



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06/D4 - MALATTIE CUTANEE, MALATTIE INFETTIVE E MALATTIE
DELL'APPARATO DIGERENTE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/35 - MALATTIE CUTANEE E VENEREE

EMANGIOMI INFANTILI IN FASE PROLIFERATIVA PERSISTENTE: STORIA NATURALE,
COMPLICANZE E GESTIONE TERAPEUTICA

Presentata da: Miriam Leuzzi

Coordinatore Dottorato

Emanuela Marcelli

Supervisore

Michela Valeria Rita Starace

Co-Supervisore

Iria Neri

Esame finale anno 2026

ABSTRACT

L'emangioma infantile (EI) è il tumore vascolare più frequente in età pediatrica; le ipotesi eziopatogeniche più accreditate rimandano alla embolizzazione di cellule staminali di natura placentare durante la vita embrionale o a una mutazione somatica che comporta una proliferazione clonale di progenitori endoteliali.

L'EI presenta una storia naturale che si articola in 2 fasi: una fase proliferativa, in cui l'EI, comparso nei primi giorni/settimane di vita (più raramente presente già dalla nascita) cresce rapidamente; tale fase si prolunga fino ai 5-6 mesi di vita (pur potendosi estendere anche fino ai 12 mesi); segue una fase di involuzione, in cui l'EI tende a diminuire progressivamente di dimensioni e la consistenza della massa tumorale a ridursi. Questa fase può durare anche diversi anni; l'involuzione può essere completa con *restitutio ad integrum* o possono residuare tessuto fibro-adiposo, teleangectasie, cute ridondante.

Nella gran parte dei casi l'EI non necessita di trattamento; in circa il 10% dei casi (nelle forme molto estese o in sedi speciali che possono determinare un danno estetico-funzionale) si rende tuttavia necessario un trattamento sistemico per accelerare l'involuzione della lesione. Il farmaco di prima scelta è il propranololo sistemico, un β -bloccante non selettivo che agisce a breve, medio e lungo termine inibendo i fattori di crescita pro-angiogenici e attivando i meccanismi di apoptosi necessari per la regressione dell'EI.

Alcuni EI, tuttavia, non mostrano il classico comportamento di proliferazione e regressione, bensì, alla sospensione del trattamento con propranololo, presentano una ripresa di crescita ben oltre i tempi classici di proliferazione, oppure non entrano mai in fase di involuzione. Tali EI, pertanto, richiedono più cicli di trattamento o di essere in trattamento cronico con propranololo.

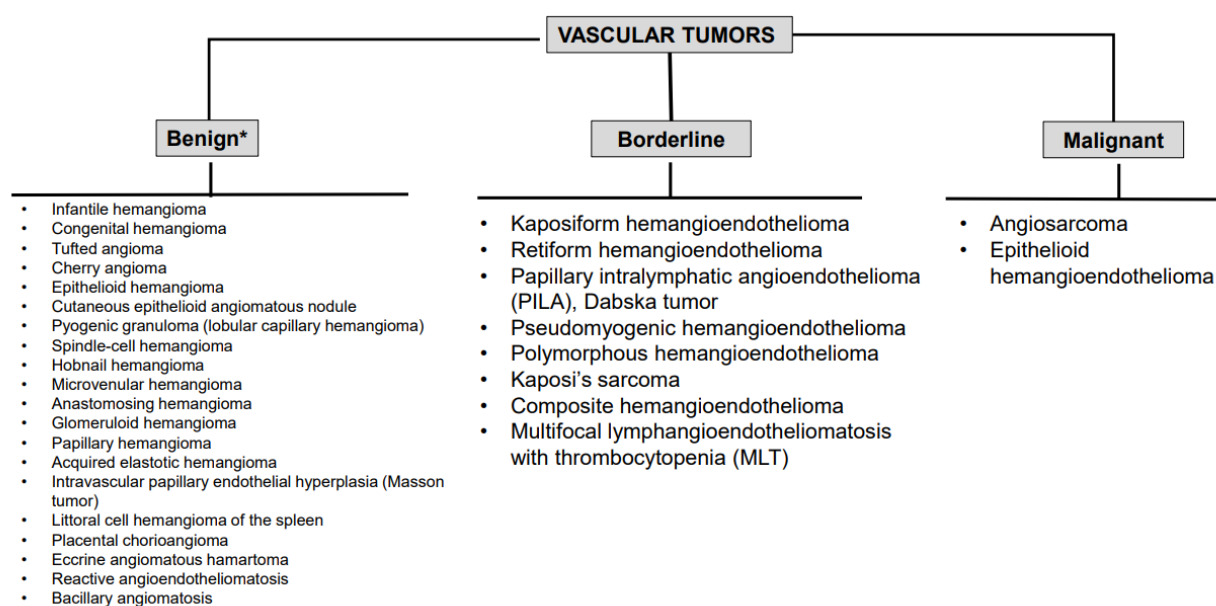
Nel nostro progetto di ricerca abbiamo esaminato quali sono le caratteristiche cliniche che possano risultare predittive di tale comportamento atipico e le caratteristiche immunoistochimiche che possano spiegare il mancato *switch* verso la fase di involuzione di tali lesioni.

INDICE

1. I tumori vascolari nella classificazione ISSVA 2025	5
2. Emangioma infantile	5
2.1. Eziopatogenesi	6
2.2. Storia naturale e clinica	8
2.3. Diagnosi	10
2.4. Complicanze	10
3. Trattamento	12
3.1 Propranololo sistemico: meccanismo d'azione	16
4. Emangioma infantile e sedi speciali	19
4.1 Emangioma infantile segmentale “in barba”	19
4.2 Emangioma infantile segmentale e sindrome PHACE(S)	20
4.3 Emangioma infantile con componente profonda	22
5. Il nostro studio:	23
5.1. Emangioma infantile segmentale del volto	23
5.1.1. Materiali e metodi	23
5.1.2. Risultati	24
5.2. Emangioma infantile con componente profonda	30
5.2.1 Materiali e metodi	30
5.2.2. Risultati	30
6. Discussione	34
7. Bibliografia	41

1. I tumori vascolari nella classificazione ISSVA

Le anomalie vascolari costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie dell'apparato circolatorio che spaziano da semplici “*birthmarks*” a condizioni potenzialmente a rischio vita. Un'accurata diagnosi è fondamentale per un'appropriata gestione della patologia, che spesso richiede la collaborazione di diversi specialisti. La Società Internazionale per lo Studio delle Anomalie Vascolari (ISSVA) ha messo a punto un'uniforme classificazione di queste patologie, ulteriormente aggiornata nel 2025 (Fig.1). In base a questa classificazione, le anomalie vascolari si dividono in tumori vascolari e malformazioni vascolari. I tumori vascolari a loro volta sono classificati in benigni, localmente aggressivi e maligni, sulla base del loro grado di aggressività neoplastica¹.



*Reactive proliferative vascular lesions are listed with benign vascular tumors

Copyright © 2025 International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). All rights reserved.

Fig. 1: classificazione tumori vascolari secondo ISSVA 2025.

1. Emangioma infantile

L'emangioma infantile (EI) rappresenta la forma più frequente di tumore vascolare in età pediatrica, interessando fino al 12% dei nuovi nati, con una media di prevalenza del 4%. Nella maggior parte dei casi compare nei primi giorni/settimane di vita, ma talvolta può essere presente dalla nascita.

I potenziali fattori di rischio accertati come statisticamente significativi sono: basso peso alla nascita, sesso femminile, etnia caucasica, gestazioni multiple, terapie con progesterone e storia familiare. Altri possibili fattori di rischio sono rappresentati da fumo materno, età materna avanzata,

fecondazione in vitro, amniocentesi e villocentesi, sanguinamento materno durante il primo trimestre, placenta previa, pre-eclampsia².

2.1. Eziopatogenesi

La patogenesi dell'EI non è completamente nota. Gli EI sono composti da cellule staminali con potenziale di proliferazione e differenziazione in cellule progenitori endoteliali (che possono poi differenziarsi in cellule endoteliali), cellule staminali ematopoietiche (che possono differenziarsi in eritrociti e cellule mieloidi) e cellule staminali mesenchimali (che possono differenziarsi in periciti e adipociti)³.

Sono state avanzate diverse ipotesi sull'origine delle cellule staminali che costituiscono l'EI; è stato supposto che tali cellule fossero di origine placentare a seguito dell'espressione di *markers* placentari nell'endotelio degli EI (GLUT-1, *gFC receptor*, *merosin*, *Lewis-Y antigen*, e iodotironina deiodinasi di tipo 3); si è ipotizzato pertanto che vi fosse una **embolizzazione nelle prime fasi di vita fetale di cellule mesenchimali dai villi coriali placentari**⁴.

Altri studi si orientano sull'origine degli EI **da una mutazione somatica di uno o più geni coinvolti nella proliferazione delle cellule endoteliali**, che determina una espansione clonale delle stesse, stimulate da fattori angiogenici. Infatti, tali studi mostrano che tutte le cellule endoteliali che costituiscono l'EI presentano la stessa inattivazione X, il che dimostrerebbe la **proliferazione clonale da un unico progenitore**; inoltre, gli EI in fase di proliferazione presentano **mutazioni somatiche del recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF-R)**⁵.

Le citochine maggiormente studiate nella proliferazione dell'EI sono **il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), le metalloproteinasi di tipo 2 e di tipo 9 (MMP-2 e MMP-9)**⁶.

I fattori di crescita agirebbero in sinergia con l'ipossia tissutale e con le alterazioni del microambiente stimolando la genesi dell'EI. **L'ipossia è un potente induttore di vasculogenesi**; abbiamo già visto come fattori che inducono un potenziale stato ipossico durante la vita embrionale e fetale (basso peso alla nascita, insufficienza placentare, pre-eclampsia) siano considerati fattori di rischio di comparsa di EI⁷. Inoltre, negli EI vi è una aumentata espressione del fattore inducibile dall'ipossia-1a, dei suoi bersagli a valle (tra cui il fattore di crescita endoteliale vascolare A, il fattore di crescita insulino-simile-2 e il trasportatore del glucosio-1 [GLUT-1]), e del fattore di trascrizione attivante 4, che aiuta le cellule a sopravvivere in condizioni di stress ipossico⁸.

VEGF è una proteina coinvolta nella proliferazione e permeabilità vascolare⁹. È prodotta da diverse cellule tra cui cellule endoteliali, macrofagi, piastrine e cellule tumorali. VEGF stimola la migrazione delle cellule endoteliali vascolari, la proliferazione e la formazione di nuovi vasi e inibisce l'apoptosi¹⁰. **Durante la vita fetale, condizioni di ipossia possono favorire l'overespressione di questa molecola:** viene infatti prodotto il fattore ipossia-inducibile 1- α (HIF-1 α) che induce la trascrizione di VEGF, il quale stimola la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali progenitrici. Si forma pertanto una nuova rete vascolare mentre le cellule endoteliali stesse sintetizzano metalloproteinasi^{6,11,12}. L'espressione di VEGF si riscontra nei tessuti, nel sangue, e nelle urine. Diversi studi hanno riportato una incrementata espressione di VEGF durante la fase proliferativa degli EI. **Nella fase di involuzione, al contrario, aumenta l'espressione di inibitori delle metalloproteinasi (TIMPs), mentre si riduce quella di VEGF^{13,14}.**

Le metalloproteinasi della matrice (MMP) sono molecole responsabili della degradazione della matrice extracellulare e della neovascolarizzazione; esse sono coinvolte nella proliferazione, migrazione e adesione cellulare; le troviamo coinvolte in vari processi, tra cui il rimodellamento tissutale, l'infiammazione, così come nelle patologie vascolari e neoplastiche. MMP-2 (gelatinasi A) e MMP-9 (gelatinasi B) degradano il collagene della membrana basale. In condizioni fisiologiche, la loro attività è regolata dai TIMPs^{9,15}.

Le MMP sono secrete dalle cellule tumorali e contribuiscono alla neoangiogenesi: la vascolarizzazione dipende infatti dalla degradazione della matrice extracellulare nello spazio attorno ai vasi. Le MMP degradano tale matrice, permettendo in questo modo la formazione di nuovi vasi¹⁶.

Numerosi studi hanno dimostrato che **l'ipossia incrementa i livelli di VEGF, il quale da un lato aumenta i livelli di MMP e riduce quelli di TIMPs, favorendo così la neoangiogenesi, dall'altro stimola la proliferazione e la migrazione delle cellule progenitrici endoteliali¹⁷.**

Anche i livelli di MMP-2 e MMP-9 possono essere evidenziati nel siero e in altri liquidi organici, a livelli aumentati nei soggetti con EI in fase proliferativa; Marler *et al.* hanno misurato i livelli di MMP nelle urine di 217 pazienti, 57 dei quali con EI e 160 con malformazione vascolare, e di 74 controlli sani. Utilizzando la metodica ELISA, sono stati rilevati livelli incrementati di MMP nei soggetti con EI rispetto a quelli da malformazione vascolare e ai controlli sani¹⁷. In uno studio del 2007, infine, Kleinman *et al.* hanno dimostrato il concomitante incremento di VEGF e MMP-9 nel sangue nei soggetti con EI in fase proliferativa, mostrando anche un rialzo tissutale insieme a HIF-1 α , segno di ipossia tissutale¹¹.

Più recentemente, nella patogenesi dell'EI è stato coinvolto il sistema renina angiotensina (RAS). Vi sono studi recenti secondo cui il peptide vasoattivo angiotensina II (ATII) promuove la secrezione di fattori di crescita vascolari, mantenendo un ambiente pro-vasculogenesi e antiapoptotico. La produzione di ATII dipende dalla renina, che è fisiologicamente più elevata e decresce progressivamente, parallelamente alla storia naturale di progressiva regressione dell'EI. In più, la renina è presente a livelli più elevati nel sesso femminile, nella etnia caucasica e nei prematuri, e questo spiegherebbe la maggiore incidenza di EI in queste categorie².

2.2. Storia naturale e clinica

L'EI nella maggior parte dei casi compare nei primi giorni-settimane di vita; talvolta, è preceduto da un precursore che si presenta come una macula eritemato-violacea con alone anemico o una piccola area mal definita di teleangectasie. Successivamente, la storia naturale è caratterizzata da un **pattern di progressione specifico**: assistiamo alla **fase di proliferazione precoce**, che si verifica tra i 3 e i 5 mesi di vita (tra le 5 e le 8 settimane di vita vi è il picco di proliferazione, al termine della quale l'EI ha raggiunto circa l'80% della sua estensione)¹⁸; segue una **fase di proliferazione tardiva**, caratterizzata da una crescita più lenta, che si completa tra i 9 e 12 mesi, pur potendosi estendere, in casi rari, anche oltre. La **fase di involuzione** inizia intorno ai 9-12 mesi e si protrae lentamente fino ai 9-10 anni di età (Fig.2 e 3). L'involuzione è caratterizzata dalla progressiva riduzione della consistenza della lesione, dalla scomparsa della tipica colorazione rosso brillante e dallo sviluppo di multiple aree bianco-grigiastre sulla superficie. La regressione può essere completa in alcuni casi, ma fino al 69% dei casi possono persistere sequele di entità variabile, come tessuto residuo fibro-adiposo, cicatrici (soprattutto in caso di ulcerazione), cute atrofica e teleangectasie^{19,20}.

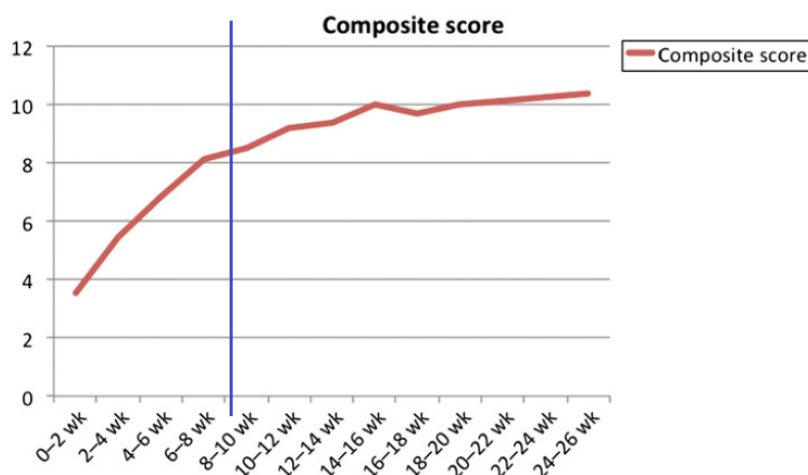


Fig. 2: fase di proliferazione precoce dell'EI.

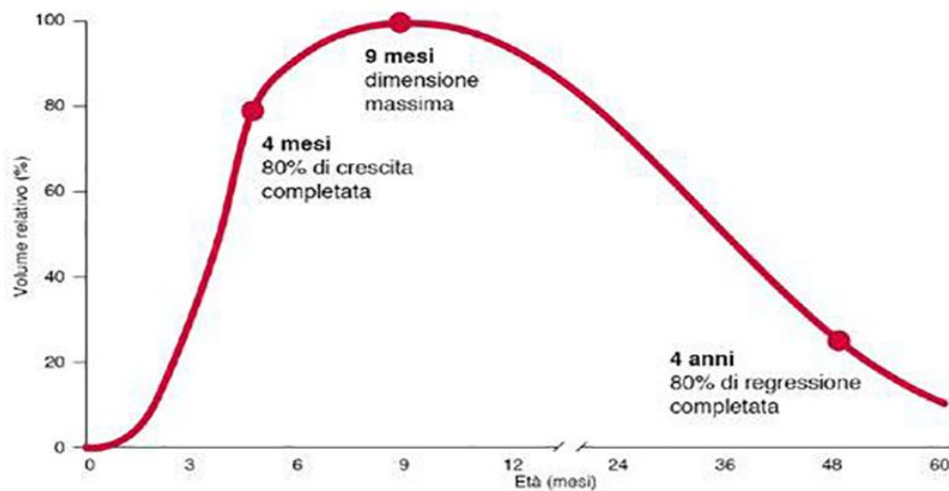


Fig. 3: storia naturale dell'EI.

Dal punto di vista clinico, gli EI appaiono come **noduli o placche di colore rosso-purpurico di dimensioni variabili da pochi mm di diametro fino a diversi cm**. Possono essere singoli (80%) o multipli (20%), di consistenza tesa o soffice e sono solitamente asintomatici. Gli EI si distinguono inoltre in superficiali, se interessano solo gli strati cutanei più superficiali, e in tal caso si caratterizzano per un colore rosso brillante, oppure profondi, se interessano i tessuti sottocutanei, assumendo un colorito bluastrò e contorni meno definiti, oppure misti, se presentano entrambe le componenti. Infine, sulla base della distribuzione si differenziano in focali, multifocali quando sono localizzati, oppure segmentali, se interessano un intero segmento corporeo (ad esempio un arto) o del volto.

Gli EI si localizzano più frequentemente nel distretto testa-collo (60%), seguito da tronco (25%) e arti (15%). Solitamente gli EI superficiali completano la loro fase di crescita entro i primi 5 mesi di vita, mentre quelli profondi tendono ad avere una fase proliferativa più prolungata²⁰.

Dal punto di vista istopatologico gli EI sono **masse proliferanti di cellule endoteliali con elevata attività mitotica e riccamente vascolarizzate**. Le cellule endoteliali esprimono il *marker* placentare GLUT-1, che è caratteristico dell'EI; presentano inoltre i *markers* CD14, CD32 e merosina, che differenziano gli EI dalle altre anomalie vascolari e dalla cute sana⁴.

2.3. Diagnosi

La diagnosi di EI è clinica nella maggior parte dei casi; in alcuni casi può essere utile affiancare la valutazione clinica allo studio ecografico. **L'ecografia, integrata con la tecnica color-Doppler, è la metodica di prima scelta di imaging radiologico;** ampiamente disponibile, poco costosa, consente una valutazione dell'architettura, vascolarizzazione e dinamica di flusso; essa risulta un valido supporto per diagnosi cliniche incerte (lesioni profonde, obiettivamente non valutabili e per valutazione dell'estensione di una lesione profonda o la ricerca di anomalie associate) o per monitoraggio della risposta alla terapia medica. Nelle fasi proliferative, l'EI appare ben delimitato, prevalentemente ipoecogeno, ipervascolarizzato e con alti flussi. Nelle fasi di regressione si osservano riduzione delle dimensioni, aumento di ecogenicità e riduzione della vascolarizzazione.

In casi dubbi o per lo studio di eventuali anomalie associate, è indicata l'esecuzione di RMN, la quale tuttavia richiede una sedazione generale ed è pertanto riservata a casi selezionati.

La biopsia è raramente indicata. Istopatologicamente, gli EI in fase proliferativa sono composti da proliferazioni lobulari di capillari rivestiti da un endotelio mitoticamente attivo, circondato da periciti. Gli EI in fase di involuzione mostrano una riduzione del numero di vasi, con un endotelio appiattito e meno mitoticamente attivo, e detriti apoptotici in uno stroma fibroso e adiposo più evidente. La colorazione con GLUT-1 dell'endotelio è un *marker* specifico per l'EI, assente nella maggior parte degli altri tumori e nelle malformazioni vascolari²⁰.

2.4. Complicanze

Gli EI di dimensioni elevate (superiori a 5 cm) o segmentali del volto e della regione lombosacrale rappresentano forme rare ma potenzialmente a rischio vita. In caso di localizzazione dell'EI a livello del volto, sarà necessario uno stretto *follow up* nell'eventualità di dover introdurre un trattamento tempestivo al fine di evitare gravi complicazioni, compromissione funzionale o estetica (EI a localizzazione periorbitale e periorale, auricolare e nasale). Gli EI che coinvolgono l'area periorbitale possono causare ambliopia e strabismo, come quelli localizzati nel naso (emangioma *Cyrano*); a livello delle orecchie possono causare un'alterazione permanente della struttura della cartilagine; quelli localizzati sul labbro possono ulcerarsi con conseguenti difficoltà di alimentazione²⁰. Infine, quando un **EI di grandi dimensioni o segmentale coinvolge il viso**, sono obbligatorie una valutazione clinica e strumentale per **escludere una sindrome PHACES**, che comprende malformazioni della fossa cranica posteriore, anomalie arteriose, anomalie cardiache,

anomalie oculari e difetti sternali e/o delle vie aeree superiori, soprattutto in caso di localizzazione a livello della regione della barba²¹.

Gli EI cutanei localizzati nella regione mentoniero-mandibolare sono frequentemente associati al coinvolgimento delle prime vie aeree, quindi anche in apparente assenza di sintomi delle vie aeree, una valutazione otorinolaringoiatrica con eventuale laringoscopia deve essere eseguita²⁰.

Gli EI lombosacrali o perineali possono essere un segno di sottostanti anomalie strutturali, in particolare **disrafismo spinale e lipomielomeningocele**.

Alcuni acronimi evidenziano diverse anomalie strutturali associate con gli EI: sindrome **SACRAL** (disrafismo spinale, anogenitale, cutaneo, anomalie renali e urologiche con emangioma lombosacrale), **PELVIS** (emangioma perineale, malformazioni dei genitali esterni, skin tags), **LUMBAR** (emangiomi della parte inferiore del corpo, anomalie urogenitali, ulcerazione, mielopatia, deformità ossee, anomalie anorettali, arteriose e renali)¹.

La RMN è il migliore strumento diagnostico per individuare anomalie spinali che interessano circa il 50% dei bambini con vasti EI della regione lombosacrale.

Le localizzazioni viscerali sono rare ma possibili qualora vi siano multipli EI cutanei (in numero ≥ 5) o un quadro di emangiomatosi miliare, o in presenza di epatomegalia o segni di cardiopatia congestizia. In tali casi andranno eseguiti **una ecografia epatica e una valutazione cardiologica** per garantire una tempestiva valutazione e ridurre il rischio di complicanze^{20,22}.

EI di dimensioni molto estese possono determinare un ipotiroidismo, dovuto all'aumentata produzione da parte delle cellule endoteliali del tumore dell'enzima iodotironina deiodinasi di tipo 3, il quale inattiva gli ormoni tiroidei circolanti, determinando un ipotiroidismo da consumo. Gli esami di laboratorio mostrano un aumentato livello di ormone stimolante la tiroide (TSH) con un basso livello di ormone tiroideo attivo fT3 a fronte di normali livelli di fT4, il che rende ragione della scarsa risposta ai trattamenti tradizionali. Tale condizione tende a risolversi spontaneamente con la regressione progressiva dell'EI²³.

Una ulteriore possibile complicanza dell'EI è l'**ulcerazione**. L'ulcerazione rappresenta la complicanza più frequente durante la fase proliferativa dell'EI (15-25% di tutti gli EI), è solitamente preceduta da uno sbiancamento della superficie (se tale sbiancamento compare in soggetti di età inferiore a 3 mesi, è necessario un attento monitoraggio in quanto è maggiormente successivo di ulcerazione che di iniziale involuzione dell'EI), e si verifica più frequentemente negli

EI segmentali, di dimensioni elevate, misti, localizzati al labbro inferiore, collo e regione anogenitale. Il conseguente sanguinamento, associato a possibili sovrainfezioni, danno funzionale e rischio di esiti antiestetici, rendono **indispensabile il trattamento**²⁴.

Gli EI di elevate dimensioni sono potenzialmente a rischio vita per il loro **effetto massa**: essi possono causare compressione o ostruzione degli organi interni. Oltre al già citato possibile danno funzionale visivo o ridotta capacità di alimentarsi degli EI del volto, gli EI *bulky* di testa, collo e orecchie possono condurre ad anomalie posturali. Gli EI che coinvolgono la regione mammaria o la loggia parotidea possono interessare le rispettive ghiandole, mammaria e parotidea, con conseguente danno funzionale, quelli a livello di volto e genitali possono causare danni estetici permanenti e rischio di esiti cicatriziali²⁰.

3. Trattamento

Sebbene la maggior parte di EI non richieda trattamento poiché regredisce spontaneamente senza rischio di complicanze tardive, **circa il 10-20% degli EI necessita di una terapia tempestiva**.

Gli EI che richiedono trattamento sistemico devono essere indirizzati a un centro di riferimento, idealmente entro le 5 settimane di vita. ***Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS)*** è uno score messo a punto da una commissione multicentrica: si tratta di uno strumento rapido, veloce e semplice da usare per medici che non hanno uno specifico expertise nel campo degli EI, per guidarli nell'individuazione degli EI che necessitano di trattamento e indirizzarli quindi ai centri di riferimento; esso è costituito complessivamente da 12 domande suddivise in un algoritmo composto da due parti: l'invio a uno specialista è considerato obbligatorio se vi è una risposta positiva ad almeno una delle 6 domande della prima parte e/o se il punteggio composito per le domande da 7 a 12 della seconda parte è superiore o uguale a 4. **I pazienti che non devono essere inviati a uno specialista devono essere monitorati attivamente dal pediatra di base per l'evoluzione dell'EI e la comparsa di eventuali complicanze**²⁵.

Ad oggi il farmaco di prima scelta per il trattamento degli EI è il **propranololo per via sistemica**. Il propranololo è un β -bloccante non selettivo, pertanto lega in maniera equivalente i recettori adrenergici β_1 e β_2 ¹⁹. Il propranololo trova indicazione nella popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione, delle patologie cardiovascolari e nella tireotossicosi; ha un ottimo profilo di sicurezza ed è tollerato fino al dosaggio di 7 mg/kg/die. La scoperta dell'efficacia del propranololo nel trattamento degli EI fu del tutto incidentale: nel 2008 Léauté-Labrèze *et al.* osservarono la regressione di EI di grandi dimensioni e a rischio vita in 2 bambini trattati con

propranololo sistemico per concomitanti patologie cardiovascolari. Pertanto, gli autori decisero di trattare con il propranololo sistemico altri 11 pazienti affetti da EI severi e sfiguranti: in tutti i pazienti notarono una rapida riduzione delle dimensioni degli EI, supportata dai dati ecografici^{26,27}.

Dalla prima pubblicazione del 2008, è maturata una esperienza di più di una decade sulla efficacia e sulla sicurezza del farmaco nella gestione degli EI.

La stragrande maggioranza dei casi riportati in letteratura dimostra **l'elevata efficacia del trattamento con propranololo nell'indurre la regressione dell'EI**. Una recente metanalisi indica il propranololo sistemico superiore a tutti gli altri trattamenti e pone come indicazione di dosaggio 2 mg/kg/die²⁸.

Gli effetti collaterali più comuni riportati sono bradicardia, **ipotensione, broncospasmo, ipoglicemia, disturbi del sonno, acrocianosi, disturbi gastrointestinali**. Sono stati riportati due casi di iperkaliemia. È stato inoltre descritto un caso di lisi tumorale con conseguente iperkaliemia durante il trattamento con propranololo in un paziente di 33 giorni di vita affetto da EI ulcerato: l'iperkaliemia può essere considerata una rara complicanza di EI ulcerati trattati con propranololo. Nel caso riportato non sono stati necessari trattamenti o sospensione del propranololo poiché le alterazioni elettrolitiche erano di lieve entità e auto-limitanti³⁰.

Trattandosi di una molecola lipofila, è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, per cui è associato a breve termine a disturbi del sonno, e a lungo termine sembrerebbe essere associato a ritardo nell'acquisizione di alcune abilità motorie. Non conosciamo, infine, eventuali effetti cognitivi a lungo termine dato il relativo recente inizio di utilizzo³¹.

Al fine di ridurre il rischio di complicanze, **i genitori devono essere istruiti sulle modalità di somministrazione del farmaco** (intervallo tra le dosi non inferiore a 8 ore, somministrazione durante i pasti, evitare somministrazione in caso di episodi infettivi)^{20,32}.

La prima *Consensus Conference* sull'uso del propranololo per gli EI ha avuto luogo nel dicembre 2011; un team multidisciplinare ha discusso e concordato una serie di raccomandazioni derivanti dalle evidenze in letteratura³³. L'ultimo report pubblicato su una *Consensus Conference* risale a gennaio 2013 di un gruppo multidisciplinare formato da cinque diverse categorie di specialisti sponsorizzato dall'Istituto Nazionale di patologie artritiche, muscolo-scheletriche e cutanee. L'obiettivo della *Consensus* era quello di sviluppare una serie di pratiche cliniche concordate e standardizzate sull'uso del propranololo nei bambini affetti da EI³⁴. Sulla base dei dati pubblicati in letteratura, sono state confermate le indicazioni sull'utilizzo del propranololo, riportate anche dalle Linee Guida italiane stilate dalla Società Italiana delle Anomalie Vascolari (SISAV):

- EI a rischio di vita (scompenso cardiaco ad alta portata o ostruzione/compressione delle vie respiratorie);
- EI a rischio di danno funzionale (vista, nutrizione, udito e manualità);
- Ei a rischio di danno estetico rilevante e/o permanente;
- EI ulcerati che non rispondono ai trattamenti topici standard.

Le controindicazioni al trattamento sono: shock cardiogeno, bradicardia sinusale, ipotensione, insufficienza cardiaca, blocco atrioventricolare superiore al I grado, scompenso cardiaco, asma, ipersensibilità al propranololo, malattia vascolare periferica, feocromocitoma²⁰.

Le seguenti indicazioni sono presenti nelle linee guida SISAV 2020²⁰:

- Prima di intraprendere la terapia con propranololo, sono indispensabili **una visita cardiologica con esecuzione di ECG, misurazione della pressione arteriosa e valutazione pediatrica con misurazione della glicemia**. Per i pazienti affetti da sindrome PHACES è indispensabile eseguire ecocardiografia, RMN o angiografia di testa e collo. Ogni paziente deve essere singolarmente valutato per i rischi e i benefici apportati dalla terapia con propranololo.
- Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile. Tuttavia, è possibile ottenere discreti risultati anche se la terapia viene intrapresa a 9-12 mesi di vita. Il propranololo deve essere somministrato alla **dose iniziale di 1 mg/kg/die, in seguito (dopo circa 1 settimana) aumentato a 2 mg/kg/die suddiviso in 2 o 3 somministrazioni distanziate di 8-12 ore**. Se non vi è una adeguata risposta terapeutica dopo almeno 1 mese di terapia, il dosaggio può essere ulteriormente incrementato a 3 mg/kg/die.
- Nei pazienti a elevato rischio di complicanze da propranololo, in caso di età corretta <2 mesi, di peso <2kg, con comorbidità, o con genitori di basso livello socio-culturale, è opportuno avviare il trattamento in regime di degenza ordinaria.
- È raccomandato un **monitoraggio mensile** presso il centro di cura per la sorveglianza di eventuali effetti collaterali con valutazione clinica e documentazione fotografica, controllo del peso, misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.
- È raccomandato chiedere ad ogni visita di controllo eventuali sintomi respiratori quali tosse, sibili, stridore. È raccomandato controllo della glicemia in caso di insorgenza di sudorazione anomala, irritabilità, malessere. Il riscontro di malessere con vomito e diarrea o inappetenza deve indurre alla sospensione transitoria del trattamento. Un controllo ECG e valutazione

cardiologica sono richieste in caso di frequenza <70 bpm (80 nei neonati) o in caso di auscultazione o storia di aritmia/cardiopatia o storia materna di connettivopatia. In caso di procedure diagnostico/terapeutiche che richiedano il digiuno è indicata la somministrazione di glucosata IV onde evitare di sospendere il trattamento.

- **Il trattamento deve durare almeno 6 mesi o sino al compimento di un anno di età.** In caso di recidiva è possibile effettuare un nuovo ciclo di terapia. Al termine della terapia, la sospensione non deve essere graduale.

Nonostante il propranololo sia efficace nella maggior parte dei casi, è possibile assistere a una ripresa di crescita dell'EI alla sospensione del farmaco. In questi casi, è possibile eseguire un nuovo ciclo di trattamento. Vi sono poi degli EI che appaiono *non responders* nei confronti della terapia con propranololo, ovvero non raggiungono una soddisfacente risposta terapeutica dopo almeno 4 settimane di propranololo orale a 2 mg/kg/die, o presentano una fase di proliferazione continua o nessuna diminuzione delle dimensioni durante la fase post-proliferativa.

Una alternativa terapeutica al propranololo è rappresentata dall'**atenololo**: si tratta di un antagonista β 1-selettivo, che in quanto tale comporta un minore rischio di ipoglicemia e broncospasmo; inoltre, sembra essere associato a minor rischio di disturbi del sonno e di effetti cognitivi a lungo termine, essendo una molecola più grande del propranololo con limitata capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Infine, la sua emivita più lunga potrebbe permettere una unica somministrazione al giorno, aumentando l'aderenza terapeutica. Gli studi attualmente disponibili hanno dimostrato una efficacia comparabile a quella del propranololo³¹.

Prima dell'era del propranololo sistemico, i corticosteroidi erano considerati la prima scelta terapeutica per il trattamento degli EI. **Il prednisone o prednisolone alla dose di 2-3 mg/kg/die** per le prime 4-12 settimane, seguite da cicli più brevi, sono efficaci durante la fase proliferativa dell'EI, ma espongono il paziente a numerosi effetti collaterali: disturbi e irritabilità gastrointestinale, aumento di peso, malattia di Cushing, ipertensione, soppressione dell'asse ipofisi-surrene e immunosoppressione. Per quanto non si conosca con precisione il meccanismo d'azione, probabilmente gli steroidi agiscono direttamente sulle cellule endoteliali; alcuni studi dimostrano che il prednisolone inibisce l'angiogenesi. Possono essere utilizzati in combinazione con il propranololo per accelerare l'involutione dell'EI^{20,35}.

Altre terapie, quali interferone- α , vincristina, bleomicina sono considerate di terza scelta in caso di EI resistenti, ma possono comportare effetti collaterali di rilevante entità per cui il loro utilizzo è molto limitato^{20,32}.

È disponibile un β bloccante topico, il timololo maleato in soluzione acquosa alle concentrazioni 0,25% e 0.50% (distribuito come collirio per uso oftalmologico) o in gel alle concentrazioni 0.50% o 1%: esso trova indicazione esclusivamente nel trattamento dell'EI superficiale, di piccole dimensioni e sottile. Il β bloccante topico deve essere applicato 2 volte al giorno sulla lesione per un periodo variabile in relazione alla risposta individuale. Dopo il primo case report pubblicato nel 2010 da Guo *et al.*³⁶, riguardante l'utilità dell'utilizzo di β bloccanti topici, in particolare timololo maleato, sono stati pubblicati diversi studi clinici³⁷⁻⁴¹. I risultati sono incoraggianti, in quanto il timololo maleato sembra indurre regressione della componente superficiale dell'EI. Tuttavia, come il propranololo sistemico anche il timololo maleato può indurre effetti collaterali dovuti all'assorbimento sistemico, che risulta alquanto imprevedibile e dipendente sia dalla quantità di prodotto applicata sulla lesione che dalla sede corporea interessata. Anche se l'assorbimento sistemico del timololo su cute intatta e la sua biodisponibilità sono sconosciuti, i clinici che prescrivono questo farmaco devono conoscere i segni e sintomi del potenziale assorbimento sistemico. **Il rischio di aumentato assorbimento sistemico si verifica soprattutto quando il timololo viene applicato vicino o sulle mucose, oppure in caso di EI ulcerati o ancora con cute molto sottile.**

La formulazione in gel sembra essere assorbita in quantità inferiore rispetto alla soluzione acquosa. I clinici dovrebbero fornire precise istruzioni sulle modalità di somministrazione del farmaco; in un lavoro recente viene semplificata la dose massima applicabile di timololo topico alla concentrazione di 0,5%, che non dovrebbe superare 1 goccia per kg di peso corporeo⁴².

Altri trattamenti possibili sono la laserterapia e la chirurgia. Il Pulsed Dye Laser e il Nd:YAG Laser sono solitamente utilizzati per il trattamento della componente superficiale degli EI e per quelli ulcerati, oppure per le teleangectasie residue. I laser chirurgici (Laser CO₂) possono essere utilizzati per il trattamento di cute ridondante residua degli EI⁴³.

La chirurgia è talvolta necessaria in caso di EI ulcerati cronici, EI *bulky* e peduncolati, per quelli che non rispondono al trattamento medico o per il trattamento del tessuto fibro-adiposo residuo dopo la fase involutiva²⁰.

3.1 Propranololo sistemico: meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione del propranololo nel trattamento degli EI non è ancora completamente chiarito; I recettori β -adrenergici sono parte della superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G, espressi nelle cellule endoteliali, che attivano l'adenilato-ciclasi, responsabile della produzione

di ossido nitrico. Le catecolamine epinefrina e norepinefrina agiscono sui recettori β -1 (localizzati su cuore e rene) e β -2 (localizzati sui vasi periferici, polmoni e muscolo scheletrico). In quanto antagonista dei recettori, **il propranololo determina vasocostrizione e riduce il flusso ematico all'interno degli EI**. Inoltre, il propranololo **blocca la produzione di HIF-1 α , riducendo così la produzione delle citochine VEGF, MMP-2 e MMP-9, responsabili della proliferazione dell'EI** (Fig.3). Gli effetti dati dal propranololo sugli EI possono essere suddivisi in effetti a breve, medio e lungo termine.

I rapidi cambiamenti osservati negli EI durante le prime 48h dipendono dalla **vasocostrizione** causata dai ridotti livelli di ossido nitrico, che comporta una riduzione della consistenza e sbiancamento dell'EI. Gli effetti intermedi del propranololo sono dovuti alla **ridotta espressione di fattori angiogenici**, che giocano un ruolo nella proliferazione delle cellule endoteliali, alla down-regolazione dell'asse renina-angiotensina che causa una riduzione dell'angiogenesi, con conseguente limitazione della crescita dell'EI. Gli effetti a lungo termine del propranololo sono dovuti a una up-regolazione della cascata delle caspasi che determinano l'**induzione dell'apoptosi** e di conseguenza la regressione della lesione⁴⁴.

Studi recenti hanno suggerito che l'efficacia del propranololo possa dipendere dalla modulazione dell'attività della proteina SOX18 da parte dell'enantiomero R(1) del farmaco piuttosto che dagli effetti anti- β -adrenergici causati dall'enantiomero S(-), quest'ultimo responsabile della maggior parte degli eventi avversi. In futuro, formulazioni composte esclusivamente dall'enantiomero R(1) potrebbero offrire un profilo di sicurezza più favorevole⁴⁵.

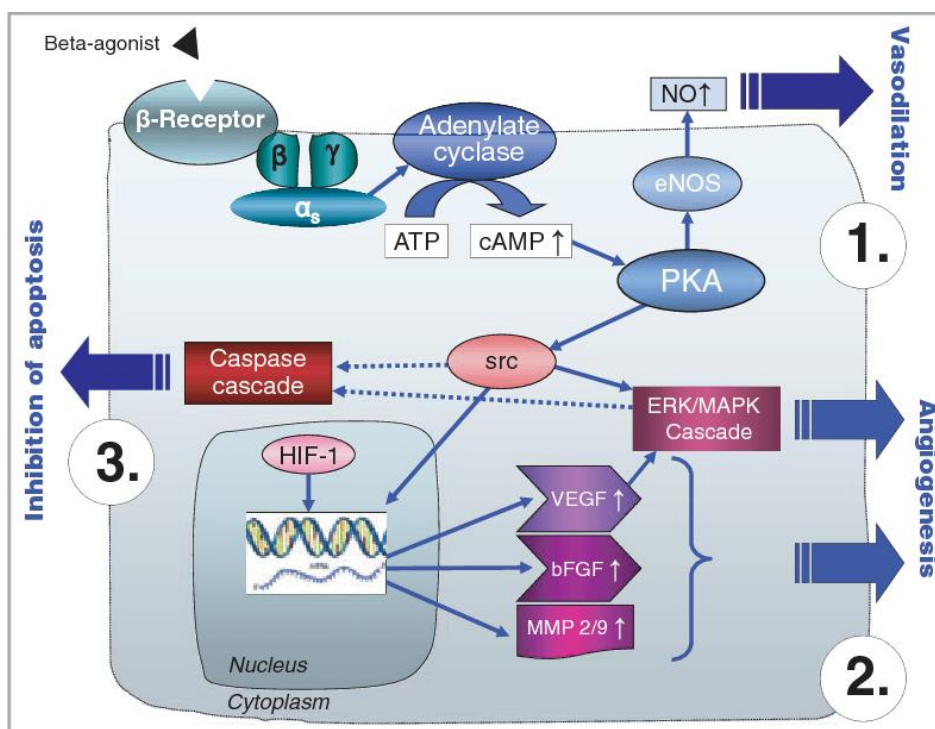


Fig. 4: Processi molecolari negli emangiomi infantili (IH) che possono essere influenzati dal propranololo. La figura raffigura la situazione patofisiologica in IH in assenza di un antagonista beta-adrenergico. (1) Controllo del tono vascolare. Gli agonisti beta-adrenergici (triangolo nero) portano alla vasodilatazione attraverso il rilascio di NO. (2) Angiogenesi. Gli agonisti beta-adrenergici stimolano la sintesi di fattori proangiogenici [fattori di crescita (VEGF e bFGF) e metalloproteinasi di matrice (MMP-2 e MMP-9)] e attivano cascate proangiogeniche (cascata ERK /MAPK) promuovendo così l'angiogenesi. Al contrario, i beta-bloccanti come il propranololo portano a una downregulation di queste proteine proangiogeniche e ad un'inibizione della cascata ERK /MAPK reprimendo così l'angiogenesi. (3) Apoptosi. Gli agonisti beta-adrenergici inibiscono l'apoptosi tramite src /MAPK. Al contrario, i beta-bloccanti inducono l'apoptosi. Le frecce continue indicano l'attivazione; le frecce tratteggiate indicano l'inibizione; le frecce larghe indicano effetti farmacodinamici; ATP, adenosina trifosfato; cAMP, adenosina monofosfato ciclico; PKA, protein chinasi A (protein chinasi cAMP-dipendente); ERK, chinasi extracellulari correlate al segnale; MAPK, chinasi proteiche attivate da mitogeno; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare; bFGF, fattore di crescita base dei fibroblasti; MMP, matrice metalloproteinasi; eNOS, ossido nitrico endoteliale sintasi; NO, ossido nitrico; HIF-1, fattore inducibile ipossico tipo 1.

4. Emangioma infantile e sedi speciali

La localizzazione segmentale del volto può coinvolgere complessivamente 4 distretti; di questi, alcuni sono a maggiore rischio di complicanze e andranno pertanto eseguiti approfondimenti diagnostici.

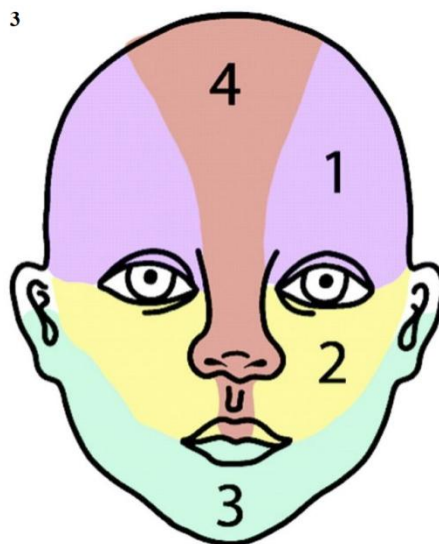


Fig.5: Suddivisione del volto in segmenti.

4.1. Emangioma infantile segmentale “in barba”

L’EI che presenta una distribuzione “in barba”, ovvero coinvolge le regioni preauricolari di destra e sinistra, il mento, la parte anteriore del collo e il labbro inferiore (segmento S3 del volto), necessita di approfondimenti diagnostici tempestivi al fine di escludere un **coinvolgimento delle prime vie respiratorie** (Fig.5). Alcuni studi mostrano che maggiore è l’estensione dell’EI in barba, maggiore sia il rischio di coinvolgimento delle vie aeree: in uno studio, solo 1 paziente su 11 affetti da EI cutaneo in una o due delle aree cutanee sopraindicate presentava coinvolgimento subglottico, mentre il coinvolgimento di 4 delle 5 aree era predittivo di EI subglottico nel 50% dei casi⁴⁶. In un lavoro si evidenzia come il coinvolgimento della regione mediana ed EI di aspetto teleangectasico siano associati a maggior rischio di interessamento subglottico, anche in assenza di sintomi⁴⁷.

A causa del ridotto calibro delle prime vie respiratorie del neonato, durante la fase proliferativa la rapida crescita dell’EI nella regione subglottica potrebbe comportare una riduzione significativa del lume con conseguente **distress respiratorio anche grave**. I sintomi classicamente si manifestano tra le 6 e le 12 settimane di vita: **stridore inspiratorio ed espiratorio, distress respiratorio, difficoltà nella nutrizione**⁴⁸. La strategia di trattamento, che deve essere avviato subito, prevede la riduzione dell’EI che interessa le vie aeree, e il mantenimento della apertura delle vie aeree fino alla

riduzione dell'EI o alla crescita del paziente. I dati provenienti da numerosi studi dimostrano anche in questo caso l'efficacia dell'utilizzo del propranololo sistemico, alla dose di 2 mg/kg/die, per un periodo di tempo non inferiore ai 15 mesi, in alcuni casi coadiuvato da un breve ciclo di steroidi intralesionali o sistemici. Il tasso di complicanze del trattamento con propranololo appare sensibilmente inferiore rispetto alla chirurgia⁴⁹.

4.2.Emangioma infantile segmentale e sindrome PHACE(S)

È noto che una significativa percentuale di bambini con EI cervico-facciali a distribuzione segmentale presenti un maggior rischio di sviluppare anomalie strutturali dell'encefalo, dei vasi cerebrali, del sistema cardiovascolare, dell'occhio e della parete toracica. Nel 1996, Frieden *et al.* proposero l'acronimo **PHACES** per indicare un disordine neurocutaneo definito dalla concomitante presenza di un EI facciale e almeno una delle seguenti anomalie: anomalie cerebrali strutturali, principalmente della fossa posteriore; anomalie arteriose cerebrali; coartazione aortica o anomalie cardiache; anomalie oculari; difetti dello sviluppo ventrale (anomalie sternali, schisi addominale, ectopia cordis)⁵⁰. Diversi studi sono stati condotti per stabilire il rischio di sviluppo di sindrome PHACES in relazione al segmento cutaneo coinvolto dall'EI: Il segmento più comunemente coinvolto variava nelle diverse serie, ma i risultati erano concordi sull'aumentato rischio in relazione all'aumento delle dimensioni dell'EI, il numero di segmenti coinvolti e il coinvolgimento della fronte. In più, la sindrome PHACES è stata associata a EI di grandi dimensioni che coinvolgono sedi extrafacciali, quali la parte posteriore del cuoio capelluto, il collo, la parte superiore del tronco e la parte superiore delle braccia². Infine, pazienti con sindrome PHACES e localizzazione in barba dell'EI presentano un rischio significativamente incrementato di coinvolgimento delle vie aeree superiori⁵¹.

L'eziologia della sindrome PHACES non è completamente nota; è possibile che vi sia una **correlazione con una mutazione X-linked**, vista la predominanza femminile della condizione, giustificandola con una possibile mortalità prenatale maschile. In altri studi è stata ipotizzata **l'inattivazione sbilanciata del cromosoma X** come parzialmente responsabile della patogenesi della sindrome. Infine, analogamente alla recente identificazione di geni implicati nella genesi delle malformazioni vascolari, si ipotizzano **mutazioni somatiche di oncogeni o geni oncosoppressori** responsabili della patogenesi della sindrome PHACES⁵².

È stato ormai accertato che l'epoca dell'errore nello sviluppo embrionario si posiziona tra la sesta e l'ottava settimana di gestazione, prima o durante la vasculogenesi.

Sono stati condotti alcuni studi al fine di valutare il rischio prenatale di sviluppo della sindrome PHACES; è emerso che il tasso di pre-eclampsia e placenta previa durante il periodo di gestazione di soggetti affetti da sindrome PHACES era più elevato rispetto alla popolazione generale; vi era inoltre un maggiore tasso di aborti spontanei.

Al fine di caratterizzare la frequenza e il tipo di malformazioni congenite associate nella sindrome PHACES, è stato pubblicato un *Consensus Statement* per la definizione dei criteri diagnostici.

La sindrome PHACES accertata è caratterizzata da: a) presenza di EI >5 cm di volto o scalpo associato a 1 criterio maggiore o da 2 criteri minori; b) EI del collo, tronco superiore o tronco e arti superiori associato a 2 criteri maggiori. La diagnosi di probabile sindrome PHACES è determinata da: a) EI >5 cm di volto o scalpo associato a 1 criterio minore; b) EI di collo, tronco superiore o tronco e arti superiori più 1 criterio maggiore o 2 minori; c) 2 criteri maggiori in assenza di EI (Fig.6)⁵³.

Definite PHACE syndrome		
Hemangioma >5 cm in diameter of the head including scalp PLUS 1 major criteria or 2 minor criteria	Hemangioma of the neck, upper trunk or trunk and proximal upper extremity PLUS 2 major criteria	
Possible PHACE syndrome		
Hemangioma >5 cm in diameter of the head including scalp PLUS 1 minor criteria	Hemangioma of the neck, upper trunk or trunk and proximal upper extremity PLUS 1 major or 2 minor criteria	No hemangioma PLUS 2 major criteria
Organ systems	Major criteria	Minor criteria
Arterial anomalies	Anomaly of major cerebral or cervical arteries	Aneurysm of any of the cerebral arteries
	Dysplasia of the large cerebral arteries	
	Arterial stenosis or occlusion with or without moyamoya collaterals	
	Absence or moderate-severe hypoplasia of the large cerebral and cervical arteries	
	Aberrant origin or course of the large cerebral or cervical arteries except common arch variants such as bovine arch	
	Persistent carotid-vertebrobasilar anastomosis (proatlantal segmental, hypoglossal, otic, and/or trigeminal arteries)	
Structural brain	Posterior fossa brain anomalies	Midline brain anomalies
	Dandy-Walker complex	Malformation of cortical development
	Other hypoplasia/dysplasia of the mid and/or hind brain	
Cardiovascular	Aortic arch anomalies	Ventricular septal defect
	Coarctation of the aorta	Right aortic arch/double aortic arch
	Dysplasia	Systemic venous anomalies
	Aneurysm	
	Aberrant origin of the subclavian artery with or without a vascular ring	
Ocular	Posterior segment abnormalities	Anterior segment abnormalities
	Persistent hyperplastic primary vitreous	
	Persistent fetal vasculature	
	Retinal vascular anomalies	Microphthalmia
	Morning glory disc anomaly	Sclerocornea
	Optic nerve hypoplasia	Coloboma
	Peripapillary staphyloma	Cataracts
Ventral midline	Anomaly of the midline chest and abdomen	Ectopic thyroid hypopituitarism
	Sternal defect	Midline sternal papule/hamartoma
	Sternal pit	
	Sternal cleft	
	Supra-umbilical raphe	

Fig.6: Criteri diagnostici sindrome PHACES, Siegel *et al* (2018).

Come per l'EI isolato, **il propranololo rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento dell'EI associato a sindrome PHACES**. L'utilizzo sicuro del propranololo in questa sindrome dipende dall'attenta valutazione delle anomalie extracutanee associate, e la scelta terapeutica si fonda sulla valutazione multidisciplinare. Ci sono infatti numerose controversie che riguardano l'utilizzo del propranololo nella sindrome PHACES, a causa delle concomitanti patologie arteriose che incrementano il rischio di incidenti cerebrovascolari. In letteratura sono riportati episodi di questo tipo in relazione a malformazioni cerebrovascolari molto severe. La dose ottimale deve essere raggiunta lentamente al fine di ridurre il più possibile cambiamenti improvvisi nella pressione arteriosa. La durata del trattamento dipende dalle caratteristiche intrinseche dell'EI e dalla sua progressione clinica. Il trattamento dovrebbe essere interrotto soltanto quando non si osserva più una ulteriore riduzione della lesione; sarà inoltre necessario seguire il paziente anche dopo la sospensione e, in caso di ricorrenza, riprendere il trattamento⁵⁴.

4.3.Emangioma infantile con componente profonda

Come già evidenziato, la grande maggioranza di EI viene diagnosticato clinicamente e non necessita di indagini strumentali; negli EI profondi, invece, l'utilizzo di indagini quali ecografia con ecocolordoppler e RMN risulta di fondamentale importanza per distinguerli da altri tumori benigni o maligni, nonché dalle malformazioni vascolari, nello specifico quelle venose.

Anche nella storia naturale gli EI con componente profonda presentano delle differenze: spesso appaiono più tardivamente (o la componente profonda dell'EI si rende evidente in una fase più tardiva) e iniziano la loro fase di regressione dopo il primo anno di età, talvolta anche oltre. Dal punto di vista del trattamento, possono andare più frequentemente incontro a rebound alla sospensione del propranololo sistemico (anche tardivamente, oltre i 18-24 mesi di vita), oppure mostrano resistenza alla terapia farmacologica, che pertanto andrà affiancata alla resezione chirurgica.

5. Il nostro studio

5.1. Emangioma infantile segmentale del volto

5.1.1. Materiali e metodi

Abbiamo raccolto i dati relativi ai pazienti con EI segmentale del volto in cura dal 2008 ad oggi presso il servizio di Dermatologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria S.Orsola-Malpighi di Bologna, con l'obiettivo di valutare il grado di risposta alla terapia con propranololo sistemico.

Tutti i pazienti sono stati arruolati dopo una valutazione dermatologica che abbia incluso una documentazione iconografica alla prima visita e una indagine ultrasonografica con color-Doppler, al fine di valutare l'estensione in profondità dell'EI e la sua vascolarizzazione.

Prima di iniziare il trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione cardiologica inclusa elettrocardiografia, misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e valutazione pediatrica con rilevazione della glicemia. La valutazione ultrasonografica, correlata di color-Doppler, è stata eseguita al fine di valutare l'estensione della componente profonda dell'EI, il volume e le dimensioni effettive della lesione.

Alcuni pazienti sono stati inoltre sottoposti a RMN, valutazione otorinolaringoiatrica, talvolta associata a laringoscopia, valutazione oftalmologica, ecocardiografia e valutazione della funzionalità tiroidea.

Il *follow-up*, costituito da visite dermatologiche periodiche con iconografia, è stato eseguito ogni settimana per il primo mese di terapia e successivamente una volta al mese fino alla fine del trattamento, eccezion fatta per quei pazienti che proseguono il trattamento. Tutti gli EI sono stati valutati per colore, volume, consistenza e, al fine di valutare la loro evoluzione e risposta alla terapia, è stata raccolta per ogni visita una documentazione fotografica.

Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione pediatrica una volta a settimana per il primo mese di trattamento, e in seguito una volta al mese.

È stata eseguita una valutazione cardiologica ogni mese e ogni tre mesi è stato eseguito un elettrocardiogramma.

La terapia con propranololo sistemico è stata intrapresa a dosaggio di 1 mg/kg/die, portato progressivamente alla dose di 2 mg/kg/die; in caso di assenza di miglioramento dopo le prime 4

settimane di trattamento, la dose è stata aumentata di 0,5 mg/kg/die a settimana fino a raggiungere la dose di 3 mg/kg/die. Al termine del trattamento, ove la risposta sia stata ritenuta soddisfacente, il propranololo è stato gradualmente ridotto a 1 mg/kg/die a settimana fino alla completa sospensione. La durata complessiva del trattamento è stata variabile, a seconda della rapidità nella risposta e delle caratteristiche cliniche di ogni EI, rispettando comunque le indicazioni delle linee guida di garantire una durata minima della terapia di 6 mesi e/o il raggiungimento dell'anno di età²⁰. In caso di ripresa di crescita dell'EI, obiettivabile clinicamente e mediante indagine ecografica con ecocolordoppler, il trattamento è stato ripreso per un ulteriore ciclo. Nella nostra casistica, la durata media di trattamento, ove terminato, è stata di 17,2 mesi.

5.1.2. Risultati

In totale sono stati arruolati 10 pazienti nello studio, 9 di sesso femminile e 1 di sesso maschile. In 3/10 pazienti è stata diagnosticata la sindrome PHACES nonché coinvolgimento delle prime vie aeree. In particolare:

- 1) In una paziente si associavano area ipocromica con aplasia cutis e difetti di ossificazione a livello sternale, ectasia della arteria carotide interna sinistra e coloboma della papilla ottica sinistra;
- 2) In un'altra paziente si osservava ipoplasia del tratto A1 destro e dell'origine dell'arteria cerebrale posteriore destra;
- 3) Infine, nell'ultima paziente affetta da sindrome PHACES, si riscontravano destroposizione dell'arco aortico con anomalie all'origine dell'arteria succlavia sinistra, anomalie di calibro e decorso delle arterie carotidi interne nel tratto intracranico e anomalie del circolo cerebrale posteriore.

Ad oggi, in otto pazienti il trattamento è stato concluso, mentre proseguono il trattamento due pazienti. Nello specifico:

- 1) Una paziente è al 4° ciclo di terapia con propranololo al dosaggio di 1 mg/kg/die;
- 2) Una paziente è al 3° ciclo di terapia con propranololo al dosaggio di 2 mg/kg/die.

Quattro pazienti hanno richiesto, in associazione o al termine del trattamento con propranololo sistemico, un ulteriore trattamento (steroidi sistemici, timololo topico, laserterapia). In particolare, il trattamento con steroidi sistemici, desametasone al dosaggio di 0,5-1 mg/kg/die, è stato attuato in due pazienti per riscontro di riduzione del lume delle prime vie aeree e stridore laringeo (a causa

della presenza di EI subglottico e peri-tracheale). La laserterapia e il timololo topico sono stati utilizzati per il trattamento delle teleangectasie residue.

In 4 pazienti è stato necessario eseguire più di un ciclo di propranololo sistemico (fino a un massimo di 4 cicli) in quanto alla sospensione del precedente ciclo la lesione è recidivata o si sono verificate complicanze associate alla componente profonda/ulcerazione dell'EI.

Nei nostri pazienti, la ripresa di crescita dell'EI si è verificata mediamente a 9 mesi dalla sospensione della terapia con propranololo (da un minimo di 3 a un massimo di 17 mesi). Le pazienti per cui si è reso necessario eseguire più di un ciclo di propranololo sistemico sono le seguenti:

- 1) Bambina nata a termine da gravidanza singola fisiologica, con EI a livello della regione S3 del volto associata a localizzazione sovra-sternale e della plica faringo-epiglottica sinistra (dopo valutazione otorinolaringoiatrica e laringoscopia), comparso a circa 10 giorni di vita; esclusa sindrome PHACES dopo accertamenti cardiovascolari, oftalmologici, neurologici e neurovascolari. È stato avviato trattamento con propranololo sistemico a 5 settimane di vita inizialmente al dosaggio di 1 mg/kg/die, aumentato dopo una settimana a 2 mg/kg/die, per 19 mesi; dopo 3 mesi dalla sospensione è stata osservata la comparsa di gettoni angiomatici in sede parotidea sinistra e aumento volumetrico della lesione residua per cui è stato ripreso il trattamento con propranololo e proseguito per 6 mesi; dopo 5 mesi dalla sospensione si è osservata una nuova recidiva a livello di labbro inferiore, orecchio destro e regione mandibolare sinistra per cui il trattamento con propranololo è stato ripreso per altri 5 mesi. Alla sospensione definitiva la paziente è stata sottoposta a trattamento con timololo topico 0,25% due applicazioni/die per il trattamento delle teleangectasie residue, per un periodo complessivo di 12 mesi. La paziente è tuttora in follow-up.



Fig.7: EI alla nascita.

- 2) Bambina nata a termine da gravidanza singola, con EI a livello di palpebra superiore e regione frontale destra, regione auricolare destra e labbro inferiore, comparso a circa 20 giorni di vita, in associazione ad area ipocromica con aplasia cutis a livello della regione sternale e coloboma della papilla ottica sinistra. Alla RMN encefalo e angioRM è stata inoltre riscontrata ectasia della arteria carotide interna sinistra; è stata pertanto posta diagnosi di sindrome PHACES. La paziente presentava inoltre localizzazione sottoglottica e peritracheale di EI. Nei primi mesi di vita è stata trattata con desametasone 0,4 mg/kg/die per 4 settimane per presenza di stridore laringeo al fine di ridurre il volume dell'EI delle prime vie aeree; successivamente, all'età di 4 mesi è stato avviato trattamento con propranololo sistemico inizialmente al dosaggio di 1 mg/kg/die, aumentato a 2 mg/kg/die per un periodo complessivo di due anni e 7 mesi. Dopo 12 mesi dalla sospensione si è assistito a una recidiva della lesione per cui è stato ripreso il trattamento con propranololo alla dose di 2 mg/kg/die per 8 mesi. Dopo due mesi, a causa di comparsa di ulcerazione del labbro inferiore, il trattamento è stato nuovamente intrapreso per altri 5 mesi. Dopo 15 mesi è stata osservata una ripresa dell'attività proliferativa, documentata anche dall'aumento di dimensioni della componente profonda all'ultrasonografia, per cui è stato ripreso il trattamento con propranololo sistemico al dosaggio di 1 mg/kg/die che prosegue ancora oggi.



Fig.8: EI alla seconda recidiva.

- 3) Bambina nata a termine da gravidanza normodecorsa; si osservava ad alcuni giorni dalla nascita comparsa di EI a livello del segmento S3 del volto. All'angio-RMN si osservava ipoplasia del tratto A1 destro e dell'origine dell'arteria cerebrale posteriore destra, per cui si poneva diagnosi di sindrome PHACES. Inoltre, alla visita otorinolaringoiatrica si documentava EI intra-parotideo destro e del versante latero-posteriore destro della trachea. La terapia con propranololo sistemico è stata avviata a 2 mesi di vita al dosaggio iniziale di 1 mg/kg/die, aumentato in una settimana a 2 mg/kg/die, per un periodo complessivo di 19 mesi. A seguito del riscontro ultrasonografico dell'aumento volumetrico della componente profonda, dopo 3 mesi dalla sospensione è stato ripreso il trattamento con propranololo e proseguito per altri 6 mesi. A seguito del riscontro di aumento di dimensioni della componente peri-tracheale la paziente è stata sottoposta a trattamento con prednisone al dosaggio di 1 mg/kg/die per 5 settimane con lento *decalage*; dopo 8 mesi, alla laringoscopia di controllo si è osservata una riduzione del 39% del lume laringeo per cui la paziente è stata nuovamente sottoposta a trattamento con propranololo sistemico al dosaggio di 2 mg/kg/die, trattamento che prosegue ancora oggi.



Fig.9: EI alla prima recidiva.

- 4) Bambina nata a termine da gravidanza normodecorsa, che presentava sin dalla nascita EI della regione S3 bilaterale, alla base del collo e labbro inferiore, associato a interessamento della loggia parotidea sinistra. Le indagini mediante laringoscopia hanno escluso coinvolgimento delle prime vie aeree. A 3 settimane di vita è stato intrapreso trattamento con propranololo sistemico al dosaggio iniziale di 1 mg/kg/die, aumentato in una settimana a 2 mg/kg/die, per un periodo complessivo di 12 mesi, con remissione clinica e strumentale.

Dopo 5 mesi, in seguito di comparsa di tumefazione a livello della loggia parotidea sinistra, con documentata vascolarizzazione all'esame ultrasonografico con color Doppler, il trattamento con propranololo sistemico è stato ripreso per la durata di ulteriori 12 mesi. Dopo altri 5 mesi si è osservata una ulteriore recidiva a livello della loggia parotidea, per cui veniva proposto presso altra sede intervento chirurgico o di scleroembolizzazione. La paziente è stata persa al *follow up*.



Fig. 10: Localizzazione dell'EI alla nascita.

La seguente tabella riassume le caratteristiche della popolazione in esame. I pazienti evidenziati in rosso sono tuttora in terapia con propranololo sistemico.

Paziente	Sesso	Tipo EI	Comparsa	Sede	Inizio tp	Durata max tp per ciclo (mesi)	Numero cicli di tp	PHACES
C.A.	Femminile	misto	nascita	S3 subglottico	1 mese	17	1	SI
C.C.	Femminile	misto	10 giorni	S3, sovrasternale	1 mese	19	3	NO

				piega inguinale				
C.M.	Femminile	misto	nascita	S3 cavo orale perilaringeo	1 mese	19	1	NO
G.A.	Femminile	misto	nascita	S3	2 mesi	15	1	NO
L.G.	Femminile	misto	nascita	S3 bilaterale + mucosa cavo orale	3 mesi	7 (sospeso)	1	NO
M.A.	Femminile	misto, reticolato	20 giorni	S1, S3 peritracheale subglottico	4 mesi	In corso	4	SI
M.C.	Femminile	misto, reticolato	10 giorni	S3 intraparotideo peritracheale	2 mesi	In corso	3	SI
S.C.	Femminile	misto, reticolato	10 giorni	S3	1 mese	18	1	NO
S.L.	Femminile	misto	nascita	S3 + intraparotideo	1 mese	12	2 (recidiva dopo i 2 cicli)	NO
D.C.A.	Maschile	misto	nascita	S3 + intraparotideo	6 mesi (età corretta 5 mesi)	23	1	NO

5.2.Emangioma infantile con componente profonda

5.2.1. Materiali e metodi

Abbiamo visionato la nostra casistica dal 2014 ad oggi dei pazienti affetti da EI misti o profondi trattati con propranololo sistemico presso il servizio di Dermatologia Pediatrica dell'IRCCS S.Orsola-Malpighi di Bologna, al fine di valutarne il comportamento clinico e l'eventuale persistenza in fase proliferativa.

La presenza di una componente profonda è stata documentata mediante esecuzione di ecografia con ecocolordoppler al basale e alle visite di controllo, a cadenza circa trimestrale, per valutare eventuali cambiamenti del grado di vascolarizzazione.

Prima di iniziare il trattamento con propranololo sistemico, tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione cardiologica inclusa elettrocardiografia, misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e rilevazione della glicemia.

Il follow-up dermatologico comprensivo di acquisizione di iconografia è stato eseguito a cadenza trimestrale fino alla fine del trattamento e successivamente al termine del trattamento. Tutti gli EI sono stati valutati per colore, volume, consistenza.

La terapia con propranololo sistemico è stata intrapresa al dosaggio di 1 mg/kg/die, fino a raggiungere il dosaggio terapeutico di 2 mg/kg/die. La sospensione del farmaco è avvenuta senza décalage. La durata complessiva del trattamento è stata variabile, a seconda della risposta al trattamento, rispettando comunque le indicazioni delle linee guida di garantire una durata minima della terapia di 6 mesi e/o il raggiungimento dell'anno di età²⁰. In caso di ripresa di crescita alla sospensione del farmaco, il trattamento è stato ripreso per un ulteriore ciclo. La durata media di trattamento è stata di 10,3 mesi.

5.2.2 Risultati

Dalla nostra casistica è emerso che 6 pazienti, tutte di sesso femminile, presentavano un EI focale misto o profondo con fase di proliferazione più prolungata rispetto alla media (abbiamo considerato "prolungata" una proliferazione oltre i 9 mesi di vita, indicata nei principali lavori in letteratura come età media di arresto della proliferazione⁵⁴). Tale persistenza in fase proliferativa era avvalorata dalle indagini ultrasonografiche con ecocolordoppler che mostravano ipoecogenicità ed evidente segnale vascolare ben oltre i tempi classici di proliferazione (all'età di 3 anni per la paziente numero 1 e per la paziente numero 4, all'età di 4 anni per la paziente numero 6, all'età di 6

anni per la paziente numero 3). In due pazienti è stato eseguito un approfondimento diagnostico mediante biopsia cutanea con esame istologico per confermare la natura di EI.

Nella gran parte delle pazienti la sede corporea interessata era quella dorsale. In tutti i casi, comunque, non vi era coinvolgimento del volto. Quattro pazienti hanno richiesto più di un ciclo di propranololo sistemico in quanto alla sospensione è stata osservata una ripresa di crescita; nello specifico queste pazienti hanno richiesto tre cicli di propranololo ciascuna.

Una paziente è attualmente ancora in terapia (al suo terzo ciclo di propranololo). Una paziente è stata sottoposta a correzione chirurgica, mentre un'altra paziente è stata inviata alla chirurgia pediatrica per programmarla. Complessivamente in tutte le pazienti esaminate non è stata raggiunta una soddisfacente risposta terapeutica, come dimostrato dalla persistenza di intensa vascolarizzazione all'esame ecografico; tuttavia, la localizzazione in una sede corporea non impattante sul piano estetico ha giustificato il mancato ricorso a una correzione chirurgica precoce.

Nella seguente tabella in dettaglio le caratteristiche della popolazione esaminata. Evidenziata in rosso la paziente che prosegue tuttora il trattamento.

Paziente	Tipo di EI	Comparsa	Sede	Inizio tp	Durata max tp per ciclo (mesi)	Numero cicli di tp	Biopsia (età)
G.I.	Focale misto	4 mesi	Dorso	4 mesi	9	3	No
C.C.C.	Multifocali misti	1 mese	Cuoio capelluto, scapolare sn, palpebra inf dx	2 mesi	11	1	No
M.S.	Focale misto	2 mesi	Cervicale posteriore	11 mesi	10	3	Si (12 mesi)
P.D.	Focale profondo	4 mesi	Gluteo sn	4 mesi	10	3	No
F.C.	Focale profondo	4 mesi	Sottoscapolare sn	4 mesi	11	1	Si (35 mesi)

V.L.	Focale misto	3 mesi	Mammario sn	3 mesi	11	3 (in corso)	No
------	-----------------	--------	-------------	--------	----	-----------------	----

Abbiamo quindi svolto una indagine immunoistochimica sui campioni biotici a nostra disposizione, con il supporto dell'Anatomia Patologica dell'IRCCS S.Orsola – Malpighi, al fine di individuare degli aspetti che, unitamente al comportamento clinico e al riscontro ecografico, potessero confermare la persistenza di tali EI in fase proliferativa.

Le indagini immunoistochimiche si sono indirizzate sulla ricerca di:

- *Markers* CD133, SOX2 e OCT4: caratteristici delle cellule staminali e pluripotenti di natura ematopoietica da cui originerebbero le cellule endoteliali nella fase di proliferazione attiva dell'EI;
- *Marker* CD117: caratteristico dei mastociti, la cui concentrazione tende ad aumentare in maniera significativa nella fase di involuzione precoce, ma secondo alcuni studi in letteratura potrebbe essere aumentata anche nella fase proliferativa⁵⁵.

I campioni esaminati sono stati prelevati rispettivamente a 12 e 35 mesi di vita, età in cui ci aspettiamo che l'EI sia nella fase di regressione.

I risultati emersi dalle indagini immunoistochimiche hanno evidenziato che:

- la presenza dei *markers* CD133, SOX2 e OCT4 è quasi del tutto irrilevabile: da ciò deriva che nei campioni esaminati le cellule staminali sono pressoché assenti (Fig.11).
- il *marker* CD117 è occasionalmente rappresentato in entrambi i campioni esaminati (Fig.12).

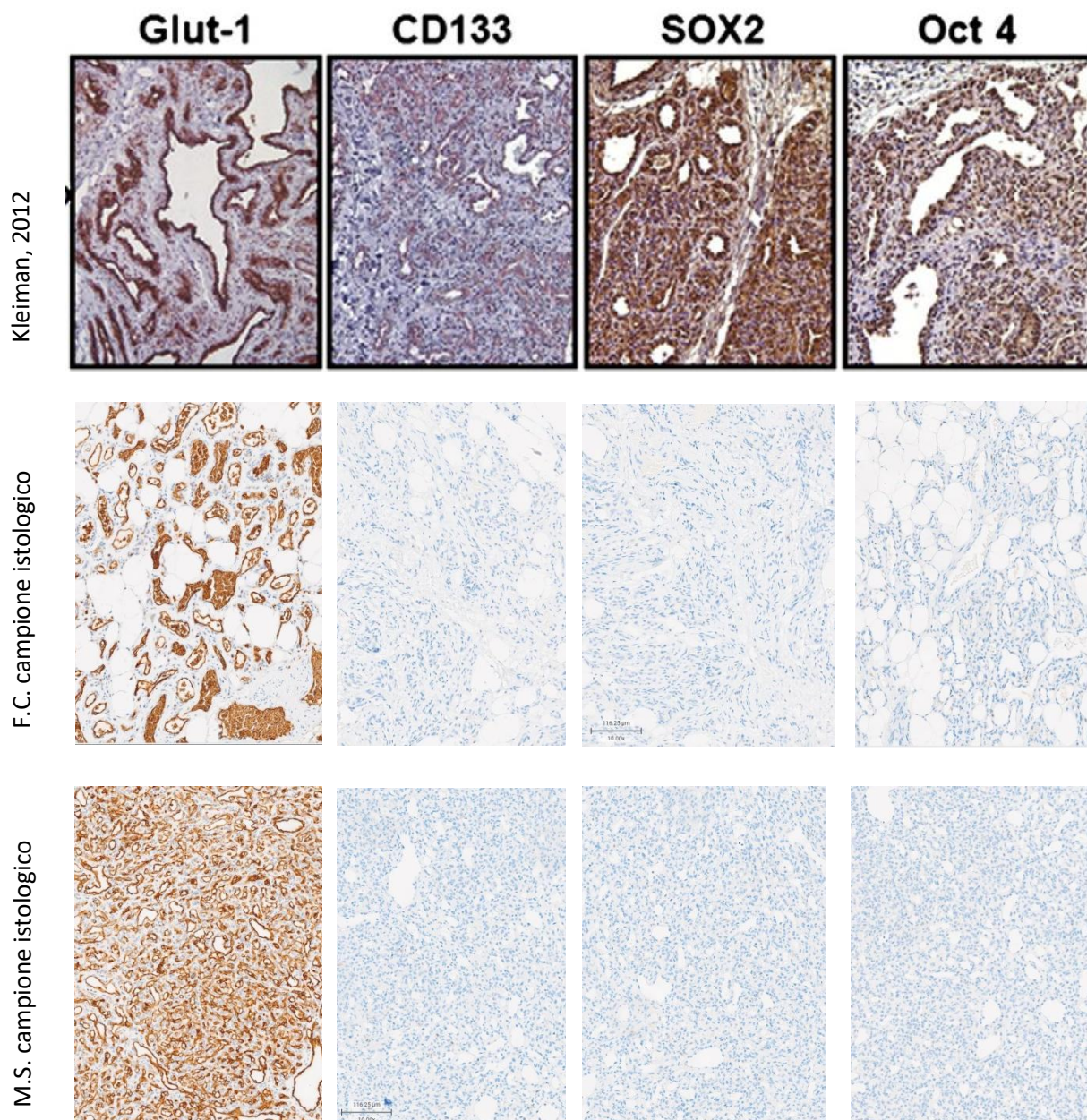
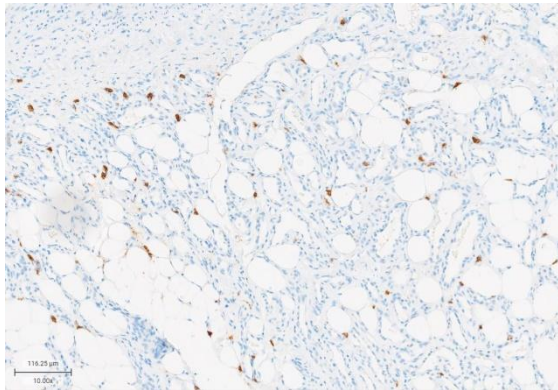
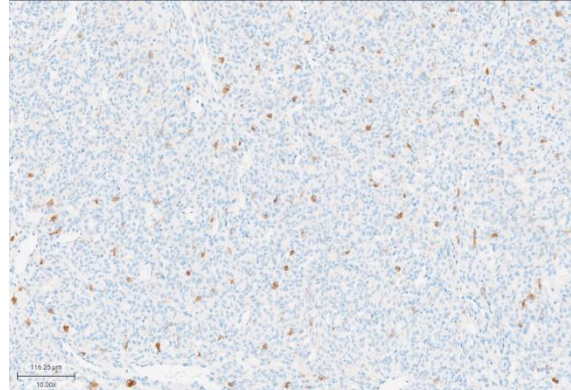


Fig. 11: I campioni esaminati presentano una positività al *marker* Glut-1, caratteristico degli EI. I *markers* CD133, SOX2 e OCT4, invece, risultano assenti nei campioni esaminati. Come confronto, sono state utilizzate le immagini del lavoro di Kleiman *et al.*⁴.



F.C. campione istologico



M.S. campione istologico

Fig.12: marker CD117, identificativo dei mastociti, occasionalmente presente nei campioni esaminati.

6. Discussione

Classicamente l'EI è stato considerato un tumore caratterizzato dalla proliferazione di cellule endoteliali immature. Tuttavia, gli studi più recenti evidenziano come l'EI sia composto da varie popolazioni cellulari che svolgono uno specifico ruolo nelle fasi di proliferazione e regressione³. Questi sottotipi cellulari sono composti da cellule endoteliali, cellule staminali multipotenti di origine ematopoietica, periciti, fibroblasti e cellule del sistema immunitario; nella fase di regressione, a queste popolazioni si aggiungerebbero gli adipociti⁵⁷.

Le cellule endoteliali costituiscono la componente più importante soprattutto nella fase proliferativa: la loro migrazione e proliferazione sarebbe sostenuta da numerosi fattori pro-angiogenici quali il recettore di tipo 2 di VEGF, la angiopoietina di tipo II e il fattore inducibile di ipossia (HIF-1 α), i quali stimolano le cellule endoteliali a formare una rete di microvasi. **L'ipossia rappresenta uno dei più potenti stimolatori di vasculogenesi**, favorendo il rilascio di VEGF e altri fattori di crescita da parte delle cellule tumorali che inducono ulteriore vasculogenesi e angiogenesi. Altri fattori interverrebbero nella soppressione della apoptosi (Bcl-2) o nella proliferazione cellulare (via JAK/STAT): elevati livelli delle forme fosforilate di STAT1, STAT3 e

STAT5 sono stati riscontrati nelle cellule endoteliali e interstiziali degli EI in fase proliferativa, con ridotta espressione nella fase involutiva⁵⁸.

Le cellule staminali di natura ematopoietica esprimono il marcatore di membrana embrionale CD133 e a partire da questa popolazione cellulare deriverebbero sia le cellule endoteliali e i periciti della fase proliferativa che gli adipociti della fase involutiva. Secondo alcuni studi, tali cellule avrebbero origine dalla embolizzazione di cellule placentari: il recettore GLUT-1, principale *marker* di EI, è espresso anche nei microvilli del sincizio-trofoblasto della placenta, così come molti altri *markers* placentari sono espressi dalle cellule staminali pluripotenti dell'EI³.

Durante la fase involutiva, verrebbero espressi *pathways* anti-angiogenici come l'inibitore tissutale di metalloproteinasi (TIMP) e alcuni sottotipi di Notch, i quali promuoverebbero la proliferazione di fibroblasti e la produzione di collagene; verrebbe promossa l'adipogenesi, mediante l'attività di PPAR- γ . Nella fase di involuzione, inoltre, aumenterebbero i livelli di mastociti, che intervengono nei processi di apoptosi e di incremento di tessuto fibroadiposo; secondo altre opinioni, tuttavia, anche nella fase proliferativa vi sarebbe un incremento di mastociti in quanto molti dei loro mediatori hanno riconosciuti effetti proangiogenici^{4,55}.

Sembra quindi che i meccanismi molecolari nelle fasi proliferativa e involutiva, per quanto non ancora interamente noti, siano tuttavia ben differenziati, ma non è ancora stato chiarito cosa causerebbe lo *switch* dalla condizione di proliferazione a quella di involuzione.

In più, dallo studio della nostra casistica emerge che alcuni EI, dopo un tempo variabile dal termine della terapia con propranololo sistemico, possono andare incontro a una ripresa dell'attività proliferativa, per cui si rende necessaria la ripresa della terapia con propranololo anche molto oltre i tempi classici di proliferazione, o ancora di una terapia in cronico. **Tali modificazioni fanno ipotizzare che l'EI possa persistere in fase attiva e non andare incontro a involuzione.**

Abbiamo pertanto esaminato quali possano essere le caratteristiche predittive del rischio di recidiva e quali sono gli aspetti clinici che possano far sospettare la presenza di un EI in fase proliferativa prolungata/persistente.

Sin dalla scoperta dell'efficacia del propranololo sistemico come terapia per gli EI si è osservato che un sottogruppo di pazienti con EI presentava una risposta incompleta al farmaco, entrava molto tardivamente in fase involutiva o, ancora più raramente, la fase proliferativa tendeva a conservarsi anche molto oltre i tempi classicamente indicati nella storia naturale dell'EI. Abbiamo pertanto revisionato la letteratura relativa agli EI che presentavano una proliferazione tardiva o persistente.

Il primo lavoro presente in letteratura risale all'epoca pre-propranololo; veniva comunque illustrata la presenza di un gruppo di EI caratterizzati da una fase di proliferazione estesa oltre i 17 mesi di età, in contrasto con la media di 6-9 mesi di età presente in letteratura. Tale comportamento si riscontrava esclusivamente in EI a distribuzione segmentale, e tra questi il segmento S3 del volto era la regione più rappresentata⁵⁶. La componente dell'EI che risultava presentare una proliferazione tardiva era quella profonda con coinvolgimento della parotide.

I lavori successivi evidenziavano come un trattamento con propranololo sistemico eccessivamente breve (sospeso entro i 9 mesi di età o della durata complessiva inferiore a 6 mesi) incrementasse considerevolmente il rischio di recidiva⁵⁹⁻⁶¹, pertanto i lavori suggerivano di estendere il trattamento almeno a 10 mesi di durata complessiva.

La gran parte degli studi, comunque, è concorde nell'affermare un aumentato rischio di *rebound* negli EI che presentano **distribuzione segmentale** (in particolare nel **distretto testa-collo** e nel **segmento S3 del volto**) e una **componente profonda**. Il tasso di recidiva in queste categorie, sulla base degli studi condotti, si attesterebbe tra il 6 e il 25%. La causa risiede nel fatto che gli EI a disposizione segmentale e con componente profonda presentano una **fase proliferativa prolungata, e tendenza alla crescita progressiva fino ai 15 mesi**, oltre al fatto che dimensioni più estese determinano un **maggiore rischio di ipossia con conseguente stimolo alla neoangiogenesi**. Il sesso femminile sembra essere più predisposto, probabilmente per il maggiore rischio di presentare EI di aspetto segmentale⁶⁰.

Nei lavori di Shehata *et al.* e di Shah *et al.* si ipotizza che il propranololo sia in grado di alterare la storia naturale dell'EI (infatti anche EI che non presentano caratteri classicamente di aumentato rischio di *rebound* vanno incontro a una ripresa di crescita alla sospensione del farmaco), in quanto la sospensione del propranololo favorirebbe il ritorno alla proliferazione delle cellule staminali che costituiscono il tumore^{60,62}.

Uno studio multicentrico del 2019 ha unito le casistiche pubblicate in precedenza che mostravano un *rebound* oltre i 36 mesi di età, con i pazienti provenienti dal loro studio: viene confermata la maggiore predisposizione alla crescita tardiva negli EI a distribuzione segmentale del volto (in particolare il segmento S3), con componente profonda e coinvolgimento di parotide, punta del naso, labbro, palpebre. Inoltre, in più della metà dei casi l'EI segmentale era associato a sindrome PHACES⁶³.

Faith *et al.* hanno infine evidenziato l'ulcerazione come complicanza nei pazienti che presentano una proliferazione tardiva; anche in questo lavoro i casi esaminati erano tre EI a distribuzione segmentale con sindrome PHACES associata⁶⁴.

Nella seguente tabella sono riportati i casi presenti in letteratura di EI caratterizzati da una fase proliferativa persistente^{56,59-67}:

	EI <i>rebound</i>	Età massima al <i>rebound</i> (mesi)	Sesso	Sede	Distribuzione	Tipo	Altre sedi
Brandling-Bennet A et al. (2008)	23	>17.3	F 78%	Testa-collo	Segmentale Indeterminato (11 S3)	Profondo misto	G. parotide 39% Vie aeree 13%
Bagazgoitia L et al. (2011)	5 su 26 (19%)	16	F	Testa-collo 4 su 5	Segmentale 40% (1 S3)	Profondo misto	/
Shehata N et al. (2013)	13 su 212 (6%)	20,7	F>M	Testa-collo	12 Focali 1 Segmentale	Profondo misto	/
Ahogo CK et al. (2013)	40 su 158 (25%)	>8	F 82%	Testa-collo 85%	Segmentale 35%	Profondo misto	/
Phillips RJ et al. (2017)	20	>24 1 caso > 7aa	F	Testa-collo	Segmentale	Misto	/
Shah SD et al. (2016)	231 su 912 (25,3%)	17,1	F	Testa-collo 83,9%	Segmentale	Profondo misto	/
O'Brien KF et al. (2019)	59 (6 Phillips et al, 10 Shah et al)	>36	F	Testa-collo 93%	Segmentale 38% (S3 74%)	Profondo misto	PHACES 53% Punta del naso, labbro, palpebre
<u>Faith EF et al. (2020)</u>	<u>3</u>	<u>15m, 5y,</u> <u>mai</u> <u>stoppato</u>	F	Testa-collo	Segmentale S3	misto	PHACES 100%, subglottico e labbro

<u>Frongia et al. (2021)</u>	35 su 198 (18%)	11,6 ±2,8	F 29 su 35	Volto 77%	Segmentale 1 su 35	Componente profonda 27 su 35	
<u>Pam et al. (2021)</u>	24 su 206 (11,7%)	17,3		Arti (analisi univariata)	Sedi multiple (analisi univariata)		
Nostra casistica	7	>24 >47	F	Testa-collo Dorso, Cervicale posteriore, mammario sn, gluteo sn	Segmentale S3 Focale e multifocale	Profondo, misto	PHACES Vie aeree superiori Parotide

È ormai accertato che la recidiva non sia un fenomeno insolito nel caso in cui la terapia con propranololo sia stata condotta per un breve lasso di tempo (durata totale inferiore a 6 mesi o interruzione prima di arrivare ai 12 mesi di età), **o nel caso in cui venga sospesa quando l’EI è ancora nel pieno della fase proliferativa** (come si può evincere dai dati ultrasonografici corredati di ecocolordoppler)⁶⁰.

Nella nostra casistica abbiamo riscontrato alcuni aspetti in linea con i dati presenti in letteratura. Nello specifico, alcuni dei nostri pazienti condividevano le seguenti caratteristiche con quelli descritti nei lavori precedenti:

- **Sesso femminile nella quasi totalità di casi;**
- **Distribuzione segmentale dell’EI (in particolare segmento S3 del volto), associato a coinvolgimento delle prime vie respiratorie;**
- **Presenza di componente profonda (EI di tipo misto);**
- **Associazione con sindrome PHACES.**

Tuttavia, dai nostri dati emerge la **localizzazione profonda del dorso** come ulteriore fattore di rischio per proliferazione tardiva, dato che non era stato precedentemente evidenziato in letteratura. La peculiarità del nostro studio risiede nel fatto che, su 15 pazienti che hanno mostrato una proliferazione tardiva e richiesto più cicli di propranololo sistemico, 3 sono tuttora in terapia, alle età di 4, 13 e 17 anni. Prima di questo lavoro, solo in altri due lavori era stata evidenziata la presenza di EI in fase proliferativa persistente che aveva richiesto una terapia in continuo oltre gli 8 anni di età^{63,64}.

Dai dati in letteratura emergerebbe che **il propranololo sia in grado di modificare la storia naturale dell'EI**, bloccando la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali staminali attraverso l'apoptosi (seppure incompleta) o inibendo gli effetti pro-angiogenici di VEGF⁶⁸. Alla sospensione del farmaco, almeno in alcuni casi e per ragioni a tutt'oggi non note, questi effetti verrebbero meno e l'EI tornerebbe a proliferare.

Gli EI in fase proliferativa sono caratterizzati da **un'aumentata capacità angiogenica modulata dal pathway di segnali orchestrati da VEGF**, mentre gli EI in fase involutiva mostrano una risposta infiammatoria più accentuata e la *down-regulation* dei fattori proangiogenici⁶⁸. È verosimile, pertanto, che in questa particolare tipologia di EI vi sia uno stimolo più prolungato all'angiogenesi; ciò potrebbe derivare da:

- **Iper-espressione di recettori per VEGF (VEGF-R) da parte dei tessuti proliferanti del tumore;**
- **Over-produzione di VEGF, da parte delle cellule endoteliali del tumore.**

Un altro meccanismo che potrebbe spiegare la ripresa di crescita dell'EI a distanza di tempo si correla al **ruolo delle cellule staminali**. Abbiamo già visto come le cellule staminali costituiscano una popolazione cellulare da cui deriverebbero le cellule endoteliali e i periciti, attivi nella fase di proliferazione, e gli adipociti nella fase di involuzione⁵⁷; attualmente si ritiene che il propranololo impedisca la differenziazione delle cellule staminali in cellule endoteliali o periciti e favorisca la differenziazione in adipociti⁶⁷.

Di conseguenza, negli EI in fase proliferativa prolungata/persistente, abbiamo ipotizzato che la sospensione del propranololo possa favorire una ripresa tardiva di crescita a causa della presenza di un *pool* di cellule staminali che sono state bloccate nella loro differenziazione dal propranololo stesso e che riprenderebbero a proliferare nel momento in cui venga meno l'effetto inibitore del propranololo⁶⁰.

Tuttavia, **le indagini immunoistochimiche condotte sui materiali biotici a nostra disposizione non appaiono suggestive della presenza di una quota di cellule staminali, nonostante gli EI in esame mostrino un comportamento clinico di proliferazione e non conversione alla fase involutiva.**

Tali risultati andranno ulteriormente integrati con lo studio di ulteriori *markers* di proliferazione al fine di individuare il profilo immunoistochimico completo di questa speciale sottopopolazione di EI.

Lo sforzo volto alla comprensione dei fattori di rischio e dei meccanismi che sottendono alla crescita tardiva degli EI potrebbe in futuro aiutare nelle decisioni relative alle strategie terapeutiche da intraprendere. Sarebbe necessario individualizzare la terapia in base alle indicazioni, alla risposta attesa e ai fattori di rischio di *rebound*. Probabilmente una personalizzazione della dose, o la combinazione con altre terapie, potrebbe minimizzare tale rischio. Saranno pertanto necessarie ulteriori indagini a conferma delle ipotesi citate.

7. Bibliografia

- 1) ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2025 International Society for the Study of Vascular Anomalies.
- 2) Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dec;85(6):1379-1392.
- 3) Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg*. 2014;1:38.
- 4) Kleiman A, Keats EC, Chan NG, Khan ZA. Evolution of hemangioma endothelium. *Exp Mol Pathol*. 2012; 93:264–272.
- 5) Walter JW, North PE, Waner M, Mizeracki A, Blei F, Walker JW, Reinisch JF, Marchuk DA. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Mar;33(3):295-303.
- 6) Zhang GY, Yi CG, Li X, Liang ZQ, Wang RX, Liu DE, Zhang LM, Meng CY, Guo SZ. Proliferation hemangiomas formation through dual mechanism of vascular endothelial growth factor mediated endothelial progenitor cells proliferation and mobilization through matrix metalloproteinases 9. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):815-8.
- 7) Weitz NA, Bayer ML, 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.
- 8) Xia HF, Zhu JY, Wang JN, et al. Association of ATF4 expression with tissue hypoxia and M2 macrophage infiltration in infantile hemangioma. *J Histochem Cytochem*. 2017;65(5):285-294.
- 9) Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2001 Feb 1;61(3):253–70.
- 10) Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006460.
- 11) Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (12): 2664–70 .
- 12) Zhong S, Yang G, Xia C et al. Expression of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitor in haemangioma. *J Huazhong UnivSci Technolog Med Sci* 2009; 29 (5): 614–9 .
- 13) Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP et al. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93 (6): 2357–64 .
- 14) Frischer JS, Huang J, Serur A et al. Biomolec level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients. *Plastic and Reconstructive*

- 2005; 116 (1): 200–4 .
- 15) Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010; 141 (1): 52–67.
 - 16) Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME , Reiner A et al. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res* 1998; 55 (1): 29–42.
 - 17) Marler JJ, Fishman SJ, Kilroy SM et al. Increased expression of urinary matrix metalloproteinases parallels the extent and activity of vascular anomalies. *Pediatrics* 2005; 116): 38–45 .
 - 18) Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012; 130(2):e314-e320
 - 19) Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):20-30.
 - 20) Stillo F, Mattassi R, Diociaiuti A, Neri I, Baraldini V, Dalmonte P, Amato B, Ametrano O, Amico G, Bianchini G, Campisi C, Cattaneo E, Causin F, Cavalli R, Colletti G, Corbeddu M, Coppo P, DE Fiores A, DI Giuseppe P, El Hachem M, Esposito F, Fulcheri E, Gandolfo C, Grussu F, Guglielmo A, Leuzzi M, Manunza F, Moneghini L, Monzani N, Nicodemi E, Occella C, Orso M, Pagella F, Paolantonio G, Pasetti F, Rollo M, Ruggiero F, Santecchia L, Spaccini L, Taurino M, Vaghi M, Vercellio G, Zama M, Zocca A, Aguglia M, Castronovo EL, DE Lorenzi E, Fontana E, Gusson E, Lanza J, Lizzio R, Mancardi MM, Rosina E. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *Int Angiol*. 2022 Apr;41(2 Suppl 1):1-130.
 - 21) Frieden, IJ, Reese V, Cohen D (1996). PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Archives of Dermatology*, 132 (3), 307–311.
 - 22) Ji Y, Chen S, Yang K, et al. Screening for infantile hepatic hemangioma in patients with cutaneous infantile hemangioma: a multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(5):1378-1384.
 - 23) Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*. 2000;343(3):185-189.
 - 24) Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, Frieden IJ. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol*. 2010 Nov;146(11):1235-9.

- 25) Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, El Hachem M, van der Vleuten C, Roessler J, Troilius Rubin A. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics*. 2020 Apr;145(4):e20191628.
- 26) Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-2651.
- 27) Labrèze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Dec;135(12):860-2.
- 28) Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. *World J Pediatr*. 2019 Dec;15(6):546-558.
- 29) Leaute-Labreze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, et al. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Pediatrics*. 2016;138(4).
- 30) Cavalli R, Buffon RB, De Souza M et al. Tumorlysis syndrome after propranolol therapy in ulcerative infantile hemangioma: rare complication or incidental finding? *Dermatology* 2012;224(2):106-109.
- 31) Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera AL, Wong LF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dec;85(6):1395-1404.
- 32) Krowchuk, D. P. et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 143, (2019).
- 33) Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):128-40.
- 34) Biesbroeck L, Brandling-Bennett HA. Propranolol for infantile haemangiomas: review of report of a consensus conference. *ArchDisChild EducPract Ed*. 2014 Jun;99(3):95-7.
- 35) Aly MM, Hamza AF, Abdel Kader HM, Saafan HA, Ghazy MS, Ragab IA. Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma. *Eur J Pediatr*. 2015;174(11):1503-1509.
- 36) Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol*. 2010 Feb;128(2):255-6.

- 37) Chakkittakandyil A, Phillips R, Frieden IJ et al. Timolol maleate 0,5% or 0,1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol* 2012;29(1):28- 31.
- 38) Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA et al. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2012;28(2):103-106.
- 39) Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC et al. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0,5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatology* 2011;223(4):330-334.
- 40) Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2012;29(2):154-159.
- 41) McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in “cautiously optimistic”. *Pediatr Dermatol* 2012; 29 (1):127-130.
- 42) Dalla Costa R, Prindaville B, Wiss K. Doing the math: A simple approach to topical timolol dosing for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar;35(2):276-277.
- 43) Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016 Mar; 48 (3):221-33.
- 44) Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action . *Br J Dermatol* 2010; 163 (2): 269–74.
- 45) 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.
- 46) Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution. *J Pediatr* 1997; 131: 643–646.
- 47) Piram M, Hadj-Rabia S, Boccara O, Couloigner V, Hamel-Teillac D, Bodemer C. Beard infantile hemangioma and subglottic involvement: are median pattern and telangiectatic aspect the clue? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2056-2059.
- 48) O-Lee TJ, Messner A. Subglottichemangioma. *OtolaryngolClin North Am*. 2008 Oct;41(5):903-11.
- 49) Elluru RG, Friess MR, Richter GT, Grimmer JF, Darrow DH, Shin JJ, Perkins JA. Multicenter Evaluation of the Effectiveness of Systemic Propranolol in the Treatment of Airway Hemangiomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Sep;153(3):452-60.

- 50) Frieden, IJ, Reese V, Cohen D (1996). PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Archives of Dermatology*, 132 (3), 307–311.
- 51) Czechowicz JA, Benjamin T, Bly RA, Ganti SN, Balkin DM, Perkins JA, Frieden IJ, Rosbe KW. Airway Hemangiomas in PHACE Syndrome: A Multicenter Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jul;165(1):182-186.
- 52) Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, Adams D, Siegel D, Hall K, Powell J, Frieden I, Drolet B; PHACE Syndrome Research Conference. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):1447-56.
- 53) Siegel DH. PHACE syndrome: Infantile hemangiomas associated with multiple congenital anomalies: Clues to the cause. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Dec;178(4):407-413.
- 54) Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome-clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatr*. 2016 Feb;105(2):145-53.
- 55) Sun ZJ, Zhao YF, Zhao JH. Mast cells in hemangioma: a double-edged sword. *Med Hypotheses*. 2007;68(4):805-7.
- 56) Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, Lucky AW, Adams DM, Cordisco MR, Frieden IJ. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol*. 2008 Dec;144(12):1632-7.
- 57) Mitra R, Fitzsimons HL, Hale T, Tan ST, Gray C, White MPJ. Recent advances in understanding the molecular basis of infantile haemangioma development. *Br J Dermatol*. 2024 Oct 17;191(5):661-669.
- 58) Sulzberger L, Tan EMS, Davis PF, Brasch HD, Tan ST, Itinteang T. Phosphorylated Forms of STAT1, STAT3 and STAT5 Are Expressed in Proliferating but Not Involved Infantile Hemangioma. *Front Surg*. 2018 Apr 19;5:31.
- 59) Bagazgoitia L., Hernández-Martín Á., Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):658-662.
- 60) Shah SD, Baselga E, McCuaig C, et al. Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics*. 2016;137.
- 61) Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1252–1256.

- 62) Shehata N, Powell J, Dubois J, Hatami A, Rousseau E, Ondrejchak S, McCuaig C. Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2013 Sep-Oct;30(5):587-91.
- 63) O'Brien KF, Shah SD, Pope E, Phillips RJ, Blei F, Baselga E, Garzon MC, McCuaig C, Haggstrom AN, Hoeger PH, Treat JR, Perman MJ, Bellet JS, Cubiró X, Poole J, Frieden IJ. Late growth of infantile hemangiomas in children >3 years of age: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):493-499.
- 64) Fernandez Faith E, Cordisco M. Unrelenting facial segmental hemangiomas: A case series of late growth and recurrent ulcerations. *Pediatr Dermatol*. 2020 Sep;37(5):884-889. doi: 10.1111/pde.14253. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32639025.
- 65) Phillips RJ, Crock CM, Penington AJ, Bekhor PS. Prolonged tumour growth after treatment of infantile haemangioma with propranolol. *Med J Aust*. 2017 Feb 20;206(3):131.
- 66) Frongia G, Byeon JO, Mehrabi A, Günther P. Recurrence rate of infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):585-590.
- 67) Pam N, Kridin K, Khamaysi Z. Propranolol for infantile hemangioma: Evaluating efficacy and predictors of response and rebound growth. *Dermatol Ther*. 2021 May;34(3):e14936.
- 68) Stiles J, Amaya C, Pham R et al. Propranolol treatment of infantile hemangioma endothelial cells: A molecular analysis . *ExpTher Med* 2012 ; 4 (4): 594–604.
- 69) Tan ST, Wallis RA, He Y, Davis PF. Mast cells and hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Mar;113(3):999-1011.