

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE POLMONARI PEDIATRICHE RARE 2.0

Le malformazioni polmonari
congenite

La Discinesia Ciliare Primaria

Le bronchiectasie non correlate alla
fibrosi cistica in età pediatrica

Le sindromi congenite
da ipo-ventilazione centrale

CFTR patie

Il Network Europeo per le
malattie polmonari rare (ERN-LUNG)



INDICE

Editoriale

Francesca Santamaria

Le malformazioni polmonari congenite

Federica Annunziata, Francesco Borgia, Francesco Raimondi, Silvia Montella, Marco Poeta, Francesca Santamaria

La Discinesia Ciliare Primaria

Nicola Ullmann, Lucia Lo Scalzo, Renato Cutrera

Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica in età pediatrica

Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale

Valeria Caldarelli

CFTR patie

Elisabetta Bignamini, Federico Cresta, Barbara Messori, Irene Esposito, Antonella Lezo, Sara De Michelis, Elena Nave, Carlo Castellani

Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

Marco Poeta, Francesca Santamaria

Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 73 - marzo 2019

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninisp.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di gennaio 2019

Le malformazioni polmonari congenite

Congenital lung malformations

Federica Annunziata¹, Francesco Borgia², Francesco Raimondi¹, Silvia Montella¹, Marco Poeta¹, Francesca Santamaria¹

¹*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli*

²*Scienze Biomediche Avanzate, Divisione di Cardiologia, Università Federico II, Napoli*

Corrispondenza: Francesca Santamaria, MD **e-mail:** santamar@unina.it

Riassunto: Le malformazioni polmonari congenite (MPC) possono essere riscontrate nel feto durante la gravidanza oppure nel corso della vita extrauterina. La maggior parte dei bambini non presenta problemi alla nascita e resta asintomatica nel periodo post-natale. Le complicanze legate alle MPC possono comparire successivamente, durante l'infanzia, l'adolescenza o addirittura durante la vita adulta. La diagnosi e il trattamento possono dunque essere ritardati, con ricadute sulla consulenza alle famiglie e sulla pianificazione dell'intervento chirurgico. La gestione nel periodo postnatale è argomento molto dibattuto e l'associazione tra MPC e neoplasie non è ancora del tutto chiara. In questo manoscritto offriamo una revisione della letteratura riguardante le MPC, concentrandoci sulle questioni ancora irrisolte, e invochiamo urgentemente l'elaborazione di un approccio diagnostico-terapeutico standardizzato per una loro più corretta gestione.

Parole chiave: malformazioni polmonari, diagnosi, trattamento, bambini.

Abstract: Congenital lung malformations (CLM) may be detected during pregnancy or later in life. Most infants do well after delivery and remain asymptomatic. Later on in childhood, adolescence or even adulthood, complications may occur. Diagnosis and treatment may be delayed, with implications for family counseling and surgical planning. The management in the postnatal period is debated and the association between CLM and malignancies is a matter of concern. Herein we provide an overview of the literature on CLM, focusing on the controversial, still unresolved issues. We urgently need a common standardized approach, which will lead to an evidence-based approach to CLM management.

Keywords: lung malformations, diagnosis, treatment, children.

INTRODUZIONE

Il termine malformazioni polmonari congenite (MPC) abbraccia un'ampia gamma di disordini, che includono la malformazione adenomatoide cistica polmonare (MACP), il sequestro polmonare (SP) intra- ed extra-lobare, le cisti broncogene, l'enfisema lobare congenito e l'atresia bronchiale (1). Attualmente in letteratura internazionale è usato prevalentemente il termine "malformazioni toraciche congenite", che include però solo alcune delle condizioni suddette, ossia MACP, SP e cisti broncogene (1). Le MPC rappresentano il 5-18% di tutte le anomalie congenite ed hanno un'incidenza cumulativa di 30-42 casi ogni 100.000 individui. Tuttavia, la reale prevalenza di queste lesioni è verosimilmente sottostimata, dal momento che alcune sono identificate per caso (2).

Nelle ultime due decadi, la diagnosi prenatale delle MPC è diventata sempre più frequente e le tecniche d'*imaging* sempre più avanzate consentono di identificare dopo la nascita anche i casi sfuggiti alla diagnosi prenatale (2). Nonostante le numerose pubblicazioni sull'argomento, non esistono attualmente linee guida uniformi per la gestione delle MPC e la loro gestione postnatale differisce marcatamente tra i diversi centri (3-7).

In questo manoscritto abbiamo effettuato una revisione della letteratura esistente sulle MPC. I nostri principali obiettivi sono stati: riassumere l'eziologia e la classificazione delle MPC, descriverne la presentazione clinica e le complicanze associate, presentare le evidenze riguardanti l'approccio diagnostico e le strategie terapeutiche ed evidenziare le domande irrisolte sulla loro gestione. Abbiamo effettuato una ricerca di articoli pubblicati in inglese su quest'argomento fino al Dicembre 2018 su *database* come *Scopus*, *Web of Science*, *PubMed* e *MEDLINE*, escludendo studi condotti esclusivamente su adulti, ma includendo quelli con una popolazione mista di bambini (o adolescenti) ed adulti.

EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE DELLE MPC

Sono state avanzate molte ipotesi sull'eziologia delle MPC. Si ritiene che un'ostruzione delle vie aeree durante la vita embrionale potrebbe essere la causa della maggior parte delle lesioni cistiche congenite (3). Questa teoria unificante spiegherebbe la sovrapposizione di alcuni elementi spesso comuni nelle MPC. Inoltre è stato recentemente ipotizzato che la disregolazione dell'espressione di alcuni geni che codificano per alcune chinasi appartenenti a vie segnalatiche intracellulari potrebbe generare un difetto delle cellule epiteliali e contribuire allo sviluppo delle MPC (8). La classificazione è inevitabilmente differente in relazione al tipo di specialista che valuta la lesione (ginecologo, pediatra, radiologo, anatomopatologo o chirurgo) (10). È importante sottolineare che la maggior parte delle pubblicazioni sulla classificazione riguarda soprattutto la MACP (10), che gli elementi patologici di più di una lesione possono essere presenti nella stessa malformazione (1) e che alcune diagnosi basate sulle immagini potrebbero essere rimesse in discussione una volta completata la valutazione anatomopatologica.

Il termine inglese CPAM (*congenital pulmonary airway malformation*), che ha sostituito il vecchio acronimo MACP, indica che i difetti sono correlati all'insulto alle vie aeree durante la maturazione fetale (1). In accordo con gli anatomopatologi, possiamo classificare le CPAM in 5 tipi (10): CPAM di tipo 0 (tipo bronchiale, precedentemente noto come displasia acinare), caratterizzata da vie aeree di tipo bronchiale separate da abbondante mesenchima; CPAM di tipo 1 (tipo bronchiale/bronchiolare) e di tipo 2 (tipo bronchiolare), caratterizzate rispettivamente da cisti di diametro >2 cm e multiple piccole cisti; CPAM di tipo 3 (tipo bronchiolare/alveolare), con aspetto solido e non cistico a causa dell'eccesso di strutture bronchiolari separate da aria, simili al polmone fetale in fase tardiva; CPAM di tipo 4 (tipo periferico), caratterizzata da cisti periferiche con pareti sottili e spesso multiloculate (1,2). Fino al 6% di tutte le MPC è costituito da SP, un tipo di malformazione costituita di porzioni di tessuto polmonare non in comunicazione con l'albero bronchiale. Nel SP l'apporto di sangue arterioso proviene generalmente dall'aorta toracica o addominale oppure occasionalmente da altre arterie. Il SP extralobare ha un proprio rivestimento pleurico separato da quello del polmone, è localizzato generalmente al di sotto del lobo inferiore sinistro ed è meno frequente di quello intralobare, che è in genere situato all'interno del lobo inferiore sinistro. Una lesione che contiene gli elementi sia del SP, sia della CPAM, è definita come lesione ibrida.

Ovviamente, la classificazione patologica delle MPC è possibile solo dopo l'intervento chirurgico e l'esame istologico della lesione asportata. I clinici invece hanno a disposizione solo tecniche di *imaging*, oltre ad una gamma di possibili manifestazioni cliniche. Per tale motivo, è stata proposta una classificazione basata sugli elementi clinici e radiografici, che ha il vantaggio di includere indagini più facilmente accessibili, consentendo così al clinico di compiere una prima classificazione della lesione, che potrà poi essere confermata in seguito alla luce dell'esame istologico (9).

PRESENTAZIONE CLINICA E COMPLICANZE ASSOCIATE ALLE MPC

La maggior parte delle MPC viene riscontrata prima della nascita attraverso l'ecografia prenatale. La lesione può progressivamente aumentare di dimensioni, provocando eventualmente uno sbandamento del mediastino, oppure può regredire totalmente o parzialmente fino al momento della nascita. Le complicanze prenatali delle MPC includono l'idrope fetale, l'effusione pleurica e il *polidramnios*, secondari ad incapacità del feto a deglutire il liquido amniotico a causa della compressione sull'esofago. L'idrope è la complicazione più grave, associata ad elevata mortalità, e per questo richiede un intervento tempestivo intrauterino e/o l'anticipazione del parto (3). Alla nascita, la presentazione clinica delle MPC è variabile. La maggior parte dei neonati (>75%) è asintomatica e solo una piccola minoranza richiede supporto respiratorio. Dopo il periodo neonatale, le manifestazioni sono per la maggior parte rappresentate da infezioni, tosse cronica, broncospasmo ricorrente, insufficienza cardiaca a causa dello *shunt* di

sangue attraverso vasi collaterali sistemici, pneumotorace e trasformazione maligna (9), anche se molti bambini restano asintomatici. È stato riportato infatti che queste complicanze si verificano ad un'età media di 7 mesi in circa il 3.2% dei pazienti non operati(11). Mentre alcune di queste complicanze possono essere evitate attraverso un intervento chirurgico preventivo, per altre non si è registrata una significativa riduzione dell'incidenza dopo l'asportazione chirurgica della lesione. Un recente studio prospettico ha dimostrato che l'intervento chirurgico non ha un significativo impatto sulla riduzione del sintomo "wheezing", ipotizzando che i meccanismi fisiopatologici alla base della malformazione stessa sarebbero responsabili anche dell'iperreattività bronchiale che si sviluppa nei casi affetti (12). Lo sviluppo di neoplasie in altre aree del polmone sembra essere un altro evento che non può essere prevenuto neanche attraverso la completa escissione della lesione (5, 13). Il blastoma pleuropolmonare (BPP) ed il carcinoma bronchio-alveolare sono le neoplasie più frequentemente associate alle MPC (13). Il BBP è raro nella popolazione generale, con un'incidenza di 1 ogni 250.000 nati vivi, ma nei bambini con CPAM la frequenza raggiunge il 4% ed il tasso di mortalità circa il 20% (16). Data la somiglianza radiografica del BPP con la CPAM di tipo 4, un recente studio ha cercato di fornire degli strumenti utili a distinguere queste due entità, suggerendo come elementi clinici e radiologici suggestivi di BPP la comparsa di pneumotorace, il coinvolgimento bilaterale e multisegmentale, la presenza di cisti complesse e la mutazione del gene *DICER1* (14). Per quanto riguarda il carcinoma bronco-alveolare è stato invece ipotizzato che si sviluppi a partire da una proliferazione intracistica di cellule mucinose tipicamente osservata nella CPAM di tipo 1. Studi molecolari hanno mostrato un'anomala espressione di geni oncogeni a carico di queste cellule mucinose del polmone, come *MUC5AC* e *HER2*, e la presenza di mutazione puntiforme di *KRAS*, tipicamente osservata nell'adenocarcinoma mucinoso, confermandone così la natura maligna (15). Infine, sono stati segnalati casi di BPP, rhabdomyosarcoma e mesenchimoma maligni in bambini e adulti con storia di asportazione di cisti broncogene (17).

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Durante la vita prenatale, l'unica indagine effettuata è in genere il monitoraggio della lesione attraverso ecografie seriate. Nonostante la regressione della lesione dopo la 30esima settimana di gravidanza sia frequente, la valutazione postnatale è sempre raccomandata. Se durante la vita prenatale la lesione si espande progressivamente e/o non vi sono segni di regressione nelle ultime 10 settimane di gravidanza o se si sviluppa idrope, deve essere presa in considerazione l'opportunità di un intervento sul feto (9).

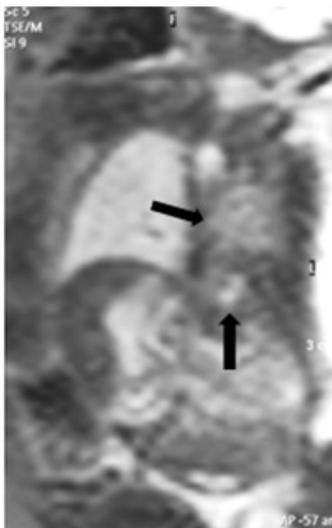


Fig. 1: Risonanza magnetica fetale praticata all'età gestazionale di 22 settimane (immagine coronale). Alterata intensità di segnale a carico del lobo inferiore del polmone sinistro. Nella porzione più caudale della lesione è visibile un'immagine ipointensa lineare che sembra in continuità con l'aorta toracica, ascrivibile ad un vaso anomalo (sequestro polmonare, confermato alla nascita).

In aggiunta all'ecografia, la risonanza magnetica (RM) fetale può essere utile sia per identificare il vaso anomalo sistemico, sia per escludere qualsiasi complicanza (figura 1).

Un volume della lesione $>24.0 \text{ cm}^3$ alla RM durante il terzo trimestre di gravidanza ha il 10% di sensibilità e il 91% di specificità nel predire la comparsa di *distress* respiratorio alla nascita (18). Per le lesioni cistiche può essere calcolato il CVR, ovvero il rapporto tra il volume della lesione polmonare e la circonferenza cranica fetale, utile come elemento prognostico (19). Un CVR >1.6 predice un rischio aumentato dell'80% di sviluppo di idrope fetale, mentre un CVR <1.6 è associato ad un tasso di sopravvivenza del 94% ed un rischio di idrope fetale $<3\%$ (19). Recentemente è stato ipotizzato che un CVR ≥ 0.84 , al pari di altri segni ecografici come il *polidramnios* e l'ascite, sia un buon premonitore del rischio di compromissione respiratoria alla nascita (20). Il rapporto tra il diametro della massa e quello del torace (*mass-to-thorax ratio*) è un ulteriore buon predittore di eventi avversi, con un valore predittivo negativo di rischio di idrope fetale se superiore a 0.96 (21). Infine, l'incremento dell'angolo dello *shift* cardio-mediastinico è stato significativamente associato con un'evoluzione perinatale sfavorevole della CPAM (22). Tali indici prognostici rappresentano uno strumento molto importante per individuare precocemente quelle situazioni nelle quali è necessario programmare il parto in un centro di terzo livello. Nella maggior parte dei neonati in cui il sospetto di malformazione viene posto in epoca prenatale, è effettuata una radiografia del torace poco dopo la nascita, che spesso risulta normale. Tuttavia la radiografia del torace ha una sensibilità diagnostica bassa per le MCP (4), per cui la valutazione iniziale dovrebbe includere una tomografia computerizzata (TC) per confermare che la malformazione sospettata è ancora presente e per definirne l'anatomia vascolare prima di un possibile intervento chirurgico (3, 4, 5). Tuttavia, il *timing* dell'esecuzione della prima TC è ancora controverso. La RM potrebbe essere una buona alternativa alla TC per evitare l'esposizione alle radiazioni. Tuttavia, essa implica lunghi tempi di acquisizione delle immagini, per cui richiede che il paziente sia collaborante. Inoltre, non evidenzia le cisti con pareti sottili e le zone enfisematose altrettanto bene come la TC. Infine non è disponibile presso tutti i centri ospedalieri e richiede un personale esperto per l'interpretazione dei risultati. Tuttavia, la RM può essere considerata migliore della TC se si desidera studiare l'anatomia vascolare associata alla malformazione, specie se i vasi sono piccoli (23).

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nonostante la maggior parte delle MPC abbia una prognosi favorevole, con una sopravvivenza $>95\%$, esiste comunque il rischio di complicanze prenatali e postnatali. In caso di complicanze prenatali, le possibili opzioni terapeutiche sono la toracentesi, l'impianto di uno *shunt* pleuro-amniotico, la scleroterapia, l'ablazione con laser/radiofrequenze eco-guidate, la broncoscopia fetale e, in casi eccezionali, la chirurgia fetale (9). Quando si ritiene che la maturità polmonare sia sufficiente a garantire buone possibilità di sopravvivenza post-natale, l'espletamento del parto pretermine potrebbe rappresentare una scelta ragionevole. La somministrazione di betametasona alla madre durante il secondo trimestre di gestazione può indurre una regressione delle MPC e invertire l'idrope fetale (24). Gli steroidi riducono la produzione di liquido nei polmoni e ne aumentano il riassorbimento all'interno delle MPC, mimando in questo modo i cambiamenti fisiologici che avvengono nel terzo trimestre di gravidanza.

Nel caso in cui dopo la nascita si sviluppino sintomi o complicanze, innanzitutto bisogna stabilizzare il bambino il più velocemente possibile e subito dopo decidere se e come intervenire. Allo stato attuale, le MPC sono in genere rimosse attraverso la toracosopia video-assistita (VATS), un'alternativa sicura e pratica alla toracotomia (6). I vantaggi della VATS rispetto alla toracotomia includono un'incisione più piccola, minor dolore post-intervento, ospedalizzazione più breve e più rapida ripresa delle normali attività. Inoltre, la VATS consente una discriminazione significativamente più precisa tra il polmone normale e la zona affetta e una migliore visualizzazione di fessure e strutture vascolari. La lobectomia è raccomandata per la maggior parte delle MPC al fine di prevenire perdite d'aria nel postoperatorio e la persistenza di tessuto

appartenente alla malformazione che possa aumentare il rischio di trasformazione maligna (3). Tuttavia, per lesioni piccole e ben definite e in caso di malattia bilaterale o multilobare si ritengono adatte strategie operatorie che risparmiano tessuto polmonare sano, come la segmentectomia. Nel caso in cui si sospetti un SP, l'esame angiografico potrebbe aiutare a confermare la presenza del vaso anomalo e a guidarne l'embolizzazione attraverso catetere (20). L'embolizzazione può comportare una regressione o una completa involuzione del SP, così come può correggere l'eventuale presenza di insufficienza cardiaca ad alta gittata (25). L'embolizzazione può essere considerata una possibile scelta terapeutica solo in assenza di sintomi. Inoltre, fino all'80% dei casi trattati può andare incontro a rivascolarizzazione. Pertanto, non c'è ancora consenso unanime su quali siano le condizioni ideali in cui si possa ricorrere all'embolizzazione come prima strategia d'intervento (26). Se gli esami di *imaging* suggeriscono la presenza di un enfisema lobare congenito, la gestione postnatale è conservativa, soprattutto in assenza di sintomi. Questo tipo di lesione generalmente regredisce nel tempo e non c'è evidenza che il polmone circostante benefici dell'intervento chirurgico. Tuttavia, se il lobo espanso causa sintomi respiratori alla nascita, la lobectomia è fortemente indicata. Mentre c'è consenso generale sul trattamento delle malformazioni sintomatiche, la gestione più adatta dei casi asintomatici è ancora controversa. Le opinioni emerse dalla letteratura sul tipo di procedura e su quando utilizzarla sono riassunte nella tabella 1.

Tab.1: Sintesi della letteratura sull'approccio interventistico o conservativo alle malformazioni polmonari congenite

	Dettagli sul tipo di intervento	Età all'intervento	Vantaggi	Svantaggi
Approccio interventistico	Intervento chirurgico elettivo in tutti i casi (4) Intervento chirurgico elettivo se cisti medie/grandi alla TC (26)	Entro i primi 6 mesi di vita	Prevenzione di possibili complicazioni tardive. Prevenzione dei rischi associate alla chirurgia in emergenza. (Possibile) prevenzione dello sviluppo di neoplasie. Maggior tempo per la crescita compensatoria del polmone. Normalizzazione della funzione polmonare a breve e lungo termine.	Potenziale morbilità e mortalità intraoperatoria. Non previene lo sviluppo di neoplasie in altre zone del polmone.
Approccio conservativo	Solo nei casi con cisti di piccole dimensioni (26). Dopo i 18 mesi di vita, epoca in cui una seconda TC viene effettuata per confermare la lesione (5). Follow-up clinico fino alla comparsa di sintomi o alla comparsa di cambiamenti radiografici nelle dimensioni della lesione, momento in cui l'intervento diventa necessario (6). TC annuale fino alla comparsa di sintomi, epoca in cui viene effettuato l'intervento chirurgico (7).	Alla fine del secondo anno di vita (5) Non precisata (6, 7)	Evita l'intervento chirurgico se la lesione regredisce spontaneamente	Rischio di sviluppo di complicazioni durante il periodo di "wait and see". Maggior morbilità intraoperatoria se compaiono sintomi. Anomala crescita del polmone se la lesione che comprime il parenchima polmonare non viene asportata. Rischio legato alle radiazioni. Rischio di perdita dei pazienti al follow-up.

Il trattamento può essere conservativo o chirurgico. Se si opta per un approccio "wait and see" (5, 27), bisognerebbe ripetere un esame di *imaging* polmonare a 18 mesi e, se questo conferma la lesione, bisognerebbe programmare l'intervento chirurgico intorno al secondo anno di vita (5). Il motivo dell'attesa è per verificare la possibile spontanea regressione della lesione. Alcuni

autori suggeriscono un atteggiamento conservativo fino alla comparsa dei sintomi oppure fino all'aumento delle dimensioni delle cisti all'*imaging* polmonare (6, 7). In alcuni studi viene riportato il suggerimento di ripetere la TC una volta all'anno fino a quando il paziente diventi sintomatico (7), ma ciò inevitabilmente comporta un'elevata esposizione alle radiazioni (6). L'approccio conservativo è associato al rischio che si sviluppino complicanze durante l'attesa e/o che i pazienti vengano persi al *follow-up*. Inoltre vi può essere una maggiore morbilità chirurgica se si opera in presenza di sintomi (6). La percentuale di casi nei quali, entro il primo anno di vita, una MPC può complicarsi con infezioni o anche regredire è variabile (6, 7, 11). Alcuni sostengono che l'intervento chirurgico elettivo sia l'opzione migliore per vari motivi, quali prevenire lo sviluppo di infezioni o neoplasie, esporre il paziente a minor rischio rispetto ad un intervento chirurgico in emergenza e lasciare al polmone più tempo per la crescita alveolare compensatoria (4). Tuttavia, esistono potenziali rischi operatori e, nonostante sia effettuata la resezione della lesione, è stato riportato che una neoplasia può sempre svilupparsi in qualsiasi altro punto dei polmoni(1). Inoltre non c'è consenso sull'età a cui effettuare l'intervento chirurgico. Un recente studio si è focalizzato sul *timing* ideale per eseguire l'intervento chirurgico, suggerendo di intervenire entro il primo anno di vita in quanto all'aumentare dell'età del bambino si prolungherebbe la durata dell'intervento, con aumento anche del rischio intra- e post-operatorio (28).

LE DOMANDE ANCORA IRRISOLTE

Le MPC rappresentano un gruppo eterogeneo di anomalie. Nonostante il numero di casi sospetti o diagnosticati precocemente sia aumentato, molti aspetti inerenti la gestione restano poco chiari o irrisolti. Per quanto riguarda la diagnosi, sebbene l'ecografia prenatale e la TC postnatale siano attualmente considerate le indagini *gold standard* nelle due diverse epoche, si tende ad utilizzare sempre più la RM, sia pre- sia post-natale (2). Tuttavia, i lunghi tempi di acquisizione delle immagini e il rumore dello *scanner* durante l'esame richiedono generalmente l'anestesia nei bambini più grandi di 6 mesi, quando la tecnica "*feed and wrap*" potrebbe non bastare più. Futuri progressi tecnologici permetteranno probabilmente di superare questi limiti e di conseguenza si potrà chiarire se la RM è uno strumento utile per la diagnosi post-natale di queste lesioni (6). Se sia raccomandabile un atteggiamento conservativo o interventistico nei pazienti asintomatici non è ancora chiaro, soprattutto a causa delle scarse conoscenze sulla storia naturale delle MPC. Sebbene la maggior parte dei bambini affetti non presenti sintomi e/o complicanze nel medio termine, una porzione non ben definita di pazienti può sviluppare neoplasie. È stato proposto un algoritmo per identificare gruppi ad alto rischio, che include elementi radiologici e l'analisi genetica di *DICER1*, un gene che sembra giocare un ruolo centrale in diversi tumori (1). Quali siano le indicazioni per l'intervento chirurgico e quando vada effettuato nei bambini asintomatici con MPC non è ancora chiaro, sottolineando la necessità di studi a lungo termine che coinvolgano un numero elevato di pazienti. Una buona opzione potrebbe essere una raccolta prospettica di dati attraverso registri nazionali e/o internazionali di pazienti sottoposti a *follow-up* a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bush A, Abel RM, Chitty LS, et al. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: Elsevier; 2019; 289-337.
- (2) Chowdhury MM, Chakraborty S. *Imaging of congenital lung malformations*. *Semin Pediatr Surg* 2015; 24: 168-175.
- (3) Baird R, Puligandla SP, Laberge JM. *Congenital lung malformations: informing best practice*. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 270-277.
- (4) Chen HW, Hsu WM, Lu FL, et al. *Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns*. *Pediatr Neonatol* 2010; 51: 172-177.
- (5) Bush A. *Prenatal presentation and postnatal management of congenital thoracic malformations*. *Early Hum Dev* 2009; 85: 679-684.
- (6) Sueyoshi R, Okazaki T, Urushihara N, et al. *Managing prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation*. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 1111-1115.
- (7) Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, et al. *Perinatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not?* *J Pediatr Surg* 2004; 39: 329-334.
- (8) Swarr DT, Peranteau WH, Pogoriler J, et al. *Novel Molecular and Phenotypic Insights into Congenital Lung Malformations*. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1328-1339.
- (9) Bush A. *Rare Lung Diseases: Congenital Malformations*. *Indian J Pediatr* 2015; 82: 833-840.
- (10) Langston C. *New concepts in the pathology of congenital lung malformations*. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12: 17-37.
- (11) Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, et al. *Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions*. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1027-1033.
- (12) Delestrain C, Khen-Dunlop N, Hadchouel A, et al. *Respiratory Morbidity in Infants Born With a Congenital Lung Malformation*. *Pediatrics*. 2017; 1393: e20162988. Epub 2017.
- (13) Lakhoo K. *Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 73-76.
- (14) Feinberg A, Hall NJ, Williams GM, et al. *Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features?* *J Pediatr Surg* 2016; 51: 33-7.
- (15) Rossi G, Gasser B, Sartori G, et al. *MUC5AC, cytokeratin 20 and HER2 expression and K-RAS mutations within mucinogenic growth in congenital pulmonary airway malformations*. *Histopathology* 2012; 60: 1133-1143.
- (16) Nasr A, Himidan S, Pastor AC, et al. *Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma?* *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1086-1089.
- (17) Murphy JJ, Blair GK, Fraser GC, et al. *Rhabdomyosarcoma arising within congenital pulmonary cysts: report of three cases*. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1364-1367.
- (18) Girsan AI, Hintz SR, Sammour R, et al. *Prediction of neonatal respiratory distress in pregnancies complicated by fetal lung masses*. *Prenat Diagn* 2017; 37: 266-272.
- (19) Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al. *Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung*. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 331-338.
- (20) Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, et al. *Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations*. *Pediatrics* 2014; 133: 1285-1291.
- (21) Wong KKY, Flake AW, Tibboel D, Rottier RJ, Tam PKH. *Congenital pulmonary airway malformation: advances and controversies*. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 290-297.
- (22) Shulman R, Sparks TN, Gosnell K, Blat C, Norton ME, Lee H, Gonzalez-Velez J, Goldstein RB. *Fetal Congenital Pulmonary Airway Malformation: The Role of an Objective Measurement of Cardiomed-*

astinal Shift. Am J Perinatol 2018. Epub 2018/09/10. DOI: 10.1055/s-0038-1669909. PubMed PMID: 30199894.

- (23) Durell J, Lakhoo K. Congenital cystic lesions of the lung. Early Hum Dev 2014;90: 935-939.
- (24) Curran PF, Jelin EB, Rand L, Hirose S, Feldstein VA, Goldstein RB, Lee H. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. J Pediatr Surg 2010;45:145-150.
- (25) Borgia F, Santamaria F, Mollica C, et al. *Clinical benefits, echocardiographic and MRI assessment after pulmonary sequestration treatment.* Int J Cardiol 2017; 240: 165-171.
- (26) Khen-Dunlop N, Farmakis K, Berteloot L, et al. *Bronchopulmonary sequestrations in a paediatric centre: ongoing practices and debated management.* Eur J Cardiothorac Surg 2018; 54: 246-251.
- (27) Makhijani AV, Wong FY. *Conservative post-natal management of antenatally diagnosed congenital pulmonary airway malformations.* J Paediatr Child Health 2018; 54: 267-271.
- (28) Jelin EB, O'Hare EM, Jancelewicz T, et al. *Optimal timing for elective resection of asymptomatic congenital pulmonary airway malformations.* J Pediatr Surg 2018; 53: 1001-1005.