

Malformazione adenomatoide cistica del polmone fetale. Casi clinici e revisione della letteratura

F. PEPE¹, M. FAUZIA¹, M.C. DISTEFANO¹, A. PRIVITERA², C. STRANO³, E. LEOTTA², L. COCO¹,
F.M. DI GRAZIA¹, C. FORMUSO¹, F. DE LUCA²

RIASSUNTO: Malformazione adenomatoide cistica del polmone fetale. Casi clinici e revisione della letteratura.

F. PEPE, M. FAUZIA, M.C. DISTEFANO, A. PRIVITERA, C. STRANO, E. LEOTTA, L. COCO, F.M. DI GRAZIA, C. FORMUSO, F. DE LUCA

La CCAM (Congenital cystic adenomatoid malformation) è una rara anomalia dello sviluppo embriologico che ha incidenza di 1:4.000 gravidanze. Il follow-up ecografico in gravidanza ha il fine di studiare lo sviluppo del polmone affetto e controlaterale ed identificare la comparsa di idrope che si manifesta nel 10% dei casi e che può giustificare la chirurgia prenatale solo in epoca molto precoce di gravidanza. L'associazione con altre anomalie strutturali è rara. Il 25% delle CCAM non è più evidenzabile nel corso della gravidanza con esame ecografico. Dopo il parto il management di attesa è un'opzione ragionevole nel neonato asintomatico, ma in un terzo delle CCAM è necessario l'intervento chirurgico, la maggior parte dei quali per sintomi durante l'infanzia. La prognosi nella maggior parte dei casi è favorevole, eccetto nelle forme bilaterali, nella grave ipoplasia polmonare e nei casi associati ad idrope.

SUMMARY: Cystic adenomatoid malformations of fetal lung. Four cases report and literature review.

F. PEPE, M. FAUZIA, M.C. DISTEFANO, A. PRIVITERA, C. STRANO, E. LEOTTA, L. COCO, F.M. DI GRAZIA, C. FORMUSO, F. DE LUCA

Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) is a rare embryonic developmental abnormality with an incidence of one in 4.000 pregnancies. Ultrasound monitoring should be performed during pregnancy to assess fetal lung development (pulmonary hypoplasia), regression and appearance of fetal hydrops. The association with other structural or chromosomal abnormalities is rare. After delivery expectant management is a reasonable option for asymptomatic CCAM, but over one third requires surgery for CCAM, most becoming symptomatic in infancy.

KEY WORDS: CCAM - Malformazione polmone fetale - Idrope - Gravidanza - Ultrasuoni e gravidanza.
CCAM - Fetal lung malformation - Hydrops - Pregnancy - Ultrasound and pregnancy.

Epidemiologia

Rara malformazione del polmone rilevata in 1:4.000 nati, la diagnosi di CCAM è sottostimata alla nascita. Rappresenta il 95% di tutti i disordini cistici polmonari congeniti, il 75% delle lesioni polmonari fetali ed il 25-40% delle lesioni autoptiche polmonari.

Definizione

È costituita da tessuto polmonare solido, cistico o a struttura mista, conseguente a sovracrescita bronchiale con soppressione quasi totale dello sviluppo alveolare. Può manifestarsi in qualsiasi porzione del polmone, monolaterale nel 97% dei casi, solitamente unilobare, di rado multilobare ed eccezional-

Regione Sicilia, Ospedale Santo Bambino, Catania, Italia
¹ UOC Ostetricia e Ginecologia
² UOC Cardiologia Pediatrica
³ Policlinico "G. Rodolico", Catania, Italia
UOC Chirurgia Pediatrica

TABELLA 1 - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA CCAM (*CONGENITAL CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION*).

- Si riscontra in 1:4.000 nati, ma la diagnosi è sottostimata alla nascita. Rappresenta il 25-40% delle lesioni autoptiche polmonari ed il 75% delle lesioni polmonari fetali. È monolaterale nel 97% dei casi, solitamente lobare. Ha eguale frequenza nei due lobi, comunica con l'albero tracheobronchiale. L'associazione con altre anomalie è rara, così come con anomalie del cariotipo.
- Nella vita intrauterina in una minoranza di casi può essere causa di compressione del parenchima polmonare con ipoplasia; in questi casi è di maggiori dimensioni e vi è sbandamento del mediastino; se presente idrope (10% circa) la prognosi è sfavorevole, se non trattata.
- Ecograficamente si presenta come lesione iperecogena e può avere aspetto con aree solide e/o cistiche o misto.
- La RM prenatale è utile nel valutare la CCAM ed il parenchima sano intorno alla CCAM, ma non modifica il *management*.
- La diagnosi differenziale si pone nell'ambito delle lesioni iperecogene polmonari e in particolare tra CCAM tipo I e cisti broncogena e tra CCAM tipo III e sequestro polmonare. La cisti broncogena di solito è isolata e localizzata nel contesto della carena, ma nel 15% dei casi può essere localizzata nel parenchima polmonare, nella pleura o nel diaframma. Il sequestro è una lesione intralobare (75% dei casi) od extralobare, circondato dalla pleura, riceve l'irrorazione arteriosa da un vaso sistemico, non comunica con l'albero tracheobronchiale, è localizzato prevalentemente nei lobi inferiori, soprattutto a sinistra. Le lesioni possono anche coesistere (forme miste); l'esame anatomopatologico permette la diagnosi.
- La frequenza di morte endouterina è <3%; la maggior parte delle CCAM isolate presenta *outcome* favorevole ed il 30% circa può regredire in utero, sebbene una parte sia evidenziabile mediante RM postnatale. La frequenza di regressione postnatale della CCAM è più rara a confronto con l'epoca prenatale. La prognosi è sfavorevole se la CCAM è voluminosa con sbandamento del mediastino, bilaterale, associata ad idrope od ipoplasia polmonare secondaria od alterazione dell'emodinamica cardiaca.
- Alla nascita l'80% delle CCAM è asintomatico ed è indicato il *follow-up* anche per la rara degenerazione neoplastica; la regressione della lesione si può manifestare sino ai tre anni di vita. Possibile la comparsa di sintomi (emottisi, infezioni, etc) che richiedono di anticipare l'intervento. Nei neonati sintomatici si impone la terapia chirurgica. Complessivamente il 90% delle CCAM è reseccabile alla nascita con sopravvivenza sino all'80%.
- La consulenza prenatale è pluridisciplinare con la partecipazione dello psicologo e dell'*équipe* che opererà il neonato.

mente bilaterale. Può comunicare con la via respiratoria ed alla nascita insufflarsi d'aria (Tabella 1). Nelle anomalie polmonari di tipo cistico sembra più appropriata la definizione di malformazione congenita della via aerea polmonare.

Embriologia

Lo sviluppo del polmone nella vita fetale è distinto nelle fasi embrionale, pseudoghiandolare, canalicolare, sacculare ed alveolare. La prima, durante la quarta settimana di gravidanza, è caratterizzata dallo sviluppo del diverticolo respiratorio o gemma laringotracheale dalla parete ventrale dell'intestino primitivo. All'allungamento della gemma polmonare le invaginazioni laterali di origine mesodermica danno origine al setto tracheoesofageo che separa la trachea dall'esofago. Tra la quinta e la settima settimana la terminazione distale della gemma laringotracheale si biforca originando due abbozzi polmonari con sviluppo dei bronchi principali destro e sinistro. La fase pseudoghiandolare, compresa tra la settima e la sedicesima settimana, è caratterizzata dallo sviluppo dei bronchi segmentari e subsegmentari. Mediante successive divisioni dai bronchi originano i bronchioli terminali dai quali si sviluppa un numero va-

riabile di dotti alveolari e di alveoli. Alla fine della fase pseudoghiandolare lo sviluppo dei bronchi è completo. Segue la fase canalicolare sino alla 24a settimana con sviluppo dell'unità distale acinare. Durante la fase sacculare (24-36 settimane) continua lo sviluppo degli alveoli e dei sacchi terminali con riduzione dello spessore dello spazio interstiziale ed evidenza della settazione alveolare. Dopo la 36a settimana nella fase alveolare appaiono alveoli maturi, sebbene la maggior parte degli stessi si formi nei primi due anni di vita (1).

La CCAM (*Congenital Cystic Adenomatoid Malformation*) è ritenuta secondaria ad un danno embrionario avvenuto prima della settima settimana di gestazione. Secondo alcuni Autori l'atresia bronchiale è il difetto primario nelle CCAM e Langston et al. (2) ritengono possibile una sequenza malformativa basata su livello, *timing* ed entità dell'ostruzione della via respiratoria in grado di spiegare le varie anomalie di sviluppo. Kunisaki et al. (2006) (3) sottolineano l'importanza di diagnosticare all'esame patologico l'atresia bronchiale mediante microdissezioni e broncografia, esami che richiedono patologici dedicati ed esperti. La causa della regressione parziale o della scomparsa della lesione polmonare, descritta sia in utero che nella vita postnatale, è poco chiara e potrebbe risiedere nel ritardo della matura-

zione del tessuto polmonare, nell'occlusione spontanea del vaso di nutrimento non visualizzabile al Doppler (4), nell'occlusione bronchiale transitoria da tappo mucoso (5) o nella disregolazione dei meccanismi di apoptosi e proliferazione cellulare (Cass 1998) (6), ma nessuna di questi ipotesi è stata definitivamente dimostrata (7).

Eziopatogenesi

Lo sviluppo polmonare segue tappe ben definite controllate da specifici *pattern* metabolici, fattori di crescita e/od altri metaboliti e complesse tra mesenchima e tessuto epiteliale. L'epitelio alveolare è composto da due tipi di cellule alveolari, tipo I (AEC1) e tipo II (AEC II). Nella fase pseudoghiandolare cellule epiteliali colonnari si differenziano in cellule ciliate con espressione della beta-tubulina IV e cellule colonnari più corte che contengono depositi citoplasmatici di glicogeno. Queste ultime rimangono indifferenziate sino allo stadio canalicolare quando alcune di esse diventano cellule AEC II con forma cuboidale, che iniziano a sintetizzare e secernere il surfattante. Compaiono cellule che contengono un minore pool di glicogeno, caratterizzate dalla comparsa dei corpi lamellari (8). Numerosi fattori di crescita incluso *thyroid transcriptional factor-1* (TTT-1), *hepatocyte nuclear factor* (HNF)-3beta e *HNF-3forkhead homologue-4* (HFH-4) intervengono nella proliferazione e differenziazione delle cellule epiteliali alveolari.

Durante lo sviluppo polmonare la comunicazione tra epitelio e mesenchima è regolato da numerosi fattori di crescita, secondo una coordinata sequenza spazio-temporale. I recettori per le integrine determinano segnali cellulari attraverso l'interazione con altre integrine o uno o più specifici ligandi, incluso ma non limitati alle laminine, fibronectina, tenascina-C, vitronectina, entactina e collagene. Le integrine influenzano anche l'attività di adesione focale delle kinasi e di altre molecole connesse alle cellule con funzione di adesione quali E-caderina e di numerosi fattori di crescita (EGFR, FGFR, VEGF e TGF-beta). Mediante queste interazioni e con l'attiva del citoscheletro, le integrine contribuiscono a controllare migrazione, orientamento, differenziazione, crescita e sopravvivenza cellulare.

Nel sequestro polmonare e nella CCAM è dimostrata l'alterazione dei segnali dell'alfa2-integrina citoplasmatica, di molecole di adesione cellulare e della regolazione della proteina Hox (9).

Complessivamente questi dati indicano un'alterazione dell'equilibrio delle interazioni tra epitelio e mesenchima durante la fase precoce della morfoge-

nesi polmonare quale causa dello sviluppo della CCAM e del sequestro polmonare. Le differenze nell'adesione cellulare tra BPS e CCAM possono contribuire a spiegare la differenze nel potenziale di generazione neoplastica tra sequestro e CCAM.

Anatomia patologica

La CCAM è una lesione amartomatosa costituita da esagerato ed anomalo sviluppo dei bronchioli terminali e da tessuto primitivo scarsamente differenziato. Le lesioni contengono sia tessuto solido che cistico (macro- e microcisti). La componente cistica è rivestita da epitelio respiratorio; solitamente le cisti comunicano con l'albero tracheobronchiale, l'irrorazione arteriosa prende origine dall'arteria polmonare ed il sistema venoso drena nel sistema venoso polmonare (nel sequestro, invece, l'irrorazione arteriosa proviene da un vaso arterioso sistemico). È dovuta ad arresto dello sviluppo del polmone e sulla base della citodifferenziazione possono essere identificati due sottotipi principali. Un primo tipo comprende le CCAM tipo I, II e III e presenta epitelio di tipo bronchiolare ed un secondo tipo, che comprende la CCAM tipo IV, ha epitelio acinare-alveolare. È possibile che questi due sottotipi si sviluppino in momenti differenti, il primo nello stadio pseudoghiandolare ed il secondo nello stadio sacculare (10). CCAM, sequestro ed atresia bronchiale sono descritti in associazione, così come sono state evidenziate nello stesso feto CCAM, enfisema lobare, atresia bronchiale e sequestro polmonare che, quindi, possono avere la medesima origine embriologica. Secondo Riedlinger et al. 2006 (11) l'atresia bronchiale e la CCAM quasi sempre coesistono riconoscendo una comune eziopatogenesi. Harmath et al. 2007 (12) hanno esaminato retrospettivamente 16 gravidanze interrotte nel secondo trimestre con sospetto prenatale di CCAM, rilevando che l'esame anatomopatologico postnatale ha confermato il sospetto diagnostico in sei casi. Il sospetto diagnostico prenatale di CCAM va, quindi, confermato dall'esame anatomopatologico sul pezzo asportato.

Classificazione

Sono stati compiuti numerosi tentativi di classificazione delle lesioni polmonari e della CCAM, nessuna delle quali ampiamente condivisa (Tabella 2).

La classificazione di Stocker (13) del 1977 si basa su dati patologici postoperatori o patologici *post-mortem* ed è stata applicata alla diagnosi prenatale nonostante le differenze pre e postnatali. Nel 2001 è

TABELLA 2 - SONO STATE PROPOSTE NUMEROSE CLASSIFICAZIONI DELLE LESIONI POLMONARI FETALI IPERECOGENE AL FINE DI INDIVIDUARE LA PROGnosi GIÀ IN EPOCA PRENATALE. LA NON CONOSCENZA DELL'EZIOPATOGENESI DELLA CCAM, E LA DIFFICOLTÀ DI APPLICARE ALL'EPOCA PRENATALE CLASSIFICAZIONI VALIDATE NEL NEONATO FANNO SÌ CHE LE CLASSIFICAZIONI NON SIANO ACCETTATE DA TUTTI GLI AUTORI, ECCETTO QUELLA ECOGRAFICA CHE DISTINGUE, SULLA BASE DELLE DIMENSIONI DELLE CISTI, TRE TIPI.

<p>Stocker et al. 1977 (13)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TIPO I: lesioni con cisti irregolari di dimensioni \geq di 2 cm in diametro, causa frequente di compressione mediastinica; le cisti sono rivestite da epitelio cuboidale o colonnare ciliato pseudostratificato; in un terzo dei casi sono presenti cellule che producono muco. Nel 10% dei casi è presente cartilagine nella parete e strutture alveolari relativamente normali negli spazi adiacenti o interposti tra le cisti; - TIPO II: la lesione contiene multiple cisti di dimensioni < 1 cm, con aspetto istologico tipo bronchioli terminali dilatati rivestiti da epitelio colonnare e cuboidale. Tra le cisti evidenza di strutture similalveolari immerse in un parenchima relativamente normale. Il muco e la cartilagine sono assenti e di rado sono evidenti fibre muscolari striate. La prognosi non è favorevole poiché vi è significativa associazione con anomalie; - TIPO III: lesioni cistiche (dimensioni 2-5 mm) non macroscopicamente visibili con aspetto di massa solida che occupa un intero lobo o lobi con spostamento del mediastino. È composta da masse di struttura canalicolare, bronchiosimili strettamente affiancate, separate da masse di strutture alveolosimili rivestite da epitelio ciliato cuboidale non ciliato. La prognosi è sfavorevole.
<p>Adzick et al. 1985 (14)</p> <ul style="list-style-type: none"> - forma con macrocisti (una o più cisti) che presenta prognosi favorevole; - forma con microcisti con aspetto uniformemente ecogeno all'esame ecografico per l'elevato numero di interfacce acustiche fluido-tessuto; spesso si associa ad idrope; appare come massa iperecogena.
<p>Stocker et al. 2001 (15)</p> <p>Distinguono cinque tipi sulla base dell'origine della malformazione; ogni lesione è distinta da 0 a 4 indicando la progressione in direzione distale lungo lo sviluppo della via aerea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tracheale - bronchiale - bronchiolare - dotti bronchiolo/alveolari - alveolare/distale acinare
<p>Achiron et al. 2004 (16)</p> <p>distinguono cinque lesioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - agenesia del polmone - polmone normale con vascolarizzazione anomala - polmone anomalo con vascolarizzazione anomala - polmone anomalo con normale vascolarizzazione - miscellanea: atresia con polmoni entrambi iperecogeni, sindrome della notocorda divisa o displasia broncopolmonare con associate cisti neuroenteriche
<p>Aspetto ecografico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tipo I: 1 o più cisti di dimensioni >2 cm a contenuto transonico ed orletto di tessuto iperecogeno - tipo II: numerose cisti di dimensione < 2 cm a contenuto transonico - tipo III: il parenchima appare iperecogeno con possibile aumento di dimensioni di uno od entrambi polmoni

stata modificata dallo stesso Stocker (15) ed adesso è riferita alle malformazioni congenite delle vie aeree polmonari e comprende differenti tipi di lesioni sulla base del sito di origine della malformazione (trachea, bronco, bronchiolo, dotto alveolare o acinare distale) e precisamente:

- il tipo 0 origina dalle strutture tacheobronchiali; è incompatibile con la vita;
- il tipo I presenta macrocisti con una o più cisti

delle dimensioni superiori a 2 cm, di rado associate ad altre malformazioni; ha prognosi migliore e si rileva nel 65% dei casi;

- il tipo II presenta cisti di piccole dimensioni (<2 cm); è il tipo più frequentemente associato ad altre anomalie [3-12% dei casi secondo Coleman al 2002 (15a), ma molto più alta in altri studi] e si rileva nel 25% dei casi;
- il tipo III appare come massa voluminosa ad

aspetto solido con molteplici membrane bronchiali ed istologia similbronchiolare senza cartilagine; è delimitato da epitelio cuboidale; la prognosi non è favorevole poiché si associa ad idrope ed ipoplasia polmonare;

- il tipo IV presenta una cisti grande delimitata da cellule cuboidali di tipo prevalentemente alveolare

Ecograficamente i tipi I e II hanno aspetto cistico; il tipo III solido.

Questa nuova classificazione è ancora meno applicabile alla diagnosi prenatale, soprattutto perché non tutti i tipi sono cistici o adenomatoidi ed il rilievo patologico, soprattutto l'istologia, non può sempre essere correlato al quadro ecografico prenatale (7).

La classificazione di Achiron del 2004 (16) sulle lesioni polmonari ecogene distingue le singole componenti polmonari coinvolte prendendo in considerazione parenchima, supporto arterioso e drenaggio venoso sulla base di dati ecografici e Dopplerflussimetrici piuttosto che patologici. La classificazione coinvolge cinque lesioni di cui una definita displasia, secondo Sebire (2004) (17) inappropriatamente poiché il termine stesso è utilizzato per identificare la "displasia polmonare", già in uso nella definizione di patologie congenite polmonari che non sono malformazioni, ma rappresentano un anomalo sviluppo del polmone in assenza di masse polmonari. Il tipo I è definito agenesia polmonare e il quinto "miscelanea" comprende categorie patologiche con origine embriologica disparata.

Adzick et al. 1985 (14), sulla base della classificazione di Stocker et al. del 1977 (13), valutando le caratteristiche anatomiche e l'aspetto ecografico, distinguono in epoca prenatale la forma con macrocisti che presenta prognosi favorevole e la forma con microcisti con aspetto uniformemente ecogeno per l'elevato numero di interfacce acustiche fluido-tessuto e che spesso si associa ad idrope.

Dai dati presentati appare evidente che non vi è accordo in letteratura sulla classificazione delle CCAM. L'identificazione di *marker* immunoistochimici e gli studi di biologia molecolare potranno nel futuro fornire utili elementi di classificazione. Si studia comunque con attenzione la storia naturale di queste lesioni con *follow-up* di lunga durata, ma un limite in molti studi è la mancanza della conferma anatomopatologica postnatale delle lesioni identificate in epoca prenatale.

Imaging del polmone

All'esame ecografico il polmone fetale appare omogeneo e lievemente più ecogeno del fegato e l'ecogenicità polmonare aumenta con il progredire del-

la gravidanza (18). Alla scansione quattro camere il cuore occupa il 25-30% del piano toracico ed è posto nel quadrante toracico anteriore, appena alla sinistra della linea mediana. L'asse cardiaco è identificato relativamente al setto interventricolare che forma un angolo di 45 gradi con la linea mediana. Il volume polmonare aumenta con il progredire della gravidanza e può essere misurato delineando il perimetro o mediante acquisizione volumetrica con ecografia 3 e 4 D. Dovrebbe essere calcolato nei feti con anomalie polmonari per stimare il volume residuo polmonare, il quale sembra correlarsi con la prognosi neonatale. Il color Doppler studia la vascolarizzazione polmonare (parenchima e vasi di nutrimento, vasi anomali).

La RM mostra la trachea, i bronchi ed i polmoni con segnali di alta intensità in T2 a confronto con la parete muscolare toracica. Al maturare del polmone con l'aumentare della produzione alveolare di liquido, aumenta l'intensità del segnale a confronto con il parenchima epatico (19-22).

Diagnosi prenatale

All'esame ecografico bidimensionale la CCAM può apparire come lesione iperecogena, cistica o con aspetto solido/cistico, solitamente a margini netti e ben delimitata (Figure 1 e 2). È possibile delineare il parenchima sano da quello affetto ed il primo presenta la tipica vascolarizzazione del polmone normale. L'ecografia 3D *multislices* ha il vantaggio di rappresentare contemporaneamente nei tre piani la lesione dando una chiara rappresentazione dell'estensione e dei rapporti con gli organi circostanti e nelle forme unilaterali pone il confronto con il polmone controlaterale (Figura 3). La lesione polmonare è visibile dal secondo trimestre di gravidanza, il 60% ha aspetto macrocistico ed il 40% microcistico, ma si può manifestare come un'unica ampia formazione cistica. È stato stimato che la maggiore crescita si verifichi tra 20 e 26 settimane con *plateau* tra 26 e 28 settimane. Nelle forme di maggiori dimensioni possono essere presenti appiattimento od inversione del diaframma, dislocazione del mediastino ed effetto massa sul parenchima polmonare. È descritta la regressione ecografica in utero della lesione polmonare sino al 25% circa dei casi.

L'idrotorace, se presente, è di lieve entità. L'idrope (da compressione cardiaca e cavale/ ostruzione cavale, iperafflusso attraverso il sequestro polmonare) è rara essendo rilevata in meno del 10% dei casi, si associa a lesioni polmonari di maggiori dimensioni o bilaterali ed indica lo scompenso cardiaco. Se l'idrope non è presente al momento della diagnosi di rado

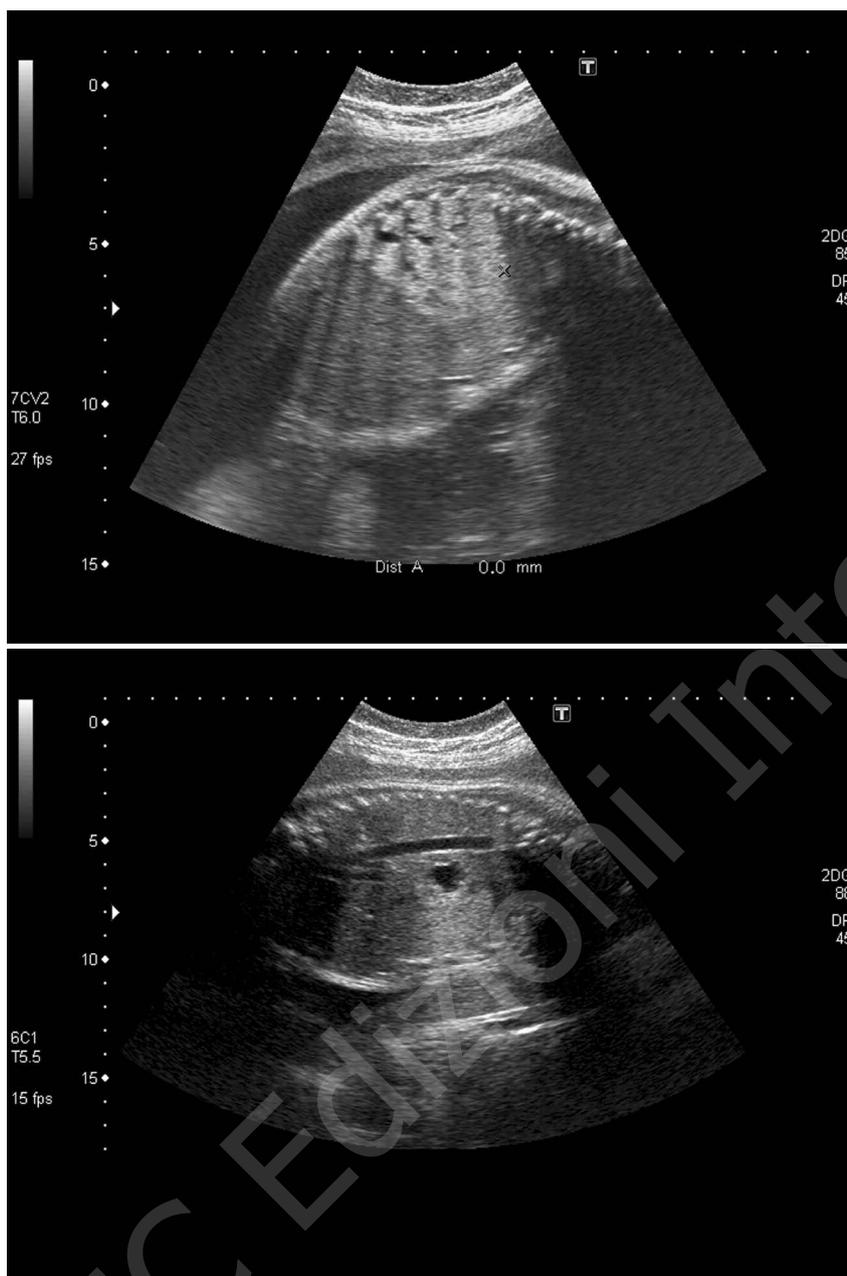


Figure 1 e 2 - CCAM con ecostruttura mista ecogena, a margini netti e con aree anecogene.

si sviluppa in epoca successiva. Il rapporto tra volume polmonare diviso dalla circonferenza cefalica normalizzata per l'età gestazionale è in grado di predire la possibile progressione verso l'idrope, sebbene non elimini la necessità del *follow-up*. L'idrope impone un adeguato *management* dipendentemente dall'epoca in cui si manifesta, poiché nei casi non trattati la prognosi è sfavorevole e solo eccezionalmente ne è stata riportata la regressione.

Nell'esperienza di Colombani et al. (23) nello *shift* del mediastino in presenza di emitorace ingran-

dito controlateralmente allo *shift*, che è la situazione più frequente, l'eziologia più probabile è la CCAM o l'ernia diaframmatica se la massa è eterogenea. La CCAM microcistica, talvolta associata a sequestro polmonare, è l'eziologia più frequente se la massa è omogenea. Se l'emitorace ipsilaterale allo *shift* mediastinico è di ridotte dimensioni, condizione poco frequente, e l'emitorace controlaterale è omogeneamente isoecogeno, può essere sospettata l'aplasia-agenesia-ipoplasia polmonare.

Alla RM la CCAM ha segnale di accresciuta in-

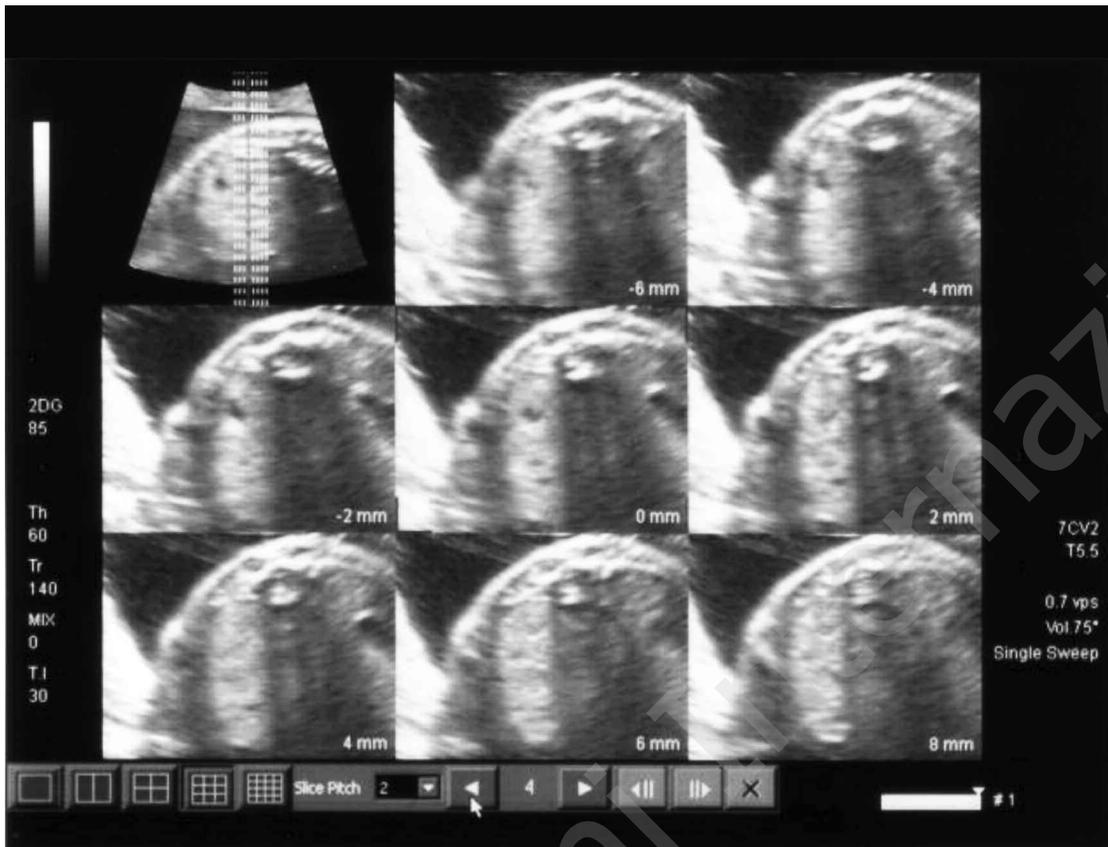


Fig. 3 - L'ecografia 3D multislices permette lo studio dettagliato ed accurato della lesione nei tre piani della lesione e la valutazione delle struttura circostanti.

tensità in T2 (19-21). Le cisti di dimensioni discrete possono essere evidenziate. In assenza dell'identificazione del vaso proveniente dall'aorta, che suggerisce la diagnosi di sequestro, la diagnosi differenziale tra CCAM e sequestro non è possibile. A termine di gravidanza la CCAM può non essere evidenziabile all'ecografia poiché mal distinta dal parenchima polmonare sano, ma può essere evidenziata alla RM.

Di recente Liu et al. (22) hanno rivisto il valore della RM nella diagnosi delle lesioni cistiche polmonari in 34 risonanze effettuate in 20 feti dalla 20a alla 35a settimana. Il sequestro broncopulmonare è apparso nel secondo trimestre come massa ben definita iperintensa in otto casi e lobulata e disomogenea in tre casi (BPS mista con CCAM), l'arteria di nutrimento è stata evidenziata in tutti ed undici i casi alla RM iniziale e la regressione della massa si è verificata in 7. Alla regressione della massa nel terzo trimestre, l'intensità di segnale si è ridotta divenendo disomogenea con margini lobulati. Complessivamente sia nel sequestro che nella CCAM quanto maggiore è la dimensione della lesione iniziale tanto meno probabile è la regressione della stessa.

Alla diretta del torace postnatale sono evidenziate aree cistiche con livelli aria-fluido o componenti solide. Si distingue dall'ernia diaframmatica dal normale profilo diaframmatico e dall'assenza di organi addominali in torace. La RM e la TC sono in grado di definire le caratteristiche anatomiche della lesione neonatale, permettono la diagnosi differenziale e suggeriscono la tattica chirurgica (Figure 4 e 5).

Anomalie associate

La CCAM è isolata, ma di rado può essere associata ad anomalie renali (agenesia, displasia), intestinali (atresia), cardiache e scheletriche (scoliosi, *pectus excavatus*, *genu varu*). L'associazione con anomalie cromosomiche è dell'1,6%. Descritta associazione con trisomia 18 (1 caso su 48) (23a); con parziale del 18p associata a dupl 18q (24); con trisomia 13 (25,26); con trisomia 1q parziale e monosomia X (feto con CCAM complicata da idrope) (27); con sindrome *prune belly* (28); con sindrome di Fraser (29). Nel tipo II riportata associazione con altre ano-

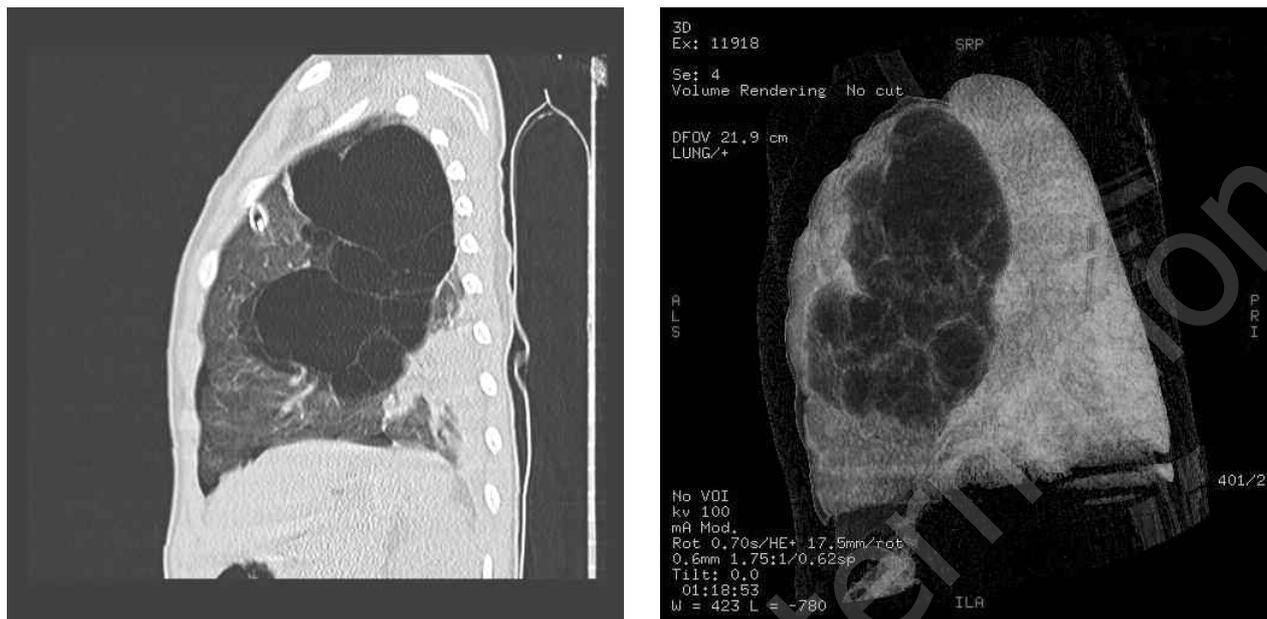


Figure 4 e 5 - TC preoperatoria in bambino di 3 anni affetto da CCAM monolaterale asintomatica.

malie polmonari. Descritta in un neonato di 4 mesi associazione tra CCAM tipo 4 e aneurisma della vena di Galeno (30). Annam et al. (31) riportano la morte endouterina di un feto alla 16a settimana con CCAM bilaterale tipo III con ponte nasale collassato, orecchi a basso impianto, assenza di capezzoli ed areole, stenosi tracheale, idrope e cuore piccolo.

Complessivamente l'associazione con anomalie strutturali è rara ed è occasionale l'associazione con quadri sindromici.

Storia naturale della CCAM

È ampiamente descritta la regressione della CCAM in utero sino ad un quarto dei casi (15% regressione reale nelle stime più recenti), in parte per reale scomparsa della lesione, in parte per mancata visualizzazione della lesione all'ecografia, ma evidenza alla RM (Figura 6) (32-34). La riduzione delle dimensioni della CCAM è descritta sia nella vita pre che postnatale (in quest'ultimo caso solitamente entro i tre anni di vita). In alcuni casi è ipotizzabile che la regressione in utero sia dovuta alla torsione del peduncolo vascolare di nutrimento della lesione, in altri a riassorbimento di tappo mucoso occludente la via aerea.

Il *follow-up* in utero è indicato per valutare le modifiche nelle dimensioni, il polmone residuo di parenchima sano intorno alla lesione, il rapporto tra CCAM/ polmone *in toto*, la comparsa di complica-

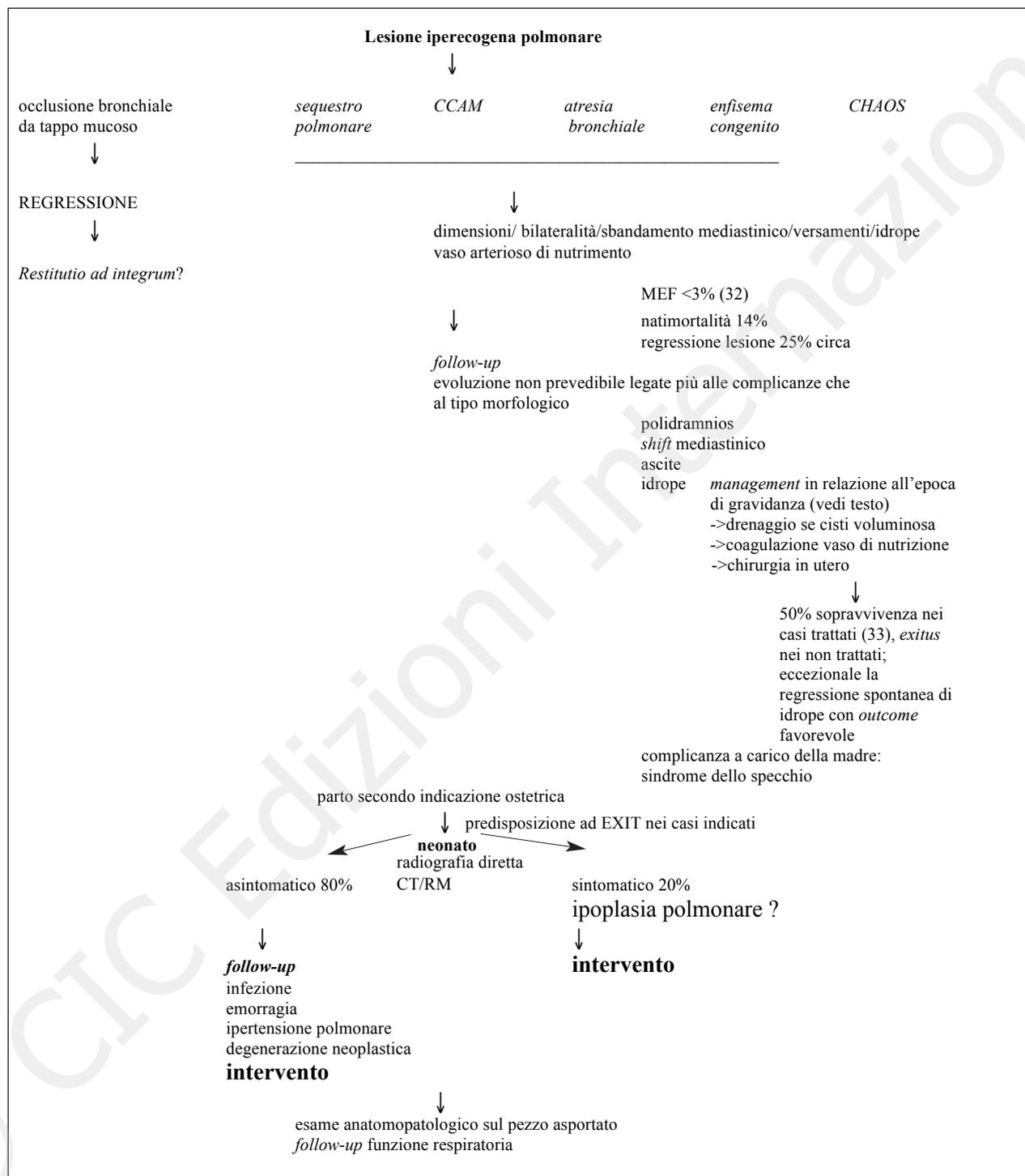
ze (idrotorace, idrope) ed il benessere fetale. Nel feto idropico, dipendentemente dall'epoca di gravidanza, è indicato un *management* attivo, cioè, l'interruzione della gravidanza o la chirurgia in utero (in relazione all'epoca di gestazione), poiché altrimenti la mortalità è molto elevata. In caso di chirurgia in utero la sopravvivenza riportata dai pochi Centri al mondo che la praticano è del 50%. Solo eccezionalmente vi è la regressione spontanea dell'idrope con *outcome* favorevole.

Nelle forme bilaterali può essere presente idrope e la prognosi è sfavorevole. Il polidramnios è dovuto a compressione esofagea e può essere causa di parto pretermine. Lo scompenso cardiaco si associa ad idrope.

In assenza di complicanze è indicato il parto a termine e la via del parto (vaginale o taglio cesareo) è decisa secondo indicazione ostetrica. È indispensabile anticipare le possibili complicanze alla nascita a carico delle vie respiratorie e l'EXIT (*ex utero intrapartum treatment procedure*) in alcuni casi si è rilevata utile. È opportuno che i casi vengano centralizzati.

Alla nascita la CCAM è asintomatica nell'80% circa dei casi e sintomatica nei restanti; in quest'ultimo caso si impone il trattamento chirurgico. Poiché la lesione è per lo più isolata e monolaterale, l'ipoplasia polmonare con successiva insufficienza respiratoria neonatale nelle forme monolaterali associate a sbandamento del mediastino rappresenta la complicanza più temibile, ma è rara (35).

Fig. 6 - Le lesioni iperecogene del polmone fetale comprendono un gruppo eterogeneo di lesioni anatomopatologiche. Esistono forme miste con enfisema, sequestro e CCAM, motivo per cui l'esame anatomopatologico sul pezzo asportato è dirimente. Nel grafico è indicato il percorso diagnostico ed il *management* delle lesioni iperecogene polmonari. La CHAOS è facilmente distinguibile all'esame ecografico dalle altre lesioni iperecogene.



Negli ultimi anni è aumentata la consistenza di casistiche di CCAM diagnosticate in utero e sottoposte a *follow-up* in età pediatrica; in un certo numero di casi regrediti o non sottoposti a resezione chirurgica non è comunque disponibile l'esame istologico della lesione. Secondo Liu et al. (22) la lesione di minori dimensioni (rapporto volume della lesione/volume polmone omolaterale <60%) può regredire completamente.

Nella vita postnatale la CCAM asintomatica va sottoposta a *follow-up* per la possibile insorgenza di complicanze quali infezioni, emorragie e degenerazione neoplastica, rischi complessivamente rari. Non vi è unanimità sul *timing* dell'intervento, che molti Autori effettuano intorno ai 3 anni di vita, poiché dopo tale epoca non è riportata regressione della CAAM. Durante il *follow-up* non è raro che l'intervento si renda necessario per la comparsa di complicanze. Nelle figure 4 e 5 vi è il tipico aspetto alla TC della CAAM in un bambino di 3 anni d'età.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale si pone nell'ambito delle lesioni polmonari iperecogene (Figura 6) e non sempre vi è corrispondenza tra lesione anatomica ed *imaging* prenatale.

Il sequestro polmonare rappresenta sino al 23% delle masse polmonari prenatali (dati riferiti alla forma extralobare che è quella diagnosticata in utero), costituito da una massa di tessuto polmonare (lobo sovranumerario) a sede intralobare (75-85%) od extralobare (15-25%) originatasi dall'albero tracheobronchiale. Quella intralobare è rivestita dalla pleura del polmone; quella extralobare ha un proprio rivestimento distinto dalla pleura, è separata dal normale albero bronchiale, è irrorata da un vaso del circolo sistemico o dall'aorta ed è indistinguibile dalla CCAM tipo II. La forma extralobare (ELS) è associata sino al 60% dei casi a malformazioni e quella intralobare sino al 14% (fistola tracheoesofagea, esofago doppio o con diverticolo, anomalie del cuore, ernia diaframmatica, anomalie del torace, polidattilia). Il vaso arterioso quasi sempre origina dall'aorta discendente.

Il drenaggio venoso avviene tramite l'*azygos* o la vena cava inferiore e le vene polmonari nel 25% dei casi. Il 90% delle ELS ha sede a sinistra, localizzato nell'85-90% dei casi tra diaframma e polmone alla base dell'emitorace sinistro, più di rado in sede sottodiaframmatica soprarenale. In quest'ultima evenienza la prognosi è favorevole, non si associa a idrope e spesso è asintomatica. Comprende quasi tutti i casi diagnosticati in utero. Elemento determi-

nante ai fini della diagnosi differenziale è l'evidenza della vascolarizzazione a partire da un vaso sistemico, motivo per cui sono utili il color-Doppler o la RM.

L'atresia bronchiale è una rara lesione secondaria all'obliterazione di un bronco segmentale o subsegmentale o lobare. In epoca prenatale il polmone distalmente all'atresia è ripieno di muco, ecograficamente ecogeno ed indistinguibile da altre masse congenite del polmone. Alla RM appare come massa focale con segnale omogeneo in intensità in T2. Dopo la nascita il liquido fetale è sostituito da aria. Particolare attenzione va posta all'atresia bronchiale distale, la cui prognosi è sfavorevole, sebbene il feto non sempre sviluppi l'idrope, poiché è difficile da trattare e spesso associata ad ipoplasia del polmone controlaterale. La diagnosi è posta quando un polmone persistentemente iperecogeno si associa ad una piccola cisti ipoecogena in corrispondenza della porzione prossimale dilatata del bronco (7).

Le cisti broncogene sono uniche o multiple, di solito uniloculate, localizzate per lo più nel contesto della carena.

Nell'ernia diaframmatica sono evidenti la bolla gastrica e le anse con peristalsi in torace, polmoni a sede toracica, ma compressi (di difficile identificazione).

Sia la CCAM bilaterale che la CHAOS presentano polmoni di dimensioni aumentate ed omogenei all'esame ecografico. L'ingrandimento simmetrico dei polmoni, l'eversione e la distensione del diaframma, la trachea ed i bronchi ripieni di liquido confermano la diagnosi di CHAOS.

Il teratoma a sede pleurica è una lesione molto rara, così come altri tumori a sede polmonare.

L'insufflazione congenita lobare o enfisema lobare congenito (si dovrebbe preferire la definizione di sovrainsufflazione lobare congenita e non enfisema lobare congenito poiché gli alveoli si espandono, ma rimangono intatti) è caratterizzata dall'espansione progressiva di un lobo per lo più con compressione del restante parenchima ipsilaterale. Può essere conseguente a compressione estrinseca (cisti broncogena, arteria polmonare di grosso calibro od intrinseca da deficit della cartilagine). L'interessamento è prevalente a carico del lobo polmonare superiore, del lobo medio destro e del lobo superiore destro in ordine di frequenza; raro in entrambi i lobi inferiori (1%). In epoca neonatale può essere causa di *distress* respiratorio. Può apparire come massa ecogena all'ecografia polmonare. Alla RM la massa ha segnale di intensità elevata in T2. La diagnosi differenziale si pone con pneumotorace e cisti polmonare. Con il tempo il fluido può essere assorbito dai linfatici e dal sistema capillare.

Prognosi e management

Le forme unilaterali isolate rappresentano l'80% circa dei casi diagnosticati in epoca prenatali e hanno nella grande maggioranza dei casi prognosi favorevole (Figura 6). La prognosi è sfavorevole se bilaterale (rara), se di grandi dimensioni (*grande se occupa più dei due terzi dell'emitorece, media se occupa da un terzo a due terzi dell'emitorece, piccola se occupa meno di un terzo dell'emitorece*), se presenti sbandamento del mediastino, ipoplasia polmonare (rara), idrope (10% circa), scompenso cardiaco o anomalie associate ad altra sede (rare e prevalentemente nel tipo II). Non è rilevante la sede della lesione, il lobo coinvolto o le dimensioni delle cisti. Alcuni studi indicano prognosi peggiore se la diagnosi è posta prima della 26a settimana. Complessivamente la prognosi è favorevole, eccetto nei casi con idrope.

Lo studio di Curran et al. (36) segnala l'efficacia della somministrazione prepartale di desametasone in pazienti con CCAM prevalentemente microcistica. Lo studio pilota comunque si basa su 16 casi e necessita di ulteriori conferme.

Il 90% delle lesioni è reseccabile alla nascita con sopravvivenza del 70-85%, il 100% se si escludono i casi con idrope.

Mancano ampi ed estesi *follow-up* a lungo termine in età pediatrica o nell'adulto nei casi non trattati. Sono descritte manifestazioni acute con dolore toracico, sintomi respiratori, ipertensione polmonare neonatale (rara e in CCAM tipo III bilaterale) e rara degenerazione maligna. Il *timing* postnatale dell'intervento chirurgico è incerto (37,38) e, poiché la regressione della lesione è descritta sino al terzo anno di vita, negli asintomatici l'intervento andrebbe effettuato dopo questa data (39). Non di rado, comunque, i casi asintomatici alla nascita, possono necessitare dell'intervento chirurgico per successive complicanze, quali infezioni, spesso recidivanti.

D'Agostino et al. (40) descrivono un neonato di 22 mesi con CCAM congenita e rhabdomyosarcoma embrionale; altro caso di rhabdomyosarcoma in un neonato con CCAM congenita a 13 mesi di età; di rado carcinomi bronchioalveolari in bambini con CCAM (41,41a). Si raccomanda il *follow-up* di lunga durata nei pazienti sottoposti ad intervento di CCAM (40). Di recente Oliveira et al. (2011) (42) dallo studio di 10 bambini con età media di 24 settimane affetti da tumefazione polmonare (in nessun caso diagnosticato in epoca prenatale) hanno rilevato che non è distinguibile in sede preoperatoria la CCAM prevalentemente di tipo cistico dal blastoma pleuropolmonare, ma deve essere elevato il sospetto se la lesione cistica diagnosticata oltre la prima in-

fanzia si associ a perdita di peso. Secondo Weng et al. (43) allo studio immunohistochimico delle cellule polmonari della CCAM vi è tipicamente iperespressione di HOXB5, ciclina D1 e PCNA e l'iperespressione si può correlare alla differenziazione aberrante e contribuire alla sovracrescita cellulare. Recentemente rilevate nella CCAM iperplasia di cellule glomerulari atipiche quale possibile lesione preneoplastica dell'adenocarcinoma dell'infanzia.

Cavoretto et al. (32) hanno effettuato una revisione della letteratura su 645 CCAM (di cui 152 presentati dagli Autori) senza idrope diagnosticate in epoca prenatale con gravidanze portate a termine. Vi è stata la morte endouterina o neonatale in 18 pari al 2,8% e 627 (97,2%) sono nati vivi. Dai dati cumulativi la risoluzione prenatale della CCAM si è avuta nel 29,6% dei feti e il 62,7% è stato sottoposto a chirurgia neonatale. In 6 feti con cisti di maggiori dimensioni, causa di sbandamento mediastinico maggiore, è stato applicato *shunt* toracoamniotico a 22-27 settimane e tutti i neonati sono sopravvissuti dopo il parto a 36-39 settimane; in 5 neonati è stata effettuata la lobectomia ed uno è stato trattato conservativamente con persistenza della lesione, ma di minore severità, al *follow-up* a tre anni. Dalla revisione della letteratura sono descritti altri 18 feti con cisti maggiori a cui è stato applicato lo *shunt*; in cinque è stata effettuata la toracentesi con rapido successivo riformarsi del versamento. Tutti, eccetto tre deceduti per ipoplasia polmonare, sono nati vivi. La revisione della letteratura - secondo gli Autori - identifica pochi casi di CCAM con idrope nella maggioranza deceduti in utero od in epoca neonatale. Su 45 feti con idrope, seguiti con *follow-up* di attesa, tutti sono deceduti in utero, eccetto uno, prima o dopo il parto a 25-36 settimane. Su 50 feti con CCAM ed idrope trattati con applicazione di *shunt* o toracentesi 17 (34%) sono andati incontro a morte endouterina o neonatale e 33 (66%) sono sopravvissuti. Ventidue con lesione microcistica o mista sono stati sottoposti a chirurgia prenatale con isterotomia e lobectomia ed 11 (50%) bambini sono sopravvissuti.

Riassumendo, gli Autori rilevano che le macrocisti e le forme miste di solito persistono durante la gravidanza e necessitano di toracotomia e lobectomia postnatale, i casi con cisti di maggiori dimensioni possono essere trattati con successo mediante l'applicazione di *shunt* toracoamniotico; nelle CCAM con microcisti la sopravvivenza supera il 95% senza intervento in utero con apparente risoluzione prenatale nella metà dei casi delle lesioni iperrecogene di solito intorno a 32 settimane. Nel 60% circa delle apparenti regressioni prenatali, l'*imaging* postnatale è negativo ed è possibile che si tratti in realtà di ostruzione transitoria dell'albero bronchiale con ritenzione di muco fluido distalmente all'occlu-

sione. Al contrario più del 95% delle persistenze di lesioni iperecogene prenatali è confermato al controllo postnatale e la chirurgia è eseguita nel 75% dei casi di persistenza postnatale. Nelle CCAM con idropi la terapia di attesa si associa all'*exitus* prima od alla nascita. Nelle forme con malattia macrocistica lo *shunt* toracoamniotico si può associare a sopravvivenza dei due terzi dei trattati. Nelle forme con malattia microcistica, la chirurgia in utero potrebbe migliorare la sopravvivenza, ma la terapia ha elevati rischi anche per la salute della madre, è costosa e non facilmente disponibile. Il ruolo di altre terapie quale la lasercoagulazione mediante ultrasuoni non è ben definito.

Il *management* prenatale si basa essenzialmente su un accurato studio morfologico del feto per escludere la rara associazione con altre anomalie, ma soprattutto sul *follow-up* per cogliere la comparsa di versamenti/idrope, cioè, segni di scompenso in utero che necessitano di anticipare il parto. Vanno valutati l'eventuale regressione, la compressione del parenchima polmonare residuo, il rapporto tra CCAM e polmone controlaterale e segni di sbandamento del mediastino.

Se l'idrope si manifesta <32 settimane con lesioni macrocistiche è indicata l'aspirazione delle cisti, per ridurre la pressione endotoracica, correggere la deviazione del mediastino e favorire la regressione dell'idrope sebbene non sempre siano riportati benefici a lungo termine; in alternativa è possibile il posizionamento di *shunt* cistoamniotico. Se l'epoca di gravidanza è <32 settimane e l'aspetto microcistico, le cisti non possono essere drenate e potrebbe essere tentata la chirurgia *in utero* con resezione della massa a cielo aperto. Nell'*idrope* <24 settimane potrebbe essere indicata l'interruzione della gravidanza poiché la prognosi è sfavorevole.

Il parto, ove si prevede la necessità di terapia intensiva neonatale, può avvenire a termine nei Centri di riferimento soprattutto nelle forme più estese e complicate e la centralizzazione dei casi potrebbe migliorare la qualità della prestazione medica.

La necessità della chirurgia neonatale va valutata negli asintomatici caso per caso sulla base degli esami postnatali piuttosto che prenatali, mentre è sempre indicata nei casi sintomatici. La TC mostra le lesioni non visibili alla radiografia diretta ed è indispensabile nella programmazione della strategia operatoria. Va condotta dal basso in alto per evidenziare vasi che originano dall'aorta discendente. Se presente un meccanismo a valvola con iperinsufflazione della cisti con compressione del polmone controlaterale, è indicata l'aspirazione della cisti, la stabilizzazione del neonato ed il successivo intervento chirurgico. In alcuni casi è utile il ricorso ad EXIT. Rimandando ai testi di chirurgia pediatrica, è possibile rilevare che è indicata la resezione (solitamen-

te lobectomia oppure resezione) o più di rado l'embozzazione secondo scelte ed esperienze del Centro di riferimento. La tecnica endoscopica negli ultimi anni ha ridotto le complicanze chirurgiche e la mortalità.

Nei casi asintomatici il *follow-up* è indispensabile per il rischio di infezioni, pneumotorace, intrappolamento dell'aria, insorgenza di neoplasie. Va ricordato che nessun segno clinico, né radiologico permette di differenziare la CCAM benigna ben differenziata dal blastoma pleuropolmonare che hanno, rispettivamente, frequenza di 1:12.000 e 1:250.000 nello studio di Nasr et al. (44).

La funzione respiratoria a distanza di anni dalla resezione polmonare effettuata nell'infanzia per CCAM sembra buona nella quasi totalità dei casi (45) e la crescita compensatoria avviene mediante un processo di divisione cellulare stimolata dallo *stretch* delle zone di parenchima circostanti la lobectomia.

È fondamentale, infine, la consulenza prenatale e postnatale e/o prechirurgica con la coppia per spiegare la storia naturale della patologia, le attuali incertezze sulla prognosi in casi specifici, il *timing* dell'intervento, le possibili complicanze e tempi e modalità del *follow-up* (Tabella 3). Il contributo dello psicologo è rilevante.

Nella Tabella 4 è riportata la nostra esperienza sulla CCAM; si tratta di quattro casi, di cui tre unilaterali ed uno bilaterale, quest'ultimo giunto in consulenza alla 27a settimana e perduto al *follow-up*. In tutti i casi l'ecostruttura è iperecogena complessa con aree cistiche di dimensioni <1cm; in nessun caso vi è stata idrope. Il parto è avvenuto a termine o presso il termine. La lesione è stata confermata all'e-

TABELLA 3 - LA CONSULENZA ALLA COPPIA CON FETO AFFETTO DA LESIONE POLMONARE IPERECOGENA COMPATIBILE CON LA DIAGNOSI DI CCAM È IMPORTANTE E SEMPRE PLURIDISCIPLINARE. I CONTENUTI SONO AMPI E VANNO DISCUSSI GLI ASPETTI RILEVANTI DELLA PATOLOGIA.

- embriologia della lesione
- storia naturale
- modalità e timing del follow-up intrauterino
- modalità e sede del parto
- possibili complicanze al parto e previsione delle stesse
- management postpartale: sintomatici ed asintomatici
- modalità del follow-up postnatale
- indicazioni e timing dell'intervento: management sulla base dei dati della letteratura e dell'esperienza del Centro
- modalità follow-up post-intervento e qualità della funzione respiratoria
- prognosi sulla base dei dati della letteratura e del proprio Centro

TABELLA 4 - LA TABELLA RIPORTA I CASI DI CCAM DIAGNOSTICATI PRESSO LA I UOC DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA DELL'OSPEDALE SANTO BAMBINO DI CATANIA IN EPOCA PRENATALE ALL'ESAME ECOGRAFICO E SEGUITI AL *FOLLOW-UP*, ECCETTO UN FETO CON CCAM BILATERALE VALUTATO IN CONSULENZA ALLA 27A SETTIMANA E PERDUTO AL *FOLLOW-UP*. L'ECOSTRUTTURA ERA DI LESIONE MISTA CON AREE ANECOGENE DI DIMENSIONI INFERIORE AL CM. IN NESSUN CASO ERA PRESENTE SPOSTAMENTO DEL MEDIASTINO. LE GRAVIDE HANNO PARTORITO A TERMINE O PRESSO IL TERMINE NEONATI IN APPARENTE BUONA SALUTE (ABS), DI NORMALE PESO, CON SEGNI MINIMI DI *DISTRESS* RESPIRATORIO. IN UN CASO POLIDRAMNIOS TRANSITORIO. UN NEONATO HA PRESENTATO INFEZIONE POLMONARE POCO DOPO LA NASCITA ED È STATO OPERATO PRESSO ALTRO CENTRO. I TRE NEONATI SONO STATI OPERATI E LA DIAGNOSI DI CCAM È STATA CONFERMATA DALL'ESAME ANATOMOPATOLOGICO.

Epoca gestazionale (settimane)	Sede lesione	Ecostruttura, dimensioni (cm)	Parto	Outcome
24	unilaterale	mista, cisti <1 cm	a termine	intervento postnatale; <i>follow-up</i> a sei anni con abs, normale funzione respiratoria
25	unilaterale polidramnios transitorio	mista, cisti <1 cm	a termine	intervento a tre mesi per complicanze infettive polmonari; <i>follow-up</i> a 9 mesi abs, normale funzione respiratoria
27	bilaterale	mista, cisti <1cm	perso al <i>follow-up</i>	
26	unilaterale	mista, cisti <1cm	parto presso il termine	intervento a tre anni; <i>follow-up</i> a 4 anni abs, normale funzione respiratoria

same postnatale e i tre casi sono stati operati. La funzione respiratoria è normale al *follow-up*.

Rischio di ricorrenza

Il rischio di ricorrenza non è aumentato; tuttavia, Klein et al. (46) descrivono familiarità per lesioni polmonari miste caratterizzate da anomalie della via aerea polmonare e sequestro broncopolmonare. In queste famiglie, secondo gli Autori, può essere indicato lo *screening* delle lesioni.

Conclusione

Nella maggior parte dei casi la prognosi della CCAM isolata è buona e la condotta in gravidanza

è l'attesa sino al parto a termine. Nei casi con idropiche e nelle forme bilaterali la prognosi è sfavorevole. Il *management* postnatale nei sintomatici (20% circa dei casi) è chirurgico; negli altri (80% circa) la consulenza prospetta i pro e i contro dell'intervento (in relazione anche al *timing*) sulla base dei dati della letteratura, comunque un discreto numero di questi neonati presenterà nel *follow-up* sintomi tali da richiedere il trattamento chirurgico. Sarebbe opportuno un registro nazionale dei casi diagnosticati in epoca prenatale per valutare su ampi numeri storia naturale ed *outcome*. La qualità dei contenuti della consulenza sin dal primo contatto è determinante per il vissuto emotivo che la coppia proietta sul nascituro, motivo per cui è indispensabile un colloquio esaustivo con lo psicologo e l'equipe che si prenderà in cura il neonato già in epoca prenatale (47).

Bibliografia

1. Moore M, Persaud TVN. The developing human clinically oriented embryology. *Pediatr Surg* 2003;12:7-37.
2. Langstong G. New concept in pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2003;12:17-37.
3. Kunisaki SM, Fauza DO, Nemes LP, et al. Bronchial atresia: the hidden pathology within a spectrum of prenatally diagnosed lung masses. *J Pediatr Surg* 2006;41:61-65.
4. Achiron R, Hegesh J, Yagel S. Fetal lung lesions: a spectrum of disease. New classification based on pathogenesis, two dimensional and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:107-114.
5. Meizner I, Rosenak D: The vanishing fetal intrathoracic mass consider an obstructing mucous plug. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;27:275-277.
6. Cass DL, Quinn TM, Yang EY, et al. Increased cell proliferation and decreased apoptosis characterize congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 1998;33:1043-1046.
7. Benachi A. Echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:729-731.
8. McGowan SE, Synder JM. Development of alveoli. In: *The lung development, aging and the environment*. Edited by Harding R, Pinkerton KE, Plopper CG, Academic Press 2004;55-73.
9. Volpe M, Chung E, Ulm JP, et al. Aberrant cell adhesion molecule expression in human bronchopulmonary sequestration and congenital cystic adenomatoid malformation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;L143-L152.
10. Morotti RA, Cangiarrella J, Gutierrez MC, et al. Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung (CCAM): evaluation of the cellular components. *Hum Pathol* 1999;30:618-625.
11. Riedlinger WF, Vargas SO, Jennings RW, et al. Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:361-383.
12. Harmath A, Csaba A, Hauzman E, et al. Congenital lung malformations in the second trimester: prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings. *J Clin Ultrasound* 2007;35:250-255.
13. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977;8:155-171.
14. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation. Prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985;20:483-488.
15. Stocker JT. The respiratory tract. In: *Pediatric Pathology* (2nd edn), Edited by Stocker JT, DeJnr LP, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2001;446-473.
- 15a. Coleman BG, Adzick NS, Crombleholme TM, et al. Fetal therapy: state of the art. *J Ultrasound Med* 2002;21:1257-1288.
16. Achiron R, Zalel Y, Lipitz S, et al. Fetal lung dysplasia: clinical outcome based on a new classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:127-133.
17. Sebire NJ. Fetal lung lesions: a new classification of fetal lung dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:590-591.
18. Pepe F, Scavone F, De Luca F. Malformazioni dell'apparato respiratorio pagg 261-302. In: *Pepe F, Scavone F, De Luca F, Diagnosi e management perinatale delle malformazioni fetali*, Verduci Ed, Roma, 2010.
19. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, et al. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. *Radiology* 1999;212:43-48.
20. Matsuoka S, Takeuchi K, Yamanaka Y, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the prenatal diagnosis of congenital thoracic abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:447-453.
21. Berrocal T, Madrid C, Novo S, et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung and mediastinum: embryology, radiology and pathology. *RSNA* 2003;24:e17.
22. Liu YP, Chen CP, Shih SL, et al. Fetal cystic lung lesions: evaluation with magnetic resonance imaging. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:592-600.
23. Colombani M, Rubesova E, Potier A, Qarello E, et al. Management of fetal mediastinal shift: a practical approach. *J Radiol* 2011;92:118-124.
- 23a. Laberge JM, Flageole H, Pugash D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:178-186.
24. Roberts DM, Sweeney E, Walkinshaw S. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung coexisting with recombinant chromosome 18. A case report. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:65-67.
25. Turan O, Hirfanoglu IM, Beken S, et al. Prenatally detected congenital cystic adenomatoid malformation and postnatally diagnosed trisomy 13: case report and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2011;53:337-341.
26. Heling K.S, Tennsted C, Chaoui R. Unusual case of a fetus with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung associated with trisomy 13. *Prenat Diagn* 2003;23:315-318.
27. Pressey TL, Wilson RD, Kasperski S, et al. Prenatal diagnosis of partial trisomy 1q and monosomy X in a fetus with congenital lung lesion and hydrops fetalis. *Am J Med Genet* 2007;143:1104-1107.
28. Armstrong R, Fryer A, Pisipati S, Jesudason E. Evaluating the association between congenital cystic adenomatoid malformation of the lung and abdominal wall laxity. *Clin Dysmorphol* 2007;16:77-80.
29. Slavotinek AM, Tift CS. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndrome. *J Med Genet* 2002;39:623-633.
30. Ozer E, Sanli A, Erbayraktar S, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation type 4 and aneurysm of the vein of Galen. A rare coincidence or possibly related association. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:268-272.
31. Annam V, Korishetty SI, Yelikar BER, et al. Bilateral congenital cystic adenomatoid malformation type III with associated findings and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* (serial online) 2010;53:331-333.
32. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaidis KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;2:769-783.
33. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions. *Prenat Diagn* 2011;31:628-636.
34. Harrison MR, Adzick NS, Jennings RW, et al. Antenatal intervention for congenital cystic adenomatoid malformation. *Lancet* 1990;336:965-967.
35. Kulas T, Duic Z, Kostic ZR, et al. Case report of congenital cystic adenomatoid malformation type III with lethal outcome. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20:145-149.
36. Curran PF, Jelin EB, Rand L, et al. Prenatal steroids for mycrocystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2010;45:145-150.
37. Kamata Knox EM, Kilby MD, Martin WL, Khan KS. In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:726-734.
38. Kamata S, Usui N, Kamiyama M, et al. Long-term outcome in patients with prenatally diagnosed cystic lung disease: spe-

- cial reference to ventilation and perfusion scan in the affected lung. *J Pediatr Surg* 2006;41:2023-2027.
39. Liao S-L, Lai S-H, Hsueh C, Wong K-S. Comparing late-onset and neonatally-diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Chang Gung Med J* 2010;33:36-43.
 40. d'Agostino S, Bonoldi E, Dante S, et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the lung arising in cystic adenomatoid malformation: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1997;32:1381-1383.
 41. Ozcan C, Celik A, Ural Z, et al. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma arising within cystic adenomatoid malformation: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2001;36:1062-1065.
 - 41a. Granata C, Gambini C, Balducci T, et al. Bronchioloalveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and a review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformations. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:62-66.
 42. Oliveira C, Himidan S, Pastor AC, et al. Discriminating preoperative features of pleuropulmonary blastomas (PPB) from congenital cystic adenomatoid malformations (CCCAM): a retrospective age-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;21:2-7.
 43. Weng T, e liu L. The role of pleiotrophin and beta-catenin in fetal lung development. *Respiratory Research* 2010;11:80:87.
 44. Nasr A, Hidiman S, Pastor AC, et al. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma? *J Pediatr Surg* 2010;45:1086-1089.
 45. Beres A, Aspirot A, Paris C, et al. A contemporary evaluation of pulmonary function in children undergoing lung resection in infancy. *J Pediatr Surg* 2011;46:829-832.
 46. Klein D, Turner CG, Dodson LJ, et al. Familial case of prenatally detected intralobar and extralobar sequestration with cystadenomatoid change. *J Pediatr Surg* 2011;46:e27-31.
 47. Aite L, Zaccara A, Trucchi A, et al. Is counselling for CCAM that difficult? Learning from parental experience. *J Prenat Med* 2011;5:65-68.
-