

VIII SISAV International Congress

Vascular anomalies:
update on diagnostic
and therapeutic approach

Roma

9-11 / 9 / 2021

Auditorium Valerio Nobili
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
(Sede di S. Paolo)
Viale Ferdinando Baldelli, 38

Immagine per gentile concessione della Fabbrica di San Pietro in Vaticano



Claudia Carnevale
UOC Dermatologia
Resp: Dott. Maya El Hachem
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Nuove prospettive terapeutiche per le malformazioni vascolari arterovenose



European
Reference
Networks



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Le malformazioni arterovenose (MAV) sono malformazioni vascolari ad alto flusso con un comportamento localmente aggressivo nei confronti dei tessuti coinvolti, in alcuni casi letale o responsabile di complicanze severe quali ischemie, emorragie o scompenso cardiaco.

Sebbene abbiano un comportamento pressochè silente durante l'età pediatrica, le MAV, presentano solitamente una progressiva evoluzione, caratterizzata da crescita dimensionale e comparsa di sintomatologia, nelle successive decadi di vita.

Stimoli traumatici ed ormonali possono rappresentare triggers per la loro progressione evolutiva.

- Diagnosi precoce
- Studio di estensione
- Possibili complicanze
- Atteggiamento conservativo*

Simple vascular malformations IV	
Arteriovenous malformations (AVM)	
Sporadic	MAP2K1
In HHT	(HHT1 ENG, HHT2 ACVRL1, HHT3, JPHT SMAD4)
In CM-AVM	RASA1 / EPHB4
Others	
Arteriovenous fistula (AVF) (congenital)	
Sporadic	MAP2K1
In HHT	(HHT1 ENG, HHT2 ACVRL1, HHT3, JPHT SMAD4)
In CM-AVM	RASA1 / EPHB4
Others	

Vascular malformations associated with other anomalies	
Klippel-Trenaunay syndrome	
Parkes Weber syndrome	RASA1
Servelle-Martorell syndrome	
Sturge-Weber syndrome	GNAQ
Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth	
Maffucci syndrome	
Macrocephaly - CM (M-CM or MCAP)	PIK3CA
Microcephaly - CM (MICCAP)	STAMBP
CLOVES syndrome	PIK3CA
Proteus syndrome	AKT1
Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	PTEN



Trattamento:

In assenza di sintomatologia

-Elastocompressione riduce dolore e edema

In caso di sintomatologia valutare la possibile radicalità

-Localizzazione

-Estensione

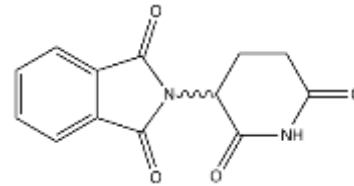
La terapia delle MAV si basa su un approccio chirurgico, solitamente effettuato previa embolizzazione vascolare.

- Amputazione
- Interventi sfiguranti
- Non operabili

Quando la chirurgia non trova indicazione o la lesione malformativa non può essere asportata di modo radicale, si prende in considerazione la possibilità di un trattamento medico.

6 principali categorie di farmaci accomunati da attività antiangiogenetica sono stati presi in considerazione come potenziale terapia medica delle MAV:

- **Talidomide**
- Rapamicina e derivati (sirolimus)
- Inibitori delle metalloproteinasi (doxiciclina)
- Inibitori beta adrenergici (propranololo)
- Inibitori selettivi del pathway del VEGF
- Interferone



Talidomide è un derivato dell'acido glutamico.

E' un importante inibitore del TNF alfa e presenta importante capacità attività immunomodulatoria e antiangiogenetica.

Inibisce l'azione angiogenetica tramite la sua azione sui fattori di crescita endoteliali vascolare e la riduzione dei fibroblasti.

Il trattamento con Talidomide in età pediatrica è già consolidato in malattie ematologiche e nelle malattie croniche infiammatorie intestinali.

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)
Medical Hypotheses
 journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy

Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations

Giacomo Colletti ^{a,*}, Pietro Dalmonte ^b, Laura Moneghini ^c, Daris Ferrari ^d, Fabiana Allevi ^a

Review of thalidomide use in the pediatric population

Catherine S. Yang, MD,^a Changhyun Kim, BS,^b and Richard J. Antaya, MD^{a,*}
 Providence, Rhode Island, and New Haven, Connecticut

Table I. Applications of thalidomide in the pediatric population reported in the literature

Usage	Dosages	Response	Comments
Dermatology			
Chronic graft-versus-host disease	100-800 mg/d or 2-25 mg/kg/d	None: 4 Partial: 16 Excellent: 9	One study ¹² grouped adults and pediatric patients together and was excluded from analysis of response
Recurrent aphthous stomatitis	100-200 mg/d or 3 mg/kg/d	Excellent: 4	
Behçet syndrome	50-150 mg/d or 1 mg/kg/wk to 20 mg/kg/d	Partial: 3 Excellent: 10	
SLE	100-300 mg/d	None: 1 Partial: 1	One study ²¹ grouped adults and pediatric patients together and was excluded from analysis of response
Discoid lupus erythematosus/SLE overlap	100 mg/d	Excellent: 1	
Subacute cutaneous lupus erythematosus	50 mg twice/d	Excellent: 1	
Lupus erythematosus panniculitis	2 mg/kg/d	None: 1	
Linear IgA bullous dermatosis	3 mg/kg/d	None: 1 Excellent: 1	
Epidermolysis bullosa pruriginosa	50 mg/d → 50 mg every other day to 100 mg/d	None: 1 Excellent: 2	See text for discussion
Acrodermatitis continua	50 mg/d	Excellent: 1	

Successful treatment of bleeding gastro-intestinal angiodysplasia in hereditary haemorrhagic telangiectasia with thalidomide

Mohamed Aftab Alam, Sarmad Sami, Sathish Babu



Screening pre trattamento:

Diagnosi di MAV

Esami ematochimici di routine

Studio della coagulazione e studio trombofilico

Test di gravidanza



Controindicazioni maggiori:

Gravidanza (in corso o in programma)

Infezioni acute

Neuropatia periferica



Posologia:

Nell'adulto 100-300 mg/die

Nel bambino: 1,5-2,5 mg/kg/die

Se >60 kg fino a 150 mg/die

Se 30-60 kg: 100 mg/die

Se <30 kg: 50 mg/die



I più frequenti effetti collaterali sono astenia, sonnolenza, coagulopatia, la stipsi la neuropatia periferica e la teratogenicità.

Riportati anche effetti collaterali cardiologici e gastrointestinali

Table II. Side effects of thalidomide reported in the literature and by the Federal Drug Administration

Side effects

Very common

- Drowsiness
- Constipation
- Teratogenicity

Common

- Peripheral neuropathy
- Orthostatic hypotension

Rare

- Drug-induced hypersensitivity and Stevens-Johnson syndrome
- Hypersensitivity reactions
- Deep vein thrombosis
- Amenorrhea
- Increased viral load
- Seizures
- Migraines and other neurologic events (ie, headache, vertigo, syncope)
- Hallucinations
- Bradycardia
- Neutropenia or pancytopenia





Elena, 14 anni

Diagnosi: **MAV piede destro**

Nel Novembre 2019 intervento ortopedico di inserimento di placche per bloccare l'accrescimento arto inferiore destro.

Nel Febbraio 2019 angiografia e tentativo di embolizzazione.

Settembre 2020 comparsa **sintomatologia dolorosa e sanguinamento**

Inizia **Talidomide 50 mg/die** il 5 luglio 2021

27 agosto 2021 la paziente ha abbandonato la stampella, **non ha più avuto sanguinamenti**, miglioramento della lesione e riepitelizzazione parziale della ferita. **Non ha più dolore.**



Gloria, 12 anni.

Diagnosi di **MAV a livello dell'arto superiore sinistro ipertrofico in sindrome di Parkes Weber**

DIV e displasia della polmonare con stenosi lieve-moderata, di stenosi aortica a livello dell'istmo con lieve dilatazione post-stenotica.

Dilatazione marcata dell'arteria succlavia, omerale, radiale con microfistole. Buon compenso cardiocircolatorio.

E' stata riscontrata **mutazione RASA 1 nella bimba e nel padre** che è portatore di malformazioni capillari multiple.

Nel 2019 comparsa di **sintomatologia dolorosa** a carico dell'arto superiore sinistro

Talidomide 50 mg ogni 2 giorni, sospeso per dolori addominali, nausea, vomito, astenia

Talidomide 50 mg ogni 3 giorni

risoluzione del dolore, nessun effetto collaterale



Antonio, 28 anni

Diagnosi: MAV del cingolo scapolare ed arto sup. destro

Dal 2009: Dopo diverse sedute di embolizzazione, amputazione del V dito, poi del II fino alla disarticolazione fino ad intervento di disarticolazione del polso destro nel 2011

Dal 2017: Talidomide 50 mg/die, aumentata progressivamente a 100 mg/die e quindi 150 mg/die.





Giugno 2021:

Antonio assume Talidomide 50 mg/die con:

- **Risoluzione della sintomatologia dolorosa**
- **Riepitelizzazione dell'ulcera del moncone**
- **Netto miglioramento dell'aspetto angiomatico e verrucoso delle lesioni cutanee**
- **Assenza di effetti collaterali dopo quasi 5 anni di terapia continuativa**



Review of thalidomide use in the pediatric population

Catherine S. Yang, MD,^{1*} Changhyun Kim, BS,² and Richard J. Antaya, MD³⁻⁵
Providence, Rhode Island, and New Haven, Connecticut



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy

Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations

Giacomo Colletti^{a,*}, Pietro Dalmonte^b, Laura Moneghini^c, Daris Ferrari^d, Fabiana Allevi^a

Successful treatment of bleeding gastro-intestinal angiodysplasia in hereditary haemorrhagic telangiectasia with thalidomide

Mohamed Aftab Alam, Sarmad Sami, Sathish Babu



Per tali motivi la Thalidomide rappresenta ad oggi una prospettiva terapeutica di significativo interesse per il trattamento delle MAV

VIII SISAV International Congress

Vascular anomalies:
update on diagnostic
and therapeutic approach

Roma

9-11 / 9 / 2021

Auditorium Valerio Nobili
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
(Sede di S. Paolo)
Viale Ferdinando Baldelli, 38

Immagine per gentile concessione della fabbrica di San Pietro in Vaticano



LE MALATTIE RARE IN DERMATOLOGIA PEDIATRICA 16° Giornate

26 - 27 novembre 2021
Crowne Plaza Rome St. Peter's

grazie

