

# Gli emangiomi infantili

## Che cosa sta cambiando per identificarli nelle loro varie tipologie e per provvedere alla cura migliore

GIANNI VERCELLIO, LETIZIA CIPO LAT, VITTORIA BARALDINI, FRANCESCA CIGOGNETTI, ELENA BIANCHINI\*, MICHELE COLETTI  
Unità Operativa di Chirurgia Vascolare - Centro Angiomi e Malformazioni Vascolari, \*Servizio di Radiodiagnostica,  
Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

*Gli emangiomi costituiscono una patologia comune che tutti crediamo di conoscere. Leggendo questo contributo si conoscono un po' meglio.*

Il termine di "angioma" continua a essere fonte di ambiguità e confusione. È ancora frequente infatti l'impropria etichettatura di molti difetti vascolari congeniti (comprese le cosiddette voglie) con il termine di "angioma" anziché con quello corretto di "malformazione vascolare". La differenza fra le due categorie, angiomi e malformazioni vascolari, è sostanziale ed è stata definitivamente chiarita sul piano biologico, nell'ormai lontano 1982, in una pubblicazione davvero fondamentale di Mulliken e Glowaki<sup>1</sup>.

Gli angiomi (o emangiomi) sono caratterizzati da un'aberrante proliferazione endoteliale e vanno incontro di regola, a differenza delle malformazioni, a una involuzione naturale (*Figura 1A*). Le malformazioni vascolari, che sono riconoscibili già alla nascita, crescono in modo proporzionale alla crescita corporea (*Figura 1B*); in alcuni casi la loro definitiva attivazione è modulata da eventi traumatici e/o ormonali (pubertà e gravidanza). Le malformazioni possono essere distinte a seconda delle loro caratteristiche tissutali in capillari, linfatiche, venose (semplici o combinate) e infine artero-venose secondo una classificazione semplificata, accettata ormai in campo internazionale dal 1996 (*Tabella I*).

### HAEMANGIOMAS IN INFANCY

(*Medico e Bambino* 2005;24:21-29)

#### Key words

Haemangiomas, Vascular malformations

#### Summary

Over the last 20 years our knowledge of the peculiar characteristics of vascular malformations and hemangiomas, both from a biological and histological point of view, has significantly improved. The paper summarizes the most recent advances, drawing from the last meeting of the International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA), and presents the Authors' own experience on the topic of infantile hemangiomas. For the majority of infantile hemangiomas, given their natural tendency towards spontaneous involution, no treatment is required. However, the recent identification of more aggressive forms makes it necessary an early diagnosis to identify the most appropriate "timing" and type of treatment.

#### Frequenza

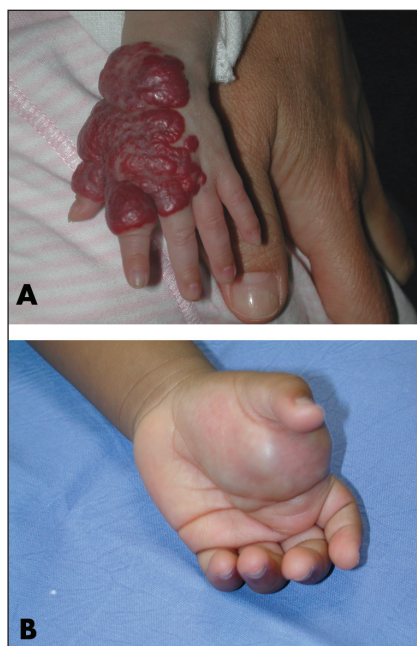
Gli emangiomi (angiomi infantili, angiomi immaturi) sono, com'è noto, i più comuni tumori benigni dell'infanzia. La loro incidenza si attesterebbe fra il 4 e il 10% dei neonati con punte ancora più alte intorno al 20% per i bambini nati immaturi di peso inferiore a 1 kg<sup>2,3</sup>. Secondo un recente studio olandese sembra che cause favorevoli alla formazione di emangiomi siano l'aminocentesi, il prelievo transaddomina-

le dei villi coriali (4,5-9,4%)<sup>4</sup>, e in misura ancora maggiore il prelievo transcervicale dei villi che favorirebbe la formazione di emangiomi in percentuali addirittura intorno al 27%<sup>5,6</sup>. Le bambine sono colpite più frequentemente, con rapporto rispetto ai maschietti di 3:1.

In circa il 10% dei casi si riscontra una familiarità.

Secondo un recente studio multicentrico condotto negli Stati Uniti solo

## Aggiornamento monografico



**Figura 1.** A - Emangioma neonatale; B - Malformazione venosa.

nel 30% dei casi gli emangiomi sono multipli. Nel 25% sono presenti fino a 5 lesioni, nel 2,7% da 6 a 9, nell'1,3% da 10 a 20, nel 5% più di 20 lesioni. Statisticamente la probabilità di aver lesioni angiomatiche viscerali associate è significativa (10,7%) nei bambini con più di 5 emangiomi cutanei<sup>7</sup>. Nella nostra esperienza (4 casi in 5 anni), il coinvolgimento viscerale è costante nella cosiddetta emangiomatosi diffusa miliariforme (o emangiomatosi diffusa neonatale). Sulla base di questi dati la consuetudine di sottoporre i bambini sistematicamente all'ecografia epatica e cerebrale alla comparsa di una singola lesione appare pertanto del tutto discutibile.

### Tuberosi, sottocutanei, misti

I primi, quelli più vistosi, noti come tuberosi (a "fragola"), sono quelli più superficiali e più facili da riconoscere. Quelli sottocutanei a volte sono solo poco rilevati e sono caratterizzati da un colorito bluastrò con qualche evidente vena satellite di drenaggio ectasica. Come vedremo, anche queste lesioni sono facilmente diagnosticabili per il caratteristico segnale ad alto flusso diastolico rilevabile con un semplice doppler tascabile.

### Localizzazione

Gli emangiomi sono ubiquitari con prevalente localizzazione al volto e al collo. Oltre a localizzazioni interne abbastanza note (al fegato, alle vie aeree, retro-oculari ecc.), sono stati identificati in rari casi emangiomi anche a livello dell'apparato muscolo-scheletrico.

### Evoluzione

Alla nascita, di regola, non sono per nulla evidenti; in qualche caso si celano dietro apparenti piccole macchie poco o per nulla rilevate (*fase prodromica*), sulle quali solo dopo alcune settimane si sviluppa la tumefazione caratteristica dell'angioma infantile. Il periodo di rapida aberrante proliferazione delle cellule endoteliali che caratterizza gli angiomi infantili, se non inibita, prosegue per i primi 12 mesi (*fase proliferativa*) con successiva lenta involuzione che si stabilizza in un arco molto variabile di tempo che non supera comunque i 6-7 anni (*fase involutiva*).

Dal punto di vista istopatologico, nella prima fase evolutiva, formazioni compatte di cellule endoteliali delimitano lumi vascolari virtuali che solo successivamente si allargano assumendo aspetti cavernosi (il termine di "cavernoso" andrebbe però evitato per non creare confusione con le malformazioni venose, anch'esse a volte definite "cavernose"). Nelle prime due fasi evolutive gli interstizi stromali sono ricchi di monociti che pare rivestano un ruolo importante nella produzione

di fattori angiogenetici. La terza fase, quella involutiva, è caratterizzata da una progressiva trasformazione fibroadiposa, i cui esiti più o meno rilevanti sul piano cosmetico sono rappresentati da aree di cute ridondante, ipo o iperpigmentata, anelastica e spesso segnata da teleangectasie superficiali.

### Impatto clinico (funzionale ed estetico)

L'impatto clinico dipende dalla localizzazione e dalle dimensioni dell'angioma. Sedi in cui è maggiore il pericolo di complicanze trofiche (macerazione e infezione della cute angiomatica, ulcere e sanguinamento) sono il labbro, la regione perianale e genitale. La localizzazione alla glottide (frequentemente associata alla localizzazione al volto nell'area della mandibola) è notoriamente critica per i problemi respiratori connessi.

Altre localizzazioni (oculari, auricolari, nasali) possono risultare critiche per le relative interferenze funzionali e richiedono pertanto un trattamento altrettanto tempestivo delle localizzazioni prima citate.

Particolarmente serie possono essere le conseguenze delle localizzazioni oculari. Quelle orbitarie possono causare ambliopia per astigmatismo conseguente alla deformazione corneale o strabismo per il coinvolgimento della muscolatura estrinseca. Anche la localizzazione palpebrale di angiomi in rapida crescita può causare una definitiva perdita della vista, im-

### CLASSIFICAZIONE DEI DIFETTI VASCOLARI CONGENITI\*

#### TUMORI VASCOLARI

- Emangiomi, emangioendotelioni, emangiopericitomi ecc.

#### MALFORMAZIONI VASCOLARI

##### a "basso flusso"

- Capillari (CM)
- Linfatiche (LM)
- Venose (VM)
- Complesse e combinate (CLM, CVM, CVL ecc.)

##### ad "alto flusso"

- Artero-venose (AVM)
- Fistole artero-venose (FAV)
- Ectasie, aneurismi

\*Consensus Conferenza - Roma 1996

Tabella 1

pendendo il normale sviluppo della funzione retinica.

L'impatto estetico non va sottovalutato. In molti casi sono gli stessi genitori a richiedere l'intervento precoce. Caso per caso è necessario soppesare bene i pro e i contro per una cura e/o una correzione chirurgica di un angioma in crescita in assenza di conseguenze funzionali per correggere il difetto estetico.

## LE PIÙ RECENTI ACQUISIZIONI

### Patogenesi ancora indecifrabile?

Abbiamo ricordato alcune circostanze che sembrano favorire la formazione di emangiomi. A parte il sesso femminile e l'im maturità, fattori favorevoli sono eventi traumatici in corso di gravidanza come l'amniocentesi e il prelievo di villi coriali. Detto questo, non sono per la verità ancora noti i reali meccanismi patogenetici che sono alla base di quell'aberrante angiogenesi che caratterizza la comparsa degli angiomi infantili. In questi ultimi anni si sono realizzati molti studi basati sugli indicatori umorali dell'angiogenesi e sui "markers" immunostochimici.

A proposito di questi ultimi, da circa 4 anni è stata dimostrata una specifica alta immunoreattività dell'endotelio degli emangiomi per una proteina di membrana deputata al trasporto del glucosio all'interno della cellula detta Glut-1 (glucose transporter 1)<sup>8,9</sup>. Tale immunoreattività è presente durante ogni fase di evoluzione dell'emangioma ed è specifica per i comuni emangiomi. A proposito di marker immunostochimici un recente studio confermerebbe una intensa immunoreattività degli emangiomi per il marker CD 14 specifico per i monociti. Il fatto che in fase di involuzione tale immunoreattività si annulla starebbe a dimostrare come le cellule endoteliali degli emangiomi si differenzierebbero proprio dai monociti. Tale ipotesi spiegherebbe d'altra parte l'efficacia della terapia con corticosteroidi negli emangiomi: è noto infatti che i corticosteroidi inducono l'apoptosi dei monociti<sup>10,11</sup>.

Il processo di sviluppo e involuzione degli angiomi infantili sembra co-

munque dipendere da equilibri variabili fra fattori che inducono l'angiogenesi e fattori inibitori dell'angiogenesi. Fra i primi ricordiamo il *Fibroblast Growth Factor* (bFGF) e il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Questi due fattori, entrambi proteine, riscontrabili anche nei comuni tumori, avrebbero una azione sinergica nell'accelerare il turnover delle cellule endoteliali (5 giorni contro i 1000 giorni delle cellule di un endotelio quiescente). Possono essere entrambi individuati con metodi istochimici e test umorali e si dimostrano ben rappresentati durante la fase proliferativa. Il bFGF si ritrova sotto forma di peptide anche nelle urine dei bambini con emangiomi in crescita, e il suo dosaggio è risultato utile per monitorare l'efficacia delle terapie più aggressive<sup>12,13</sup>. In fase involutiva, mentre scompaiono progressivamente questi indicatori, si manifesta un incremento di altri indicatori quali gli inibitori delle metalloproteinasi della matrice, enzimi specializzati in quei processi di rimodellamento della matrice extracellulare nei tessuti dei tumori in crescita<sup>14,15</sup>.

Molti dei mediatori vasoattivi sarebbero prodotti dai mastociti, che avrebbero un ruolo consistente anche nel processo involutivo. L'involuzione degli angiomi infantili è caratterizzata da un punto di vista istologico da formazione di microtrombi di fibrina e dalla migrazione di fibroblasti e miofibroblasti con progressivo conseguente processo finale di fibrosi<sup>16,17</sup>.

### EMANGIOMI "CONGENITI"

Gli emangiomi "congeniti", ossia già evidenti alla nascita, sono piuttosto rari<sup>18</sup>. Quelli più voluminosi possono essere individuati in utero con ecografia o RM. È cognizione comune che questi angiomi esauriscano tutto il loro potenziale evolutivo nel corso della gravidanza. Sono stati recentemente identificati due diversi tipi di emangiomi congeniti: i RICH e i NICH, acronimi rispettivamente di *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*<sup>19,20</sup> e di *Non Involuting Congenital Hemangioma*<sup>21,22</sup>.

I primi presentano gli aspetti tipici



Figura 2. Emangioma congenito involuto (RICH).

degli angiomi già involuti: una chiazza chiara poco rilevata contornata da teleangectasie (Figura 2). I secondi tendono a crescere con il bambino. Le forme più comuni si presentano come una placca poco rilevata uniformemente bluastra, localizzata più frequentemente al collo.

Nella nostra esperienza ci siamo imbattuti però in angiomi congeniti non involutivi, a dir poco giganteschi, che hanno richiesto una non facile asportazione chirurgica. Da notare, in riferimento al marker istochimico prima citato per il quale sono positivi i comuni angiomi infantili, il glucose-transporter 1 (Glut-1), che entrambi questi due tipi di angiomi congeniti sono Glut-1 negativi.

### EMANGIOMATOSI MULTIPLA NEONATALE

Si tratta di una patologia molto rara<sup>23</sup> (in 5 anni di attività nel nostro Centro abbiamo osservato 4 casi), caratterizzata da una disseminazione di piccoli angiomi precocemente evidenti nel neonato su tutta la superficie cutanea (Figura 3). Questa localizzazione cutanea si associa di regola a un interessamento epatico e più raramente a un coinvolgimento di altri organi (encefalo, polmone, intestino).

La gravità di questa sindrome è legata alla possibilità di complicanze emorragiche viscerali e/o a scompenso cardiaco causato dalle caratteristiche ipercinetiche delle lesioni angio-

## Aggiornamento monografico



**Figura 3.** Emangiomatosi multipla neonatale.

matose epatiche associate. Di fronte a un quadro clinico che evoca questa sindrome sono d'obbligo la risonanza magnetica e un tempestivo trattamento<sup>24-27</sup>.

### EMANGIOMI EPATICI

Oltre ai casi di emangiomatosi cutanea diffusa, il parenchima epatico può ospitare i rari cosiddetti angiomi solitari epatici e le ancor più rare malformazioni artero-venose (MAV) epatiche. Queste due ultime patologie entrambe riscontrabili in epoca neo- o prenatale sono spesso indistinguibili pur essendo di natura molto diversa. Le malformazioni rappresentano secondo le casistiche di riferimento non più del 10%, gli angiomi (solitari o disseminati) il 90%<sup>28-31</sup>. Angiomi solitari e malformazioni artero-venose hanno in comune sintomi gravi quali epatomegalia, scompenso cardiaco congestizio e anemia. Per entrambe queste patologie si tratta di lesioni ad alto flusso. All'ecografia gli angiomi presentano noduli di ridotta ecogenicità. Al Doppler sia gli angiomi che le MAV dimostrano elevato flusso diastolico e una morfologia dell'onda a livello delle vene sovraepatiche di tipo arterioso. Alla RMN in entrambe le lesioni (ma con maggior evidenza nelle MAV) sono presenti le "impronte" scure tipiche delle lesioni ad alto flusso ("flow voids") ma solo negli angiomi si riscontrano noduli parenchimatosi (assenti nelle MAV)<sup>32-34</sup>.

La diagnosi differenziale è comunque non facile e non è priva di implicazioni pratiche. Infatti, gli emangiomi

solitari del fegato (che sono Glut 1 negativi a differenza dei comuni angiomi), possono ben rispondere al trattamento cortisonico (che può essere iniziato anche in utero con iniezione del farmaco nel liquido amniotico e/o nel funicolo) o al trattamento con interferone. Per le rarissime malformazioni artero-venose epatiche è invece indicata l'embolizzazione. Questo tipo di procedura radiologica interventistica è piuttosto indaginosa quando eseguita in pazienti in età neonatale, pur avvalendosi di tutti i progressi e la miniaturizzazione dei materiali (cateteri, guide ecc.), ma può servire per ridurre "ad interim" l'insufficienza cardiaca in attesa eventualmente di una resezione chirurgica (di regola una lobectomia). La stessa strategia può essere adottata anche per quegli emangiomi solitari che non rispondono a nessuna terapia farmacologica. Si usano di regola spirali o colle acriliche per l'embolizzazione<sup>35</sup>.

### EMANGIOMI ASSOCIATI AD ANOMALIE VASCOLARI (PHACE)

Il termine di PHACE è l'acronimo proposto nel 1996 per indicare una rara e devastante sindrome neonatale, caratterizzata da malformazione encefalica (a livello della fossa posteriore), emangiomi estesi al volto, anomalie arteriose carotidiche extra e intracraniche e/o aortiche (coartazione), difetti cardiaci e anomalie oculari (Figura 4). In qualche caso tale sindrome è associata alla sindrome di Dandy-Walker (caratterizzata da espansione cistica del IV ventricolo, disgenesia cerebellare, atresia del forame di Magendie con idrocefalo e macrocrania), in qualche altro caso è associata alla presenza di emangiomi intracranici<sup>36-38</sup>. La presenza di emangioma "a placca" bilaterale esteso nella regione della mandibola e/o a livello delle regioni oculari e temporali "a farfalla" ci deve far sospettare di essere in presenza di una PHACE. In fase prodromica l'aspetto clinico può essere quello di una banale malformazione capillare.

Di fronte al sospetto di PHACE si impone un tempestivo studio mediante



**Figura 4.** PHACE (anomalia della fossa posteriore, angioma, anomalie arteriose, cardiache, oculari): aspetto clinico.

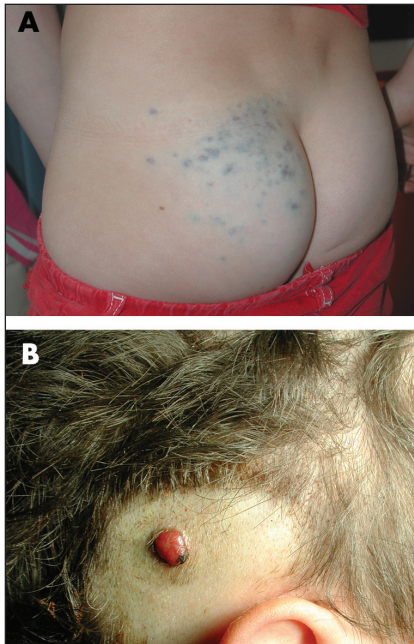
RMN cerebrale e angio-RMN per la visualizzazione contrastografica dell'aorta e dei tronchi sovra-aortici. Va inoltre eseguita sistematicamente in tutti i casi di emangiomi estesi alla regione della mandibola una fibroscopia per escludere angiomi subglottici associati che possono condizionare ostruzione delle vie respiratorie. Nella nostra pur modesta esperienza (4 casi in 5 anni), un tempestivo trattamento con steroidi e la fotocoagulazione laser dell'angioma in fase proliferativa prodromica sono i risultati molto efficaci per minimizzare l'evoluzione di questa rara e di regola devastante patologia.

### "FALSI" ANGIOMI

Fra i quadri clinici etichettati impropriamente come angiomi ricordiamo i glomangiomi e gli angiomi eruttivi, noti anche come angiomi capillari lobulari o più volgarmente come granulomi piogenici.

### Glomangiomi

Sono malformazioni venose con alcune particolarità: hanno un carattere ereditario e, a differenza della maggior parte delle malformazioni venose, sono piuttosto dolenti alla pressione. Hanno inoltre caratteristiche istologiche ben riconoscibili<sup>39,40</sup>. Al pari delle malformazioni venose, non tendono a riassorbirsi e il loro trattamento si avvale della scleroterapia (Figura 5A).



**Figura 5.** A - Glomangiomasosi familiare; B - Granuloma piogenico (angioma capillare lobulare).

### Angiomi eruttivi

A differenza dei glomangiomi che sono piuttosto rari, gli angiomi eruttivi<sup>41</sup>, che tutti conoscono come granulomi piogenici, sono comunissimi e si manifestano a tutte le età come tumoretti sessili dalla superficie sottile, vulnerabile al minimo trauma. Nei bambini più piccoli le copiose emorragie da rottura di queste lesioni spesso richiedono un tempestivo intervento presso il pronto soccorso dell'ospedale. La loro natura non è peraltro così chiara (sono chiamati granulomi piogenici a causa della infiltrazione leucocitaria che li caratterizza). L'applicazione alla loro base della sonda doppler dimostra un elevato flusso diastolico, come se si trattasse di una piccola comunicazione artero-venosa (questo spiega l'importanza dei sanguinamenti). In alternativa alla escissione chirurgica, che mette al riparo da recidive, si può ricorrere alla fotocoagulazione con il laser Nd-YAG<sup>42,43</sup> (Figura 5B).

### ALTRI TUMORI VASCOLARI

Vanno distinti dai comuni emangiomi (dal punto di vista immunoistochi-

mico sono Gluc-1 transporter negativi) e devono essere conosciuti, benché rari, perché si possono complicare con un difetto coagulatorio molto grave, noto come sindrome o fenomeno di Kasabach-Merritt.

### Emangiendotelioma kaposiforme

È stato descritto una decina di anni fa. Si distingue dai comuni emangiomi per alcune caratteristiche. Non si associa a un aumento dei livelli urinari di alcuni marker dell'angiogenesi, quali il beta-FGF e il VEGF. Può manifestarsi anche tardivamente nell'età adolescenziale. Può localizzarsi al retroperitoneo o alla cute e sottocute sotto forma di papule purpuree a rapida crescita in volume ed estensione. Non dà luogo a metastasi e, a parte l'aspetto clinico, non ha alcuna parentela con il sarcoma di Kaposi legato a virus da immunodeficienza. Istologicamente, in questo particolare tumore vascolare si evidenziano canali linfatici dilatati come nei linfangiomi e caratteristico è l'aspetto istologico di addensamenti strettamente contigui ai vasi di cellule "fusate" (*spindle cells*)<sup>44,45</sup>.

### Tufted emangioma

È un altro raro tumore che si sviluppa nella maggioranza dei casi in bambini al di sotto dei 5 anni di età, ma è raramente presente alla nascita. Clinicamente anch'esso si manifesta con papule e placche rossastre piuttosto scure e di consistenza dura. La cute interessata è piuttosto calda e ricoperta da lanugine con manifesta iperidrosi. Il reperto istologico è caratterizzato da "ciuffi" vascolari localizzati nel derma con disposizione "a palla di cannone" delle cellule endoteliali. Non dà metastasi, ma una crescita insidiosa e a volte rapida spesso richiede l'asportazione chirurgica<sup>46,47</sup>.

### Sindrome di Kasabach-Merritt

Questa sindrome che, come si è detto, può complicare questi tumori vascolari, è molto rara e grave (siamo stati testimoni di 2 casi negli ultimi 5 anni: uno con esito favorevole, l'altro fatale). Si tratta di una coagulopatia da consumo con trombocitopenia, ridotti livelli di fibrinogeno (e aumento dei D-dime-

ri) e anemia emolitica. Si pensava un tempo si trattasse di una complicanza degli emangiomi più voluminosi, mentre attualmente questa sindrome sembra associata unicamente ai tumori infantili, di cui abbiamo accennato<sup>48</sup>. La cute appare infiltrata, cianotica, dura e dolente. Di elevata mortalità (20-30%), si manifesta di regola nelle primissime settimane di vita. Antiaggreganti, antifibrinolitici, cortisone e infine antitumorali quali interferone e vincristina vengono impiegati con vari esiti per il suo trattamento<sup>49-51</sup>.

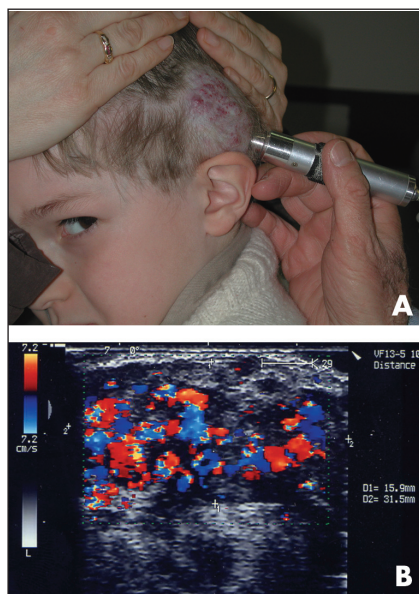
### QUALI ESAMI RICHIEDERE

#### Ecografia

Si è già detto che l'ecografia cerebrale ed epatica in caso di angiomi cutanei singoli è perfettamente inutile.

#### Ecocolor-doppler

È indicato per quegli angiomi sottocutanei che all'esterno si manifestano come tumefazioni ricoperte da cute apparentemente normale<sup>52,53</sup>. A proposito di questo esame strumentale vale la pena sottolineare come non sia sempre agevole indagare un bambino di pochi mesi con ecocolor-doppler, soprattutto quando questo esame è richiesto, come spesso accade, a coronamento di tutta una serie di visite specialistiche di vario genere. Il bambino può essere poco collaborante perché spaventato di fronte all'ennesimo camice bianco. Può essere pertanto vantaggioso rinunciare all'ecocolor-doppler e limitarsi ad "ascoltare" un istante l'angioma, applicandovi la sonda del doppler tascabile ad onda continua sulla sua sommità (Figura 6A). I segnali ad alto flusso diastolico sono piuttosto caratteristici e permetteranno di distinguere una tumefazione di natura angiomatosa da una di natura linfangiomatosa o da una malformazione venosa. Ricordiamo che i segnali ad alto flusso diastolico tipici degli angiomi mimano i segnali propri delle malformazioni e fistole artero-venose ad alto flusso. Pertanto, un eventuale reperto doppler di "fistola artero-venosa" in un bambino di pochi mesi deve essere accettato con molte riserve se redatto da un me-



**Figura 6.** A - Doppler CW; B - Immagine ecocolor-doppler.

dico non avvezzo a eseguire questo genere di esame nei piccoli bambini.

L'ecocolor-doppler può peraltro essere molto utile per seguire l'evoluzione dell'angioma, misurandone le variazioni di volume nel tempo (Figura 6B).

### Risonanza magnetica nucleare

È un esame invasivo nella misura in cui i piccoli bambini devono essere sottoposti a sedazione anestesiológica. La RM ci permette, come già si è accennato, di evidenziare in determinate circostanze l'associazione di malformazioni cerebrali, la localizzazione viscerale di certi angiomi cutanei e l'estensione in profondità di quelli più voluminosi. Le lesioni angiomatose sono isointense nelle acquisizioni T1 pesate e iperintense in quelle T2 pesate. Con iniezione di mezzo di contrasto attualmente si possono ottenere immagini angiografiche (angio-RMN) di risoluzione più che sufficiente per la localizzazione dei peduncoli vascolari dell'angioma e soprattutto per la dimostrazione di anomalie vascolari associate come nella sovracitata sindrome PHACE.

### Angiografia

Grazie all'angio-RMN le indicazioni per uno studio angiografico sono pres-

soché nulle, a eccezione di casi di angiomi giganti che non rispondono a terapia, e di casi di angiomi solitari epatici. In entrambi i casi, l'angiografia viene eseguita allo scopo specifico di valutare la possibilità di una embolizzazione palliativa o prechirurgica<sup>54</sup>.

### LA TERAPIA

#### Madre natura

Nella grande maggioranza gli angiomi infantili non richiedono alcuna terapia, soprattutto quando sono di dimensioni contenute (inferiori a 2-3 cm) e poco rilevati: ci si può attendere infatti una involuzione pressoché totale con esiti estetici accettabili (specie se si tratta di aree corporee coperte). Visite ricorrenti, ogni 3 mesi nel primo anno, poi ogni 6 mesi, valgono a rassicurare i genitori.

#### Il cortisone

La risposta al tradizionale trattamento con glucocorticoidi degli emangiomi in fase di crescita non è costante (solo nel 30% circa la risposta è decisamente vistosa). Non è ben chiaro il meccanismo d'azione. Forse il farmaco interagisce con l'attività dei monociti da cui, come si è detto, si differenzerebbero le cellule endoteliali la cui aberrante proliferazione è alla base del meccanismo patogenetico. Sono impiegati diversi corticoidi (alcuni testati anche "in vitro" su cellule endoteliali prelevate da angiomi in crescita): triamcinolone, desametasone, betametasone, idrocortisone, prednisone, metilprednisolone. La risposta a questi farmaci è estremamente individuale. I farmaci più utilizzati sono comunque il prednisone per os e il triamcinolone per infiltrazione locale. Uno schema da noi adottato prevede cicli della durata di 30 giorni con dosaggi fra 2 e 4 mg/kg/die di prednisone, con dosaggio pieno per le prime 3 settimane e a scalare alla quarta settimana. Un effetto "rebound" sulle dimensioni e sulla "consistenza" dell'angioma può essere osservato fra un ciclo e l'altro. In caso di risposta non soddisfacente la terapia va sospesa e, al di là dei risultati, comunque interrotta al compimento del

primo anno di età. Solo in rari casi (per esempio angiomi subglottidi), siamo stati costretti a una terapia cortisonica protratta ma a dosaggio ridotto.

La terapia per os con prednisone è indicata per tutti quegli emangiomi di grosse dimensioni e non operabili che interferiscono con le funzioni fondamentali (in primis quella respiratoria). La somministrazione intralesionale di glucocorticoidi è invece indicata in quelli di dimensioni più contenute ma in sedi critiche (labbro, palpebra ecc.). Il farmaco di prima scelta è il triamcinolone. L'infiltrazione va eseguita in diversi punti, non superando 20 mg complessivamente. Siamo soliti eseguire l'infiltrazione in sedazione (si guadagna in precisione e serenità sia per l'operatore che per il paziente).

#### I chemioterapici

Solo pochi accenni sull'interferon alfa 2-A e alfa 2-B, farmaci da alcuni utilizzati in caso di angiomi problematici (i cosiddetti "allarming haemangioma", quelli che interferiscono con le funzioni vitali), non rispondenti ai glucocorticoidi e in caso di tumori vascolari associati a sindrome di Kasabach-Merritt<sup>55-59</sup>. Secondo alcuni Autori la loro efficacia (alle dosi di 2-3 milioni U/m<sup>2</sup>) sarebbe comprovata, con un rischio accettabile di complicanze ed effetti collaterali. La nostra esperienza in merito è solo indiretta (osservazione di pazienti trattati con questi farmaci in altre strutture).

In alternativa all'interferone negli ultimi anni è stato proposto per questi angiomi e tumori vascolari la vincristina. Schemi terapeutici prevedono la somministrazione endovenosa di 0,05 mg/kg alla settimana per 4-6 settimane, con successivi trattamenti una volta ogni 2 settimane, infine una volta al mese per 6-12 mesi. Gli effetti collaterali (neurotossicità, costipazione ecc.) sembrerebbero reversibili con qualche problema in merito alla necessità e alle complicanze relative alla via di accesso venosa<sup>60</sup>.

#### Un laser per amico: quando e come

La parola "laser" è magica (le aspettative dei genitori dei piccoli portatori di angiomi si dilatano alla parola laser).

In effetti due diversi tipi di laser possono, pur senza sortire risultati miracolosi, essere di grande supporto nel trattamento degli angiomi: il dye-laser pulsato e il laser Nd-YAG.

Il dye-laser pulsato, impiegando lunghezze d'onda variabili da 585 a 600 nanometri ed energie da 4 a 8 joule, è utilizzato solo in casi di emangiomi ulcerati e in quelli colti in fase prodromica. Per i primi non è ben chiaro il meccanismo d'azione, ma vi è un generale accordo sulla sua efficacia nel favorire la cicatrizzazione dell'ulcera. Per i secondi l'orientamento non è altrettanto unanime<sup>61,62</sup>. Nella nostra esperienza una fotocoagulazione precocissima che non richiede sedazione (se l'area da trattare è piccola), quando l'angioma è ancora pressoché piano e può essere pertanto confuso con una "voglia", può risultare assai efficace per bloccare definitivamente la crescita. Per gli angiomi più sporgenti è indicata la fotocoagulazione transcutanea con laser Nd-YAG. La penetrazione di questo tipo di raggio laser (che ha una lunghezza d'onda di 1064 nanometri) è di circa 1 cm. Si interpone fra la cute e il manipolo focalizzatore del laser un cubetto di ghiaccio trasparente al fine di evitare lesioni termiche superficiali. Negli angiomi più voluminosi lo stesso tipo di laser può essere impiegato in modo cruento per via interstiziale, inserendo una fibra nuda all'interno di un'agocannula che viene posizionata sotto controllo ecografico nello spessore della massa angiomatosa<sup>63</sup>.

### La chirurgia appropriata nei tempi e nei modi

Un'appropriate indicazione all'ablazione chirurgica degli emangiomi è cruciale. Gli emangiomi che hanno una piccola base di impianto possono essere facilmente asportati. Non ha senso infatti attendere l'involutione quando l'asportazione chirurgica può essere completata senza perdite ematiche e con una limitata cicatrice. Anche per quelli a base di impianto più ampia (3-4 cm), la cicatrice può essere contenuta in pochi millimetri con la tecnica del round block che consiste nel chiudere la perdita di sostanza residua dopo l'escissione chirurgica con

una singola o doppia borsa di tabacco.

Va da sé che i pro e i contro dell'asportazione chirurgica devono tener conto, oltre che delle dimensioni, anche della sede della lesione.

In molte circostanze l'atteggiamento più saggio è quello di intervenire chirurgicamente in età prescolare per correggere gli esiti possibilmente al termine della naturale involuzione.

Ovviamente le varie terapie e procedure ricordate (terapie cortisoniche, laser e chirurgia) possono essere variamente integrate fra di loro.

### LA NOSTRA ESPERIENZA

La *Tabella II* sintetizza l'esperienza maturata negli ultimi 5 anni presso l'Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, unità istituita presso l'Ospedale dei Bambini "V. Buzzi" di Milano nel gennaio 1999. Si tratta di una struttura principalmente dedicata allo studio e al trattamento degli angiomi e delle malformazioni vascolari. L'unità operativa si è avvalsa in molte circostanze della collaborazione di specialisti di differenti discipline.

Relativamente agli angiomi infantili l'esperienza si riferisce a un totale di 709 piccoli pazienti. Anche nella nostra casistica si è confermata la ben nota prevalenza del sesso femminile: 68,23% di bambine contro 31,76% di maschi.

Nella maggior parte dei casi (79,4%) non si è ritenuto appropriato alcun trattamento.

In 143 casi (20,6%) si è ritenuto indicato, in base alle considerazioni sopra riportate, il ricovero per trattamenti chirurgici o per procedure di altro tipo, a volte fra di loro opportunamente integrate (fotocoagulazione la-

ser e/o infiltrazione di triamcinolone).

Pluriaccessi ospedalieri (da 2 a 6) sono stati necessari in 72 casi sul totale di 143 piccoli pazienti ospedalizzati (50,3%).

### CONCLUSIONI

Gli angiomi infantili sono molto comuni e rappresentano una patologia di osservazione frequente per il pediatra di base e per l'ospedaliere. A dispetto della loro diffusione si tratta di patologie ancora poco studiate.

Le conoscenze eziologiche e fisiopatologiche di questi difetti vascolari si sono recentemente integrate con nuove acquisizioni soprattutto per quanto riguarda angiomi con caratteristiche evolutive particolari come quelli "congeniti" e angiomi cosiddetti "problematici", quelli cioè che possono interferire con funzioni vitali come quelli epatici o quelli associati ad anomalie vascolari complesse come nella sindrome PHACE.

Categoria a parte sono poi alcuni rari tumori vascolari infantili che si complicano a volte con gravi turbe della coagulazione e infine alcuni tipi di malformazione vascolare che possono per il loro aspetto clinico essere scambiate per angiomi "veri". È soprattutto in queste circostanze che possono essere richieste la consulenza e l'ospedalizzazione presso centri dedicati.

Per quanto riguarda la terapia, ferma restando l'opportunità, nella maggioranza dei casi, di una astensione terapeutica, rinviando all'età prescolare la correzione di eventuali esiti, vi è stato indubbiamente in questi ultimi anni per le lesioni più importanti un affinamento nelle terapie mediche (che sia avvalgono oggi di altri farmaci in alter-

#### EMANGIOMI INFANTILI OSSERVATI E TRATTATI NEL PERIODO GENNAIO 1999 - GENNAIO 2004 (709 CASI)

• Osservati e controllati ambulatoriamente ("wait and see")	563 (79.4%)
• Ricoverati	143* (20.6%)
* asportazione chirurgica	60
* triamcinolone intralesionale e/o fotocoagulazione laser	83

Tabella II

## Aggiornamento monografico

nativa ai cortisonici), nelle procedure di fotocoagulazione laser (che sia avvalgono sia del dye-laser che del laser Nd:YAG), e infine in quelle chirurgiche (con la tecnica di escissione "en bloc" e chiusura a "borsa di tabacco").

Merito di tutti questi progressi è sicuramente l'affermarsi di una collaborazione multidisciplinare fra tutti coloro, chirurghi e radiologi, dermatologi e pediatri, neonatologi e patologi, che nell'interfaccia delle loro rispettive discipline hanno deciso di porre la loro attenzione e impegnarsi nello studio e

nella cura di questi spesso bizzarri difetti neonatali.

*Nota.* Una ricca iconografia di immagini sugli emangiomi infantili è riportata sulle pagine elettroniche ([www.medicobambino.com](http://www.medicobambino.com)) nella rubrica "Pediatria per immagini", curata dagli stessi Autori dell'articolo.

### Bibliografia

#### MESSAGGI CHIAVE

□ Gli emangiomi, o angiomi infantili, o angiomi immaturi, sono caratterizzati da una aberrante proliferazione endoteliale. Questo li distingue profondamente dalle malformazioni vascolari, alle quali possono essere associati (sindrome PHACE) o con le quali possono confondersi (malformazioni artero-venose epatiche).

□ A differenza delle malformazioni vascolari, gli emangiomi infantili vanno per lo più incontro, in una prima fase, a una crescita anche disordinata e in una seconda fase, di regola, a una involuzione naturale.

□ Le cellule endoteliali che sostengono la crescita e poi l'involuzione degli emangiomi sono probabilmente di origine monocitaria e il loro proliferare iniziale, come la loro regressione finale, dipendono dall'equilibrio dei fattori che regolano l'angiogenesi.

□ Gli emangiomi possono essere superficiali (angioma a fragola) o profondi (angiomi cavernosi), ma hanno lo stesso tipo di evoluzione.

□ Interessano almeno il 5% dei neonati a termine e quasi il 20% dei neonati pretermine. Colpiscono le femmine tre volte più dei maschi.

□ Il loro impatto clinico e il loro impatto estetico (anche quest'ultimo da non sottovalutare) dipendono dalle dimensioni e dalla localizzazione.

□ Nella grande maggioranza dei casi gli angiomi non richiedono terapia. Gli angiomi problematici possono giovare del trattamento con corticosteroidi per via generale o intralesionale, con interferone alfa, con vincristina, con laser, e specialmente con una chirurgia appropriata nei tempi e nei modi.

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:412-20.

2. Muller BU, Mulliken JB. The Infant With a Vascular Tumor. *Seminars in Perinatology* 1999;4:332-340.

3. Amir J, Metzker A, Krikler R, et al. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986;3:331-32.

4. Drolet BA, Haggstrom AN, Baselga L, Chamlin S, Eichenfield L, Esterly NB, Frieden IJ, Garzon M, Lucky A, Metry D, Nopper A. Risk Factors for Haemangioma of Infancy- A Cohort Prospective Study. *Atti del 16th ISSVA Congress, 2004.*

5. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular Tumors and Vascular Malformations (New Issues). *Advance in Dermat* 1998;vol 13.

6. Burton BK, Schultz CJ, Angle B, et al. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995;15:209-14.

7. Garzon MC, Drolet BA, Haggstrom A, Frieden IJ. Incidence and Clinical Association of Multiple Haemangioma of Infancy. *Atti del 16th ISSVA Congress, 2004.*

8. Redondo P, Fernandez M. Protocol for the treatment of haemangiomas and/or vascular malformations. *An Sist Sanit Navar* 2004; 1:133-40.

9. Enjolras O. Classification, Diagnosis and Current Treatment of Vascular Anomalies. *Atti del 16th ISSVA Congress, 2004.*

10. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis: An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995;146:3-15.

11. Iwata J, Sonobe H, Furihata M, et al. High frequency of apoptosis in infantile capillary haemangioma. *J Pathol* 1996;179:403-8.

12. Folkman J. Clinical application of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995;333: 1757-63.

13. Dikov D, Stefanova P, Sarafian V. Mast Cells (MCS) Variation in Infantile Hemangioma. *Atti del 14th ISSVA Workshop, 2000.*

14. Marler JJ, Fang J, Requena-Kasserjian Y, Fishman S, Folkman J, Moses M. Increased Incidence of Matrix Metalloproteinases in the Urine of Children with Vascular Anomalies. *Atti del 14th ISSVA Workshop, 2000.*

15. Pepper MS. Role of the Matrix metalloproteinase and Plasminogen Activator-Plasmin System in Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1104-17.

16. Pasyk KA. Classification and clinical and histopathological features of haemangioma and other vascular malformations. In: Ryan TJ, Cherry GW (eds). *Vascular Birthmarks*. Oxford University Press, 1987:1-54.

17. Glowacki J, Mulliken JB. Mast cells in hemangiomas and vascular malformations. *Pediatrics* 1982;70:48-51.

18. Boon L, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: Evidence for accelerated involution. *J Pediatr* 1996;128:329-35.

19. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004;6:875-82.

20. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, Burrows PE, Perez-Atayde AR, Kozakewich HP. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:495-510.

21. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HP, Burrows PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001; 7:1647-54.

22. North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mhim MCJ. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001;12:1607-20.

23. Leung AK, Rafaat M. Benign neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol* 2003;2:161-3.

24. Sidwell RU, Daubeney PE, Porter W, Roberts NM. Neonatal hemangiomatosis and atrial septal defect: a rare cause of right heart failure in infancy. *Pediatr Dermatol* 2004;1:66-9.

25. Balaci E, Sumner TE, Auringer ST, Cox TD. Diffuse neonatal hemangiomatosis with extensive involvement of the brain and cervical spinal cord. *Pediatr Radiol* 1999;6:441-3.

26. Stillman AE, Hansen RC, Hallilan V, Strobel C. Diffuse neonatal hemangiomatosis with severe gastrointestinal involvement. Favorable response to steroid therapy. *Clin Pediatr* 1983;8:589-91.

27. Lucas JW, Holden KR, Purohit DM, Cure JK. Neonatal hemangiomatosis associated with brachial plexus palsy. *J Child Neurol* 1995;5:411-3.

28. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: A twenty-seven-year experience. *J Pediatr* 1996; 129:346-354.

29. Cohen RC, Myers VA. Diagnosis and management of massive hepatic hemangiomas in childhood. *J Pediatr Surg* 1986;21:6-9.

30. Berman B, Lim HW. Concurrent cutaneous and hepatic hemangiomata in infancy. Report case and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol* 1978;4:869-73.

31. DeAos I, James CA, North PE. Hepatic "Haemangioma": Not a Single Entity. *Atti del 16th ISSVA Congress, 2004.*

32. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HPW, Fishman SJ, Mulliken JB. Solitary Infantile Liver Haemangioma: A Distinct Clinicopathologic Entity. *Atti del 16th ISSVA Congress, 2004.*

33. Kassarjian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging fin-



dings and their correlation with therapy. *AJR* 1994;3:785-95.

34. Stanley P, Geer GD, Miller JH, Gilsanz V, Landing BH, BoeCHAT IM. Infantile hepatic hemangiomas: clinical features, radiologic investigation, and treatment of 20 patients. *Cancer* 1989;64:936-49.

35. Burrows PE, Rosenberg HC, Chuang HS. Diffuse hepatic hemangiomas: percutaneous transcatheter embolization with detachable silicone balloon. *Radiology* 1985;156:85-8.

36. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome: The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996;132:307-11.

37. Reese V, Frieden IJ, Paller AS, et al. Association of facial hemangiomas with Dandy-Walker and other posterior fossa malformations. *J Pediatr* 1993;122:379-84.

38. Hirsch JF, Pierre-Kahn A, Reiner D, et al. The Dandy-Walker malformation. A review of 40 cases. *J Neurosurg* 1984;61:515-22.

39. Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibe M, Warman ML, Tan OT, Olsen BR, Vikkula M. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glouvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet* 2002;4:866-74.

40. Mounayer C, Wassef M, Enjolras O, Boukobza M, Mulliken JB. Facial "glomangiomas": large facial venous malformations with glomus cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;2:239-45.

41. Stephen J Patrice, Karen Wiss, JB Mulliken. Pyogenic Granuloma (Lobular Capillary Hemangioma): A Clinicopathologic Study of 178 Cases. *Pediatr Dermatol* 1991;4:267-76.

42. Warner J, Wilson Jones E. Pyogenic granuloma recurring with multiple satellites: A report of 111 cases. *Br J Dermatol* 1968;80:218-27.

43. Taira JW, Hill TL, Everett MA. Lobular capillary hemangioma (pyogenic granuloma) with satellitosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:297-300.

44. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangioma. *J Pediatr* 1997;130:631-40.

45. Zuckerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:321-28.

46. Wilson-Jones E, Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma): A benign progressive angioma not to be confused with kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:214-25.

47. Padilla RS, Orkin M, Rosai J. Acquired "tufted" angioma (progressive capillary hemangioma): a distinctive clinicopathologic entity related to lobular capillary hemangioma. *Am J Dermatopathol* 1987;9:292-300.

48. Esterly NB. Kasabach-Merritt syndrome in infants. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:504-13.

49. Orchard PJ, Smith CM, Wodds WG, et al. Treatment of haemangioendothelioma with alpha-interferon. *Lancet* 1989;2:565-67.

50. White CW, Wolf SJ, Korones DK, et al. Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr* 1991;118:59-66.

51. Perez-Payarols J, Pardo-Masferrer J, Gomez-Bellvert C. Treatment of life-threatening hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med* 1995;333:69.

52. Dubois J, Garell L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29:879-93.

53. Dubois J, Patriquin HB, Garell L, et al. Soft tissue hemangiomas in infants and children:

diagnosis using Doppler sonography. *AJR* 1998;171:247-52.

54. Burrows PE, Mulliken JB, Fellows KE, et al. Childhood hemangiomas and vascular malformations: angiographic differentiation. *AJR* 1983;141:483-88.

55. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, et al. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989;320:1197-200.

56. Folkman J. Successful treatment of an angiogenic disease. *N Engl J Med* 1989;320:1211-12.

57. Ricketts RR, Hatley RM, Corden BJ, et al. Interferon alpha-2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg* 1994;219:605-14.

58. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63.

59. MacArthur CJ, Senders CW, Katz J. The use of interferon alpha-2a for life-threatening hemangiomas. *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:690-693.

60. Enjolras O, Breviere GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, Soupre V, Picard A, Leverger G. Vincristine treatment for function-and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr* 2004;2:99-107.

61. Garden JM, Bakus AD, Paller AS. Treatment of cutaneous haemangiomas by the flashlamp-pumped pulsed dye-laser: Prospective analysis. *J Pediatr* 1992;120:555-60.

62. Poetke M, Philipp C, Berlien HP. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for haemangiomas in infancy. *Arch Dermatol* 2000;136:628-32.

63. Berlien HP, Waldschmidt J, Muller G. Laser treatment of cutaneous and deep vessel anomalies. In: Waidelich W (ed). *Laser optoelectronics in medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 526-8.

ACP Lazio, ACP Umbria, "Medico e Bambino"

## NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA

### 3° Convegno Nazionale

Roma 21-22 maggio 2005 - Museo Civico di Zoologia

## EDUCAZIONE: TRA PEDIATRIA E NEUROPSICHIATRIA

Per questo Congresso sono stati richiesti i crediti formativi ECM

**SEGRETERIA SCIENTIFICA:** Franco Panizon, Michele Valente, Serenella Corbo, Federico Marolla, Vittoria Sarno, Eliana Coltura, Laura Reali, Stefano Falcone, Manuela Orrù

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:** Quickline s.a.s. • Via S. Caterina da Siena n. 3 - 34122 TRIESTE  
Tel. 040 773737-363586 • cell. 335 7773507 • Fax 040 7606590 • e-mail: info@quickline.it