

# Ernia diaframmatica congenita: un problema non solo neonatale

MASSIMILIANO DON, BRUNO SACHER

UOC di Pediatria, PO "Sant'Antonio", San Daniele del Friuli, Udine

*Nelle ultime decadi la chirurgia sperimentale e l'applicazione di nuove modalità di trattamento hanno prodotto un aumento delle conoscenze su questa pur rara patologia. L'interesse che l'argomento suscita va al di là del difficile problema tecnico-gestionale, riservato ai Centri specializzati.*

L'ernia diaframmatica congenita (*Congenital Diaphragmatic Hernia*, CDH) è una patologia generalmente gestita in Centri pediatrici di riferimento ma, occasionalmente, si può riscontrare anche nell'Ospedale di rete così come nello studio del pediatra di famiglia. Ciò dipende dal fatto che la CDH può essere misconosciuta durante la vita fetale; non necessariamente è una patologia neonatale, e il suo spettro di severità è molto ampio<sup>1</sup>.

La CDH consiste nell'erniazione di parte del contenuto addominale nella cavità toracica a seguito di un difetto del muscolo diaframma, che a sua volta capita quando una delle quattro strutture che lo vanno a costituire (il setto trasverso, le membrane pleuro-peritoneali, il mesentere dorsale dell'esofago e la parete toraco-addominale) non crescono l'una verso l'altra o non si fondono entro l'ottava settimana post-concezionale<sup>2</sup>. Tale difetto può essere localizzato o adiacente allo jato esofageo (per cui si parlerà di ernia jatale e di ernia paraesofagea, rispettivamente), retrosternale (ernia di Morgagni) oppure postero-laterale (ernia di Bochdalek), essendo diventata, quest'ultima, sinonimo di CDH, vista la frequenza con cui si presenta<sup>3,4</sup>.

Descritta per la prima volta nel 1754, solo dopo il 1946, anno in cui fu

## CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA: NOT ONLY A NEONATAL DISEASE

(*Medico e Bambino* 2006;25:631-641)

### Key words

*Congenital diaphragmatic hernia, Aetiology, Diagnosis and therapy*

### Summary

*Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a relatively common disease which depends on the passage of some abdominal organs into the chest cavity. Its incidence is of 1 in 3000 live births. CDH aetiology has not been yet fully established, but hypoplasia and vascular abnormalities of the lungs are the most common known effects of the trans-diaphragmatic herniation. Antenatal diagnosis is made in only half of the cases. Moreover, there is the possibility of a late-presenting form. Both these aspects explain why it is possible to run into CDH also in peripheral hospitals. It is therefore fundamental to remember few but important diagnostic and therapeutic tools for a correct initial management of CDH. Nowadays, a new therapeutic approach is the prenatal intervention based on fetal endoscopic tracheal occlusion. After birth, attention should be drawn on the avoidance of potentially injurious forms of ventilation and deferred surgical repair.*

operato il primo neonato poi sopravvissuto all'intervento chirurgico<sup>5</sup>, la CDH è stata per 40 anni considerata la quintessenza dell'emergenza chirurgica neonatale. Ma la CDH è qualcosa di più: il mancato sviluppo alveolare e vascolare del polmone, l'ipoplasia e l'ipertensione polmonare che ne conseguono, rappresentano i fattori che condizioneranno la sopravvivenza<sup>6</sup>. Quindi è necessario porre attenzione alle tecniche di ventilazione meccanica e di manipolazione farmacologica dell'iperreattività vascolare polmonare<sup>1</sup>.

### QUANTO È FREQUENTE?

La CDH capita approssimativamente in un caso su 3000 nati vivi<sup>7</sup>; però la sua incidenza varia molto (da 1 su 2000 a 1 su 5000 nelle differenti casistiche)<sup>3,4</sup>. Il difetto più comune è quello sul lato sinistro (70-85%): raramente l'ernia può essere bilaterale o destroposta. Secondo alcuni Autori, la malrotazione intestinale e i vari gradi di ipoplasia polmonare sono da considerare parte integrante della patologia<sup>3</sup>; secondo altri la malrotazione intestinale è

soltanto una patologia associata alla CDH<sup>8-10</sup>, e cioè accade anche nel modello animale<sup>11</sup>.

### PUÒ ASSOCIARSI AD ALTRI DIFETTI?

Vere anomalie associate possono riscontrarsi nel 20-50% dei casi di CDH<sup>3,4,12</sup>, più spesso a carico del sistema nervoso centrale (idrocefalo, anencefalia, difetti del tubo neurale), del tratto gastrointestinale (atresia esofagea, onfalocele) o del cuore. Queste ultime, specie le anomalie più gravi, come quelle che determinano un'ostruzione ventricolare (sindrome del cuore sinistro ipoplasico, tetralogia, coartazione) o un elevato flusso polmonare (difetto settale atrioventricolare, ampi difetti settali ventricolari perimembranososi), sono quelle con impatto maggiore sulla mortalità dei bambini<sup>1</sup>.

Nel 10% circa dei casi la CDH si associa ad anomalie cromosomiche (trisomie 13, 18 e 21; sindrome di Turner; sindromi di Fryn, di Brachmann-de Lange, di Pallister-Killian)<sup>1,13</sup>.

### QUALI SONO LE CAUSE?

Il diaframma si sviluppa normalmente tra la settima e la decima settimana di gestazione, in concomitanza alla crescita di esofago, stomaco e intestino<sup>4</sup>. Il diaframma dei bambini con CDH si forma in modo incompleto, permettendo ai visceri addominali di erniare attraverso il difetto che si è venuto a creare<sup>14</sup>.

La "ipotesi retinoide" è quella più consistente. Il nitrofenone, un teratogeno che sembra agire sulla cascata dei segnali citoplasmatici e nucleari indotta dal legame tra cellula e retinoide, produce malformazioni diaframmatiche assimilabili al CDH<sup>15-18</sup>. Cuciolini nati da madre nutrita con dieta carente in vitamina presentano CDH, per lo più destroposta, nel 25-40% dei casi; la somministrazione di vitamina A nella seconda metà della gravidanza diminuisce queste percentuali<sup>19-22</sup>. L'interazione negativa tra la somministrazione di nitrofenone e vitamina A consente, in ipotesi, di assimilare gli effetti del teratogeno a quelli della carenza<sup>22,25</sup>. In patologia umana, su piccoli numeri di neonati

con CDH, è stato possibile dimostrare una riduzione del 50% di alcuni marker della vitamina A<sup>26</sup>.

### CENNI DI FISIOPATOLOGIA E ANATOMIA PATOLOGICA

Il problema che caratterizza la CDH non si limita solo al diaframma e ai visceri addominali erniati, ma si estende anche, e soprattutto, al parenchima polmonare, il cui danno fa della CDH una patologia che mette il neonato a rischio di vita (*Figura 1*). Entrambi i polmoni appaiono di dimensioni ridotte rispetto a quelli di controlli di pari età e peso, con un maggiore interessamento da parte del polmone omolaterale all'ernia.

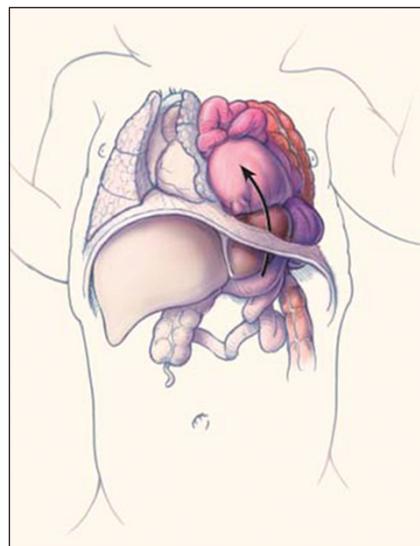
Da un punto di vista istologico, sono riscontrabili un minor numero di bronchioli e alveoli, una minor quantità di surfattante e una maggior massa muscolare da parte delle arteriole polmonari.

Anche se c'è evidenza che il quadro descritto dipende dalla compressione da parte dei visceri addominali erniati, sembra che la compressione fisica non sia l'unica causa di ipoplasia e ipertensione polmonare<sup>3,4</sup>.

### COME SI MANIFESTA?

**Esordio neonatale precoce.** La maggior parte dei bambini con CDH severa risulta *sintomatica nelle prime ore di vita* per lo sviluppo di distress respiratorio<sup>3</sup>, variamente caratterizzato da cianosi, dispnea, tachipnea, tachicardia, apnea resistente alla rianimazione, con peggioramento del quadro clinico in caso di ventilazione con maschera; questi sintomi si accompagnano a riduzione o assenza dei suoni respiratori dal lato dell'ernia, rumori intestinali auscultabili a livello toracico, battiti cardiaci ectopici (soprattutto a destra), difficoltà rianimatoria, torace a botte o asimmetrico, e addome avvallato<sup>4,27,28</sup>.

**Esordio neonatale tardivo.** Le forme meno gravi, come le ernie di piccole dimensioni, destroposte o retrosternali, possono decorrere *asintomatiche alla*



**Figura 1.** *Ernia diaframmatica congenita sinistra. Il difetto dell'emidiaframma sinistro permette allo stomaco e all'intestino di erniare nel torace (freccia), comprimendo il tessuto polmonare e dislocando il cuore a destra (da voce bibliografica 2).*

nascita e presentarsi nei giorni successivi, in modo subdolo, per la comparsa di disturbi alimentari, lieve distress respiratorio che a sua volta può esitare in insufficienza respiratoria (per il collasso polmonare causato dalla compressione dei visceri cavi erniati e ormai pieni d'aria), e poi scompenso cardiaco congestizio (per dislocamento mediastinico, seguito da piegamento dei grossi vasi e riduzione del ritorno venoso al cuore destro)<sup>27,28</sup>. Nei *Box 1* e *2* sono riportati due casi di CDH a esordio neonatale, rispettivamente precoce e tardivo, visti presso il nostro Reparto negli ultimi anni.

**Esordio tardivo, dopo il periodo neonatale.** Accanto alle CDH neonatali, esistono anche *casi di CDH a esordio tardivo*, oltre il periodo neonatale, che rappresentano il 5-30% di tutti i casi di ernia diaframmatica<sup>29-31</sup> e segnalati per la prima volta da Kirkland nel 1959<sup>32</sup>. Il 65% delle CDH destroposte a esordio tardivo si presenta nel primo anno di vita (quelle con ernia localizzata a sinistra si slatentizzano in quasi il 42% dei casi a questa età). Queste forme sono caratterizzate da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, derivante dalla combinazione di forme

**Box 1 - CDH A ESORDIO NEONATALE PRECOCE**

NG, maschio, nato da madre primigravida (ecografia morfologica risultata negativa), a 38 settimane di EG, con Apgar 2-7, PN 3600 g, subito dopo il parto ha iniziato a presentare distress respiratorio con scarsissimo ingresso aereo su tutto l'ambito polmonare e acidosi respiratoria severa, quadro clinico migliorato in C-PAP. Una Rx del torace ha evidenziato presenza di aria (da verosimili anse intestinali) sui campi inferiori di sinistra, per cui il bambino è stato trasferito, non intubato ma in C-PAP, a cura dei Colleghi neonatologi, presso il vicino Centro di Chirurgia pediatrica, nel sospetto di CDH (vedi *Figure*).



Ottenuta la stabilizzazione respiratoria in 24 ore mediante ventilazione meccanica, l'ernia diaframmatica (stomaco, milza, milza accessoria, intestino tenue in toto, colon destro, parte del colon trasverso con riscontro di malrotazione intestinale completa e sofferenza delle anse intestinali) è stata corretta chirurgicamente.

Il decorso post-operatorio è avvenuto in modo regolare, senza complicanze. Dal punto di vista respiratorio vi è stata necessità di supporto ventilatorio fino all'ottava giornata, si è assistito alla riespansione polmonare dimostrata radiologicamente, e l'acidosi respiratoria persistente e compensata non è stata corretta, poiché verosimilmente dovuta all'ipoplasia polmonare, sempre presente in caso di CDH. Riscontri successivi sono stati l'assenza di cardiopatia all'ecocardiografia, un iniziale ittero neonatale fototrattato, seguito da ittero a impronta colestatica (lieve rialzo di BD con transaminasi nei limiti, imputabile a sofferenza mesenterica), modesta anemia (Hb stabile 12,5 g/dl) con buona attività eritropoietica (reticolociti 0,8%) e criptorchidismo sn (valutazione psicomotoria, fundus oculi ed ecografia transfontanella normali). Nonostante l'assenza di clinica suggestiva per reflusso gastroesofageo, peraltro spesso associato alla CDH, è stata avviata terapia antiacida, che ha continuato per due anni, fino alla correzione di un'ernia jatale, diagnosticata in EGDS, durante il follow-up.

asintomatiche, diagnosticate occasionalmente, e forme con sintomi, acuti o cronici, di tipo gastrointestinale e respiratorio (vomito e dispnea quelli più comuni)<sup>33,34</sup>. I sintomi gastrointestinali sono più comuni di quelli respiratori, sia nelle forme acute sia in quelle croniche<sup>34</sup>. Tale variabilità sintomatologica, insieme alla rarità di questo tipo di presentazione, fa della CDH a esordio tardivo una patologia che può determinare problemi diagnostici, di un ritardo nel riconoscimento della patologia diaframmatica, e occasionalmente di complicanze iatrogene (ad esempio perforazione dello stomaco o dell'intestino dopo toracentesi esplorativa

non necessaria con conseguente mediastinite oppure grave emorragia da lesione iatrogena di milza o grossi vasi), dovute a una interpretazione non corretta delle immagini radiografiche iniziali (pneumotorace, versamento pleurico, polmonite e molte altre ancora)<sup>29,35</sup>.

La radiografia del torace rimane, comunque, l'indagine più importante cui sottoporre bambini con sospetta CDH a esordio tardivo. In caso di erniazione di un viscere cavo, quale stomaco o intestino, questo esame metterà in evidenza una struttura translucente intratoracica assieme a vari gradi di spostamento diaframmatico.

Nei casi dubbi, un elevato indice di sospetto per CDH a esordio tardivo, il posizionamento di un sondino nasogastrico radiopaco prima dell'esecuzione della radiografia e l'esecuzione di altre indagini strumentali (come studi contrastografici delle alte e basse vie digestive) contribuiranno a eliminare o, quanto meno, ridurre errate interpretazioni.

Nei casi in cui l'organo erniato è una struttura solida, come fegato o milza, la tipica immagine radiografica di translucenza viene a essere attenuata o oscurata dalla presenza di un'opacizzazione, che andrebbe indagata con ecografia toracica, TAC o RMN toracica

**Box 2 - CDH A ESORDIO NEONATALE TARDIVO**

PS è un bambino nato a 40 settimane di EG (mai nulla alle ecografie in utero), con PN pari a 3570 g (50°-75° centile), LN 53 cm (90° centile) e CCN 35 cm (50° centile), Apgar 10-10, dimesso dal Nido in buone condizioni generali. Fino a 13 giorni di vita nulla da segnalare (a parte il riscontro materno, a 7 giorni di vita, di rumori intestinali, cui non viene dato peso) quando viene condotto presso il nostro Reparto per crisi di pianto protratta da alcune ore. In tale occasione il bambino appariva cianotico con distress respiratorio, caratterizzato da tachipnea, rientramenti toracici e riduzione della ventilazione a sinistra, senza edemi né epatosplenomegalia e con obiettività cardiaca regolare. In ossigeno-terapia migliorava il colorito cutaneo, però persistevano pianto e dispnea, con SaO<sub>2</sub> costantemente <95% (EGA pH 7.20, pCO<sub>2</sub> 69, HCO<sub>3</sub> 26). La Rx torace evidenziava l'occupazione dell'emitorace sn da parte di anse intestinali con dislocazione del cuore a dx; pertanto, dopo il posizionamento del SNG, il bambino è stato condotto in ambulanza al più vicino Centro di Chirurgia pediatrica con la diagnosi di CDH sn (vedi Figura).

Il giorno successivo, dopo stabilizzazione respiratoria ottenuta in 12 ore (intubazione orotracheale, surfattante senza beneficio, ventilazione meccanica intervalata per un paio di ore da ventilazione oscillatoria ad alta frequenza per aumento del fabbisogno di O<sub>2</sub>), in sede operatoria è stato riscontrato un difetto diaframmatico di circa 6 cm, attraverso il quale era erniato quasi tutto l'intestino tenue nella cavità toracica. Una volta riposizionato l'intestino in addome e corretta la breccia diaframmatica, il polmone sn ha ripreso una buona espansibilità. Il decorso post-operatorio, a parte una sepsi da *Candida*, è stato regolare, con ripresa della canalizzazione, dell'alimentazione (nutrizione parenterale per 7 giorni) e con buona espansione e ventilazione polmonare (estubazione in 4° giornata post-operatoria). Il bambino è stato dimesso con peso pari a 3770 g, in terapia procinetica e antiacida.



ed, eventualmente, con una scintigrafia spleno-epatica<sup>29,31,36,37</sup>. Nel *Box 3* riportiamo un caso di CDH tardiva con sindrome di Down, un'associazione raramente riportata in letteratura<sup>38-40</sup>.

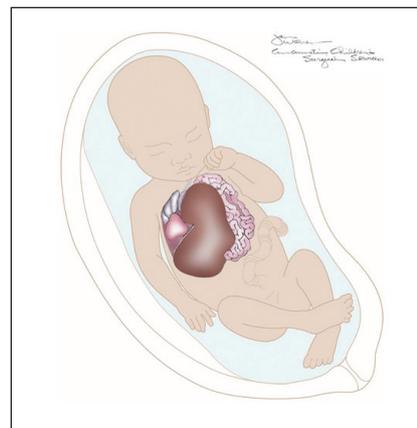
Un problema non del tutto risolto, nei casi di CDH a esordio tardivo, è quello di una precedente "radiografia toracica perfettamente normale". Potrebbe essere che l'erniazione sia intermittente e ricorrente<sup>41</sup>, ma in genere, una volta erniati, i visceri restano nella cavità toracica<sup>29</sup>.

È stato ipotizzato che i pazienti con esordio tardivo appartengano a due gruppi distinti: uno con porta erniaria congenita, ma piccola o ostruita da organi solidi ed erniazione (e sintomatologia) tardiva; l'altro con erniazione precoce e discreta, e sintomatologia tardiva legata a complicanze (volvolo, strangolamento)<sup>31,34,42,43</sup>. Molto raramente si

hanno anche ernie diaframmatiche acquisite, post-traumatiche<sup>34</sup>.

**DIAGNOSI PRE- E POST-NATALE**

I miglioramenti delle prestazioni dell'ecografia prenatale hanno consentito di ottenere la diagnosi di CDH già durante la gravidanza (*Figura 2*), approssimativamente nel 50% dei casi, di solito tra la 16<sup>a</sup> e la 24<sup>a</sup> settimana di gestazione, tramite il riscontro di stomaco, intestino e/o fegato a livello toracico (emitorace destro o sinistro, regione retrocardiaca), assenza dello stomaco nell'addome, shift mediastinico, polidramnios<sup>28,44</sup>. La diagnosi prenatale di CDH risulta, però, difficile, quando il difetto si localizza a destra oppure se



**Figura 2.** *Ernia congenita diaframmatica in utero, con fegato e intestino erniati nella cavità toracica (da voce bibliografica 14).*

lo stomaco non è erniato nel torace al momento dell'esame<sup>1</sup>, poiché in molti casi i visceri addominali entrano ed escono dalla cavità toracica in modo intermittente durante tutta la durata della gestazione, con un apparentemente scarso impatto sullo sviluppo di cuore e polmoni<sup>2</sup>. Visto che la CDH può essere accompagnata da altre patologie, il tasso di diagnosi ecografica è aumentato da un'accurata valutazione delle strutture mediastiniche in più proiezioni e soprattutto delle quattro camere cardiache<sup>1</sup>.

Se diagnosticata con l'ecografia prenatale, saranno utili l'amniocentesi per l'analisi del cariotipo fetale e lo studio delle eventuali anomalie associate o del suo grado di severità mediante ulteriori ecografie, ecocardiografia fetale o RMN fetale<sup>44,45</sup>. Quest'ultima può risultare utile in caso di anomalie complesse (fornendo dettagli strutturali utili per differenziare meglio la CDH da altre masse toraciche), quando la diagnosi ecografica è particolarmente difficile (in considerazione del ridotto contrasto ultrasonografico epato-polmonare) e anche per sviluppare fattori prognostici più affidabili (data la sua capacità di ottenere misure volumetriche polmonari, quindi dell'LHR, cioè il "lung area to head circumference ratio"<sup>46-50</sup>, e di identificare con maggior facilità rispetto all'ecografia fetale il fegato e la sua posizione sovra- o sotto-diaframmatica)<sup>51-53</sup>.

L'eventuale decisione di continuare oppure no la gravidanza non si dovrebbe basare solo sulla diagnosi precoce

## Ernia diaframmatica congenita: un problema non solo neonatale

### Box 3 - CDH A ESORDIO TARDIVO

DO è un bambino con sindrome di Down, che all'età di 22 mesi giunge dal curante per tosse e febbre da due giorni, per cui viene posto in terapia con amoxicillina orale nel sospetto di un'infezione respiratoria. Dopo alcune ore la situazione peggiora per la comparsa di dispnea e astenia. Al nostro Reparto si presenta molto dispnoico, con respiro poggiato e alitamento delle pinne nasali, cute rosea e febbre. Al torace è l'ispezione che colpisce ("rientramenti intercostali e basculamento addominale"), non tanto l'auscultazione ("ventilazione posteriore presente senza particolari caratteristiche"); SaO<sub>2</sub> 88% in aria ambiente, 92% in O<sub>2</sub>. Una radiografia del torace evidenzia "erniazione del colon nella cavità toracica" (vedi Figure), per cui, dopo incannulamento di una vena e il riscontro di SaO<sub>2</sub> stabilmente >95% in O<sub>2</sub> con nasocannule, si decide per il trasferimento immediato presso il Centro di 3° livello più vicino, con assistenza medica, senza intubazione.



Dopo il ricovero in Terapia Intensiva pediatrica il paziente, in sedazione, è stato intubato, con successivo miglioramento della sintomatologia respiratoria e stabilità emodinamica. È stata inoltre avviata terapia antibiotica e antifungina per l'isolamento di *Candida* dall'escreato in grande quantità, e successivamente si è resa necessaria una trasfusione di emazie concentrate per anemia acuta (il tutto via CVC). Diciotto giorni dopo, l'intervento chirurgico correttivo, eseguito in laparoscopia, ha confermato la presenza di un'ernia diaframmatica anteriore con grave difetto del canale pleuroperitoneale ed evidenziato una malrotazione intestinale. Il decorso post-operatorio è stato regolare, con buona ripresa di canalizzazione, alimentazione, saturazione arteriosa e compliance alla FKT.

A una visita di follow-up un mese e mezzo dopo, il bambino si è presentato con attività cardiopolmonare normale e aspetto respiratorio radiologico in netto miglioramento (consigliati proseguo della FKT e rafforzamento della muscolatura addominale). Per il riscontro di stasi ponderale e storia di possibile RGE, da imputare a un verosimile appiattimento dell'angolo di His dipendente dalla nuova disposizione dell'intestino in cavità addominale, è stata avviata terapia procinetica e antiacida. A tre mesi di distanza sono stati programmati una Rx per transito intestinale, quindi una EGDS e un controllo gastroenterologico.



in utero, piuttosto sulla presenza di anomalie associate e sui dati centrospecifici riguardo all'outcome della patologia stessa. Il valore principale della diagnosi prenatale sta nella possibilità di una gestione anticipata dei neonati con CDH in terapie intensive neonatali in grado di evitare manovre potenzialmente dannose di ventilazione e garantire una corretta gestione farmacologica dell'ipertensione polmonare<sup>1</sup>.

Il difetto, però, non sempre viene riscontrato all'ecografia prenatale, per cui nella metà dei casi la diagnosi viene

fatta dopo la nascita, cosa che riflette la verosimile differenza nei protocolli locali di valutazione prenatale e una esperienza ecografica variabile<sup>44,54-57</sup>.

In caso di sospetto, che nasce dalla clinica, il neonato sarà sottoposto a radiografia del torace, emogasanalisi, ecocardiografia ed eventualmente cariotipo<sup>1</sup>.

Come già detto, la radiografia del torace può evidenziare zone di opacità (visceri pieni) e/o di ipertrasparenza (visceri cavi) oltre allo spostamento mediastinico, e il sondino naso-gastrico

radiopaco sarà utile per localizzare lo stomaco, soprattutto nelle prime ore di vita, quando non vi è ancora arrivata aria<sup>28</sup>.

### TERAPIE PRENATALI

A fronte dei progressi fatti nella gestione preoperatoria e operatoria post-natale della CDH, i tentativi di un trattamento in utero, effettuati allo scopo di prevenire l'elevata mortalità<sup>58-60</sup> hanno dato risultati interessanti, ma anche deludenti.

La correzione diretta, previa isterotomia a cielo aperto, non ha ridotto la mortalità complessiva per CDH, ed è stata sostanzialmente abbandonata dalla fine degli anni '90<sup>60-67</sup> e sostituita da una tecnica, dapprima, e a lungo, sperimentata sulla pecora<sup>68-75</sup>, basata su una occlusione tracheale reversibile, denominata PLUG (*Plug the Lung Until it Grows*)<sup>72</sup>. Si era visto infatti che, impedendo la fuoriuscita di liquido dai polmoni, si produceva una marcata crescita degli alveoli e si preveniva l'ipoplasia polmonare secondaria alla compressione del parenchima<sup>73-75</sup>.

Le tecniche per ottenere una occlusione tracheale reversibile in utero si sono via via evolute<sup>76,77</sup>, passando dall'uso di clips metalliche esterne, posizionate tramite isterotomia o dissezione cervicale fetoscopica (FETENDO, da *FETal ENDoscopy*)<sup>70-81</sup>, fino all'occlusione mediante un palloncino interno posizionato in broncoscopia fetale (tecnica FETO, da *Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion*)<sup>82-85</sup>. Il tasso di sopravvivenza dopo l'intervento può essere predetto dalla valutazione dell'LRH prima dell'intervento<sup>86</sup>.

La tecnica non è scevra da effetti indesiderati, in parte appresi dallo studio sul modello animale: in particolare, si verifica una ridotta produzione di surfattante per una riduzione dei pneumociti di tipo II<sup>87</sup>. Anche la scelta del timing per l'intervento tracheo-occlusivo non è indifferente, e non deve essere anticipata, prezzo una eccessiva crescita polmonare, con deplezione dei pneumociti tipo II<sup>88</sup>, anche se lo "unplugging" prima della nascita consente una normalizzazione densitometrica dell'istotipo<sup>75</sup>.

I risultati sulla sopravvivenza sono discordanti<sup>79-94</sup>, e un recente RCT pubblicato su *New England Journal Medicine* ha concluso che la terapia prenatale

## Aggiornamento monografico

non migliora i risultati che si possono ottenere con la tecnica tradizionale<sup>95</sup>.

In definitiva, ogni tentativo di migliorare il risultato finale finisce per scontrarsi con effetti indesiderati<sup>95</sup>, come l'aumentato rischio di prematurità dovuto ai trattamenti in utero<sup>95</sup>, o le complicanze a livello tissutale, come la stenosi tracheale e le lesioni istologiche. Questo vale peraltro anche per le cure intensive neonatali, che migliorano la sopravvivenza<sup>97-104</sup> ma comportano un elevato numero di sequele nei sopravvissuti<sup>60,63-66,99,101,105-109</sup>.

Anche la somministrazione prenatale di cortisone non ha dimostrato utilità rispetto al placebo su nessuno dei parametri presi in considerazione<sup>110</sup>.

### TERAPIA POST-NATALE

Quanto segue si basa sulla scelta pregiudiziale di non operare immediatamente, ma di posticipare l'intervento in modo da consentire e favorire i fenomeni di adattamento circolatorio e respiratorio.

### Rianimazione e stabilizzazione

La corretta rianimazione in sala parto del neonato con CDH prevede l'intubazione tracheale con ventilazione non aggressiva (quindi non bisogna ventilare in maschera per prevenire la distensione intestinale!), il reperimento di un accesso vascolare e la decompressione intestinale con sondino nasogastrico (al momento della diagnosi). Il trasporto in sicurezza di questi neonati potrà avvenire solo a stabilizzazione avvenuta, cioè una volta eseguite tali manovre che hanno l'obiettivo di raggiungere un'adeguata  $\text{SaO}_2$  preduttale (>85%) e di prevenire il barotrauma<sup>1,27</sup>.

Attualmente, i markers predittivi post-natali per l'outcome della CDH sono il punteggio di Apgar a 5 minuti e il peso alla nascita<sup>111</sup>.

Anche la misura ecocardiografica del calibro delle arterie polmonari all'ilo è un altro elemento predittivo importante: il rischio di mortalità aumenta col diminuire del loro calibro all'ilo<sup>112</sup>.

In passato sono stati presi in considerazione le caratteristiche radiologiche dell'iniziale radiografia toracica<sup>112</sup>, un indice di ventilazione dato dalla combinazione della

$\text{PaCO}_2$  con la pressione di picco nelle vie aeree<sup>6</sup> e la valutazione della  $\text{PaO}_2$  in vari momenti delle manovre rianimatorie<sup>113,114</sup>, ma nessuno di questi tre criteri si è rivelato più affidabile dei primi due menzionati.

### Ventilazione meccanica

La scelta di posticipare la correzione chirurgica della CDH ha spinto a ricercare le tecniche ventilatorie più idonee a migliorare l'ossigenazione e ad evitare il barotrauma del polmone ipoplasico. Uno studio post-mortem sulla CDH ha dimostrato che l'elevata mortalità dei bambini con CDH dipende dal barotrauma polmonare<sup>115</sup>.

Inizialmente la gestione dell'ipertensione polmonare persistente neonatale (PPHN) era lasciata all'iperventilazione in grado di indurre alcalosi, che sembrava potesse ribaltare o eliminare lo shunt duttale<sup>116</sup>. Questa scelta, però, è stata abbandonata perché pericolosa in termini di barotrauma polmonare e vasocostrizione cerebrale.

Una quindicina di anni dopo, Wung e coll.<sup>117</sup> hanno, per la prima volta, considerato la strategia della "ipercapnia permissiva", seguita da numerosi studi sulla CDH che hanno evidenziato come la limitazione della pressione nelle vie aeree e la tolleranza di valori sopra-fisiologici di  $\text{PaCO}_2$ , assieme al monitoraggio della  $\text{SaO}_2$  preduttale, fossero i fattori più importanti nell'influenzare favorevolmente l'outcome<sup>101,103,105,106,118-121</sup>. L'obiettivo principale della ventilazione meccanica convenzionale potrebbe quindi essere quello di mantenere la pressione di picco inspiratorio (PIP) a valori  $\leq 25$   $\text{cmH}_2\text{O}$  con la  $\text{SaO}_2 > 85\%$ , tollerando uno shunt duttale almeno fino a quando la funzione del cuore destro è adeguata<sup>1</sup>.

Molti Centri attualmente utilizzano, in attesa dell'intervento correttivo inevitabilmente posticipato, la ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV) con una pressione media nelle vie aeree non superiore a 14-16  $\text{cmH}_2\text{O}$ <sup>98,99,122-124</sup>, sempre per evitare le elevate pressioni nell'albero respiratorio e migliorare la sopravvivenza<sup>99,119,122,125,126</sup>. In pratica la HFOV può essere vista non più come una metodica ventilatoria di salvataggio, ma come un intervento precoce per limitare il danno polmonare quando la PIP supera i 25  $\text{cmH}_2\text{O}$  in ventilazione convenzionale<sup>1</sup>.

Altre due opzioni terapeutiche per la gestione respiratoria dei pazienti con CDH sono l'uso di surfattante<sup>3,127,128</sup> e la ventilazione liquida parziale con perfluorocarburi<sup>129-133</sup>.

### Gestione vascolare polmonare

L'aumento delle resistenze vascolari a livello polmonare è un reperto quasi sempre presente nella CDH, anche quando non clinicamente manifesto a causa di uno shunt destro-sinistro a livello duttale.

La diagnosi si fa generalmente con l'ecocardiografia, importante non solo per escludere anomalie cardiache associate, ma anche per valutare il grado di ipertensione polmonare.

L'identificazione del dotto è fondamentale<sup>1</sup>. Lo shunt duttale può essere trattato farmacologicamente con la prostaglandina  $\text{PGE}_1$  oppure con l'ossido nitrico inalato<sup>1,134,135</sup>.

Lo shunt duttale, insieme a una bassa pressione sistemica, può essere gestito con l'aumento del post-carico mediante infusione parenterale di liquidi e con farmaci dall'azione inotropica positiva, anche se non c'è evidenza sull'uso routinario di dopamina e dobutamina ad alte dosi nei bambini con PPHN<sup>1</sup>.

### Ossigenazione extracorporea (ECMO)

Molti centri utilizzano l'ECMO (strumento con cui si bypassa, *pro tempore*, la funzione cardiorespiratoria, pompando in circolo il sangue ossigenato artificialmente) per stabilizzare i piccoli pazienti prima della correzione e per eseguire l'intervento poco prima del suo svezzamento o dopo la decannulazione, ma la reale utilità di questa tecnica è dubbia. L'*Extracorporeal Life Support Organization Registry* riporta un tasso di sopravvivenza complessivo nei bambini con CDH approssimativamente pari al 60%, dunque piuttosto basso<sup>136</sup>.

Alcuni Centri, con una precedente elevata mortalità (>70%), hanno riscontrato un miglioramento nella sopravvivenza dopo l'introduzione della pratica di una correzione chirurgica ritardata e uso di ECMO<sup>96,104,119,120,137</sup>, mentre altri Centri riportano tassi di sopravvivenza ugualmente buoni anche senza l'uso dell'ECMO<sup>138-140</sup>.

Una revisione Cochrane sugli studi che

**FATTORI PROGNOSTICI  
NEGATIVI DELLA CDH**

- Comorbidità
- Comparsa di sintomatologia nelle prime 24 ore di vita
- Ipoplasi polmonare severa
- Erniazione al polmone controlaterale
- Espletamento del parto in un Centro periferico
- Distress respiratorio severo tale da richiedere ECMO
- Pneumotorace preoperatorio
- Bassa età gestazionale
- Basso peso
- Basso punteggio di Apgar alla nascita
- Diagnosi prenatale

Da voci bibliografiche 3 e 44

Tabella I

si sono occupati di ECMO per la CDH conclude che l'ECMO è efficace a breve termine, mentre non ci sono evidenze certe nel miglioramento della sopravvivenza nel lungo termine<sup>140</sup>.

**Correzione chirurgica**

Studi eseguiti presso l'Hospital for Sick Children di Toronto e pubblicati negli anni '80 hanno dimostrato come la riparazione immediata del difetto non porti un miglioramento degli scambi gassosi, ma a un peggioramento della compliance toracica e della PaCO<sub>2</sub><sup>142</sup>. Questi dati hanno suggerito l'approccio, ora generalmente accettato nella pratica clinica, di ottenere prima una stabilizzazione preoperatoria e solo successivamente di eseguire l'intervento chirurgico correttivo<sup>101,102,118,119,143,144</sup>. La decisione su quando intervenire chirurgicamente nasce dalla valutazione emodinamica e polmonare del bambino. L'intervento, che può essere eseguito nelle prime 24-48 ore, dovrebbe essere posticipato giorno per giorno, anche per periodi lunghi, fino a che non si ottenga una riduzione delle resistenze vascolari polmonari e non si possa ventilare il paziente in modo continuativo con basse PIP e basse richieste di O<sub>2</sub><sup>1</sup>.

Una descrizione dettagliata della tecnica chirurgica per correggere una CDH, proposta anche con approccio laparoscopico<sup>145-148</sup> o toracoscopico<sup>149,150</sup>, va oltre gli scopi di questa rassegna. Comunque, quando possibile, si esegue una sutura diretta del difetto diaframmatico con punti non riassorbibili<sup>151</sup>; se invece i difetti non possono essere chiusi per la loro grandezza, se non con una notevole distorsione toracica, vengono comunemente usati patches di materiale sintetico o bioattivo<sup>152-155</sup>, e il tasso di ricorrenza di erniazione o di occlusione intestinale<sup>156</sup> è simile, a prescindere dal materiale usato<sup>152</sup>. Nei Paesi in via di sviluppo oppure in caso di reperto inaspettato sul tavolo operatorio o nel caso di ri-erniazione da distacco del patch in bambini precedentemente operati per CDH e ormai cresciuti, la ricostruzione può avvenire anche con lembi di tessuto vivente, derivanti dalla muscolatura addominale<sup>157-159</sup> o da peritoneo e tessuto retroperitoneale<sup>160</sup>. La riduzione del contenuto erniario nella cavità addominale spesso si associa a una difficile chiusura della ferita addominale e a un effetto contrario sulla compliance del sistema respiratorio<sup>142</sup>. Infine, non c'è indicazione al posizionamento del drenaggio toracico a meno che non si venga a formare versamento pleurico (con successivo spostamento mediastinico) o pneumotorace controlaterale<sup>106</sup>.

**LA PROGNOSI**

Negli ultimi anni, che hanno visto un sempre minor uso dell'ECMO, la prognosi dei neonati con CDH clinicamente manifesta nelle prime 24 ore di vita è radicalmente cambiata, con tassi di sopravvivenza >75%<sup>101,105,106</sup>. Questo miglioramento si deve essenzialmente al fatto di aver puntato molto sull'iper-

capnia permissiva, sulla respirazione spontanea e sulla ventilazione meccanica non invasiva, evitando l'iperventilazione, il barotrauma e procrastinando l'intervento chirurgico dopo ottenuta la stabilizzazione<sup>1</sup>.

È stato però anche dimostrato che la vera mortalità per CDH, quella cioè che prende in considerazione anche la "mortalità nascosta", determinata dall'abortività e dal decesso post-natali prima del trasferimento ai centri, si è attestata nel 62-68%, senza modifiche significative a partire dagli anni '90<sup>44,54</sup>.

Un importante fattore prognostico della CDH è rappresentato dalla comorbidità per cui, se non ci sono altre anomalie e il difetto non fa parte di una sindrome genetica, la prognosi dopo l'intervento chirurgico neonatale è generalmente buona<sup>96</sup>. Al contrario, come ad esempio in caso di grave cardiopatia congenita associata, la mortalità può arrivare anche sino all'80%<sup>28,44,54,161-163</sup>. Dei fattori prognostici negativi elencati in *Tabella I* la diagnosi prenatale è quella di più difficile spiegazione<sup>44,54</sup>.

Questo dato potrebbe voler dire semplicemente che la diagnosi prenatale è più facile nei casi più gravi, che nascono con peso alla nascita inferiore ed età gestazionale più bassa rispetto ai casi con diagnosi post-natale. È ovvio comunque che la diagnosi prenatale facilita il trasferimento in utero e l'avvio a Centri di terapia intensiva neonatale particolarmente qualificati anche sul versante chirurgico.

Come spesso accade, a una riduzione della mortalità segue un aumento

**MORBILITÀ SECONDARIA PER CDH**

- Pneumopatia cronica anche O<sub>2</sub>-dipendente e correlata alla severità dell'insufficienza respiratoria iniziale (ad esempio pectus excavatum, iperreattività bronchiale, pneumopatia di tipo restrittivo, ipertensione polmonare)
- Reflusso gastroesofageo
- Rifiuto dell'alimentazione orale
- Scarsa crescita (che può richiedere l'uso del sondino naso-gastrico)
- Ricorrenza dell'ernia (principalmente nel 1° anno di vita e se ampi difetti diaframmatici)
- Anomalie neurologiche (ritardo psicomotorio, deficit uditivo o visivo, epilessia)

Da voci bibliografiche 3, 4, 165-168

Tabella II

## Aggiornamento monografico

delle morbilità secondaria (*Tabella II*), quasi esclusivamente nei primi anni di vita<sup>164</sup>.

I bambini con CDH sono “bambini difficili”, non solo per la gestione in acuto dell’ernia, diversa da caso a caso, nelle sue fasi di rianimazione → stabilizzazione → correzione, ma anche per il loro follow-up, che richiede, inevitabilmente, un approccio multidisciplinare (chirurgia generale, neonatologia, cardiologia, pneumologia, gastroenterologia, neuropsichiatria e nutrizione)<sup>1</sup>.

### MESSAGGI CHIAVE

□ La CDH è una patologia riscontrabile non solo in Centri di riferimento, poiché non sempre viene diagnosticata in utero (50% dei casi circa), o nel periodo neonatale.

□ Il quadro clinico classico è quello del neonato che nelle prime ore di vita sviluppa distress respiratorio; la CDH può anche insorgere tardivamente, con un ampio spettro di manifestazioni cliniche.

□ Non ventilare in maschera ma solo dopo intubazione tracheale; decomprimere l’intestino con il posizionamento di un sondino naso-gastrico; isolare un accesso venoso e, in caso di nascita in un Centro periferico, trasferire il paziente a stabilizzazione avvenuta.

□ La terapia prenatale consiste nell’occlusione tracheale reversibile che serve a impedire la fuoriuscita di liquido dai polmoni in fase fetale, determinando una marcata crescita compensatoria polmonare. I risultati sono dubbi.

□ La correzione chirurgica post-natale non deve essere immediata, ma eseguita solo dopo un’accurata stabilizzazione dell’attività cardio-respiratoria, ottenibile con tecniche ventilatorie neonatali, il cui obiettivo è di ridurre al minimo il barotrauma polmonare.

□ La sopravvivenza della CDH è migliorata negli anni (75%), ma a una riduzione della mortalità si è assistito a un aumento della morbilità secondaria, cui tener conto nel follow-up (pneumopatia cronica, scarsa crescita, reflusso gastroesofageo, anomalie neurologiche).

### PARLARE CON I GENITORI

Che cosa dire allora a due genitori che stanno aspettando un figlio portatore di CDH? Premesso che le risposte alle loro domande devono avvenire secondo il migliore modello comunicativo, è opportuno spiegare di che cosa si tratta e che le cause della CDH non sono ancora state ben comprese, che la possibilità di imbattersi in una CDH a una successiva gravidanza è del 2% circa, che non è una patologia così infrequente come si possa credere (1 su 3000 nati vivi circa) e che può essere associata ad altri problemi (organici e/o cromosomici), a loro volta potenzialmente influenzanti la prognosi (con sopravvivenza superiore anche al 75% e mortalità del 62-68%, variabili a seconda delle casistiche). È anche giusto spiegare che i sintomi (respiratori) insorgono generalmente alla nascita, quali saranno gli esami utili e le opzioni terapeutiche (mediche e chirurgiche) pre- e post-natali, con i loro “pro” e i loro “contro”, e che tutto questo deve essere fatto in Centri specializzati e dotati di una Unità di Terapia Intensiva Neonatale e di Chirurgia pediatrica. Nel caso di una CDH a esordio tardivo è giusto rimarcare che tale patologia può insorgere dopo il periodo neonatale (5-30% di tutti i casi di ernia diaframmatica), presentandosi in modo estremamente variabile, con sintomi respiratori e/o gastrointestinali. Sia per la CDH diagnosticata in epoca prenatale sia per quei bambini con CDH tardiva, il messaggio finale è che dalla CDH si può guarire e soprattutto che, dopo la terapia e un opportuno periodo di follow-up, si può condurre una vita normale, durante l’adolescenza e in epoca adulta.

### Ringraziamenti

*Gli Autori ringraziano il dottor Jurgen Schleaf dell’IRCCS “Burlo Garofolo” di Trieste per la sua disponibilità e per la sua revisione critica.*

### Indirizzo per corrispondenza:

Massimiliano Don  
e-mail: [max.don@libero.it](mailto:max.don@libero.it)

### Bibliografia

1. Bohn D. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:911-5.
2. Wenstrom KD. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1887-8.
3. Hartman GE. Diaphragmatic Hernia. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, 2004: 1353-5.
4. <http://www.cincinnatichildrens.org/health/info/chest/diagnose/diaphragmatic-hernias.htm>
5. Gross RE. Congenital hernia of the diaphragm. *Am J Dis Child* 1946;71:579-92.
6. Bohn D, Tamura M, Perrin D, Barker G, Rabinovitch M. Ventilatory predictors of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia, confirmed by morphologic assessment. *J Pediatr* 1987;111:423-31.
7. Langham MR Jr, Kays DW, Ledbetter DJ, Frentzen B, Sanford LL, Richards DS. Congenital diaphragmatic hernia: epidemiology and outcome. *Clin Perinatol* 1996;23:671-88.
8. Newman BM, Afshani E, Karp MP, et al. Presentation of congenital diaphragmatic hernia post the neonatal period. *Arch Surg* 1986;121:813-6.
9. Hosgor M, Karaca I, Karkiner A, et al. Associated malformations in delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;39:1073-6.
10. Daher P, Zeidan S, Azar E, Khoury M, Melki I, Mikhael R. Right congenital diaphragmatic hernia a well-known pathology? *Pediatr Surg Int* 2003;19:293-5.
11. Baoquan Q, Diez-Pardo JA, Tovar JA. Intestinal rotation in experimental congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995;30:1457-62.
12. Tibboel D, Gaag AV. Etiologic and genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol* 1996;23:689-99.
13. Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet* 1998;79:215-25.
14. <http://www.fetalcarecenter.org/medicine/therapies/cdh>
15. Ambrose AM, Larson PS, Borzelleca JF, Smith RB Jr, Hennigar GR Jr. Toxicologic studies on 2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;19:263-75.
16. Costlow RD, Manson JM. The heart and diaphragm: target organs in the neonatal death induced by nitrofen (2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether). *Toxicology* 1981;20:209-27.
17. Kluth D, Kangah R, Reich P, Tenbrinck R, Tibboel D, Lambrecht W. Nitrofen-induced diaphragmatic hernias in rats: an animal model. *J Pediatr Surg* 1990;25:850-4.
18. Migliazza L, Xia H, Diez-Pardo JA, Tovar JA. Skeletal malformations associated with congenital diaphragmatic hernia: experimental and humans studies. *J Pediatr Surg* 1999;34:1624-9.
19. Anderson DH. Incidence of congenital diaphragmatic hernia in the young of rats bred on a diet deficient in vitamin. *Am J Dis Child* 1941;62:888-9.
20. Anderson DH. Effect of diet during pregnancy upon the incidence of congenital hereditary diaphragmatic hernia in the rat. *Am J Path* 1949;25:163-85.

## *Ernia diaframmatica congenita: un problema non solo neonatale*

21. Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat* 1953;92:189-217.
22. Warkany JRC, Wilson JG. Multiple congenital malformations: a consideration of etiologic factors. *Pediatrics* 1948;1:462-71.
23. Mey J, Babiuk RP, Clugston R, Greer JJ. Retinal dehydrogenase-2 is inhibited by compounds that induce congenital diaphragmatic hernias in rodents. *Am J Pathol* 2003;162:673-9.
24. Bavik C, Ward SJ, Ong DE. Identification of a mechanism to localize generation of retinoic acid in rat embryos. *Mech Dev* 1997;69:155-67.
25. Greer JJ, Babiuk RP, Thebaud B. Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis. *Pediatr Res* 2003;53:726-30.
26. Major D, Cadenas M, Fournier L, Leclerc S, Lefebvre M, Cloutier R. Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1998;13:547-9.
27. Ringer SA. Diaphragmatic hernia. In: *Manual of neonatal care*. Lippincott Williams & Wilkins; 4th ed, pg. 620-1.
28. Mendicini M. Ernia diaframmatica. In *73 malattie e 20 procedure neonatali*. Milano: CIS Editore, ed. 1996-1997:72-4.
29. Baglaj M, Dorobisz U. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a literature review. *Pediatr Radiol* 2005;35:478-88.
30. Gleeson F, Spitz L. Pitfalls in the diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 1991;66:670-1.
31. Barman L, Stringer D, Ein SH, et al. The late presenting paediatric Bochdalek hernia: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1988;23:735-9.
32. Kirkland J. Congenital postero-lateral diaphragmatic hernia in the adult. *Br J Surg* 1959;47:16-22.
33. Beglaj M. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a clinical spectrum. *Pediatr Surg Int* 2004;20:659-69.
34. Mei-Zahav M, Solomon M, Trachsel D, Langer JC. Bochdalek diaphragmatic hernia: not only a neonatal disease. *Arch Dis Child* 2003;88:532-5.
35. Coren ME, Rosenthal M, Bush A. Congenital diaphragmatic hernia misdiagnosed as tension pneumothorax. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:119-21.
36. Oh KS, Newman B, Bender TM, et al. Radiological evaluation of the diaphragm. *Radiol Clin North Am* 1988;26:355-64.
37. Sridhar AV, Nichani S. Late presenting congenital diaphragmatic hernia. *Emerg Med J* 2004;21:261-2.
38. Parmar RC, Tullu MS, Bavdekar SB, Borwankar SS. Morgagni hernia with Down syndrome: a rare association: case report and review of literature. *J Postgrad Med* 2001;47:188-90.
39. Honore LH, Torfs CP, Curry CJ. Possible association between the hernia of Morgagni and trisomy 21. *Am J Med Genet* 1993;15:255-6.
40. Elawad ME. Diaphragmatic hernia in Down's syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1989;1:43-4.
41. Hight DW, Hixsoh SD, Reed JO, et al. Intermittent diaphragmatic hernia of Bochdalek: report of a case and literature review. *Pediatrics* 1982;69:601-4.
42. Jacobs BC, Senac MO, Wood BP. Radiological cases of the month. Bochdalek hernia after trauma. *Am J Dis Child* 1993;147:69-70.
43. Nursal TZ, Ugurlu M, Kologlu M, et al. Traumatic diaphragmatic hernias: a report of 26 cases. *Hernia* 2001;5:25-9.
44. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in western Australia. *Pediatrics* 2005;116:e356-e363.
45. Spina V, Bagolan P, Nahom A, et al. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: an update. *Minerva Ginecol* 2003;55:253-7.
46. Kilian AK, Busing KA, Schaible T, Neff KW. Fetal magnetic resonance imaging. Diagnostics in congenital diaphragmatic hernia. *Radiologe* 2006;46:128-32.
47. Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998;33:553-8.
48. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, et al. and Groupe Radiopédiatrique de Recherche en Imagerie Foetale (GRRIF). Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:738-44.
49. Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, et al. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1067-9.
50. Cannie M, Jani JC, Keyzer FD, et al. Fetal body volume: use at MR imaging to quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology* 2006 [Epub ahead of print].
51. Hubbard AM, Crombleholme TM, Adzick NS, et al. Prenatal MRI evaluation of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 1999;16:407-13.
52. Matsuoka S, Takeuchi K, Yamanaka Y, Kaji Y, Sugimura K, Maruo T. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the prenatal diagnosis of congenital thoracic abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:447-53.
53. Wedegartner U, Schroder HJ, Adam G. Fetal MRI in experimental tracheal occlusion. *Eur J Radiol* 2006;57:271-7.
54. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003;112:532-5.
55. Shaw KS, Filiatrault D, Yazbeck S, et al. Improved survival for congenital diaphragmatic hernia, based on prenatal ultrasound diagnosis and referral to a combined obstetric-pediatric surgical center. *J Pediatr Surg* 1994;29:1268-9.
56. Lewis DA, Reickert C, Bowerman R, et al. Prenatal ultrasonography frequently fails to diagnose congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997;32:352-6.
57. Garne E, Haeusler M, Barisic I, et al. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:329-33.
58. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Nakayama DK, Manning FA, de Lorimier AA. Diaphragmatic hernia in the fetus: prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. *J Pediatr Surg* 1985;20:357-61.
59. Adzick NS, Vacanti JP, Lillehei CW, O'Rourke PP, Crone RK, Wilson JM. Fetal diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis and clinical outcome in 38 cases. *J Pediatr Surg* 1989;24:654-7.
60. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg* 1993;28:1411-7.
61. Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery* 1980;88:174-82.
62. Harrison MR, Bressack MA, Churg AM, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery* 1980;88:260-8.
63. Harrison MR, Ross NA, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. *J Pediatr Surg* 1981;16:934-42.
64. Adzick NS, Outwater KM, Harrison MR, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. IV. An early gestational fetal lung model for pulmonary vascular morphometric analysis. *J Pediatr Surg* 1985;20:673-80.
65. Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT, et al. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med* 1990;322:1582-4.
66. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg* 1990;25:47-55.
67. Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. VII. A prospective trial. *J Pediatr Surg* 1997;32:1637-42.
68. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. VIII. *J Pediatr Surg* 1996;31:1339-48.
69. Alcorn D, Adamson TM, Lambert TF, Maloney JE, Ritchie BC, Robinson PM. Morphologic effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung. *J Anat* 1977;123:649-60.
70. Nardo L, Hooper SB, Harding R. Lung hypoplasia can be reversed by short-term obstruction of the trachea in fetal sheep. *Pediatr Res* 1995;38:690-6.
71. Wilson JM, DiFiore JW, Peters CA. Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy; possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993;28:1433-9.
72. Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, et al. Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg* 1994;29:612-7.
73. Wild YK, Piasecki GJ, De Paepe ME, Luks FI. Short-term tracheal occlusion in fetal lambs with diaphragmatic hernia improves lung function, even in the absence of lung growth. *J Pediatr Surg* 2000;35:775-9.
74. Luks FI, Wild YK, Piasecki GJ, De Paepe ME. Short-term tracheal occlusion corrects pulmonary vascular anomalies in the fetal lamb with diaphragmatic hernia. *Surgery* 2000;128:266-72.
75. Flageole H, Evrard VA, Piedboeuf B, Lamberge JM, Lerut TE, Deprest JA. The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 1998;33:299-303.
76. Albanese CT, Jennings RW, Filly RA, et al. Endoscopic fetal tracheal occlusion: evolution of techniques. *Pediatr Endosurg Innovative Tech* 1998;2:47-53.
77. VanderWall KJ, Bruch SW, Meuli M, et al. Fetal endoscopic ("Fetendo") tracheal clip. *J Pediatr Surg* 1996;31:1101-3.

## Aggiornamento monografico

78. VanderWall KJ, Skarsgard ED, Filly RA, Eckert J, Harrison MR. Ferendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *J Pediatr Surg* 1997;32:970-2.
79. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. IX. Fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1998;33:1017-22.
80. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Gynecol* 2000;183:1059-66.
81. Harrison MR, Sydorak RM, Farrell JA, Kitterman JA, Filly RA, Albanese CT. Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *J Pediatr Surg* 2003;38:1012-20.
82. Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:730-3.
83. Evrard VA, Verbeken EA, Vandenberghe K, Lerut T, Flageole H, Deprest JA. Endoscopic in utero tracheal plugging in the fetal lamb to treat congenital diaphragmatic hernia. *J Am Assoc Gynecol Laparoscopy* 1996;3(4 Suppl.):S11.
84. Flageole H, Evrard VA, Vandenberghe K, Lerut TE, Deprest JA. Tracheoscopic endotracheal occlusion in the ovine model: technique and pulmonary effects. *J Pediatr Surg* 1997;32:1328-31.
85. Deprest JA, Evrard VA, Van Ballaer PP, et al. Tracheoscopic endoluminal plugging using an inflatable device in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:165-9.
86. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacos E, Vandercruys H, Deprest JA, and The Feto Task Group. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am J Obstet Gynecol* 2006 [Epub ahead of print].
87. Benachi A, Chailley-Heu B, Delezoide A-L, et al. Lung growth and maturation after tracheal occlusion in diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:921-7.
88. Wu J, Ge X, Verbeken EK, Gratacos E, Yessildaglar N, Deprest JA. Pulmonary effects of in utero tracheal occlusion are dependent on gestational age in a rabbit model of diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2002;37:11-7.
89. Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* 1994;271:382-4.
90. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31:148-52.
91. Keller RL, Glidden DV, Paek BW, et al. The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion: prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:244-9.
92. Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, et al. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 1998;18:1138-42.
93. Deprest J, Gratacos E, Nicolaidis KH, and FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:121-6.
94. Deprest J, Jani J, Gratacos E, and FETO Task Group. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol* 2005;29:94-103.
95. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1916-24.
96. Wenstrom KD. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1887-8.
97. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 1999;34:720-5.
98. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:3-7.
99. Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intens Care Med* 2000;26:934-1.
100. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1171-6.
101. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnia/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;37:357-66.
102. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;38:729-32.
103. Langham MR Jr, Kays DW, Beierle EA, et al. Twenty years of progress in congenital diaphragmatic hernia at the University of Florida. *Am Surg* 2003;69:45-52.
104. Reickert CA, Hirschl RB, Atkinson JB, et al. Congenital diaphragmatic hernia survival and use of extracorporeal life support at selected level III nurseries with multimodality support. *Surgery* 1998;123:305-10.
105. Kays DW, Langham MR Jr, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1999;230:340-8.
106. Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg* 1995;30:406-9.
107. Deprest JA, Evrard VA, Verbeken EK, et al. Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:119-26.
108. Peek GJ, Elliott MJ. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2004;113:1810-11.
109. Elliott M, Roebuck D, Noctor C, et al. The management of congenital tracheal stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(suppl 1):S183-S192.
110. Lally KP, Bagolan P, Hosie S, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? *J Pediatr Surg* 2006;41:668-74.
111. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg* 2001;36:141-5.
112. Suda K, Bigras J-L, Bohn D, Hornberger LK, McCrindle BW. Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2000;105:1106-9.
113. Holt PD, Arkovitz MS, Berdon WE, Stolar CJ. Newborns with diaphragmatic hernia: initial chest radiography does not have a role in predicting clinical outcome. *Pediatr Radiol* 2004;34:462-4.
114. Stolar C, Dillon P, Reyes C. Selective use of extracorporeal membrane oxygenation in the management of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1988;23:207-11.
115. Sakurai Y, Azarox K, Cutz E, Messineo A, Pearl R, Bohn D. Pulmonary barotrauma in congenital diaphragmatic hernia: a clinicopathological correlation. *J Pediatr Surg* 1999;34:1813-7.
116. Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phipps RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981;98:603-11.
117. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics* 1985;76:488-94.
118. Chu SM, Hsieh WS, Lin JN, Yang PH, Fu RH, Kuo CY. Treatment and outcome of congenital diaphragmatic hernia. *J Formos Med Assoc* 2000;99:844-7.
119. Frenckner B, Ehren H, Granholm T, Linden V, Palmer K. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *J Pediatr Surg* 1997;32:1185-9.
120. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia: a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:401-5.
121. Chess PR. The effect of gentle ventilation on survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2004;113:917.
122. Somaschini M, Locatelli G, Salvoni L, Bellan C, Colombo A. Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr* 1999;158:780-4.
123. Miguet D, Claris O, Lapillonne A, Bakr A, Chappuis JP, Salle BL. Preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med* 1994;22(Suppl 9):S77-S82.
124. Kamata S, Usui N, Ishikawa S, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1998;13:542-6.
125. Reyes C, Chang LK, Waffran F, Mir H, Warden MJ, Sills J. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia with early high-frequency oscillatory ventilation during preoperative stabilization. *J Pediatr Surg* 1998;33:1010-6.
126. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, Nahom A, Trucchi A, Giorlandino C. Impact of

## Ernia diaframmatica congenita: un problema non solo neonatale

a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;39:313-8.

127. Cogo PE, Zimmermann LJI, Rosso F, et al. Surfactant synthesis and kinetics in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:154-8.

128. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, et al. Surfactant (Beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. *J Pediatr Surg* 1994;29:407-12.

129. Hirschl RB, Parent A, Tooley R, et al. Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange and lung injury in a model of respiratory failure. *Ann Surg* 1995;221:79-88.

130. Dani C, Costantino ML, Martelli E, et al. Perfluorocarbons attenuate oxidative lung damage. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:322-9.

131. Stern RG, Wolfson MR, McGuckin JF, Forge JA, Shaffer TH. High-resolution computed tomographic bronchiolography using perfluorocetyl bromide (PFOB): an experimental model. *J Thor Imag* 1993;8(4):300-4.

132. Pranikoff T, Gauger PG, Hirschl RB. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31:613-8.

133. Hirschl RB, Philip WF, Glick L, et al. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):283-9.

134. Okuyama H, Kubota A, Oue T, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2002;37:1188-90.

135. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;99:838-45.

136. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996;348:75-82.

137. Semakula N, Stewart DL, Goldsmith LJ, Cook LN, Bond SJ. Survival of patients with congenital diaphragmatic hernia during the ECMO era: an 11-year experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:1683-9.

138. Al-Shanafey S, Giacomantonio M, Henteleff H. Congenital diaphragmatic hernia: experience without extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int* 2002;18:28-31.

139. Pusic AL, Giacomantonio M, Pippus K, Rees E, Gillis DA. Survival in neonatal congenital hernia without extracorporeal membrane oxygenation support. *J Pediatr Surg* 1995;30:1188-90.

140. Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia-a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:395-400.

141. Elbourne D, Field D, Mugford M. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants: Cochrane review. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001340.

142. Sakai H, Tamura M, Hosokawa Y, Bryan AC, Barker GA, Bohn DJ. Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1987;111:432-8.

143. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary? *J Pediatr Surg* 1988;23:731-4.

144. Adzick NS, Nance ML. Pediatric surgery-first of two parts. *N Engl J Med* 2000;342(22):1651-7.

145. van der Zee DC, Bax NM. Laparoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in a 6-months-old child. *Surg Endosc* 1995;9:1001-3.

146. Taskin M, Zengin K, Unal E, et al. Laparoscopic repair of congenital diaphragmatic hernias. *Surg Endosc* 2002;16:869.

147. Lima M, Lauro V, Domini M, et al. Laparoscopic surgery of diaphragmatic diseases in children: our experience with five cases. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:377-1.

148. Shah AV, Shah AA. Laparoscopic approach to surgical management of congenital diaphragmatic hernia in the newborn. *J Pediatr Surg* 2002;37:548-50.

149. Liem NT. Thoracoscopic surgery for congenital diaphragmatic hernia: a report of nine cases. *Asian J Surg* 2003;26(4):210-2.

150. Becmeur F, Jamali RR, Moog R, et al. Thoracoscopic treatment for delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia in the infant. A report of three cases. *Surg Endosc* 2001;15:1163-6.

151. Moroni F, Pierro A. Surgical treatment of congenital malformations of the respiratory tract in the newborn. *Pneumologia Pediatrica* 2004;14:63-79.

152. Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Keller RL, Nobuhara KK. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. *J Pediatr Surg* 2006;41:29-33.

153. Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, Miller KA. Laparoscopic patch repair of diaphragmatic hernias with Surgisis. *J Pediatr Surg* 2005;40:E1-5.

154. Kyzer S, Sirota L, Chaimoff C. Abdominal wall closure with a silastic patch after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Arch Surg* 2004;139:296-8.

155. de Kort LM, Bax KM. Prosthetic patches used to close congenital diaphragmatic defects behave well: a long-term follow-up study. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:136-8.

156. Moss RL, Chen CM, Harrison MR. Prosthetic patch durability in congenital diaphragmatic hernia: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg* 2001;36:152-4.

157. Joshi SB, Sen S, Chacko J, Thomas G, Karl S. Abdominal muscle flap repair for large defects of the diaphragm. *Pediatr Surg Int* 2005;21:677-80.

158. Scaife ER, Johnson DG, Meyers RL, Johnson SM, Matlak ME. The split abdominal wall muscle flap—a simple, mesh-free approach to repair large diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;38:1748-51.

159. Sydorak RM, Hoffman W, Lee H, et al. Reversed latissimus dorsi muscle flap for repair of recurrent congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;38:296-300.

160. Okazaki T, Hasegawa S, Urushihara N, et al. Toldt's fascia flap: a new technique for repairing large diaphragmatic hernias. *Pediatr Surg Int* 2005;21:64-67.

161. Sweed Y, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival. *Arch Dis Child* 1993;69:68-70.

162. Cohen MS, Rychik J, Bush DM, et al. Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2002;141:25-30.

163. Witters I, Legius E, Moerman P, et al. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 2001;103:278-82.

164. Poley MJ, Stolk EA, Tibboel D, Molenaar JC, Busschbach JJV. Short term and long term health related quality of life after congenital anorectal malformations and congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 2004;89:836-41.

165. Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, et al. Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg* 2001;36:133-40.

166. Stolar CJ, Levy JP, Dillon PW, Reyes C, Belamarich P, Berdon WE. Anatomic and functional abnormalities of the esophagus in infants surviving congenital diaphragmatic hernia. *Am J Surg* 1990;159:204-7.

167. Stolar CJ. What do survivors of congenital diaphragmatic hernia look like when they grow up? *Semin Pediatr Surg* 1996;5:275-9.

168. Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol* 1996;23:873-87.

Associazione Culturale Pediatri

TABIANO XVI

**CERCANDO UN SENSO**

Grand Hotel Terme Astro - Tabiano (PR)

Iscrizioni e informazioni: tel. 0524 565523

e-mail: info@grandhoteltermastro.it