

Non solo una malformazione polmonare congenita...

Not only a congenital pulmonary airway malformation...

Antonella Coretti*, **Federica Porcaro**, **Francesca Petreschi**, **Renato Cutrera**

UOC Pneumologia e Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

**primo autore*

Corrispondenza: Antonella Coretti **e-mail:** antonella.coretti@opbg.net

Riassunto: Riportiamo il caso di un bambino di 2 anni e mezzo affetto da malformazione congenita polmonare, sottoposto a lobectomia. A seguito della diagnosi di nefroblastoma, si eseguiva l'analisi genetica molecolare per la ricerca di mutazioni del gene *DICER1*. L'esame evidenziava la presenza in eterozigosi della variante patogenetica c.4812C>A, a segregazione materna. L'analisi del gene *DICER1* è necessaria in presenza di una lesione cistica polmonare diagnosticata in età pediatrica.

Parole chiave: lesione cistica polmonare, CPAM, blastoma pleuropolmonare, *DICER1*, età pediatrica.

Summary: We report the case of a 2,5-year-old patient, with congenital pulmonary airway malformation, surgically treated. After the diagnosis of nephroblastoma, the *DICER1* genetic testing was made. This examination revealed the pathogenic heterozygous variant c.4812C>A, with maternal inheritance. A prompt identification of germline variants of *DICER1* is necessary to plan a correct follow-up in pediatric patients affected by pulmonary cystic lesion.

Keywords: lung cyst, CPAM, pleuropulmonary blastoma, *DICER1*, pediatric age.

CASO CLINICO

Un bambino di 2 anni e 7 mesi giungeva alla nostra osservazione per riscontro radiografico e tomografico di una lesione polmonare sospetta per enfisema lobare congenito del lobo superiore sinistro.

In anamnesi veniva riferita polipnea alla nascita con necessità di ossigenoterapia per circa una settimana e saltuari episodi di dispnea in corso di pianto e flogosi delle alte vie aeree.

L'esame obiettivo toracico evidenziava una riduzione del murmure vescicolare a livello apicale sinistro. Dopo rivalutazione delle immagini TAC del torace (Figura 1) si rimodulava il sospetto diagnostico. Nell'ipotesi di una malformazione congenita cistica del polmone, si eseguiva la lobectomia superiore sinistra. L'esame istologico sul lobo asportato confermava il sospetto di malformazione congenita delle vie aeree polmonari di tipo I (CPAM tipo I).

Il bambino veniva incluso in un programma di follow up pneumologico, nel corso del quale non emergono problematiche respiratorie.

Tuttavia, dopo circa due anni dall'intervento chirurgico, il bambino giungeva presso il Dipartimento di Emergenza-Accettazione del nostro Ospedale per comparsa di distensione addominale. L'ecografia dell'addome mostrava una destrutturazione del rene sinistro nel cui contesto si evidenziava una voluminosa neoformazione con multiple aree di significato cistico/necrotico.

La presenza della suddetta lesione veniva confermata alla TAC dell'addome (Figura 2). Nell'ipotesi di una patologia tumorale renale, al fine di rilevare localizzazioni secondarie di malattia, il bambino veniva sottoposto a TAC del torace che metteva in evidenza la presenza di tre micronoduli parenchimali, sospetti per localizzazioni metastatiche.

In ultimo, si procedeva con l'agobiopsia della massa renale e l'esame istologico del campione prelevato che confermava la diagnosi di nefroblastoma al IV stadio. Alla luce della suddetta diagnosi, si avviava un ciclo di chemioterapia neoadiuvante per circa sei settimane, a seguito del quale si assisteva alla scomparsa di due micronoduli polmonari. Il bambino veniva, poi, sottoposto a nefrectomia sinistra e nuovo ciclo di chemioterapia, che esitava nella risoluzione anche del terzo micronodulo polmonare.

In ragione delle suddette diagnosi (nefroblastoma e lesione cistica polmonare), si eseguiva l'analisi genetica molecolare per l'identificazione di mutazioni responsabili della *Cancer Predisposition Syndrome*. L'analisi genetica rilevava la presenza in eterozigosi della mutazione c.4812C>A, a segregazione materna, nel gene *DICER1*. Tale variante veniva classificata come patogenetica, secondo quanto riportato dalle linee guida dell'*American College of Medical Genetics and Genomics*.

Il bambino veniva, poi, inserito in uno stretto programma di follow up multidisciplinare, in occasione del quale si rilevavano buone condizioni generali con regolare accrescimento e normale studio della funzionalità polmonare.



a) b)
Fig. 1: TAC torace con mdc: a) piano trasversale, b) piano longitudinale: iperespansione dell'emitorace di sinistra (asterisco); atelettasia dei segmenti polmonari adiacenti (punta di freccia) e dislocazione mediastinica controlaterale (freccia).

Chest CT images with contrast enhancement: a), transversal plane, b) longitudinal plane: hyperexpansion of the left hemithorax (asterisk); lower lobe's atelectasis adjacent to the malformation (arrowhead) and mediastinal shift (arrow).

DISCUSSIONE

Le malformazioni congenite delle vie aeree polmonari (CPAM), in passato note come malformazioni adenoido-cistiche congenite (CCAM), rappresentano circa il 30-40% di tutte le malformazioni congenite polmonari. L'incidenza è stimata tra 1:10.000 e 1:35.000 gravidanze (1). Esse originano da un insulto verosimilmente di natura ostruttiva sulle vie aeree, applicato nel corso dello sviluppo embrionale e tale da determinare un alterato sviluppo delle strutture bronchiolari terminali (2). Le lesioni si caratterizzano per la presenza di tessuto polmonare displastico o amartomatoso, frammisto a zone di tessuto polmonare normale. Generalmente monolaterali, si localizzano prevalentemente a carico del polmone sinistro, limitandosi ad un solo lobo e più spesso quello inferiore.

La classificazione post-natale di Stocker distingue 5 sottotipi di CPAM, in relazione al sito di sviluppo della formazione cistica, al volume e al numero delle cisti (3). Diversamente da quanto accade per il sequestro polmonare e le lesioni ibride, la CPAM presenta una vascolarizzazione arteriosa e un drenaggio venoso, che derivano dalla circolazione polmonare e comunica, seppure in modo anomalo, con l'albero tracheobronchiale (4).

Le manifestazioni cliniche sono variabili, includendo il distress respiratorio e lo pneumotorace nel neonato e le polmoniti ricorrenti monolaterali nel bambino più grande (1). Le cisti di piccole dimensioni possono rimanere asintomatiche e, pertanto, essere rilevate in maniera occasionale durante l'esecuzione di un esame strumentale del torace richiesto per altre ragioni. Nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene in epoca prenatale, mediante ecografia eseguita intorno alla 21esima settimana di età gestazionale. La risonanza magnetica nucleare fetale è spesso richiesta per consentire una migliore definizione della lesione (tipo, localizzazione, vascolarizzazione) (5). Per i pazienti che ricevano la diagnosi in epoca prenatale, la radiografia del torace è spesso la prima indagine stru-

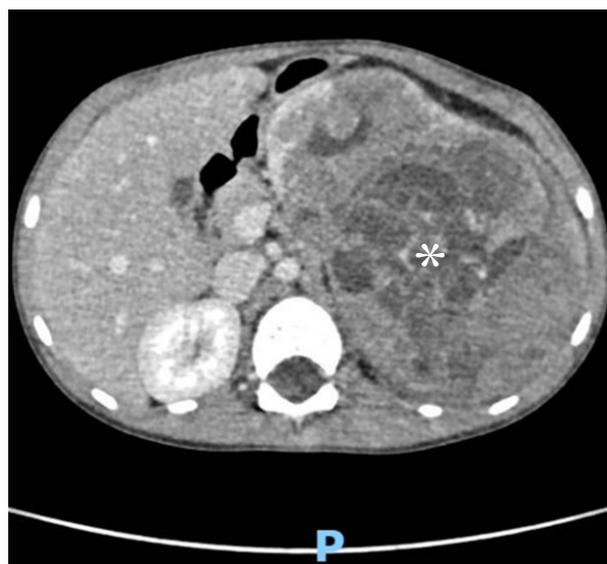


Fig.2: TAC addome: neoformazione (11.2x12x9.5 cm DLxDAPxDT) disomogenea con multiple aree a significato cistico/necrotico del rene sinistro (asterisco).

Abdominal CT scan: neoformation (11.2x12x9.5 cm in diameter) with multiple cystic/necrotic areas of the left kidney (asterisk).

Tab. 1: Indicazioni per la ricerca di mutazioni germinali patogenetiche in DICER1(12).
Indications for germline DICER1 genetic testing (12).

Criteri Maggiori	Criteri Minori
Presenza di PPB (ogni tipo)	Cisti polmonare nell'adulto
Cisti polmonare durante l'infanzia, soprattutto se multisettata, multipla o bilaterale	Cisti renale
Rabdomiosarcoma embrionale toracico	Tumore di Wilms
Nefroma cistico	Gozzo multinodulare o carcinoma differenziato della tiroide
Sarcomi genitourinari compreso il sarcoma indifferenziato	Altri rabdomiosarcomi embrionali rispetto a quello toracico e dell'apparato riproduttivo femminile
Tumore ovarico a cellule di Sertoli-Leydig	Tumore neuroendocrino scarsamente differenziato
Ginandroblastoma	Sarcoma indifferenziato
Rabdomiosarcoma embrionale ovarico o della cervice uterina	Macrocefalia
Tumori neuroendocrini genitourinari/ginecologici	Valutare il test genetico in caso di qualunque cancro dell'infanzia associato ad un criterio minore
Gozzo multinodulare o cancro della tiroide in 2 o più parenti di primo grado o in un paziente con familiarità per sindrome DICER1	
Gozzo multinodulare dell'infanzia o carcinoma differenziato della tiroide	
Medulloepitelioma del corpo ciliare	
Amartoma mesenchimale delle fosse nasali	
Pineoblastoma	
Blastoma ipofisario	

NOTA: Ricercare mutazioni germinale di DICER1 in presenza di 1 criterio maggiore o 2 minori.

NOTE: Consider germline DICER1 genetic testing in an individual with one major or two minor indications.

mentale richiesta in epoca post-natale. La TAC del torace post-natale è ugualmente raccomandata per una migliore definizione diagnostica, oltre che nei casi in cui la lesione cistica polmonare non sia stata più rilevata agli ultimi controlli ecografici prenatali o in occasione dell'esame radiografico del torace post-natale (6,7). Tuttavia, soltanto l'esame istologico permette di giungere ad una diagnosi conclusiva.

Il trattamento varia in relazione alle dimensioni della lesione e al conseguente effetto compressivo sul tessuto polmonare circostante. Il trattamento chirurgico, indicato per le CPAM sintomatiche, prevede la lobectomia; diversamente, l'approccio alle lesioni asintomatiche non è univoco. Taluni Centri adottano il trattamento chirurgico elettivo, eseguito possibilmente entro l'anno di vita al fine di ridurre il rischio infettivo e oncologico e favorire una adeguata crescita del polmone residuo (8,9); altri Centri optano per un approccio conservativo, sostenendo che la maggior parte delle lesioni rimangono asintomatiche e alcune regrediscono spontaneamente (10,11).

Secondo dati recenti della letteratura, la presenza di una lesione cistica polmonare rappresenta di per sé una indicazione alla ricerca di mutazioni del gene DICER1 (Tabella 1) (12,13). Il gene DICER1, localizzato sul cromosoma 14q32.13, codifica per una endoribonucleasi di tipo III, una proteina aspecifica che interviene nella formazione di tutti i tipi di microRNA essenziali nella differenziazione cellulare all'interno di vari organi e tessuti, oltre che nella soppressione della proliferazione cellulare (14,15). Poiché la trasmissione della mutazione avviene con modalità autosomica dominante, il 50% della prole avrà il rischio di essere portatore della mutazione, e dunque di sviluppare la malattia (12). Circa l'1-5% dei tumori di Wilms sono associati a mutazione del DICER1, mentre più del 70% dei casi di blastoma pleuropolmonare (PPB) sono sostenuti da varianti patogenetiche dello stesso gene. Secondo Feinberg et al. è possibile identificare dei fattori di rischio clinici e radiologici per una diagnosi di PPB piuttosto che di CPAM, ovvero: 1) la presenza di sintomi (in particolare lo pneumotorace), 2) l'interessamento multisegmentale o bilaterale, 3) la presenza di una cisti complessa, 4) l'identificazione di una mutazione germinale nel gene DICER1 e 5) l'assenza di una diagnosi prenatale (16). Il 10% delle lesioni polmonari non identificate a livello prenatale costituiscono un PPB (8).

Le mutazioni del gene DICER1 possono essere responsabili di neoplasie a carico di altri organi e appa-

rati, quali il sistema nervoso centrale, l'apparato genitale femminile, il rene e la tiroide, e la cui sorveglianza richiede l'esecuzione di vari accertamenti strumentali (12).

Limitatamente alla sorveglianza polmonare, è raccomandata l'esecuzione della radiografia del torace alla nascita, in pazienti con rischio di mutazione patogenetica germinale a carico del gene DICER1. In questo gruppo di pazienti, il test genetico per la rilevazione di mutazioni dovrebbe essere effettuato nei primi tre mesi di vita. Nei pazienti portatori di una variante patogenetica del gene DICER1, poiché l'incidenza del PPB di tipo II e III è superiore dopo il primo anno di vita, l'esecuzione della prima TAC del torace è raccomandata tra il 3° e 6° mese di vita.

In assenza di evidenti lesioni cistiche polmonari, il follow-up radiologico tramite Rx del torace è raccomandato ogni 4-6 mesi, sino agli 8 anni di età e annualmente dagli 8 ai 12 anni di età; la ripetizione di una seconda TAC del torace a basse dosi è invece indicata all'età di 2 anni e mezzo, vale a dire prima del picco di incidenza del PPB di tipo II e III. Qualora la mutazione venisse scoperta al di sopra dei 12 anni di età, andrebbe considerata l'esecuzione di una radiografia o TAC del torace basale per escludere la presenza di lesioni polmonari.

CONCLUSIONI

Alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, riteniamo utile eseguire la ricerca di mutazioni a carico del gene DICER1 in pazienti affetti da lesione cistica polmonare.

Consapevoli che tale approccio potrebbe non essere perseguibile in tutti i centri, riteniamo quanto meno necessaria tale indagine in quel gruppo di pazienti per i quali si opta per una gestione conservativa della lesione cistica polmonare, specie data la bassa sensibilità della TC polmonare nella diagnosi di lesione maligna (8).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Leblanc C., et al. *Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use*. Eur. J. Pediatr. 2017; 176(12):1559-1571.
- (2) Lezmi G., et al. *Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: diagnosis, treatment, pathophysiological hypothesis*. Rev. Pneumol. Clin. 2013; 69:190-197.
- (3) Rothenberg S.S., et al. *Two decades of experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children: standardizing techniques for advanced thoracoscopic surgery*. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A. 2015; 25:423-428.
- (4) Adzick NS. *Management of fetal lung lesions*. Clin. Perinatol. 2009;36(2):363-76 Junx.
- (5) Mon R.A., et al. *Diagnostic accuracy of imaging studies in congenital lung malformations*. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2019; 104:F372-F377.
- (6) Tivnan P., et al. *Pediatric Congenital Lung Malformations: Imaging Guidelines and Recommendations*. Radiol. Clin. North Am. 2022; 60(1):41-54.
- (7) Style C.C., et al. *Accuracy of prenatal and postnatal imaging for management of congenital lung malformations*. J. Pediatr. Surg. 2020; 55: 844-847.
- (8) Kunisaki S.M., et al. *Pleuropulmonary Blastoma in Pediatric Lung Lesions*. Pediatrics. 2021;147(4):e2020028357.
- (9) Duron V. et al. *Asymptomatic Congenital Lung Malformations: Timing of Resection Does Not Affect Adverse Surgical Outcomes*. Front. Pediatr. 2020; 8:35.
- (10) Cook J., et al. *The natural history of prenatally diagnosed congenital cystic lung lesions: Long-term follow-up of 119 cases*. Arch. Dis. Child. 2017; 102:798-803.
- (11) Thompson A. J., et al. *Prenatally diagnosed congenital lung malformations – A long-term outcome study*. Pediatr Pulmonol. 2018; 53:1442-1446.
- (12) Schultz K.A.P., et al. *Dicer1 and associated conditions: Identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies*. Clin. Cancer Res. 2018; 24:2251-2261.
- (13) Masarweh K., et al. *Challenges in DICER1-Associated Lung Disease*. J. Clin. Med. 2023, 12, 1918.
- (14) Harfe B.D., et al. *The RNaseIII enzyme Dicer is required for morphogenesis but not patterning of the vertebrate limb*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2005; 102:10898-10903
- (15) Bartel D.P. *MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function*. Cell 2004, 116, 281-297.
- (16) Feinberg A., et al. *Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features?* J. Pediatr. Surg. 2016; 51:33-37.