome: infantile hemangiomas associated with multiple congenital anomalies: clues to the cause. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018; **178**(4): 407–413.
146. Haggstrom, A. N., Garzon, M. C., Baselga, E. *et al.* Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010; **126**(2): e418–e426.
147. Heyer, G. L., Millar, W. S., Ghatan, S., Garzon, M. C. The neurologic aspects of PHACE: case report and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2006; **35**(6): 419–424.
148. Hess, C. P., Fullerton, H. J., Metry, D. W. *et al.* Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; **31**(10): 1980–1986.
149. Hausman-Kedem, M., Widjaja, E., Vieira Neto, R. J. *et al.* Long-term clinical and radiological trajectories of craniocervical vasculopathy in children with PHACE syndrome. *Develop Med Child Neuro*. 2024; **10**.
150. Siegel, D.H. *et al.* Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2012; **43**(6): 1672–1674.
151. Wisniewski, K. *et al.* Numerical flow experiment for assessing predictors for cerebrovascular accidents in patients with PHACES syndrome. *Sci Rep*. 2024; **14**(1): 5161.
152. Yu, J., Siegel, D. H., Drolet, B. A. *et al.* Prevalence and Clinical characteristics of headaches in PHACE syndrome. *J Child Neurol*. 2016; **31**(4): 468–473.
153. Mamlouk, M.D. *et al.* Hearing loss in PHACE syndrome: clinical and radiologic findings. *Childs Nerv Syst*. 2018; **34**(9): 1717–1724.
154. Tangtiphaiboonjana J. *et al.* Neurodevelopmental abnormalities in children with PHACE syndrome. *J Child Neurol*. 2013; **28**(5): 608–614.
155. Bayer, M. L. *et al.* Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the International PHACE Syndrome Registry). *Am J Cardiol*. 2013; **112**(12): 1948–1952.
156. Braun, M. *et al.* Multicenter study of long-term outcomes and quality of life in PHACE syndrome after age 10. *J Pediatr*. 2024; **267**: 113907.

157. Iacobas, I., Burrows, P. E., Frieden, I. J. *et al.* LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr.* 2010; **157**(5): 795-801.
158. Girard, C., Bigorre, M., Guillot, B. & Bessis, D. PELVIS Syndrome. *Archives of dermatology.* 2006; **142**(7): 884-888.
159. Frade, F. *et al.* PELVIS or LUMBAR syndrome: the same entity. Two case reports. *Archives de pediatrie.* 2012; **19**(1): 55-58.
160. Ruppe, M. D., Huang, S. A. *et al.* Consumptive hypothyroidism caused by paraneoplastic production of type 3 iodothyronine deiodinase. *Thyroid.* 2005; **15**(12): 1369-1372.
161. Stillo, F. *et al.* Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *International angiology.* 2022; **41**: 1-130.
162. Jamshidian-Tehrani, M. *et al.* Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Infantile Periocular Hemangioma Treated With Oral Propranolol. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2019; **35**: 484-486.
163. Sun, Y. & Hu, S. C. Dermoscopy as a diagnostic aid in the precursor stage of infantile hemangioma. *International journal of dermatology.* 2022; **61**(2): e54-e55.
164. Janmohamed, S. R. *et al.* Educational paper: pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur J Pediatr.* 2015; **174**: 97-103.
165. O'Brien K. F., Frieden, I. J., Zeymo, A. *et al.* Analysis of lesional color to differentiate infantile hemangiomas from port-wine birthmarks in infants less than 3 months old: a pilot study. *Pediatr Dermatol.* 2021; **38**(3): 585-590.
166. Rodriguez Bandera, A. I., Sebaratnam, D. F. *et al.* Cutaneous ultrasound and its utility in Pediatric Dermatology: Part II - Developmental anomalies and vascular lesions. *Pediatr Dermatol.* 2020; **37**(1): 40-51.
167. McNab, M. *et al.* Subclinical ultrasound characteristics of infantile hemangiomas that may potentially affect involution. *J Ultrasound Med.* 2020; **40**(6): 1125-1130.
168. Gong, X. *et al.* Conventional ultrasonography and elastography for the diagnosis of congenital and infantile hemangiomas. *J. Dermatol.* 2020; **47**: 527-533.
169. Green, J. R. *et al.* Spectrum of Imaging Manifestations of Vascular Malformations and Tumors Beyond Childhood: What General Radiologists Need to Know. *Radiol. Clin. North Am.* 2020; **58**: 583-601.
170. Subiabre-Ferrer, D. *et al.* Role of Magnetic Resonance Image in Children with Lumbosacral and Perineal Hemangiomas: Case Reports and Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2019; **110**: 728-733.
171. Vredenburg, A. D. *et al.* Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma. *Br. J. Dermatol.* 2013; **169**: 188-191.
172. Gupta, A., Kozakewich, H. Histopathology of vascular anomalies. *Clin Plast Surg.* 2011; **38**(1): 31-44.
173. van Vugt, L. J. *et al.* The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: a review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract.* 2017; **213**(6): 591-597.
174. Iacobas, I. *et al.* Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring. *J. Pediatr.* 2018; **203**: 294-300.
175. 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.* 2018; **51**: 311-317.
176. Waelti, S. L. *et al.* Ultrasound findings in rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) - beware of venous ectasia and venous lakes. *Pediatr. Radiol.* 2018; **48**: 586-593.
177. Tomà, P. *et al.* Up-to-date imaging review of paediatric soft tissue vascular masses, focusing on sonography. *Radiol. Med.* 2019; **124**: 935-945.
178. Ding, A. *et al.* Role of ultrasound in diagnosis and differential diagnosis of deep infantile hemangioma and venous malformation. *J. Vasc. surgery. Venous Lymphat. Disord.* 2019; **7**: 715-723.
179. 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.* 2019; **43**: 563-567.
180. Kralik, S. F. *et al.* Orbital infantile hemangioma and rhabdomyosarcoma in children: differentiation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J. AAPOS Off. Publ. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2018; **22**: 27-31.
181. Sharma, A., Gupta, M. & Mahajan, R. Infantile hemangiomas: a dermatologist's perspective. *European journal of pediatrics.* 2024; **183**(10): 4159-4168.
182. Braun, V. *et al.* Congenital haemangiomas: a single-centre retrospective review. *BMJ paediatrics open.* 2020; **4**: e000816.
183. Nieto-Benito, L. M., Huerta-Aragón, J., Parra-Blanco, V., & Campos-Domínguez, M. Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: two entities of the same clinicopathological spectrum. *Anais brasileiros de dermatologia.* 2023; **98**(3): 391-394.
184. Chamlin, S. L., Haggstrom, A. N., Drolet, B. A. *et al.* Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr.* 2007; **151**(6): 684-689.
185. Fernández Faith, E. *et al.* Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. *JAMA dermatology.* 2021; **157**(5): 566-572.
186. Orlow, S. J. *et al.* Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *The Journal of pediatrics.* 1997; **131**(4): 643-646.

187. Czechowicz, J. A., Benjamin, T., Bly, R. A. *et al.* Airway hemangiomas in PHACE syndrome: a multicenter experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; **165**(1): 182-186.
188. Darrow, D. H. Management of infantile hemangiomas of the airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018; **51**(1): 133-146.
189. Zhao, J., Huang, A. H., Rainer, B. M. *et al.* Periocular infantile hemangiomas: characteristics, ocular sequelae, and outcomes. *Pediatr Dermatol.* 2019; **36**(6): 830-834.
190. Ochando-Ibernón, G., Azaña-Defez, J. M. Infantile hemangioma of the upper lip and enamel hypoplasia: two case reports. *Pediatr Dermatol.* 2019; **36**(6): 899-901.
191. Baselga, E., Roe, E., Coulie, J. *et al.* Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol.* 2016; **152**(11): 1239-1243.
192. Chang, S. J., Yu, W., Gu, Y. *et al.* Location of infantile hemangioma is a predictor of volumetric sequelae after involution. *J Dermatol.* 2019; **46**(5): 371-375.
193. Sebaratnam, D. F., Rodríguez Bandera, A. L., Wong, L. F. & Wargon, O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2021; **85**(6): 1395-1404.
194. Chamlin, S. L., Mancini, A. J., Lai, J. S. *et al.* Development and validation of a quality-of-life instrument for infantile hemangiomas. *J Invest Dermatol.* 2015; **135**: 1533-1539.
195. Tanner, J. L. *et al.* Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics.* 1998; **101**: 446-452.
196. Chan, H., McKay, C., Adams, S., Wargon, O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics.* 2013; **131**: e1739-47.
197. Solman, L., Glover, M., Beattie, P. E. *et al.* Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol.* 2018; **179**(3): 582-589.
198. Hoeger, P. H., Harper, J. I., Baselga, E. *et al.* Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015; **174**(7): 855-865.
199. Smithson, S. L., Rademaker, M., Adams, S. *et al.* Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol.* 2017; **58**(2): 155-159.
200. Leaute-Labreze, C., Baselga Torres, E., Weibel, L. *et al.* The Infantile hemangioma referral score: a validated tool for physicians. *Pediatrics.* 2020; **145**(4): e20191628.
201. Haggstrom, A. N., Beaumont, J. L., Lai, J. S., *et al.* Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Arch Dermatol.* 2012; **148**(2): 197-202.
202. Janmohamed, S. R. *et al.* Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS). *Clin Exp Dermatol.* 2011; **36**(7): 715-723.
203. Boccara, O., Meni, C., Leaute-Labreze, C. *et al.* Haemangioma family burden: creation of a specific questionnaire. *Acta Derm Venereol.* 2015; **95**(1): 78-82.
204. Yuan, L., Wang, J. Efficacy and safety of introduction timolol maleate by manometer microneedles among infantile hemangioma: a retrospective study in China. *Eur J Pediatr Surg.* 2024; **34**(3): 261-266.
205. Novoa, M. *et al.* Interventions for Infantile Haemangiomas of the Skin: Abridged Cochrane Systematic Review and GRADE Assessments. *Br. J. Dermatol.* 2019; **180**: 527-533.
206. Khan, M. *et al.* The Role of Topical Timolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Derm. Venereol.* 2017; **97**: 1167-1171.
207. Filoni, A. *et al.* Topical Beta-Blockers in Dermatologic Therapy. *Dermatol. Ther.* 2021; **34**: e15016.
208. Almeyad, M. Successful treatment of ulcerated infantile hemangioma with brimonidine-timolol cream: 2 cases report and review of the literature. *J Dermatol Treat.* 2020; **31**(4): 433-434.
209. Macca, L., Altavilla, D., Di Bartolomeo, L., Irrera, N., Borgia, F., Li Pomi, F., Vaccaro, F., Squadrito, V., Squadrito, F. & Vaccaro, M. Update on Treatment of Infantile Hemangiomas: What's New in the Last Five Years? *Frontiers in pharmacology.* 2022; **13**: 879602.
210. Xu, M. N. *et al.* Individualized Treatment for Infantile Hemangioma. *J. Craniofac. Surg.* 2018; **29**: 1876-1879.
211. Yuan, S. M., Zhang, M., Guo, Y., Cui, L., Hong, Z. J. Jiang, H. Q. Intralesional Injection of Diprosan Is Effective for Infantile Hemangioma. *J. Craniofac. Surg.* 2015; **26**: 422-424.
212. Danarti, R., Ariwibowo, L., Radiono, S., Budiyanto, A. Topical timolol maleate 0.5% for infantile hemangioma: its effectiveness compared to ultrapotent topical corticosteroids - A single-center experience of 278 cases. *Dermatology.* 2016; **232**(5): 566-571.
213. Couto, J. A., Greene, A. K. Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014; **67**: 1469-74.
214. Qiu, Y., Ma, G., Yang, J. *et al.* Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2013; **38**: 845-50.
215. Zarem, H. A., Edgerton, M. T. Induced Resolution of Cavernous Hemangiomas Following Prednisolone Therapy. *Plast. Reconstr. Surg.* 1967; **39**: 76-83.
216. Folkman, J. Toward a New Understanding of Vascular Proliferative Disease in Children. *Pediatrics.* 1984; **74**: 850-856.

217. Katz, H. P., Askin, J. Multiple hemangiomas with thrombopenia. An unusual case with comments on steroid therapy. *Am J Dis Child.* 1968; **115**(3): 351–357.
218. Kim, K. H. *et al.* Comparison of efficacy and safety between propranolol and steroid for infantile hemangioma: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2017; **153**(6): 529.
219. 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.* 2001; **137**: 1208–13.
220. Aly, M. M., Hamza, A. F., Abdel Kader, H. M. *et al.* Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma. *Eur J Pediatr.* 2015; **174**(11): 1503–1509.
221. Ji, Y., Chen, S., Yang, K., Zhang, X., Zhou, J., Li, L. *et al.* Efficacy and safety of propranolol vs atenolol in infants with problematic infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; **147**(7): 599.
222. Ashraf, R. *et al.* Comparing the effectiveness of propranolol versus atenolol in inducing clinical clearance in the treatment of infantile haemangioma: a randomised controlled trial. *Indian J Dermatol.* 2023; **68**(2): 148–155.
223. McGillis, E. *et al.* Death associated with nadolol for infantile hemangioma: a case for improving safety. *Pediatrics.* 2020; **145**(1): e20191035.
224. Laurens, C. *et al.* Central effects of beta-blockers may be due to nitric oxide and hydrogen peroxide release independently of their ability to cross the blood-brain barrier. *Front Neurosci.* 2019; **13**: 33.
225. Wang, Y., Chen, J., Tang, W., Zhang, Y., Li, X. Rapamycin inhibits the proliferation of endothelial cells in hemangioma by blocking the mTOR-FABP4 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2017; **85**: 272–279.
226. Huang, L., Nakayama, H., Klagsbrun, M., Mulliken, J. B., Bischoff J. Glucose transporter 1-positive endothelial cells in infantile hemangioma exhibit features of facultative stem cells. *Stem cells.* 2015; **33**(1): 133–145.
227. Hutchins, K. K. *et al.* Treatment of refractory infantile hemangiomas and pulmonary hypertension with sirolimus in a pediatric patient. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; **39**(7): e391–e393.
228. Le Sage, S. *et al.* Efficacy and Absorption of Topical Sirolimus for the Treatment of Vascular Anomalies in Children: A Case Series. *Pediatr. Dermatol.* 2018; **35**: 472–477.
229. Enjolras, O. *et al.* Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr.* 2004; **11**: 99–107.
230. Zaher, H. *et al.* Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016; **74**(3): 499–505.
231. Tan, S. T. *et al.* Treatment of infantile haemangioma with captopril. *Br J Dermatol.* 2012; **167**(3): 619–624.
232. Gupta, A. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors: can it be a potential treatment of infantile hemangioma. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021; **26**(4): 234.
233. Chen, S. *et al.* Itraconazole Induces Regression of Infantile Hemangioma via Downregulation of the Platelet-Derived Growth Factor-D/PI3K/Akt/mTOR Pathway. *J. Invest. Dermatol.* 2019; **139**: 1574–1582.
234. Dong, J., Cui, J., Shi, X., Wang, T., Liu, S. Itraconazole inhibits proliferation, induces apoptosis, and reduces angiogenesis of hemangioma endothelial cells by downregulating the hedgehog signaling pathway. *Heliyon.* 2023; **9**(9): e19244.
235. Ziad, K., Badi, J., Roaa, Z., Emily, A. Laser treatment of infantile hemangioma. *J of Cosmetic Dermatology.* 2023; **22**(S2): 1–7.
236. Valdebran, M. *et al.* State-of-the-art Lasers and Light Treatments for Vascular Lesions: from Red Faces to Vascular Malformations. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2017; **36**: 207–212.
237. Ying, H. *et al.* Prospective, Open-Label, Rater-Blinded and Self-Controlled Pilot Study of the Treatment of Proliferating Superficial Infantile Hemangiomas with 0.5% Topical Timolol Cream versus 595-nm Pulsed Dye Laser. *J. Dermatol.* 2017; **44**: 660–665.
238. Ke, C., Chen, C., Yang, M., Chen, H., Ke, Y. & Li, L. Inhibition of infantile hemangioma growth and promotion of apoptosis via VEGF/PI3K/Akt axis by 755-nm long-pulse alexandrite laser. *Biomedical journal.* 2024; **47**(4): 100675.
239. Lord, D. J. E., Chennapragada, S. M. Embolization in neonates and infants. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2011; **14**(1): 32–41.
240. Moyakine, A. V., Herwegen, B., van der Vleuten, C. J. M. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2017; **77**(5): 868–873.
241. Janmohamed, S. R. *et al.* Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015; **73**(2): 258–263.
242. Qiu, T. *et al.* Analysis of Therapeutic Decisions for Infantile Hemangiomas: A Prospective Study Comparing the Hemangioma Severity Scale with the Infantile Hemangioma Referral Score. *Children.* 2022; **9**(12): 1851.
243. IHReS Infantile Hemangioma Referral Score. Available at ihscoring.com. Accessed date: April 2025.
244. Latini, R., Di Dona, F. M. Farmaci betabloccanti: che cosa sono e come funzionano. *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.* 2021; <https://www.marionegri.it/magazine/farmaci-betabloccanti>.
245. Rotter, A. & de Oliveira, Z. N. P. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *JDDG.* 2017; **15**: 1185–1190.

246. Léauté-Labrèze, C. *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England Journal of Medicine*. 2008; **358**: 2649–2651.
247. Hogeling, M., Adams, S. & Wargon, O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011; **128**(2): e259–e266.
248. Marqueling, A. L., Oza, V., Frieden, I. J. & Puttgen, K. B. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric dermatology*. 2013; **30**(2): 182–191.
249. Léauté-Labrèze, C. *et al.* A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015; **372**(8): 735–746.
250. Determina dell’Agenzia Italiana del Farmaco, 17/03/2016 (Gazzetta Ufficiale n° 79, 05/04/16, pag. 2); <https://www.medicoeleggi.com/>
251. HEMANGIOL® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2023; <https://medicinali.aifa.gov.it/>
252. Tani, S. *et al.* Change of Serum Cytokine Profiles by Propranolol Treatment in Patients with Infantile Hemangioma. *Drug Discov. Ther.* 2020; **14**: 89–92.
253. Overman, J., Fontaine, F., Wylie-Sears, J. *et al.* R-propranolol is a small molecule inhibitor of the SOX18 transcription factor in a rare vascular syndrome and hemangioma. *Elife*. 2019; **8**: e43026.
254. Price, A. *et al.* Topical Propranolol for Infantile Haemangiomas: a Systematic Review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; **32**: 2083–2089.