



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 4, n. 14

Rivista bimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n. 12
del 3 giugno 2002

Malformazioni delle vie aeree superiori e inferiori

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Embriologia del polmone <

Proposta di classificazione delle
malformazioni e delle malattie
respiratorie rare del neonato <

La diagnostica per immagini delle
malformazioni dell'apparato respiratorio <

Le malformazioni congenite delle alte vie aeree:
aspetti clinici e diagnostici <

Malformazioni congenite delle basse
vie aeree e dei polmoni <

Il trattamento chirurgico delle
malformazioni congenite dell'apparato
respiratorio del neonato <

Editoriale <i>View point</i>	1
Embriologia del polmone <i>Lung development</i> <i>C. Moretti, C. Fassi, C. S. Barbàra, R. Guidi, F. Mileto, F. Scalercio, R. Berardi, R. Grossi, F. Midulla</i>	2
Proposta di classificazione delle malformazioni e delle malattie respiratorie rare del neonato <i>Proposal of classification of malformations and rare respiratory diseases of the neonate</i> <i>Gruppo di studio sulle malattie respiratorie rare del neonato della Sezione Lombarda della Società Italiana di Neonatologia</i>	12
La diagnostica per immagini delle malformazioni dell'apparato respiratorio <i>Diagnostic imaging malformations of the respiratory apparatus</i> <i>A. Stasolla, F. Manganaro, D. Pepino, M. Matruncola</i>	20
Le malformazioni congenite delle alte vie aeree: aspetti clinici e diagnostici <i>Anomalies of the congenital upper airways: clinical and diagnostic aspects</i> <i>R. Guidi, F. Midulla, F. Mileto, F. Scalercio, D. Korn, C. Marabotto, R. Tuccinardi, C. Moretti</i>	30
Malformazioni congenite delle basse vie aeree e dei polmoni <i>Low airway and pulmonary congenital malformations</i> <i>G. Locatelli, L. Migliazza, C. Locatelli, D. Alberti</i>	47
Il trattamento chirurgico delle malformazioni congenite dell'apparato respiratorio del neonato <i>Surgical treatment of congenital malformations of the respiratory tract in the newborn</i> <i>F. Morini, A. Pierro</i>	63
Congressi <i>Congresses</i>	80
II Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica	82

Pneumologia Pediatrica

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Volume 4, n. 14 - Giugno 2004

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico
Barbato Angelo (Padova)

Codirettore scientifico
Baldini Giuliano (Pisa)

Segreteria scientifica
Panizzolo Cristina (Padova)

Comitato editoriale
Bernardi Filippo (Bologna)
de Benedictis Fernando Maria (Ancona)
Fiocchi Alessandro (Milano)
Pelosi Umberto (Cagliari)
Rossi Giovanni (Genova)
Rusconi Franca (Firenze)
Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia
coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno
coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione
coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie
coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria
coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria
coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Direttore responsabile
Barbato Angelo (Padova)

© Copyright 2004 by Primula Multimedia

Editore
Primula Multimedia S.r.L.
via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa
Tel. 050 877057; fax 050 877910
e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione
Minuti Angela

Realizzazione Editoriale
Primula Multimedia S.r.L.

Stampa
Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Questo fascicolo della rivista è dedicato alle malformazioni delle vie aeree superiori ed inferiori con particolare riguardo alla clinica, alle procedure diagnostiche e alle possibilità terapeutiche.

Anche se molte di queste patologie sono rare, devono essere ben note al pneumologo pediatrico perché rientrano nella diagnostica differenziale delle pneumopatie persistenti.

Alcune di esse possono causare *distress* respiratorio già alla nascita e richiedere un immediato intervento terapeutico per l'elevato rischio di mortalità.

Angelo Barbato
e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Corrado Moretti*, Carla Fassi**, Caterina Silvia Barbàra**, Roberto Guidi*, Federica Mileto*, Fabrizio Scalercio*, Rosaria Berardi*, Rosanna Grossi*, Fabio Midulla*

* Dipartimento Emergenza Pediatrica; ** Terapia Intensiva Neonatale, Istituto Dipartimentalizzato di Clinica Pediatrica - Università di Roma "La Sapienza"

Embriologia del polmone

Lung development

Parole chiave: polmone, embriogenesi, malformazione

Key words: lung, embryogenesis, malformations

Riassunto. Il polmone umano origina da un'estroflessione dell'intestino primitivo e cresce fino a raggiungere, nell'età adulta, un'area di scambio di circa 70 m² e dello spessore di 0,1 mm. Lo sviluppo di una superficie di scambio così ampia con il relativo circolo capillare necessita di una serie complessa di processi, quali la ramificazione bronchiale, l'angiogenesi e la vasculogenesi, la formazione dei sacculi e degli alveoli e la differenziazione e la proliferazione di almeno 40 distinti tipi cellulari.

Summary. *The human lung arises as an appendage of the embryonic anterior foregut and expands into a respiratory exchange surface of 70 m² by 0,1 mm by early adulthood. The development of such a large diffusible interface and its circulatory network requires finely regulated branching morphogenesis, coordinated angiogenesis and vasculogenesis, alveolar sacculi formation, and the differentiation and proliferation of at least 40 distinct cell lineages.*

Many lung anomalies result from a failure of the lung bud to branch or differentiate correctly.

Accettato per la pubblicazione l'11 maggio 2004.

Corrispondenza: Prof. Corrado Moretti, Dipartimento Emergenza Pediatrica, Istituto Dipartimentalizzato di Clinica Pediatrica - Università di Roma "La Sapienza", Viale Regina Elena 324 - 00161 Roma; e-mail: corrado.moretti@uniroma1.it

Sviluppo prenatale del polmone

Introduzione

Il polmone umano, nato come una piccola estroflessione dell'intestino primitivo durante le prime settimane di gestazione, cresce fino a formare nell'età adulta una superficie di scambio di circa 70-100 m²; la barriera che separa l'aria dal sangue ha uno spessore di circa di 0,2 micron. Da un punto di vista strutturale si riconosce, nel polmone, una zona destinata alla conduzione dei gas, che va dalla trachea ai bronchioli terminali ed è caratterizzata da una serie di 23 successive dicotomie dell'albero respiratorio e una zona alveolata ove avvengono gli scambi dei gas e di cui l'acino rappresenta l'unità funzionale. L'acino comprende i bronchioli respiratori, che spesso presentano alveoli sulle pareti, i dotti alveolari e gli alveoli stessi caratterizzati da una struttura esagonale. Nel polmone adulto la distanza dal bronchiolo terminale all'alveolo

più distale non supera i 5 mm; ciononostante la zona alveolata, ove avvengono gli scambi respiratori, rappresenta la maggior parte del polmone. L'area di questa superficie è assai vasta e mantiene un rapporto costante con la massa corporea durante la crescita postnatale (circa 1 m²/kg). Gli alveoli, che hanno un diametro medio di circa 0,2-0,3 mm, sono tappezzati da due tipi di cellule epiteliali: le cellule di tipo I, o pneumociti membranosi, sono caratterizzate da un'accentuata estensione e sottigliezza del citoplasma e ricoprono il 95% della superficie alveolare; le cellule epiteliali di tipo II, o pneumociti granulari, sono caratterizzate istologicamente dalla presenza di corpi lamellari nel citoplasma e, pur essendo più numerose delle cellule di tipo I, ricoprono solo il 5% della superficie alveolare per la loro struttura cuboidale. Gli pneumociti di tipo II, che si differenziano verso la 22^a settimana di età gestazionale (EG), sono le cellule deputate alla sintesi e all'immagazzinamento del

surfattante sotto forma di corpi lamellari, la cui presenza nel liquido polmonare è tuttavia notevolmente ritardata rispetto alla sua comparsa a livello cellulare.

Le cellule epiteliali di tipo II mantengono l'omeostasi a livello degli spazi alveolari non solo mediante la produzione di surfattante, ma anche svolgendo un ruolo di primo piano nei processi riparativi alveolari essendo le precorritrici dei pneumociti membranosi. Queste cellule, inoltre, sono in grado di trasportare attivamente ioni contro un gradiente elettrochimico e sono quindi coinvolte sia nella produzione del liquido presente all'interno del sistema respiratorio durante la vita fetale, o liquido polmonare, sia dopo la nascita nell'assicurare un'adeguata umidificazione della superficie alveolare e nel prevenire un eccessivo accumulo di fluidi a questo livello (1).

Lo sviluppo del polmone umano abbraccia un periodo che inizia con l'apparire della gemma polmonare nell'embrione, per terminare nella prima infanzia dopo una crescita relativamente stabile e progressiva. La nascita, per quanto rappresenti un evento che implica drammatici cambiamenti nelle

funzioni di quest'organo, non va considerata come un preciso punto di passaggio da uno stadio di sviluppo ad un altro. Ciò nondimeno la sua importanza giustifica la divisione dello sviluppo del polmone in una fase prenatale ed in una postnatale, anche per rimarcare che al termine della gestazione quest'organo non ha ancora raggiunto la sua maturità, momento ancora non identificato con precisione (2, 3).

La fase di sviluppo prenatale del sistema respiratorio viene, a sua volta, convenzionalmente suddivisa in cinque periodi in base al quadro istologico (4); tra questi periodi manca una precisa demarcazione, ma la loro identificazione può comunque semplificare la comprensione delle morfogenesi del polmone (Figura 1).

Organogenesi o periodo embrionale (1^a-7^a settimana)

La gemma polmonare appare al 26° giorno di gestazione come un'estroflessione dell'intestino primitivo ed è formata da cellule epiteliali relativamente indifferenziate che si espandono nel circostante tessuto connettivo embrionale o mesenchima

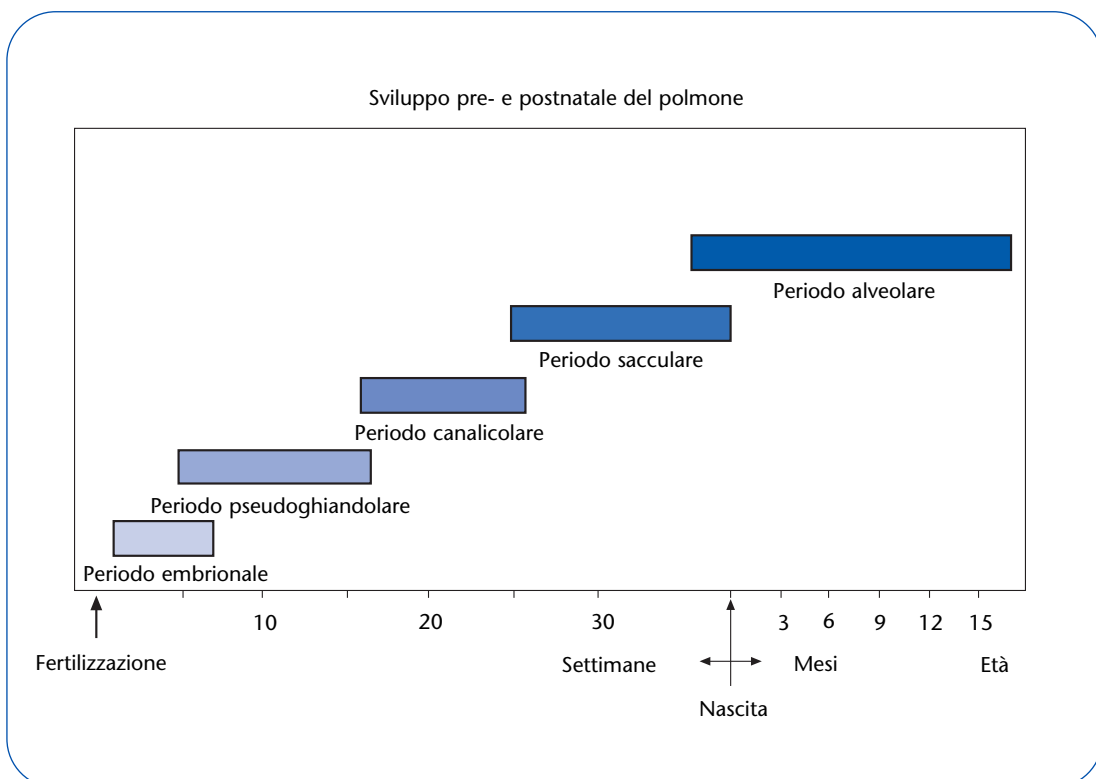


Figura 1 Le cinque fasi dello sviluppo del polmone: i vari periodi non hanno una netta demarcazione ed in parte si sovrappongono. Da notare che il periodo alveolare inizia poco prima della nascita. Modificata da (15).

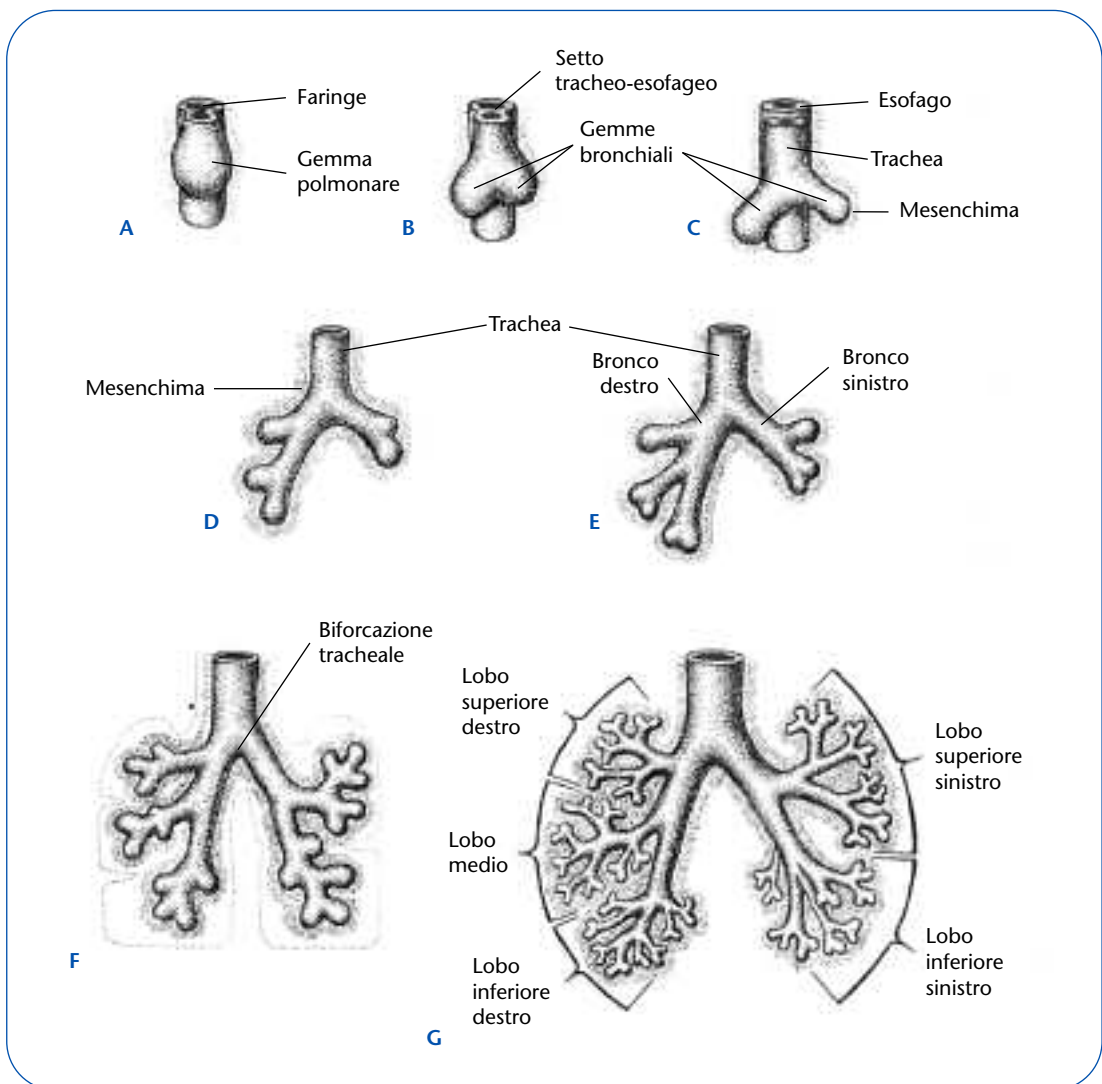


Figura 2 Sviluppo dei bronchi e dei polmoni: (A-B-C), quattro settimane; (D-E), cinque settimane; (F), sei settimane; (G), otto settimane. Al termine del periodo embrionale le vie aeree maggiori sono completamente sviluppate. Modificata da Moore KL, et al. *The developing human*. Philadelphia: WB Saunders 1993; 230, 5th ed.

(Figura 2 a,b,c). Ai lati di questa primitiva struttura iniziano a delinearsi le docce laringotracheali, la cui funzione è di separare in direzione craniocaudale la gemma polmonare dall'esofago. La connessione con l'intestino primitivo persiste solo a livello dell'estremità craniale, zona corrispondente alla futura ipofaringe (5).

La gemma polmonare inizia quindi ad allungarsi e a dividersi in modalità dicotomica fino a formare, verso la 5^a settimana, cinque piccole strutture saccolari, due a sinistra e tre a destra, abbozzo dei futuri bronchi lobari e relativi lobi polmonari (Figura 2 d,e).

Le interazioni tra le cellule epiteliali di origine endodermica che formano l'albero respiratorio e

il tessuto mesenchimale, di origine mesodermica, che lo ricopre sono di fondamentale importanza per la realizzazione del processo di ramificazione delle vie aeree (6); l'ablazione sperimentale del mesenchima, a dimostrazione del suo ruolo critico, determina l'arresto di tale processo (7).

Verso la fine della 6^a settimana di gestazione le vie aeree principali, inclusi i bronchi segmentali e subsegmentali, sono complete (Figura 2 f,g) (8). Le primitive strutture tracheobronchiali, caratterizzate da un epitelio respiratorio di tipo colonnare e relativamente indifferenziato, appaiono ancora prive di una struttura cartilaginea e muscolare, né sono innervate. Alla fine del periodo embrionale

sono invece già formate le prime connessioni vascolari, così da formare un primitivo circolo polmonare (9).

Anomalie di sviluppo che si verificano in queste prime settimane di gestazione possono dare luogo a numerose malformazioni congenite, quali atresia tracheale, laringea ed esofagea, stenosi tracheale, agenesia polmonare, fistola tracheo-esofagea e malformazioni bronchiali.

Periodo pseudoghiandolare (6^a-17^a settimana)

Durante il periodo pseudoghiandolare le vie aeree continuano a suddividersi fino a formare i bronchioli terminali e le primitive strutture acinari; entro il termine di questo periodo, il processo di ramificazione bronchiale è quindi concluso e le vie aeree continueranno ad aumentare progressivamente di calibro in modo lineare rispetto al volume polmonare. I tubuli epiteliali neoformati, essendo circondati da una notevole quantità di mesenchima, danno al polmone l'aspetto di una ghiandola e da qui la denominazione di questo periodo. Le vie aeree prossimali sono ricoperte da un epitelio ancora spesso che va gradualmente assottigliandosi verso la periferia, ove le cellule assumono un aspetto cuboidale. Le prime cellule ciliate, le cellule mucipare e le cellule basali appaiono inizialmente nelle vie aeree prossimali, che sono ora circondate da cartilagine e muscolatura liscia, per poi comparire in seguito anche nelle vie aeree periferiche. Nell'epitelio respiratorio distale è possibile rilevare, tra la 12^a e la 14^a settimana di gestazione, la presenza delle proteine del surfattante A, B e C (2).

In questo periodo il sistema vascolare si sviluppa parallelamente alle vie aeree, cosicché al suo termine il modello gerarchico di queste ultime e dei vasi sanguigni pre-acinari è sovrapponibile a quello adulto (9); anche l'innervazione di queste strutture ha raggiunto un buon livello di maturazione. Alterazioni dello sviluppo del polmone durante il periodo pseudoghiandolare possono dare luogo a numerose malformazioni congenite, quali tracheo-broncomalacia, sequestro polmonare, malformazione adenomatoide cistica, lobi ectopici, formazioni cistiche e linfoangectasie. La cavità pleuroperitoneale si divide nelle fasi precoci di questo periodo e la mancata suddivisione di questo spazio nelle relative cavità peritoneale e pleurica è spesso seguita dall'erniazione del contenuto addominale nel torace (ernia diaframmatica).

Periodo canalicolare (16^a-26^a settimana)

Il periodo canalicolare è caratterizzato dalla comparsa di canali vascolari (capillari), da cui prende il nome, e da un ulteriore sviluppo delle vie aeree distali ove compaiono le primitive strutture acinari, formate da un bronchiolo respiratorio, da un dotto alveolare e da alveoli rudimentali o sacculi (10). La maturazione della zona destinata allo scambio dei gas avviene per una progressiva trasformazione dei bronchioli terminali, definiti perciò "bronchioli terminali provvisori", in due o più bronchioli respiratori, anch'essi provvisori, ognuno dei quali si differenzia a sua volta in un dotto alveolare con alveoli primitivi. Lo sviluppo della rete capillare intracinaria, che ha origine da un processo di differenziazione e d'organizzazione di cellule indifferenziate del circostante mesenchima (processo di vasculogenesi), segue la maturazione degli acini (9). La differenziazione delle cellule epiteliali, soprattutto nelle zone più distali del parenchima polmonare, diviene sempre più marcata; alcune sono caratterizzate dalla presenza al loro interno dei corpi lamellari contenenti proteine del surfattante e fosfolipidi, mentre altre iniziano ad appiattirsi assumendo un aspetto squamoso (11). Lo sviluppo delle vie aeree terminali e della rete capillare determinano il progressivo assottigliamento del circostante mesenchima e la formazione della membrana alveolo-capillare. Tra la 20^a e la 22^a settimana di EG inizia la produzione di liquido polmonare, fenomeno che riflette l'avvenuto contatto tra epitelio alveolare e circolo capillare.

Alla fine del periodo canalicolare, in caso di parto prematuro, il polmone è già in grado di sostenere lo scambio dei gas, anche se la sua funzionalità è ancora precaria, soprattutto per l'insufficiente sintesi di surfattante. La somministrazione di glucocorticoidi alla madre, utilizzata per la prevenzione del *distress* respiratorio (RDS) in caso di minaccia di parto prematuro, stimola la sintesi del tensioattivo nel feto ed accelera la maturazione della membrana alveolo-capillare.

La presenza di masse all'interno del torace (ernia diaframmatica congenita, malformazione adenomatoide cistica) può interferire, in questo periodo, con lo sviluppo del sistema respiratorio e dare luogo ad ipoplasia polmonare.

Periodo sacculare (25^a-37^a settimana)

Questa fase è caratterizzata da una spiccata dilatazione delle vie aeree terminali così da formare i sacculi (4), con un notevole incremento del volume

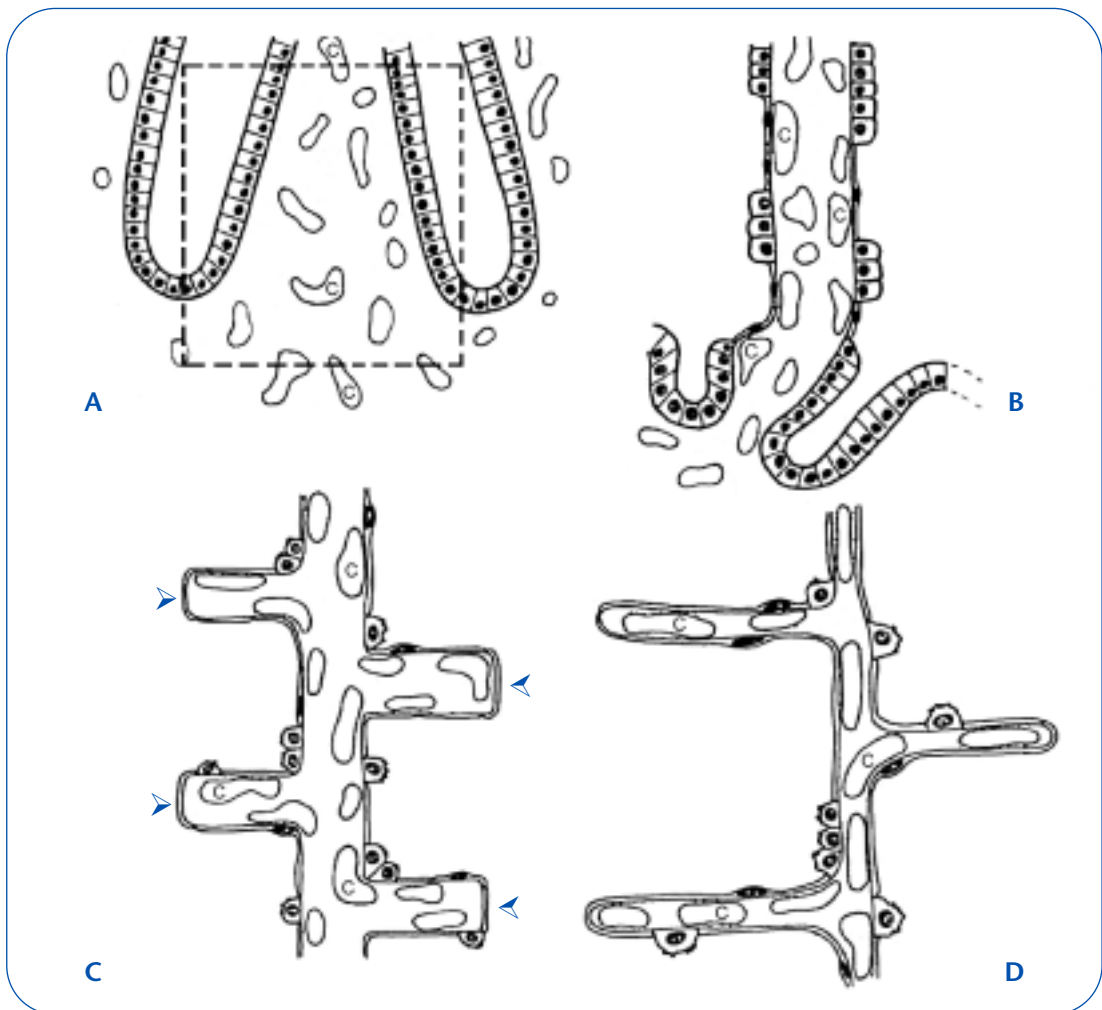


Figura 3 Modificazioni della struttura del circolo capillare polmonare durante la vita fetale e postnatale. Una rete capillare (C) tridimensionale si forma al livello del mesenchima nel periodo pseudoghiandolare e canalicolare (A). Le reti capillari che avvolgono le primitive strutture saccolari si avvicinano progressivamente l'una con l'altra per la riduzione del tessuto interstiziale, ed alla fine di questo processo i setti primari si trovano a delimitare una doppia rete capillare (B). La doppia rete capillare è un requisito essenziale per consentire la formazione dei setti secondari (freccie) nel periodo perinatale (C). La trasformazione da doppio a singolo strato della rete capillare contenuta all'interno dei setti secondari o setti alveolari e l'assottigliamento della membrana alveolo-capillare rappresentano l'ultimo stadio dello sviluppo polmonare (D). Modificata da (15).

polmonare e della superficie di scambio ed ulteriore assottigliamento della barriera alveolo-capillare. Si viene in tal modo a modificare anche la struttura del microcircolo, in quanto le reti capillari che avvolgono i sacculi si avvicinano progressivamente l'una all'altra, e alla fine di questo processo i setti interstiziali, o setti primari, si trovano a delimitare una doppia rete capillare necessaria per la successiva formazione dei setti secondari (Figura 3 a,b) (3). Da un punto di vista istologico si ha la maturazione delle cellule di tipo II, ora con un ricco corredo di corpi lamellari e delle cellule di tipo I che appaiono ulteriormente assottigliate.

Verso la fine della gestazione, circa alla 36^a settimana, inizia la fase alveolare che avrà termine nella prima infanzia, verso i 18-24 mesi di vita e che porterà alla formazione di un numero finale di alveoli di circa 200-300 milioni. La formazione degli alveoli è realizzata con la suddivisione dei sacculi in subunità in modo da aumentare notevolmente la superficie di scambio. Va rilevato che l'inizio ed il termine della fase alveolare ed il numero finale di alveoli sono tuttora motivo di controversia per l'estrema difficoltà ad eseguire e a standardizzare queste rilevazioni istologiche.

La fase di alveolarizzazione va in ogni modo considerata un evento prevalentemente postnatale, dato che circa l'85% degli alveoli si forma entro i primi 24 mesi, anche se un progressivo ma lieve incremento sembra avvenire fino agli 8 anni di vita (12).

Sviluppo postnatale del polmone

Periodo alveolare e maturazione del circolo polmonare (36^a settimana-18 mesi postnatali)

Lungo le pareti intersacculari o setti primari si formano delle creste, o setti secondari, che appaiono al microscopio elettronico come piccole estroflessioni superficiali dell'epitelio (13). Analizzati in sezione, i setti secondari appaiono formati da un sottile strato di tessuto connettivale fiancheggiato ai due lati da una doppia rete capillare (Figura 3 c) e caratterizzato dalla presenza di elastina al suo apice. La presenza di elastina è un prerequisito essenziale per la formazione dei setti secondari, la cui strutturazione ha luogo solo dopo la deposizione di questa sostanza che sembra avere una funzione di sostegno dell'estroflessione dell'epitelio (2).

Anche la rete capillare va incontro ad un processo di maturazione, così da assumere gradualmente la morfologia tipica del bambino e dell'adulto. Già dalle prime settimane di vita postnatale si assiste ad un assottigliamento dell'interstizio dei setti alveolari con un progressivo avvicinamento delle due reti capillari, cui segue un processo di fusione. La trasformazione da doppio a singolo strato della rete capillare contenuta all'interno dei setti alveolari rappresenta l'ultimo stadio dello sviluppo polmonare (Figura 3 d) (14, 15). Il progressivo assottigliamento dell'interstizio fa sì che strati epiteliali adiacenti vengano a contatto diretto, fino al formarsi di comunicazioni interalveolari o pori di Kohn, e spiega anche un altro fenomeno caratteristico delle prime fasi dello sviluppo postnatale del polmone, vale a dire il progressivo aumento della sua aerazione, definita dal rapporto tra contenuto d'aria e volume polmonare (2).

Oltre i 18-24 mesi lo sviluppo del polmone avviene parallelamente alla crescita della massa corporea e con un rapporto stabile tra contenuto aereo e volume polmonare.

Interazioni epitelio-mesenchima

Un preciso programma di differenziazione, proliferazione ed organizzazione cellulare governa lo sviluppo della primitiva gemma embrionale fino alla

realizzazione del polmone, organo estremamente complesso e composto da 40 differenti tipi di linee cellulari (16). I meccanismi che determinano, mediante precisi segnali temporali e spaziali, la programmazione di cellule pluripotenti nelle diverse linee di sviluppo sono ancora in gran parte sconosciuti. Il processo di differenziazione richiede l'espressione di un gruppo di geni specifici per una determinata cellula, in modo da definirne il fenotipo e, dato che nello stato differenziato è espressa solo una piccola frazione dei geni disponibili, devono esistere necessariamente meccanismi di controllo che regolano l'attivazione e/o l'inibizione di determinati geni. Tale funzione è verosimilmente basata su una gerarchia di molecole quali fattori di trascrizione, fattori di crescita, citochine e molecole della matrice extracellulare, che hanno diversi ruoli nell'influenzare lo sviluppo morfologico, il metabolismo, e il comportamento proliferativo delle cellule e quindi nell'indurre le caratteristiche che ne determinano il fenotipo (17).

È inoltre verosimile che tali ruoli siano riattivati dall'epitelio respiratorio nella fase riparativa che segue ad un insulto. I processi riparativi del polmone nella vita postnatale richiedono un controllo della differenziazione e della proliferazione cellulare altrettanto preciso, e sono probabilmente influenzati da molti degli stessi fattori che regolano lo sviluppo del polmone nella vita prenatale, anche se appare probabile che le risposte cellulari a questi fattori non siano esattamente sovrapponibili nella vita pre- e postnatale.

Anche se da oltre 60 anni è ben chiara l'importanza delle interazioni tra l'epitelio polmonare ed il mesenchima circostante per il normale processo di ramificazione bronchiale e di citodifferenziazione (7), la comprensione dei ruoli e dei tempi di intervento delle varie molecole che hanno una funzione nello sviluppo del polmone, la cui lista si accresce quotidianamente, è ancora in una fase molto iniziale, ma rappresenta un'intensa area di ricerca per la possibilità di realizzare nuove strategie terapeutiche basate sulla manipolazione genetica.

Esperimenti di ricombinazione, eseguiti durante il periodo ghiandolare, hanno dimostrato che il mesenchima della porzione distale del polmone, se trapiantato a livello dell'epitelio tracheale denudato del proprio mesenchima, determina in questa sede un modello di ramificazione di tipo bronchiale. Inoltre, le cellule tracheali indotte presentano al loro interno corpi lamellari, mielina tubulare ed

RNAm per le proteine del surfattante A, B e C, segno inequivocabile della loro differenziazione in un fenotipo cellulare caratteristico della zona alveolata del polmone, normalmente assente a livello tracheale (18). Se si esegue lo stesso esperimento utilizzando non più mesenchima della zona distale del polmone, ma una stessa quantità di mesenchima isolato a livello di uno dei bronchi principali, a livello tracheale si sviluppa solo una piccola estroflessione dell'epitelio. Queste osservazioni ci fanno capire che lungo l'albero respiratorio il mesenchima possiede una diversa capacità induttiva, capacità che ha inoltre precisi limiti temporali, dato che la disponibilità dell'epitelio tracheale a rispondere all'influenza del mesenchima trapiantato è limitata ad un periodo ben definito. Da segnali provenienti dall'epitelio respiratorio in via di sviluppo dipendono, con un meccanismo di reciproco controllo, la differenziazione, la crescita e l'organizzazione delle linee cellulari di derivazione mesenchimale (muscolatura liscia, cartilagine, endotelio capillare). È probabile che le reciproche informazioni istruttive siano mediate dai già citati fattori solubili, che agiscono sia in maniera autocrina, ovvero sulle stesse cellule da cui sono prodotti, che in maniera paracrina, vale a dire sulle cellule circostanti (17).

Tra i fattori solubili di fondamentale importanza per lo sviluppo del polmone vanno citati gli ormoni glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei e l'acido retinoico (19), che non possono però essere considerati mediatori delle interazioni epitelio-mesenchima poiché sintetizzati all'esterno del polmone. Alcuni dati sperimentali inducono a pensare che i glucocorticoidi, ormoni che inibiscono la divisione cellulare in molti tessuti, polmone compreso, abbiano un ruolo importante nella modulazione del processo di formazione dei setti secondari: il dosaggio nel siero di alcune specie animali ha dimostrato, infatti, che la loro concentrazione è bassa durante il periodo della formazione dei setti secondari, per andare poi incontro ad un progressivo aumento quando tale fase si esaurisce per dar luogo al processo di assottigliamento delle pareti alveolari (19, 20).

Anche l'acido retinoico è una sostanza di particolare interesse poiché stimola la sintesi d'elastina (21), processo considerato essenziale ai fini della formazione dei setti secondari, e mostra un'azione antagonista a quella dei glucocorticoidi.

Fattori di crescita sono prodotti nella seconda metà della gravidanza anche come risposta a stimoli fisici,

quali la pressione determinata dalla presenza del liquido polmonare nei futuri spazi aerei, o la tensione elastica cui è sottoposto il parenchima durante la respirazione fetale. Ambedue questi fattori, infatti, sono essenziali per la normale crescita del polmone, il cui sviluppo dipende anche da fattori ambientali che agiscono attraverso forze meccaniche.

Crescita compensatoria del polmone

Un fenomeno descritto da oltre un secolo è la capacità del polmone di ricrescere in seguito a lobectomia o pneumonectomia e di rigenerare un tessuto con una normale funzione e struttura (22). Della crescita compensatoria del polmone si conosce però sorprendentemente ancora poco, soprattutto su quali sono i principi che la determinano e la regolano. Lo sviluppo di quest'area di ricerca consentirà di comprendere meglio i meccanismi che governano la normale crescita del polmone e di ottenere notevoli vantaggi clinici, quali ad esempio la possibilità di accelerare lo sviluppo del sistema respiratorio di un neonato prematuro, di stimolare la crescita di un polmone con anomalie congenite, o di migliorare la capacità polmonare dopo trapianto.

La crescita compensatoria è stata studiata soprattutto in alcune specie animali ed in particolare nei ratti; la *figura 4* dimostra gli effetti della pneumonectomia sinistra, realizzata in un ratto di 300 grammi di peso, sulla crescita del polmone controlaterale (23). È evidente dall'immagine come in seguito alla pneumonectomia sinistra il polmone di destra acceleri notevolmente il suo sviluppo nei giorni successivi all'intervento, fino a ripristinare in un periodo di 14 giorni la massa perduta; una volta ottenuto quest'obiettivo la crescita del polmone riprende al ritmo fisiologico. Dati sperimentali indicano che tale fenomeno è molto più marcato nei giovani animali (24), per scomparire del tutto al momento della maturazione sessuale nelle specie animali in cui, al contrario dei ratti, questa fase è associata ad una stabilizzazione della massa corporea. Nella specie umana, sebbene non esistano dati sperimentali, le osservazioni cliniche suggeriscono che la crescita compensatoria del polmone avviene in età pediatrica soprattutto mediante un processo di divisione cellulare (iperplasia), mentre nelle età successive è determinata prevalentemente da una dilatazione degli alveoli preesistenti (iperptrofia). Non vi è consenso su quale sia il periodo critico in cui tale capacità è perduta, ma

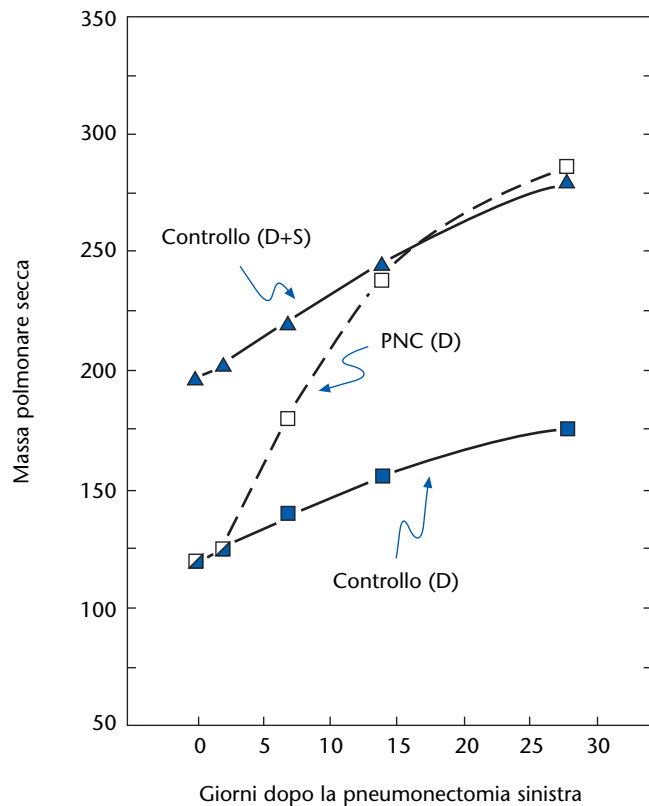


Figura 4 Effetti della pneumonectomia sinistra, realizzata in un ratto di 300 grammi di peso, sulla crescita del polmone controlaterale. La crescita del polmone destro del ratto sottoposto a pneumonectomia (PNC-D) è confrontata con quella del polmone destro (Controllo D) e di entrambi i polmoni (Controllo D+S) di animali di controllo. È evidente dall'immagine come in seguito alla pneumonectomia sinistra, nei giorni successivi all'intervento, il polmone di destra accelera notevolmente il suo sviluppo, fino a ripristinare in un periodo di 14 giorni la massa perduta; una volta ottenuto quest'obiettivo la crescita del polmone riprende al ritmo fisiologico. Modificata da (23).

appare probabile che corrisponda al momento in cui si arresta la crescita del polmone (25).

La comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari alla base della crescita compensatoria è ancora scarsa malgrado siano state formulate diverse ipotesi, la maggior parte ricavate da esperimenti eseguiti in vivo. Tra le più interessanti è che tale fenomeno sia attivato da uno stimolo meccanico proveniente dall'aumentata inflazione o *stretch* delle zone di parenchima circostanti la lobectomia (26), ipotesi confermata dal dato sperimentale che se materiale inerte viene posizionato nel torace a sostituire il tessuto rimosso la crescita compensatoria del polmone rimanente viene ridotta o inibita (27). La possibilità che l'applicazione di forze meccaniche sui tessuti o sulle cellule possa determinare mutazioni del loro metabolismo,

crescita e differenziazione è d'altronde ben nota; basti pensare, ad esempio, all'ipertrofia dei miociti ventricolari in seguito all'aumento dell'*afterload* o della pressione telediastolica.

Vi è inoltre evidenza che fattori solubili o circolanti possano avere un ruolo importante nella regolazione della crescita compensatoria; essi, che possono stimolare od inibire tale processo, operano sia per via endocrina, che paracrina od autocrina. Tra gli ormoni, gli steroidi surrenalici hanno la funzione di modulare questo fenomeno, che risulta accelerato negli animali in precedenza adrenalectomizzati (28). Fattori stimolanti la crescita tissutale sono stati dimostrati nel siero di animali pneumonectomizzati (29), ma i mediatori cellulari che attivano la crescita compensatoria ed i meccanismi che la controllano sono ancora quasi del tutto sconosciuti.

Bibliografia

1. Jain L. *Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition*. Clin Perinatol 1999; 26: 585-599.
2. Burri PH. *Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung*. In: "Lung growth and development". New York: Marcel Dekker 1997; 1.
3. Burri PH. *Postnatal development and growth*. In: Crystal RG, West BG, Weibel ER, Barnes PG (eds). "The lung". Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 1013.
4. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. *Human lung growth in late gestation and in the neonate*. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 607-613.
5. Larsen WJ. *Embryonic folding*. In: "Human embryology". New York: Churchill-Livingstone 1993; 111.
6. Alescio T, Cassini A. *Induction in vitro of tracheal buds by pulmonary mesenchyme grafted on tracheal epithelium*. J Exp Zool 1962; 150: 83-94.
7. Rudnick D. *Developmental capacities of the chick lung in chorioallantoic grafts*. J Exp Zool 1933; 66: 124-127.
8. Bucher U, Reid L. *Development of the intra-segmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life*. Thorax 1961; 16: 207-218.
9. de Mello DE, et al. *Arteries and veins*. In: Crystal RG, West BG, Weibel ER, Barnes PG (eds). "The lung". Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 1117.
10. Hislop A. *Fetal and postnatal anatomical lung development*. In: Greenough A, Robertson NRC, Milner D (eds). "Neonatal respiratory disorders". London: Arnold 1996; 3.
11. Gross I. *Regulation of fetal lung maturation*. Am J Physiol 1990; 259: L337-344.
12. Brody JS, Thurlbeck WM. *Development, growth and aging of the lung*. In: Fishman AP (ed). "Handbook of physiology. The respiratory system". American Physiological Society, Bethesda 1986; 355.
13. Burri PH. *Development and growth of human lung*. In: Fishman AP (ed). "Handbook of physiology, the respiratory system". American Physiological Society, Bethesda 1986; 1.
14. Caduff JH, et al. *Scanning electron microscopic study of the developing microvasculature in the postnatal lung rat*. Anat Rec 1986; 216: 154-159.
15. Burri PH. *Fetal and postnatal development of the lung*. Ann Rev Physiol 1984; 46: 617-628.
16. Crapo JD, Barry Be, Gehr P, et al. *Cell number and cell characteristics of the normal human lung*. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 332-337.
17. Shannon JM, Deterding RR. *Epithelial-mesenchymal interactions in lung growth and development*. New York: Marcel Dekker 1997; 81.
18. Shannon JM. *Induction of alveolar type II cell differentiation in fetal tracheal epithelium by grafted distal lung mesenchyme*. Dev Biol 1994; 166: 600-614.
19. Massaro JD, et al. *The regulation of the formation of pulmonary alveoli*. In: Bland RD, Coalson J. "Chronic lung disease in early infancy". New York: Marcel Dekker 2000; 479.
20. Henning SJ. *Plasma concentration of total and free corticosterone during lung development in the rat*. Am J Physiol 1978; 235: E452.
21. Liu R, Harvey CS, McGowan SE. *Retinoic acid increases elastin in neonatal rat lung fibroblast cultures*. Am J Physiol 1993; 265: L430-437.
22. Haasler F. *Ueber compensatorische Hypertrophie der Lunge*. Virchows Arch Pathol Anat Physiol 1892; 128: 195-197.
23. Rannels DE, White DM, Watkins CA. *Rapidity of compensatory lung growth following pneumectomy in adult rats*. J Appl Physiol 1979; 46: 326-333.
24. Holmes C, Thurlbeck WM. *Normal lung growth and response after pneumectomy in rats at various ages*. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 1125-1136.
25. Cagle PT, Thurlbeck WM. *Postpneumectomy compensatory lung growth*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1314-1326.
26. Rannels DE. *Role of physical forces in compensatory growth of the lung*. Am J Physiol 1989; 257: L179-189.

27. Thurlbeck WM. *Postnatal growth and development of the lung.* Am Rev Respir Dis 1975; 111: 803.

28. Bennett RA, Colony PC, Addison JL, Rannels DE. *Effects of prior adrenalectomy on postpneumonectomy lung growth in the rat.* Am J Physiol 1985; 248: E70-74.

29. Smith BT, Galangher W, Thurlbeck WM. *Serum from pneumonectomized rabbits stimulates alveolar type II cell proliferation in vitro.* Am Rev Respir Dis 1980; 121: 701-707.

Gruppo di studio sulle malattie respiratorie rare del neonato della Sezione Lombarda della Società Italiana di Neonatologia

Coordinatore: Marco Somaschini; *Componenti:* Cristina Bellan, Andrea Campana, Daniela Casnaghi, Maria Rosa Colnaghi, Stefania Ferrari, Cristiana Gilardi, Gianfranco Perotti, Alessandra Serra, Luisa Ventura, Cesare Zambelloni. *Con la collaborazione di:* R. Cesiano, E. Daina - Centro di Coordinamento - Rete Regionale Malattie Rare (Ranica, BG)

Proposta di classificazione delle malformazioni e delle malattie respiratorie rare del neonato

Proposal of classification of malformations and rare respiratory diseases of the neonate

Parole chiave: malattie respiratorie, neonato

Key words: *respiratory diseases, neonate*

Riassunto. Le malformazioni e le malattie respiratorie rare nel neonato presentano difficoltà diagnostiche e terapeutiche dovute alla bassa prevalenza e alle scarse conoscenze; scopo della classificazione è di facilitare il percorso diagnostico-terapeutico e quindi la gestione di queste malattie. È stata adottata una metodologia semplice, con un approccio di tipo morfologico per aree, avvalendosi di ausili diagnostici informatizzati (database POSSUM e OMIM).

Tutti i dati raccolti sono stati inseriti in un database con l'obiettivo di creare un archivio facilmente consultabile ed aggiornabile. Per ogni sindrome sono in particolare indicati la categoria (ad esempio Anomalia tracheale, Anomalia parete diaframmatica, etc.), le diverse possibili denominazioni, una descrizione sintetica, il codice POSSUM e il codice OMIM con relativo link alla scheda disponibile via Internet.

Il database sarà disponibile on-line ad accesso gratuito sul sito della Rete Regionale Malattie Rare (<http://malattierare.marionegri.it/>).

Summary. *Rare respiratory diseases and congenital malformations of the neonate are difficult to diagnose and to treat because of their low prevalence and scarce knowledge regarding them. The aim of the classification is to facilitate the identification and management of such diseases. The aid of informatised diagnostics allowed to achieve a simple methodology with a morphological approach by areas. The anomalies were reported in a user-friendly database easy to update. Each syndrome is reported by the category, denominations, a brief description, POSSUM and OMIM code and internet link.*

The database is on-line available at <http://malattierare.marionegri.it/>

Accettato per la pubblicazione l'11 maggio 2004.

Corrispondenza: Dott. Marco Somaschini, U.O. Patologia Neonatale - Azienda Ospedaliera "Bolognini", via Paderno 21, 24068 Seriate (BG); e-mail: marco.somaschini@bolognini.bg.it

Le malformazioni e le malattie rare delle vie respiratorie costituiscono uno dei problemi più complessi e di difficile gestione del periodo neonatale. Analogamente ad altre patologie malformative hanno una bassa prevalenza e presentano difficoltà diagnostiche e terapeutiche.

Queste patologie sono rare se prese singolarmente, ma nel loro insieme sono numerose ed eterogenee e costituiscono un problema socio-sanitario importante perché sono spesso invalidanti o causa di mortalità precoce. Nel periodo

neonatale in particolare, le malattie respiratorie hanno un notevole impatto in termini di gravità e di impegno, talvolta con problemi di difficile gestione come la ventilazione prolungata, l'assistenza ventilatoria domiciliare o la tracheostomia e problemi etici legati alla liceità degli interventi, all'accanimento terapeutico o alla sperimentazione di nuove terapie.

Il neonatologo si trova in una posizione di primo piano nell'approccio al neonato con malattia respiratoria rara e per primo deve affrontare

correttamente le tappe che conducono alla identificazione della malattia e al suo adeguato trattamento, che consistono principalmente in una anamnesi accurata, eventuale ricostruzione di un albero genealogico, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, intervento terapeutico e *follow-up*. La complessità delle patologie richiede poi solitamente un approccio multidisciplinare con l'intervento di specialisti di diversa estrazione professionale.

La mancanza di un'adeguata classificazione rende più difficoltoso il riconoscimento di queste malattie e la loro gestione.

Lo scopo principale di questo lavoro è di disporre di uno strumento che faciliti il percorso diagnostico-terapeutico; inoltre un corretto inquadramento potrà fornire gli elementi di base per una valutazione delle risorse necessarie per curare tali malattie sia in ambito ospedaliero che domiciliare. Questa classificazione non ha la pretesa di comprendere tutte le patologie, ma è piuttosto un tentativo di facilitare l'identificazione e la gestione di condizioni patologiche a volte molto complesse e di difficile inquadramento attraverso una metodologia semplice (2). Per tale motivo si è pensato di seguire un approccio per aree, di tipo morfologico senza approfondire gli aspetti embriologici o istologici, con un linguaggio possibilmente semplice e descrittivo (Tabella 1). Talvolta è difficile definire correttamente le anomalie specifiche anche perché nel tempo la denominazione o la stessa classificazione può subire modifiche.

Un'anomalia congenita può rappresentare l'unico difetto di un soggetto (difetto isolato) o associarsi ad altri nel contesto di una sindrome plurimalformativa. L'eventuale collocazione del difetto respiratorio in una sindrome più complessa si avvale di ausili diagnostici informatizzati. Nel nostro caso sono stati utilizzati i database POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and undiagnosed Malformations) (10) e OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (9), che sono tra quelli maggiormente diffusi.

È possibile che alcune sindromi o malformazioni associate siano state omesse, a volte intenzionalmente (come le malattie neuromuscolari o del sistema nervoso centrale), mentre in altri casi l'omissione può essere conseguente all'elevata numerosità delle sindromi ed in tal caso saranno gradite segnalazioni in proposito.

Tutti i dati raccolti sono stati inseriti in un database con l'obiettivo di creare un archivio facilmente consultabile ed aggiornabile. All'interno del database ogni sindrome è collocata nell'ambito di una o più categorie (ad es. Anomalia tracheale, Anomalie della parete diaframmatica ...); sono inoltre riportate le diverse possibili denominazioni, una descrizione sintetica, il codice POSSUM e il codice OMIM con relativo link alla scheda disponibile via Internet (Tabella 2).

Il database sarà disponibile on-line ad accesso gratuito sul sito della Rete Regionale Malattie Rare (<http://malattierare.marionegri.it/>).

Tabella 1 Principali categorie delle malattie respiratorie rare e malformazioni congenite nel neonato.

Malattie delle alte vie respiratorie	Atresia delle coane, macroglossia, anomalie craniofacciali, anomalie laringee, tracheali, bronchiali	N. 140 sindromi
Malattie delle basse vie respiratorie	Agenesia polmonare, ipoplasia polmonare, malformazioni della gabbia toracica, anomalie vascolari, malformazione adenomatoides cistica, sequestro polmonare, cisti broncogene, linfangectasia, displasia alveolo-capillare con malallineamento dei vasi, enfisema lobare	N. 92 sindromi
Anomalie della parete diaframmatica	Ernia diaframmatica congenita, eventratio diaframmatica, anomalie di inserzione del diaframma	N. 104 sindromi
Alterazioni ereditarie del surfattante polmonare	Deficit di proteina B del surfattante, deficit di proteina C del surfattante, mutazioni del gene ABCA3	
Anomalie dell'apparato ciliare	Discinesia ciliare, sindrome di Kartagener	N. 2 sindromi

Tabella 2 Classificazione delle anomalie delle vie respiratorie proposta dalla Rete Regionale Malattie Rare.

Categoria	Denominazione 1	Denominazione 2	Descrizione
Anomalie bronchiali	Goodman - Yahav - Frand Sindrome di	Ciuffo di capelli bianchi con malformazioni	Descritta in due casi (fratelli ebrei ashkenasi). Ciuffo bianco (poliosi), assenza/ipoplasia delle falangi terminali, ipertelorismo, difetto del setto interatriale, sclere blu, filtro prominente, vene toraciche e addominali prominenti, broncomalacia segmentaria con atelettasia. Si distingue dalla sindrome di Waaedenburg per la mancanza di sordità. Ereditarietà incerta, probabilmente autosomica recessiva.
Anomalie laringee	Condrodisplasia punctata tipo Conradi-Hunermann	Condrodistrofia calcificante congenita	Non letale accorciamento asimmetrico degli arti associato a condrodisplasia punctata e alterazioni scheletriche displasiche. Fenotipo variabile ma generalmente naso piccolo, bozze frontali, cataratta, capelli radi/grossi; iposomia di grado moderato con arti corti mesomelici, arti asimmetrici, piede talo equino-varo, contratture in flessione, ittiosi. Radiologia: nel neonato calcificazioni epifisarie puntiformi diffuse, visibili anche in regione sacrale ed in sedi extra-ossee (trachea, laringe); incuneamento anteriore lieve dei corpi vertebrali. Nell'infanzia riduzione delle calcificazioni puntiformi, lieve accorciamento delle falangi, lieve platispondilia. Trasmissione genetica autosomica dominante.
Anomalie tracheali	Disostosi ipomandibolo-facio-craniale	Difetto grave del primo arco tipo Neidich-Whitaker	Assenza quasi completa della mandibola, mascella ipoplasica, assenza di lingua o palato, fusione delle gengive, persistenza della membrana bucco-faringea, labbra increspate, sinostosi della sutura coronale, cartilagine tracheale incompleta, atresia delle coane. Trasmissione genetica incerta.
Anomalie dei vasi polmonari	Bean Sindrome di	Blue rubber bleb naevus Sindrome	Sindrome caratterizzata dalla presenza di emangiomi cutanei, particolarmente frequenti al tronco ed agli arti superiori. Tra le malformazioni vascolari di possibile riscontro vi sono inoltre emangiomi sanguinanti del tratto gastrointestinale, emangiomi epatici e polmonari. Può inoltre associarsi con angiomi a carico del sistema nervoso, calcificazioni intracraniche e medulloblastomi cerebellari. Sebbene nella maggior parte dei casi si tratti di casi sporadici, sembra riconoscere una trasmissione autosomica dominante.
Atresia delle coane	Acro-cefalo-sindattilia tipo 5	Acro-cefalopolisindattilia tipo Noack	Le caratteristiche comprendono: craniosinostosi con faccia piatta, orbite poco profonde, naso piccolo, pollici grossi tozzi e deviati, grosse dita, sindattilia da lieve a moderata. Ampia variabilità fenotipica. Trachea cartilaginea, laringo-tracheo-broncomalacia, atresia delle coane. Ano imperforato, stenosi anale. Anomalie vertebrali. Sinostosi radio-ulnare. Fusione omeroradiale. Falangi assenti o piccole e corte, falangi accessorie. Idrocefalo. Ritardo mentale di qualsiasi grado. Autosomica dominante. Gene mappato locus 8p11.2-p12 10q25.
Enfisema lobare congenito	Cutis laxa, ritardo di crescita e di sviluppo	Cutis laxa, osteoporosi, ritardo di crescita e mentale	Ritardo di crescita pre- e postnatale, ritardo mentale, osteoporosi, fratture multiple, cutis laxa, ernie, lassità legamentosa, carie dentarie, enfisema polmonare. Diagnosi differenziale: sindrome di Wrinkly, gerodermia con osteodisplasia, sindrome SCARF, cutis laxa recessiva letale, altre sindromi con cutis laxa. Trasmissione autosomica recessiva.

	Codice POSSUM	Codice OMIM	Scheda OMIM
	3505	277740	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=277740
	3063	118650	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=118650
	4726	241310	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=241310
	4229	112200	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=112200
	3008	101600	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=101600
	3782	219200	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=219200

Patologie delle alte vie respiratorie

Le patologie delle alte vie respiratorie, comprendenti le vie aeree superiori e le vie aeree inferiori extratoraciche, sono per lo più responsabili delle patologie ostruttive (4). Queste malattie presentano particolari difficoltà per il loro intrinseco pericolo di vita, per la possibile associazione con altri difetti, per i non infrequenti insuccessi terapeutici e per la scarsità di centri che se ne prendono cura. Tali ostruzioni possono verificarsi a livello del naso, del naso-orofaringe, del laringe e dell'albero tracheobronchiale. L'approccio zonale a tali patologie rappresenta un buon metodo per affrontarle sul piano diagnostico e terapeutico per la peculiarità dei sintomi e delle malattie di ciascuna zona.

Le malformazioni nasali includono l'atresia e la stenosi delle coane.

Le malformazioni cranio-facciali possono essere associate a sindromi dismorfiche come la sindrome di Apert o di Crouzon, nelle quali si può avere ostruzione del nasofaringe, o la sequenza di Pierre Robin, in cui l'ostruzione si produce per apposizione della lingua contro la parete posteriore del faringe.

La laringe può essere ostruita da diaframmi, da cisti, da stenosi, da angiomi o dalle corde vocali addotte per lesioni bilaterali del nervo frenico.

Infine la trachea e i bronchi possono essere ostruiti da alterazioni strutturali intrinseche o da malformazioni estrinseche, come il gozzo congenito, gli anelli vascolari e le cisti bronchiali o da patologie endoluminali, come gli angiomi. Queste patologie si avvalgono oggi di nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche grazie ai progressi dell'endoscopia e della chirurgia (16, 17).

Patologie delle basse vie respiratorie

Le malattie delle basse vie respiratorie comprendono condizioni eterogenee costituite da patologie delle vie aeree intratoraciche, patologie alveolari, patologie vascolari arteriose e venose, patologie dei vasi linfatici polmonari.

L'ipoplasia polmonare consiste nel non completo sviluppo del polmone che ha peso e volume ridotti (rapporto peso del polmone/peso corporeo <0,012), con riduzione delle unità polmonari (3, 4). L'arresto dello sviluppo delle gemme polmonari nella fase embrionale porta all'agenesia polmonare; se la gemma si sviluppa in un solo lato si avrà l'agenesia unilaterale. L'ipoplasia polmonare può

essere primaria nel caso in cui non esistano cause evidenti oppure essere secondaria a varie condizioni: compressione, riduzione dello spazio intratoracico dovuta a distrofia asfissiante toracica, effusioni pleuriche, tumori toracici, malformazione adenomatoide cistica (Cystic Adenomatoid Malformation - CAM). Nell'ernia diaframmatica l'ipoplasia del polmone sembra dovuta più a una riduzione dello sviluppo delle ramificazioni bronchiali, vascolari e degli alveoli più che a cause compressive da parte dei visceri addominali.

Un'altra causa di ipoplasia polmonare sono le malattie neurologiche o neuromuscolari presenti in utero che determinano una riduzione dei movimenti respiratori fetali; condizioni di questo tipo sono la malattia di Werdnig-Hoffman, la distrofia miotonica, l'agenesia del nervo frenico, le anomalie dello sviluppo neuromuscolare del diaframma (5). L'ipoplasia può essere dovuta a compressione dal basso (tumori addominali, ascite) o dai lati (bande amniotiche, distrofia asfissiante toracica, scoliosi, oligoidramnios).

L'oligoidramnios è spesso associato ad anomalie renali, come nella malattia di Potter, caratterizzata da ipoplasia polmonare ed agenesia renale. L'oligoidramnios provoca un'alterazione della dinamica del liquido polmonare fetale che riempie i polmoni con un volume simile alla capacità funzionale residua postnatale. La laringe e la trachea agiscono come sfinteri e svolgono un ruolo regolatore importante in questa dinamica: è stato osservato sperimentalmente che il drenaggio tracheale è associato a riduzione del peso e del volume polmonare, mentre la legatura della trachea stimola la crescita e lo sviluppo del tessuto polmonare. Da queste osservazioni si sono sviluppate le tecniche di legatura fetale della trachea per favorire lo sviluppo polmonare nei casi di ernia diaframmatica.

Altre cause di ipoplasia polmonare sono l'isoimmunizzazione Rh con idrope fetale e idrotorace, con un meccanismo di tipo compressivo.

La gravità dell'insufficienza respiratoria dipende dal grado di ipoplasia; quando questa è spiccata, la difficoltà respiratoria si presenta immediatamente e può essere incompatibile con la vita.

Per quanto riguarda la CAM, ne sono descritte 3 forme: tipo 1 con lesioni cistiche di dimensioni variabili, generalmente superiori a 2 cm, che rappresenta la variante più frequente e con prognosi più favorevole; tipo 2, con cisti più piccole (del diametro di

1-2 cm) e tipo 3 con cisti piccolissime del diametro di 0,3-0,5 cm, con pareti il più delle volte collabite così da costituire una massa solida (11, 12).

Nella diagnosi differenziale delle CAM rientrano le cisti broncogene ed il sequestro polmonare extralobare, che consiste in una porzione di tessuto polmonare senza connessioni bronchiali e vascolari. Altra patologia che può entrare in diagnosi differenziale è l'enfisema lobare congenito, che si presenta con *distress* respiratorio e iperinflazione lobare all'esame radiologico (7). L'enfisema lobare congenito, solitamente a carico del lobo superiore sinistro, può essere causato da broncomalacia o parziale ostruzione di un bronco lobare, con conseguente intrappolamento d'aria durante l'espirazione.

La valutazione di pazienti con anomalie polmonari di tipo cistico è talvolta difficoltosa sia sul piano clinico che delle tecniche di immagine (radiologia convenzionale, tomografia computerizzata, risonanza magnetica) e richiede la conferma anatomico-istologica; per tale motivo è stato proposto di comprendere tutte queste malformazioni nel termine più generico di malformazione toracica congenita (Congenital Thoracic Malformation - CTM) (2).

Quando si considera l'approccio chirurgico per qualsiasi tipo di malformazione toracica è importante accertare anomalie vascolari per evitare complicanze emorragiche a volte fatali. Si possono avere anomalie a carico dei 2 sistemi arteriosi: sistemico e polmonare, isolate o associate a diverse anomalie polmonari congenite. Tra le malformazioni più rilevanti si annoverano gli anelli vascolari e le malformazioni arterovenose polmonari.

Per quanto riguarda il sistema venoso il ritorno venoso anomalo consiste nel drenaggio di sangue dai polmoni al cuore destro e può essere totale o parziale, unilaterale o bilaterale, isolato o associato ad altri difetti, ostruito o non ostruito. Un problema particolare è costituito dalla sindrome della scimitarra, caratterizzata da destroposizione cardiaca e drenaggio venoso anomalo nelle vene sistemiche che conferisce l'immagine radiologica caratteristica.

Vi sono poi anomalie della connessione tra i sistemi arterioso e venoso polmonare come le fistole arterovenose polmonari. Il malallineamento dei vasi polmonari con displasia alveolo capillare è un'altra rara condizione in cui le vene polmonari scorrono adiacenti alle arterie anziché nella normale sede, nei setti interlobulari; questi ultimi contengono un basso numero di capillari polmonari

che non entrano in contatto con l'epitelio alveolare; questa condizione impedisce lo scambio gassoso tra sangue e alveoli ed è incompatibile con la vita. Altri reperti associati sono l'ipertrofia della tonaca muscolare media delle arterie polmonari e ridotto numero degli alveoli polmonari. I neonati con questa malattia presentano un *distress* respiratorio alla nascita con ipertensione polmonare ad esito fatale nonostante il ricorso a tecniche di assistenza ventilatoria convenzionale e non (14). Sono possibili associazioni con altre malformazioni che interessano gli apparati genito-urinario, gastro-intestinale o cardiaco.

Per quanto riguarda le anomalie dell'albero linfatico, il chilotorace congenito può essere isolato o associato ad anomalie congenite del dotto toracico o dei linfatici polmonari (5).

La linfangectasia polmonare è caratterizzata dalla dilatazione cistica dei vasi linfatici polmonari e dall'ostruzione del drenaggio linfatico. Solitamente, ma non sempre, tale condizione è bilaterale ed è più frequente nei maschi. Istologicamente è caratterizzata da anomalie e dilatazione dei vasi linfatici polmonari settali, perivascolari e sottopleurali; macroscopicamente il polmone appare di dimensioni e consistenza aumentate, più pesante e poco distensibile.

La linfangectasia si può dividere in 3 sottogruppi. Nel primo la linfangectasia polmonare è parte di una forma generalizzata ed i bambini affetti presentano solitamente idrope connatale. Nel secondo, il più frequente, è associata una cardiopatia congenita, soprattutto il ritorno venoso anomalo o il cuore sinistro ipoplasico; cardiopatie associate meno frequenti sono la stenosi polmonare, il difetto interatriale o interventricolare. Nel terzo sottogruppo la linfangectasia è localizzata solo al polmone, talvolta in associazione alla sindrome di Noonan; alcuni casi sono famigliari, probabilmente a trasmissione autosomica recessiva (1, 6).

Clinicamente si presenta con grave *distress* respiratorio alla nascita o subito dopo e la distensione dei linfatici può occasionalmente causare uno pneumotorace.

Alterazioni ereditarie del surfattante polmonare

Le patologie legate alle alterazioni del surfattante polmonare sono state riconosciute di recente, sono molto rare e la loro incidenza non è nota.

Il surfattante polmonare è un composto che abbassa la tensione di superficie all'interfaccia aria-liquido degli alveoli polmonari ed è indispensabile per evitare l'atelettasia polmonare e consentire una normale funzione respiratoria. Il surfattante è composto principalmente da fosfolipidi (fosfatidilcolina e fosfatidilglicerolo) e in misura minore da colesterolo e da proteine associate al surfattante. La proteina più abbondante è la glicoproteina idrosolubile A (SP-A); un secondo gruppo è composto da proteine idrofobiche: la proteina B del surfattante (SP-B) con peso molecolare di 8 kD e la proteina C del surfattante (SP-C) con peso molecolare di 5-8 kD. La SP-B è essenziale per una normale funzione polmonare, in quanto aumenta la diffusione e la stabilità dei fosfolipidi che compongono il surfattante polmonare.

Il deficit ereditario di SP-B è una malattia autosomica recessiva che comporta l'incapacità di produrre surfattante normalmente funzionante; i neonati affetti da questa patologia presentano una grave insufficienza respiratoria progressiva e fatale (15).

Il gene della SP-B è stato individuato sul cromosoma 2 ed è composto di 11 esoni. Il difetto molecolare più frequente del deficit di SP-B è una mutazione nell'esone 4 e consiste nella sostituzione di 3 basi (GAA) al posto di un singolo nucleotide C al codone 121 del cDNA del gene SFTP3 ed è stata denominata 121ins2. La mutazione determina l'inserimento di un codone di stop che porta alla mancanza del prodotto proteico maturo di 8 kD. I bambini omozigoti per questa mutazione manifestano un'insufficienza respiratoria resistente a tutte le forme di supporto respiratorio e decesso nei primi mesi di vita. Sono state descritte mutazioni diverse o stati eterozigoti con deficit parziale o transitorio della SP-B che possono dare luogo a fenotipi diversi della malattia.

L'analisi del DNA sui leucociti del sangue mette in evidenza la mutazione genica, l'esame istologico ed immunoistochimico confermeranno l'assenza di proteina B.

Mutazioni del gene ABCA3 possono causare una grave carenza di surfattante associata a malattia polmonare spesso fatale con andamento clinico simile al deficit di SP-B (12). Il gene ABCA3 è responsabile del trasporto dei fosfolipidi, che hanno un ruolo critico per la funzione del surfattante, all'interno dei corpi lamellari. Un trasporto difettoso di questi componenti potrebbe determinare una difettosa sintesi o struttura del surfattante stesso.

Un'altra patologia rara che interessa le proteine del surfattante è il deficit di SP-C, identificato in alcune forme di pneumopatia cronica interstiziale in cui era presente una ridotta quantità di proteina C misurata con metodo immunoistochimico.

Lo studio del gene che codifica per la proteina C ha evidenziato nei soggetti affetti una mutazione presente su un solo allele, che avrebbe quindi un effetto di tipo dominante negativo sul metabolismo della proteina stessa.

A differenza dell'SP-B, l'SP-C non pare avere un ruolo critico per l'adattamento respiratorio alla nascita, ma sembra essere importante per la funzione polmonare postnatale ed è stata messa in relazione con la patogenesi della pneumopatia interstiziale cronica.

Alterazioni dell'apparato ciliare

Le alterazioni dell'apparato ciliare sono responsabili della discinesia ciliare, malattia genetica caratterizzata da un difettoso funzionamento delle strutture ciliari, che determina una ridotta *clearance* mucociliare delle vie aeree superiori e inferiori e di conseguenza una condizione cronica infettivo-infiammatoria (5). La malattia viene ereditata in modo autosomico recessivo e nel 50% dei casi si associa a situs viscerum inversus (sindrome di Kartagener).

Bibliografia

1. Bouchard S, Di Lorenzo M, Youssef S, et al. *Pulmonary lymphangiectasia revisited*. J Pediatr Surg 2000; 35: 796-800.
2. Bush A. *Congenital lung disease: a plea for clear thinking and clear nomenclature*. Pediatric Pulmonology 2001; 32: 328-337.
3. Chen MF, Gray KD, Prentice MA, et al. *Human pulmonary acinar aplasia: reduction of transforming growth factor-beta ligands and receptors*. Pediatr Res 1999; 46: 61-70.
4. Mirabile L. *Ostruzioni respiratorie in età pediatrica*. Milano: Edizioni Poletto 2002.
5. Moretti C. *Disturbi respiratori del neonato*. Milano: Edizioni Masson 2002.
6. Njolstad PR, Reigstad H, Wetsby J, Espeland A. *Familial nonimmune hydrops fetalis and congenital pulmonary lymphangiectasia*. Eur J Pediatr 1998; 157: 498-501.
7. Olutoye OO, Coleman BG, Hubbard AM, Adzick NS. *Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema*. J Pediatr Surg 2000; 35: 792-795.
8. Page DV, Stocker JT. *Anomalies associated with pulmonary hypoplasia*. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 216-221.
9. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
10. Possum Database (Pictures of standard syndromes and undiagnosed malformations). www.possum.net.au
11. Rosado de Christenson ML, Stocker JT. *Congenital cystic adenomatoid malformation*. Radiographics 1991; 11: 865-886.
12. Scott AN, Harrison MR, Flake AW, et al. *Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung*. J Pediatr Surg 1993; 28: 806-812.
13. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, et al. *ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency*. N Engl J Med 2004; 350: 1296-1303.
14. Somaschini M, Bellan C, Chinaglia D, et al. *Congenital misalignment of pulmonary vessels and alveolar capillary dysplasia: how to manage a neonatal irreversible lung disease?* J Perinatology 2000; 3: 189-192.
15. Somaschini M, Wert S, Mangili G, et al. *Hereditary surfactant protein B deficiency resulting from a novel mutation*. Intensive Care Medicine 2000; 26: 97-100.
16. Tsang V, Goldstraw P. *Self expanding metal stent for tracheobronchial strictures*. Eur J Cardiothorac Surg 1992; 6: 555-560.
17. Ungkanont K, Friedman EM, Sulek M. *A retrospective analysis of airway endoscopy in patients less than 1-month old*. Laryngoscope 1998; 108: 1724-1728.

Alessandro Stasolla, Fabio Manganaro, Daniela Pepino, Marco Matrunola

S.S. di Radiologia Pediatrica, Policlinico "Umberto I", Roma

La diagnostica per immagini delle malformazioni dell'apparato respiratorio

Diagnostic imaging malformations of the respiratory apparatus

Parole chiave: apparato respiratorio, malformazioni, diagnostica per immagini

Key words: lung, abnormalities, imaging

Riassunto. Lo studio delle malformazioni dell'apparato respiratorio richiede l'utilizzo di differenti metodiche di diagnostica per immagini. Gli autori analizzano e illustrano le caratteristiche principali delle più comuni anomalie congenite dell'apparato respiratorio, con enfasi sui loro aspetti radiologici. Vengono inoltre discusse le potenzialità diagnostiche e le indicazioni delle varie metodiche di diagnostica per immagini. Gli aspetti radiologici delle differenti malformazioni vengono discussi a partire dall'anatomia patologica delle singole lesioni, considerando inoltre le possibili sovrapposizioni dei reperti e le eventuali considerazioni sulla diagnostica differenziale.

Summary. The evaluation of congenital anomalies of the chest frequently requires multiple imaging modalities. The authors analyze and illustrate practical aspects of certain common congenital anomalies affecting the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum, with emphasis on radiologic manifestations. The usefulness of the various imaging modalities in the diagnosis and treatment of these conditions is also evaluated. The pathologic basis of the radiologic findings are discussed in specific cases. Differential diagnoses, as well as pitfalls and diagnostic difficulties, are covered.

Accettato per la pubblicazione il 9 giugno 2004.

Corrispondenza: Dott. Marco Matrunola, S.S. di Radiologia Pediatrica, Istituto di Clinica Pediatrica, Policlinico "Umberto I", Viale Regina Elena 324, 00161 - Roma; e-mail: dip.pediatria@libero.it

L'introduzione e l'utilizzo anche in età prenatale delle nuove metodiche di diagnostica per immagini nello studio dell'apparato respiratorio, ha permesso di evidenziare patologie malformative che nel passato sarebbero sfuggite alla diagnosi. Va considerato però che l'incremento delle informazioni che si ottiene con le metodiche più recenti non sempre porta ad una semplificazione dell'iter diagnostico e/o terapeutico. Infatti gli aspetti morfologici sono talvolta così complessi da rendere difficile una sicura diagnosi differenziale persino all'anatomopatologo (si pensi allo spettro istologico dell'adenomatosi cistica o del sequestro polmonare).

Diagnosticare minime alterazioni malformative dell'apparato respiratorio è oggi possibile. Quanto questo sia veramente utile è tuttora in discussione. Si pensi ad esempio alla gestione della diagnosi

precoce di malformazioni polmonari - fin dalla ventesima settimana di gestazione con l'ecografia - che in numerosi casi si risolvono spontaneamente nel feto a termine.

Il radiogramma del torace è tuttora indagine di prima istanza in ogni bambino con diagnosi prenatale di sospetta malformazione polmonare. Nella valutazione del radiogramma va considerata anche la morfologia dell'albero bronchiale e la localizzazione dell'arco aortico.

Le malformazioni polmonari si associano frequentemente a difetti cardiaci, da valutare con studio ecocardiografico. Questo permette in genere di evidenziare anche gli eventuali difetti vascolari, come il doppio arco aortico o l'origine aberrante dell'arteria succlavia.

Sarà inoltre possibile valutare l'eventuale presenza di vasi anomali con origine dall'aorta addominale.

Lo studio vascolare con il doppler pulsato e la codifica di colore è inoltre l'unica possibilità di valutare la vascolarità polmonare in quei bambini le cui condizioni cliniche non permettono uno studio angiografico.

L'ecografia convenzionale infine può evidenziare difetti diaframmatici, dimostrandosi utile nella diagnosi differenziale delle malformazioni cistiche polmonari.

Le nuove TC volumetriche *multi-slice* permettono di acquisire immagini molto dettagliate in meno di un secondo, consentendo lo studio di ampie sezioni del corpo in tempi estremamente brevi e riducendo drasticamente la necessità di sedazione/anestesia nel bambino (1).

La superiore risoluzione spaziale e di contrasto della TC, unita all'assenza di sovrapposizione delle immagini assiali, permette di evidenziare anomalie non visibili con il tradizionale radiogramma del torace, al costo di una maggiore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

L'impiego del mezzo di contrasto iodato permette con le macchine attuali studi vascolari estremamente dettagliati, ovviando spesso alla necessità di ricorrere all'angiografia.

Considerando la potenziale invisibilità alla radiografia di malformazioni cistiche sufficientemente grandi da andare incontro a infezione, sembra corretto eseguire una TC nel bambino con diagnosi prenatale positiva, anche con torace normale.

Sebbene meno invasiva della TC non utilizzando radiazioni ionizzanti, la durata delle sequenze di acquisizione della *risonanza magnetica* comporta ancora la necessità di anestesia in una parte significativa di pazienti pediatrici.

Anche se la risoluzione spaziale è inferiore a quella della TC, sono attualmente disponibili sequenze *angio-RM* che permettono lo studio della circolazione sistemica e polmonare. La risonanza magnetica è inoltre indicata nello studio delle malformazioni con compressione sulle vie aeree, potendo orientare le sezioni su molteplici piani (2).

Sarà presa in considerazione quella patologia malformativa di più frequente riscontro che presenta una sicura indicazione allo studio radiologico.

Anomalie delle vie aeree inferiori

L'*enfisema lobare congenito* comporta la marcata distensione di parte di un polmone (i lobi superiori e il lobo medio sono più frequentemente

interessati), con compressione del parenchima circostante e deviazione mediastinica. In circa il 50% dei casi la progressiva insufflazione parenchimale è secondaria ad un'alterazione congenita delle pareti bronchiali, malaciche per riduzione di numero e dimensioni degli anelli cartilaginei o per compressione estrinseca da parte di un vaso anomalo (3).

Altre cause descritte di ostruzione intrinseca sono l'atresia bronchiale e la presenza di mucosa ridondante con formazione di "flap" endoluminali. Tra le cause di compressione estrinseca vanno ricordate le adenopatie e le formazioni cistiche.

Nei rimanenti casi l'eziologia rimane sconosciuta. La vascolarizzazione, sebbene meno rappresentata, di norma è conservata per struttura e distribuzione. L'esordio dei sintomi respiratori è generalmente dal periodo neonatale fino ai sei mesi di vita.

Nel bambino più grande la sintomatologia comprende ripetute infezioni respiratorie e *wheezing*. È una patologia che interessa prevalentemente il sesso maschile, con un rapporto maschi / femmine di 2 - 3 a 1.

L'aspetto radiografico dipende dall'entità della distensione polmonare. Nei casi più gravi il polmone si presenta iperlucente ed enfisematoso fino ad erniarsi controlateralmente, con schiacciamento del parenchima adiacente e spostamento sia del mediastino che delle strutture vasali (4).

L'emitorace interessato presenta aumento degli spazi intercostali ed emidiaframma scosceso. Talora è possibile rilevare un ingrandimento volumetrico dell'aia cardiaca con incremento della vascolarizzazione per un concomitante difetto interventricolare o pervietà del dotto arterioso (*Figure 1 e 2*).

La diagnosi differenziale deve considerare l'atelettasia con enfisema vicario, il pneumatocele, le cisti polmonari e la presenza di un corpo estraneo.

L'*ipoplasia polmonare* può essere considerata parte di uno spettro malformativo (*hypogenetic lung*) che comprende anche l'agenesia polmonare (assenza completa di un lobo e del suo bronco) e l'aplasia (assenza di tessuto polmonare con presenza di un bronco rudimentale a fondo cieco). L'ipoplasia è leggermente più frequente nelle femmine (1,4/1) e generalmente coinvolge il polmone destro (specialmente il lobo superiore e medio). La trachea è di solito normale, raramente stenotica (3, 5).



Figura 1 Enfisema lobare congenito, Rx torace. Il lobo superiore del polmone destro è sovradisteso, parzialmente erniato a sinistra (freccie). Il lobo inferiore destro è ipoespanso. Mediastino deviato a sinistra.



Figura 3 Polmone destro ipoplasico. Mediastino attratto a destra ad occupare tutto l'emitorace. Si associa atresia esofagea (la freccia piccola indica il moncone esofageo superiore, opacizzato tramite sondino) con fistola tracheale (testa di freccia: aria nello stomaco!). Si noti il moncone esofageo inferiore disteso da aria, attratto a destra (freccie grandi).

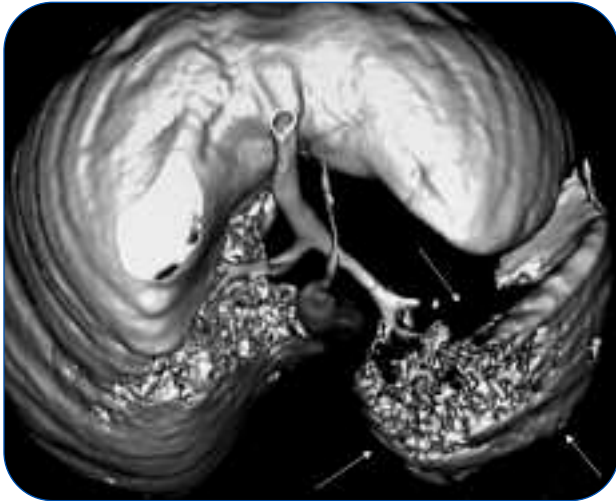


Figura 2 Enfisema lobare congenito, TC volumetrica con ricostruzione 3D e volume rendering. Notevole aumento volumetrico del polmone destro con ernia transmediastinica. Il polmone sinistro (freccie) è compresso e ipoespanso.



Figura 4 Polmone sinistro ipoplasico. Angiografia: assenza dell'arteria polmonare sinistra.

Non associata ad altre malformazioni è un reperto talora del tutto casuale (*Figura 3*). L'esame radiografico evidenzia un emitorace ed un polmone più piccoli della norma. Le costole del lato interessato sono spioventi e talora dismorfiche, l'emidiaframma è risalito, ma sempre mobile al controllo fluoroscopico. Il mediastino è dislocato verso il polmone ipo-

plastico, con margini cardiaci non ben definiti per accumulo di connettivo in sede extrapleurica.

L'arteria polmonare del polmone interessato è generalmente ipoplasica o assente, l'albero bronchiale rudimentale (*Figura 4*).

L'adenomatosi cistica polmonare è parte di uno spettro malformativo (*congenital pulmonary airway*

malformations) caratterizzato da sviluppo anormale di tessuto che coinvolge i bronchi distali o il parenchima polmonare. La normale connessione tra le vie aeree e gli spazi alveolari è usualmente mantenuta (3, 6, 7).

In base alla diversa istologia, sono descritte 5 varianti, sebbene esistano frequenti sovrapposizioni e i diversi tipi istologici possano coesistere.

Il tipo 0 (displasia acinare) è incompatibile con la vita. I polmoni sono piccoli e ipoespansi. Istologicamente, tessuto mesenchimale simile a quello dei bronchi primitivi si interpone e separa le vie aeree fornite di cartilagine dal tessuto muscolare liscio e dall'epitelio ghiandolare.

Il tipo I, la vera e propria adenomatosi cistica, è la variante più frequente e viene sempre più spesso diagnosticata in utero con l'ecografia.

Le formazioni cistiche, tappezzate da epitelio ciliato misto a cellule mucose che possono andare incontro a trasformazione maligna, variano di dimensioni da 1 a 10 centimetri.

Sebbene non sia in genere possibile evidenziare il bronco che rifornisce le cisti, queste sono usualmente distese da aria, verosimilmente per ventilazione collaterale.

Il tipo 2 è anche il secondo per frequenza.

Costituito da tessuto spugnoso, per presenza di multiple piccole cisti, o anche francamente solido, similtumorale, si associa ad anomalie che peggiorano notevolmente la prognosi (agenesia renale, cardiopatie, ernia diaframmatica).

Il tipo 3 è poco comune e interessa quasi esclusivamente bambini maschi.

È costituito da tessuto solido, simil bronchiolare, che occupa un intero lobo e comprime il restante parenchima spostando il mediastino. La prognosi dipende dalla quantità di parenchima polmonare normale residuo.

Il tipo 4 è relativamente raro (10-15% dei casi) ed è costituito da cisti distese da aria tappezzate da epitelio alveolare. Il pneumotorace è frequente.

Nella adenomatosi cistica (C.P.A.M. tipo I) il quadro radiografico è caratterizzato da immagini ipertrasparenti tondeggianti di varie dimensioni, delimitate da un sottile orletto opaco, distribuite per lo più in un lobo. Il parenchima polmonare adiacente è atelettasico e le strutture bronco-vasali deviate. Se la formazione cistica è estesa il mediastino si sposta controlateralmente (*Figura 5 e 6*).

Se nelle prime ore di vita le cisti contengono liquido, appaiono opache e si comportano come un



Figura 5 Adenomatosi cistica. Rx torace: voluminosa massa in sede apicale e medio-toracica sinistra, con spostamento controlaterale del mediastino.



Figura 6 Adenomatosi cistica, stesso caso. Rx torace: comparsa di aree di ipertrasparenza tondeggianti in seno alla massa precedentemente evidenziabile. Riduzione dello spostamento mediastinico.

processo espansivo che sposta le strutture anatomiche limitrofe.

L'esame ecotomografico e l'angio-TAC sono utili nella diagnosi differenziale con l'enfisema lobare congenito e l'ernia diaframmatica.

Cisti broncogene e altre malformazioni derivate dall'intestino primitivo

Spesso diagnosticate in età adulta, in seguito a complicanze quali l'infezione o il sanguinamento o anche come reperto radiografico casuale, sono riconoscibili istologicamente dalla presenza di cartilagine e ghiandole nelle pareti, tappezzate da epitelio respiratorio, gastrico o intestinale (8-11).

In oltre il 50% dei casi sono situate nel mediastino, vicino alla carena (Figure 7-12).



Figura 7 Cisti enterogena. Formazione bollosa multipla con aspetto pseudocistico in sede basale destra; coesistono aree disatelettatiche limitrofe. Non compromissione pleurica. Mediastino in asse.



Figura 8 Cisti enterogena, TC: formazioni cistiche a destra con immagini di livello idro-aereo. Coesistono aree di opacità limitrofe.



Figura 9 Cisti enterogena, stesso caso, ricostruzione sagittale TC.



Figura 10 Cisti broncogena, Rx torace: formazione tondeggiante a margini netti e regolari in prossimità dell'angolo tracheo-bronchiale sinistro. Il mediastino è in asse.

Altre sedi sono la regione paratracheale destra, lungo l'esofago, all'ilo polmonare o al terzo medio del polmone. Nel bambino piccolo le cisti mediastiniche possono causare disfagia o *distress* respiratorio per compressione sull'esofago o sulla trachea.



Figura 11 Cisti broncogena, Rx torace: formazione tondeggiante in sede paratracheale destra a margini regolari. Non versamento pleurico; aia cardiaca nei limiti.



Figura 13 Doppio arco aortico, Rx esofagogramma: vistosa compressione estrinseca sul margine posteriore del lume esofageo opacizzato, con corrispondente riduzione di calibro del lume tracheale per tracheomalacia secondaria ad anello vascolare.



Figura 12 Cisti broncogena, TC: opacità disomogenea a margini regolari in sede paratracheale. Non si apprezzano compromissioni adenopatiche limitrofe.

Le cisti mediastiniche raramente comunicano con le vie respiratorie. Quelle polmonari possono entrare in comunicazione con l'albero bronchiale in seguito ad infezione.

Anomalie vascolari

Il distress respiratorio associato a stridore e a polmoniti ricorrenti richiede un appropriato studio radiologico, per accertare l'eventuale presenza di un anello vascolare. L'anomalia vascolare che più frequentemente circonda e comprime trachea ed esofago è il *doppio arco aortico* (3, 7, 12).

Il radiogramma del torace eseguito dopo opacizzazione dell'esofago mostrerà un'impronta estrinseca sul profilo anteriore della trachea e su quello

posteriore dell'esofago (Figura 13). Informazioni anatomiche più approfondite, utili per una pianificazione chirurgica, sono fornite dalla Risonanza Magnetica (angio-RMN).

Anomalo ritorno venoso polmonare parziale

Si riconoscono una forma associata a difetti del setto interatriale ed una con ipoplasia polmonare, la cosiddetta *sindrome della scimitarra*.

Questa interessa quasi esclusivamente il polmone destro ed è caratterizzata dalla presenza di un vaso venoso anomalo, in genere una vena polmonare, che drena di solito nel tratto infradiaframmatico della vena cava.

Siti di drenaggio meno frequenti sono: la vena porta, le sovraepatiche, l'azygos, il seno coronarico o l'atrio destro (3, 13).

In molti casi di sindrome della scimitarra una parte del polmone destro riceve sangue arterioso dall'aorta toracica o dal primo tratto dell'aorta addominale. Questa arterializzazione sistemica del polmone senza sequestro, o pseudosequestro polmonare, viene in genere evidenziata in corso di controllo angiografico, angio-RMN o TC.

All'esame radiografico il polmone appare di dimensioni ridotte e mostra un'opacità curvilinea a convessità esterna, simile ad una scimitarra, che dal lobo inferiore si porta all'ilo polmonare (Figura 14).

Il mediastino è generalmente attratto verso destra, con enfisema vicario del polmone sinistro.



Figura 14 Sindrome della scimitarra, Rx torace: opacità nastriforme a convessità esterna ilifuga a destra, verosimilmente riferibile a vaso venoso polmonare anomalo. Aia cardiaca aumentata di volume.

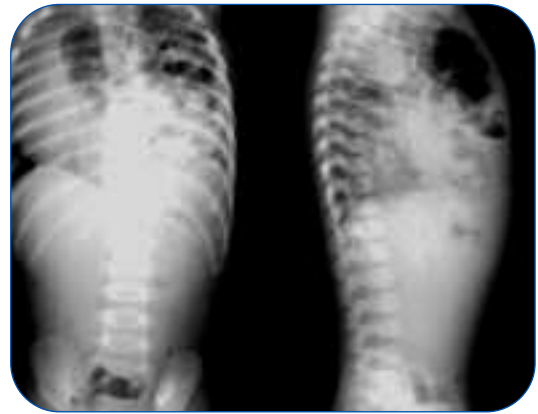


Figura 15 Ernia diaframmatica sinistra, Rx torace: ampia risalita delle anse intestinali e dei visceri addominali nell'emitorace di sinistra, con ipoplasia del polmone omolaterale e spostamento di notevole entità del mediastino verso destra. Addome "scafoideo".

Anomalie del diaframma

Ernia diaframmatica

Nell'ernia diaframmatica sinistra la diagnosi può essere effettuata ecograficamente in utero a partire dalla 18ª settimana e si basa sulla visualizzazione nell'emitorace delle anse intestinali, che appaiono invece ridotte nell'addome. Alla nascita l'esame radiografico mostra la presenza nel torace di numerose immagini ipertrasparenti riferibili alle anse intestinali erniate. Nelle prime ore di vita l'assenza del meteorismo intestinale non permette una sicura diagnosi differenziale con un processo espansivo di altra natura. Lo studio con mezzo di contrasto permette invece d'identificare con certezza nel torace le anse opacizzate. A destra il difetto diaframmatico comporta lo spostamento del fegato verso l'alto con risalita delle sottostanti anse intestinali (Figura 15 e 16). All'ernia diaframmatica si associa spesso un deficit di sviluppo del polmone (14).

La *duplicazione diaframmatica*, o diaframma accessorio, consiste in un setto fibromuscolare che divide la cavità pleurica, solitamente tra il lobo superiore destro e quello medio (Figura 17, 18). La membrana causa l'intrappolamento del parenchima polmonare che, se non contiene aria, assume l'aspetto di una massa solida con base disposta lungo l'emidiaframma destro (15).

Atresia esofagea e fistola tracheoesofagea

Rappresentano un complesso malformativo caratterizzato dalla mancata formazione e separazione dell'intestino primitivo in trachea e esofago. Nel 25% dei casi si associano altre malformazioni

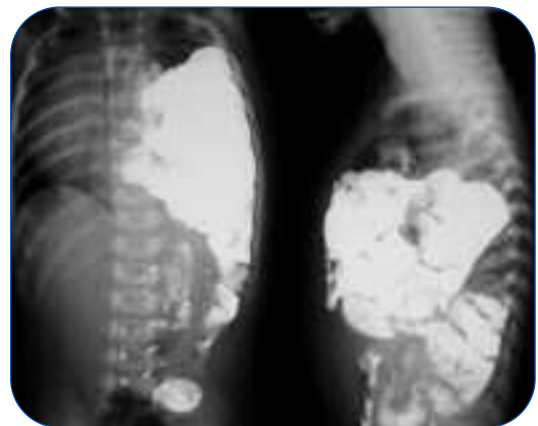


Figura 16 Ernia diaframmatica sinistra. Visualizzazione contrastografica delle anse intestinali risalite nell'emitorace di sinistra. Il colon discendente appare in sede.

quali ano imperforato, stenosi pilorica, atresia duodenale, pancreas anulare e, con minor frequenza, anomalie cardiache, urogenitali e vertebrali.

Si distinguono differenti tipi di atresia esofagea, a seconda della presenza o meno di fistola con la trachea e della sua posizione.

Il tipo A corrisponde all'atresia esofagea senza fistola; il tipo B è l'atresia esofagea con fistola tra tasca prossimale e trachea; il tipo C è l'atresia esofagea con fistola tra trachea o bronco principale e il segmento esofageo distale; il tipo D prevede fistola distale e prossimale mentre il tipo E comporta una fistola tracheoesofagea senza atresia.

Il più comune è il tipo C. La diagnosi è in genere suggerita dalla presenza di polidramnios, per difficoltà



Figura 17 Duplicazione diaframmatica (diaframma accessorio): ipoplasia polmonare destra, con scarsa rappresentazione vasale ed attrazione mediastinica. Enfisema vicario del polmone sinistro.



Figura 19 Atresia esofagea senza fistola distale (assenza di gas intestinale). Addensamenti a carico del lobo superiore di destra, probabilmente ab ingestis.



Figura 18 Duplicazione diaframmatica (diaframma accessorio), Rx torace: immagine curvilinea radio-opaca (freccie) che si estende dall'apice polmonare alla cupola diaframmatica, con area di ipodiapnia antistante.

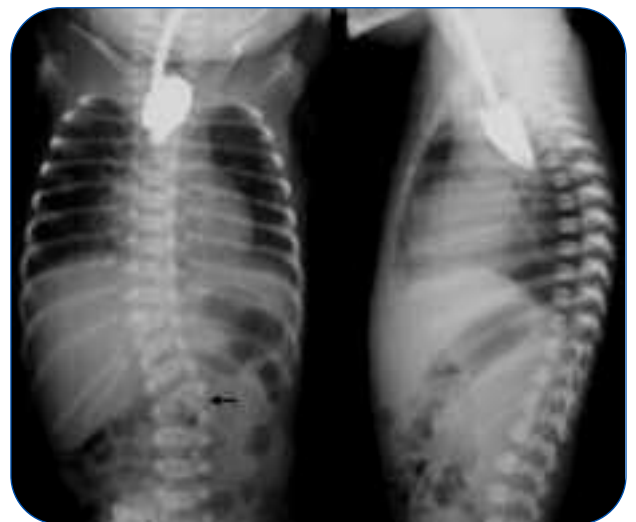


Figura 20 Atresia esofagea con fistola distale (presenza di gas addominale). Sono presenti svariate anomalie vertebrali (emispondili) e malformazioni costali.

nella deglutizione con inalazione di ingesti e dall'impossibilità di posizionare un sondino nasogastrico. La diagnosi può comunque tardare anche per anni, specie nei bambini con fistola senza atresia (tipo E), che in genere presentano una storia di flogosi respiratorie recidivanti.

La valutazione radiologica, in proiezione anteroposteriore e laterale, evidenzia il moncone esofageo prossimale disteso da aria. Si dovrebbe sempre

includere anche l'addome, per una valutazione sulla presenza o meno di aria nelle anse intestinali (fistola distale) (Figure 19 e 20).



Figura 21 Fistola esofago-tracheale, tracheografia: si dimostra un tramite fistoloso tra il lume tracheale e l'esofago (frecce).

Nei tipi A e B non è presente meteorismo intestinale, mentre nei tipi C e D le anse intestinali sono distese da aria.

La conferma diagnostica si ha visualizzando il fondo cieco del moncone esofageo prossimale, utilizzando un sondino radiopaco od opacizzando l'esofago con mezzo di contrasto non ionico.

Nel sospetto di fistola tracheoesofagea senza atresia (tipo E), l'indagine radiologica deve dimostrare la presenza della fistola per opacizzazione mediante contrasto non ionico o con una modesta quantità di bario diluito (*Figura 21*).

Bibliografia

1. Siegel MJ (eds). *Pediatric body CT*. Philadelphia, Pa: Lippincot Williams & Wilkins 1999.
2. Hubbard AM, Adzick AS, Crombleholme TM, et al. *Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging*. *Radiology* 1999; 212: 43-48.
3. Berrocal T, Madrid C, Novo S, et al. *Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology*. *Radiographics* 2004; 24: e17. Epub 2003 Nov 10.
4. Stigers KB, Woodring JH, Kanga JF. *The clinical and imaging spectrum of findings in patients with congenital lobar emphysema*. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14: 160-170.
5. Keslar P, Newman B, Oh KS. *Radiographic manifestation of anomalies of the lung*. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 255-270.
6. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung*. *Hum Pathol* 1977; 8: 155-171.
7. Çay A, Sarihan H. *Congenital malformation of the lung*. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41: 507-510.
8. McAdams HP, Kirejczyk WM, Rosado de Christenson ML, Matsumoto S. *Bronchogenic cyst: imaging features with clinical and histopathologic correlation*. *Radiology* 2000; 56: 441-446.
9. Nuchtern JG, Harberg FJ. *Congenital lung cysts*. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3: 233-243.
10. Aktogu S, Yuncu G, Halicolar H, et al. *Bronchogenic cysts: clinicopathological presentation and treatment*. *Eur Respir J* 1996; 9: 2017-2021.
11. Heithoff KB, Sane SM, Williams HJ, et al. *Bronchopulmonary foregut malformations. A unifying etiological concept*. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 46-55.
12. Backer CL, Ilbawi MN, Idriss FS, DeLeon SY. *Vascular anomalies causing tracheoesophageal compression: review of experience in children*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 725-731.
13. Huddleston CB, Exil V, Canter CE, Mendelhoff EN. *Scimitar syndrome presenting in infancy*. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 154-159.
14. Smith NP, Jesudason EC, Losty PD. *Congenital diaphragmatic hernia*. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 339-348.
15. Becmeur F, Horta P, Donato L, et al. *Accessory diaphragm - review of 31 cases in the literature*. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 43-47.

Roberto Guidi, Fabio Midulla, Federica Mileto, Fabrizio Scalerio, David Korn, Caterina Marabotto, Rosa Tuccinardi, Corrado Moretti

Istituto di Clinica Pediatrica, Dipartimento di Emergenza e Accettazione - Azienda Policlinico "Umberto I" - Università "La Sapienza" - Roma

Le malformazioni congenite delle alte vie aeree: aspetti clinici e diagnostici

Anomalies of the congenital upper airways: clinical and diagnostic aspects

Parole chiave: malformazioni, alte vie aeree, bambini

Key words: anomalies, upper airways, children

Riassunto. Le anomalie congenite a carico delle alte vie aeree, pur essendo rare, rappresentano un capitolo importante della patologia respiratoria del bambino. Alcune di queste anomalie sono incompatibili con la vita, mentre altre possono passare inosservate nelle settimane, nei mesi o negli anni successivi alla nascita. Spesso il loro esordio clinico è confuso con quello di altre patologie e, quando non sono diagnosticate e trattate adeguatamente, possono rappresentare un pericolo di vita per il bambino. Dal punto di vista clinico tali anomalie hanno in comune lo "stridore", che è il sintomo tipico di un'ostruzione parziale delle alte vie aeree. Lo stridore non è una diagnosi, ma un sintomo che impone una diagnosi differenziale che comprende varie malformazioni congenite delle vie aeree. La storia clinica, l'esame obiettivo e la diagnostica per immagini possono fornire utili informazioni riguardanti le malformazioni congenite, ma l'esame endoscopico delle vie aeree è fondamentale per una corretta diagnosi. Tutti i medici che si occupano di patologia respiratoria in età pediatrica dovrebbero conoscere adeguatamente gli aspetti embriologici, anatomico-fisiologici e clinici delle malformazioni congenite delle vie aeree per la messa in atto di pronte e adeguate strategie diagnostiche e terapeutiche presso i centri specialistici.

Summary. Congenital upper airway anomalies, even though uncommon, are an important part of pediatric respiratory medicine. Some anomalies are incompatible with life, whereas others may go undiagnosed for several weeks, months or years after birth. When present they are often confused with other disease states and may be life-threatening if left undiagnosed and untreated. Clinically, these anomalies have in common the production of a partial obstruction in the airway that leads to "stridor". Stridor is not a diagnosis, but is a symptom that calls a differential diagnosis including many congenital airway anomalies. Clinical history, physical and radiological examination can give helpful information concerning airway anomalies, but the mainstay of diagnosis is endoscopic examination of the airway. All pediatric respiratory physicians should be familiar with embryologic, pathophysiologic, and clinical aspects of congenital lesions to be able to diagnose them in a proper and effective way.

Accettato per la pubblicazione il 24 maggio 2004.

Corrispondenza: Dott. Roberto Guidi, Istituto di Clinica Pediatrica - Azienda Policlinico "Umberto I", Università "La Sapienza" - Roma, Viale Regina Elena 324, 00161 Roma; e-mail: robertoguidi@yahoo.it

Introduzione

Dal punto di vista anatomico, le vie aeree si dividono in alte vie, che dal naso e dalle labbra si estendono fino alla glottide, ed in basse vie, che comprendono le vie aeree localizzate sotto la glottide. Quando si parla di malformazioni congenite delle vie respiratorie si è soliti distinguere, per semplicità, quelle che interessano gli alberi bronchiali ed il parenchima polmonare (*basse vie aeree*) da quelle che interessano le strutture

localizzate superiormente ad esse (*alte vie aeree*): naso, faringe, laringe e trachea (1).

Pur non esistendo dati certi sull'incidenza delle malformazioni congenite a carico delle alte vie aeree nella popolazione pediatrica, esse sono sempre più frequentemente diagnosticate negli ultimi anni, grazie soprattutto alla recente disponibilità di sofisticate tecniche diagnostiche.

L'attenta valutazione dei disturbi respiratori di neonati, lattanti e bambini deve indurre a considerare

anche la presenza di anomalie malformative, in quanto se non diagnosticate e non trattate esse possono rappresentare un pericolo per la vita dei piccoli pazienti (2).

Un'adeguata conoscenza degli aspetti embriologici, anatomo-fisiologici e clinici delle malformazioni congenite delle vie aeree è quindi fondamentale per tutti i medici che si occupano di patologia respiratoria in età pediatrica per la messa in atto di pronte e adeguate strategie diagnostiche e terapeutiche presso i centri specialistici.

Aspetti embriologici

Nel 1885 His descrisse la comparsa del "primordium respiratorio" da una estroflessione della porzione cefalica del faringe primitivo alla terza settimana di gestazione (3).

Altri autori hanno successivamente rilevato che tutto lo sviluppo prenatale del sistema respiratorio è il risultato del progressivo accrescimento del faringe primitivo.

In particolare è stata descritta la formazione della trachea attraverso la separazione del primordium respiratorio da parte delle pieghe tracheo-esofagee fino allo sviluppo del setto tracheo-esofageo (4^a-5^a settimana di gestazione). Contestualmente avviene il processo di formazione e canalizzazione del laringe dal 4° e 5° arco faringeo (4).

Nella *figura 1* è rappresentato schematicamente lo sviluppo delle strutture faringo-laringo-tracheali nel periodo embrionario (le prime 8 settimane di gestazione - da fase I a fase VII) e all'inizio

del periodo fetale (dalla 9^a settimana di gestazione - fase VIII), quest'ultimo caratterizzato dalla comunicazione tra strutture sovraglottiche e sottoglottiche. Proprio durante la fase embrionaria e l'inizio di quella fetale si possono determinare quelle anomalie dello sviluppo che si manifesteranno come le anomalie congenite delle alte vie aeree. Una compromissione della vascolarizzazione delle strutture primitive potrebbe giocare un ruolo importante della patogenesi di tali anomalie (5).

Aspetti anatomo-fisiologici

Le alte vie respiratorie, mediante una complessa innervazione ed interazione di muscoli e cartilagini, presiedono al controllo del respiro, della deglutizione, della fonazione e della protezione dall'infezione. Esse dal punto di vista anatomo-isto-funzionale variano dalla nascita fino all'età adulta.

Nel neonato il palato molle è aderente alla base della lingua (più larga in rapporto alle dimensioni del cavo orale rispetto all'adulto) in modo da chiudere l'istmo oro-faringeo. Il corpo del laringe è localizzato in una posizione più cefalica (C3-C4) rispetto all'adulto (C4-C5) e quindi l'epiglottide va quasi a congiungersi con lo stesso palato molle realizzando così una sorta di continuità naso-faringo-laringea che limita la respirazione orale e favorisce la respirazione nasale, facilitata anche dalle minori resistenze legate all'incompleto sviluppo dei turbinati. Il respiro obbligato per via nasale continua, per le esposte ragioni anatomiche, per tutto il primo semestre di vita (6).

Il laringe è delimitato anteriormente dall'epiglottide (a forma di omega nel neonato e nel lattante) da cui si dipartono lateralmente le pliche faringo-epiglottiche verso l'osso ioide e posteriormente le pliche ariepiglottiche verso le cartilagini aritenoidi.

La faccia posteriore del laringe è formata dalla parte posteriore della cartilagine cricoide (cricoidi) su cui poggiano le due cartilagini aritenoidi (aritenoidi), quest'ultime separate dall'incisura interaritenoidica e collegate alla cricoide mediante i muscoli cricoaritenoidi posteriori, abduzioni delle corde vocali. Mentre il volume totale del laringe di un neonato è pari ad un terzo rispetto all'adulto, le aritenoidi hanno dimensioni simili.

Lateralmente al laringe vi sono due docce longitudinali dirette dalla bocca verso l'esofago (docce

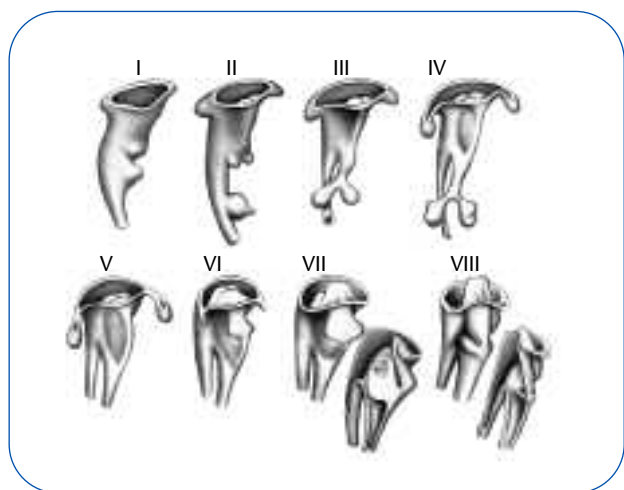


Figura 1 Rappresentazione schematica dello sviluppo embrionario (da I a VII) e fetale (VIII) delle alte vie aeree. Modificata da (5).

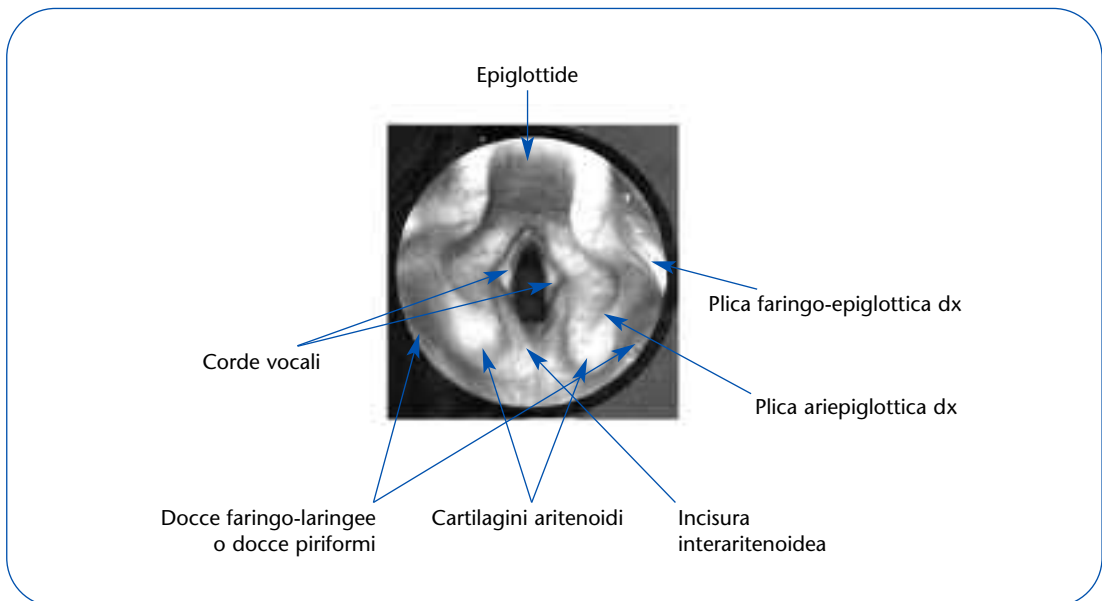


Figura 2 Aspetti anatomici del laringe.

faringo-laringee o docce piriformi), delimitate medialmente dalle pliche ari-epiglottiche (Figura 2). All'interno del laringe si osserva una fenditura allungata delimitata dalle corde vocali che costituiscono l'organo della fonazione o glottide. La glottide assume nel neonato e nel lattante l'aspetto di un'apertura triangolare con un diametro antero-posteriore di 7 mm ed una base di 4 mm; ma il punto più ristretto delle alte vie aeree nel neonato non è la glottide, come nell'adulto, ma la regione sottoglottica (restringimento cricoideo). Tale peculiarità conferisce in età pediatrica al laringe la forma ad imbuto piuttosto che cilindrica come nelle età successive. Nel neonato la zona sottoglottica si considera stenotica quando il diametro è inferiore a 4 mm.

Dal margine inferiore della cricoide fino alla carena principale si estende la trachea. Essa ha una lunghezza di 4 cm nel neonato a termine e da 11 a 13 cm nell'adulto. Il suo diametro è di 4 mm nel neonato e varia da 12 a 23 mm nell'adulto (1, 2, 6).

La parete anteriore e la parete laterale della trachea comprendono da 16 a 20 anelli cartilaginei; essi sono meno sviluppati in età neonatale rispetto alle età successive. Gli anelli cartilaginei si uniscono posteriormente alla pars membranacea della trachea, formata da una tunica fibrosa e da fibre muscolari lisce disposte longitudinalmente. Per tali peculiarità, la sezione tracheale è soggetta a mutamenti durante la respirazione, la tosse, i

cambiamenti di posizione della testa e del collo e della pressione intratoracica.

Le ridotte dimensioni e, più in generale, le caratteristiche anatomo-isto-funzionali delle alte vie aeree del bambino rispetto all'adulto rende ragione di come un processo ostruttivo possa facilmente comprometterne la loro pervietà (2, 7).

Le malformazioni delle alte vie aeree hanno in comune la produzione di una parziale ostruzione delle stesse vie aeree che causa un "rumore respiratorio".

In base alle leggi della dinamica dei fluidi, quando un gas passa attraverso un tubo parzialmente collassabile come il laringe o la trachea, la pressione dell'aria che interessa la sezione del tubo può variare a causa della presenza di un'ostruzione intrinseca o estrinseca, fino a determinare la chiusura dello stesso tubo (2).

La variazione della pressione all'interno delle vie respiratorie determina un'alterazione della velocità del flusso aereo con movimento turbolento dello stesso e la conseguente vibrazione delle strutture circostanti. Tale vibrazione può produrre un suono, di timbro variabile in base all'entità e alla sede dell'ostruzione e può comparire in fase inspiratoria, in fase espiratoria o in entrambi i momenti del ciclo respiratorio (5).

Un'ostruzione naso-faringea determina un rumore inspiratorio dal tono basso, ruscante definito *stertore*. Un rumore più acuto, musicale, detto

stridore, anch'esso generalmente inspiratorio ma talvolta in-espilatorio, può essere causato da un'ostruzione a livelli della laringe o della trachea extratoracica.

In particolare il rumore respiratorio correlato ad anomalie delle strutture localizzate al di sopra della glottide si presenta durante la fase iniziale dell'inspirazione, in quanto in tale fase la pressione dell'aria, in base alle leggi della dinamica dei fluidi, determina un collasso di tali strutture. Le stesse strutture sovraglottiche, in fase espiratoria, tendono invece ad allargarsi.

La glottide e la trachea extratoracica si trovano invece in una posizione di neutralità nella valutazione dello stridore, in quanto esso si può manifestare ugualmente sia in fase inspiratoria che espiratoria (*stridore bifasico*) (6).

Tipicamente espiratorio ed associato ad espirazione prolungata è invece lo stridore causato da un'ostruzione della trachea intratoracica o dell'albero bronchiale; tale stridore espiratorio assume un timbro tanto più acuto quanto più periferica è l'ostruzione, fino ad assumere le caratteristiche del *wheezing* in caso di ostruzione delle vie aeree più distali (7, 8).

Aspetti clinici

La storia

Il primo *step* nella valutazione di un bambino con rumore respiratorio, suggestivo di un'anomalia congenita, è indubbiamente la storia clinica riferita dai genitori.

Gli elementi da considerare durante la valutazione anamnestica comprendono:

- la presenza di *distress* respiratorio (crisi di apnee, segni di cianosi);
- il tempo di comparsa, la durata e le variazioni nel tempo del rumore respiratorio;
- la variazione d'intensità e delle caratteristiche del rumore in base allo stato del bambino (tranquillo, agitato o nel sonno);
- l'eventuale associazione con altre malformazioni congenite;
- la correlazione con l'alimentazione;
- la voce e/o il tipo di pianto (normale, debole o afono);
- la tendenza ad assumere una postura obbligata in opistotono.

È molto importante rilevare informazioni sull'accrescimento del bambino ed eventuali correlazioni

tra questo e l'insorgenza o il peggioramento dello stridore. Inoltre vanno esclusi pregressi traumi (come quelli da intubazione) o precedenti di inalazione o ingestione di corpi estranei (5-8).

Vanno inoltre considerati dati anamnestici suggestivi di reflusso gastroesofageo (RGE), considerata la sua frequente associazione con le malformazioni delle vie aeree, secondo quanto riportato da vari autori (9-11).

L'esame obiettivo

La visita di un bambino con rumore respiratorio può determinare uno stato di agitazione del piccolo paziente che può aggravare lo stato clinico; tale elemento va tenuto presente specie in condizioni di instabilità clinica (6-8).

Durante l'ispezione del paziente è importante rilevare segni di cianosi o di dispnea (rientramenti, *tirage*) e ascoltare attentamente con l'orecchio il rumore respiratorio evidenziando la relazione con le fasi del ciclo respiratorio, l'eventuale variabilità ai cambiamenti di posizione e di iperestensione del capo.

In particolare vanno distinti la dispnea inspiratoria da quella espiratoria e i rientramenti inspiratori (al giugulo e in regione sovraclaveare) dai rientramenti espiratori (intercostali ed epigastrici) (8).

È inoltre utile osservare il bambino mentre si alimenta, mentre parla, piange o tossisce.

L'auscultazione dei suoni respiratori con il fonendoscopio consente un'ulteriore valutazione del paziente e l'esclusione di altri segni riferibili a diverse patologie del sistema respiratorio.

L'esame obiettivo deve essere sempre generale per ricercare anche eventuali altre malformazioni o altre patologie.

È altresì importante la valutazione dell'accrescimento pondero-staturale in riferimento alle griglie dei percentili.

Aspetti diagnostici

La valutazione endoscopica delle vie aeree rappresenta il "*gold standard*" per una corretta definizione diagnostica di una malformazione a carico delle alte vie aeree sospettata clinicamente.

Numerosi autori hanno sottolineato che lo stridore persistente in un bambino è un sintomo e non una diagnosi, la quale può essere posta con certezza solo attraverso un'accurata visualizzazione delle vie aeree (5-8).

Indagini meno invasive, come gli esami radiologici e le prove di funzionalità respiratoria, possono comunque fornire elementi utili per un corretto management del paziente sia per la definizione diagnostica che durante il *follow-up*.

La diagnostica per immagini

Le immagini tradizionali radiologiche in proiezione antero-posteriore e/o laterale del collo e del torace possono fornire un primo orientamento diagnostico.

Ulteriori informazioni si possono ottenere da esami con contrasto di bario, specie per spiegare disturbi legati all'alimentazione o se si sospettano anomalie tracheali di tipo vascolare.

La TAC ad alta risoluzione e la RMN possono rivelarsi assai utili per una valutazione globale del paziente, soprattutto se si prevede l'eventualità di una correzione chirurgica delle lesioni (5).

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR)

Esse consentono uno studio funzionale delle vie aeree non solo nel bambino collaborante, ma anche in bambini dei primi due anni di vita, grazie alle tecniche validate recentemente (12, 13).

La curva Flusso/Volume a volume corrente consente di evidenziare un'ostruzione fissa delle vie respiratorie che si manifesta con una riduzione del flusso in- ed espiratorio, ma anche un'ostruzione variabile, cioè limitata all'inspirazione (ostruzione extratoracica) o all'espirazione (ostruzione intratoracica).

Pertanto mediante le PFR è possibile evidenziare e misurare l'entità di un processo ostruttivo a carico non solo delle basse vie aeree, ma anche delle alte vie aeree, che può essere suggestivo di un quadro malformativo. In particolare una curva Flusso/Volume a volume corrente con una riduzione della velocità del flusso ed un volume corrente conservato è indice di un processo ostruttivo a livello delle alte vie aeree (14, 15).

La semplicità di esecuzione delle PFR, la riproducibilità e la non invasività rende ragione dei vantaggi derivanti dall'impiego di tale tecnica per un primo inquadramento diagnostico in caso di sospetta anomalia congenita ed in corso di *follow-up*.

L'endoscopia

Una diagnosi certa e definita di anomalia malformativa delle alte vie aeree si può porre solo attraverso una valutazione endoscopica (1, 5, 11, 16-18).

L'endoscopia con strumenti flessibili (*fibroscopia*), eseguibile anche a paziente sveglio o leggermente sedato in respiro spontaneo, consente un accurato studio anatomo-funzionale delle vie aeree. L'endoscopia con strumenti rigidi, pur offrendo il vantaggio di un maggior potere di risoluzione che permette di ottenere una migliore visualizzazione delle lesioni, non consente uno studio dinamico delle vie respiratorie in quanto eseguibile solo in anestesia generale (17).

L'esperienza di 15 anni di attività di endoscopia flessibile delle vie aeree presso il nostro Istituto, analogamente a quanto riportato in letteratura, ha rilevato che lo stridore rappresenta la principale indicazione all'esame endoscopico.

L'endoscopia flessibile delle vie aeree, anche per le sue caratteristiche di atraumaticità rispetto a quella rigida, se eseguita in centri specialistici di provata esperienza, è un'indagine sicura che può essere utilizzata a scopo diagnostico in neonati, lattanti e bambini; importanti complicazioni di tale procedura riportate in letteratura risultano spesso inferiori all'1% (17).

L'endoscopia rigida trova applicazione soprattutto nel trattamento chirurgico per via endoscopica delle anomalie congenite delle vie aeree.

Particolari metodiche per lo studio endoscopico delle alte vie aeree sono la *laringostroboscopia* (impiegata per lo studio dei movimenti delle corde vocali) e la *microlaringoscopia in sospensione*, che prevede l'impiego di un microscopio con ottima illuminazione e visione binoculare (11).

Principali quadri malformativi

Passeremo in rassegna le più frequenti anomalie congenite a carico delle alte vie aeree rilevabili nei bambini, evidenziandone le caratteristiche cliniche e sottolineando gli elementi di diagnosi differenziale più rilevanti.

Come rappresentato nella *tabella 1*, suddividiamo le anomalie congenite in base al distretto anatomico che esse interessano.

Patologie del naso

Atresia/stenosi delle coane

È la più comune anomalia congenita del naso. È determinata dalla presenza di un setto, osseo (90% dei casi) o membranoso, posto tra il corpo dello sfenoide superiormente, le apofisi pterigoidee lateralmente, la porzione ossea del vomere

Tabella 1 Principali malformazioni congenite del naso, del faringe, del laringe e della trachea.

Patologie del naso
<ul style="list-style-type: none"> • Atresia/stenosi delle coane • Atresia/stenosi del vestibolo nasale
Patologie del faringe
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie cranio-facciali • Macroglossia • Masse della base della lingua • Faringomalacia
Patologia del laringe
<ul style="list-style-type: none"> • Laringomalacia • Paralisi delle corde vocali • Laringocele • Cisti laringee • Atresia laringea • Web laringeo • Cleft laringo-tracheale • Stenosi sottoglottiche • Tumori
Trachea
<ul style="list-style-type: none"> • Tracheomalacia • Stenosi tracheale • Fistole tracheo-esofagee • Anelli vascolari

medialmente e la lamina orizzontale dell'osso palatino inferiormente. Dal punto di vista embriologico tale anomalia si fa risalire alla persistenza della membrana nasobuccale o ad un collasso durante la fase di canalizzazione delle vie aeree nasali (19). È stata calcolata un'incidenza di circa 1 ogni 7.000 nati vivi, con un rapporto maschi/femmine di 1:2. L'atresia delle coane è spesso associata ad altri quadri malformativi come la sindrome di CHAR-GE, di Treacher-Collins e ad altre malformazioni a carico del SNC e di altri sistemi. Sono più frequenti le forme monolaterali (a destra frequenza doppia rispetto a sinistra) (20).

Le forme complete di *atresia coanale* monolaterale o bilaterale vanno distinte da quelle incomplete per le quali è corretto parlare di *stenosi coanale* (19, 20).

Le forme complete bilaterali si presentano come un'emergenza respiratoria acuta nel neonato con rientramenti inspiratori, dispnea, cianosi e crisi asfittiche. Quelle monolaterali e quelle incomplete possono passare all'inizio inosservate e diventare sintomatiche (rumore respiratorio, dispnea, difficoltà all'alimentazione) solo alcuni mesi o anni

dopo la nascita e sono due volte più comuni rispetto alle prime. I sintomi respiratori tendono a diminuire quando il bambino piange in quanto, in tal modo, la bocca rimane aperta (21).

Sintomi analoghi si verificano nelle stenosi coanali o nelle neoformazioni (glioma nasale, teratoma, emangioma, neurofibromi, condromi, lipomi) (20, 21).

Il sospetto clinico di atresia delle coane avviene per la mancata progressione di una sonda per aspirazione n. 5-6 French; la conferma si ha per il mancato passaggio in faringe di blu di metilene instillato nelle narici. È possibile inoltre verificare, ponendo un filo di garza o uno specchio davanti ad ognuna delle narici, il movimento del filo o l'appannarsi dello specchio (11).

La diagnostica strumentale prevede l'impiego oltre che dell'endoscopia flessibile dell'Rx con mezzo di contrasto; la TAC consente inoltre di ottenere informazioni sullo spessore e sulla natura dell'ostruzione (ossea o cartilaginea) (11, 19, 21).

La terapia è chirurgica e, in attesa dell'intervento, è opportuno il posizionamento di una sonda oro-faringea (cannula di Mayo) o di una tettarella con largo foro al suo apice in modo da evitare la glossoptosi (7, 11).

L'intervento chirurgico consiste nello sfondamento delle membrane ostruenti per via transnasale e nel posizionamento di due cannule nasali in PVC mantenute in sede per un periodo di 3-6 mesi per evitare le stenosi. È importante la frequente e costante pulizia delle stesse cannule.

Sono state riportate frequenze di recidive dopo l'intervento intorno al 30% (parziale o completa ostruzione delle coane) (11).

Atresia/stenosi del vestibolo nasale

In caso di atresia o stenosi del vestibolo nasale la sintomatologia presente alla nascita non è diversa da quella descritta per l'atresia/stenosi delle coane. Infatti, la sintomatologia ostruttiva delle vie nasali non varia con la sede dell'ostruzione, ma con l'entità della stessa (11).

Come per l'atresia delle coane, la stenosi del vestibolo nasale causa *distress* respiratorio a riposo, ma non necessariamente durante il pianto, durante il quale il piccolo paziente rimane con la bocca aperta. L'atresia del vestibolo nasale può manifestarsi con una completa assenza della via aerea nasale o con una stretta apertura o con una struttura cartilaginea slargata e deformata (22).

La conferma diagnostica si ottiene con la TAC ad alta risoluzione che consente uno studio dettagliato di tutte le cavità nasali e la terapia, nei casi più gravi, è chirurgica (2, 5, 11, 22).

Patologie del faringe

Anomalie cranio-facciali

Quadri severi di anomalie cranio-facciali si possono associare a compromissione della pervietà delle alte vie aeree attraverso l'ostruzione del nasofaringe, dell'orofaringe o dell'epifaringe.

Tali anomalie spesso fanno parte di quadri sindromici piuttosto noti come la sindrome di Crouzon, di Treacher-Collins, di Apert, di Pierre Robin, di Down (23-28).

Nella sindrome di Crouzon l'ostruzione respiratoria dipende dall'ipoplasia del massiccio facciale e dall'ogivalità del palato, mentre nella sindrome di Treacher-Collins è in funzione dell'ipoplasia mandibolare e dell'associata glossoptosi (5, 6, 11).

La sindrome di Apert è caratterizzata da ipoplasia mascellare, naso di forma schiacciata e posizionato più in basso, palato duro ogivale, palato molle spesso aperto. Quando tali anomalie sono di grado severo possono essere causa di *distress* respiratorio. Una situazione analoga si può avere nella sequenza di Pierre Robin, caratterizzata da palatoschisi, micrognazia e glossoptosi (5, 6, 11).

Nei pazienti affetti da sindrome di Down le malformazioni a carico delle vie respiratorie interessano frequentemente sia il laringe che la trachea; ma anche le anomalie cranio-facciali di tali pazienti (ipoplasia del massiccio facciale, prognatismo mandibolare, macroglossia), associate al frequente diminuito tono muscolare, possono essere causa di problemi respiratori (26-28).

La correzione chirurgica dei casi più severi di anomalie cranio-facciali può risolvere le problematiche respiratorie di tali pazienti (5, 11, 23-28).

Macroglossia

Può causare una grave ostruzione delle vie aeree fino al punto da poter richiedere una riduzione chirurgica del volume della lingua. Si parla di *macroglossia vera* e di *macroglossia relativa* (5-11). La prima può essere causata da tumori (emangiomi, linfangiomi, neurofibromi, rabdomiosarcomi), da malformazioni vascolari o può accompagnarsi a malattie metaboliche come la sindrome di Beckwith-Wiedemann (iperinsulinismo ed ipoglicemia associate) a gigantismo, visceromegalia e onfalocela (5-7).

Si parla invece di macroglossia relativa quando non è identificabile una causa di macroglossia, come nei pazienti affetti da sindrome di Down (25-27).

Una macroglossia si può manifestare con stridore, disfagia, difficoltà all'emissione di suoni e/o parole (29).

Masse della base della lingua

La diagnostica differenziale delle masse della base della lingua comprende la tiroide linguale, la cisti del dotto tireoglosso, la cisti dermoide e alcune forme di tumore (emangiomi, teratomi, adenomi, fibromi, carcinomi) (5-8, 30).

I sintomi d'esordio di tali patologie sono la disfagia e segni di sanguinamento dal cavo orale, oltre ad una sintomatologia respiratoria di tipo ostruttivo correlata al progressivo aumento di volume delle lesioni o in corso di episodi flogistici acuti a carico delle alte vie aeree.

Le forme più frequenti sono la tiroide linguale e la cisti del dotto tireoglosso, localizzate entrambe sulla linea mediana della base della lingua (5, 30).

La *tiroide linguale* si può manifestare, nel neonato, in corso dello screening neonatale per l'ipotiroidismo e, nel bambino più grande, con le manifestazioni correlate alla funzione tiroidea. Il 70-100% dei pazienti con tiroide in sede ectopica, come in sede linguale, non ha altre localizzazioni di tessuto tiroideo. Una tiroide linguale si associa spesso a ipotiroidismo.

La diagnostica della tiroide linguale si avvale dell'ecografia, della scintigrafia con iodio o tecnezio, della TAC o della RMN. L'esame endoscopico trova applicazione soprattutto in caso di presentazione con *distress* respiratorio per differenziare un reperto di tiroide linguale da altre cause di ostruzione respiratoria, eventualmente anche grazie al supporto di prelievi biotipici (5, 7, 11).

La *cisti del dotto tireoglosso* si forma lungo il tratto del forame cieco fino alla tiroide. Raramente tale cisti è la sola tiroide funzionante; generalmente essa tende ad espandersi verso la parte anteriore del collo e spesso non è associata a *distress* respiratorio (31).

Segno patognomico della presenza di una cisti del dotto tireoglosso è il movimento verticale della cisti con la deglutizione o la protrusione della lingua. La diagnosi differenziale va posta soprattutto con le cisti dermoidi e le tumefazioni linfonodali.

Il trattamento delle masse della base della lingua prevede l'ablazione farmacologica (tiroxina o iodio

radioattivo) nei casi certi di tessuto tiroideo e il trattamento chirurgico in caso di fallimento della stessa o nei casi caratterizzati da sintomatologia ostruttiva, emorragie, ulcerazioni (5, 30, 31).

Faringomalacia

È definita come un collasso in fase inspiratoria delle pareti laterali dell'orofaringe con la tendenza delle tonsille ad avvicinarsi tra loro fino a limitare o impedire la visualizzazione del laringe in corso di esame endoscopico (11).

Alla base di tale anomalia è stata segnalata una ipotonia (localizzata o generalizzata) con conseguente incoordinazione delle strutture muscolari del faringe. Si associa spesso glossoptosi e collasso delle strutture laringee sovraglottiche per incoordinazione della muscolatura intrinseca linguale e laringea. Spesso tale situazione è presente in pazienti con compromissione neurologica ed è caratterizzata, oltre che da sintomatologia ostruttiva di tipo respiratorio, anche da difficoltà all'alimentazione con disfagia e rallentamento della crescita (5, 11, 16).

La disfagia e l'associato reflusso gastroesofageo in pazienti con faringomalacia è determinata dalla pressione intratoracica negativa che si realizza in fase inspiratoria (32).

Alcuni autori hanno proposto la definizione di "incoordinata faringo-laringomalacia" per i casi di severa laringomalacia con completo collasso delle strutture sovraglottiche, associata a faringomalacia. Tale situazione richiede frequentemente il ricorso alla tracheotomia, oltre che alla *funduplicatio* secondo Nissen e alla gastrostomia (32).

Patologie del laringe

Laringomalacia

È la più frequente anomalia laringea congenita, la principale causa di stridore nel bambino. È caratterizzata da uno stridore gradualmente ingravescente, che può essere presente già alla nascita o comparire nelle settimane o mesi successivi (soprattutto in corso o a seguito di eventi flogistici a carico delle alte vie aeree) (5, 11, 33).

Generalmente lo stridore, apprezzabile in fase inspiratoria, si riduce progressivamente di intensità e tende a scomparire entro i primi due anni di vita (32-34).

La sintomatologia è esacerbata durante il pianto, l'agitazione e la suzione. Nelle forme più severe allo stridore si associano alterazioni della deglutizione, apnee ostruttive e dispnea.

Si tratta di un'anomalia di carattere anatomico e funzionale, ma non sono stati ancora completamente chiariti i fattori causali. Diversi autori hanno descritto fattori anatomici, istologici e neurologici che potrebbero contribuire all'instaurarsi dell'anomalia (11, 29, 33-35).

Rimane ancora aperto il dibattito in letteratura sul tipo di alterazione che condiziona il determinismo della laringomalacia. Alcuni autori hanno ipotizzato un'alterazione della struttura cartilaginea, altri hanno continuato a considerarla una patologia delle strutture muscolari intrinseche ed estrinseche o un'alterazione neurologica, a livello troncale, con conseguenti alterazioni motorie faringo-laringee (33-35).

La diagnosi può essere sospettata clinicamente in base alle variazioni di intensità dello stridore indotte dalle modifiche della postura. La conferma diagnostica si ha mediante l'endoscopia flessibile delle vie aeree che consente di eseguire uno studio anatomo-funzionale del laringe a paziente sveglio o solo leggermente sedato (11, 33-36).

Dal punto di vista anatomo-funzionale si possono distinguere 3 tipi di laringomalacia:

- anteriore;
- posteriore;
- globale.

In tutti i casi si tratta comunque di quadri dinamici (come da disturbo anatomo-funzionale) che determinano una riduzione della pervietà laringea in inspirazione: si viene a creare un avvicinamento delle pareti del vestibolo e della zona marginale che, risucchiate internamente, riducono il lume fino all'ostruzione (5, 11, 34-36).

In particolare nelle forme anteriori l'ostruzione è dovuta all'epiglottide (con forma spesso "tubulizzata"), situata anatomicamente nella regione anteriore del laringe; nelle forme posteriori l'ostruzione è determinata da una ridondanza della mucosa sovraritenoidica, a sede anatomica posteriore. Nelle forme globali l'ostruzione è causata da alterazioni anatomo-funzionali di tutte le strutture margino-vestibolari. Alcuni autori distinguono anche una forma postero-laterale con coinvolgimento delle pliche ariepiglottiche di aspetto ridondante (34).

A tali alterazioni si può associare un quadro caratterizzato da eritema, edema, aspetto ad acciottolato del laringe (specie a livello delle aritenoidi) e anche dell'ipofaringe, espressione di reflusso gastroesofageo. Il RGE può aggravare la laringomalacia

causando un'ulteriore ostruzione respiratoria e può essere causa di microaspirazione (37). Alcuni autori hanno rilevato una prevalenza del RGE superiore al 60% in pazienti con laringomalacia (9).

Le forme più frequenti di laringomalacia si presentano con *tirage* moderato ed uno stridore intermittente che aumenta durante gli sforzi respiratori e che può intensificarsi o scomparire durante il sonno, specie se il bimbo è prono ed il respiro tranquillo. Si tratta comunque di uno stridore esclusivamente inspiratorio. Un'eventuale componente espiratoria impone di indagare su una sovrapposizione stenotica laringea o su un problema tracheale. Il bambino è per il resto normale, sotto il profilo delle acquisizioni psicomotorie e dell'incremento staturale-ponderale. L'indagine cardine per la diagnosi è l'endoscopia. Questa viene realizzata con il fibroscopio flessibile, con paziente sveglio o con una modesta sedazione.

Queste forme descritte tendono ad un'evoluzione spontanea verso la guarigione, che avviene generalmente intorno al secondo anno di vita (11, 33-36). Le forme severe o gravi costituiscono circa il 15% dei casi e sono caratterizzate da dispnea inspiratoria costante con *tirage* importante, crisi di apnea e turbe del meccanismo della deglutizione con deficit staturale-ponderale. Inoltre tali forme si associano a reflusso gastroesofageo di grado severo, favorito dallo sforzo inspiratorio, che può aggravare il quadro respiratorio stesso e che richiede trattamento medico ed in alcuni casi chirurgico. In alcune forme di media gravità, il trattamento del reflusso gastroesofageo può ridurre in modo significativo la sintomatologia ostruttiva (5, 9-11, 33). Nei casi estremamente impegnativi, il ricorso alla tracheotomia rimane una procedura di sicurezza. Quest'ultima però, va procrastinata, se possibile, in seguito ad un intervento di resezione delle pliche ariepiglottiche, eseguito in laringoscopia in sospensione. Fa seguito un trattamento aerosolico con adrenalina e cortisone.

La diagnostica differenziale più difficile è quella con le forme neurologiche, caratterizzate da reperti endoscopici dinamici simili, ma con un appiattimento dell'asse laringeo in senso anteroposteriore ed un'ipotonia importante delle strutture faringo-laringee (11).

Paralisi congenita delle corde vocali

Le alterazioni della motilità laringea costituiscono la terza causa più frequente di stridore in età

pediatrica, dopo la laringomalacia e la stenosi sottoglottica (38).

Spesso nel lattante la diagnosi può risultare insidiosa. Spesso è presente un'asimmetria delle aritenoidi che induce alla erronea formulazione della diagnosi, per un accavallamento inspiratorio tra le due aritenoidi stesse. Altre volte una corda vocale paralitica viene mobilizzata passivamente durante l'inspirazione, simulando una mobilità fittizia. Non è pertanto infrequente che una paralisi ricorrente unilaterale non venga diagnosticata se non viene specificamente ricercata.

La diagnosi va confermata con la fibrolaringoscopia con paziente in respiro spontaneo per apprezzare la funzionalità del piano glottico. La laringoscopia diretta può non fornire una diagnosi precisa, a causa della distorsione della rima glottica determinata dalla lama del laringoscopio e per la necessità dell'anestesia generale.

L'endoscopia mette in evidenza:

- a.** la mancanza di apertura, in fase inspiratoria, di una o entrambe le corde vocali;
- b.** il posizionamento in un piano anteriore dell'aritenoidi interessata;
- c.** l'ipoplasia della corda paralitica ed il meccanismo di compensazione della controlaterale, la cui aritenoidi, nel meccanismo di congiunzione, ruota e si sovrappone all'altra (11).

Le alterazioni della motilità laringea possono avere una genesi centrale o periferica.

Le paralisi periferiche sono generalmente unilaterali e complete, le paralisi centrali sono in genere bilaterali, spesso incomplete. Una parte delle forme congenite centrali, bilaterali, è incompleta, non è accompagnata a lesioni del sistema nervoso centrale e tende alla regressione spontanea. Un'altra quota delle forme centrali fa seguito ad alterazione del sistema nervoso centrale, e indotta da traumi da parto, da mielomeningocele, da malformazione di Arnold Chiari, idrocefalo, sofferenza cerebrale neonatale, malattia di Werdnig-Hoffman, disgenesia del tronco (5-7, 11, 38, 39); sono eccezionalmente descritte origini familiari (40).

Esistono forme bilaterali correlate a danno periferico, come ad esempio quelle indotte da parti altamente distocici, con eventuale uso di forcipe. Si ha in questi casi l'interessamento di entrambi i nervi ricorrenti, che vengono stirati o compressi durante le manovre di trazione del feto.

In fase diagnostica, oltre all'endoscopia, è opportuno eseguire, nelle forme neurologiche, una valutazione

neurologica completa e una RMN midollare e cerebrale; nelle forme periferiche, è richiesta una valutazione cardiologica e una ricerca radiologica di eventuali processi espansivi endotoracici e mediastinici.

Le forme unilaterali determinano inalazione, tosse, soffocamento, legate alla diminuita capacità di protezione delle vie aeree. Il sintomo più caratteristico è la disfonia, tanto più importante quanto più in abduzione è la paralisi. Possibile anche lo stridore e anche gli altri sintomi di ostruzione respiratoria.

Nelle forme bilaterali è presente una sintomatologia ostruttiva o fonatoria e/o da inalazione, a seconda del tipo di paralisi.

Dal punto di vista terapeutico, se l'affezione è ben tollerata e l'incremento staturale-ponderale è adeguato, non è necessaria alcuna procedura (11, 38, 39).

Nei casi più severi, si ricorre ad una tracheotomia d'attesa o alla chirurgia per via endoscopica (sezione parziale o intaccatura posteriore con il laser delle corde vocali).

Questi interventi possono avere come conseguenza la compromissione del recupero della voce. È inoltre possibile il rischio di inalazioni ricidivanti (5, 11, 38).

La diagnosi differenziale va fatta con le anchilosi aritenoidee e con le discinesie laringee (11).

Laringocele

È un'anomalia congenita piuttosto rara, caratterizzata dalla presenza di una estroflessione sacciforme a contenuto aereo determinata da un'erniazione dell'appendice o sacco del ventricolo di Morgagni (5, 11).

Tale estroflessione è in comunicazione con il lume laringeo ed aumenta di dimensioni durante il pianto. Le varietà ad estrinsecazione endoluminale determinano sintomi ostruttivi rappresentati da stridore inspiratorio ad alta tonalità, disfonia, afonia e dispnea, che si accentuano durante il pianto (41). Il laringocele può estendersi in sede extralaringea determinando una massa in sede cervicale anterolaterale, che si accentua con la tosse.

Sono spesso soggetti a sovrainfezioni batteriche con sintomatologia tipica dell'ascesso. Spesso risulta difficile la diagnosi differenziale con la cisti sacculare.

Cisti laringee

Le più comuni cisti laringee in età pediatrica sono quelle duttali, saccolari, e glosso-epiglottiche (5, 7, 11). Le *cisti duttali* o cisti da ritenzione di muco sono le

più comuni cisti laringee infantili. Possono formarsi a livello sopraglottico, sulle pliche ariepiglottiche o in qualunque altra sede della mucosa laringea; sono determinate dalla ritenzione di muco nel dotto delle ghiandole sottomucose.

Spesso sono rilevate in pazienti con storia di intubazione o di fenomeni traumatici e/o flogistici. La sintomatologia, simile ai casi di laringocele, non si esaspera durante il pianto.

Le *cisti saccolari* (mucoceli laringei o cisti congenite del laringe) si distinguono dal laringocele in quanto il loro lume non è in connessione con quello del laringe, non contiene aria ed è ricoperta da normale mucosa. Se ne distingue una forma laterale, dislocata tra le false corde vocali e le pliche ariepiglottiche, ed una forma anteriore che origina dall'orificio del sacco e protrude nel lume laringeo.

La sintomatologia è in correlazione al volume della cisti ed è caratterizzata da uno stridore con possibili accessi di dispnea, episodi di cianosi e turbe dell'alimentazione.

Il bambino è sintomatico già nei primi giorni di vita. La diagnostica definitiva è affidata all'endoscopia che evidenzia una massa di dimensioni variabili a partenza dai ventricoli di Morgagni, che ricopre una corda vocale in tutta la sua lunghezza. La puntura della cisti, che consente la fuoriuscita di un liquido denso, è al tempo stesso diagnostica e terapeutica, in quanto riducendo l'ostacolo respiratorio, migliora le condizioni ventilatorie (42, 43). La terapia consiste in una marsupializzazione o in un'exeresi chirurgica completa.

Le *cisti glosso-epiglottiche* sono indovate in sede glosso-epiglottica e sono pertanto in grado di ingenerare un'ostruzione respiratoria mediante compressione dell'epiglottide.

Possono essere di origine tireoglossa o da ritenzione ghiandolare come le cisti duttali. Le prime sono mediane, quelle da ritenzione sono localizzate nelle fossette glosso-epiglottiche, rotondeggianti, di consistenza elastica, rosee. Questa localizzazione dà luogo a formazioni più voluminose che ingenerano un basculamento posteriore dell'epiglottide, che simula una sintomatologia simile a quella della laringomalacia, che si esacerba significativamente in decubito supino. Richiedono trattamento chirurgico o evacuativo quando ostruenti (11, 44).

Atresia laringea

Le forme complete sono incompatibili con la vita e i pazienti che ne sono affetti possono sopravvivere

solo in caso di tracheostomia d'emergenza eseguita in sala parto.

I rari pazienti che sopravvivono possono presentare anche agenesia della trachea e fistole tracheoesofagee. Raramente tali pazienti sopravvivono più di 48 ore.

Tale malformazione può essere sospettata in caso di aumento notevole del volume polmonare in corso di esami ecografici prenatali (5, 7, 11, 36).

Web laringeo

Si tratta di una rara malformazione del laringe caratterizzata dalla presenza di membrane localizzate, nella maggior parte dei casi, nella zona anteriore della glottide. La sintomatologia dei pazienti affetti può variare a seconda del grado di estensione della membrana e può consistere in pianto flebile, afonia, *distress* respiratorio (45).

Le membrane sottili possono essere incise facilmente, mentre quelle a maggiore componente fibrosa richiedono interventi più complessi compresa la tracheotomia (11, 45).

Cleft laringo-tracheale

È provocato dalla mancata separazione della laringe dall'ipofaringe in sede centrale posteriore. Può variare da una semplice accentuazione in profondità della scissura interaritenoidica nel corpo della cricoide fino ad una schisi che può estendersi fino alla carena principale con una comunicazione tra vie digestive e vie aeree.

Si manifesta con episodi di inalazione, con crisi di cianosi e polmoniti recidivanti. Lo stridore inspiratorio o la dispnea ostruttiva sono determinati dal collasso delle strutture ridondanti, ostruenti il lume laringo-tracheale.

La diagnosi va posta mediante esame endoscopico delle vie aeree con attenta ispezione della commissura posteriore e della zona interaritenoidica, spesso ricoperta nel *cleft* da una mucosa ridondante. Nel percorso diagnostico può rilevarsi utile lo studio radiologico con mezzo di contrasto, mentre la radiografia standard del torace può evidenziare i segni della pneumopatia da inalazione (5, 7, 11).

L'endoscopia consente di distinguere quattro tipi di *cleft*:

- *tipo 0*, con fissurazione interaritenoidica e mancanza totale del muscolo interaritenoidico. La schisi si approfondisce fino alla glottide, senza interessamento della regione cricoidea;

- *tipo 1*, con interessamento del polo inferiore della cricoide;

- *tipo 2* (*cleft* laringo-tracheale incompleto), con fissurazione della porzione superiore della trachea;

- *tipo 3* (*cleft* laringo-tracheale completo), con coinvolgimento di tutta la trachea fino alla carena.

Le più comuni sono rappresentate dai primi due tipi (11, 46). Il *tipo 0* è spesso misconosciuto in quanto presenta una scarsa sintomatologia, con tendenza ad inalazione di liquidi e rare problematiche broncopolmonari. Nelle altre varietà la sintomatologia è più evidente, con episodi massivi di inalazione e frequenti e gravi affezioni broncopolmonari. Il *tipo 3* è estremamente raro ed è quasi incompatibile con la sopravvivenza sia per la presenza di importanti malformazioni associate che per la complessità tecnica della riparazione chirurgica.

La terapia delle forme maggiori è chirurgica ed è tanto più urgente quanto più profonda è la schisi (46).

Stenosi sottoglottiche congenite

Rappresentano la seconda causa di stridore in lattanti e bambini. Sono caratterizzate da un restringimento concentrico dell'anello cricoideo (punto più ristretto delle normali vie aeree in età pediatrica, come già descritto), che può coinvolgere anche il primo anello tracheale (6, 36).

Vanno differenziate dalle forme acquisite, molto frequenti in pazienti con storia di intubazione per periodi prolungati. In questi casi, infatti, la particolare lassità e vascolarizzazione del corion sottomucoso associata al trauma del tubo endotracheale, determina una stenosi da cause flogistiche. In linea di massima le stenosi congenite determinano una sintomatologia ostruttiva di grado lieve-moderato e sono associate ad un pianto flebile. Spesso l'assenza di gravi turbe respiratorie ritarda la diagnosi.

Le stenosi più importanti si evidenziano precocemente con un grave *distress* respiratorio che richiede la tracheostomia d'urgenza.

Le forme meno gravi all'inizio possono passare inosservate. Va ricordato che una stenosi inferiore al 70% può non dare segno di sé, se non in condizioni di squilibrio flogistico come in corso di una banale infezione delle vie respiratorie o in caso di intubazione a causa dell'edema flogistico che si sovrappone alla stenosi e che riduce ulteriormente il lume già stenotico.

È raccomandabile sempre inserire un tubo endotracheale di calibro inferiore nelle forme stenotiche per non favorire una forma mista di stenosi sottoglottica (5, 11, 36).

Oltre all'endoscopia, la radiologia e la tomografia computerizzata sono di buon ausilio diagnostico in quanto consentono una valutazione dello spazio aereo e dello spessore ed altezza della malformazione cartilaginea.

Dal punto di vista terapeutico, nelle forme minori, che si scompensano durante gli episodi flogistici acuti, si consiglia l'utilizzo di un'adeguata terapia cortisonica nei periodi critici, sperando che con la crescita del bambino, la sintomatologia possa regredire spontaneamente.

Nelle forme più severe, che mostrano sintomatologia ostruttiva al minimo sforzo od anche al riposo, è consigliabile il trattamento chirurgico ed eventuali successive calibrizioni (5-7, 11, 36).

Tumori laringei

I più comuni tumori laringei in età pediatrica sono di natura vascolare e comprendono soprattutto emangiomi e linfangiomi. Sono molto più rari i papillomi. L'*emangioma laringeo* è localizzato prevalentemente a livello sottoglottico. Si può associare ad angiomatosi cutanea (50% dei casi) e viscerale ed è più comune nel sesso femminile (rapporto femmine/maschi 3:1). In genere tende a manifestarsi nei primi due mesi di vita con stridore bifasico con prevalente componente inspiratoria. Gli emangiomi di dimensione maggiore possono manifestarsi anche alla nascita.

I linfangiomi a sede laringea sono più rari rispetto agli emangiomi e possono interessare anche la regione sopraglottica (5).

Patologie della trachea

Tracheomalacia

La tracheomalacia è un'anomalia delle vie aeree a volte confusa con la laringomalacia. In realtà le due patologie possono anche coesistere, ma più spesso sono entità nosologiche distinte (47).

Mentre la laringomalacia è causa di stridore inspiratorio, la tracheomalacia si può manifestare clinicamente con stridore bifasico (prevalentemente espiratorio), ma spesso è causa di *wheezing* determinato dal restringimento della trachea intratoracica in fase espiratoria. Caratteristico segno clinico è inoltre la tosse abbaiente e bitonale (7).

Si distinguono le *forme primitive* (lesioni isolate) dalle *forme secondarie* (correlate soprattutto a compressione estrinseca della trachea). Frequenti sono le forme secondarie associate a fistola tracheo-esofagea distale (atresia esofagea di III tipo) (48).

La forma più comune di tracheomalacia consiste nella malformazione degli anelli cartilaginei tracheali che determina una forma ovale anziché tondeggiante del lume tracheale. Generalmente le cartilagini tracheali si estendono lungo il lume per 320°. Nei pazienti con tracheomalacia la porzione membranosa della trachea occupa circa il 40-50% di tutta la circonferenza tracheale. In tal modo le pareti tracheali tendono a collabire in fase espiratoria se la malacia interessa la trachea intratoracica, in fase inspiratoria se interessa la trachea extratoracica (17, 47-49).

Spesso la malacia è localizzata a livello terzo inferiore o medio della trachea e quindi è causa di respiro sibilante in fase espiratoria. I pazienti che ne sono affetti spesso hanno una storia di *wheezing* persistente e resistente alla terapia broncodilatatrice. A volte è difficile differenziare la sintomatologia della tracheomalacia da quella asmatica. Non mancano in letteratura casi di diagnosi di tracheomalacia posta solo in età adulta, dopo anni di impropria terapia antiasmatica (49, 50).

Nei casi più severi la malacia può coinvolgere anche gli alberi bronchiali (48).

La radiografia del torace può evidenziare segni di una tracheomalacia, ma è necessario approfondire la diagnosi mediante endoscopia e/o mediante la RMN o la TAC, soprattutto per distinguere le forme secondarie di tracheomalacia correlate ad anelli vascolari o ad altre compressioni estrinseche. Queste ultime necessitano di correzione chirurgica, mentre le forme primitive, tranne i casi particolarmente severi, impongono un atteggiamento di attesa considerato il frequente miglioramento del quadro clinico con l'accrescimento del bambino.

A complicare il quadro clinico concorrono le polmoniti ricorrenti e le atelettasie persistenti correlate al ristagno di secrezioni a valle della lesione che a volte richiedono l'intervento di tracheoplastica anche nelle forme primitive (47-49).

Stenosi tracheale

Si tratta di un'ostruzione fissa della trachea che determina stridore bifasico, più pronunciato in fase

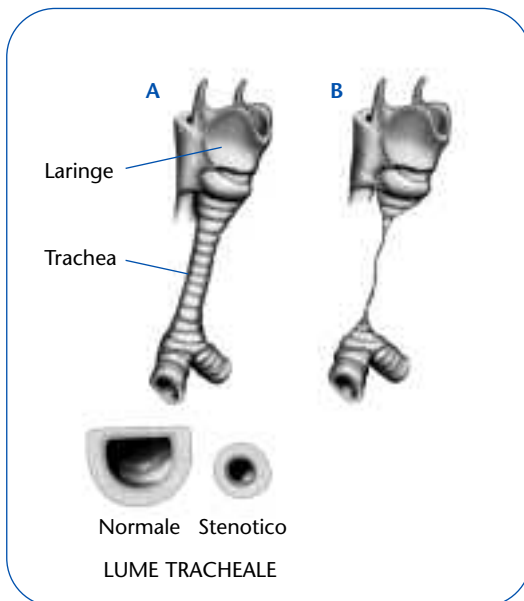


Figura 3 A, Stenosi tracheale. B, Agenesia tracheale. Modificata da (5).

espiratoria. La *figura 3* evidenzia la sostanziale modifica del lume tracheale che caratterizza questo tipo di malformazione, che è alla base della sintomatologia.

Vanno distinte le *forme primitive* da quelle *secondarie*, legate quest'ultime a compressione estrinseca dovuta o a masse mediastiniche o ad anelli vascolari. Nelle forme secondarie, rimosse le cause della stenosi, possono rivelarsi sintomi di tracheomalacia per l'alterato sviluppo della struttura

cartilaginea della trachea a causa della compressione (5, 17, 47, 48).

Le forme primitive possono essere solo un reperto occasionale rilevato durante indagini eseguite per indagare altre patologie oppure, nelle forme più severe, possono determinare un quadro respiratorio ingravescente legato al ristagno delle secrezioni distalmente alla stenosi con conseguenti frequenti episodi infettivi (17, 47).

Fistole tracheo-esofagee

L'atresia esofagea (AE) ha un'incidenza variabile, a seconda delle varie casistiche, tra 1:3.000 e 1:4.500 nati vivi e un terzo dei bambini affetti hanno un peso alla nascita inferiore a 2.250 g. In più del 75% dei casi di AE è associata almeno un tipo fistola tracheo-esofagea (FTE). Meno comunemente l'AE o la FTE sono lesioni isolate (5, 7, 51). Le 5 forme di AE e FTE sono illustrate nella *figura 4*. Tali anomalie congenite derivano dalla mancata differenziazione dell'intestino primitivo in trachea ed esofago per la mancata completa formazione del setto tracheo-esofageo (5).

In genere è agevole la diagnosi clinica subito dopo la nascita per l'immediata insorgenza di un grave *distress* respiratorio con cianosi e la significativa difficoltà all'alimentazione.

In particolare la patologia può essere sospettata clinicamente in caso di storia di polidramnios in gravidanza e nei seguenti casi:

1. impossibilità di inserire un catetere fino allo stomaco;

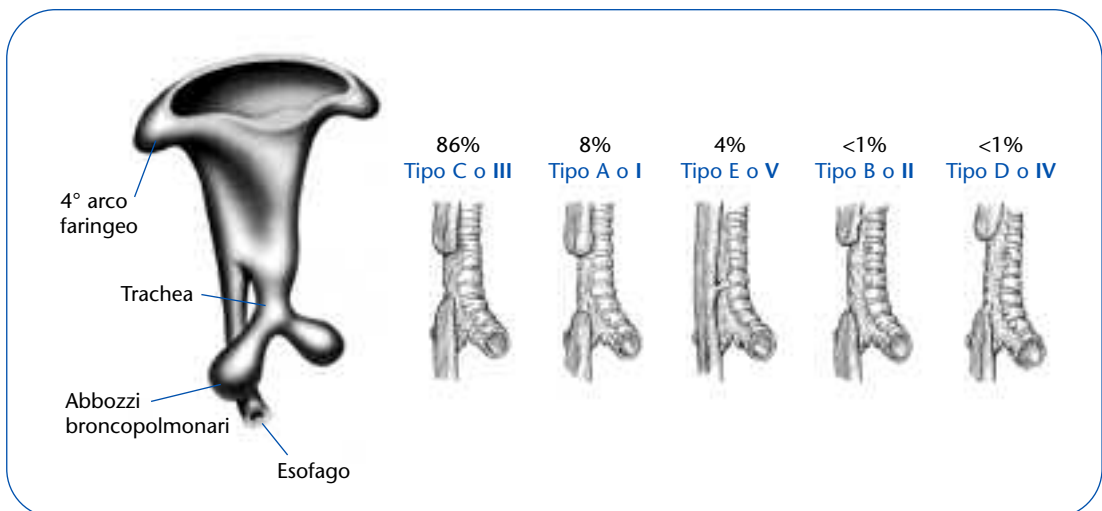


Figura 4 Rappresentazione grafica dell'atresia dell'esofago in relazione con lo sviluppo embrionario. I vari tipi di fistola tracheo-esofagea e la loro relativa frequenza. Modificata da (5).

2. presenza di abbondante secrezione dal cavo orale;

3. comparsa di crisi asfittica, cianosi e tosse durante l'alimentazione (5, 7).

La comunicazione tra trachea ed esofago distale (tipo C o III) determina inoltre una notevole distensione addominale. In caso invece di atresia esofagea senza *FTE* o con fistola prossimale l'addome del neonato è privo di aria. Una *FTE* isolata senza atresia dell'esofago è in genere diagnosticata più tardivamente ed è da sospettare in bambini con tosse e cianosi durante i pasti e polmoniti ricorrenti.

Almeno il 30% dei pazienti con atresia dell'esofago presentano anomalie congenite associate. Le più comuni sono quelle cardiache, ma possono interessare anche l'apparato urinario, digestivo, scheletrico e il sistema nervoso centrale. Ricordiamo in particolare la sindrome VATER che comprende, oltre all'atresia dell'esofago con fistola, anomalie vertebrali, anali, malformazioni renali, displasia del radio. Inoltre, secondo quanto già citato, è possibile l'associazione della *FTE* con la tracheomalacia, che interessa principalmente la zona in prossimità della stessa fistola (5, 7, 51).

La radiografia del torace e soprattutto l'esofagogramma hanno un ruolo importante nella diagnosi di tali anomalie. Va tuttavia ricordato che in alcuni casi con tale metodica non è possibile evidenziare il tragitto fistoloso, in quanto piuttosto ristretto. In questi casi l'esame endoscopico è direttamente specie se l'endoscopia respiratoria è associata all'endoscopia digestiva con la visualizzazione dell'esofago.

La terapia è chirurgica e, in assenza di altre importanti malformazioni associate, l'indice di sopravvivenza è superiore al 90%. I problemi che possono seguire all'intervento chirurgico comprendono la tracheomalacia, il reflusso gastroesofageo, la stenosi esofagea, la recidiva della fistola (52).

Anelli vascolari

Nel periodo embrionario si hanno modifiche strutturali dei vasi mediastinici particolarmente complesse, che possono determinare l'insorgenza di anomalie di formazione degli stessi vasi con il risultato di una compressione esercitata sulla trachea.

Ad esempio, durante l'organogenesi, l'arco aortico è composto da un ramo dorsale, che poi va incontro a completa regressione, e da un ramo

ventrale da cui origina poi l'arco aortico sinistro. La persistenza del ramo dorsale può dare origine all'arco aortico destro, mentre se i due rami si fondono, può originarsi un doppio arco aortico (5, 11).

Oltre al doppio arco aortico, tra le altre più comuni anomalie vascolari ricordiamo l'arco aortico destro, l'arteria innominata aberrante, lo *sling* dell'arteria polmonare, l'arteria succlavia sinistra aberrante (53, 54).

Si parla in questi casi di *anello vascolare*, condizione che, con meccanismo di compressione estrinseca, determina un'ostruzione delle vie aeree. L'anello si dice completo o incompleto a seconda che la trachea e l'esofago siano completamente avvolti dal vaso anomalo. Quelli completi sono il doppio arco aortico e l'arco aortico destro con presenza a sinistra del legamento arterioso (53, 54).

I sintomi degli anelli vascolari possono esordire alla nascita o in periodi successivi, specie in concomitanza di episodi flogistici a carico delle stesse vie aeree. Essi sono comunemente rappresentati da stridore spesso bifasico (esacerbato durante l'alimentazione), tosse secca, cianosi, difficoltà respiratoria, sibili con espirazione prolungata e rumorosa. Possono coesistere disturbi della deglutizione, rigurgiti e vomiti dovuti alla compressione esercitata anche sull'esofago dall'anello vascolare.

Nei primi mesi di vita i sintomi d'esordio variano di intensità, in relazione alla posizione assunta dal lattante e sono meno marcati quando la testa e il dorso sono iperestesi. Il piccolo paziente tende ad assumere spontaneamente tale posizione come tentativo di compenso, in quanto in tal modo la trachea è allungata, è spinta in avanti e la sua porzione anteriore, cartilaginea, può spostare i vasi che tendono a comprimerla, riducendo così la difficoltà respiratoria (5, 11, 53, 54).

In alcuni casi l'anomalia anatomica può passare misconosciuta anche per anni e dalla storia clinica dei pazienti emerge la ricorrenza o la persistenza di episodi di dispnea, stridore, *wheezing* impropriamente interpretati e trattati come episodi flogistici. Non mancano in letteratura segnalazioni di diagnosi di anelli vascolari poste solo in età adulta dopo anni di terapie antiasmatiche inappropriate (50, 55). Dal punto di vista diagnostico, la radiografia del torace e, soprattutto, l'esofagogramma, possono evidenziare incisure riferibili a compressioni estrinseche sulla trachea.

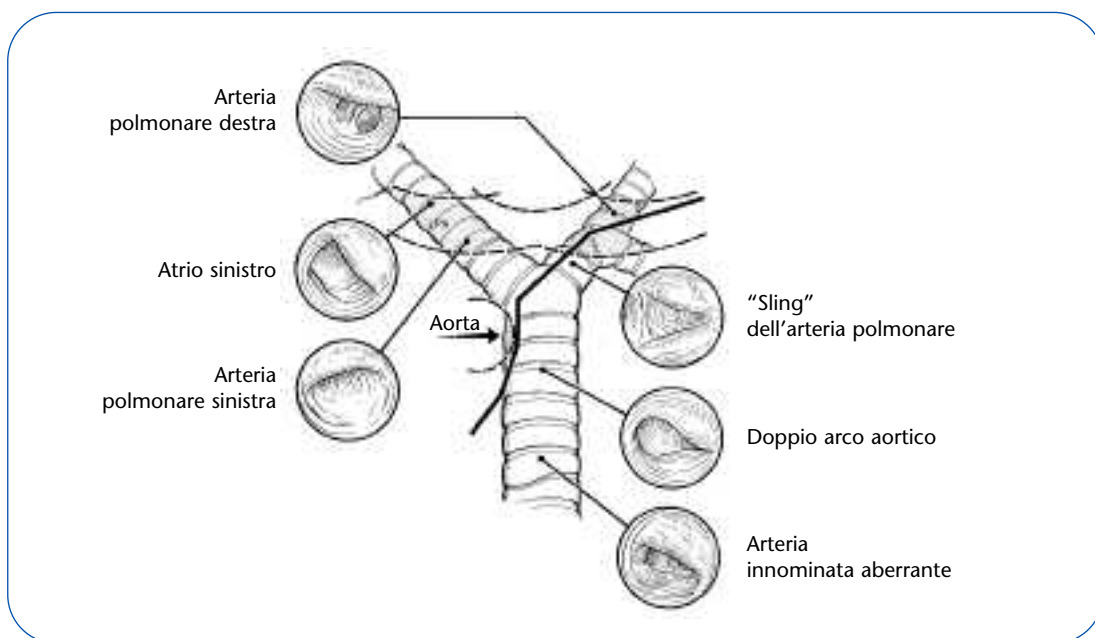


Figura 5 Aspetti endoscopici che evidenziano compressioni estrinseche dell'albero tracheo-bronchiale dovute ad anomalie cardiovascolari. Modificata da (5).

La conferma diagnostica e l'esatta valutazione anatomica delle malformazioni vascolari sono possibili grazie all'endoscopia e all'angio-RMN o all'angio-TAC. La *figura 5* mostra i quadri endoscopici di importanti anomalie vascolari e cardiache. Queste ultime possono associarsi agli anelli vascolari.

La terapia prevede la correzione chirurgica dell'anomalia e la prognosi è generalmente favorevole. Possono però residuare disturbi respiratori, legati ad esiti malacici dovuti proprio alla stessa compressione esercitata sulla trachea (53-55).

Conclusioni

Nella valutazione di un bambino che presenta un "rumore respiratorio", le anomalie congenite delle alte vie aeree sono sempre da considerare come elemento diagnostico differenziale.

L'endoscopia respiratoria, pur essendo un'indagine relativamente invasiva, occupa un ruolo diagnostico fondamentale in quanto attraverso essa è possibile rilevare o escludere definitivamente l'eventuale presenza di una malformazione congenita, tranquillizzando i familiari dei piccoli pazienti.

Quando si rileva un quadro di tipo malformativo, spesso non è richiesto alcun tipo di intervento in quanto spesso le anomalie congenite delle alte vie aeree tendono a migliorare fino a risolversi con l'accrescimento del bambino. In questi casi un attento *follow-up* clinico ed eventualmente strumentale possono essere sufficienti nella gestione dei pazienti affetti da tali patologie. In altri casi la correzione chirurgica è associata comunque ad una buona prognosi.

Al contrario, la mancata diagnosi di un'anomalia congenita può costituire un elemento di pericolo per la vita dei piccoli pazienti.

Bibliografia

1. Moretti C, Midulla F. *Le vie aeree*. In: Moretti C. "Disturbi respiratori del neonato. Dalla patogenesi alla terapia". Milano: Masson Editore 2002; 43-55.
2. Richardson MA, Cotton RT. *Anatomic abnormalities of the pediatric airway*. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 821-834.
3. His W. *Anatomic menschlicher jembryonem. Ill. Zur geschichte der organe*. Leipzig: Vogel 1885.
4. Larsen WJ. *Embrionic folding*. In: "Human embryology". New York: Churchill-Livingstone 1993; 111-121.
5. Holinger LD, Lusk RP, Green CG. *Pediatric laryngology and bronchoesophagology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997.
6. Infosino A. *Pediatric upper airway and congenital anomalies*. *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20: 747-766.
7. Moretti C. *Patologie ostruttive delle vie aeree*. In: Moretti C. "Disturbi respiratori del neonato. Dalla patogenesi alla terapia". Milano: Masson Editore 2002; 471-475.
8. Rencken I, Patton WL, Brasch RC. *Airway obstruction in pediatric patients. From croup to BOOP*. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 175-187.
9. Bibi H, Khvolis E, Shoseyov D, et al. *The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia*. *Chest* 2001; 119: 409-413.
10. Giannoni C, Sulek M, Friedman EM, Duncan NO. *Gastroesophageal reflux association with laryngomalacia: a prospective study*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 43: 11-20.
11. Mirabile L. *Indicazioni all'esame endoscopico*. In: Mirabile L. "Ostruzioni respiratorie in età pediatrica. Guida all'endoscopia ed al trattamento". Gaggiano (Milano): Paoletto Editore 2000; 43-85.
12. Dotta A, Palamides S, Barbàra CS, et al. *Lo studio della funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita*. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 5: 10-15.
13. Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, et al. *Functional approach to infants and young children with noisy breathing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1795-1800.
14. Nakayama DK, Killian A, McBride T, et al. *Pulmonary function studies in a newborn with congenital laryngeal atresia*. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 210-212.
15. Agrawal L, Beardsmore CS, MacFadyen UM. *Respiratory function in childhood following repair of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. *Arch Dis Child* 1999; 81: 404-408.
16. O'Sullivan BP, Finger L, Zwerdling RG. *Use of nasopharyngoscopy in the evaluation of children with noisy breathing*. *Chest* 2004; 125: 1265-1269.
17. Wood RE. *Spelunking in the pediatric airways: explorations with the flexible fiberoptic bronchoscope*. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 785-799.
18. Nussbaum E. *Pediatric fiberoptic bronchoscopy: clinical experience with 2836 bronchoscopies*. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 171-176.
19. Samadi DS, Shah UK, Handler SD. *Choanal atresia: a twenty-year review of medical comorbidities and surgical outcomes*. *Laryngoscope* 2003; 113: 254-258.
20. Chia SH, Carvalho DS, Jaffe DM, Pransky SM. *Unilateral choanal atresia in identical twins: case report and literature review*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 62: 249-252.
21. Friedman NR, Mitchell RB, Bailey CM, et al. *Management and outcome of choanal atresia correction*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 52: 45-51.
22. Knecht-Junk KJ, Bos CE, Berkovits RN. *Congenital nasal stenosis in neonates*. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 500-502.
23. Heaf DP, Helms PJ, Dinwiddie R, Matthew DJ. *Nasopharyngeal airways in Pierre Robin Syndrome*. *J Pediatr* 1982; 100: 698-703.
24. Tomaski SM, Zalzal GH, Saal HM. *Airway obstruction in the Pierre Robin sequence*. *Laryngoscope* 1995; 105: 111-114.
25. Whitaker IS, Koron S, Oliver DW, Jani P. *Effective management of the airway in the Pierre Robin syndrome using a modified nasopharyngeal tube and pulse oximetry*. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 272-274.
26. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. *Upper airway obstruction in children with Down syndrome*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 945-950.
27. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, et al. *Airway anomalies in children with Down Syndrome:*

- endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 137-141.
- 28.** Perkins JA, Sie KCY, Milczuc H, Richardson MA. *Airway management in children with craniofacial anomalies.* *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34: 135-140.
- 29.** Wolford LM, Cottrell DA. *Diagnosis of macroglossia and indications for reduction glossectomy.* *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110: 170-177.
- 30.** Akyol MU, Orhan D. *Lingual tumors in infants: a case report and review of the literature.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 111-115.
- 31.** Samuel M, Freeman NV, Sajwany MJ. *Lingual thyroglossal duct cyst presenting in infancy.* *J Pediatr Surg* 1993; 28: 891-893.
- 32.** Froehlich P, Seid AB, Denoyelle F, et al. *Discoordinate pharyngolaryngomalacia.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 39: 9-18.
- 33.** Nussbaum E, Maggi JC. *Laryngomalacia in children.* *Chest* 1990; 98: 942-944.
- 34.** Shah UK, Wetmore RF. *Laryngomalacia: a proposed classification form.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 46: 21-26.
- 35.** Chandra RK, Gerber ME, Holinger LD. *Histological insight into the pathogenesis of severe laryngomalacia.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61: 31-38.
- 36.** Sichel JY, Dangoor E, Eliashar R, Halperin D. *Management of congenital laryngeal malformations.* *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 22-30.
- 37.** Midulla F, Guidi R, Tancredi G, et al. *Microaspiration in infants with laryngomalacia.* Accettato per la pubblicazione su "The Laryngoscope".
- 38.** Grundfast KM, Harley E. *Vocal cord paralysis.* *Otolaryngol Clin North Am* 1989; 22: 569-597.
- 39.** Berkowitz RG. *Congenital bilateral adductor vocal cord paralysis.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 764-767.
- 40.** Raza SA, Mahendran S, Rahman N, Williams RG. *Familial vocal fold paralysis.* *J Laryngol Otol* 2002; 116: 1047-1049.
- 41.** Chu L, Gussack GS, Orr JB, Hood D. *Neonatal laryngoceles. A cause for airway obstruction.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120 (4): 454-458.
- 42.** Evans DA. *Saccular cyst of the larynx.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 303-304.
- 43.** Tuncer U, Aydogan LB, Soylu L. *Vallecular cyst: a cause of failure to thrive in an infant.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65 (2): 133-135.
- 44.** Lee WS, Tsai CS, Lin CH, et al. *Airway obstruction caused by a congenital epiglottic cyst.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 53: 229-233.
- 45.** Milczuk HA, Smith JD, Everts EC. *Congenital laryngeal webs: surgical management and clinical embryology.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 52: 1-9.
- 46.** Watters K, Russell J. *Diagnosis and management of type I laryngeal cleft.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 591-596.
- 47.** Wiatrack BJ. *Congenital anomalies of the larynx and trachea.* *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 91-110.
- 48.** Masters IB, Chang AB, Patterson L, et al. *Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children.* *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 189-195.
- 49.** McNamara VM, Crabbe DC. *Tracheomalacia.* *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 147-154.
- 50.** Linna O, Hyrynkanas K, Lanning P, Nieminen P. *Central airways stenosis in school-aged children: differential diagnosis from asthma.* *Acta Paediatr* 2002; 91: 399-402.
- 51.** Engum SA, Grosfeld JL, West KW, et al. *Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades.* *Arch Surg* 1995; 130: 502-509.
- 52.** Konkin DE, O'hali WA, Webber EM, Blair GK. *Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula.* *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1726-1729.
- 53.** Bonnard A, Auber F, Fourcade L, et al. *Vascular ring abnormalities: a retrospective study of 62 cases.* *J Pediatr Surg* 2003; 38: 539-543.
- 54.** Sebening C, Jakob H, Tochtermann U, et al. *Vascular tracheobronchial compression syndromes - experience in surgical treatment and literature review.* *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 164-174.
- 55.** Parker JM, Cary-Freitas B, Berg BW. *Symptomatic vascular rings in adulthood: an uncommon mimic of asthma.* *J Asthma* 2000; 37: 275-280.

Giuseppe Locatelli, Lucia Migliazza, Chiara Locatelli, Daniele Alberti

Divisione di Chirurgia Pediatrica, Ospedali Riuniti di Bergamo

Malformazioni congenite delle basse vie aeree e dei polmoni

Low airway and pulmonary congenital malformations

Parole chiave: malformazioni delle basse vie aeree, malformazioni polmonari

Key words: *low airway malformation, pulmonary malformation*

Riassunto. Le malformazioni congenite delle basse vie aeree e dei polmoni sono anomalie rare, gravate a tutt'oggi da un'elevata morbilità e mortalità. L'esordio è variabile. Alla nascita alcune sono asintomatiche causando problemi solo nel corso dei primi mesi od anni di vita, altre sono sintomatiche già in utero. Anche i sintomi sono estremamente variabili, da una modesta difficoltà respiratoria alla morte improvvisa.

Di seguito vengono descritte le caratteristiche cliniche fondamentali delle principali malformazioni e le loro modalità diagnostiche. Inoltre vengono esposti i principi del loro trattamento. I risultati sono migliori laddove è presente un'esperta équipe multidisciplinare.

Summary. *Congenital malformations of lower airways are rare anomalies, characterized by an elevated morbidity and mortality. The onset may vary substantially. At birth, some of them are asymptomatic, leading to problems later on within the first months or years of life, while others are symptomatic already in utero. Symptoms are also quite variable, ranging from a modest respiratory difficulty to sudden death.*

Herewith we describe the clinical features of the most common malformations and their diagnostic modalities. In addition, we outline their treatment modality. The best results are most often achieved where there is intervention of multidisciplinary teams.

Accettato per la pubblicazione il 15 giugno 2004.

Corrispondenza: Dott. Giuseppe Locatelli, U.O. di Chirurgia Pediatrica, Ospedali Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24128 - Bergamo; e-mail: glocatel@ospedaliriuniti.bergamo.it

Malformazioni delle basse vie aeree

Le malformazioni delle basse vie aeree sono rare ed in passato quasi sempre letali. La loro presentazione clinica è estremamente variabile, da una grave dispnea alla nascita a modesti sintomi da ostruzione delle vie aeree in bambini più grandi. I sintomi più caratteristici sono rappresentati da anomalie patologiche dei suoni, quali lo stridore e le alterazioni del pianto e della tosse (1). Nelle forme più lievi possono comparire episodi di cianosi e retrazioni della parete toracica con l'esercizio fisico. Nelle forme più gravi di ostruzione sono presenti i sintomi di una bronchiolite persistente atipica o di una grave difficoltà respiratoria. In questo contesto sintomatologico si può verificare

anche la morte improvvisa, soprattutto quando è presente cianosi, dispnea ed un grave stato di irrequietezza psico-motoria. I sintomi possono peggiorare improvvisamente con il verificarsi di un'infezione respiratoria e migliorare dopo l'intubazione, benché questa possa poi causare edema a livello del tratto stenotico con ulteriore riduzione del lume.

Le cause delle più comuni ostruzioni congenite dell'albero tracheobronchiale sono sconosciute. Si presume che qualche alterazione vascolare o dell'organogenesi avvenga in un momento critico della formazione delle vie aeree. Ciò spiega anche la frequente associazione con malformazioni di altri organi, soprattutto del tratto respiratorio, cardiovascolare e dell'esofago (2).

Le principali malformazioni della trachea sono la tracheomalacia e la stenosi tracheale. Malformazioni congenite molto più rare sono l'atresia tracheale, il bronco tracheale ed il diverticolo tracheale. A livello bronchiale le principali malformazioni sono rappresentate da broncomalacia, stenosi bronchiale ed atresia bronchiale.

Tracheomalacia

Può essere definita come un'anomalia strutturale della cartilagine tracheale, responsabile del suo collasso e della conseguente ostruzione delle vie aeree (3). Può essere considerata primitiva, quando non si presenta associata a qualche forma di compressione estrinseca oppure essere secondaria, se causata da una compressione estrinseca sulle cartilagini in sviluppo in epoca fetale. Delle due forme quella primitiva è estremamente rara. La forma secondaria viene suddivisa in due sottotipi: il primo dovuto alla compressione, pulsante, di un vaso arterioso sia normale (arteria innominata con origine anomala dall'arco) che anomalo (doppio arco aortico), il secondo, non pulsante, dovuto alla compressione da parte della tasca esofagea superiore, come nell'atresia esofagea, o da parte di una cisti bronchiale.

Quando una grave tracheomalacia colpisce i neonati, ad esempio quelli operati per atresia dell'esofago (7-10%), la parete posteriore della trachea intratoracica può apporsi durante l'inspirazione alla sua parete anteriore causando *air trapping*, *distress* respiratorio con uno strano suono abbaiente espiratorio (4). La tosse accentua il collasso della trachea molle, diventando una via aerea inefficace. Più tipici delle tracheomalacie pulsanti sono lo stridore con dispnea, un'iperestensione caratteristica del collo, attacchi di cianosi e ripetute infezioni polmonari.

La diagnosi può essere fortemente sospettata con una radiografia laterale del torace, che dimostra una riduzione di calibro del lume tracheale oppure con un esofagogramma, che evidenzia una caratteristica impronta sull'esofago nel caso di una compressione vascolare. La diagnosi di certezza viene comunque posta esclusivamente sui seguenti reperti tracheobroncoscopici: diminuito diametro antero-posteriore della trachea, riduzione del suo lume superiore al 40%, scarsa visualizzazione degli anelli tracheali.

La terapia è conservativa nelle forme lievi, mentre diventa chirurgica in quelle gravemente sintomatiche,

soprattutto dopo il verificarsi anche di un solo episodio ipossico (5). Nelle forme secondarie la sola eliminazione della causa compressiva non sempre è in grado di migliorare la sintomatologia. La cura specifica della tracheomalacia consiste nell'ampliare e stabilizzare il lume tracheale mediante la sospensione della trachea ottenuta fissando l'arco aortico alla superficie interna dello sterno (6) oppure, più semplicemente, mediante il posizionamento di uno *stent* metallico espansibile endoluminale di grandezza adeguata, possibilmente rimovibile (7).

Stenosi tracheale

Considerata quasi sempre fatale fino agli anni '80, è attualmente considerata correggibile, pur con un tasso di mortalità e morbilità non trascurabile. La stenosi a volte può essere determinata da un ispessimento sottomucoso limitato ad un breve tratto della trachea o da un anello tracheale più piccolo con una pars membranacea più ristretta. Altre volte la stenosi è di un tratto più esteso o coinvolge tutta la trachea ed è causata da anelli cartilaginei completi. In tali casi si distinguono principalmente tre tipi di stenosi (8):

- 1° tipo: uniformemente ristretto, coinvolgente tutta la trachea;
- 2° tipo: progressivamente ristretto in direzione da prossimale a distale, spesso accompagnato anche da una trachea abnormemente più lunga, contenente più di 24 anelli (Figura 1 a, b, c, d);
- 3° tipo: stenosi segmentale, coinvolgente 3-5 anelli, localizzata in sede subcricoidea, sopracarinale o centrale.

La stenosi da anelli completi può essere associata ad un'anomala origine dell'arteria polmonare sinistra (50%) o ad anomalie bronchiali (20%), quali la stenosi con anelli completi, l'aplasia bronchiale con assenza di un polmone, il bronco tracheale ed un'ampia angolazione tra i due bronchi principali (9). Infine, può associarsi, sia pure raramente, a malformazioni del tratto digestivo superiore.

I sintomi possono essere presenti fin dalla nascita nel 50% dei casi ed entro 1 mese di vita nei 2/3 dei casi riportati. Caratteristici sono lo stridore e la dispnea con retrazione inspiratoria ed una fase espiratoria prolungata. Episodicamente può verificarsi un'ostruzione respiratoria acuta determinata da tappi di muco che riducono il lume dell'area stenotica. Nelle stenosi brevi è presente anche un atteggiamento di iperestensione della testa simulante la

compressione vascolare da un doppio arco aortico. Questa postura conferisce in parte rigidità alla trachea, minimizza la compressione della trachea toracica e migliora la ventilazione.

La diagnostica diventa perciò fondamentale e urgente, anche perché piccole quantità di secrezioni o un lieve edema possono causare un'ostruzione completa. Quando questa si verifica, è necessario ricorrere all'intubazione, posizionando il tubo tracheale al di sopra della stenosi, senza cercare di oltrepassarla ed evitando di posizionare l'estremità contro la stenosi per non occluderla (10). Se si cerca di forzare la stenosi si rischia una ventilazione unilaterale portando ad un'ulteriore desaturazione, in quanto la stenosi spesso coinvolge anche la carena. Da evitare è la tracheostomia, perché, oltre a ritardare la diagnosi definitiva, compromette un'adeguata umidificazione dei gas inalati aumentando il rischio di infezione. È invece importante, nell'attesa di una diagnosi, umidificare i gas per minimizzare le lesioni della mucosa respiratoria e fare uso di farmaci broncodilatatori e corticoidi per ridurre l'edema.

Considerate le condizioni precarie di questi bambini, la radiografia del collo e del torace in proiezione latero-laterale, focalizzata sulla trachea, usando una magnificazione in espirazione e inspirazione massimali, è spesso sufficiente per porre diagnosi di stenosi tracheale. Anche due radiografie frontali scattate in ispirazione ed espirazione profonde, possono suggerire la presenza di un'ostruzione, soprattutto se il volume del polmone affetto non varia in modo significativo durante l'inspirazione (10). L'ecocardiografia è molto utile nell'evidenziare eventuali anomalie vascolari arteriose associate, quali un doppio arco aortico, "un pulmonary artery sling" o difetti intracardiaci. La curva del volume/flusso inspiratorio ed espiratorio, ottenuta nei bambini intubati, può mostrare una limitata velocità di flusso inspiratorio ed espiratorio, indicativa di ostruzione fissa e rigida (10). La broncoscopia permette la visualizzazione di anelli tracheali completi sulla trachea superiore, segno che anche la trachea sottostante è alterata. Non devono assolutamente essere effettuati tentativi di superare la stenosi perché provocherebbero edema aggravando l'ostruzione. La broncografia utilizzata per determinare l'estensione della stenosi mediante l'opacizzazione delle cavità aeree con un liquido di contrasto o un pallone contrastato di un catetere Fogarty (2 ml) (11) è ormai



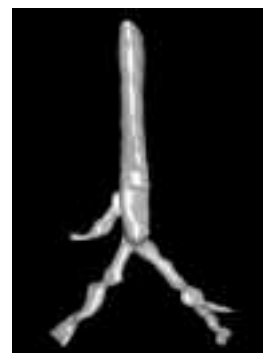
A



B



C



D

Figura 1 Stenosi tracheale congenita con bronco tracheale destro. Immagini della TC e della ricostruzione tridimensionale prima (A, B) e dopo la correzione mediante la "slide tracheoplasty" (C, D).

sostituita dalla TC assiale. La TC è in grado di mostrare le reali dimensioni del lume tracheale su sezioni trasversali e di evidenziare eventuali patologie compressive estrinseche associate. Se le condizioni non sono gravi, l'iter diagnostico può essere completato con un esofagogramma, che mostra un'indentazione anteriore dovuta ad un "pulmonary artery sling" o un'indentazione posteriore per un doppio arco aortico.

La terapia endoscopica, con dilatazione e/o laserresezione, ha un ruolo limitato alle sole stenosi ultra-corte dovute ad un ispessimento sottomucoso o limitate ad un anello tracheale più piccolo con pars membranacea ristretta. Nelle altre forme di stenosi è sempre indicato l'intervento chirurgico che, a seconda dell'estensione e della sede della stenosi, può essere affrontato con un approccio toracotomico o cervico-sternotomico, utilizzando, quando occorre, la circolazione extracorporea per mantenere un'adeguata ossigenazione del sangue durante la procedura o per correggere patologie

vascolari o cardiache associate. L'intervento ideale è la resezione-anastomosi, che può essere attuata soltanto nelle stenosi corte non superiori a 2,5 cm od interessanti non più di 3-5 anelli tracheali (12). Nelle stenosi tracheali più lunghe è necessario ricorrere alle tecniche di tracheoplastica. Queste possono realizzare l'ampliamento della stenosi con l'inserimento di materiale biologico autologo od omologo (pericardio, cartilagine costale o tracheale, dura madre, aorta, trachea crioconservata) tra i margini di un'incisione longitudinale eseguita sulla parete anteriore del tratto stenotico della trachea (11, 13-16). La cartilagine costale e il pericardio sembrano i materiali che danno i migliori risultati. Tuttavia queste procedure che utilizzano *graft* mesenchimali non sono immuni da problemi, quali la formazione di tessuto di granulazione e la deiscenza del *graft* con ostruzione del lume e recidiva della stenosi, responsabili di un'ancora significativa mortalità e morbilità. La "slide tracheoplasty", introdotta da Tsang et al. nel 1989 (17) e recentemente adottata da molti centri che si occupano di questi rare patologie, tra i quali anche il nostro, ha ridotto in maniera significativa la mortalità e la morbilità migliorando notevolmente i risultati ottenuti in questi pazienti (9, 17-21). Tale procedura consiste nel sezionare la stenosi tracheale nel punto di mezzo, nell'incidere longitudinalmente il segmento prossimale della stenosi sulla sua faccia posteriore ed il segmento distale sulla sua faccia anteriore, nel far scivolare i due segmenti l'uno sopra l'altro, suturandoli insieme a livello delle due incisioni. In tal modo il raggio dell'area di sezione della tracheoplastica si raddoppia e l'area si quadruplica. Inoltre la trachea così ampliata mantiene le caratteristiche proprie della trachea.

Atresia tracheale

Secondo Floyd et al. (22) si distinguono tre tipi:

- 1° tipo: è presente solo la parte distale della trachea che si inoscula direttamente nell'esofago distale, i bronchi sono normali;
- 2° tipo: è presente solo la carena ed anche in questo caso i bronchi sono normali;
- 3° tipo: sono presenti solo i bronchi che si staccano separatamente dall'esofago.

In tutti i casi il laringe è normoconformato fino a livello della cricoide dove termina a fondo cieco. Elementi clinici di sospetto alla nascita sono il *distress* respiratorio che migliora solo con la ventilazione a maschera, l'assenza del pianto, la difficoltà di intubazione, ed una storia di polidramnios.

L'esofagobroncoscopia è diagnostica.

La conversione dell'esofago in una permanente via aerea si è dimostrata una terapia fallimentare. La sopravvivenza è limitata a qualche settimana (23).

Bronco tracheale e diverticolo tracheale

Sono anomalie della biforcazione e differenziazione della trachea che insorgono durante la 3°-4° settimana di gestazione. Possono associarsi a stenosi tracheale, destrocardia, fusione di coste multiple e trisomia 21.

Il *bronco tracheale* è relativamente comune e quasi sempre interessa il bronco superiore destro. Esso può essere connesso con un segmento polmonare intratoracico isolato oppure con il segmento apicale del lobo superiore. I sintomi ci sono solo quando è presente una stenosi del bronco od altre anomalie polmonari che determinano polmoniti recidivanti e *distress* respiratorio in epoca neonatale (24). In tali casi la resezione del segmento polmonare è curativa.

Il *diverticolo tracheale* rappresenta un abbozzo di bronco tracheale che termina a fondo cieco o in un polmone rudimentale. Spesso si accompagna a riduzione di calibro del tratto di trachea posta più distalmente. Esso può essere sede di infezione continua e causa di tosse persistente che si risolve solo con l'asportazione chirurgica.

Ostruzioni bronchiali

Anche i bronchi possono presentare ostruzioni per la presenza di una malacia, di una stenosi o di un'atresia, dando luogo a disturbi di vario tipo, che vanno dalla dispnea all'affaticamento, alle infezioni broncopolmonari (5). Anche in questo caso possono essere primitive o secondarie ad altre malformazioni quali cardiopatie o anelli vascolari.

Nel caso di *atresia bronchiale*, il polmone omolaterale è quasi sempre atresico o ipoplasico e radiologicamente opaco, mentre quello controlaterale è sovradisteso. Talora invece si può verificare un fenomeno di *air trapping*: il polmone o il lobo coinvolto appare iperdisteso e radiologicamente iperdiafano, anche se l'aria non entra attraverso il bronco ma attraverso vie collaterali (i fori di Kohn e i dotti di Lambert). Distalmente all'atresia si accumula del muco che forma un nodulo rotondo o mucocele. Anche i batteri possono entrare nel tessuto polmonare attraverso le vie collaterali, determinando un ascesso polmonare.

Nel caso di *stenosi bronchiale*, il polmone può essere ancora in parte ventilato, ma appare piccolo e spesso iperdiafano per la concomitante ipoplasia della rispettiva arteria polmonare. Raramente si ha *air trapping*, in tal caso il polmone o il lobo appare iperdisteso e iperdiafano. La broncoscopia ci permette di porre diagnosi di stenosi, ma è solo con la RM e la TC e talora anche con la broncografia che si possono ottenere i dettagli sull'anatomia dell'area, utili per pianificare l'intervento. Le stenosi bronchiali soffici, non fibrotiche, possono beneficiare di una dilatazione con il palloncino ripetuta periodicamente. Le stenosi invece rigide e fibrotiche possono essere trattate con una resezione-anastomosi oppure, se la stenosi è troppo lunga, con una broncoplastica d'ampliamento con cartilagine costale o pericardio (11).

La *broncomalacia*, raramente primitiva, è invece spesso secondaria ad una compressione estrinseca, legata ai grossi vasi o ad un atrio sinistro dilatato oppure alla presenza di una massa, come nel caso di una cisti bronchiale. Gli anelli cartilaginei sono molli e si collassano durante l'espiazione, favorendo un *air trapping*, responsabile di disturbi respiratori e di ripetute infezioni broncopolmonari. La broncomalacia, gravemente sintomatica e non rispondente al trattamento conservativo, può essere curata efficacemente con il posizionamento di uno *stent* endoluminale per via endoscopica, eliminate le eventuali cause di compressione estrinseca (7). Alternativamente si può ricorrere alla broncosospensione od al posizionamento di uno *splint* esterno (5).

Malformazioni polmonari

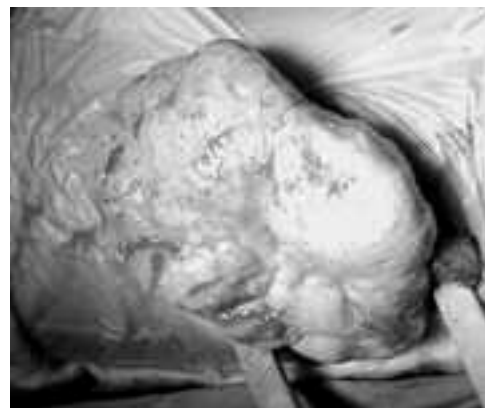
Le malformazioni polmonari possono essere lesioni congenite broncopolmonari legate allo sviluppo di abbozzi ectopici o soprannumerari (cisti bronchiale, sequestro polmonare) o ad un difettoso sviluppo dell'abbozzo bronchiale durante il passaggio dallo stadio canalicolare a quello alveolare (malattia adenomatoide cistica polmonare). In questo gruppo sono comprese anche le malformazioni del tessuto polmonare, implicanti un aumento od una riduzione di tessuto polmonare (enfisema lobare congenito, ipoplasia od agenesia polmonare o lobare o segmentale) od una sua diversa morfologia (variazione delle segmentazioni e delle commissure). Non rara in questi casi è la coesistenza di una connessione con l'intestino anteriore e di malformazioni artero-venose. I sintomi sono variabili: da situazioni incompatibili con la vita, a condizioni di normalità.

Enfisema lobare congenito

L'enfisema lobare congenito si caratterizza per un abnorme accumulo post-natale di aria entro un lobo polmonare, per altro anatomicamente normale. Esso si realizza per un intrappolamento di aria nel lobo interessato durante la fase espiratoria, con il risultato di una sua progressiva distensione e conseguente effetto massa sulle strutture polmonari e mediastiniche adiacenti. Tutto ciò provoca disturbi respiratori per alterazione dei normali scambi gassosi (25) (Figura 2 a, b).



A



B

Figura 2 Enfisema lobare congenito del lobo superiore sinistro. Immagine TC (A) ed intraoperatoria (B).

L'enfisema lobare può essere una patologia primitivamente strutturale legata ad un anomalo sviluppo delle cartilagini del bronco (broncomalacia, atresia, stenosi, bronchiectasia congenita, origine anomala del bronco) come si verifica in circa i 2/3 dei casi, oppure può essere secondario, legato a lesioni endobronchiali parzialmente reversibili (muco viscido, tappo di muco, tessuto di granulazione) o a lesioni estrinseche compressive (linfadenopatie, anomalità dei grossi vasi, cisti broncogene) (26). Nel gruppo delle alterazioni strutturali primitive vengono incluse anche alcune anomalie parenchimali, quali il lobo polialveolare cioè un lobo ipersviluppato con un'istologia alveolare e vascolare normale ma con un eccessivo numero di alveoli, che agisce sugli altri lobi con un effetto massa (27, 28). È stato descritto anche un enfisema del lobo superiore comparso dopo toracotomia per torsione del lobo sul suo peduncolo vasculobronchiale, favorita dall'assenza di commisura (29).

L'enfisema lobare congenito è una patologia molto rara, 2-3 volte più frequentemente nei maschi, interessa solitamente un lato colpendo il lobo superiore sinistro nel 40-50% dei casi, il lobo medio destro nel 30-40%, il lobo superiore destro nel 20%, i lobi inferiori nell'1%, raramente più lobi (26). Nel 15% dei casi si può associare a cardiopatie e ad anomalie dei grossi vasi (30).

Esso provoca disturbi respiratori quali tachipnea e dispnea, seguite da cianosi, stato di agitazione ed ansietà. Lo sforzo espiratorio porta ad un ulteriore collasso bronchiale focale, che peggiora i sintomi. I disturbi non sono presenti alla nascita ma compaiono con l'inizio della respirazione che provoca *air trapping* ed espansione successiva del lobo affetto. Ciò può avvenire velocemente, dando sintomi già nei primi giorni di vita nel 50% dei casi, oppure può avvenire più lentamente, diventando sintomatico entro i primi 6 mesi. La ventilazione a pressione positiva ed una valutazione endoscopica possono peggiorare bruscamente la sintomatologia, tanto da richiedere una toracotomia decompressiva d'emergenza, seguita da una lobectomia. Mentre l'enfisema lobare congenito è tipico del bambino piccolo a termine, la malattia enfisematosa è tipica del neonato prematuro stato sottoposto a ventilazione meccanica a pressione positiva con compromissione soprattutto del lobo inferiore destro e si presenta con un enfisema interstiziale ed aree multiple di iperinflazione locale.

L'esame obiettivo del bambino con enfisema lobare può rilevare un'asimmetria del torace, uno spostamento dell'itto cardiaco al lato controlaterale, un'iperfonesi focale con diminuzione del murmure vescicolare nel lato affetto.

La diagnosi viene confermata con una radiografia del torace che evidenzia l'iperinflazione lobare, lo spostamento controlaterale del mediastino e della trachea, la compressione o anche l'atelettasia del polmone adiacente, l'appiattimento del diaframma omolaterale e l'ampliamento degli spazi intercostali (31). Queste caratteristiche aumentano durante l'inspirazione, confermando l'*air trapping*. La diagnosi differenziale si pone con il pneumotorace e la malformazione adenomatoide cistica congenita. Alla radiografia, nel pneumotorace l'intero polmone appare collassato all'ilo, mentre nell'enfisema lobare il polmone adiacente compresso, molto spesso il lobo inferiore, è quasi sempre ben individuabile. La malformazione adenomatoide cistica congenita può presentarsi come unica formazione cistica in genere diagnosticata in utero e colpisce più frequentemente i lobi inferiori. La presenza di vasi sanguigni all'interno del lobo disteso è un segno radiologico importante, che differenzia l'enfisema lobare dalle altre due patologie. Nei casi dubbi può essere utile una RM o una TC per ottenere ulteriori dettagli anatomici. Nel caso di coinvolgimento di più aree può essere utile uno studio scintigrafico della ventilazione/perfusione per identificare zone specifiche di tessuto polmonare non funzionante e resecarle. La radiografia del torace subito dopo la nascita può essere a volte ingannevole, perché può mostrare un lobo disteso perché ripieno di liquido amniotico, che poi diventa radiotrasparente quando il liquido viene assorbito. In alcuni casi l'enfisema può essere dovuto ad atresia bronchiale, che predilige il lobo superiore sinistro. In tali casi l'enfisema si realizza per ventilazione attraverso i canali collaterali e i pori interalveolari (pori di Kohn) (32). L'accumulo di secrezioni a monte dell'atresia costituisce un broncocele, che è radiologicamente evidente. La broncoscopia, che può essere fatta proprio prima di iniziare la chirurgia, è spesso utile ad escludere altre, quali i corpi estranei intrabronchiali.

La terapia dell'enfisema lobare congenito è sempre chirurgica, perché la storia naturale prevede la progressione verso l'insufficienza respiratoria, morte nel 50% dei casi e persistenza dell'enfisema nel 75% dei sopravvissuti. Pertanto, in un bambino

sintomatico la lobectomia chirurgica deve essere eseguita in tempi rapidi. Nel bambino asintomatico, soprattutto se più grande, si può anche attendere, perché la probabilità di un improvviso scompenso è molto bassa. Si deve comunque accertare con un'endoscopia che non vi siano ostruzioni endobronchiali reversibili. L'enfisema associato a compressione bronchiale estrinseca può essere trattato con la rimozione della patologia compressiva, associata a una broncoplastica con resezione bronchiale segmentale e successiva anastomosi. In alcuni casi la lobectomia polmonare rimane la cura più sicura.

Nell'enfisema acquisito del pretermine (33) il trattamento medico di supporto rimane la prima opzione, perché la storia naturale prevede una lenta risoluzione nell'arco di mesi. Nella fase acuta può essere molto importante la ventilazione elettiva di aree non enfisematose del polmone o l'uso di tecniche di ventilazione alternative a quella convenzionale. La chirurgia è indicata solo in alcuni casi non rispondenti nel tempo al trattamento medico: una lobectomia nella forma localizzata o pleurotomie lineari multiple nella forma diffusa. I risultati della lobectomia sono eccellenti con bassa mortalità e morbilità attorno al 5-10%. Studi a distanza hanno dimostrato uguali volumi dei due polmoni, con perfusione uniformemente distribuita bilateralmente (34).

Malformazione adenomatoide cistica polmonare

Comprende uno spettro di anomalie amartomatose del polmone, caratterizzate da un aumento delle

strutture respiratorie terminali, solitamente bronchioli, in un disegno ghiandolare o adenomatoide normalmente presente durante l'organogenesi. È perciò considerata come un'anomalia dello sviluppo dell'abbozzo polmonare e del mesenchima mediastinico circostante, che dà origine ad una lesione composta di cisti multiple di grandezza variabile interconnesse e disposte in modo irregolare, a spese degli spazi saccolari (35) (Figura 3 a, b). L'embrio-patogenesi di tale malformazione è sconosciuta. Alcuni autori ipotizzano che possa essere il risultato di un arresto del normale sviluppo per un'eccessiva proliferazione cellulare e una diminuita apoptosi (36).

L'incidenza stimata è tra 1:25.000 e 1:35.000 nati (37).

Sulla base dei reperti istopatologici Stocker et al. hanno classificato tale malformazione in tre tipi:

- 1° tipo: caratterizzato cisti irregolari di dimensioni superiori a 2 cm, rivestite da epitelio cuboidale o colonnare pseudostratificato ciliato, con presenza di cartilagine nel 10% della lesione e di strutture alveolari relativamente normali negli spazi adiacenti o interposti tra le cisti;
- 2° tipo: caratterizzato da numerose cisti di dimensioni inferiori a 1 cm, rivestite da epitelio ciliato colonnare o cuboidale, interposte da ampie strutture alveolosimili, immerse in un parenchima polmonare relativamente normale, con assenza di cartilagine;
- 3° tipo: coinvolge tutto il lobo, non sono presenti cisti macroscopicamente visibili, ma masse di strutture canalicolari, bronchiolosimili, strettamente



A



B

Figura 3 Malformazione adenomatoide cistica (tipo macrocistico) del lobo superiore destro. Immagine TC (A) ed intraoperatoria (B).

affiancate, separate da masse di strutture alveolo-simili rivestite da epitelio cuboidale.

Tutti i tre tipi comunicano con un albero bronchiale normale e sono limitate ad un lobo polmonare (38).

Sulla base dell'ecografia morfologica Adzick et al. hanno classificato la malformazione in 2 tipi:

- tipo macrocistico: composto da cisti di dimensioni superiori a 5 mm;
- tipo microcistico: costituito da una struttura solida o da cisti più piccole di 5 mm.

La classificazione ecografica è prognosticamente importante, perché la storia naturale è diversa e può influenzare il trattamento prenatale e post-natale (39). Il tipo microcistico, se di grandi dimensioni, in utero può associarsi a spostamento controlaterale del mediastino importante, spesso causante idrope (40% dei casi) e morte fetale. L'idrope fetale depone per rischio di morte imminente e può beneficiare di una lobectomia fetale. Il tipo macrocistico è meno pericoloso, e raramente richiede in utero un drenaggio toraco-amniotico o un'agoaspirazione, indicati solo nei casi in cui la cisti provoca un effetto massa. Inoltre esso può diminuire di volume durante la vita fetale (30% dei casi) sino a risolversi (40-42).

Dopo la nascita, la malformazione può presentare due tipi di problemi: uno relativo all'ipoplasia polmonare e l'altro legato all'inadeguatezza del drenaggio tracheo-bronchiale. L'ipoplasia polmonare coinvolge soprattutto il polmone omolaterale ma anche in misura minore quello controlaterale. Causa un'ipertensione polmonare che può richiedere lo stesso trattamento di un'ernia diaframmatica. Fino al 30% dei neonati affetti dalla malformazione si presenta con insufficienza respiratoria acuta o progressiva. L'inadeguatezza del drenaggio tracheo-bronchiale causata dalla mancanza di meccanismi di clearance è responsabile di ricorrenti infezioni e di ascessi polmonari nel corso del primo anno di vita (43).

Quasi sempre monolaterale, generalmente colpisce un lobo solo, con lieve predilezione per i lobi inferiori.

La diagnosi della malformazione viene posta in utero in oltre il 50% dei casi e alla nascita viene confermata con una radiografia del torace, che può evidenziare una lesione a carico di un lobo microcistica o solida e che non tende a modificarsi col tempo oppure una lesione macrocistica che diventa aerea con la ventilazione e che determina

un effetto massa con spostamento del mediastino, compressione del polmone normale adiacente ed appiattimento del diaframma omolaterale. Questi segni radiologici sono sufficienti per porre diagnosi differenziale con l'ernia diaframmatica. La TC o la RM aggiungono migliori dettagli anatomici.

La terapia della malformazione consiste nella resezione del lobo polmonare interessato e può essere attuata d'urgenza in utero in un centro di chirurgia fetale nel caso di un feto con idrope di età gestazionale inferiore alla 32^a settimana. Nei feti di età gestazionale superiore, il parto può essere anticipato se è presente idrope o portato a termine negli altri casi. In caso di insufficienza respiratoria subito dopo la nascita si può effettuare una lobectomia (44, 45). I neonati asintomatici alla nascita possono presentare in seguito infezioni polmonari. In questi casi, ed anche in quelli che rimangono asintomatici è consigliata la lobectomia per guarire dalle infezioni e per il rischio di tumori entro le lesioni cistiche. I risultati della lobectomia fetale sono incoraggianti, anche se gravati da mortalità importante (44). La lobectomia post-natale ha buoni risultati, a condizione che l'ipertensione polmonare sia curabile (34).

Sequestro polmonare

È una malformazione caratterizzata da una massa di tessuto polmonare non connessa normalmente al polmone funzionante. Può risiedere al di fuori del polmone ed in tal caso è rivestita da una pleura propria (sequestro extralobare), oppure risiedere all'interno della pleura viscerale del polmone normale (sequestro intralobare) (Figura 4 a, b).

Dal punto di vista anatomico ambedue i tipi di sequestro polmonare non comunicano con l'albero bronchiale attraverso un normale bronco, hanno una vascolarizzazione arteriosa sistemica proveniente spesso dall'aorta discendente toracica e meno frequentemente dall'aorta sottodiaframmatica, ed il drenaggio venoso avviene attraverso le vene polmonari nel tipo intralobare ed attraverso il sistema azygos nel tipo extralobare. Pryce (45) descrive tre tipi di sequestro intralobare basato sull'anatomia arteriosa del vaso aberrante:

- 1° tipo: l'arteria anomala vascolarizza solo tessuto polmonare normale;
- 2° tipo: l'arteria anomala vascolarizza il polmone normale e il lobo sequestrato;



A



B

Figura 4 Sequestro polmonare extralobare inferiore sinistro. Immagine TC (A) ed intraoperatoria (B).

- 3° tipo: l'arteria anomala vascolarizza solo il lobo sequestrato.

Il sequestro polmonare fa parte di uno spettro di anomalie derivanti dall'intestino anteriore bronco-polmonare comprendenti la malformazione adenomatoide cistica, la cisti broncogena, il sequestro intralobare o extralobare comunicante con l'intestino anteriore (esofago e stomaco) e la sindrome della scimitarra (uno o più lobi del polmone destro drenano nella vena cava inferiore o in atrio destro). Pertanto è possibile l'associazione del sequestro polmonare intralobare o extralobare,

anche in sede ectopica, con la malattia adenomatoide cistica oppure con una comunicazione, a volte anche non pervia, del bronco del sequestro con l'esofago o lo stomaco (46-51).

La diagnosi di sequestro può essere fatta in utero, soprattutto nei casi extralobari, apparendo all'ecografia come una massa solida situata nel mediastino posteriore o sottodiaframmatica, e con visualizzazione al doppler di una vascolarizzazione arteriosa di tipo sistemico. Raramente può, se di grandi dimensioni, determinare un effetto massa con spostamento del mediastino, idrope e morte del feto. È stata descritta la possibilità di un'involuzione spontanea della lesione in utero (40, 52-54). Quando il sequestro sfugge ad una diagnosi prenatale, può essere diagnosticato nei primi mesi o anni di vita. I sequestri extralobari sono a volte un reperto occasionale in corso di un intervento per ernia diaframmatica (10-15%) o più frequentemente vengono diagnosticati nel corso di accertamenti per complicanze quali emorragie, *distress* respiratorio, intolleranza all'alimentazione e scompenso cardiaco per *shunt* artero-venoso nel loro interno (55). Raramente causano infezione, non essendo connessi con l'albero tracheo-bronchiale, a meno che vi sia una comunicazione con l'esofago (47). I sequestri intralobari generalmente vengono diagnosticati più tardivamente, dopo i primi anni di vita, per polmoniti ricorrenti o persistenti, per un ascesso polmonare oppure per emottisi dovuta ad alterazioni arteriosclerotiche dei vasi arteriosi anomali. I batteri arrivano al tessuto sequestrato dalla ventilazione collaterale attraverso i pori di Kohn. La scarsa ventilazione e l'assenza dei normali meccanismi di rimozione delle secrezioni facilitano la progressione dell'infezione. La compressione del parenchima polmonare adiacente da parte del sequestro può pure portare ad un drenaggio inadeguato e ad un'infezione secondaria del polmone circostante anatomicamente normale.

Nei neonati sintomatici la diagnostica post-natale si basa principalmente sulla radiografia del torace. Il sequestro extralobare appare nel 75-90% dei casi come un'opacità triangolare retrocardiaca, posteriore al lobo sinistro, a livello del diaframma. Il sequestro intralobare, tipicamente interessa i segmenti posteriore e basale del lobo inferiore (sinistro nel 60% dei casi) e appare come una polmonite o un'atelettasia a carico dei suddetti segmenti. Raramente coinvolge il lobo superiore o è

bilaterale. Migliori dettagli anatomici possono essere ottenuti con la TC o la RM. L'angiografia è indicata in caso di sequestro intralobare destro per la frequente associazione con la sindrome della scimitarra, la quale richiede uno studio del ritorno venoso polmonare e della vascolarizzazione sistemica (50).

La terapia comporta sempre la resezione chirurgica in ogni tipo di sequestro, anche in quello extralobare asintomatico, per la verifica istologica della massa, per i rischi di emorragia, infezione e malignità (56). Nel sequestro intralobare inoltre i rischi di emorragia e infezione sono ancora maggiori. Nel sequestro intralobare la lobectomia è in genere preferibile alla segmentectomia, perché raramente il tessuto polmonare adiacente è normale. L'intervento comporta un attento controllo della vascolarizzazione arteriosa e la sistematica ricerca di un'eventuale comunicazione con l'intestino anteriore. Prima della resezione è necessario identificare e controllare le arterie sistemiche anomale, le quali possono essere più di una. La sezione accidentale di un'arteria sistemica sottodiaframmatica può portare a morte il bambino per emorragia incontrollabile a causa della sua retrazione in addome. L'arteria va ricercata e palpata all'interno del legamento polmonare inferiore prima della sua sezione. Il legamento polmonare in ogni caso deve essere legato o suturato. Le arterie sistemiche sono molto friabili, perché vanno incontro frequentemente a processi arteriosclerotici e perciò devono essere trattate con cura. È stato descritto anche un trattamento con embolizzazione dell'arteria anomala sistemica che irrorava il sequestro (57). Tale trattamento, associato ad una certa morbilità (febbre e dolore), non è però radicale, lasciando la lesione con tutti i rischi di complicanze (infezioni e neoplasia).

Cisti broncogena e cisti polmonare congenita

La cisti broncogena prende origine dallo sviluppo della trachea o di un bronco. È una cisti uniloculare, ripiena di muco, con una parete costituita da elementi strutturali delle vie aeree e tappezzata da epitelio di tipo respiratorio. Situata sulla pars membranacea, non comunica solitamente con le vie aeree. Si può trovare a livello della trachea cervicale o toracica oppure a livello dei bronchi ilari o più frequentemente (70%) a ridosso dei bronchi intraparenchimali (58). Occasionalmente può essere in sede ectopica, vicino alle vertebre,

all'esofago, al pericardio o sotto la carena, oppure a livello del tessuto sottocutaneo della fossetta del giugulo. Benché benigna, sono stati descritti rari casi di rhabdomyosarcoma originanti da una cisti broncogena (59).

La cisti polmonare congenita prende origine dallo sviluppo anomalo delle vie aeree più distali, compresi gli alveoli, il tessuto linfatico e quello pleurico. Può essere uni- o biloculare, con parete rivestita da epitelio respiratorio e contenente tessuto cartilagineo, connettivale e talora muscolo liscio (60).

La presentazione clinica della cisti broncogena e di quella polmonare è simile. Si può avere una sintomatologia legata alla compressione sulle vie aeree (58) e sull'esofago oppure legata ad un inadeguato drenaggio delle secrezioni bronchiali con infezioni secondarie. Il neonato con cisti broncogena può presentare dispnea, stridore espiratorio, cianosi e talora disfagia. Se la cisti è più distale può essere asintomatica anche se più frequenti sono i sintomi di un'infezione polmonare o sintomi respiratori aspecifici, quali tosse, tachipnea e dispnea. Le cisti broncogene periesofagee possono causare sintomi da compressione esofagea, come disfagia (61). Le cisti broncogene cervicali ectopiche frequentemente mantengono una persistente comunicazione con il faringe, l'esofago o la trachea. Una parziale ostruzione della comunicazione predispone la cisti a infezione e ad un ingrandimento con effetti ostruttivi sulla trachea (62). Le cisti situate al giugulo possono a volte simulare cisti del *cleft* branchiale o cisti del dotto tireoglossale, a volte fistolizzandosi alla cute (63).

La diagnosi di cisti broncogena può essere ottenuta con una radiografia del torace, che può evidenziare una massa solida paratracheale o ilare, sferica, a contorni lisci, senza calcificazioni, che sposta le vie aeree adiacenti e frequentemente crea un enfisema distale, anche in bambini asintomatici. La presenza di un livello idro-aereo indica una comunicazione con l'albero tracheo-bronchiale, soprattutto se viene rilevato dopo un'infezione acuta (62). La cisti polmonare congenita può occorrere ovunque, anche in sede subpleurica. Spesso è difficile distinguerla da un ascesso polmonare o da una malattia adenomatoide cistica. Talora la cisti broncogena e la cisti polmonare vengono diagnosticate nel corso di controlli radiologici del torace per una polmonite a lenta risoluzione. L'esofagogramma è il più sicuro e utile mezzo diagnostico per delineare

la cisti situata tra esofago e trachea. La TC e la RM forniscono migliori dettagli anatomici e possono essere determinanti nella diagnosi di cisti subcarinali e peribronchiali. Infine la broncoscopia è utile nel confermare la presenza di una compressione estrinseca.

La terapia è sempre chirurgica, con asportazione della cisti broncogeno-polmonare senza aprire l'albero tracheo-bronchiale, per via toracotomica o, in casi selezionati, con procedura toracoscopica. La cisti talora è nascosta sotto il tessuto polmonare e va ricercata con una dissezione accurata, dopo aver represso anteriormente la radice polmonare e aver aperto la pleura mediastinica. La resezione polmonare non è mai necessaria se la resezione della massa risolve l'ostruzione delle vie aeree. Anche nei casi in cui la compressione da parte della cisti abbia causato un'alterazione irreversibile ostruttiva della cartilagine bronchiale, è sempre preferibile ricorrere ad una broncoplastica.

Agenesia, aplasia ed ipoplasia polmonare

La mancata formazione dell'abbozzo bronchiale dalla trachea è responsabile dell'*agenesia polmonare*, cioè della mancanza dell'intero polmone con il suo albero bronchiale. È una patologia molto rara (nella sua forma isolata, 1 ogni 10.000-15.000 autopsie) (64) e colpisce con uguale incidenza i due lati. Si associa in oltre il 50% dei casi ad altre anomalie, quali cardiopatie, atresia dell'esofago, anomalie scheletriche, malformazioni genitourinarie, sindrome di Vater (65). Sono stati descritti rari casi di agenesia polmonare bilaterale (66).

La classificazione di Schneider (67) prevede 2 tipi principali di agenesia polmonare:

- 1° tipo: caratterizzato dall'assenza completa di tessuto bronchiale e alveolare;
- 2° tipo: caratterizzato dalla presenza di elementi bronchiali maggiori con assenza di alveoli.

In quest'ultimo tipo si parla anche di aplasia polmonare. La differenza tra agenesia e aplasia polmonare è solo radiologica ed endoscopica con la dimostrazione della presenza di un abbozzo bronchiale. Dal punto di vista anatomico manca la cavità pleurica dal lato affetto, il polmone solitario è di volume maggiore della norma, anche nel feto.

La prognosi dell'agenesia isolata contempla un'aspettativa di vita inferiore rispetto al bambino normale. Benché in letteratura sia stato riportato un caso deceduto all'età di 72 anni (68), molti pazienti (il 50%) nascono morti o muoiono precocemente

entro i primi mesi a causa di un'anomalia concomitante. Quelli che sopravvivono presentano difficoltà respiratoria e muoiono quasi tutti per polmonite o insufficienza respiratoria. Si calcola che l'aspettativa media di vita per l'agenesia polmonare destra sia di 6 anni, mentre per l'agenesia polmonare sinistra sia di 16 anni (69).

La presentazione clinica è variabile: occasionalmente l'agenesia può essere asintomatica, a volte ha sintomi respiratori specifici, altre volte i sintomi sono relativi alla malformazione associata. I sintomi respiratori specifici vanno dalla dispnea all'intolleranza dello sforzo, alla mancata crescita, alle bronchiti e polmoniti ricorrenti. Frequentemente i pazienti affetti vanno incontro a insufficienza polmonare cronica progressiva, che porta rapidamente a morte. Ciò avviene più frequentemente in caso di agenesia polmonare destra per una rotazione in senso orario e verso destra del cuore e dei grossi vasi e per una deviazione posteriore delle strutture mediastiniche nell'emitorace destro vuoto, che viene occupato dall'erniazione compensatoria del polmone singolo. Questo arrangiamento porta ad una compressione della trachea distale e del bronco principale sinistro tra arco aortico, arteria polmonare sinistra, dotto arterioso e colonna vertebrale (70-73). All'esame obiettivo si può osservare un'asimmetria del torace e nei bambini più grandi una scoliosi. Il murmure vescicolare è diminuito o assente e l'impulso cardiaco risulta spostato.

La diagnosi può essere fatta con una radiografia del torace, che dimostra l'opacamento completo dell'emitorace, con spostamento del mediastino ed iperinsufflazione del polmone solitario. La TC conferma l'assenza del bronco principale e l'ecocardiografia l'assenza del ramo principale dell'arteria polmonare. La broncoscopia è utile per documentare l'assenza del bronco.

La terapia prevede un supporto respiratorio non operativo e soprattutto un aggressivo trattamento delle infezioni. Gli interventi chirurgici devono essere limitati al trattamento delle principali malformazioni associate. Quando la sintomatologia respiratoria si intensifica, può essere preso in considerazione il posizionamento di una protesi per prevenire lo spostamento del mediastino e le sue complicanze, associato a sospensione dell'arco aortico e a sezione del dotto arterioso o all'impianto di uno *stent* endoluminale (70-73). Non vi sono indicazioni al trapianto.

L'*ipoplasia polmonare* rappresenta una riduzione nella grandezza di un intero polmone e dei suoi componenti per effetto di un difetto di sviluppo del parenchima polmonare con un ridotto numero di unità broncoalveolari. Si può presentare in forma isolata e monolaterale, ma molto più frequentemente in forma bilaterale e associata ad altre patologie (74) che causano una compressione intratoracica intrinseca (ernia diaframmatica, malattia adenomatoide cistica, etc.) o estrinseca (distrofie della parete toracica). L'*ipoplasia* si può presentare anche associata a tutte le patologie che causano oligoidramnios (perdita di liquido amniotico, agenesia o displasia renale bilaterale). La diagnosi in questi casi può essere sospettata durante la gravidanza per i cambiamenti nell'immagine ecografica del parenchima polmonare (75) e per l'evidenza di patologie che comprimono il polmone, quali un'effusione liquida, una massa cistica entro il torace, un'ernia diaframmatica, un oligoidramnios od un torace piccolo (76-78).

Dopo la nascita, il quadro clinico è variabile. Nelle forme gravi la morte può essere immediata o rapida, nonostante l'utilizzo di tutti i presidi terapeutici di cui è oggi fornito un reparto di terapia intensiva neonatale (78). La diagnosi di ipoplasia bilaterale si basa sulla combinazione di un precoce *distress* respiratorio, pneumotoraci precoci e ripetuti e un quadro radiologico di un piccolo polmone iperlucente per ridotta vascolarizzazione con segni di ipossemia e persistente circolazione fetale (79, 80). In altri casi invece l'*ipoplasia polmonare* è asintomatica ed è compatibile con una normale sopravvivenza.

Agenesia ed aplasia lobare segmentale

Sono patologie molto rare che probabilmente non vengono diagnosticate come tali o vengono etichettate come ipoplasia polmonare (81). Infatti sono asintomatiche a meno che si associno ad altre malformazioni soprattutto cardiovascolari, quali un ritorno venoso polmonare anomalo, la sindrome della scimitarra (50). Il quadro radiologico evidenzia il polmone di un lato di volume ridotto con il diaframma sollevato e spazi intercostali ristretti. Se l'agenesia è a destra, lo spazio viene occupato parzialmente da tessuto fibroso che oscura alla radiografia il margine cardiaco destro, mentre la banda fibrosa è più visibile soprattutto in una proiezione laterale. Quando l'agenesia è a sinistra, il margine sinistro dell'ombra cardiaca diventa più visibile e il tessuto fibroso meno. La

broncoscopia o la broncografia sono diagnostiche, dimostrando la mancanza di un lobo o la presenza di un abbozzo di bronco con mancanza di tessuto polmonare.

Il trattamento è legato alle anomalie vascolari e alle infezioni polmonari.

Malformazioni arterovenose

Sono molto rare e sintomatiche nel 50% dei casi. La classica triade sintomatologica comprende la dispnea da sforzo, la cianosi e le dita deformate a bacchetta di tamburo. La cianosi è causata da un importante *shunt* destro-sinistro (almeno il 30% della portata ventricolare destra). Clinicamente è possibile auscultare un soffio continuo sopra la lesione. La malformazione può complicarsi con un ascesso cerebrale, come si ha anche nelle cardiopatie congenite cianogene e, a seconda della sua localizzazione, può dar luogo a massiva emottisi o ad un imponente emotorace. Radiograficamente appare come una massa rotonda, ovalare o pluri-lobata di varie dimensioni, la cui natura vascolare appare alla TC e soprattutto all'angiografia. Frequentemente si tratta di una lesione presente nel contesto della sindrome di Osler-Weber-Rendu (82). La resezione della lesione (lobectomia o resezione cuneiforme) è curativa. Risultati positivi si possono ottenere anche con l'embolizzazione, quando indicata.

In questo capitolo può essere inclusa anche la sindrome della scimitarra che è costituita da un piccolo polmone destro malformato, con un ritorno venoso anomalo dal polmone nella vena cava inferiore e con un'anomala vascolarizzazione arteriosa, comunemente proveniente dalla circolazione sistemica (50). La sindrome si associa frequentemente ad una cardiopatia. Il termine scimitarra deriva dall'ombra falciforme lasciata dal ritorno venoso anomalo polmonare sul margine mediale inferiore del polmone destro alla radiografia del torace. La vascolarizzazione arteriosa del polmone destro può essere assicurata da una circolazione polmonare o sistemica. L'arteria polmonare può essere assente o ipoplasica e la vascolarizzazione sistemica può essere garantita da vasi provenienti dall'aorta toracica o sottodiaframmatica. Lo studio angiografico è indispensabile per visualizzare l'anatomia dei vasi e per un corretto trattamento. In genere la correzione comporta la deviazione nell'atrio sinistro del ritorno venoso anomalo polmonare destro. Raramente si rende necessaria la pneumonectomia (83).

Bibliografia

1. Hirschberg J, Lille I. *Sténose respectivement obstruction de la trachée des nourissons et des petits enfants*. Therapeutische Umschau/Revue Thérapeutique 1982; 12: 997-999.
2. Tibboel D, Kluth D. *Embryology of congenital lesions of the tracheobronchial tree*. In: Lobe TE (ed). "Tracheal reconstruction in infancy". Philadelphia: WB Saunders 1991; 1-15.
3. Blair GK, Filler RM, Cohen R. *Treatment of tracheomalacia: 8 years' experience*. J Pediatr Surg 1986; 21: 781-785.
4. Vittenborg MM, Gyepes MT, Crocker D. *Tracheal dynamics in infants with respiratory distress, stridor and collapsing trachea*. Radiology 1969; 88: 653-662.
5. Filler RM, Buck JR, Bahoric A, et al. *Treatment of segmental tracheomalacia and bronchomalacia by implantation of an airway splint*. J Pediatr Surg 1982; 17: 597-603.
6. Filler RM, Messineo A, Vinograd I. *Severe tracheomalacia associated with esophageal atresia: results of surgical treatment*. J Pediatr Surg 1992; 27: 1136-1141.
7. Filler RM, Forte V, Fraga JC, Matute J. *The use of expandable metallic airway stents for tracheobronchial obstruction in children*. J Pediatr Surg 1995; 30: 1050-1051.
8. Cantrell JR, Guild HG. *Congenital stenosis of the trachea*. Am J Surg 1964; 108: 297-305.
9. Lang FJW, Humi M, Monnier P. *Long-segment congenital tracheal stenosis: treatment of slide-tracheoplasty*. J Pediatr Surg 1999; 34: 1216-1222.
10. Nakayama DK, Harrison MR, de Lorimier AA, et al. *Reconstructive surgery for obstructing lesions of intrathoracic trachea in infants and small children*. J Pediatr Surg 1982; 17: 854-868.
11. Kimura K, Mukohara M, Tsugawa C, et al. *Tracheoplasty for congenital stenosis of entire trachea*. J Pediatr Surg 1982; 17: 869-871.
12. Grillo HC, Mathisen DJ. *Surgical management of tracheal strictures*. Surg Clin North Am 1988; 68: 511-524.
13. Idriss F, DeLeon SY, Ilbawi MN, et al. *Tracheoplasty with pericardial patch for extensive tracheal stenosis in infants and children*. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88: 527-536.
14. Campbell DN, Lilly JR. *Surgery for total congenital tracheal stenosis*. J Pediatr Surg 1986; 21: 934-935.
15. Lobe TE, Hayden K, Nicolas D, Richardson CJ. *Successful management of congenital tracheal stenosis in infancy*. J Pediatr Surg 1987; 22: 1137-1142.
16. Backer CL, Mavrandis C, Dunham ME, Holinger L. *Intermediate-term results of the free tracheal autograft for long segment congenital tracheal stenosis*. J Pediatr Surg 2000; 35: 813-819.
17. Tsang V, Murday A, Gilbe C, Goldstraw P. *Slide tracheoplasty for congenital funnel-shaped tracheal stenosis*. Ann Thorac Surg 1989; 48: 632-635.
18. Garabedian EN, Le Bret E, Corré A, et al. *Tracheal resection associated with slide tracheoplasty for long-segment congenital tracheal stenosis involving the carina*. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 393-395.
19. Grillo HD. *Slide-tracheoplasty for long-segment congenital tracheal stenosis*. Ann Thorac Surg 1994; 58: 613-621.
20. Acosta AA, Albanese CT, Farmer DL, et al. *Tracheal stenosis: the long and the short of it*. J Pediatr Surg 2000; 35: 1612-1616.
21. Matute JA, Romero R, Garcia-Casillas MA, et al. *Surgical approach to tunnel-shaped congenital tracheal stenosis*. J Pediatr Surg 2001; 36: 320-323.
22. Floyd J, Cambell DC, Dominy DE. *Agenesis of the trachea*. Am Rev Resp Dis 1962; 86: 557-560.
23. Rovira J, Morales L, Rotterman M, et al. *Agenesis of trachea*. J Pediatr Surg 1989; 24: 1126-1127.
24. McLaughlin FJ, Streider DJ, Harris GB, et al. *Tracheal bronchus: association with respiratory morbidity in childhood*. J Pediatr 1985; 106: 751-755.
25. Murray GF. *Congenital lobar emphysema*. Surg Gynecol Obstet 1967; 124: 611-625.
26. De Lorimier AA. *Congenital malformations and neonatal problems of the respiratory tract*. In: Welch KJ, Randolph JP, Ravitch MM, et al. (eds). "Pediatric Surgery". Year Book-Medical Pub, ed 4, 1986: 631.

- 27.** Hislop A, Reid L. *New pathological finding in emphysema in childhood: 1. Polialveolar lobe with emphysema.* Thorax 1971; 25: 682-690.
- 28.** Hislop A, Reid L. *New pathological finding in emphysema in childhood: 2. Overinflation of the normal lobe.* Thorax 1971; 26: 190-194.
- 29.** Alberti D, Borsellino A, Migliazza L. *Pulmonary torsion: two case reports after neonatal cardiac surgery and review of the pediatric literature.* J Ped Surg 2004 (in press).
- 30.** Jones JC, Aldmond CH, Snyder HM, et al. *Lobar emphysema and congenital heart disease in infancy.* J Thorac Cardiovasc Surg 1965; 49: 1-5.
- 31.** Hendren WH, McKee DM. *Lobar emphysema of the lung in children.* J Pediatr Surg 1966; 1: 24-39.
- 32.** Buntain WL, Isaacs H Jr, Payne VC Jr, et al. *Lobar emphysema, cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration and bronchogenic cyst in infancy and childhood: a clinical group.* J Pediatr Surg 1974; 9: 85-91.
- 33.** Cooney DR, Menke JA, Allen JE. *Acquired lobar emphysema: a complication of respiratory distress in premature infants.* J Pediatr Surg 1977; 12: 891-897.
- 34.** McBride JT, Vohl MEB, Strieder D, et al. *Lung growth and airway function after lobectomy in infancy for congenital lobar emphysema.* J Clin Invest 1980; 66: 962-968.
- 35.** Miller RK, Sieber WK, Yunis EJ. *Congenital adenomatoid malformation of the lung: a report of 17 cases and review of the literature.* Pathol Annu 1980; 15: 382-391.
- 36.** Laberge JM, Flageole H, Pugash D et al. *Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformations: a canadian experience.* Fetal Diagn Ther 2001; 16: 178-186.
- 37.** Cass DL, Quinn TM. *Increased cell proliferation and decreased apoptosis characterize congenital cystic adenomatoid malformation of the lung.* J Pediatr Surg 1999; 33: 1043-1047.
- 38.** Stocker JT, Madewelle JE, Drake RM. *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung.* Hum Pathol 1977; 8: 155-157.
- 39.** Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. *Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history.* J Pediatr Surg 1985; 20: 483-488.
- 40.** MacGillvray TE, Harrison MR, Goldstein RB, Adzick NS. *Disappearing fetal lung lesions.* J Pediatr Surg 1993; 28: 1321-1325.
- 41.** Adzick NS, Harrison MR, Flak AW et al. *Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung.* J Pediatr Surg 1993; 28: 806-812.
- 42.** Sakala EP, Furness ME, Perrott WS, Grube GL. *Spontaneous, in utero regression of antenatally diagnosed solid fetal chest masses. A report of two cases.* J Reprod Med 1994; 39: 531-536.
- 43.** Wolf SA, Hertzler JH, Philippart AI. *Cystic adenomatoid dysplasia of the lung.* J Ped Surg 1980; 15: 925-929.
- 44.** Adzick NS, Harrison MR. *Fetal lung lesions: management and outcome.* Am Obstet Gynecol 1998; 179: 884-889.
- 45.** Tsao KJ, Hawgood S, Vu L, et al. *Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy.* J Pediatr Surg 2003; 38: 508-510.
- 46.** Pryce DM. *Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of the lung. A report of seven cases.* J Pathol Bact 1946; 58: 457-467.
- 47.** Sade RM, Clouse M, Ellis FH. *The spectrum of pulmonary sequestration.* Ann Thorac Surg 1974; 18: 644-658.
- 48.** Bratu J, Flageole H, Chen MF, et al. *The multiple facets of pulmonary sequestration.* J Pediatr Surg 2001; 35: 784-790.
- 49.** Srikanth MS, Ford EG, Stanley P, et al. *Communicating bronchopulmonary foregut malformations: Classification and embryogenesis.* J Pediatr Surg 1992; 27: 732-736.
- 50.** Conran RM, Stocker JT. *Extralobar sequestration with frequently associated congenital cystic adenomatoid malformation, type 2: Report of 50 cases.* Pediatr Dev Pathol 1999; 2: 454-463.
- 51.** Huddleston CB, Exil V, Canter CE, et al. *Scimitar syndrome presenting in infancy.* Ann Thorac Surg 1999; 67: 154-160.
- 52.** Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ et al. *Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply; a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration.* J Pediatr Surg 1997; 32: 986-990.

- 53.** Brink DA, Balsara ZN. *Prenatal ultrasound of intraabdominal pulmonary sequestration with postnatal MRI correlation.* *Pediatr Radiol* 1991; 21: 227.
- 54.** Morin L, Crombleholme TM, D'Alton ME. *Prenatal diagnosis and management of fetal thoracic lesions.* *Sem Perinatol* 1994; 18: 228-253.
- 55.** Miller JA, Corteville JE, Langer JC. *Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: Natural history and predictors of the outcome.* *J Pediatr Surg* 1996; 31: 805-808.
- 56.** Merlier M, Verley JM, Rochainzmir A, et al. *Formes anatomocliniques des séquestrations pulmonaires.* *Rev Prat* 1970; 20: 405.
- 57.** D'agostino S, Bonoldi E, Dante S, et al. *Embryonal rhabdomyosarcoma of the lung in cystic adenomatoid malformation: case report and review of the literature.* *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1381-1383.
- 58.** Park ST, Yoon CH, Sung KB et al. *Pulmonary sequestration in a newborn infant: treatment with arterial embolization.* *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 648-650.
- 59.** Weichert RF, Lindsey ES, Pearce CW. *Bronchogenic cyst with unilateral obstructive emphysema.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 59: 287-291.
- 60.** Krous HF, Sexauer CL. *Embryonal rhabdomyosarcoma arising a congenital bronchogenic cyst in a child.* *J Pediatr Surg* 1981; 16: 506-508.
- 61.** Eraklis AJ, Griscom NT, McGovern JB. *Bronchogenic cyst of the mediastinum in infancy.* *N Engl J Med* 1969; 281: 1150-1155.
- 62.** Harmand D, Grosdidier J, Hoeffel JC. *Multiple bronchogenic cyst of the esophagus.* *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 321-323.
- 63.** Toulukian RJ. *Air filled bronchogenic cyst presenting as a cervical mass in the newborn.* *J Pediatr Surg* 1982; 17: 311-312.
- 64.** Fraga S, Helwing EB, Rosen SH. *Bronchogenic cyst in the skin and subcutaneous tissue.* *Am J Clin Pathol* 1971; 56: 231-238.
- 65.** Olcott CT, Dodey SW. *Agenesis of lung in an infant.* *Am J Dis Child* 1945; 65: 776-789.
- 66.** Benson JE, Olaen MM, Fletcher BD. *A spectrum of bronchopulmonary anomalies associated with tracheoesophageal malformation.* *Pediatr Radiol* 1985; 15: 377-380.
- 67.** De Buse PJ, Morris G. *Bilateral pulmonary agenesis, esophageal atresia and the first Arch syndrome.* *Thorax* 1973; 28: 526-528.
- 68.** Schechter DC. *Congenital absence or deficiency of lung tissue: the congenital subtractive bronchopneumonic malformation.* *Ann Thorac Surg* 1968; 6: 286-313.
- 69.** Valle AR. *Agenesis of the lung.* *Am J Surg* 1955; 89: 90-100.
- 70.** Wexels P. *Agenesis of the lung.* *Thorax* 1951; 6: 171-192.
- 71.** Powell RW, Luck SR, Raffensberger JG. *Pneumonectomy in infants and children: the use of a prothesis to prevent mediastinal shift and its complications.* *J Pediatr Surg* 1979; 14: 2131-2137.
- 72.** Szarnicki R, Maurseth K deLeval M, et al. *Tracheal compression by aortic arch following right pneumonectomy in infancy.* *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 231-235.
- 73.** Shepard JO, Grillo HC, McCloud TC, et al. *Right pneumonectomy syndrome: radiologic finding and CT correlation.* *Radiology* 1986; 161: 661-664.
- 74.** Harrison MR, Hendren WH. *Agenesis of the lung complicated by vascular compression and bronchomalacia.* *J Pediatr Surg* 1975; 10: 813-817.
- 75.** Luck SR. *The small or absent lung.* *Curr Probl Surg* 1986; 23: 273-284.
- 76.** Droulle P, Didier F, Devaux MA, Hoeffel JC. *Diagnostic échographique des images liquidiennes intrathoraciques chez les foetus (en dehors des anomalies cardiovasculaires).* *Méd Italique* 1986; 93: 519-532.
- 77.** Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. *Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: relative contribution of lung fluid and fetal breathing movements.* *J Pediatr Surg* 1984; 19: 658-665.
- 78.** Van Dongen PWJ, Antonissen J, Jongha HW, et al. *Lethal lung hypoplasia in infants after prolonged rupture of membranes.* *Eur J Obstet Reprod Biol* 1987; 25: 287-292.

- 79.** Songster GS, Gray DL, Crane JP. *Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia using ultrasonic fetal chest circumference.* *Obstet Gynecol* 1989; 73: 261-266.
- 80.** Bouley AM, Imbert MC, Dehan M, et al. *Hypoplasie pulmonaire bilatérale du nouveau-né. Etude clinique et anatomo-pathologique. A propos de 17 cas.* *Arch Fr Pediatr* 1982; 39: 423-428.
- 81.** Gordon I, Helms P. *Investigating the small lung: Which imaging procedure?* *Arch Dis Child* 1982; 57: 696-701.
- 82.** Baudain P, Martin G. *Les malformations congénitales des voies aériennes intrathoraciques de l'enfant.* *Encycl Méd-Chir (Paris) Radiodiagnostic III* 1984; 32496A10.
- 83.** Othersen B. *Pulmonary and bronchial malformations.* In: Ashcraft KW, Holder TM (eds). "Pediatric Surgery". Seconda edizione. Philadelphia: WB Saunders Company 1993; 176-187.

Francesco Morini, Agostino Pierro

Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, University College London, London WC1N 1EH

Il trattamento chirurgico delle malformazioni congenite dell'apparato respiratorio del neonato

Surgical treatment of congenital malformations of the respiratory tract in the newborn

Parole chiave: anomalie congenite, chirurgia fetale, diaframma, polmone, trachea

Key words: congenital anomalies, foetal surgery, diaphragm, lung, trachea

Riassunto. Le malformazioni dell'apparato respiratorio rappresentano un vasto capitolo di patologie, nelle quali la chirurgia riveste spesso un ruolo decisivo. Tutte queste affezioni presentano un comune denominatore: il *distress* respiratorio più o meno acuto. In alcuni casi, è possibile, se non necessario, stabilizzare il bambino prima dell'intervento chirurgico, in altri, l'intervento chirurgico d'urgenza rappresenta l'unico approccio terapeutico in grado di risolvere il *distress* respiratorio, altrimenti fatale. In questa rassegna, si porrà particolare enfasi al trattamento chirurgico delle maggiori patologie malformative dell'apparato respiratorio, dopo aver discusso la loro embriopatogenesi e la fisiopatologia alla base delle manifestazioni cliniche che le caratterizzano.

Summary. *Surgical intervention is often the only cure for respiratory tract malformations. Such anomalies share the common trait of respiratory distress which can have more or less severe manifestations.*

In some cases the child's condition can be - or sometimes must be - stabilized by treatment before undergoing surgical intervention. In other life-threatening cases emergency surgery remains the only realistic solution.

This review briefly introduces embryogenesis and pathophysiology of respiratory tract anomalies and gives a description of the most important surgical procedures for treating them.

Accettato per la pubblicazione il 29 giugno 2004.

Corrispondenza: Prof. Agostino Pierro, Department of Paediatric Surgery, Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK; e-mail: a.pierro@ich.ucl.ac.uk

Introduzione

Le malformazioni dell'apparato respiratorio sono un vasto ed eterogeneo gruppo di patologie, in molte delle quali la chirurgia svolge un ruolo determinante, che si estrinseca principalmente nel garantire la pervietà della via aerea. Nella maggioranza dei casi, è opportuno stabilizzare il bambino prima dell'intervento chirurgico. Raramente, l'intervento chirurgico d'urgenza rappresenta l'unica possibilità per risolvere il *distress* respiratorio, altrimenti fatale. Molte di queste affezioni sono inoltre caratterizzate dalla coesistenza di altri disordini congeniti, che possono richiedere un trattamento chirurgico. Pertanto, in questa rassegna, si porrà particolare enfasi al trattamento chirurgico delle maggiori patologie malformative dell'apparato

respiratorio del neonato, inclusi i disturbi a loro associati, dopo aver accennato alla loro embriopatogenesi ed alla loro fisiopatologia. Inoltre, allo scopo di comprendere il razionale dei diversi interventi chirurgici per le malformazioni dell'apparato respiratorio verranno discusse, seppur brevemente, l'embriopatogenesi di queste affezioni e la fisiopatologia alla base delle manifestazioni cliniche che le caratterizzano.

Atresia/stenosi delle coane

L'atresia/stenosi delle coane (AC) è una causa relativamente rara di ostruzione delle prime vie aeree, con una incidenza di 1 ogni 7-8.000 nati vivi (1) ed una preferenza per il sesso femminile (rapporto

maschi/femmine: 0,5/1). L'AC è frequentemente (20-50% dei casi) associata ad altre malformazioni (2), come nel caso dell'associazione CHARGE (coloboma, malformazioni cardiache, atresia delle coane, ritardo di sviluppo, ipoplasia dei genitali, ed anomalie dell'orecchio) (OMIM 214800). Sono state formulate diverse teorie sull'eziopatogenesi dell'AC. La più accreditata attualmente ipotizza un'anomalia della migrazione delle cellule della cresta neurale nella regione del processo frontonasale (3). Il disordine di base è rappresentato dalla persistenza del setto coanale che occlude la via aerea nasale. Nel 50-60% dei casi l'occlusione è unilaterale, e la stenosi è più frequente dell'atresia vera e propria (4). In circa il 30% dei casi, il setto è puramente osseo, mentre il restante 70% è misto, osseo e membranoso (5). La presentazione clinica più tipica è l'asfissia, che può comparire alla nascita nei neonati con ostruzione bilaterale ed incapaci di respirare per via orale (e rappresentare una vera e propria emergenza), o più sfumata nel caso di stenosi o atresia unilaterale, tanto che la presenza di questa anomalia può rimanere misconosciuta fino all'età adulta. Nei casi in cui l'AC si presenta come emergenza, la priorità deve essere quella di assicurare una via aerea adeguata, mediante ciucciotto di McGovern (lungo ciucciotto perforato con una cannula al suo interno), cannula orofaringea o intubazione orotracheale. Il passo successivo è rappresentato dalla perforazione del setto coanale. La procedura chirurgica ideale dovrebbe ricostituire una via aerea nasale normale, evitare danni alle strutture in crescita, importanti per lo sviluppo della faccia, ed essere relativamente breve, in termini sia di tempo operatorio che di degenza ospedaliera e convalescenza. Ancora oggi esistono controversie su due aspetti del trattamento chirurgico dell'AC. Il primo riguarda l'approccio chirurgico migliore ed il secondo la necessità e la durata dello *stenting* della via aerea nasale dopo l'intervento chirurgico. Per quanto riguarda l'approccio chirurgico, il primo intervento proposto è stato quello transnasale (6), con l'uso di sonde rigide e curve per perforare il setto atresico, tuttora utilizzato con buoni risultati in mani esperte. Questo approccio presenta il vantaggio di avere un ottimo rapporto costo-beneficio. Gli svantaggi di questo intervento sono legati alla mancanza di visione diretta del campo operatorio, con rischio di ledere strutture ossee della base del cranio, l'encefalo, e l'arteria sfenopalatina. Questi

svantaggi hanno fatto sì che, per molti anni l'approccio transpalatino sia stato diffusamente preferito nei pazienti con AC unilaterale o bilaterale di tutte le età (7). L'approccio transpalatino, popolarizzato da Owens nel 1965 (8), consente una migliore visione, e quindi una più facile correzione del difetto. Inoltre è stato riportato che la durata dello *stenting* post-operatorio è minore con questo intervento (3). Anche questo approccio può essere gravato, sebbene raramente, da complicanze importanti, tra cui lo sviluppo di fistole palatine, disturbi di crescita del palato duro, dell'arcata dentaria, e della porzione media della faccia, emorragie, e complicanze ortodontiche, quali il morso inverso (5). Recentemente, grazie all'introduzione di strumenti chirurgici più raffinati e delicati, ed all'uso di tecniche endoscopiche con ottica magnificata, per una migliore visione del campo operatorio, l'approccio transnasale è tornato in auge con ottimi risultati (9). Altre tecniche utilizzate con minore frequenza sono l'approccio transsettale e quello transantrale, peraltro poco pratici nei bambini per l'elevato rischio di danneggiare strutture ossee in crescita, e l'uso del laser CO₂ che sembra avere numerosi vantaggi (pratico, veloce e con minimo disturbo del paziente), anche se limitato dalla conformazione anatomica delle vie aeree nasali che spesso non permette una via diretta al fascio laser.

Come accennato in precedenza, un altro aspetto controverso è l'uso di cannule nasali come *stent* nel periodo post-operatorio. Le cannule più utilizzate sono tubi endotracheali accorciati e rimodellati, della misura appropriata a seconda delle dimensioni del bambino. La maggior parte degli autori raccomanda l'uso di queste cannule per un periodo variabile da 4 settimane a 6 mesi. Il razionale del posizionamento di cannule nasali post-operatorie è ridurre il rischio di re-stenosi dopo l'intervento. Alcune rare complicanze del posizionamento delle cannule nasali sono rappresentate dal danno al setto nasale e/o alla colummella e dalla possibilità di provocare sinechie intranasali o infezioni nelle cavità o nei seni nasali. Inoltre, in questi pazienti, la prolungata terapia antibiotica potrebbe indurre la selezione di ceppi batterici multiresistenti. Occorre infine sottolineare la necessità di una gestione particolarmente attenta, volta ad evitare l'occlusione delle cannule da parte delle secrezioni, particolarmente dense in questi pazienti. Pertanto, si tende a ridurre al minimo il

tempo di permanenza delle cannule nasali grazie all'impiego di tecniche chirurgiche che permettono di conservare la mucosa nasale e palatina per ricoprire le aree cruentate ed un attento *nursing* nasale post-operatorio, che hanno consentito una riduzione della durata dello *stenting*, senza aumentare il tasso di re-stenosi (9). Infine, è stato suggerito che l'applicazione post-operatoria dell'antibiotico mitomicina-c possa ridurre il tessuto cicatriziale nella ferita chirurgica e quindi la necessità di *stenting* ed il rischio di intervento per restenosi.

Macroglossia

La macroglossia è una rara patologia congenita, caratterizzata da un aumento di volume della lingua. Tale condizione può essere causata da malformazioni vascolari, da ipertrofia muscolare e da sindromi congenite come la sindrome di Beckwith-Wiedemann (OMIM 130650) e la sindrome di Down (OMIM 190685) (10-15). Inoltre, la macroglossia può essere presente come forma acquisita in diverse patologie di interesse internistico quali l'amiloidosi, la neurofibromatosi, l'acromegalia, e l'ipotiroidismo (10-12, 16, 17). Per quanto riguarda il trattamento, mentre per le forme associate a patologie di interesse internistico è in genere efficace il trattamento medico, nelle forme congenite può essere necessaria la riduzione chirurgica del volume della lingua. L'indicazione più importante alla terapia chirurgica nei bambini con macroglossia è rappresentata dall'ostruzione delle prime vie aeree. Altre indicazioni sono rappresentate dalla disartria, dalla disfagia e da motivi estetici. Un'ampia varietà di tecniche di riduzione della lingua sono state proposte. Mentre in passato le tecniche chirurgiche erano volte esclusivamente alla riduzione del volume della lingua, le procedure descritte più di recente hanno lo scopo, oltre che di ridurre il volume della lingua, anche di preservarne le funzioni per quanto possibile. Sono numerose, ma esigue, le casistiche di bambini trattati con riduzione chirurgica della lingua, e riportano risultati per lo più buoni. Infatti, più del 50% dei pazienti (fino al 100% in alcuni studi) ha un miglioramento della sintomatologia, indipendentemente dal fatto che il sintomo preso in considerazione sia la disartria, la disfagia o l'ostruzione delle vie aeree (18-21). La complicanza più frequente della riduzione chirurgica della lingua è l'edema, tanto che i pazienti necessitano di intubazione post-operatoria

elettiva per alcuni giorni. La chirurgia riduttiva della lingua può raramente alterare la motilità linguale ed il senso del gusto. Sia il linguaggio che la sensibilità della lingua possono essere disturbati dagli interventi di riduzione della lingua, ma questi disordini abitualmente si risolvono spontaneamente con il tempo (alcune settimane). Infine, una complicanza importante è rappresentata da un'eccessiva riduzione della lingua, ovviamente molto più temibile di una riduzione insufficiente, perché può comportare un'alterazione della masticazione, della deglutizione e/o della articolazione del linguaggio.

Sindrome (sequenza) di Pierre Robin (OMIM 261800)

La sindrome/sequenza di Pierre Robin (SPR) è un'anomalia congenita caratterizzata da micrognatia, retroglossoptosi, e crisi di apnea (22), a cui successivamente, lo stesso Robin ha aggiunto la schisi del palato come fattore aggravante (23).

La SPR presenta una prevalenza di 1 su 8.500 nati vivi (24), con un rapporto maschi/femmine di 1/1. In alcuni casi la SPR può essere parte di una sindrome più complessa come quella di Stickler (OMIM 108300), la sindrome velocardiofaciale (OMIM 192430), la trisomia 18 e la trisomia 11q. Da un punto di vista clinico, la micrognatia è presente in più del 90% dei casi e la glossoptosi in circa il 75% dei pazienti. L'associazione di micrognatia e glossoptosi può essere responsabile della sintomatologia dispnoica e disfagica caratteristica di questi pazienti. Tale sintomatologia può essere esacerbata da un disturbo dello sviluppo delle strutture neurovegetative da cui dipendono sia la pervietà delle vie aeree che le funzioni di suzione e deglutizione (25). Sebbene alcuni autori ritengano che la palatoschisi sia necessaria per definire la SPR, questa anomalia è presente in una percentuale variabile dal 10% al 90% di casi, a seconda degli studi (24). Nei bambini con SPR sono state riportate altre anomalie sistemiche (24), tra cui anomalie oculari, cardiache, muscolo-scheletriche, del sistema nervoso centrale e dell'apparato genito-urinario. Infine, è stato recentemente dimostrato che un numero significativo di bambini con SPR può presentare un reflusso gastro-esofageo associato (26), che è ritenuto secondario ad una conduzione alterata, a livello dell'anello palatofaringeo e del palato anomalo, degli impulsi che stimolano

il tono dello sfintere esofageo inferiore e secondario alla pressione negativa intratoracica causata dall'ostruzione delle vie aeree superiori.

Nel trattamento della SPR, la priorità è rappresentata dalle apnee, per lo più ostruttive. In assenza di trattamento appropriato, le apnee ostruttive possono causare ipossia ed ipercapnia croniche, a cui conseguono l'aumento delle resistenze vascolari polmonari, il cuore polmonare cronico e l'insufficienza cardiaca. D'altro canto, gli episodi di cianosi, comportando ipossia cerebrale, possono essere fatali. Queste apnee possono essere spontanee o secondarie all'alimentazione, per una alterazione dei riflessi protettivi durante la deglutizione, per la presenza di reflusso gastro-esofageo ed aspirazione del refluito, per la stimolazione di un riflesso vagale da parte del bolo alimentare, o per una associazione di tutti questi meccanismi. Il trattamento conservativo delle apnee, ricordiamo prevalentemente legate alla glossoptosi, è rappresentato dal posizionamento del neonato in decubito prono, anche durante l'alimentazione. La testa non dovrebbe essere né più in alto rispetto al resto del corpo (aumenta il rischio di glossoptosi) né più in basso (aumenta il rischio di reflusso gastro-esofageo). Se il trattamento posturale non ha successo, può rendersi necessario il posizionamento di una cannula oro-faringea o naso-faringea e nei casi più severi di una cannula orotracheale (procedura che potrebbe presentare alcune difficoltà per l'anomalia e l'esiguità della via aerea). Il trattamento conservativo dei neonati con SPR ha successo nella maggior parte dei casi. Tuttavia, in molti bambini con SPR la sintomatologia può persistere più a lungo, ed una maturazione adeguata può non avvenire prima dell'anno d'età. Pertanto, sono state proposte diverse procedure chirurgiche volte alla risoluzione dell'ostruzione delle alte vie aeree di questi pazienti. La più diffusamente utilizzata quando il trattamento conservativo fallisce è la tracheostomia. Si tratta di una procedura di relativamente semplice esecuzione. Tuttavia, è gravata da un'elevata morbilità (27), necessita di una lunga degenza in ospedale e presenta difficoltà di gestione a domicilio. Quindi, la tracheostomia dovrebbe essere riservata ai casi in cui altri approcci chirurgici meno invasivi abbiano fallito. La glossopessia è uno dei primi trattamenti chirurgici riportati per alleviare l'ostruzione delle alte vie respiratorie. Questa tecnica, resa popolare da Douglas nel 1946 (28), prevede l'ancoraggio della

lingua al labbro inferiore con lo scopo di mantenere in avanti la lingua e rompere il circolo vizioso che porta allo sviluppo delle apnee ostruttive. Tale tecnica, di semplice esecuzione, sembra essere in grado di risolvere l'ostruzione delle alte vie aeree nei bambini con SPR (29). Dopo l'intervento di glossopessia, il neonato necessita di un periodo di intubazione e ventilazione elettiva di durata variabile, sia per ridurre il rischio di deiscenza della sutura tra lingua e labbro inferiore sia per la possibilità di edema a carico della lingua secondario all'intervento chirurgico. Le complicanze che possono gravare questa tecnica sono rappresentate da deiscenza della sutura, lacerazioni della lingua, deformazione cicatriziale del labbro inferiore e/o del pavimento della cavità orale. Per ovviare alle complicanze della glossopessia, è stato suggerito un nuovo approccio chirurgico: la disinserzione subperiosteale dei capi mandibolari dei muscoli genioglosso, genioioideo, e miloioideo (30). Questo approccio si basa sull'ipotesi che la glossoptosi non dipenda tanto dalla micro/retrognatia quanto dal fatto che l'inserzione della muscolatura della lingua sulla mandibola sia troppo corta. In tale modo, la base della lingua verrebbe tratta in avanti, provocando una rotazione posteriore del corpo della lingua. Secondo i sostenitori di questa tecnica, sarebbe più importante liberare la base della lingua da questa trazione piuttosto che trarre in avanti la punta della lingua. Caouette-Laberge e collaboratori hanno recentemente riportato una casistica di 12 bambini con età compresa tra 1 settimana e 5 anni, trattati con successo con la disinserzione subperiosteale della muscolatura della lingua, con una sola complicanza rappresentata dall'infezione della ferita chirurgica in un paziente (31). Infine, sulla base dell'ipotesi che la mandibola piccola sia responsabile della retropulsione della lingua, e che in alcuni bambini la crescita della mandibola non sia sufficiente a risolvere la micrognatia, è stato recentemente proposta l'osteotomia del corpo della mandibola con applicazione di un distrattore che permetta un allungamento osseo da 0,5 a 2 mm al giorno, volto a stimolare la crescita in lunghezza della mandibola (32). Tuttavia, nella maggior parte dei bambini con SPR la crescita spontanea della mandibola è sufficiente a raggiungere una dimensione quasi normale in età adulta. Inoltre, le tecniche chirurgiche precedentemente citate (glossopessia e disinserzione della muscolatura della lingua) sembrano più semplici e meno invasive,

assicurando risultati altrettanto soddisfacenti dell'allungamento della mandibola. Tutti gli approcci riportati non sembrano compromettere in maniera significativa il linguaggio. Pertanto, nei neonati affetti da SPR, è ragionevole seguire un approccio a tappe, iniziando con un trattamento conservativo, che risulta adeguato nella maggior parte dei pazienti. In caso di fallimento, si può passare al trattamento chirurgico, iniziando con un approccio relativamente poco invasivo (glossopessia o disinserzione subperiosteale della muscolatura della lingua), riservando la tracheotomia solo ai casi in cui le modalità meno invasive abbiano fallito.

La maggior parte dei neonati affetti da SPR presenta disturbi di alimentazione. In alcune casistiche, questi disturbi tendono a regredire con la risoluzione dell'ostruzione respiratoria (33). Tuttavia, alcuni neonati con SPR possono necessitare di un prolungato ausilio nell'alimentazione, mediante gavage (34), ed una piccola parte può avere bisogno di una gastrostomia (35), che può essere posizionata chirurgicamente, o per via percutanea, sotto guida endoscopica. Se non è necessario un trattamento chirurgico per reflusso gastro-esofageo, la gastrostomia percutanea è preferibile perché è certamente meno invasiva.

Infine, molti neonati con SPR presentano una schisi del palato. Non esiste una visione univoca su quando correggere la schisi del palato. Il momento migliore per ricostruire il palato dovrebbe conciliare la necessità di non interferire sullo sviluppo delle strutture della faccia e di non compromettere lo sviluppo del linguaggio. Pertanto, il momento migliore dovrebbe essere quando il bambino inizia a parlare, ossia dopo i 9 mesi d'età. Altri ritengono che la palatoschisi consentendo alla lingua di cadere indietro e di occludere completamente la via aerea nasale, sia parte integrante nella patogenesi delle apnee ostruttive (26). Secondo tale ipotesi, la palatoschisi dovrebbe essere riparata precocemente nell'infanzia (26). Tuttavia, in questi pazienti non sono disponibili dati a lungo termine riguardo lo sviluppo delle strutture della faccia.

Tracheomalacia

La tracheomalacia è una condizione caratterizzata da una riduzione della rigidità della componente cartilaginea della trachea, a cui segue una "mollezza" della trachea. Può essere congenita (primitiva) o acquisita (secondaria), e può essere suddivisa in

intratoracica e extratoracica (cervicale), quest'ultima più rara. La distinzione in intra- ed extratoracica è importante da un punto di vista fisiopatologico. Infatti, nella forma intratoracica durante l'espiazione, ed in particolare l'espiazione forzata o la tosse, la pressione positiva che si viene a sviluppare comporta il collasso della trachea per il mancato sostegno da parte degli anelli cartilaginei. Al contrario, nelle forme extratoraciche, il collasso delle vie aeree avviene durante l'inspirazione. Durante questa fase, nel torace si sviluppa una pressione negativa trasmessa alle prime vie aeree extratoraciche, che collassano sotto la pressione atmosferica positiva. La forma più frequente di tracheomalacia congenita è quella associata all'atresia dell'esofago con o senza fistola tracheo-esofagea. È possibile che questa forma di tracheomalacia, come l'atresia dell'esofago, possa essere ricondotta ad un'anomalia di divisione dell'intestino anteriore (36), da cui derivano entrambe queste strutture. Inoltre, è stato ipotizzato che una compressione da parte del moncone esofageo superiore dilatato ed ipertrofico sulla trachea possa ritardarne lo sviluppo (37). Infine, la presenza di una fistola tracheo-esofagea distale può causare il passaggio in esofago del liquido polmonare che ha tra l'altro la funzione di mantenere la trachea distesa. Il venir meno di questa funzione potrebbe favorire il collasso della parete tracheale. Tra le forme acquisite va ricordata la tracheomalacia del neonato prematuro, che deve essere inserita nel più ampio quadro della displasia broncopolmonare secondaria alla prolungata intubazione e ventilazione. Altra causa relativamente frequente di tracheomalacia secondaria è rappresentata dalle compressioni sulla trachea, dall'esterno nelle malformazioni cardiovascolari o dall'interno nelle forme secondarie ad intubazione prolungata. Da un punto di vista clinico, la tracheomalacia può presentarsi in forma lieve o severa. Le forme lievi, generalmente causate da una anomalia tracheale localizzata in un tratto breve, hanno una sintomatologia sfumata che tende a regredire dopo il primo anno di vita. I sintomi comprendono tosse abbaiente, respirazione rumorosa, e frequenti infezioni delle vie aeree. Le forme più severe sono caratterizzate da apnee ostruttive, sibili e gemiti espiratori ed episodi di cianosi, generalmente associati all'alimentazione. A questi episodi di cianosi può conseguire una bradicardia, fino all'arresto cardiorespiratorio ed alla morte improvvisa.

Il trattamento della tracheomalacia è cambiato nel tempo. Inizialmente, la terapia di scelta era rappresentata dalla ventilazione assistita a lungo termine, basandosi sull'ipotesi che gli anelli cartilaginei potessero rinforzarsi con il tempo. I vantaggi di questo approccio sono la facilità di esecuzione e la minore invasività rispetto alla chirurgia. D'altra parte, come per la SPR, il trattamento con la sola terapia ventilatoria, richiede una lunga ospedalizzazione e presenta tutti gli effetti collaterali della ventilazione prolungata, tra cui infezioni ricorrenti, limitazioni motorie, ritardo dello sviluppo del linguaggio, fino alla tracheomalacia secondaria. Numerosi sono gli approcci chirurgici suggeriti. Nei casi con tratto malacico breve, è stata suggerita la resezione del tratto malacico con anastomosi dei monconi tracheali (38) o l'applicazione di un'impalcatura esterna di sostegno (39), sebbene nessuna di queste tecniche abbia raggiunto largo impiego. La tracheostomia, sia classica che percutanea, è un'opzione valida, in attesa che, con la crescita del bambino, la cartilagine tracheale acquisti una sufficiente rigidità. Tuttavia, la cannula tracheostomica può non raggiungere il tratto malacico se distale, e la tracheostomia può essere associata a complicanze importanti quali paralisi delle corde vocali, formazione di tessuto di granulazione e rischio di causare, essa stessa, una tracheomalacia secondaria. Il riconoscimento che il collasso non fosse *ab interno*, ma secondario alla pressione positiva intratoracica (e quindi mediastinica), ha condotto allo sviluppo dell'aortopessia, che è attualmente la tecnica più diffusa per il trattamento della tracheomalacia. Questa tecnica è indicata nei casi di tracheomalacia sia primitiva che secondaria ad anomalie vascolari, dopo che queste ultime siano state trattate chirurgicamente (40). L'aortopessia consiste nell'ancoraggio dell'arco aortico alla faccia posteriore del corpo dello sterno, attraverso una piccola toracotomia anteriore o, come recentemente suggerito, per via toracoscopica (41). Il rationale è quello di sollevare l'aorta anteriormente, e conseguentemente la trachea che ad essa è adesa. In tale modo il lume tracheale passa da una forma ellissoide ad una circolare, cosicché le pareti della trachea non collabiscono più durante l'espiazione o la tosse. Inoltre, si allontana la trachea dall'esofago e dalla sua compressione durante l'alimentazione. Il tasso di successo con l'aortopessia raggiunge il 95% in mani esperte (42). Le complicanze dell'aortopessia sono poche.

Il tasso di recidiva dell'ostruzione delle vie aeree varia dal 10% al 25%, con necessità di un reintervento in alcuni pazienti (40). Altre complicanze sono rappresentate dall'emorragia grave per rottura dell'aorta, dalla paralisi del nervo frenico, dal chilopericardio, e dal pneumotorace (43-45). In alcuni casi di malacia di un lungo tratto di trachea, è stato suggerito l'uso di *stent* tracheali in silicone, silastic, o metallo. Il vantaggio degli *stent* è che sono posizionati rapidamente per via broncoscopica. Tuttavia, l'uso degli *stent* è problematico nelle piccole vie aeree pediatriche, sia per il loro diametro che per la loro necessità di crescita (46). Inoltre, se lasciati troppo a lungo, gli *stent* possono facilitare la formazione di tessuto di granulazione (soprattutto gli *stent* in silicone o silastic), che può favorire l'infezione dello *stent* stesso. Inoltre, essi possono venire totalmente rivestiti da mucosa (soprattutto quelli in metallo), così da rendere particolarmente indaginata la loro rimozione (40). Un ulteriore svantaggio degli *stent* tracheali è rappresentato dalla possibilità di una loro migrazione all'interno delle vie aeree, che richiede un reintervento per riposizionarli. Infine, una potenziale complicanza, fino ad ora riportata solo negli *stent* bronchiali, estremamente rara ma temibile, è l'erosione della parete tracheale con migrazione dello *stent* nel mediastino o con erosione della parete dei vasi bronchiali ed emorragia potenzialmente fulminante (47).

Stenosi sottoglottica congenita

La stenosi sottoglottica congenita (SSC) è la terza anomalia congenita del laringe in ordine di frequenza, dopo la laringomalacia e la paralisi congenita delle corde vocali. Caratteristicamente, i pazienti affetti da SSC sono nati a termine, hanno un lume della via aerea sottoglottica di diametro inferiore a 3,5 mm, ed un'anamnesi negativa per intubazione tracheale prolungata. L'eziopatogenesi della SSC può essere ricondotta ad un'anomalia di sviluppo o di posizione della cartilagine cricoidea o ad un ispessimento della mucosa sottoglottica, secondaria ad un aumento del tessuto connettivo o ad iperplasia delle ghiandole della mucosa. Da un punto di vista clinico, il *distress* respiratorio si manifesta generalmente nei primi mesi di vita piuttosto che alla nascita, ed è spesso in concomitanza con infezioni delle alte vie aeree. La laringo-broncoscopia è sempre diagnostica. Il trattamento chirurgico

della SSC può avvalersi di diverse tecniche, sia endoscopiche che a cielo aperto. La laringoscopia permette le dilatazioni del tratto stenotico, resezioni mediante laser, o la creazione microchirurgica di *flap* mucosi. Queste tecniche sembrano più appropriate nei pazienti adulti o in quelli pediatrici con lesioni non estese. Nei bambini con SSC di maggiore lunghezza è più appropriato un approccio a cielo aperto, che può avvalersi di diverse tecniche chirurgiche. La prima, e più immediata, è rappresentata dalla tracheotomia, che però, come abbiamo già visto è gravata da numerose complicanze. Lo *split* anteriore della cartilagine cricoidea prevede l'incisione della faccia anteriore della cartilagine tiroidea, cartilagine cricoidea, e dei primi due anelli tracheali, ed il posizionamento di un tubo tracheostomico sovradimensionato per 1-2 settimane a svolgere la funzione di *stent*. Nei pazienti senza patologie polmonari severe o SSC di grado severo, questa tecnica permette di evitare la tracheotomia in circa il 70% dei casi. L'approccio più utilizzato nei pazienti con SSC di grado severo è rappresentato dalla "ricostruzione laringotracheale", che prevede la divisione della cartilagine cricoidea (che nei casi più severi può essere sia anteriore che posteriore e laterale), dei primi anelli cartilaginei e l'utilizzo di trapianti cartilaginei autologhi per espandere il laringe stenotico.

Stenosi tracheale congenita

La stenosi tracheale congenita (STC) è una rara malformazione delle alte vie respiratorie che può interessare un tratto di trachea più o meno lungo, fino ad arrivare nei casi estremi a coinvolgere tutta la trachea, dalla cartilagine cricoidea alla carena (48). Le forme più lunghe sono abitualmente dovute alla presenza di anelli cartilaginei completi. I bronchi sono generalmente normali, ma possono presentare anomalie di calibro (con anelli cartilaginei completi), possono presentare origine anomala dalla trachea, o possono essere aplasici con conseguente aplasia polmonare omolaterale. Circa il 50% dei pazienti con STC presenta anomalie dell'arteria polmonare (*sling* dell'arteria polmonare) (49), che può provocare sintomi compressivi sulla trachea. La sintomatologia è classicamente rappresentata da stridore e *distress* respiratorio più o meno importante. I bambini con STC possono presentare episodi di *distress* respiratorio acuto, probabilmente dovuto alla presenza di tappi di

muco, che nelle forme più severe possono condurre a morte improvvisa (50). La terapia chirurgica delle STC si avvale di numerose tecniche. In linea generale, le forme brevi possono essere trattate con resezione della porzione stenotica ed anastomosi. Le forme più lunghe necessitano di strategie chirurgiche volte ad evitare l'accorciamento eccessivo della trachea. Una delle prime tecniche proposte prevede l'incisione della trachea nella sede della stenosi e l'uso di un lembo di pericardio posizionato tra i margini dell'incisione (51). I pazienti trattati con questa tecnica richiedono un'intubazione prolungata per mantenere pervia la trachea, frequenti tracheobroncoscopie per dilatare la trachea e rimuovere l'eventuale tessuto di granulazione (52). Alcuni autori hanno proposto l'uso di tessuto cartilagineo (per lo più costale) al posto del pericardio (53). Tuttavia, la cartilagine costale è relativamente difficile da ottenere ed impiantare, è piuttosto rigida, ed è difficile raggiungere una chiusura "stagna" del difetto tracheale (54). Le tecniche che prevedono l'impianto di tessuti di origine mesenchimale ottenuti da altre sedi, presentano inoltre il rischio di cedimento dell'impianto e conseguente mediastinite e recidiva della stenosi (54). Un'altra tecnica prevede l'uso dell'autotrapianto di tessuto tracheale (55). Dopo aver inciso la faccia anteriore della trachea a livello della stenosi, se ne espanta la porzione media. I due monconi risultanti vengono anastomizzati posteriormente e la porzione espantata viene utilizzata per chiudere il difetto anteriore risultante. Questa tecnica presenta le stesse complicanze degli altri impianti, sebbene, si ritenga che il tessuto tracheale autotrapiantato abbia la capacità di crescere (54). Inoltre, alcuni autori sostengono che questa tecnica non sia ideale nelle forme di stenosi molto lunghe (54). Infine, è stata proposta la tracheoplastica di scorrimento, che prevede l'incisione trasversale della trachea al livello della stenosi e lo spostamento dei monconi, il prossimale avanti ed il distale dietro. Entrambi i monconi vengono poi incisi longitudinalmente, spatolati e riapprossimati. Questa tecnica ha il vantaggio di poter essere utilizzata sia per le stenosi di breve lunghezza che per quelle lunghe, l'anastomosi obliqua permette di aumentare il diametro del lume ed essendo più lunga distribuisce la tensione su una linea anastomotica più lunga. D'altra parte può risultare tecnicamente più difficoltosa perché deve essere identificata con precisione la linea mediana

posteriormente dove eseguire l'incisione, e la presenza di un'anastomosi sull'aspetto posteriore della trachea può renderne difficile la revisione in caso di perdite d'aria. Tutti gli interventi chirurgici sopramenzionati presentano inoltre il rischio di formazione di tessuto di granulazione endotracheale che può essere necessario rimuovere, endoscopicamente o a cielo aperto. Inoltre, come per la maggior parte degli interventi sulla trachea, i pazienti operati per STC necessitano un prolungato periodo di intubazione e di cure intensive post-operatorie. Un aspetto tecnico importante è legato alla necessità di ossigenare il paziente durante la chirurgia sulla trachea. A questo scopo, nei casi in cui la stenosi è molto lunga o distale, può essere necessario l'uso di un *bypass* cardiopolmonare.

Cleft laringo-tracheo-esofageo

Il *cleft* laringo-tracheo-esofageo (CLTE) è una rara malformazione congenita dell'apparato respiratorio (rappresenta lo 0,5% delle malformazioni laringee). Secondo la classificazione di Benjamin e Inglis (56), che è la più applicabile clinicamente, esistono 4 tipi di CLTE. Nel tipo I, il *cleft* è limitato ai tessuti molli della regione interaritenoidica. Nel tipo II, la schisi si estende alla porzione superiore della cartilagine cricoidea, mentre nel tipo III è interessata tutta la cartilagine cricoidea, con o senza schisi della porzione craniale della trachea. Nel tipo IV la schisi si estende alla trachea intratoracica, in alcuni casi fino alla carena. Nella teoria embriopatogenetica classica, il CLTE è causato da un'anomalia di sviluppo del setto tracheo-esofageo e della fusione posteriore della cartilagine cricoidea (57). Il CLTE si associa frequentemente ad altre anomalie congenite (58). Nel 16% - 67% dei casi sono presenti malformazioni dell'apparato gastrointestinale, nel 14% - 44% malformazioni genito-urinarie, e nel 16% - 33% malformazioni cardiovascolari (58). La sintomatologia dipende dalla severità del *cleft*, dalla tosse ricorrente e difficoltà di alimentazione nelle forme più lievi, fino all'afonia, stridore e ostruzione grave delle vie aeree con *distress* respiratorio importante nelle forme più severe. Il trattamento dei *cleft* minori (tipo I) può essere conservativo con terapia posturale ed ispessimento delle poppate per prevenire il reflusso gastroesofageo spesso associato. Nei pazienti con CLTE tipo I con sintomi intrattabili con la terapia conservativa e con tipo II, si rende necessario un trattamento

chirurgico, con chiusura del difetto in più strati, per via endoscopica (laringoscopia) o a cielo aperto. Le forme severe (tipo III e IV) necessitano di un trattamento chirurgico, che può avvenire per via anteriore (laringotomia) o laterale (faringotomia). L'approccio anteriore ha il vantaggio di ridurre il rischio di danneggiare i nervi laringei ricorrenti. La faringotomia laterale consente una visualizzazione sia della trachea sia dell'esofago, con un accesso relativamente agevole al difetto per tutta la sua lunghezza. D'altra parte i nervi laringei ricorrenti sono a maggior rischio di essere danneggiati con questo approccio. Quando il *cleft* si estende nel torace, può essere necessaria una toracotomia per raggiungere la porzione più distale del difetto. La tecnica di riparazione rappresenta solo uno degli aspetti del trattamento dei pazienti con CLTE, che presentano numerosi altri problemi gestionali. Il primo è rappresentato dalla ventilazione che può essere molto difficoltosa. Un altro problema è il reflusso gastro-esofageo, che in questi pazienti avviene direttamente all'interno di vie respiratorie, con frequenti polmoniti *ab ingestis*, per cui una plastica antireflusso è spesso indispensabile. Un altro aspetto importante è il supporto nutrizionale per cui può essere necessario il confezionamento di una gastrostomia o di una digiunostomia, o la nutrizione parenterale totale nei casi più severi. Negli anni, la sopravvivenza dei pazienti con CLTE è certamente aumentata, passando dal 18% nel periodo 1955-1970 al 75% nel 1984 (57), essendo naturalmente migliore nei soggetti con tipo I e II rispetto a quelli con forme più severe. Tuttavia, nonostante il miglioramento della sopravvivenza, i pazienti con CLTE continuano a presentare un'elevata morbilità post-operatoria, rappresentata dallo sviluppo di fistole tracheo-esofagee ricorrenti, dalla tracheomalacia, e dalla disfagia.

Malformazioni polmonari congenite

Le malformazioni polmonari congenite sono rappresentate dalla malformazione adenomatoide cistica polmonare (CCAM: acronimo dall'inglese Congenital Cystic Adenomatoid Malformation), che rappresenta circa il 95% di tutti i disordini cistici polmonari congeniti (59), dal sequestro polmonare, dalle cisti broncogene e dall'enfisema lobare congenito. La diagnosi delle malformazioni polmonari può avvenire già in epoca prenatale, e comporta la necessità di uno stretto *follow-up*, con

ecografie ripetute e ravvicinate. Infatti, indipendentemente dalla sua origine, una massa che si espande nel torace del feto può spostare il mediastino e causare compressione sul cuore e sui grossi vasi, fino a provocare l'idrope fetale (60). Questa temibile complicanza, che è causa di ipoplasia polmonare nei neonati affetti se non trattata in utero, è gravata da una mortalità perinatale che si aggira intorno all'80% (61, 62), ed è stata riportata sia in feti con CCAM (63, 64) che in quelli con sequestro polmonare (65) e cisti broncogenica (66). In questi pazienti, è stato riportato che il trattamento in utero con decompressione della lesione, se cistica, toracentesi fetale se presente effusione pleurica, o anche asportazione della lesione, se solida (67), migliora la prognosi. Tuttavia, non esistono studi controllati in grado di confermare un vantaggio prognostico della chirurgia fetale. La sintomatologia post-natale delle malformazioni polmonari congenite è molto variabile, potendosi presentare con *distress* respiratorio ingravescente, fino alla morte in alcuni neonati, con la comparsa di manifestazioni solo in età adulta come infezioni polmonari recidivanti, o con la completa assenza di sintomatologia. Le dimensioni della lesione sembrano influenzare la storia clinica, nel senso che maggiore è il diametro di essa, maggiore è il rischio di presentare sintomatologia precoce.

La CCAM è ritenuta secondaria ad un danno embrionale avvenuto prima della 7° settimana di gestazione, a cui segue una crescita anomala delle strutture respiratorie terminali con sviluppo adenomatoide degli elementi bronchiolari e formazione di cisti, e conseguente soppressione dello sviluppo alveolare. Stoker nel 1977 ha proposto una classificazione istologica macroscopica (68), riconoscendo 3 tipi principali, a cui ne ha successivamente aggiunto altri due (69). Per quanto riguarda il trattamento, mentre non esistono dubbi sul ruolo della chirurgia nei casi sintomatici, è ancora incerta la necessità di intervenire chirurgicamente a scopo profilattico nei casi asintomatici. Nel paziente sintomatico, il trattamento di scelta è rappresentato dall'asportazione chirurgica del lobo interessato o da una chirurgia più conservativa con una segmentectomia, che può assumere carattere d'urgenza nel caso di un *distress* respiratorio ingravescente, dovuto a rapida crescita della lesione. Nei pazienti asintomatici, gli argomenti a favore del trattamento chirurgico profilattico sono rappresentati dalla prevenzione del rischio di eseguire un

intervento d'urgenza nel caso di un rapido aumento di volume della lesione, e dalla riduzione del rischio di infezioni ricorrenti, di pneumotorace, e di sviluppo, molto raro in verità, di neoplasie nella CCAM (64, 70, 71). Un'altra ragione a sostegno dell'intervento chirurgico nei pazienti asintomatici è rappresentata dalla impossibilità di giungere ad una diagnosi di certezza in assenza dell'esame istologico. D'altra parte, gli autori favorevoli ad un trattamento più conservativo, osservazionale, sostengono che il reale rischio delle complicanze legate alla sola osservazione è insignificante rispetto alla possibile morbilità e mortalità dell'approccio chirurgico (72, 73). Attualmente, con l'avvento della chirurgia mini-invasiva ed in particolare la toracosopia, è stato suggerito che anche lesioni asintomatiche possano essere asportate, senza le complicanze tipiche della chirurgia a cielo aperto, così da eliminare i rischi, seppur bassi, di un atteggiamento osservazionale (74).

Il sequestro polmonare rappresenta circa il 10% di tutte le malformazioni congenite del polmone, ed è caratterizzato dalla presenza di tessuto polmonare anomalo, non collegato con l'albero tracheo-bronchiale e con una vascolarizzazione autonoma, che origina dall'aorta toracica o addominale. Si ritiene che derivi dallo sviluppo di una gemma polmonare accessoria che origina separatamente dall'intestino primitivo, intorno alla 6-7° settimana d'età gestazionale. Il sequestro polmonare può essere intralobare, se il tessuto anomalo è all'interno del parenchima polmonare e delimitato da pleura viscerale del polmone normale, o extralobare, caratterizzato da un lobo accessorio al di fuori del parenchima polmonare e rivestito da una propria pleura viscerale. Il sequestro extralobare può localizzarsi sia nel torace sia, raramente, in addome, e quindi entrare nella diagnosi differenziale con le altre tumefazioni addominali. Il sequestro polmonare extralobare raramente necessita di un trattamento chirurgico, ed è abitualmente rimosso quando viene scoperto in corso di interventi chirurgici per altre patologie. Al contrario, il sequestro polmonare intralobare deve essere rimosso ogniqualvolta diagnosticato per prevenire le complicanze che ad esso invariabilmente si associano (infezioni ricorrenti). Come nei pazienti con CCAM, anche in quelli con sequestro polmonare intralobare, la chirurgia può consistere in una lobectomia polmonare o in un approccio più conservativo con resezione solo del lobo anomalo.

Le cisti broncogene derivano da un'anomalia di ramificazione dell'albero bronchiale che, se avviene precocemente (prima della 6° settimana d'età gestazionale), dà luogo alle cisti broncogene mediastiniche. Se avviene più tardi, tra la 6° e la 16° settimana, dà luogo alle cisti polmonari congenite. Le prime sono generalmente uniloculari, non comunicanti con l'albero bronchiale, ed in sede mediastinica, sebbene possano localizzarsi anche all'interno del parenchima polmonare. Le seconde, più rare, sono abitualmente multiple, comunicano con l'albero bronchiale e possono interessare uno o entrambi i polmoni. Quando diagnosticate, le cisti broncogene dovrebbero essere rimosse per evitare il rischio di infezione, emorragia al loro interno, o, nei casi più severi, di morte improvvisa a seguito di una loro rapida espansione. La rimozione chirurgica, che deve sempre evitare di danneggiare la parete bronchiale o quella esofagea, può essere eseguita mediante enucleazione della cisti, anche per via toracoscopica. Nei pazienti in cui la cisti si è infettata, la rimozione chirurgica può essere più indagosa per le aderenze che si formano con i bronchi e con il parenchima polmonare circostanti.

L'enfisema lobare congenito è una patologia caratterizzata da un'iperespansione di uno o raramente più di un lobo polmonare. La causa può essere intrinseca, e legata ad un'assenza o debolezza di uno o più anelli cartilaginei bronchiali o alla presenza di un tappo di muco, a cui consegue un meccanismo a valvola per cui l'aria entra ma non esce dal lobo interessato, espandendolo. La principale causa estrinseca è rappresentata dalla compressione vascolare su un bronco malacico. Deve essere sottolineato che in circa il 50% dei casi non si risale ad una causa. Nei pazienti con enfisema lobare congenito, il trattamento chirurgico dovrebbe essere riservato a quelli con sintomatologia ingravescente, secondaria alla compressione sul parenchima polmonare normale o sul mediastino.

Per quanto riguarda la terapia chirurgica conservativa (segmentectomia) delle CCAM e del sequestro polmonare intralobare, è stata riportata una maggiore incidenza di complicanze rispetto alla chirurgia radicale (lobectomia) (75, 76).

Ernia diaframmatica congenita

L'ernia diaframmatica congenita (EDC) presenta un'incidenza stimata intorno a 1:2.500 nati vivi (77), e nonostante i progressi nel campo della

diagnostica e terapia prenatale e della terapia intensiva neonatale, continua a presentare una elevata mortalità che si aggira intorno al 65% (78). L'EDC è caratterizzata dall'erniazione di anse intestinali e occasionalmente del fegato e di altri organi intraaddominali nel torace. La forma più frequente (fino all'80% dei casi) è rappresentata dall'erniazione di visceri addominali attraverso il forame di Bochdalek (posterolaterale sinistro) e, meno frequentemente, attraverso il forame di Morgagni (parasternale). L'embriopatogenesi dell'EDC non è ancora completamente conosciuta. Il diaframma deriva da 4 strutture embrionarie: il setto traverso anterolateralmente, le membrane pleuroperitoneali posterolateralmente, il mesentero esofageo posteriormente, ed i muscoli intercostali lateralmente. L'EDC è ritenuta secondaria alla mancata fusione o all'ipoplasia di una di queste strutture embrionarie. Studi recenti fanno risalire l'embriopatogenesi dell'ernia diaframmatica ad un difetto molto precoce, durante la formazione delle membrane pleuroperitoneali (79), in particolare nella regione dorsolaterale (80), dove ha sede la maggior parte dei difetti diaframmatici nell'uomo. L'invasione della cavità toracica da parte degli organi intraaddominali sarebbe la causa dell'ipoplasia polmonare e del rimodellamento dei vasi sanguigni polmonari nei neonati con EDC. Questa ipotesi è sostenuta da studi sperimentali di EDC indotta chirurgicamente in feti di agnello, i polmoni dei quali presentano anomalie istopatologiche simili a quelle riscontrate nei neonati con EDC (81, 82). Tuttavia, recenti studi su ratti hanno suggerito che l'ipoplasia polmonare si sviluppa indipendentemente dal difetto diaframmatico ed è già presente prima della normale chiusura del diaframma (83). Secondo la teoria del "doppio colpo", dopo un primo evento che causa il difetto a carico dei polmoni e del diaframma, la presenza di visceri erniati nel torace interferisce con i movimenti respiratori del feto e con l'ulteriore sviluppo dei polmoni, sia a livello della componente respiratoria che di quella vascolare (84). A sostegno dell'ipotesi di un'embriopatogenesi complessa è l'elevata incidenza di malformazioni associate (85), presenti in circa un terzo dei pazienti con EDC. Queste comprendono malformazioni cardiache, genitourinarie, gastrointestinali, del sistema nervoso centrale, e cromosomiche.

Negli ultimi anni, con la diffusione dell'ecografia in gravidanza, si è resa possibile la diagnosi prenatale

dell'EDC, e questa, insieme con i frequenti insuccessi della terapia post-natale, ha spinto alcuni chirurghi a considerare la correzione del difetto in utero. Il razionale di questo approccio si basava sul concetto che la correzione dell'EDC avrebbe rimosso le forze compressive sul polmone e consentito un migliore sviluppo di quest'ultimo. I risultati iniziali dimostrarono che questo approccio non conferiva un vantaggio in termini di prognosi, non giustificando i rischi di un intervento chirurgico prenatale (86, 87). L'osservazione che i bambini nati con un'atresia laringea sviluppano un'ipertrofia polmonare ha portato allo sviluppo di una nuova tecnica, la PLUG (acronimo dall'inglese Plug the Lung Until it Grows: "chiudi il polmone affinché cresca"), che prevede l'occlusione della trachea per stimolare la crescita del polmone (88). Questa tecnica è stata ulteriormente raffinata con l'avvento della chirurgia fetoscopica, che permette di ridurre il rischio di parto pretermine che può essere indotto dalla chirurgia fetale a cielo aperto (89). La trachea fetale è occlusa tra le 24 e le 26 settimane d'età gestazionale (l'età media della diagnosi prenatale è 24 settimane [90]) e riaperta alla nascita con una procedura denominata EXIT (EX-utero Intrapartum Treatment), che viene eseguita con il feto ancora connesso alla madre tramite il cordone ombelicale (91). Tuttavia, un recente studio randomizzato sembra dimostrare che il trattamento chirurgico in utero non migliora la prognosi dei neonati con ernia diaframmatica congenita di grado severo (92).

Una volta diagnosticata in utero un'EDC ed esclusa l'opportunità della chirurgia fetale, è necessario che il parto sia programmato in un centro di 3° livello con competenze ed attrezzatura adatte a gestire un paziente potenzialmente molto instabile. Infatti, sebbene non sia dimostrato l'effettivo vantaggio di far nascere il bambino in un centro con tali competenze, sembra ragionevolmente più sicuro trasportare la madre prima del parto anziché un neonato molto instabile. Alla nascita è necessario intubare il neonato e introdurre un sondino nasogastrico allo scopo di limitare la distensione dello stomaco e/o dell'intestino che potrebbero comprimere il cuore ed il polmone causando ulteriori difficoltà ventilatorie. Nel neonato con EDC, il *distress* respiratorio può essere il risultato della combinazione di due fattori principali: l'ipoplasia polmonare e l'ipertensione polmonare derivante dalle alterazioni vascolari polmonari.

Da un punto di vista clinico, sia l'ipertensione che l'ipoplasia polmonare si manifestano con un aumento delle resistenze vascolari polmonari e della pressione arteriosa polmonare, *shunt* destro-sinistro a livello del dotto arterioso e del forame ovale con progressiva ipossiemia. Non è lo scopo di questa trattazione addentrarsi nelle tecniche ventilatorie appropriate nei bambini con EDC. Tuttavia deve essere ricordato che, dopo l'iniziale trattamento con ventilazione aggressiva allo scopo di migliorare il grado di *shunt* attraverso il dotto arterioso (93), attualmente si ritiene più appropriata una strategia ventilatoria, denominata "ventilazione gentile", caratterizzata da un'ipercapnia permissiva, dalla respirazione spontanea del neonato evitando il barotrauma ed il volutrauma. Con questa tecnica, sono state riportati tassi di sopravvivenza dell'80% in pazienti non selezionati (94). Altre tecniche impiegate nei pazienti con EDC sono rappresentate dalla ventilazione oscillatoria ad alta frequenza, con o senza somministrazione di ossido nitrico, e dall'ossigenazione extracorporea. Per queste tecniche, l'evidenza a supporto o contro il loro uso non è univoca (95-100).

Fino agli anni '80 si riteneva che l'EDC rappresentasse un'urgenza chirurgica pediatrica, tuttavia, nonostante questa strategia, la mortalità si manteneva elevata, e abitualmente, dopo un breve periodo di miglioramento ("luna di miele"), si assisteva ad un rapido deterioramento clinico, con incremento delle resistenze vascolari polmonari, *shunt* destro-sinistro, ed ipossiemia progressiva, fino al decesso. Già negli anni '70, fu riportato che la capacità di scambi gassosi del polmone dei pazienti con EDC evolve nel tempo (101), e Langer e collaboratori proposero un periodo di stabilizzazione posponendo l'intervento chirurgico, allo scopo di migliorare le condizioni generali del paziente (102). Da allora si è accumulata evidenza scientifica a supporto del concetto che l'intervento chirurgico precoce può essere seguito da un peggioramento della *compliance* respiratoria e degli scambi gassosi polmonari (103), mentre l'intervento chirurgico dopo un periodo di stabilizzazione migliora il tasso di sopravvivenza dei bambini con EDC (104, 105). Non esiste ancora accordo unanime sulla durata ottimale del periodo di stabilizzazione. Haugen e collaboratori (106), avendo osservato mediante ecocardiografie seriate che il quadro di ipertensione polmonare tende a migliorare con il tempo nei pazienti non

operati, hanno proposto di posporre l'intervento chirurgico fino al momento in cui non si ha evidenza della regressione dell'ipertensione polmonare. Di tutta la gestione post-natale del neonato con EDC, l'intervento chirurgico è uno dei fattori che contribuiscono alla sopravvivenza. Le metodiche di ventilazione ed il timing dell'intervento hanno un peso rilevante nella prognosi di questi pazienti. Indipendentemente dal momento scelto per la correzione chirurgica del difetto diaframmatico, l'approccio può essere per via toracotomia o per via addominale, quest'ultimo più spesso adottato. I visceri addominali devono essere ridotti in cavità addominale con cautela, e deve essere

ispezionato l'intestino per escludere la presenza di una malrotazione associata. Quando possibile, si esegue una plastica del difetto diaframmatico, riapprossimando i margini con punti di sutura non riassorbibili. In alcuni casi questa manovra non è possibile per le dimensioni del difetto. In tali casi, si può utilizzare materiale protesico (107). Inoltre, è possibile che una volta ridotti in cavità addominale i visceri che hanno "perso il diritto di domicilio" la chiusura dell'addome possa essere seguita da difficoltà ventilatorie. Infine, nel trattamento dell'EDC sono recentemente state introdotte tecniche laparoscopiche (108, 109), che devono tuttavia ancora essere validate in casistiche più ampie.

Bibliografia

1. Carpenter RJ, Neel HB. *Correction of congenital choanal atresia in children and adults*. Laryngoscope 1977; 87: 1304-1311.
2. Lazar RH, Younis RT. *Transnasal repair of choanal atresia using telescopes*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121: 517-520.
3. Hengerer AS, Strome M. *Choanal atresia: a new embryologic theory and its influence on surgical management*. Laryngoscope 1982; 92: 913-921.
4. Maniglia A, Goodwin W. *Congenital choanal atresia*. Otolaryngol Clin North Am 1981; 14: 167-173.
5. Brown OE, Pownell P, Manning SC. *Choanal atresia: a new anatomic classification and clinical management applications*. Laryngoscope 1996; 106: 97-101.
6. Pirsig W. *Surgery of choanal atresia in infants and children: historical notes and updated review*. Int J Pediatr Otolaryngol 1986; 11: 153-170.
7. Bobin S, Manach Y, Contencin P, Narcy P. *Imperforation choanale de l'enfant intérêt de la voie transpalatine (a propos de 30 observations)*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1983; 100: 371-374.
8. Owens H. *Observation in treating 25 cases of choanal atresia by the transpalatal approach*. Laryngoscope 1965; 75: 84-104.
9. Van Den Abbeele T, François M, Narcy P. *Transnasal endoscopic treatment of choanal atresia without prolonged stenting*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 936-940.
10. Vogel JE, Mullikan JB, Kaban LB. *Macroglossia: a review of the condition and a new classification*. Plast Reconstr Surg 1986; 78: 715-723.
11. Dingman RO, Grabb WC. *Lymphangioma of the tongue*. Plast Reconstr Surg 1961; 27: 214-223.
12. Hendrick JW. *Macroglossia or giant tongue*. Surgery 1956; 39: 674-677.
13. Pannullo JN. *Congenital macroglossia*. Obstet Gynecol 1956; 7: 97-98.
14. Reynoso MC, Hernández A, Lizcano-Gil LA, et al. *Autosomal dominant congenital macroglossia: further delineation of the syndrome*. Genet Couns 1994; 5: 151-154.
15. Rimell FL, Shapiro AM, Shoemaker DL, Kenna MA. *Head and neck manifestations of Beckwith-Wiedemann syndrome*. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113: 262-265.
16. Ensign WG. *Macroglossia as a manifestation of primary systemic amyloid*. J Am Med Assoc 1952; 149: 136-138.
17. Kempton JJ, Latta C. *Neurofibromatosis presenting as macroglossia*. Arch Dis Child 1951; 26: 76-77.
18. Siddiqui A, Pensler JM. *The efficacy of tongue resection in treatment of symptomatic macroglossia in the child*. Ann Plast Surg 1990; 25: 14-17.
19. Morgan WE, Friedman EM, Duncan NO, Sulek M. *Surgical management of macroglossia in children*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 326-329.
20. Harada K, Enomoto S. *A new method of tongue reduction for macroglossia*. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53: 91-92.
21. Mixer RC, Ewanowski SJ, Carson LV. *Central tongue reduction for macroglossia*. Plast Reconstr Surg 1993; 91: 1159-1162.
22. Robin P. *La chute de la base de la langue considérée comme une nouvelle cause de gêne dans la respiration naso-pharyngienne*. Bull Acad Med Paris 1923; 89: 37-41.
23. Robin P. *Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible*. Am J Dis Child 1934; 48: 541-547.
24. St-Hilaire H, Buchbinder D. *Maxillofacial pathology and management of Pierre Robin sequence*. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 1241-1256.
25. Couly G, Le Lievre-Ayer C. *La crête neurale cephalique et les malformations cervico-faciales humaines*. Rev Radiat 1983; 1: 5-20.
26. Dudkiewicz Z, Sekula E, Nielepiec-Jalosinska A. *Gastroesophageal reflux in Pierre Robin Sequence - early surgical treatment*. Cleft Palate Craniofac J 2000; 37: 205-208.
27. Gianoli GJ, Miller RH, Guarisco JL. *Tracheotomy in the first year of life*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99: 896-901.

- 28.** Douglas B. *The treatment of micrognathia associated with obstruction by a plastic procedure.* *Plast Reconstr Surg* 1946; 1: 300-308.
- 29.** Argamaso RV. *Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence.* *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 232-238.
- 30.** Delorme RP, Larocque Y, Caouette-Laberge L. *Innovative surgical approach for the Pierre Robin anomaly: subperiosteal release of the floor of the mouth musculature.* *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 960-964.
- 31.** Caouette-Laberge L, Plamondon C, Larocque Y. *Subperiosteal release of the floor of the mouth in Pierre Robin sequence: experience with 12 cases.* *Cleft Palate Craniofac J* 1996; 33: 468-472.
- 32.** Cohen SR, Simms C, Burstein FD. *Mandibular distraction osteogenesis in the treatment of upper airway obstruction in children with craniofacial deformities.* *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 312-318.
- 33.** Marques IL, Vidotto de Sousa T, Carneiro AF, et al. *Clinical experience with infants with robin sequence: a prospective study.* *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 171-178.
- 34.** Wagener S, Rayatt SS, Tatman AJ, et al. *Management of infants with Pierre Robin sequence.* *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40: 180-185.
- 35.** Van den Elzen APM, Semmekrot BA, Bongers EMFH, et al. *Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature.* *Eur J Pediatr* 2001; 160: 47-53.
- 36.** Wailoo MP, Emery JL. *The trachea in children with tracheo-oesophageal fistula.* *Histopathol* 1979; 3: 329-338.
- 37.** Davies MRQ, Cywes S. *The flaccid trachea and tracheoesophageal congenital anomalies.* *J Pediatr Surg* 1978; 13: 363-367.
- 38.** Masaoka A, Yanakawa Y, Niwa H, et al. *Pediatric and adult tracheobronchomalacia.* *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 87-92.
- 39.** Filler RM, Buck JR, Bahric A, et al. *Treatment of segmental tracheomalacia and bronchomalacia by implantation of an airway splint.* *J Pediatr Surg* 1983; 17: 597-603.
- 40.** Weber TR, Keller MS, Fiore A. *Aortic suspension (aortopexy) for severe tracheomalacia in infants and children.* *Am J Surg* 2002; 184: 573-577.
- 41.** Schaarschmidt K, Kolberg-Schwerdt A, Pietsch L, Bunke K. *Thoracoscopic aortopericardiosternopexy for severe tracheomalacia in toddlers.* *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1476-1478.
- 42.** Corbally MT, Spitz L, Kiely E, et al. *Aortopexy for tracheomalacia in oesophageal anomalies.* *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3: 264-266.
- 43.** Rode H, Millar AJ, Vega M, Cywes S. *Oesophageal atresia-severe tracheomalacia and its correction by aortopexy.* *Z Kinderchir* 1985; 40: 282-286.
- 44.** Skarsgard ED, Filler RM, Superina RA. *Postpericardiotomy syndrome and chylopericardium: two unusual complications after aortopexy for tracheomalacia.* *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1534-1536.
- 45.** Vazquez-Jimenez JF, Sachweh JS, Liakopoulos OJ, et al. *Aortopexy in severe tracheal instability: short-term and long-term outcome in 29 infants and children.* *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1898-1901.
- 46.** Furman RH, Backer CL, Dunham ME, et al. *The use of balloon-expandable metallic stents in the treatment of pediatric tracheomalacia and bronchomalacia.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 203-207.
- 47.** Wells WJ, Hussain NS, Wood JC. *Stenting of the mainstem bronchus in children: a word of caution.* *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1420-1422.
- 48.** Nakayama DK, Harrison MR, de Lorimier AA, et al. *Reconstructive surgery for obstructing lesions of the intrathoracic trachea in infants and children.* *J Pediatr Surg* 1982; 17: 854-868.
- 49.** Acosta AC, Albanese CT, Farmer DL, et al. *Tracheal stenosis: the long and the short of it.* *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1612-1616.
- 50.** Walker LK, Wetzel RC, Haller JA. *Extracorporeal membrane oxygenation for perioperative support during congenital tracheal stenosis repair.* *Anesth Analg* 1992; 75: 825-829.
- 51.** Idriss FS, DeLeon SY, Ilbawi MN, et al. *Tracheoplasty with pericardial patch for extensive tracheal stenosis in infants and children.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 527-536.

- 52.** Dunham ME, Holinger LD, Backer CL, Mavroudis C. *Management of severe congenital tracheal stenosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 103: 351-356.
- 53.** Tsugawa C, Kimura K, Muraji T, et al. *Congenital stenosis involving a long segment of the trachea: further experience in reconstructive surgery*. J Pediatr Surg 1988; 23: 471-475.
- 54.** Backer CL, Mavroudis C, Dunham ME, Holinger L. *Intermediate-term results of the free tracheal autograft for long segment congenital tracheal stenosis*. J Pediatr Surg 2000; 35: 813-818.
- 55.** Backer CL, Mavroudis C, Dunham ME, Holinger L. *Repair of congenital tracheal stenosis with a free tracheal autograft*. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 869-874.
- 56.** Benjamin B, Inglis A. *Minor congenital laryngeal clefts: diagnosis and classification*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989; 98: 417-420.
- 57.** Mounghthong G, Holinger L. *Laryngotracheoesophageal clefts*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997; 106: 1002-1011.
- 58.** Dubois JJ, Pokorny WJ, Harberg FJ, Smith RJH. *Current management of laryngeal and laryngotracheoesophageal clefts*. J Pediatr Surg 1990; 25: 855-860.
- 59.** Cloutier MM, Schaeffer DA, Hight D. *Congenital cystic adenomatoid malformation*. Chest 1993; 103: 761-764.
- 60.** Slotnick RN, McGahan J, Milio L, et al. *Antenatal diagnosis and treatment of fetal bronchopulmonary sequestration*. Fetal Diagn Ther 1990; 5: 33-39.
- 61.** Holzgreve W, Curry CJ, Golbus MS, et al. *Investigation of nonimmune hydrops fetalis*. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 805-812.
- 62.** Weiner C, Varner M, Pringle K, et al. *Antenatal diagnosis and palliative treatment of nonimmune hydrops fetalis secondary to pulmonary extralobar sequestration*. Obstet Gynecol 1986; 68: 275-280.
- 63.** Miller JA, Corteville JE, Langer JC. *Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: natural history and predictors of outcome*. J Pediatr Surg 1996; 31: 805-808.
- 64.** Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al. *Fetal lung lesions: management and outcome*. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 884-889.
- 65.** Favre R, Bettahar K, Christmann D, Becmeur F. *Antenatal diagnosis and treatment of fetal hydrops secondary to pulmonary extralobar sequestration*. Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 335-338.
- 66.** Dembinski J, Kaminski M, Schild R, et al. *Congenital intrapulmonary bronchogenic cyst in the neonate-perinatal management*. Am J Perinatol 1999; 16: 509-514.
- 67.** Adzick NS, Harrison MR, Flake AW, et al. *Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung*. J Pediatr Surg 1993; 28: 806-812.
- 68.** Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum*. Hum Pathol 1977; 8: 155-171.
- 69.** Stocker JT. *Congenital and developmental diseases*. In: Dail DH, Hammer SP (eds). "Pulmonary pathology" ed. 2. New York, NY: Springer 1994: 174-180.
- 70.** Buntain WL, Isaacs H Jr, Payne VC Jr, et al. *Lobar emphysema, cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration, and bronchogenic cyst in infancy and childhood: a clinical group*. J Pediatr Surg 1974; 9: 85-93.
- 71.** Mentzer SJ, Filler RM, Phillips J. *Limited pulmonary resections for congenital cystic adenomatoid malformation of the lung*. J Pediatr Surg 1992; 27: 1410-1413.
- 72.** Sittig SE, Asay GF. *Congenital cystic adenomatoid malformation in the newborn: two case studies and review of the literature*. Respir Care 2000; 45: 1188-1195.
- 73.** Granata C, Gambini C, Balducci T, et al. *Bronchioalveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation*. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 62-66.
- 74.** Van Leeuwen K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, et al. *Prenatal diagnosis of cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications, and natural history*. J Pediatr Surg 1999; 34: 794-798.

- 75.** Bagolan P, Nahom A, Giorlandino C, et al. *Cystic adenomatoid malformation of the lung: clinical evolution and management.* Eur J Pediatr 1999; 158: 879-882.
- 76.** Albanese CT, Sydorak RM, Tsao K, Lee H. *Thoracoscopic lobectomy for prenatally diagnosed lung lesions.* J Pediatr Surg 2003; 38: 553-555.
- 77.** Clark RH, Hardin WD Jr, Hirschl RB, et al. *Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.* J Pediatr Surg 1998; 33: 1004-1009.
- 78.** Allan DW, Greer JJ. *Pathogenesis of nitrophen-induced congenital diaphragmatic hernia in fetal rats.* J Appl Physiol 1997; 83: 338-347.
- 79.** Greer JJ, Cote D, Allan DW, et al. *Structure of the primordial diaphragm and defects associated with nitrophen-induced CDH.* J Appl Physiol 2000; 89: 2123-2129.
- 80.** Wilcox DT, Irish MS, Holm BA, Glick PL. *Animal models in congenital diaphragmatic hernia.* Clin Perinatol 1996; 23: 813-822.
- 81.** Thebaud B, de Lagausie P, Forgues D, et al. *ET(A)-receptor blockade and ET(B)-receptor stimulation in experimental congenital diaphragmatic hernia.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278: L923-932.
- 82.** Keijzer R, Liu J, Deimling J, et al. *Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrophen model of congenital diaphragmatic hernia.* Am J Pathol 2000; 156: 1299-1306.
- 83.** Fauza DO, Wilson JM. *Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: their incidence, identification, and impact on prognosis.* J Pediatr Surg 1994; 29: 1113-1117.
- 84.** Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, et al. *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons.* J Pediatr Surg 1993; 28: 1411-1417.
- 85.** Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, et al. *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial.* J Pediatr Surg 1997; 32: 1637-1642.
- 86.** Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, et al. *Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero.* J Pediatr Surg 1994; 29: 612-617.
- 87.** Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, et al. *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung to head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion.* J Pediatr Surg 1998; 33: 1017-1022.
- 88.** Garne E, Haeusler M, Barisic I, et al. *Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions.* Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 329-333.
- 89.** Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, et al. *Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure.* J Pediatr Surg 1997; 32: 227-230.
- 90.** Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. *A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia.* N Engl J Med 2003; 349: 1916-1924.
- 91.** Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA. *The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension.* J Pediatr 1981; 98: 603-611.
- 92.** Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. *Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair.* J Pediatr Surg 2002; 37: 357-366.
- 93.** Miguet D, Claris O, Lapillonne A, et al. *Preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation in the management of congenital diaphragmatic hernia.* Crit Care Med 1994; 22: S77-S82.
- 94.** Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, et al. *Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborn.* Intensive Care Med 2000; 26: 934-941.
- 95.** Elbourne D, Field D, Mugford M. *Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

- 96.** Stege G, Fenton A, Jaffray B. *Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia.* Pediatrics 2003; 112: 532-535.
- 97.** UK Collaborative ECMO Trial Group. *UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation.* Lancet 1996; 348: 75-82.
- 98.** Finer NN, Barrington KJ. *Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 99.** Boix-Ochoa J, Peguero G, Seijo G, et al. *Acid-base balance and blood gases in prognosis and therapy of congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg 1974; 9: 49-57.
- 100.** Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, et al. *Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary?* J Pediatr Surg 1988; 23: 731-734.
- 101.** Sakai H, Tamura M, Hosokawa Y, et al. *Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr 1987; 111: 432-438.
- 102.** Breaux CW Jr, Rouse TM, Cain WS, Georgeson KE. *Congenital diaphragmatic hernia in an era of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization: a prognostic and management classification.* J Pediatr Surg 1992; 27: 1192-1196.
- 103.** Charlton AJ, Bruce J, Davenport M. *Timing of surgery in congenital diaphragmatic hernia. Low mortality after pre-operative stabilisation.* Anaesthesia 1991; 46: 820-823.
- 104.** Haugen SE, Linker D, Eik-Nes S, et al. *Congenital diaphragmatic hernia: determination of the optimal time for operation by echocardiographic monitoring of the pulmonary arterial pressure.* J Pediatr Surg 1991; 26: 560-562.
- 105.** de Kort LM, Bax KM. *Prosthetic patches used to close congenital diaphragmatic defects behave well: a long-term follow-up study.* Eur J Pediatr Surg 1996; 6: 136-138.
- 106.** Simpson JS, Gossage JD. *Use of abdominal wall muscle flap in repair of large congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg 1971; 6: 42-44.
- 107.** Bianchi A, Doig CM, Cohen SJ. *The reverse latissimus dorsi flap for congenital diaphragmatic hernia repair.* J Pediatr Surg 1983; 560-563.
- 108.** Lima M, Lauro V, Domini M, et al. *Laparoscopic surgery of diaphragmatic diseases in children: our experience with five cases.* Eur J Pediatr Surg 2001; 11: 377-381.
- 109.** Shah AV, Shah AA. *Laparoscopic approach to surgical management of congenital diaphragmatic hernia in the newborn.* J Pediatr Surg 2002; 37: 548-550.

Il Dott. Francesco Morini
ringrazia la Fondazione Eugenio Litta
per il supporto fornito.

Congressi

Congresses

LUGLIO 2004

X World Congress of Pediatric Dermatology

Roma 7 - 10 luglio 2004

Segreteria scientifica:

Carlo Gelmetti

Dipartimento di Dermatologia Pediatrica,
Università di Milano

Tel. 02.55035200 - Fax 02.55035118

E-mail: carlo.gelmetti@unimi.it

Segreteria organizzativa:

Triumph Congressi

Tel. 06.355301 - Fax 06.35530235

E-mail: siop2003@gruppotriumph.it

IV Convegno per Pediatri di Famiglia. Percorsi Diagnostico-Terapeutici in Pediatria.

Vieste (FG) 8 - 11 luglio 2004

Segreteria scientifica:

Vincenzo del Vicario, Segretario Provinciale FIMP

Tel. e Fax 0882-221195

E-mail: studio.pediatrico@tiscali.it

Segreteria organizzativa:

Promoter S.a.s.

Tel 0882.24215 - Fax 0882.24215

E-mail: promoter_in@libero.it

International Pediatric Respiratory, Allergy and Immunology Congress 2004

Hong Kong (Cina) 10 - 13 luglio 2004

Segreteria organizzativa:

Congress Secretariat

Meeting Planners International (HK) Ltd.

Tel. 852.2509.3430 - Fax 852.2667.6927

E-mail: ipraic@mphk.com

www.ipraic.org

SETTEMBRE 2004

European Respiratory Annual Society Congress

Glasgow (Scozia) 4 - 8 settembre 2004

Segreteria scientifica:

European Respiratory Society (ERS)

Erasmus MC

Tel. +44.141.248.3000

www.secc.co.uk

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +46.8.459.66.00 - Fax +46.8.661.91.25

E-mail: ers2004@congrex.se

www.ersnet.org

Corso su farmaci ed allattamento al seno: farmacologia clinica, raccomandazioni ed esperienze

Trieste 17 settembre 2004

Segreteria organizzativa:

EKIPEVENTI p.s.c.a.r.l

Tel. 040.3480888 - Fax 040.632387

E-mail: info@ekipeventi.it

Master sulla misurazione delle resistenze respiratorie

Benevento (BN) 24 settembre 2004

Segreteria scientifica:

Alfredo Boccaccino, Enrico Spinosa
Tel. 0824.57370
E-mail: aboccac@tin.it
Segreteria organizzativa:
IdeA Z project in progress
Tel. 02.9462227
E-mail: info@idea-z.it

OTTOBRE 2004

5° Congresso Nazionale di Pneumologia

Milano 6 - 9 ottobre 2004
Segreteria organizzativa:
AISC & MGR S.r.l. (sede di Milano)
Tel. 02.56601 - Fax 02.56609045
E-mail: uip2004@aimgroup.it
www.aimgroup.it/uip2004

Il Corso teorico-pratico di endoscopia delle vie aeree in età pediatrica

Viterbo 18 - 20 ottobre 2004
Segreteria organizzativa:
Julia Caresta - ILLEONE
Tel. e Fax. 0761.327730

Per il programma definitivo si veda la pagina 82.

GIUGNO 2005

19° World Allergy Congress

Monaco (Germania) 26 giugno - 1 luglio 2005
Segreteria scientifica:
Johannes Ring
Department Dermatology and Allergy Biederstein
Technical University Munich
Tel. +49.(0)89.4140.3205 - Fax +49.(0)89.4140.3173
Segreteria organizzativa:
Congrex Sweden AB
Tel. +49.(0)89.5482340 - Fax +49.(0)89.54823444
E-mail: wac2005@i-plan.de
www.congrex.com/wac2005

Istituto Zooprofilattico - Viterbo, 18-20 Ottobre 2004

II Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica

DIRETTORI DEL CORSO

Dott. Fabio Midulla

Istituto di Clinica Pediatrica - DEA Pediatrico - Università "La Sapienza" di Roma; Tel. 06.49979332 - 06.49977413; E-mail: midulla@uniroma.it

Prof. Corrado Moretti

Istituto di Clinica Pediatrica - DEA Pediatrico - Università "La Sapienza" di Roma; Tel. 06.49979382 - 06.49977413; E-mail: corrado.moretti1@tin.it

PROGRAMMA DEFINITIVO

LUNEDÌ 18 OTTOBRE

- **8.15-8.30** introduzione al corso.
F. de Benedictis (Ancona)
- **8.30-9.00** Endoscopia rigida e flessibile in età pediatrica.
F. Midulla (Roma)
- **9.00-9.30** Organizzazione della sala per la broncoscopia. Cura e pulizia dei broncoscopi.
A. De Cristofano (Roma)
- **9.30-10.00** Indicazioni e controindicazioni alla broncoscopia in età pediatrica.
F. Midulla (Roma)
- **10.00-10.30** Nozioni sullo sviluppo normale e patologico del polmone.
C. Moretti (Roma)
- **BREAK**
- **11.00-11.20** Anatomia normale e patologica delle alte vie aeree.
G.L. Marseglia (Pavia)
- **11.20-11.40** Anatomia normale e patologica delle basse vie aeree.
R. Guidi (Roma)
- **11.40-12.30** Sessione video.
F. Pagella (Pavia)
- **LUNCH**
- **14.00-17.00** Esercitazioni pratiche

MARTEDÌ 19 OTTOBRE

- **8.30-9.00** Anestesia e sedazione per la fibrobroncoscopia. Monitoraggio ed effetti collaterali della broncoscopia.
M. Passariello (Roma)
- **9.00-10.00** Sessione video.
F. Midulla (Roma)

- **BREAK**
- **10.30-11.00** Procedure speciali in corso di fibrobroncoscopia: lavaggio broncoalveolare, brushing, biopsia della mucosa e biopsia transbronchiale.
N. Forenza (Perugia)
- **11.00-11.30** Lavaggio broncoalveolare: applicazioni cliniche.
O. Sacco (Genova)
- **11.30-12.00** L'endoscopia delle vie aeree in Terapia Intensiva Neonatale.
C. Moretti (Roma)
- **12.00-12.30** Inalazione di corpi estranei.
A. Casalini (Parma)
- **LUNCH**
- **14.00-17.00** Esercitazioni pratiche

MERCOLEDÌ 20 OTTOBRE

- **9.00-10.15** Esercitazioni pratiche
- **BREAK**
- **10.30-12.30** Esercitazioni pratiche
- **LUNCH**
- **14.00-14.30** Classificazione delle anomalie congenite dell'apparato respiratorio.
M. Somaschini (Bergamo)
- **14.30-15.00** Applicazioni di stentper via endoscopica nelle ostruzioni tracheo bronchiali.
L. Mirabile (Bergamo)
- **15.00-15.30** Correzione chirurgica di patologie congenite delle vie aeree.
L. Locatelli (Bergamo)
- **15.30-16.00** Discussione generale sul corso. Prova a quiz.
F. Midulla-C. Moretti (Roma)



La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Riassunto e summary insieme non devono superare le 2.500 battute spazi inclusi.

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato

Dipartimento di Pediatria

Università di Padova

Via Giustiniani 3

35128 Padova

barbato@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00

25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00

25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale

- per 75 copie, sconto del 10% sul totale

- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.

Via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa