

*ALMA MATER STUDIORUM*

*UNIVERSITA' DI BOLOGNA*

**MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO IN  
MINIMALLY INVASIVE AND ROBOTIC PEDIATRIC SURGERY**

LA CHIRURGIA MINI-INVASIVA NELL'ERNIA DIAFRAMMATICA CONGENITA:  
ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

**Tesi di Master**

Dr. Simone D'Antonio

**Relatore**

Chiar.mo Prof. Mario Lima

ANNO ACCADEMICO 2019 - 2020

## INDICE

<b>Introduzione.....</b>	<b>pag 1</b>
<b>1. Embriologia.....</b>	<b>pag 1</b>
<b>2. Management prenatale.....</b>	<b>pag 4</b>
<b>3. Management postnatale.....</b>	<b>pag 7</b>
<b>4. Trattamento Chirurgico.....</b>	<b>pag 10</b>
<b>5. Morbidità a lungo termine e follow-up.....</b>	<b>pag 15</b>
<b>6. Materiali e metodi.....</b>	<b>pag 17</b>
<b>7. Discussione.....</b>	<b>pag 22</b>
<b>8. Conclusioni.....</b>	<b>pag 24</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>pag 26</b>

## INTRODUZIONE

L'ernia diaframmatica congenita (CDH) è una patologia caratterizzata dalla mancata o incompleta formazione del diaframma, con conseguente passaggio di visceri addominali in cavità toracica, compressione e dislocazione degli organi toracici. I visceri erniati possono essere avvolti da un sacco formato dal peritoneo o esserne privi. La sua incidenza è di circa un caso su 3000 nati vivi. Secondo la localizzazione del difetto diaframmatico si possono distinguere: l'ernia postero-laterale (ernia di Bochdalek, che rappresenta l'80% dei casi) e l'ernia retrosternale (ernia di Morgagni-Larrey, il 2% di tutte le ernie diaframmatiche congenite).

La CDH si associa a vari gradi di ipoplasia polmonare, grave ipertensione polmonare neonatale e alterazioni del sistema del surfactante.

Le ricerche sperimentali condotte negli ultimi venti anni suggeriscono che l'ernia diaframmatica congenita sia una malattia sostenuta dal mancato sviluppo polmonare associato, ma non causato da un difetto strutturale del diaframma.

L'evoluzione delle tecniche di gestione postnatale dei neonati affetti da questa patologia ha aumentato il tasso di sopravvivenza dal 50 all'80% nei Centri di terzo livello.

L'impatto a lungo termine è paragonabile a quello delle malattie croniche per quanto concerne la qualità della vita del bambino, la gestione da parte della famiglia ed i costi. Un elemento centrale nella gestione di questi pazienti è la necessità di un approccio multidisciplinare durante tre fasi: prenatale; peri-postnatale ed infantile-adolescenziale

## 1. EMBRIOLOGIA

All'inizio della vita embrionale esiste solo la primitiva ed unica cavità celomatica. In seguito compaiono tre abbozzi: il septum transversum di His (abbozzo anteriore); i pilastri di Uskow (abbozzo posteriore bilaterale) ed il mesentero dorsale (abbozzo dorso-mediale).

La morfogenesi del diaframma si compie durante due momenti distinti tra loro. In un primo momento si forma la parte anteriore, consensualmente allo sviluppo del fegato, alla discesa del cuore e sulla guida dei grossi vasi venosi diretti ad esso. In un secondo tempo si genera la parte posteriore, derivante dall'unione di grosse creste mesodermiche: i pilastri di Uskow con il mesentero dorsale. Il septum transversum va a costituire la parte più cospicua del diaframma, dando origine al centro frenico ed a buona parte delle porzioni muscolari costo-sternali. Durante il secondo mese di età gestazionale si assiste allo sviluppo nelle zone laterovertebrali di due pieghe mesodermiche, le membrane pleuro-pericardiche di Schmidt, che crescendo verticalmente verso la zona centrale si fondono, sulla linea mediana, con il setto di His. Si viene a formare una piega falciforme, ai lati della quale, il torace e l'addome comunicano ancora fra loro attraverso due aperture: i canali pleuro-peritoneali di Keith. In seguito tali orifizi sono oblitterati da due creste mesodermiche (i pilastri di Uskow), i quali danno origine alle porzioni postero-laterali del diaframma. La muscolarizzazione delle porzioni postero-laterali del diaframma si completa al 3° mese.

Tra la IX e la X settimana l'intestino medio che era erniato attraverso il dotto vitellino rientra nella cavità addominale, e se la chiusura di uno e entrambi i canali pleuro-peritoneali non si è verificata i visceri possono erniare nella cavità toracica ipsilaterale al difetto dando origine ad un'ernia postero-laterale di Bochdalek, con conseguente malrotazione dell'intestino stesso.

Se questo evento si verifica quando la membrana pleuroperitoneale è totalmente assente, si avrà un'ernia senza sacco. Se invece si ha una membrana in cui manca completamente la fase di muscolarizzazione si formerà un'ernia con sacco.

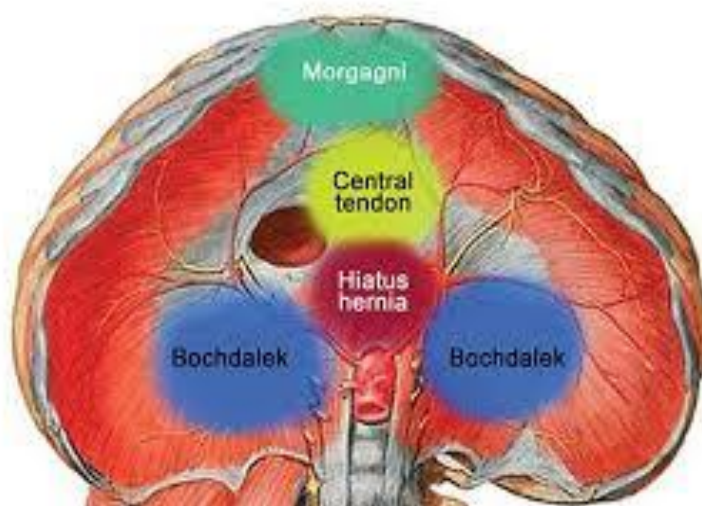
Questo evento si affianca ad un alterato sviluppo polmonare, soprattutto del polmone ipsilaterale associato ad una riduzione delle diramazioni bronchiali ed ad una severa alterazione dello sviluppo alveolare ed interstiziale.

Anche il letto vascolare polmonare presenta una riduzione delle diramazioni arteriose, un ispessimento della tonaca avventizia e della media delle arterie polmonari associata ad un'anomala muscolarizzazione delle arteriole preacinari ed acinari. Questo renderà il neonato più suscettibile allo sviluppo di ipertensione polmonare fissa ed intrattabile.

### **Classificazione**

Attualmente viene utilizzato un sistema anatomico di classificazione:

- Ernia postero-laterale o ernia di Bochdalek, è la più comune (80-90% di tutte le CDH). L'80-85% si presenta sul lato sinistro, il 15-20% a destra;
- agenesia del diaframma, quando non è presente il sacco si parla di ernia embrionaria; quando il sacco è presente si parla di ernia fetale:
- ernia retrosternale (Morgagni), parasternale (Larrey), o ernia anteriore di Morgagni-Larrey sono difetti della parte anteriore del diaframma di solito accompagnati da sacco;
- ernia centrale, rarissima, è un difetto che coinvolge la parte tendinea centrale del diaframma;
- eventratio diaframmatica, risultante nell'elevazione di parte del diaframma che risulta assottigliato per incompleta muscolarizzazione.



*Classificazione dei difetti diaframmatici*

## **Ernia diaframmatica congenita di Bochdalek**

L'ernia diaframmatica di Bochdalek è una rara malformazione caratterizzata dalla presenza di una lacuna diaframmatica poster-laterale, in corrispondenza del forame di Bochdalek, attraverso il quale uno o più visceri erniano in torace. I visceri che erniano in torace non completano il normale processo di rotazione e fissazione mesenteriale ed inoltre, a causa della compressione costante ed a lungo termine sui polmoni fetali, determinano ipoplasia polmonare.

Anche se si stanno sviluppando nuove ipotesi quali, quella del duplice danno (dual-hit hypothesis). Secondo tale ipotesi, il primo insulto, dovuto a fattori ambientali o genetici, causa il danno polmonare bilateralmente, in seguito il secondo insulto, causando il difetto diaframmatico e l'erniazione dei visceri addominali, interferirebbe sui "movimenti respiratori fetali" ed implementerebbe l'ipoplasia polmonare omolaterale.

Il diametro del difetto è variabile da piccolo (20-30 mm) ad estremamente ampio sino ad avere la completa assenza del diaframma; in rari casi il difetto è una vera agenesia del diaframma (tipo D della classificazione di Lally).

E' stato descritto che fino al 13% dei casi di CDH non sono diagnosticati alla nascita. La mortalità continua ad essere elevata (dal 20 al 60%).

I fattori determinanti la mortalità della CDH sono:

- malformazione isolata o complessa: la mortalità più elevata riguarda i neonati con associata anomalia cromosomica e/o malformazioni maggiori; soprattutto cardiopatie congenite;
- dimensioni del difetto
- grado di ipoplasia polmonare
- erniazione del fegato e suo volume erniato rispetto al diaframma;
- grado di ipertensione polmonare nel periodo perinatale;
- lato della CDH; secondo alcuni studi il lato destro ha mortalità maggiore

Nella CDH sinistra ernia l'intestino tenue, il colon, lo stomaco, la milza e talora il lobo sinistro del fegato; nelle forme destre, il fegato ed alcune anse intestinali.

L'ipoplasia polmonare bilaterale è costante e variabile di grado. Tuttavia è più severa nel lato dell'ernia con riduzione del diametro bronchiale, riduzione del volume polmonare e del numero degli acini e conseguente riduzione della superficie di scambio. In concomitanza si riscontra un arresto dello sviluppo dell'albero vascolare con aumento della sezione muscolare dei vasi e ridotto diametro dei medesimi con conseguente ipertensione polmonare.

## 2. MANAGEMENT PRENATALE

La diagnosi e lo studio dei fattori prognostici prenatali sono tra gli elementi che hanno reso possibile migliorare l'outcome di questi neonati. Infatti permettono di organizzare il parto in Centri di terzo livello dotati di Terapia Intensiva Neonatale e Chirurgia Pediatrica.

Nella maggioranza dei casi la diagnosi viene effettuata durante l'ecografia morfologica di routine tra la XXII e la XXIV settimana.

La diagnosi ecografica di CDH sinistra si basa sulla presenza di shift mediastinico verso destra, sull'assenza della bolla gastrica in addome e presenza di organi endoaddominali in torace. Nella CDH destra, il lobo epatico destro di solito ernia in torace con shift mediastinico verso sinistra. Quest'ultima diagnosi è più difficile poiché il fegato erniato può essere difficilmente distinguibile dal polmone destro.

L'ernia diaframmatica entra in diagnosi differenziale con l'eventratio, le malformazioni polmonari congenite e teratoma.

### **Indici prognostici prenatali**

La possibilità di identificare i feti con prognosi peggiore può guidare i clinici durante la discussione con i genitori, per valutare i casi in cui è più motivata la scelta di un'eventuale interruzione di gravidanza o l'inserimento in un trial di terapia prenatale, come la FETO.

Negli ultimi 25 anni è migliorata nettamente l'affidabilità e la capacità prognostica dell'imaging prenatale, che consta dell'ecografia e della risonanza magnetica nucleare (RMN).

I parametri predittivi della mortalità neonatale sono: lung to head ratio (LHR); observed/expected lung to head ratio (o/e LHR); total fetal lung volume (TLFV); o/e TLFV; percentage of predicted lung volume (PPLV); l'erniazione del fegato e la quantità di fegato erniato.

Il LHR, viene misurato ecograficamente e consiste nel rapporto tra il polmone controlaterale al difetto diaframmatico misurato a livello delle quattro camere cardiache e la circonferenza cranica. Se il valore LHR è  $< 0,6$  si ha una mortalità pari al 100%, se  $LHR > 1,4$  la prognosi risulta buona.

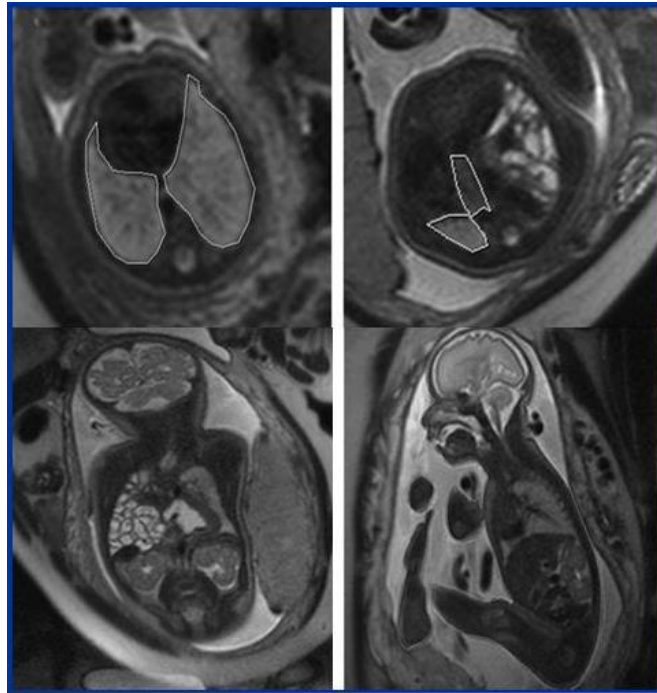
Il o/e LHR è anch'esso un parametro ecografico, ma dipendente dall'età gestazionale, perché confronta l'LHR misurato con quello che dovrebbe riscontrarsi a quella settimana di vita intrauterina secondo i dati di Peralta et al. Se è minore di 25% la sopravvivenza va dal 12,5% al 30%; se  $> 35\%$  la sopravvivenza va dal 65 all'88%.

Il TLFV è misurato con la RMN e consiste nella somma del volume polmonare di entrambi i polmoni. Percentuali di o/e TLFV  $< 25\%$ ; 25-30%;  $> 35\%$  hanno sopravvivenza rispettivamente dello 0-25%, 25-69% e 75-89%.

Il PPLV misurato con la RMN è la differenza tra il volume toracico ed il volume mediastinico.

I parametri che riguardano il fegato sono presenza/assenza del fegato a livello toracico e due parametri quantitativi ottenuti con la RMN: LiTR, rapporto tra volume di fegato erniato e volume toracico e %HL, rapporto tra volume di fegato erniato e volume totale del fegato. Il valore soglia del LiTR con una buona capacità predittiva è 14%, mentre del %LH è 21%.

I parametri migliori per prevedere la sopravvivenza di un feto con CDH sono l'o/e LHR ed il o/e TLFV. I valori soglia più specifici per la mortalità neonatale sono  $<1$  per il LHR e  $<25\%$  per il o/e LHR ed il o/e TLFV.



*RMN fetale per CDH*

Uno studio prospettico di Burgos et al. mostra che la prognosi peggiore non è legata alla sede del difetto quanto al fatto che i difetti del lato destro tendono ad essere di maggiori dimensioni e quindi più gravi.

La mortalità neonatale è una conseguenza dell'ipoplasia polmonare, ma anche dell'ipertensione polmonare.

Attualmente sono stati ricercati diversi parametri per poter predire il rischio di ipertensione polmonare persistente alla nascita (PPHT). L'unico indice che ha mostrato una correlazione con la PPHT a tre settimane di vita è l'indice di Mc Goon che misura il rapporto fra la somma dei diametri delle arterie polmonari e quello dell'aorta.

## Terapia prenatale

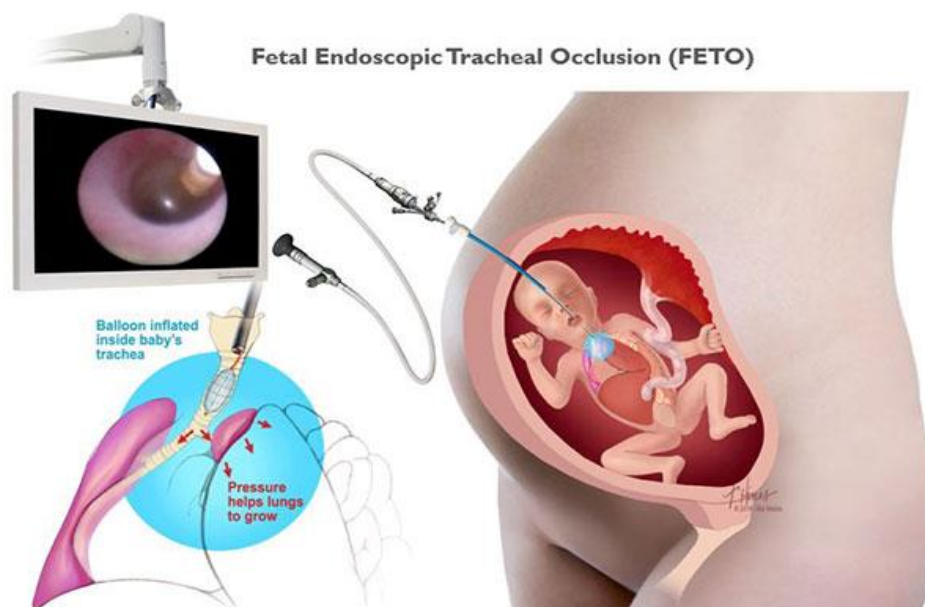
La possibilità di identificare prima della nascita i feti con una prognosi peggiore stimola la ricerca di possibili interventi prenatali volti a migliorare lo sviluppo polmonare fetale.

L'obiettivo dell'intervento fetale è di correggere il difetto anatomico ad un punto della gestazione in cui la crescita polmonare prenatale possa procedere normalmente, fornendo una sufficiente riserva polmonare dopo la nascita.

Molteplici sono stati gli approcci alla chirurgia fetale: a cielo aperto; l'occlusione tracheale chirurgica a cielo aperto; l'occlusione tracheale esterna endoscopica e l'occlusione tracheale endoluminale fetoscopica ( Fetal endoscopic Tracheal Occlusion – FETO). Quest'ultima tecnica ha come rationale la stimolazione della distensione parenchimale impedendo la fuoriuscita del liquido normalmente prodotto dal polmone fetale. La sua persistenza nelle vie respiratorie favorisce lo stretching del tessuto polmonare. La FETO viene proposta in casi attentamente selezionati: diagnosi precoce (< 25 settimane di gestazione), o/e LHR <25%, LHR <1 (misurato a 26 settimane di gestazione), erniazione del fegato, assenza di malformazioni associate.

La procedura si svolge in due tempi: il primo tra la XXVI e la XXVIII settimana consiste in un'endoscopia percutanea tracheale tramite un unico trocar che attraversa la parete addominale materna ed il miometrio. Attraverso l'endoscopio viene posizionato un palloncino in lattice che può aumentare di dimensioni con la crescita della trachea. Il secondo tempo prevede la rimozione del palloncino alla 34 settimana.

Attualmente la FETO è in corso di valutazione in due trial clinici randomizzati in cui sono inclusi feti con CDH sinistra di grado moderato e severo.



*Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion*



### **3. MANAGEMENT POSTNATALE**

#### **Clinica**

Dopo la nascita la maggioranza dei neonati affetti da CDH manifesta sintomi respiratori entro le 24 ore di vita. Lo spettro della sintomatologia polmonare varia a seconda del grado di ipoplasia e di ipertensione polmonare. Nei casi più severi si sviluppa una sindrome da distress respiratorio acuto neonatale (NRDS).

All'ispezione i neonati hanno caratteristicamente addome sfofoide e torace disteso ed asimmetrico. I segni di distress sono dispnea e tachipnea, gasping, retrazione dello sterno e cianosi ingravescente. All'auscultazione del torace ipilaterale al difetto non si apprezza murmure vescicolare, ma possono essere auscultati borborigmi.

Se la compressione del mediastino è massiva si ha un'ostruzione ab estrinseco della trachea e compressione del ritorno venoso, a questo consegue ipotensione sistemica e difetto di perfusione periferica.

Le possibili complicanze possono essere il volvolo gastrico o intestinale, lo strozzamento dell'intestino erniato e la torsione dell'ilo epatico.

#### **Presentazione tardiva**

Nel bambino più grande non è possibile riportare uno schema clinico standardizzato come quello neonatale. I sintomi tardivi possono essere acuti: respiratori (distress, polmonite recidivante) o gastro-intestinali (da intasamento erniario); più frequentemente si tratta di sintomatologia subacuta: dolore addominale cronico con quadri subocclusivi, dispepsia, dispnea da sforzo, versamento pleurico da congestione linfatica. Circa l'1% dei pazienti è completamente asintomatico ed il difetto è scoperto accidentalmente come reperto radiologico, operatorio o autoptico.

#### **Diagnosi postnatale**

Alla nascita si esegue la radiografia toraco-addominale che dimostra la presenza di anse intestinali in torace con scarsa rappresentazione di gas in addome. Il disegno radiologico viscerale è costituito da immagini iperdiafane policicliche con eventuali livelli idroaerei; non è identificabile il diaframma ed il parenchima polmonare omolaterale è evidenziabile solo in una piccola percentuale. Si colloca il sondino nasogastrico per rendere evidente la posizione dello stomaco. A questi reperti si associano la dislocazione controlaterale del cuore e del mediastino.

## **Terapia**

La diagnosi prenatale permette di far avvenire il parto in un Centro di terzo livello. A causa dell'associata ipertensione polmonare e dell'ipoplasia polmonare, la terapia medica nelle prime ore di vita è diretta all'ottimizzazione degli scambi gassosi, evitando il barotrauma ed alla stabilizzazione emodinamica. Alla nascita si posiziona un sondino nasogastrico ed un tubo endotracheale. Si collocano un catetere arterioso per monitorare la pressione arteriosa ed eseguire emogasanalisi (EGA) postduttale ed un catetere venoso centrale (CVC) per il monitoraggio della pressione venosa centrale e per la nutrizione parenterale (NPT).

L'importante è mantenere un adeguato riempimento volemico del ventricolo destro ed un'adeguata gittata cardiaca. L'obiettivo primario è pertanto quello di raggiungere una stabilizzazione clinica del paziente, prima di sottoporlo ad intervento chirurgico.

Si ricorda che bisogna evitare i picchi pressori che possano causare barotrauma. Si inizia con la ventilazione gentile (Gentle Ventilation) associata ed ipercapnia permissiva.

In alcuni pazienti la ventilazione ad alta frequenza (High-Frequency Oscillatory Ventilation – HFOV) è indicata per minimizzare i picchi inspiratori.

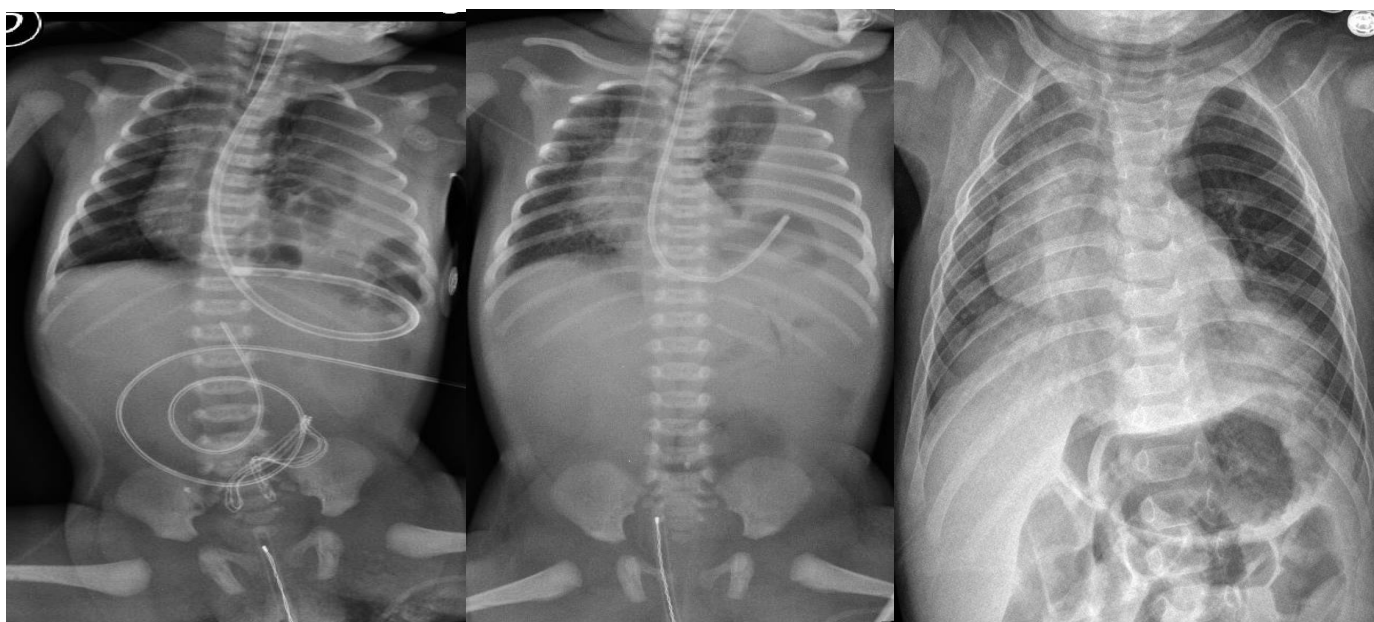
Gli obiettivi della ventilazione sono i seguenti: SatO<sub>2</sub> pre-duttale tra 80 e 95%; SatO<sub>2</sub> post-duttale superiore a 70%; PaCO<sub>2</sub> tra 45 e 60 mmHg e pH tra 7.25 e 7.40.

La circolazione membranosa extracorporea (ECMO) è una procedura complessa che utilizza gli stessi principi del bypass cardiopolmonare.

L'ossido nitrico inalato (iNO) ha rivoluzionato il trattamento dell'ipertensione polmonare, diffondendosi attraverso le membrane capillari alveolari e causando rilassamento della muscolatura liscia vascolare, favorendo la vasodilatazione polmonare.

I criteri di stabilizzazione necessari per candidare il paziente all'intervento sono (Gentili A, 2012):

- emodinamici: pressione arteriosa media nei limiti della norma per l'età, riduzione shunt destra-sinistra, diuresi > 1,5 mL/Kg/h, livello ematico di lattato < 3mmol/L;
- radiologici: espansione parenchimale del polmone controlaterale e centralizzazione del mediastino;
- respiratori: pH > 7.35; PaCO<sub>2</sub> < 55 mmHg; indice di ossigenazione (OI) <10; gradiente ossigeno alveoloarterioso (A- aDO<sub>2</sub>) <250 mmHg.



*Immagini Rx di Ernia di Bochdalek (senza e con stomaco in torace) e di Ernia di Morgagni-Larrey*

## **4. TRATTAMENTO CHIRURGICO**

### **Cenni storici**

Il primo caso di CDH è stato descritto da Holt nel 1700, mentre il primo a definire la malformazione un difetto postero-laterale del diaframma fu Bochdalek nel 1848. Il primo intervento con esito positivo venne eseguito da Heidenham nel 1902, ma è solo nel 1940 quando Ladd e Gross riportano 9 casi sopravvissuti su 16 che la chirurgia divenne trattamento accettato dalla comunità medica.

### **Timing chirurgico**

Storicamente l'intervento di correzione veniva eseguito in urgenza, dagli anni '80 la prassi è cambiata ed attualmente la maggioranza dei Centri attende misurando la gravità del paziente e successivamente sottopone il neonato ad intervento chirurgico.

Tuttavia si noti che due trials randomizzati controllati (RCT) ed una review sistematica non sono riusciti a dimostrare un vantaggio nel posticipare la chirurgia.

In particolare Nio et al hanno selezionato i pazienti che erano sintomatici nelle prime 12 ore di vita e li hanno divisi in due gruppi: il primo sottoposto ad intervento entro 6 ore ed il secondo dopo 96 ore di vita. Non vi è stata differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza alla dimissione (75% vs 72%).

Un secondo RCT di De la Hunt et al con un totale di 54 neonati non ha dimostrato differenze di sopravvivenza a 6 mesi di vita (46% vs 57%).

Una review sistematica del 2015 conclude che sulla base degli studi svoltisi fino ad oggi il timing chirurgico non sembra influire sulla sopravvivenza.

### **Intervento chirurgico**

#### **Chirurgia tradizionale**

Tradizionalmente l'intervento chirurgico prevede la sutura della breccia erniaria, realizzata per via addominale. Il paziente è posto supino sul tavolo operatorio con una piccola spezzatura sotto la colonna dorso-lombare. Si esegue un'incisione sottocostale dal lato dell'ernia.

Identificata la breccia diaframmatica s'inizia la riduzione atraumatica e graduale dei visceri. Per l'estrazione dei visceri occorre seguire un criterio ben definito, soprattutto se il difetto è di piccole dimensioni. Nella più comune localizzazione sinistra si devono ridurre nell'ordine: lo stomaco, poi il tenue, il ceco, il colon ascendente, il trasverso ed infine flessura splenica e milza.

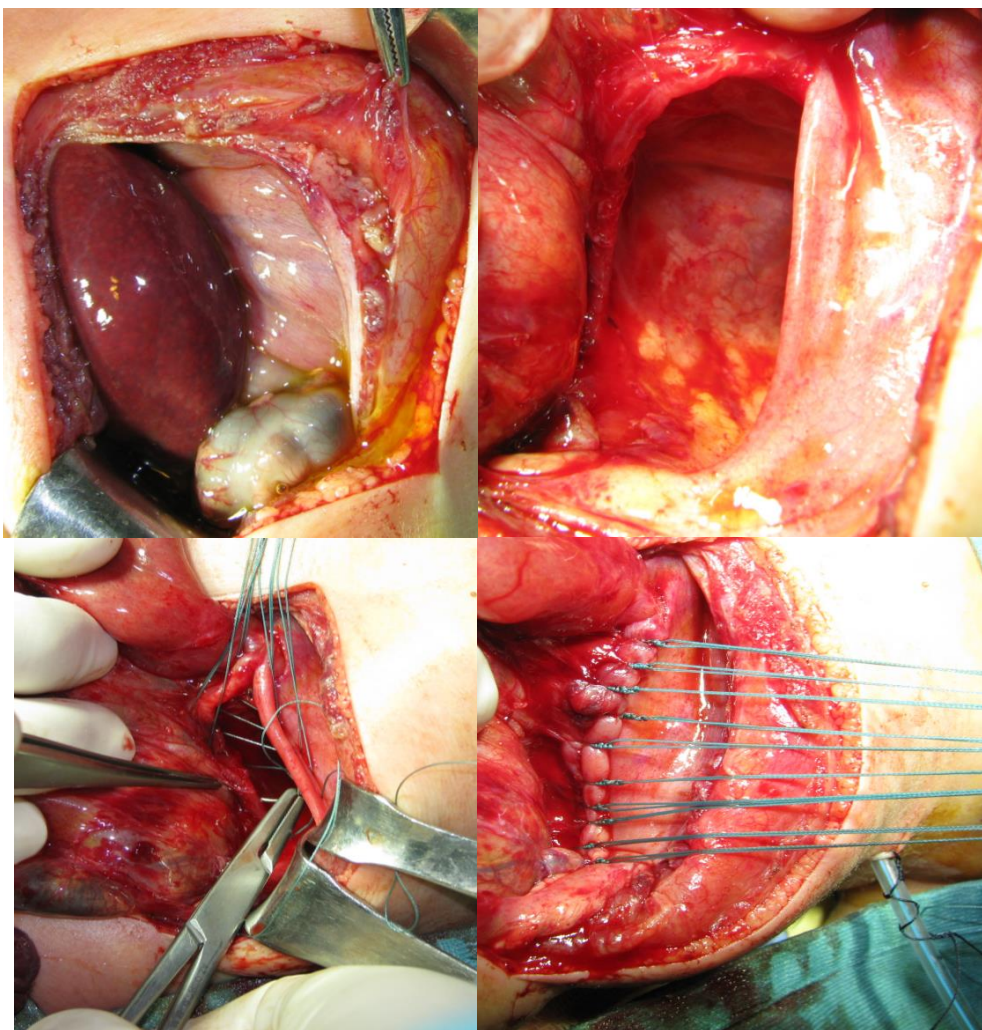
Nella sede destra il fegato va lasciato per ultimo, dopo il tenue ed il colon. I margini dell'orifizio devono essere ben cruentati incidendo il foglietto pleuro-peritoneale che li ricopre e successivamente suturati con fili non riassorbibili. Prima di terminare la plastica diaframmatica, un drenaggio toracico omolaterale può essere posto a discrezione del chirurgo. Se si riscontra un'ernia con sacco, esso deve essere asportato per assicurare la guarigione del difetto.

Si passa in seguito all'esame accurato delle anse intestinali ed alla ricerca di anomalie, la cui correzione è indispensabile se non si vuole incorrere nel pericolo di stati occlusivi postoperatori. Per quanto riguarda la sutura della parete addominale, questa viene eseguita in maniera primaria solo se la contenzione endoperitoneale delle anse non si presenta forzata, sotto tensione. Uno stretching della parete addominale è indicato.

Nel caso in cui la chiusura primaria non sia possibile, vengono utilizzati patch sintetici o flap muscolari che sono suturati ai margini del difetto erniario. L'impianto di corpi estranei sintetici può esporre i pazienti a rischio di infezione, dislocazione del medesimo e aumento delle percentuali di recidiva.

Le linee guida canadesi consigliano l'utilizzo di un patch di politetrafluoroetilene (GORE-TEX), che in base all'ampiezza della breccia, verificata durante l'intervento, viene modellato in modo da essere di dimensioni maggiori al difetto.

Puligandla et al in una review sistematica hanno analizzato diversi studi che confrontano i tipi di patch, tutti retrospettivi. Tre di essi dimostrano un minor tasso di recidiva con il patch sintetico o misto rispetto a quello biologico, ma gli autori stessi sottolineano che in parte questo risultato è dovuto a differenze tecniche, volte ad evitare aree di tensione del patch.



*Riparazione laparotomica di CDH*

## **Chirurgia mininvasiva**

Con il diffondersi delle tecniche di chirurgia mininvasiva (MIS) negli anni '90 cominciano a diffondersi i primi casi di applicazione nella riparazione della CDH, sia per via toracoscopica che laparoscopica.

Nonostante il dibattito tra questi due approcci sia ancora aperto, la maggioranza dei chirurghi ritengono sia più idoneo un intervento toracoscopico, poiché il pneumotorace iatrogeno facilita la riduzione dei visceri erniati, inoltre si ha una migliore visione dei visceri stessi e lo spazio di manovra è maggiore. Gli svantaggi risiedono nella difficoltà nel valutare un'eventuale malrotazione e le malformazioni associate.

Per via laparoscopica è necessario un terzo trocar operativo ed una volta ridotte le anse si devono insufflare elevate quantità di CO<sub>2</sub> per avere uno spazio sufficiente per operare.

La correzione mininvasiva della CDH può essere effettuata solo su pazienti eleggibili, cioè neonati senza segni di ipertensione polmonare ed emodinamicamente stabili.

Le tecniche MIS sono state usate sia per una chiusura primaria che per una chiusura tramite patch, portando dei vantaggi in termini di minor dolore post-operatorio, evitare le complicanze legate alla toracotomia/laparotomia ed una generale riduzione dello stress chirurgico.

Tuttavia i benefici dell'approccio mininvasivo sono stati discussi in quanto i neonati possono assorbire la CO<sub>2</sub> insufflata con conseguente peggioramento dell'ipercapnia e dell'acidosi; inoltre il pneumotorace/pneumoperitoneo possono limitare il ritorno venoso e la perfusione d'organo.

La combinazione dell'ipoplasia polmonare, dell'ipertensione polmonare e la bassa reattività vascolare polmonare può essere dannosa durante gli interventi mininvasivi.

La selezione dei pazienti è fondamentale per il successo di una riparazione mininvasiva di una CDH così come per ridurre le complicanze perioperatorie. Storicamente la chirurgia MIS è stata riservata ai pazienti stabili con difetti piccoli. Utilizzando dei criteri anatomici come l'erniazione dello stomaco, i chirurghi hanno cercato di predire quali difetti potessero essere approcciati in maniera endoscopica. Inizialmente, la presenza alla radiografia del sondino nasogastrico in addome e una minima compromissione respiratoria (PIP < 24 mmHg) erano considerate dei fattori predittivi per una riparazione possibile riparazione toracoscopica. Un gruppo ha riportato un tasso di successo del 95% tramite riparazione toracoscopica in pazienti senza una significativa cardiopatia congenita o il bisogno di ECMO nel periodo pre-operatorio e che avevano una PIP <26 mmHg ed un indice di ossigenazione < 5 il giorno dell'intervento. Un altro gruppo ha sostenuto altri criteri di selezione pre-operatori quali un minimo supporto ventilatorio (PIP <24 mmHg); assenza clinica ed ecografica di ipertensione polmonare persistente e stomaco intraddominale.

Difetti ampi che richiedono l'uso di patch e quelli del lato destro non costituiscono controindicazioni assolute ad una riparazione mininvasiva.

Sebbene successi tramite riparazione laparoscopica o toracoscopica sono stati riportati, confronti tra l'approccio MIS e quello tradizionale sono solo limitati ad esperienze di singoli istituti o ad analisi retrospettive.

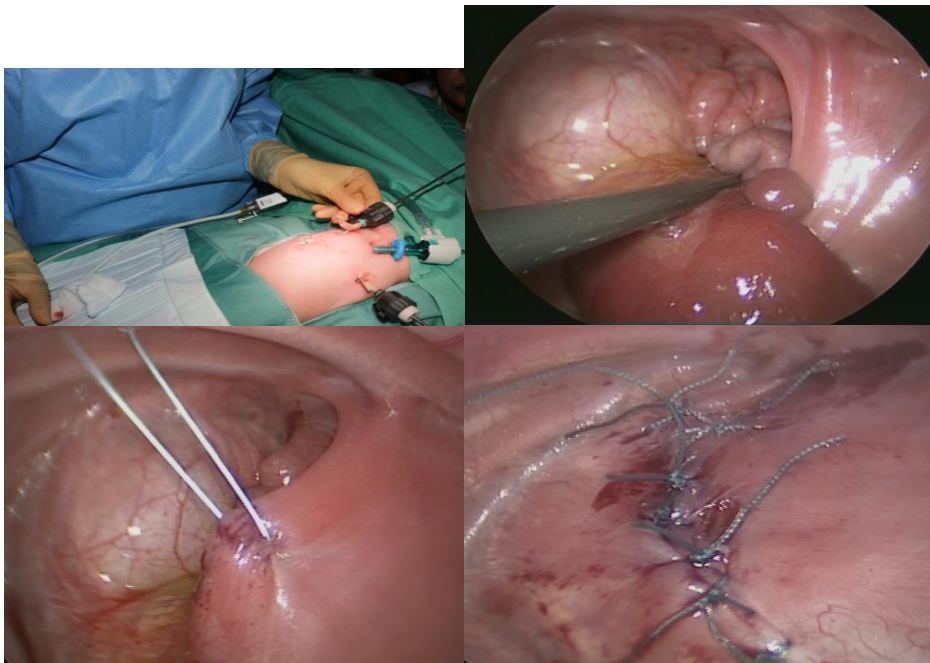
Sebbene la possibilità di eseguire una riparazione MIS è stata dimostrata, l'outcome a breve e lungo termine in merito ad i tassi di recidiva non sono ancora chiari.

I tassi di recidiva riportati in letteratura per la riparazione mininvasiva variano dal 5 al 23,1%, con recidive precoci al 23-33%. I reali rischi e benefici di questo approccio, incluso l'impatto di un reintervento, rimangono poco chiari, tuttavia l'incidenza della recidiva sembra essere maggiore rispetto alla chirurgia tradizionale.

La riparazione robotica è stata dimostrata essere fattibile e sicura in pazienti selezionati.

### **Approccio toracoscopico**

Il paziente è posto in decubito laterale. Si posizionano tre trocar (1 da 5 mm e 2 da 3 mm): l'ottica è messa in sede sottoscapolare, il trocar anteriore dovrà essere posto sul 5° spazio intercostale sull'ascellare anteriore; il posteriore sul 4° spazio intercostale, a metà tra l'inserzione del trocar ottico e la colonna vertebrale. Il chirurgo si posiziona alla testa del paziente. Il pneumotorace permette un'ottima visualizzazione del difetto collassando ulteriormente il polmone e contribuisce alla riduzione dei visceri in addome. La CO<sub>2</sub> è insufflata a bassi flussi (0,5 L/min) ed ad una pressione di 6 mmHg. Il primo tempo operatorio consiste nella riduzione dei visceri erniati in addome e la sezione del margine peritoneale del difetto. Dopo aver ottenuto la completa riduzione, l'insufflazione di CO<sub>2</sub> non è più necessaria e può essere interrotta o usata ad intermittenza. In caso di presenza di sacco erniario è preferibile procedere alla resezione: la sua presenza agevola la procedura di riduzione ed il difetto diaframmatico viene gradualmente corretto procedendo con la resezione del sacco. Quando il difetto è piccolo e/o il tessuto è adeguato (importante la ricerca del margine posteriore del diaframma, può essere eseguita una chiusura primaria mediante punti non riassorbibili che possono essere annodati per via extra o intracorporea. Per favorire la sutura della breccia erniaria è consigliato porre fili di trazione sul profilo posteriore e mantenere la trazione dall'esterno. Ampi difetti spesso richiedono l'uso di un patch, preferendolo ad una chiusura primaria sotto tensione. Il posizionamento di un drenaggio toracico (a discrezione del chirurgo) avviene attraverso uno degli accessi toracoscopici.



*Riparazione primaria toracoscopica di CDH*

## **Complicanze**

La complicanza più seria in seguito ad una riparazione di CDH è l'ipertensione polmonare persistente. Alcuni di questi pazienti possono necessitare di ECMO. Altre complicanze precoci nel periodo postoperatorio includono emorragia, chilotorace ed infezione del patch.

La principale complicanza tuttavia, risulta essere la recidiva. Stimata attorno al 10%, avviene soprattutto, nel primo anno di età, nei bambini in cui è stato impiegato un patch protesico.

La recidiva può presentarsi come dolore addominale isolato, quadro di occlusione intestinale o con l'insorgere di un distress respiratorio oppure può essere totalmente asintomatica e diagnostica tramite radiografia o altra indagine strumentale.

Altre complicanze possono essere l'ostruzione intestinale da briglie aderenziali, il volvolo intestinale o gastrico. L'occlusione è più frequente quando si sia utilizzato un patch protesico, così come il rischio di infezioni ed aderenze.

La mortalità è invece correlata all'ipoplasia polmonare.

## **Sopravvivenza**

Il tasso di sopravvivenza nei Centri di terzo livello è incrementato, con valori riportati dal 70 al 92%. Questo sembra essere il risultato della scelta di passare da una riparazione precoce ad un supporto intensivo preoperatorio volto ad evitare il danno polmonare, seguito dalla riparazione chirurgica.

Tuttavia i fattori associati ad una ridotta sopravvivenza includono:

- Prematurità: una review del Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG) ha riportato un minor tasso di sopravvivenza nei prematuri rispetto ai bimbi nati a termine (54 vs 73%);
- Anomalie cardiache: dati dal CDHSG hanno mostrato che pazienti con anomalie cardiache maggiori hanno un tasso di sopravvivenza inferiore (36%) rispetto a quelli con cardiopatie minori (67%) e privi di cardiopatie (73%);
- Persistente e severa ipertensione polmonare;
- Bassa saturazione di ossigeno preduttale ed alta PaCO<sub>2</sub>;
- Dimensione del difetto: i pazienti con difetti molto ampi hanno un peggior outcome;
- Lato destro vs Lato sinistro: non è chiaro se il lato del difetto influenzi la sopravvivenza. In una serie di 267 pazienti, la severità della patologia è sembrata essere maggiore nei pazienti con difetti destri, risultando in un minor tasso di sopravvivenza (50% vs 75%): Tuttavia, in altre due serie di 220 pazienti, non sono state riscontrate differenze nella sopravvivenza a seconda del lato del difetto, sebbene i pazienti con CDH destra è più comune che abbiano necessità di un patch per riparare il difetto e siano soggetti maggiormente al rischio di recidiva.



## **5. MORBIDITA' A LUNGO TERMINE E FOLLOW-UP**

Negli ultimi anni con la riduzione della mortalità associata all'ernia diaframmatica congenita il focus dei possibili miglioramenti apportabili al management dei pazienti si è spostato sulla gestione della morbilità associata a questa patologia, essa comprende sequele neurologiche, gastroenteriche, respiratorie, muscoloscheletriche e psicologiche.

Con la consapevolezza della complessità di questi pazienti in tutto il mondo si sono proposti svariati programmi di follow-up, questi però hanno durata, organizzazione temporale e test diagnostici diversi e quindi difficili da confrontare.

### **Comorbidità respiratorie**

Pressochè tutti i pazienti con CDH hanno ipoplasia polmonare di grado variabile. Alcuni bambini richiedono supplemento di O<sub>2</sub> e diuretici dopo la correzione chirurgica; questi supporti sono per lo più sospesi nei primi due anni di vita, grazie alla capacità di crescita e compenso del polmone. Dopo la prima infanzia sono pochi i bambini che presentano sintomi respiratori a riposo. Test funzionali tuttavia dimostrano che anche nei bambini più grandi residua ostruzione delle piccole diramazioni respiratorie, associata a ridotto flusso ematico alla valutazione scintigrafica ventilatorio-perfusoria, soprattutto nel polmone omolaterale all'ernia. La ridotta tolleranza all'esercizio fisico può essere un problema cronico per questi pazienti. Frequenti anche gli episodi di wheezing che rispondono a terapia con broncodilatatore. Non è chiaro se la gravità della morbilità respiratoria a lungo termine possa essere correlabile alla severità della malattia respiratoria perinatale: il significato clinico delle anomalie funzionali polmonari di questi pazienti si definirà meglio con l'aumento della loro sopravvivenza.

### **Comorbidità digestive**

Una scarsa alimentazione, con parametri di crescita inferiori al 3° percentile, è caratteristica del bambino con grave CDH e/o sottoposto a prolungata ospedalizzazione. La scarsa crescita è secondaria sia all'avversione per l'alimentazione orale che mostrano taluni pazienti, sia al concomitante reflusso gastro-esofageo (RGE), necessitante di terapia medica prolungata e nel 20-30% di plastica antireflusso.

### **Sviluppo neurologico**

Gli studi a lungo termine evidenziano anomalie neurologiche e ritardo di sviluppo soprattutto nel paziente CDH trattato con ECMO. Sembra che i bambini trattati per CDH isolata abbiano un normale quoziente intellettivo, ma siano a rischio maggiore di difficoltà di apprendimento, alterata soglia di attenzione, problemi comportamentali.

### **Apparato muscolo-scheletrico**

Quasi la metà dei bambini operati per CDH presenta asimmetria toracica. In circa il 25% sono presenti pectus excavatum e scoliosi. Queste problematiche sono più frequenti dopo correzione di grossi difetti per la necessità di elevata tensione ai margini della ricostruzione.

## **Udito**

La perdita di udito su base neurosensoriale è riscontrata nel 25% dei pazienti ed arriva al 100% in quelli sottoposti ad ECMO. Il suo esordio è tardivo, il rischio è ulteriormente aumentato dall'associazione ECMO ed aminoglicosidi. Sembrano fattori favorevoli anche l'uso di ossido nitrico, di HFOV e/o l'alcalosi metabolica.

## **Follow-up**

Le linee guida canadesi raccomandano di seguire i pazienti con storia di CDH con un programma di follow-up ben pianificato, più o meno intenso in base alla stratificazione di rischio, per garantire sorveglianza, screening, diagnosi precoce, migliori cure al bambino e sostegno all famiglia.

Se il progresso nella gestione di questa malformazione congenita ha permesso una drastica riduzione della mortalità è ora dovere della comunità medica mirare ad un miglioramento delle condizioni di vita di questi bambini e a ridurre al minimo le sequele e complicanze a cui possono andare incontro.

Attualmente esistono diversi programmi di follow-up in Letteratura, ma quello più accreditato è quello dell'American Academy of Pediatrics che, concentrandosi sui bisogni specifici dei bambini ed adolescenti con storia di CDH fino ai sedici anni, ha elaborato delle linee guida per un follow-up una volta all'anno fino a sedici anni.

Alla dimissione tutti i lattanti devono essere valutati da un punto di vista cardiologico, neurologico, gastroenterologico, nutrizionale e si devono ottenere un elettrocardiogramma, una radiografia del torace ed una valutazione audiometrica.

In seguito si devono misurare ad ogni visita peso, altezza, circonferenza cranica e valutare la curva di crescita con lo sviluppo puberale, inoltre anche gli esami audiometrici andrebbero eseguiti ad ogni controllo.

Per quanto riguarda le sequele respiratorie per cercare di prevenirle si può agire su più fronti, in caso di severa mancanza di coordinazione nella deglutizione si dovrebbe rimandare l'alimentazione orale per prevenire polmoniti ab ingestis e con la stessa motivazione va diagnosticato precocemente il RGE, inoltre in questi bambini è essenziale eseguire tutti i vaccini raccomandati per l'infanzia e se si ha una diagnosi di malattia polmonare cronica è consigliabile il Pavalizumab.

Si deve sempre tenere in considerazione il RGE, è quindi consigliabile eseguire prima della dimissione uno studio delle vie digestive alte, mentre indagini successive sono consigliate solo se il paziente lamenta sintomi compatibili. Solitamente il RGE si riesce a trattare in modo conservativo, tramite l'educazione del paziente e la terapia medica, ma in certi casi si deve ricorrere all'intervento chirurgico di funduplicatio.

Un terzo dei bambini alla dimissione non è in grado di assumere con l'alimentazione orale un apporto calorico e liquidi sufficienti, questi casi vanno identificati e si deve scegliere tra il mantenimento del sondino naso-gastrico a lungo ed il posizionamento di una gastrostomia o di una digiunostomia, alcuni esperti ritengono che quest'ultima opzione renda più precoce ottenere una buona alimentazione per via orale. La scoliosi e altre deformità della gabbia toracica sono molto frequenti, è consigliabile quindi ricercarle e valutarle attentamente una volta all'anno.

## 6. MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva la casistica delle ernie diaframmatiche congenite operate con approccio mininvasivo c/o la Chirurgia Pediatrica del Policlinico Sant'Orsola Malpighi di Bologna negli ultimi 20 anni (Gennaio 2000 ad oggi). Per ogni paziente abbiamo raccolto i seguenti dati: indicatori demografici, storia perinatale, modalità di presentazione, indagini diagnostiche, anomalie associate, management prenatale e postnatale, timing dell'intervento chirurgico, tecnica chirurgica, organi erniati, uso di materiale protesico, durata della procedura, ricovero c/o la Rianimazione Pediatrica, degenza complessiva, complicanze post-operatorie, complicanze a lungo termine e la gestione post-dimissione. E' stata condotta un'analisi comparativa dei dati analizzati e successivamente confrontati con ciò che viene riportato in letteratura in merito al trattamento chirurgico mininvasivo dell'ernia diaframmatica congenita.

Tutti i pazienti emodinamicamente stabili sono stati considerati eleggibili per l'approccio MIS, sia i neonati con diagnosi prenatale e precoce manifestazione postnatale, sia quei pazienti con manifestazione tardiva dei sintomi o con riscontro occasionale di difetto diaframmatico.

I casi con diagnosi prenatale sono stati portati al parto il più possibile vicino al termine dell'età gestazionale per favorire la maturazione polmonare.

La gestione pre-operatoria nei casi con diagnosi prenatale o con immediata diagnosi postnatale c/o il nostro Centro prevede l'intubazione ed il posizionamento di un SNG per detendere lo stomaco e prevenire la distensione dell'intestino. Inoltre l'esecuzione di un RX toraco-addominale nelle prime ore di vita è routinaria per confermare la diagnosi con la conseguente possibilità di valutare l'esatta posizione dello stomaco e del fegato (valutando l'andamento di un eventuale catetere venoso ombelicale posizionato subito dopo la nascita).

Tutti questi pazienti vengono posti in HFOV per assicurare un ottimale supporto respiratorio, elevata SatO<sub>2</sub> pre e post-duttale, evitare il barotrauma, ridurre la pressione arteriosa polmonare e correzione delle alterazioni acido-base. L'ossido nitrico inalatorio, agenti inotropi, sildenafil e surfactante vengono usati in casi selezionati in base alle condizioni cardio-respiratorie.

Viene inoltre inserito un catetere venoso centrale ed assicurata una buona idratazione.

Un'ecocardiografia viene effettuata per valutare la presenza di ipertensione polmonare, shunt destro-sinistro ed insufficienza ventricolare destra. Monitoraggio cardio-respiratorio per valutare il grado di ipoplasia polmonare, l'ipossia e la risposta al trattamento intensivo. In aggiunta viene eseguito uno screening per valutare eventuali anomalie associate.

I parametri di stabilità che sono stati considerati per la selezione dei pazienti candidabili all'intervento chirurgico sono stati i seguenti:

- Emodinamici: pressione arteriosa media nei limiti normali per età; diuresi pari a 1,5 ml/Kg/h; livelli sierici di lattato < 3mmol/L;
- Radiografici: buon espansione del polmone controlaterale al controllo radiografico e centralizzazione del mediastino;
- Respiratori: pH > 7,35; PaCO<sub>2</sub> < 55mmHg, OI (indice di ossigenazione) < 10; gradiente alveolo-arterioso di O<sub>2</sub> < 250 mmHg.

Quei pazienti considerati stabili dal punto di vista emodinamico senza cardiopatie severe associate sono stati considerati candidabili per un approccio mininvasivo. Per tutti i casi di ernia postero-laterale (Bochdalek), la nostra preferenza è un approccio toracoscopico. Invece, per le ernie anteriori (Morgagni-Larrey) la nostra scelta è quella di un approccio laparoscopico.

Neonati con una PaCO<sub>2</sub> >60 mmHg, acidosi (pH <7,25), ipertensione polmonare persistente, malformazioni associate severe e con un presumibile ampio difetto diaframmatico (tipo C e D di Lally) necessitante di un patch protesico sono state considerate meritevoli di un approccio per via tradizionale (laparotomico sottocostale). Gli ampi difetti diaframmatici sono stati presunti dal riscontro prenatale di fegato intratoracico e di una severa ipoplasia polmonare.

Le procedure MIS sono state eseguite con il paziente in anestesia generale con paziente intubato posti in HFOV. L'approccio toracoscopico non ha necessitato di una single-lung ventilation.

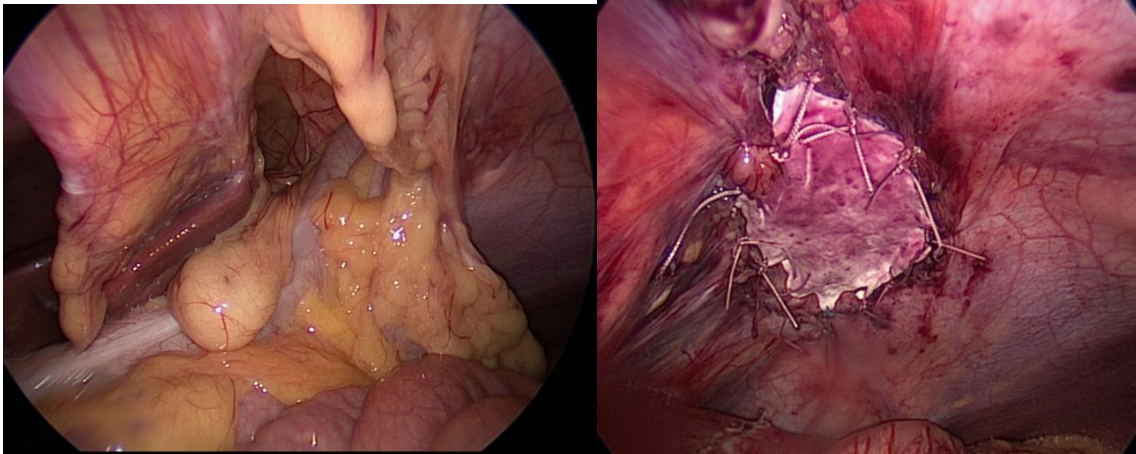
Generalmente, vengono utilizzati strumenti da 3 mm e telecamera da 5 mm a 0°. Per la chiusura primaria del difetto vengono utilizzati fili non riassorbibili (Ethibond 2/0 e 3/0), mentre per difetti ampi vengono usati patch protesici, in genere Gore-Tex.

### **Toroscopia per Ernia diaframmatica postero-laterale di Bochdalek**

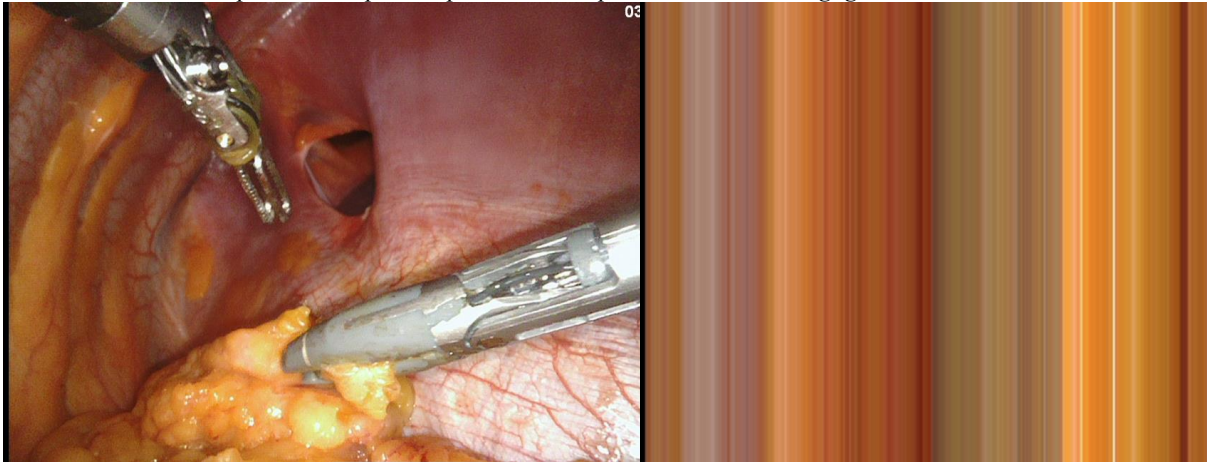
Il paziente è posto in decubito laterale. Si posizionano tre trocar (1 da 5 mm e 2 da 3 mm): l'ottica è messa in sede sottoscapolare, il trocar anteriore dovrà essere posto sul 5° spazio intercostale sull'ascellare anteriore; il posteriore sul 4° spazio intercostale, a metà tra l'inserzione del trocar ottico e la colonna vertebrale. Il chirurgo si posiziona alla testa del paziente. Il pneumotorace permette un'ottima visualizzazione del difetto collassando ulteriormente il polmone e contribuisce alla riduzione dei visceri in addome. La CO<sub>2</sub> è insufflata a bassi flussi (0,5 L/min) ed ad una pressione di 6 mmHg. Il primo tempo operatorio consiste nella riduzione dei visceri erniati in addome e la sezione del margine peritoneale del difetto. Dopo aver ottenuto la completa riduzione, l'insufflazione di CO<sub>2</sub> non è più necessaria e può essere interrotta o usata ad intermittenza. In caso di presenza di sacco erniario è preferibile procedere alla resezione: la sua presenza agevola la procedura di riduzione ed il difetto diaframmatico viene gradualmente corretto procedendo con la resezione del sacco. Quando il difetto è piccolo e/o il tessuto è adeguato (importante la ricerca del margine posteriore del diaframma, può essere eseguita una chiusura primaria mediante punti non riassorbibili che possono essere annodati per via extra o intracorporea. Per favorire la sutura della breccia erniaria è consigliato porre fili di trazione sul profilo posteriore e mantenere la trazione dall'esterno. Ampii difetti spesso richiedono l'uso di un patch, preferendolo ad una chiusura primaria sotto tensione. Il posizionamento di un drenaggio toracico (a discrezione del chirurgo) avviene attraverso uno degli accessi toracoscopici.

### **Laparoscopia per Ernia diaframmatica anteriore di Morgagni-Larrey**

Il paziente viene posto in posizione supina ed in anti-Trendelenburg, con le gambe flesse "a rana" o divaricate nei bimbi più grandi. Il chirurgo si posiziona ai piedi del tavolo. Vengono usati dai 3 ai 4 trocar. L'ottica è posta attraverso l'ombelico sotto visione diretta e i trocar operativi sull'emiclaveare destra, emiclaveare sinistra e se necessita a livello dell'ascellare anteriore a destra o sinistra. Il primo passo è la riduzione dell'intestino erniato in addome. Dopo la riduzione mediante pinza atraumatica, il difetto viene ispezionato e riparato. Difetti piccoli vengono chiusi mediante punti staccati non riassorbibili, per evitare la tensione sui margini in genere vengono applicate delle trazioni. I difetti ampi necessitano di patch che possono essere applicati anche in laparoscopia.



*Riparazione laparoscopica mediante patch di ernia di Morgagni recidiva*



*Riparazione robotica di ernia di Bochdalek*

## **Risultati**

Nel periodo da Gennaio 2000 a Novembre 2020 c/o la Chirurgia Pediatrica del Policlinico Sant'Orsola Malpighi sono stati trovati 99 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per ernia diaframmatica congenita (comprendente tutti i tipi di ernia) per un totale di 105 interventi. Dei quali postero-laterali di Bochdalek il 79% (80/99); 11 di Morgagni-Larrey (10,8%); 3 centrali (2,9%) e 5 eventrati (4,95%). 60 maschi e 39 femmine.

Sul totale dei 105 interventi 26 sono stati approcciati in maniera mininvasiva (27, 3%), di questi 21 sono stati portati a termine. I tipi di ernia trattati sono stati così suddivisi: 13 Bochdalek; 11 Morgagni-Larrey e 2 relaxatio. 14 sono state le toracoscopie (53,8%), 11 le laparoscopie (42,3%) ed un intervento eseguito per via toracoscopica robot-assistita (3,8%) in un paziente adulto con ernia postero-laterale sinistra misconosciuta alla nascita.

La distribuzione dei casi nel corso del periodo osservato mostra come i casi operati con tecnica MIS siano incrementati nel nostro Istituto a partire dal Gennaio 2014 (19 casi trattati da questa data ad oggi) contro i soli 7 trattati nei 14 anni precedenti. Questo dato può essere interpretato sia come un miglioramento delle tecniche anestesiológicas e rianimatorie nella gestione pre-operatoria del paziente, sia come una maggior confidenza in questo tipo di approccio da parte dell'equipe chirurgica ed infermieristica.

Il rapporto maschi/femmine è stato 19/7. Nel 58% dei casi era stata effettuata una diagnosi prenatale mediante ecografia prenatale e/o RMN fetale. Il restante 42% nei quali non è stata fatta diagnosi prenatale sono tutti stati sottoposti ad intervento chirurgico correttivo oltre il periodo neonatale. Solo 6/26 pazienti operati con tecnica MIS hanno presentato delle comorbidità ma nessuno con cardiopatie maggiori che potessero rappresentare una controindicazione al tipo di intervento.

Il peso medio pari a 8,7 kg (range: 2,5 – 95 kg); l'età gestazionale media 36,9 settimane  $\pm$  1,7 (range: 32 – 40); l'età media dei pazienti espressa in mesi è stata 33,2 (range: 1 giorno di vita – 33 anni) il tempo operatorio medio è stato pari a 150,6 minuti  $\pm$  44,7 (range: 95 – 260).

Ponendo l'attenzione sul peso medio delle CDH operate in epoca neonatale il dato risulta essere il seguente: 2,9 kg  $\pm$  0,3.

Correlando l'approccio al tipo di ernia risulta che la laparoscopia nel nostro Centro è stata utilizzata esclusivamente nei casi di ernia di Morgagni ed in un caso di relaxatio.

La toracoscopia invece risulta l'approccio mininvasivo di scelta nelle ernie diaframmatiche di Bochdalek, in quanto delle 14 toracoscopie solo 2 sono state eseguite in un'ernia di Morgagni (con sospetto prenatale e postnatale di ernia postero-laterale sinistra) ed in una relaxatio.

In 22 casi (85%) è stata eseguita una chiusura primaria, in 3 casi (11,5%) è stato usato un patch in Gore-Tex mentre in un caso si è deciso di non procedere con l'intervento correttivo.

Nelle ernie postero-laterali il lato principalmente interessato è stato il sinistro (92%) con solo un caso di ernia di Bochdalek destra approcciata per via toracoscopica.

Suddividendo invece i pazienti in base all'età, i casi operati in epoca neonatale risultano 15/26 (58%), i restanti casi (11/26) si suddividono in due range differenti di età: 5 casi nei primi 2 anni di vita (da un minimo di 10 mesi ad un massimo di 20 mesi) ed i restanti 6 in età più avanzata (range: 2 anni – 33 anni). Negli 11 casi operati oltre l'epoca neonatale vi sono solo 2 casi di ernia di Bochdalek, e nel 100% non vi era stata diagnosi prenatale.

Il riscontro in questi pazienti è stato effettuato attraverso indagini strumentali (Rx, TC, RMN) eseguite in 5 casi su 11 per comparsa di sintomi tardivi (4 casi con sintomi respiratori ed un caso di dolore lombare).

Le ernie di Bochdalek operate per via mininvasiva in epoca neonatale risultano 11 (42%), mentre gli altri 4 neonati presentavano un'ernia di Morgagni (3/15) ed una relaxatio (1/15).

Dei 26 casi approcciati con tecnica MIS, 4 hanno richiesto una conversione ad intervento open con approccio laparotomico (15%) per motivi anestesiológicos in due casi e in altri due casi per motivi anatomici (presenza di stomaco e fegato in torace).

Le complicanze post-operatorie sono risultate le seguenti: 4 recidive (15%); 5 chilotorace, ma solo 3 dei quali clinicamente significativi che hanno necessitato un drenaggio ed un solo caso di occlusione intestinale da volvolo intestinale su briglia.

Analizzando nello specifico i casi di recidiva sono stati riscontrati rispettivamente a 5 mesi, 8 mesi, ad un anno ed a 4 anni dal primo intervento. In 3 casi su 4 si è proceduto alla riparazione per via mininvasiva (2 toracoscopiche ed una laparoscopica).

I visceri addominali erniati nella casistica esaminata hanno incluso: piccolo intestino, colon, milza, stomaco e fegato. In tutti gli interventi è stato posizionato un drenaggio toracico a fine procedura toracoscopica.

Per quanto concerne il supporto ventilatorio in 13/26 (50%) casi si è reso necessario l'utilizzo della ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV), in particolare nelle ernie di Bochdalek (10/13) ed in tutti i casi operati in epoca neonatale (11/11).

Valutando la media dei giorni di ventilazione dei pazienti trattati essa è stata di  $11,7 \pm 8,8$  (range: 1 giorno – 28 giorni). In merito ai casi sottoposti a riparazione toracoscopica la media dei giorni di ventilazione è stata nello specifico  $14 \pm 7$ .

La durata media della degenza in Rianimazione Pediatrica è stata di  $15,3 \pm 15$  giorni (range: 1 – 43 giorni), mentre la durata media dell'ospedalizzazione è stata di  $26 \pm 20$  giorni (range: 5 – 70 giorni).

Il follow-up medio della nostra casistica è stato di 59 mesi  $\pm 41$  (range: 2 – 156).

Dall'analisi delle visite multidisciplinari di controllo eseguite da questi pazienti sono emersi 2 casi di ritardo nello sviluppo psicomotorio ed un caso di malnutrizione, per il resto non sono da segnalare complicanze a lungo termine, in particolare di tipo respiratorio e digestivo.

## 7. DISCUSSIONE

L'ernia diaframmatica congenita (CDH) è una delle più comuni anomalie congenite, con un'incidenza di circa 1/3000 nati vivi. Purtroppo la mortalità rimane elevata nonostante i miglioramenti nella gestione di questi pazienti. Per quanto concerne il trattamento chirurgico, l'approccio tradizionale, generalmente mediante laparotomia, risulta ancora oggi la prima scelta nella maggior parte dei centri. Tuttavia a partire dal 1995, quando il primo caso di riparazione laparoscopica di CDH è stato riportato da Van der Zee e Bax, le tecniche mininvasive hanno ottenuto una popolarità crescente tra i chirurghi pediatri. Molti studi sono stati pubblicati in merito alla fattibilità ed alla sicurezza della chirurgia endoscopica nella correzione dell'ernia diaframmatica congenita a partire da Becmeur et al nel 2001; Liem nel 2003; Gomes Ferreira nel 2009.

In letteratura esiste un dibattito in merito a quale approccio sia preferibile, ossia laparoscopico o toracoscopico. Da un'attenta revisione degli studi pubblicati negli ultimi 15-20 anni, la toracosopia risulta essere la tecnica più comunemente usata rispetto alla laparoscopia in particolare nei casi di ernia postero-laterale. L'approccio laparoscopico risulta essere più appropriato nelle ernie di Morgagni così come descritto da una meta-analisi di Zhu del 2016. Sempre in questa meta-analisi l'uso dell'ECMO e l'incapacità a ridurre i visceri erniati in torace rappresentano delle relative controindicazioni alla correzione toracoscopica. Yang et al hanno riportato che la presenza dello stomaco in torace al controllo radiologico rappresenta una controindicazione anch'essa alla toracosopia.

Il tasso di recidiva riportato sempre dallo stesso studio è pari al 18,9% nei pazienti MIS rispetto al 6,5% dei pazienti trattati per via open.

Putnam et al nel 2017 hanno riportato che i pazienti affetti da CDH operati con tecnica MIS presentano le seguenti caratteristiche: una minor percentuale di diagnosi prenatali; un minor tasso di prematurità; minor tasso di cardiopatie maggiori congenite; il 79% con difetto di tipo A e B. Sempre in questo lavoro viene riportato un maggior tasso di recidiva nelle MIS rispetto alla open (5,9% vs 3,2%).

Kamran et al nel 2018 hanno riportato un tasso di recidiva nei pazienti trattati con tecnica MIS del 19% correlandolo a diversi fattori quali la presenza di un ampio difetto (tipo C e D).

Gomes Ferreira et al nel 2009 hanno riportato un tasso di successo della riparazione toracoscopica pari al 72% e del 58% per quella laparoscopica. I criteri anatomici di selezione, così come riportati da Yang, come la presenza dello stomaco in addome sono stati selezionati per i pazienti eleggibili per la MIS.

Anche Fujishiro et al nel 2016 hanno selezionato come criteri di eleggibilità per la riparazione toracoscopica le seguenti caratteristiche: presenza di stomaco e fegato in addome (valutato alla radiografia); un basso supporto ventilatorio con una PIP di 24 mmHg; assenza o minimi segni di ipertensione polmonare; stabilità emodinamica e respiratoria; assenza di anomalie cardiache maggiori.

Nel nostro Centro l'approccio mininvasivo di prima scelta nella CDH postero-laterale risulta essere quello toracoscopico, considerando la laparoscopia invece la tecnica prescelta per le ernie di Morgagni. Come riportato in letteratura la toracosopia permette una migliore valutazione del torace con un conseguente campo operatorio più ampio rispetto alla laparoscopia ed una più agevole riduzione in addome dei visceri erniati tramite l'ausilio dello pneumotorace iatrogeno.



Inoltre questo approccio consente un'insufflazione intermittente di CO<sub>2</sub>, in quanto una volta che i visceri sono stati ridotti, non vi è più la necessità del pneumotorace per completare la riparazione del diaframma, cercando in tal senso di limitare l'ipercapnia e l'acidosi intraoperatoria che ne consegue nel neonato.

D'altro canto gli svantaggi consistono nella mancata visualizzazione dell'intestino in addome, con il rischio di misconoscere delle anomalie associate quali malrotazioni e/o diverticolo di Meckel. La laparoscopia rispetto alla toracosopia offre un minor spazio di lavoro e necessita di una continua insufflazione di CO<sub>2</sub> nonché a volte di un terzo trocar operativo.

Abbiamo voluto pertanto, confrontare la casistica del nostro Centro in merito alle riparazioni MIS di CDH con quanto viene riportato in letteratura sull'argomento, valutando eventuali incongruenze con quelle che sono le attuali direzioni nel trattamento chirurgico mininvasivo di questa malformazione.

I pazienti che nella nostra casistica sono stati sottoposti ad intervento MIS presentavano tutti una stabilità cardio-respiratoria così come assenza di cardiopatie maggiori; un OI (indice di ossigenazione) < 3, che risulta essere il miglior indicatore di persistenza di ipertensione polmonare neonatale; età gestazionale di 36,9 ed un peso medio al giorno dell'intervento di 2,9 kg.

Confrontando ad esempio i nostri dati con quelli della review di Fujishiro del 2016 il nostro tasso di conversione risulta essere del 15% rispetto al 5% ma inferiore al 38% di Gomes Ferreira.

Il 50% delle nostre conversioni (2/4) è stato dovuto alla presenza in torace di fondo gastrico e fegato, dunque ad una mancata aderenza con le indicazioni sui criteri anatomici di selezione dei pazienti, i quali sono stati rispettati in tutti gli altri casi. Le altre due conversioni sono dovute a problemi anestesiológicos intraoperatori.

Il tasso di recidiva nel nostro Studio risulta del 15%, in linea con la media generale riportata del 19%. Tutte le nostre 4 recidive sono avvenute oltre il periodo neonatale ed in 3 casi su 4 sono state riparate con approccio MIS.

In accordo con la letteratura riteniamo che difetti ampi (tipo C e D) necessitino di patch protesico. Nella nostra casistica MIS solo in 3 casi è stato utilizzato un patch protesico in Gore-Tex ed in un caso è stato applicato per una recidiva di ernia di Morgagni.

L'utilizzo del patch dalla nostra esperienza non sembra incrementare il rischio di complicanze quali recidive.

Nella chiusura primaria utilizziamo fili non riassorbibili eseguendo suture a punti staccati con annodamento extra o intracorporeo con eventuale trazione sui bordi del diaframma per una migliore esposizione ed una più facile sutura del difetto.

Complicanze post-operatorie sono state esclusivamente legate alla presenza di chilotorace (5/26), dei quali solo 3 clinicamente significativi.

Il follow-up medio dei pazienti è stato di lunga durata e non ha dimostrato particolari complicanze a lungo termine in particolare di natura respiratoria e digestiva. Da rilevare l'insorgenza di ritardo psicomotorio in due casi e di malnutrizione in un caso. Nessuno dei pazienti operati con tecnica MIS ha sviluppato un RGE tale da essere sottoposto a terapia medica continuativa e/o intervento di funduplicatio.

Il tasso di mortalità è stato dello 0%, particolarmente da riferire alle condizioni generali dei pazienti piuttosto che alla tecnica operatoria.

Tutti i nostri neonati sottoposti a riparazione MIS di CDH sono stati sottoposti ad HFOV e questo è un elemento che viene riportato da Fujishiro et al come possibilità di poter evitare l'ipercapnia e l'acidosi intraoperatoria, in quanto l'assorbimento della CO<sub>2</sub> tramite la pleura risulta essere maggiore rispetto a quella che viene assorbita durante la laparoscopia.

## 8. CONCLUSIONI

Nel nostro Istituto il management dell'ernia diaframmatica congenita consiste nella stabilizzazione emodinamica e respiratoria del paziente, con particolare riferimento ai casi ad insorgenza neonatale, e posticipare la chirurgia al momento in cui le condizioni risultano essere ottimali.

Nella gestione pre-operatoria il nostro indirizzo è quello di posizionare un tubo endotracheale ed un sondino nasogastrico per evitare l'eccessiva dilatazione del contenuto intestinale in torace. Inoltre la posizione del sondino permetterà di valutare l'effettiva posizione dello stomaco ai controlli radiologici. Garantire un supporto ventilatorio in maniera controllata ed il ricorrere alla HFOV in praticamente tutti i casi. Somministrazione di inotropi, di surfactante (nei bambini con età gestazionale < 34 settimane) ed il trattamento dell'ipertensione polmonare mediante ossido nitrico inalatorio e sildenafil.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare in maniera retrospettiva i casi di ernia diaframmatica congenita trattati con approccio mininvasivo presso il nostro Centro negli ultimi 20 anni e confrontare i dati emersi dalle nostre analisi con quello che viene riportato in Letteratura sull'argomento.

Dalla nostra analisi emerge che la nostra casistica di CDH operate tramite MIS ha subito un trend in rialzo nel periodo dal 2014 al 2020 (19/26 totali), come anche riportato dalla letteratura. Questo è dovuto ad i progressivi miglioramenti nella gestione pre-operatoria di questo tipo di patologie e nella sempre maggior dimestichezza dei chirurghi nell'approcciare in maniera mininvasiva.

Anche il tipo di approccio usato nel nostro Centro è stato confrontato con ciò che viene descritto. Pertanto la toracosopia (approccio da noi prediletto per le ernie postero-laterali) risulta essere quello che offre i maggiori vantaggi, in particolare dal punto di vista chirurgico. Dal punto di vista anestesilogico, con particolare riferimento ad ipercapnia ed acidosi, la toracosopia risulta essere più deleteria rispetto alla laparoscopia, tuttavia la possibilità con la prima tecnica di eseguire un'insufflazione intermittente unita alla HFOV potrebbe ovviare a questo problema, ma ulteriori studi ed approfondimenti in merito andranno eseguiti.

I pazienti ritenuti eleggibili nella nostra casistica erano tutti stabili dal punto di vista cardio-respiratorio con un OI < 3, di conseguenza senza o con minima ipertensione polmonare. In particolare i pazienti operati in epoca neonatale presentavano un peso medio di 2,9 kg ed un'età gestazionale media di 36,9 ossia in linea con i dati internazionali.

Anche i criteri di selezione anatomici, ossia la presenza di stomaco e fegato in addome, sono stati rispettati, in accordo con Yang, tranne che in due casi (tra l'altro convertiti) dove stomaco e fegato erano in torace.

La percentuale di recidiva del 15% risulta essere in linea con il tasso generale del 19% riportato.

Il tasso di mortalità è stato dello 0%, riferibile alle condizioni generali dei pazienti selezionati, ossia privi di severe comorbidità e con difetti non ampi con conseguente meno grave ipoplasia ed ipertensione polmonare.

In conclusione, la correzione mininvasiva dell'ernia diaframmatica congenita risulta essere fattibile, sicura ed efficace attraverso un'accurata selezione dei pazienti eleggibili in base a criteri clinici ed anatomici.

La toracosopia, a nostro avviso, è l'approccio di scelta in quanto permette una migliore visualizzazione del torace, una più facile riduzione dei visceri ed un campo operatorio più ampio.

Tuttavia attenzione deve essere posta sugli effetti dell'ipercapnia e dell'acidosi intraoperatoria in epoca neonatale durante la riparazione mininvasiva della CDH.

In tal senso la toracosopia risulta avere un outcome peggiore rispetto alla laparoscopia, ma l'insufflazione intermittente e l'ampio utilizzo della HFOV possono limitare il problema.

Ulteriori studi ed approfondimenti andranno eseguiti sull'argomento e per valutare un ampliamento delle indicazioni al trattamento mininvasivo di questa malformazione.

## BIBLIOGRAFIA

- Coran AG. Pediatric Surgery. Elsevier 2012
- The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative, Puligandla et al. Diagnosis et management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc J.* 2018 Jan 29; 190(4):E103-12
- Ameis D et al. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2017 Jun;26(3):123-8
- Burgos Cm, Freckner B et al. Right versus left congenital diaphragmatic hernia- What's the difference? *J Pediatr Surg.* 2018 Jan; 53(1):113-
- Araujo Junior E et al. Procedure-Related Complications and Survival Following Fetoscopic Endotracheal Occlusion (FETO) for Severe Congenital Diaphragmatic Hernia: Systematic Review and Meta-Analysis in the FETO Era. *Eur J Pediatr Surg.* 2017 Aug;27(04):297-305
- Gentili A et al. Predictive outcome indexes in neonatal Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Sep 2;28(13):1602-7
- Barroso C, Correia Pinto J. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: review of the results. *Minerva Pediatr.* 2018 Jun;70(3):281-8
- Nio M et al. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1994 May;29(5):618-21
- Puligandla et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from APSA outcomes and evidence based practice committee. *J Pediatr Surg.* 2015 Nov;50(11):1958-70
- Gomes Ferreira C, Reinberg O et al. Neonatal minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernias: a multicenter study using thoracoscopy or laparoscopy. *Surg Endoscop.* 2009 Jul;23(7):1650-9
- Putnam LR et al. Minimally invasive vs Open Congenital Diaphragmatic Hernia Repair: Is There A Superior Approach? *J Am Coll Surg.* 2017 Apr;224(4):416-22
- Liem NT (2003) Thoracoscopic surgery for congenital diaphragmatic hernia: a report of nine cases. *Asian J Surg* 26(4):210-12
- Lima M, Ruggeri G (2015) Difetti Diaframmatici: *Chirurgia Pediatrica EdiSES*, 97-120
- Ruano R et al. (2013) Early fetoscopic tracheal occlusion for extremely severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia: preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42 (1):70-76

- Tsao K, Lally PA, Lally KP (2011) Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 46 (6):1158-1164
- Yang et al. (2005) Neonatal thoroscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: selection criteria for successful outcome. *J Pediatr Surg* 40 (9):1369-1375
- Jancelewicz T et al. (2010) Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution. *J Pediatr Surg* 45 (1):155-160
- Becmeur F et al (2007) Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in children. *Semin Pediatr Surg* 16 (4):238-244
- Zhu Y et al (2015) Minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis
- Cantone N , Lima M et al (2014) Laparoscopic patch repair of recurrent anterior diaphragmatic hernia in a child with SMA. *Springerplus* 3:165
- Fujishiro et al. (2016) Minimally invasive surgery for diaphragmatic diseases in neonates and infants. *Surg Today* 46:757-763
- Kamran et al. (2018) Risk factors for recurrence after thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia (CDH) *J Pediatr Surg* 53: 2087-2091
- Barroso C, Correia-Pinto J. Perioperative Complications of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. *Eur J Pediatr Surg* (2018); 28:141-147
- Chihwan Cha et al. Minimally invasive surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia: outcome and selection criteria. *JKSS* (2013); 85:84-88
- Richard Wagner et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* (2020); 30:137-141
- Putnam et al. Factors associated with early recurrence after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg* (2017); 52:928-932