

# INDICE

<b>Presentazione</b>	pag. 3
<b>Capitolo 1: Inquadramento epidemiologico, clinico e diagnostico</b>	pag. 6
<b>1.1. Introduzione</b>	pag. 6
1.1.1 Epidemiologia	pag. 6
1.1.2 Anatomia esofagea	pag. 7
1.1.3 Embriologia	pag. 7
1.1.4 Eziologia	pag. 8
<b>1.2 Classificazione</b>	pag. 9
<b>1.3 Malformazioni associate</b>	pag. 14
<b>1.4 Presentazione clinica e diagnosi</b>	pag. 16
1.4.1 Diagnosi prenatale	pag. 16
1.4.2 Presentazione clinica	pag. 22
1.4.3 Diagnosi	pag. 23
<b>Capitolo 2: Terapia</b>	pag. 27
<b>2.1 Management preoperatorio</b>	pag. 27
<b>2.2 Trattamento chirurgico</b>	pag.28
2.2.1 Trattamento immediato	pag. 28
2.2.2 Trattamento differito	pag. 38
2.2.3 Trattamento a stadi	pag. 39
<b>2.3 Trattamento chirurgico toracoscopico</b>	pag.41

<b>2.3.2 Controindicazioni alla toracosopia</b>	pag. 47
<b>2.3.3 Confronto toracosopia e toracotomia</b>	pag. 47
<b>2.4 Acidosi intraoperatoria e ipercapnia durante il trattamento toracoscopico</b>	pag. 49
<b>2.5 Management postoperatorio</b>	pag. 53
<b>2.6 Complicanze</b>	pag. 54
<b>2.7 Prognosi</b>	pag. 59
<b>2.8 Follow-up</b>	pag. 61
<b>Capitolo 3: Discussione</b>	pag. 62
<b>3.1 Materiali e metodi</b>	pag. 62
<b>3.2 Risultati</b>	pag. 63
<b>3.2.1 Caratteristiche dei pazienti</b>	pag. 63
<b>3.2.2 Trattamento</b>	pag. 71
<b>3.2.3 Complicanze</b>	pag. 80
<b>3.2.4 NIRS post-operatoria</b>	pag. 83
<b>3.3 Discussione dei nostri dati</b>	pag. 86
<b>Capitolo 4: Conclusione</b>	pag. 93
<b>Bibliografia</b>	pag. 94

# PRESENTAZIONE

L'atresia esofagea (AE), la cui incidenza si aggira attorno a 1 caso su 3500 – 4000 ([1], [2], [3]), comprende un gruppo di anomalie congenite caratterizzate da un difetto della continuità dell'esofago associata o meno a una persistente comunicazione con la trachea (fistola tracheo-esofagea o FTE) ([4]).

La diagnosi prenatale, formulata in circa il 50% dei casi, si avvale di possibili segni indiretti riscontrati all'ecografia: il polidramnios, la mancata o ridotta evidenziazione della bolla gastrica e il "pouch sign" ([5], [6], [7]).

La presentazione clinica è caratterizzata da scialorrea, rigurgito al primo tentativo di alimentazione con rischio di inalazione e di distress respiratorio, al cui sviluppo concorre anche il reflusso di secrezioni gastriche, attraverso l'eventuale FTE, nell'albero tracheo-bronchiale ([2]). La conferma diagnostica si ottiene attraverso la mancata progressione del sondino naso-gastrico (SNG) oltre i 10-12 cm dalla narice, la radiografia del torace e l'esofagogramma, attraverso i quali si conferma l'interruzione della continuità esofagea e la presenza o meno di aria nello stomaco a seconda dell'esistenza o assenza della FTE ([4]).

La classificazione anatomica dell'AE descrive l'esistenza di cinque forme, delle quali la più frequente è il tipo III con FTE distale (85%), a seguire l'AE isolata di tipo I (7-8%), il tipo V con FTE isolata (3.5 - 4.2%), il tipo II con FTE prossimale (2%) e il tipo IV con doppia FTE (< 1%) ([4]). L'AE, in oltre il 50% dei casi, si associa ad altre malformazioni congenite: cardiovascolari (20-50%), gastrointestinali (15-25%), urogenitali (15-25%), muscolo-scheletriche (20-70%) e genetiche (5-10%) ([8]).

Esse possono presentarsi in forma isolata o come parte di quadri polimalformativi, quali l'associazione VACTERL (V = vertebrale, A = ano-rettale, C = cardiaca, T = tracheo-esofagea, R = renale, L = limbs o arti, 20%) ([8]).

La gestione preoperatoria include, dunque, l'esecuzione di indagini finalizzate alla ricerca delle eventuali anomalie associate ([9]).

Il trattamento chirurgico, mediante approccio toracotomico o toracoscopico, è volto all'anastomosi primaria esofago-esofagea termino-terminale e alla chiusura dell'eventuale FTE. Nelle forme long gap (> 3-6 corpi vertebrali) o in presenza di condizioni critiche (prematurità estrema, basso peso alla nascita, complicanze respiratorie o coesistenza di gravi malformazioni congenite) si confeziona una gastrostomia temporanea per poi realizzare l'intervento definitivo in modo differito ([10]).

Qualora la distanza tra i due monconi sia tale da non consentire l'anastomosi diretta, anche dopo il rinvio dell'intervento definitivo a 2 o 3 mesi di vita nell'attesa di un eventuale allungamento spontaneo dei due monconi e dopo una loro trazione, si ricorre a un intervento di sostituzione esofagea ([2], [11], [12] [13]).

Le complicanze postoperatorie più comuni dell'AE sono la deiscenza (15-20%) e la stenosi anastomotica (30-40%), la FTE ricorrente (5-14%), il RGE (22-45%), le manifestazioni respiratorie (14-29%) e le alterazioni della motilità esofagea (21-84%) ([4], [8], [14]).

La sopravvivenza dei pazienti affetti da AE è aumentata drasticamente negli anni grazie alle innovazioni e ai progressi della chirurgia e dei trattamenti rianimatori, passando da una sopravvivenza che raggiungeva già il 95% nei neonati con peso corporeo  $\geq 1500$  g e senza anomalie cardiache maggiori, il 65% nei neonati con peso corporeo  $< 1500$  g e senza

anomalie cardiache maggiori e il 6% nei neonati con peso corporeo < 1500 g e con anomalie cardiache maggiori nel 1962 ([15]) per arrivare rispettivamente a un 99%, 95% e 71% nel 1994 ([16]).

La mortalità maggiore viene oggi osservata in pazienti di peso inferiore ai 1000 g [(17)].

In un numero sempre crescente di centri pediatrici, l'AE viene trattata in toracosopia: a dispetto degli indiscussi vantaggi dell'approccio toracoscopico (migliore visione durante l'atto chirurgico, maggior risparmio di strutture vascolari e nervose, maggior agilità nella mobilizzazione dei monconi esofagei, minor dolore post-operatorio, minor durata dell'analgesia, rialimentazione più precoce, minori danni al polmone e alla parete toracica e miglior risultato estetico), esistono anche dei limiti (ridotto spazio operatorio, maggior durata dell'intervento e difficoltà tecniche) che richiedono un'importante curva di apprendimento anche per i chirurghi pediatrici più esperti ([18], [19]), pertanto la tecnica toracoscopica attualmente risulta ancora troppo poco diffusa.

La tesi si pone l'obiettivo di fornire un'analisi dell'esperienza iniziale del Presidio Ospedaliero G. Salesi di Ancona nel trattamento chirurgico toracoscopico dell'AE, un approccio innovativo e mininvasivo, proposto ai pazienti affetti da AE afferiti al centro nel periodo compreso tra gennaio 2016 e febbraio 2020.

# CAPITOLO 1 – ATRESIA ESOFAGEA

## 1.1. Introduzione

L'atresia esofagea (AE) è un quadro malformativo congenito dell'apparato digerente relativamente comune caratterizzato dall'assenza di un segmento intermedio di esofago, con un moncone prossimale che, nella maggior parte dei casi (98%), termina a fondo cieco, e un moncone distale (in continuità con lo stomaco) che, pressoché costantemente (86%), comunica con l'albero respiratorio tramite una fistola ([4]).

Questa malformazione, precludendo al neonato la possibilità di alimentarsi, non è compatibile con la vita ed è ulteriormente aggravata dalla presenza, eventuale e frequente, di una fistola tracheo-esofagea distale (FTE) che funge da tramite per il passaggio dei succhi gastrici nell'albero tracheo-bronchiale con conseguenti tosse, cianosi e distress respiratorio ([2]).

### **1.1.1 Epidemiologia**

L'incidenza dell'AE con o senza FTE varia da 1:3000 a 1:4500 nati con una lieve prevalenza nel sesso maschile (M:F = 1.26:1) ([1], [2], [3]).

L'AE, pur essendo per lo più sporadica e non sindromica, in un numero limitato di casi si associa ad anomalie cromosomiche ([4]).

I casi di AE familiari o sindromici sono estremamente rari, costituendo meno dell'1% del totale, ma è stata osservata un'incidenza di 2 - 3 volte più elevata nei gemelli rispetto ai figli unici ([20]).

### **1.1.2 Anatomia esofagea**

L'esofago è un canale muscolo-membranoso che si estende, tra faringe e stomaco, per una lunghezza complessiva di 8-10 cm nel neonato e di 25-26 cm nell'adulto, mentre posteriormente si proietta tra C4-C6 e T9 nel neonato e tra C6 e T10 nell'adulto.

L'esofago ha un diametro di circa 5 cm e, nel suo decorso attraverso collo, torace e addome, presenta quattro restringimenti fisiologici: il cricoideo a livello del margine inferiore della cartilagine cricoide che coincide con l'origine dell'esofago, l'aortico e il bronchiale all'incrocio rispettivamente con l'arco dell'aorta e il bronco principale di sinistra, e il diaframmatico a livello del punto di passaggio dell'esofago attraverso lo hiatus diaframmatico. I comuni episodi di rigurgito nel neonato sono espressione di un'immaturità fisiologica dello sfintere esofageo inferiore che raggiungerà una continenza pari a quella dell'adulto nelle prime 3-6 settimane di vita ([21], [22]).

### **1.1.3 Embriologia**

All'inizio della quarta settimana di vita embrionale l'esofago, dorsalmente, e l'albero tracheo-bronchiale, ventralmente, iniziano a svilupparsi, nella parte sottostante la faringe primitiva, dalla porzione anteriore dell'intestino primitivo che, a sua volta, trae origine da una tubulizzazione del foglietto endodermico. La loro separazione è mediata dal setto tracheo-esofageo e avviene a partire dal 21° giorno di vita intrauterina per giungere a conclusione entro il 32° giorno, quando la lunghezza dell'embrione è pari a circa 8 mm.

L'esofago subisce delle modificazioni nel corso del suo sviluppo intrauterino: allungamento; temporanea oblitterazione del lume per proliferazione dell'epitelio, la cui ricanalizzazione

avviene al termine dell'ottava settimana; sviluppo di un epitelio di rivestimento squamoso pluristratificato di origine endodermica; e rotazione dell'esofago in senso orario con modificazione della disposizione dei nervi vaghi di destra e di sinistra che rispettivamente diventano posteriore e anteriore. L'AE isolata è secondaria a una mancata canalizzazione dell'esofago, verosimilmente per una crescita anomala ed esuberante delle cellule endodermiche, durante l'ottava settimana di gestazione. La FTE, che spesso si associa all'AE, deriva, invece, da una fusione incompleta delle pliche tracheo-esofagee che risulta in un difetto del setto tracheo-esofageo e, dunque, in una separazione incompleta tra l'esofago e il tubo laringotracheale durante la quarta settimana di sviluppo embrionale ([23]).

#### **1.1.4 Eziologia**

L'eziologia dell'AE non è attualmente nota. Il contributo dei vari fattori eziologici si può distinguere tra i vari pazienti e tra AE/FTE isolata e AE/FTE come espressione clinica di una sindrome ([24]). È stato suggerito che il periodo di esposizione a un evento avverso in corso di gravidanza nonché la durata e la dose dell'esposizione a un fattore ambientale, piuttosto che la natura dello stesso, possa rivestire un ruolo cruciale ([24], [25]): nelle fasi precoci della gestazione può essere responsabile della comparsa di anomalie in multipli organi e sistemi, come ad esempio quelle dello spettro VACTERL, mentre un evento nelle fasi tardive, ma comprese anch'esse nel periodo organogenetico, o un fattore genetico o ambientale correlati in modo più specifico al tratto gastrointestinale superiore possono indurre un'AE/FTE isolata ([24]).

Fattori differenti potrebbero concorrere allo sviluppo della medesima anomalia qualora agiscano durante una specifica finestra di suscettibilità ([24], [25]).

I sottotipi di AE/FTE possono essere l'espressione dell'azione di eziologie diverse e cronologicamente varie nonché di fattori genetici e ambientali anch'essi differenti ([24]).

L'alterazione a vari livelli e in geni differenti può condurre al medesimo fenotipo clinico di AE/FTE. Molti geni e pathways genetici, alcuni dei quali si influenzano vicendevolmente, sono chiamati in causa nello sviluppo dell'AE/FTE: alcuni sono stati determinati nell'uomo, altri nell'animale e pochi, GLI3 e SOX2, in entrambi, ma un loro studio sistematico in pazienti con AE/FTE isolata non è ancora stato messo in atto ([26]). I fattori ambientali sembrano concorrere anch'essi all'AE/FTE ma i meccanismi non sono ancora stati elucidati e molti aspetti dell'eziologia dell'AE/FTE rimangono a tutt'oggi da scoprire ([24]).

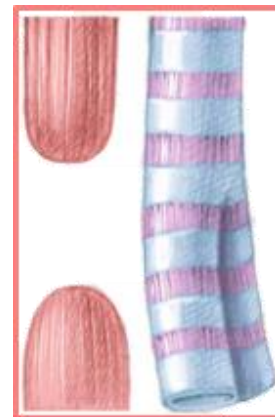
## **1.2 Classificazione**

L'AE con o senza FTE può presentarsi con una vasta gamma di varianti anatomiche, da cui scaturiscono svariati tentativi classificativi.

La classificazione originaria venne ideata da Voght nel 1929 ed è in uso tutt'oggi, successivamente venne modificata e completata da Ladd nel 1944 e da Gross nel 1953, mentre nel 1976 Kluth pubblicò un dettagliato “Atlante dell'atresia esofagea” che comprendeva 10 tipi principali di anomalie esofagee, ciascuno con vari sottotipi, alcuni dei quali presenti in letteratura solo come casi isolati ([15], [16]).

I. **Tipo I o A o atresia esofagea isolata senza FTE:** Costituisce il 7-8% di tutte le AE. I due monconi esofagei sono completamente separati e privi di connessioni con la trachea.

Il segmento esofageo prossimale è dilatato, provvisto di una parete spessa e, di solito, termina a fondo cieco nel mediastino posteriore, a livello di T2, dopo una lunghezza di circa 1-3.5 cm a partire dal muscolo crico-faringeo. Il segmento esofageo distale è corto e termina a una distanza variabile al di sopra del diaframma. La distanza tra i due monconi, usualmente considerevole (2 o 3 corpi vertebrali), costringerà a realizzare un'anastomosi primaria ritardata o una sostituzione esofagea. In questi casi è importante escludere la presenza di una FTE prossimale ([4]).



*Figura 1 Atresia esofagea di tipo I [11]*

II. **Tipo II o B o AE con FTE prossimale:** Colpisce circa il 2% dei pazienti con AE. La percentuale, tuttavia, sembra essere sottostimata in quanto, grazie all'impiego sistematico dell'endoscopia tracheo-bronchiale preoperatoria, molte fistole prossimali, che una volta passavano misconosciute, vengono oggi individuate. La tasca esofagea superiore termina a fondo cieco all'altezza dell'imbocco toracico ed è unita alla trachea tramite una fistola "ad H" che si colloca sulla parete anteriore dell'esofago a 1-2 cm dall'estremità distale del moncone esofageo superiore ([4]).



*Figura 2 Atresia esofagea di tipo II [11]*

III. **Tipo III o C o AE con FTE distale:** È la varietà di più frequente riscontro e rappresenta circa l'85-86% di tutte le AE.

La tasca esofagea superiore, che è dilatata e dotata di una parete muscolare ispessita, termina a fondo cieco nel mediastino superiore circa a livello di T3-T4.

Il segmento distale dell'esofago, più sottile e di minor calibro, è in comunicazione con la parete posteriore della trachea a livello della carena o, più frequentemente, uno o due centimetri prossimalmente.

Tra i monconi esofagei può esservi un long gap ma, più spesso, arrivano quasi a sovrapporsi a livello intratoracico ([4]).

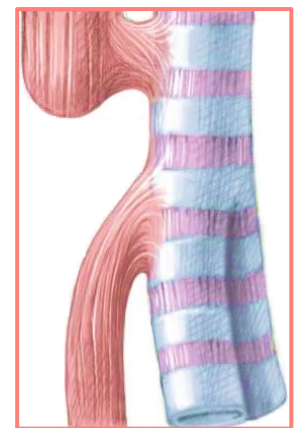


*Figura 3 Atresia esofagea di tipo III [11]*

IV. **Tipo IV o D o AE con doppia FTE:** Si tratta di una forma anatomica molto rara, che rappresenta circa lo 0.3-1% di tutte le AE, nella quale il tramite fistoloso tra l'esofago e l'albero respiratorio è presente sia sul moncone prossimale che su quello distale.

L'esistenza di una FTE prossimale che origina dall'esofago cervicale può sfuggire, per cui spesso l'anomalia viene misconosciuta e trattata come AE di tipo III.

Nel postoperatorio il neonato può andare incontro a infezioni respiratorie ricorrenti che potrebbero essere confuse con una recidiva della FTE ([4]).



*Figura 4 Atresia esofagea di tipo IV [11]*

V. **Tipo V o E o FTE senza atresia dell'esofago:** L'incidenza di tale malformazione si aggira attorno al 4% di tutte le AE e si caratterizza per l'esclusiva presenza di una FTE "ad H", che può essere sottile o presentare un diametro di 3-5 mm, è tipicamente singola e localizzata in sede cervicale, ma sono stati riportati casi di duplice o, addirittura, triplice fistola.

Si contraddistingue dalle precedenti tipologie per la presentazione clinica, la morbilità e l'approccio terapeutico ([4], [27]).

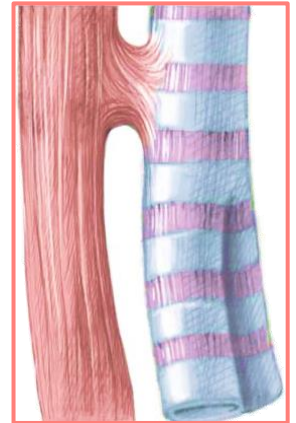


Figura 5 Atresia esofagea di tipo V [11]

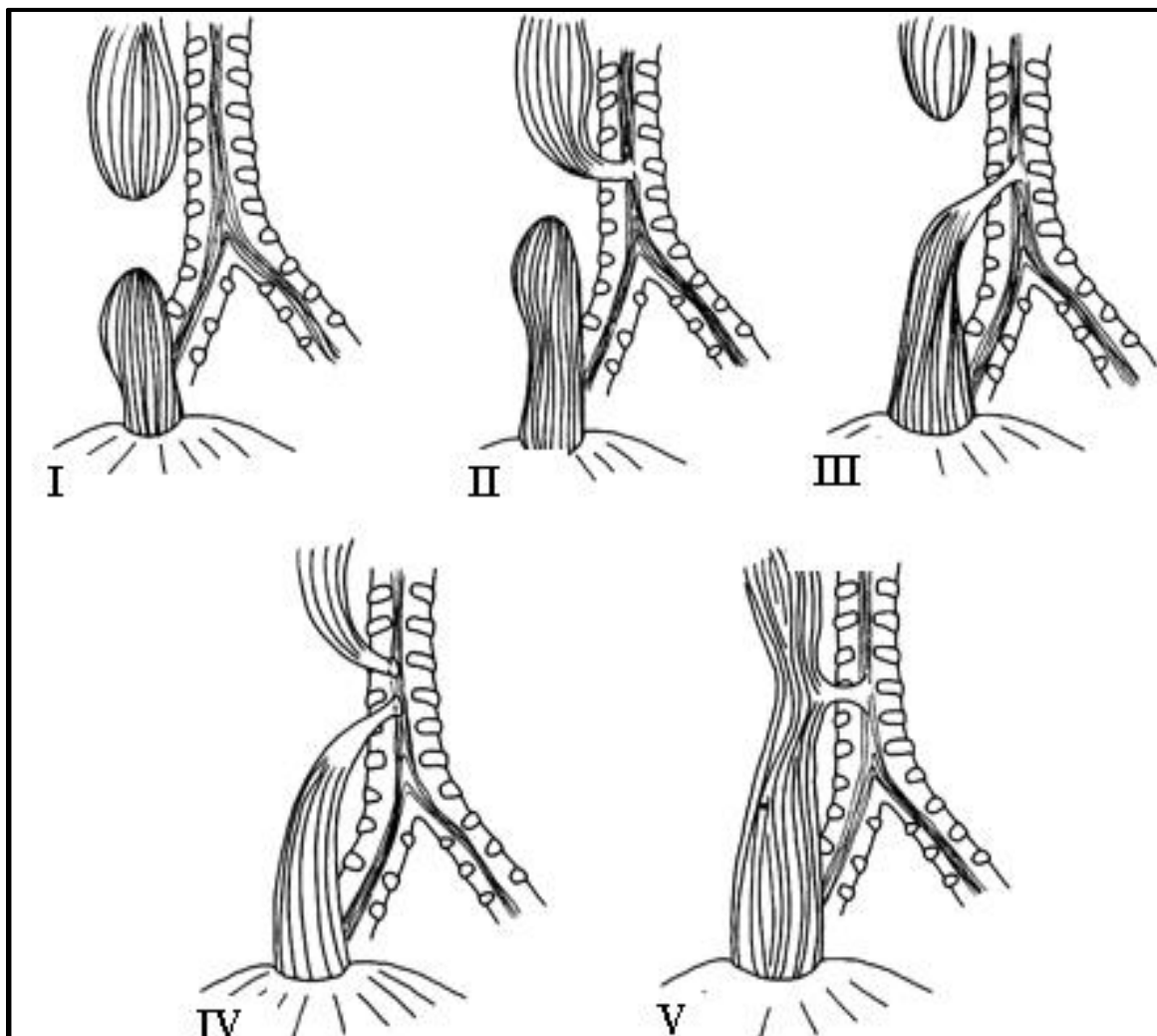


Figura 6 Classificazione di Gross dell'atresia esofagea [26]

La prognosi dei pazienti con AE è correlata, più che alla forma anatomica, al peso alla nascita e alle anomalie associate, motivo per cui Waterston prima (1962) e altri poi (es. [16]) hanno proposto delle classificazioni cliniche ([15], [16]).

<b>Classificazioni cliniche</b>			
<i>Waterston (1962)</i>		<i>Spitz (1994)</i>	
A	A termine, > 2500 g, senza malformazioni associate.	I	≥ 1500 g senza anomalie cardiache maggiori
B1	1800 - 2500 g e senza malformazioni associate.		
B2	> 2500 g ma con malformazioni associate o segni e sintomi di distress respiratorio o di polmonite chimica.	II	< 1500 g o con anomalie cardiache maggiori
C1	Pretermine, < 1800 g, senza malformazioni associate.	III	< 1500 g e con anomalie cardiache maggiori
C2	Malformazioni associate gravi o complesse e/o segni e sintomi di distress respiratorio o di polmonite chimica.		

*Tabella 1* Classificazione clinica dell'AE ([15], [16])

### **1.3 Malformazioni associate**

Oltre il 50% dei pazienti con AE presenta una o più malformazioni associate, in particolar modo cardiovascolari (20-50%) e muscolo-scheletriche (20-70%), a seguire le anomalie gastro-intestinali (15-25%), uro-genitali (15-25%, per esempio ipospadia) e cromosomiche (5-10%) ([8]).

L'ampio intervallo di percentuali indicato in letteratura è ascrivibile a differenze nell'attenzione posta durante il percorso diagnostico.

I difetti cardiaci che più spesso si associano all'AE sono i difetti settali: il difetto interventricolare (DIV, 19%), che si associa a un tasso di mortalità fino al 16%, il difetto interatriale (DIA, 20%), la tetralogia di Fallot (5%), la coartazione (1%) o arco aortico destroposto (4%) ([8]).

Le anomalie vertebrali sono confinate principalmente alla regione toracica e sono responsabili di un tardivo sviluppo di scoliosi ([8]).

La più comune anomalia gastrointestinale associata è l'atresia ano-rettale (9%) seguita dall'atresia duodenale (5%), dalla malrotazione (4%) e da altre atresie intestinali (1%) nonché da un'incidenza aumentata di stenosi pilorica ([8]).

Ulteriori malformazioni possono colpire pressoché tutti i principali organi e sistemi, quali il sistema nervoso (per esempio difetti del tubo neurale), oltre che associarsi ad onfalocele, ernia diaframmatica, atresia delle coane, anomalie dei polmoni o altro ([8]).

L'associazione con almeno 18 sindromi, che includono la sindrome di Holt-Oram, di DiGeorge, Goldenhair e le trisomie 13, 18 e 21, è stata descritta nel 10% dei pazienti ([8]).

Esse possono presentarsi in forma isolata o raggruppate in quadri polimalformativi ([3]), quali l'associazione VATER successivamente ampliata in VACTERL (che prevede malformazioni vertebrali, ano-rettali, cardiache, tracheo-esofagee, renali e degli arti) che viene diagnosticata in presenza di AE/TEF e di almeno due altre anomalie incluse nell'acronimo VACTERL in assenza di una specifica diagnosi genetica ([28]).

Si ipotizza che il diabete mellito materno possa costituire un possibile fattore di rischio per lo sviluppo dell'associazione VACTERL (20%) ([4]).

Malformazioni associate		Incidenza	
<b>Cardiovascolari</b>	<i>DIV</i>	20-50%	19%
	<i>DIA</i>		20%
	<i>Tetralogia di Fallot</i>		5%
	<i>Coartazione aortica</i>		1%
	<i>Destroposizione dell'arco aortico</i>		4%
<b>Gastrointestinali</b>	<i>MAR</i>	15-25%	9%
	<i>AD</i>		5%
	<i>Malrotazione</i>		4%
<b>Urogenitali</b>		15-25%	
<b>Muscolo-scheletriche</b>		20-70%	
<b>Neurologiche</b>		–	
<b>Genetiche</b>		5-10%	
<b>VACTERL</b>		20%	

Tabella 2 Malformazioni associate [8]

Meno diffuse sono l'associazione CHARGE (coloboma dell'iride o della retina, cardiopatia congenita, atresia delle coane, ritardo mentale e deficit di accrescimento, genitali ipoplasici o malformati, malformazioni dell'orecchio e sordità), la sindrome di Potter (agenesia renale, ipoplasia polmonare, facies dismorfica tipica) e l'associazione SCHISIS (onfalocele, labio-palatoschisi, ipoplasia genitale) ([4]). In alcuni casi le malformazioni coesistenti sono il maggiore fattore prognostico, specialmente per quanto concerne le anomalie cardiache.

La frequenza con cui si riscontrano le malformazioni associate varia enormemente in relazione alla tipologia di AE: i neonati portatori di AE di tipo I (65%) presentano anomalie associate con una frequenza decisamente superiore ai neonati con AE di tipo V (10%) ([4]).

## **1.4 Presentazione clinica e diagnosi**

### **1.4.1 Diagnosi prenatale**

L'AE/FTE è difficile da diagnosticare prima della nascita: l'ecografia prenatale ha una scarsa accuratezza diagnostica con solo un terzo dei casi identificati e un alto tasso di falsi positivi a causa di segni ecografici non sensibili né specifici: il polidramnios, l'assente o ridotta visualizzazione dello stomaco e il "pouch sign" ([5], [6]).

Il polidramnios può essere idiopatico ed è presente approssimativamente nel 10% delle gravidanze e in circa il 56.3% di quelle con AE/FTE, dove il neonato non può deglutire il liquido amniotico con incremento del suo volume ([6]). Tale reperto ecografico può essere influenzato dal momento di esecuzione dell'ecografia prenatale in quanto la deglutizione fetale non inizia prima del quinto mese di gestazione e il polidramnios viene raramente diagnosticato prima della 24° settimana di vita intrauterina ([6]).

Il 66.2% dei falsi positivi sono ascrivibili a una vasta gamma di anomalie congenite in cui la deglutizione fetale è compromessa o assente ([5]).

Il riscontro di uno stomaco fetale piccolo o non visualizzabile ha un valore predittivo positivo che varia dal 26 al 57% ([5]).

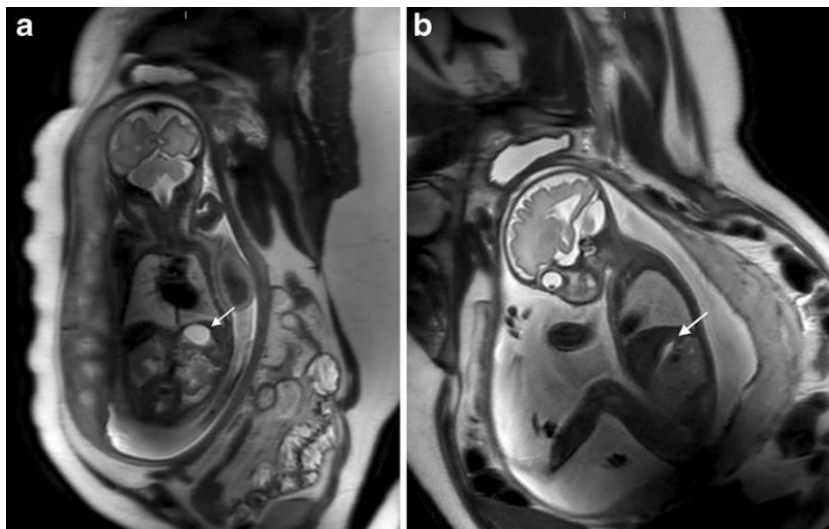
Il tasso di falsi positivi è elevato per l'intermittenza della deglutizione di liquido amniotico e la mancata visualizzazione dello stomaco può essere ricondotta all'intervallo di tempo in cui il feto non ha deglutito e lo stomaco è vuoto, a tutte le situazioni in cui il feto non è in grado di deglutire a causa di deficit neuromuscolari o di anomalie anatomiche, come la labio- e/o palatoschisi, oppure può rappresentare un reperto ecografico soggettivo ([5]).

La presenza di una FTE distale può risultare in uno stomaco fetale ancora visualizzabile con un normale volume di liquido amniotico a causa dell'aspirazione e dell'ingresso dello stesso dalla via respiratoria allo stomaco tramite fistola, ma anche per la compresenza di altre anomalie congenite, come una grave malformazione renale, di per sé causa di oligodramnios ([5]). La diagnosi prenatale di AE di tipo I è più agevole in quanto lo stomaco dovrebbe essere vuoto ma, malgrado l'assenza della FTE, esso può essere visibile a causa delle secrezioni gastriche ([5], [6]).

La presenza di polidramnios associata alla mancata o ridotta visualizzazione dello stomaco all'ecografia migliora l'accuratezza della diagnosi prenatale di AE/FTE ([5], [6]).



*Figura 7* Immagine di ecografia prenatale che mostra l'assenza della bolla gastrica e il polidramnios, reperti compatibili con una diagnosi di AE/FTE [5].

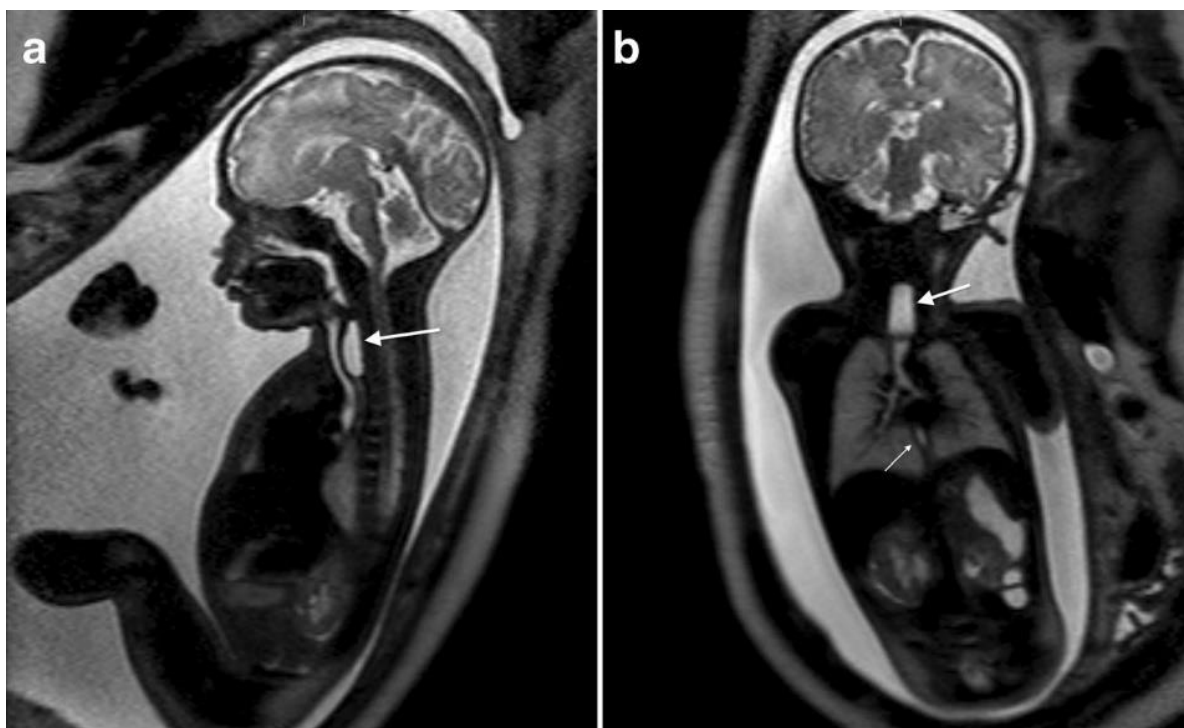


*Figura 8* Valutazione dello stomaco fetale. a) Sezione coronale T2 pesata di feto di 31 + 3 GW senza AE: bolla gastrica (freccia bianca) di normali dimensioni. b) Sezione sagittale T2 pesata di feto di 32 + 2 GW con AE di tipo I: bolla gastrica (freccia bianca) di piccole dimensioni [7].

Il “pouch sign”, che corrisponde alla dilatazione e alla visualizzazione del moncone prossimale, e la distensione dell’ipofaringe fetale sono due recenti segni ecografici addizionali di AE ([7]).

Il “pouch sign” è stato proposto come il segno più affidabile per la diagnosi di AE, in particolare quando viene identificato utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) piuttosto che l’ecografia: è provvisto di elevata specificità, la sua sensibilità migliora se si procede con uno studio “funzionale” in quanto esso è meglio visibile durante le deglutizioni, non è condizionato dalla presenza della FTE o di altre anomalie congenite, tuttavia si tratta di un segno tardivo, non riconoscibile prima delle 26 settimane di gestazione, a differenza della distensione dell’ipofaringe fetale, che è più precoce, più sensibile (86% rispetto a 62%) ma meno specifica (67% rispetto a 97%) ([6], [7]).

L’assenza del “pouch sign” non consente l’esclusione dell’AE, inoltre la distensione del moncone prossimale deve essere differenziata da altre strutture cistiche che si possono sviluppare nel mediastino superiore, quali cisti broncogene, teratomi cistici, cisti timiche, la duplicazione dell’esofago e cisti neuroenteriche ([7]).



**Figura 9** a) Sezione sagittale T2 pesata di feto di 36 WG con AE di tipo III: “pouch sign” (freccia bianca). b) Sezione coronale T2 pesata di feto di 36 WG con AE di tipo III: “pouch sign” (freccia spessa) e moncone esofago distale (freccia sottile) [7].

Nel 2001 Langer e al. hanno per primi pubblicato un articolo che rivela il potenziale della fMRI, ulteriormente migliorata da Solomon et al., nella diagnosi di AE: effettuata attorno alla 32° settimana di gestazione, l'esame mostra anomalie compatibili con l'AE, incluso il "pouch sign", malgrado la possibile qualità subottimale dell'esame derivante dagli artefatti legati alla motilità fetale, che potenzialmente aumenta in relazione alla quantità di liquido amniotico ([7]).

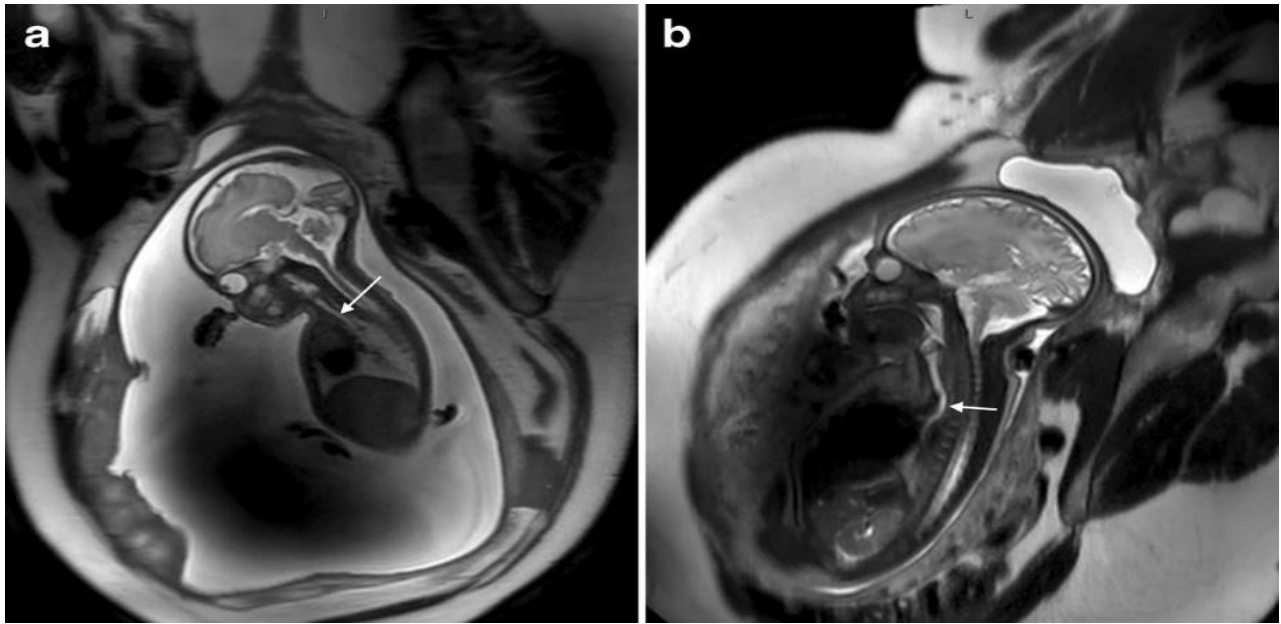
La fMRI fornisce informazioni riguardanti l'esofago ma anche i polmoni, il mediastino e l'addome ([7]).

La visualizzazione del lume dell'intero esofago è insolita ma avrebbe potenzialmente un eccellente valore predittivo negativo ([7]).

Un ulteriore segno indiretto che facilita la diagnosi di AE, la cui presenza tuttavia non è costante ed è assente nei casi senza AE, è il riscontro di un'anomalia della trachea che presenta una curvatura posteriore nel suo tratto intermedio subito al di sotto della pouch esofagea ([7]).

La presenza di tale segno dovrebbe indurre la ricerca del "pouch sign" e suggerire la diagnosi di AE anche se la pouch non è distesa ([7]).

La visualizzazione del moncone esofageo distale rappresenta un segno predittivo di fistola e viceversa la sua mancata osservazione ([7]).



**Figura 10** Valutazione della trachea fetale. a) Sezione sagittale T2 pesata di feto di 30 + 4 WG con AE di tipo I: normale aspetto rettilineo della trachea (freccia bianca). b) Sezione sagittale T2 pesata di feto di 35 + 3 WG con AE di tipo I: evidente curvatura della trachea nel suo tratto intermedio (freccia bianca) [7].

La fMRI, tramite l'impiego di specifiche sequenze, aiuta nella valutazione globale del sistema nervoso, del torace e dell'addome ([7]). Malgrado l'enorme utilità di una diagnosi prenatale, il manifestarsi dell'AE già in utero è indice di una maggiore gravità del difetto e di una più frequente associazione con anomalie cromosomiche, quali la trisomia 18, anticipando pertanto una prognosi peggiore ([2]).

## 1.4.2 Presentazione clinica

L'AE è incompatibile con la vita poiché impedisce al neonato di alimentarsi e, nella vasta maggioranza dei casi, la diagnosi viene formulata a poche ore dal parto in quanto il paziente presenta un'apparente profusa salivazione legata all'impossibilità di ingerire la saliva normalmente prodotta e deglutita per un'interruzione della continuità esofagea con episodi di tosse, soffocamento e cianosi, in particolare al primo tentativo di alimentazione ([2], [29], [30]).

La saliva si accumula nel moncone esofageo prossimale che termina a fondo cieco, viene rigurgitata e può essere aspirata, divenendo causa di crisi di tosse e soffocamento ([29]). Nell'AE di tipo I ma, ancor di più, nel tipo II non vi è passaggio di aria nello stomaco e, una volta che la tasca esofagea superiore è stata riempita di saliva, essa andrà a invadere la via respiratoria, provocando tosse e dispnea ([2]).

La presenza di una FTE distale è responsabile a ogni atto respiratorio dell'immissione di aria nello stomaco, nettamente maggiore se il neonato è sottoposto a ventilazione meccanica, con conseguente marcata distensione gastrica e aggravamento della preesistente difficoltà respiratoria ([2]).

In più, è causa del passaggio delle secrezioni gastriche nell'apparato respiratorio con conseguenti tosse, polmonite chimica e distress respiratorio ([2]). Questo quadro può essere ulteriormente peggiorato da una coesistente tracheomalacia, da disturbi congeniti della motilità esofagea, presenti in quasi tutti i portatori di AE, e talvolta da un'ipotonia dello sfintere esofageo inferiore (LES), che possono essere causa di disturbi post-operatori, in particolare del reflusso gastro-esofageo ([2]).

### 1.4.3 Diagnosi

La conferma del sospetto diagnostico di AE si ha all'atto della nascita con il sondaggio dell'esofago tramite introduzione di un sondino naso- (SNG) od oro-gastrico (SOG) da 10 Fr che mostra difficoltà a progredire e si arresta a circa 10-12 cm dalla narice o dalla rima orale, quando fisiologicamente la distanza tra cavità orale e cardias è di circa 17 cm ([2], [29]).

L'erronea convinzione di trovarsi di fronte a un paziente non atresico può derivare dall'aver impiegato durante l'indagine un sondino sottile, morbido, con tendenza a ripiegarsi su sé stesso, dando una sensazione di normale avanzamento ([2], [29]).

Il tasso di falsi positivi può essere ridotto andando a determinare il pH dell'aspirato attraverso la sonda: se risulta inferiore a 2 è di origine gastrica, mentre se superiore a 5 vuol dire che è costituito da saliva ([29]).

In ultimo, partendo dal presupposto che i primi atti respiratori vengono compiuti dal neonato a glottide aperta così da determinare il passaggio di aria nello stomaco, all'atto del posizionamento del sondino, qualora venga raggiunto lo stomaco, si avrà la fuoriuscita di aria e la riduzione della bolla gastrica, cosa che non avviene nell'AE.

Per confermare la diagnosi di AE si procede, previo posizionamento di un sondino radioopaco nel moncone esofageo prossimale, con l'esecuzione di un esame radiografico diretto che comprenda collo, torace e addome al fine di documentare: la punta del catetere che si arresta nel mediastino superiore (T2-T4), la lunghezza e l'altezza della tasca esofagea superiore, che può trovarsi in sede cervicale o toracica; la presenza o meno di aria nello stomaco e nell'intestino indice rispettivamente di FTE distale o di AE isolata; anomalie

aggiuntive quali il segno della “doppia bolla” rappresentativo di atresia duodenale e malformazioni costali o vertebrali ([1], [2]).

È possibile eseguire un esofagogramma mediante l'introduzione di volumi minimi (0.5-1 mL) di mezzo di contrasto idrosolubile per meglio riconoscere il moncone esofageo prossimale dilatato e un'eventuale FTE prossimale ([29]).

In presenza di una fistola prossimale, l'impiego del mezzo di contrasto può dare falsi negativi quando la fistola è ostruita da un tappo di muco o falsi positivi quando l'albero tracheo-bronchiale viene opacizzato dal passaggio di mezzo di contrasto attraverso la laringe invece che attraverso la FTE prossimale ([29]).

Peraltro, tale procedura può essere complicata da una polmonite da aspirazione per il passaggio di mezzo di contrasto dall'esofago alla trachea che, per tale ragione, deve venire aspirato subito dopo l'esame ([2]).



*Figura 11 Rx con mezzo di contrasto di neonato con AE di tipo III: visibile il moncone esofageo superiore che termina a livello di T3-T4, sondino oro-esofageo in sede, stomaco e intestino pneumatizzati [19].*

Negli ultimi anni la tracheobroncoscopia preoperatoria (TBS) ha suscitato un crescente interesse per la definizione dell'anatomia della fistola (presenza o assenza, numero e sede) e l'identificazione di ogni altra anomalia delle vie aeree, tuttavia questa procedura non fa parte dell'armamentario diagnostico e chirurgico di routine di molti centri chirurgici neonatali (solo il 43% dei chirurghi pediatrici la esegue regolarmente prima della riparazione dell'AE) ([30]).

La TBS, oltre a confermare la presenza e la localizzazione della più frequente FTE distale ma anche della più rara FTE prossimale, che potrebbe passare inosservata durante l'intervento chirurgico, permette l'accertamento della presenza di malformazioni associate dell'albero respiratorio (tracheomalacia, agenesia della trachea, atresia della laringe, stenosi congenita della trachea, agenesia polmonare) e la valutazione della motilità delle corde vocali ([2], [31]). In aggiunta al suo valore diagnostico, la TBS può consentire anche di incannulare la fistola, rendendola più facilmente individuabile nel corso dell'intervento e, se viene introdotto un catetere tipo Foley in grado di occluderla temporaneamente, si riesce a migliorare la ventilazione durante la riparazione dell'AE ([31]). Sebbene in letteratura vengano riportati casi in cui la TBS è stata causa di complicanze (desaturazione, tosse, epistassi, laringospasmo, broncospasmo e pneumotorace iperteso), tale procedura sembra essere sicura, efficace e con un tasso di complicanze trascurabile, se condotta da mani esperte ([31]). A fronte di un tasso di complicanze trascurabile e di un tempo operatorio aggiuntivo minimo, la TBS può essere estesa a tutti i pazienti con anomalie associate perché in grado di riconoscere precocemente le malformazioni dell'albero respiratorio, migliorando così la prognosi a breve e a lungo termine ([31]).

Una volta posta la diagnosi di AE, si rende necessaria una valutazione globale del paziente sia per quanto riguarda le sue condizioni generali sia per le eventuali malformazioni associate con l'obiettivo di inquadrare correttamente il paziente da un punto di vista prognostico e definire l'ordine con cui gli interventi terapeutici dovranno essere eseguiti ([29]).

Fanno parte della valutazione preoperatoria l'ecocardiogramma per la ricerca di eventuali difetti cardiaci e, specialmente, di un arco aortico destroposto con aorta discendente destra, presente in circa l'1.8-2.5% dei casi, e che rende preferibile un approccio toracico sinistro; un'ecografia addominale per la valutazione dell'apparato urinario e una radiografia del rachide per lo studio delle malformazioni scheletriche ([2]).

# CAPITOLO 2 - TERAPIA

## 2.1 Management preoperatorio

Posto il sospetto di AE, il neonato verrà immediatamente trasferito dal luogo di nascita presso un reparto di terapia intensiva neonatale (TIN) e verrà subito posizionata nella tasca esofagea prossimale un sondino a doppio per aspirare la saliva e per prevenire l'aspirazione durante il trasferimento ([4]).

Mentre vengono monitorati i parametri vitali, il neonato viene posizionato su un fianco o supino in un'incubatrice portatile e, in caso di AE di tipo III, in lieve anti-Trendelenburg per minimizzare la risalita di materiale acido gastrico dallo stomaco alla trachea e ai polmoni attraverso la fistola, viene impostata una profilassi antiemorragica con vitamina K e antibiotica ad ampio spettro (ampicillina e gentamicina) ([9], [10]).

L'allestimento di un accesso vascolare è una misura precauzionale ma l'infusione di fluidi endovena non è di solito necessaria se la condizione è stata diagnosticata in un arco temporale breve dalla nascita e il trasferimento è avvenuto nel primo giorno di vita ([4]).

Il neonato pretermine con distress respiratorio, polmonite da aspirazione o malformazioni maggiori associate richiede particolare attenzione e può essere indispensabile l'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica ([8]).

Considerato, però, il rischio addizionale di sovradistensione gastrica e di rottura dello stomaco che comporta, l'estremità del tubo endotracheale dovrebbe essere posizionata, se possibile, distalmente l'origine della FTE e dovrebbe essere applicata una bassa pressione di ventilazione ([8]).

Una volta arrivato alla TIN, la diagnosi di AE deve essere confermata.

Tutti i neonati con AE dovrebbero fare un ecocardiogramma prima dell'intervento, che definirà ogni eventuale anomalia cardiaca o dei grandi vasi e occasionalmente può indicare la presenza di un arco aortico destroposto, riscontrabile nel 2.5% dei casi e nel 25% dei pazienti con tetralogia di Fallot ([4], [9]).

Nel neonato con un'anomalia cardiaca maggiore verrà confezionata una gastrostomia e chiusa la FTE per poi effettuare l'intervento cardiocirurgico e, in un secondo momento, l'anastomosi esofagea ([4]).

## **2.2 Trattamento chirurgico**

### **2.2.1 Trattamento immediato**

L'obiettivo del trattamento chirurgico consiste nel ripristino della continuità digestiva che, in gran parte dei casi, può essere effettuata mediante anastomosi primaria dei due monconi esofagei, e nella chiusura dell'eventuale FTE ([2]).

La tipologia di intervento e la tecnica chirurgica verranno scelti sulla base delle condizioni generali del paziente, della forma anatomica di AE e delle eventuali anomalie [(29)].

Se il neonato è in condizioni generali buone si procede alla correzione chirurgica dell'anomalia alla nascita ([14], [29]).

Il primo tempo dell'intervento chirurgico è costituito dalla TBS che ha una duplice finalità: ricercare un'eventuale FTE prossimale, peraltro rara, e identificare la sede e le dimensioni di un'eventuale FTE a carico del moncone inferiore ([14], [29], [31]).

La TBS, infine, permette di valutare la presenza e l'entità di tracheomalacia e di un eventuale bronco anomalo ([14], [29], [31]).

Alcuni chirurghi, tuttavia, scoraggiano la sua esecuzione perché può talora risultare indaginosa e penalizzante per il paziente in quanto va ad allungare i tempi anestesiolgici ([31]).

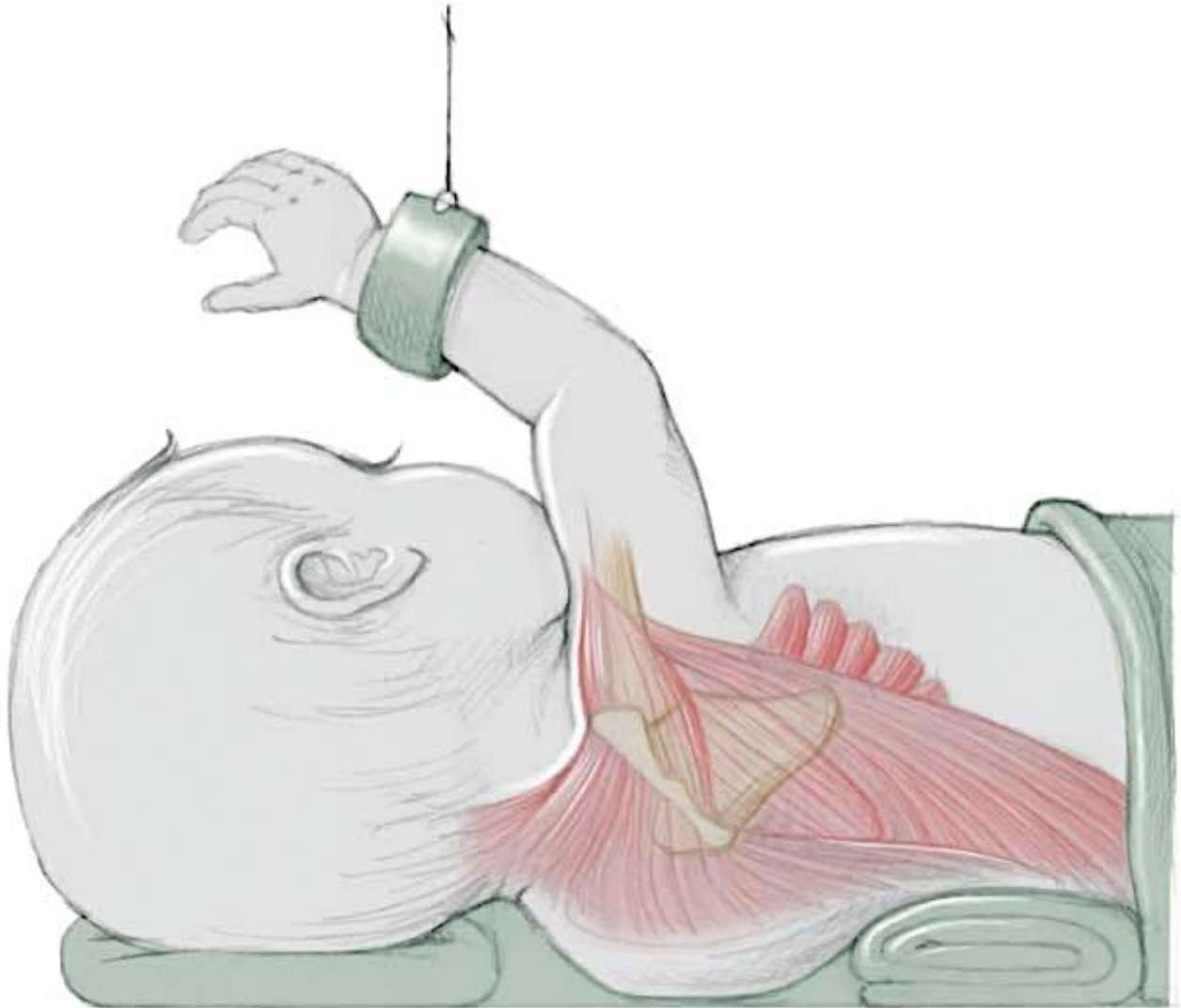
La fistola a carico del moncone inferiore è abitualmente localizzata pochi millimetri al di sopra della carena, più di rado a livello della carena e, in casi eccezionali, alla radice del bronco di destra, in quest'ultimo caso il moncone distale è significativamente corto (forme long gap) ([29], [31]).

Una volta visualizzata la fistola, il suo incannulamento tramite un catetere di Fogarty di piccolo calibro può fungere da repere, agevolando l'individuazione della FTE in sede intraoperatoria, inoltre il catetere, se gonfiato, andrà ad occludere la fistola, migliorando la ventilazione in corso di intervento ([29], [31]).

Il tubo endotracheale dovrebbe essere fatto avanzare oltre la fistola per evitare l'air leakage nello stomaco attraverso la FTE durante la ventilazione meccanica in corso di anestesia ([31]).

Il neonato viene posizionato in decubito laterale sinistro con il braccio destro esteso sopra il capo ([4]).

L'approccio chirurgico tradizionale prevede una toracotomia postero-laterale destra, fatta eccezione per i casi con diagnosi preoperatoria di arco aortico destro (1.8-2.5%), nei quali è preferibile un accesso toracotomico sinistro ([10]).



*Figura 12 Posizione del neonato sul letto operatorio [8]*

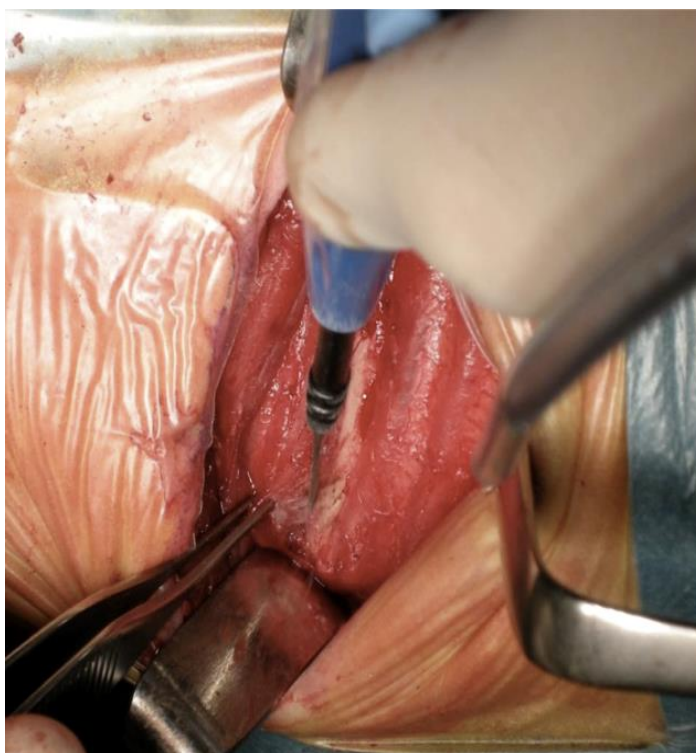
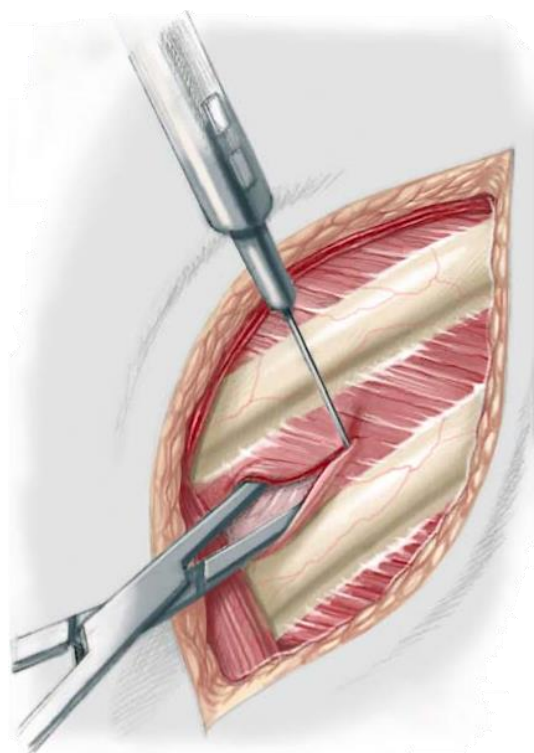
Per accedere alla cavità toracica si pratica un'incisione cutanea approssimativamente di 5-6 cm, circa 1 centimetro al di sotto dell'angolo della scapola destra fino alla linea ascellare media ([10]), ma nel 1998 Bianchi et al. suggerirono la possibilità di un accesso ascellare senza andare a dividere i muscoli ([32]).

Le conseguenze cliniche secondarie a un approccio toracotomico che contempla la sezione dei muscoli gran dorsale e dentato anteriore sono ormai ben documentate: scapola alata, asimmetria della parete toracica, fusione di coste, scoliosi, anomalie nello sviluppo del seno e dei muscoli pettorali ([33], [34], [35]).

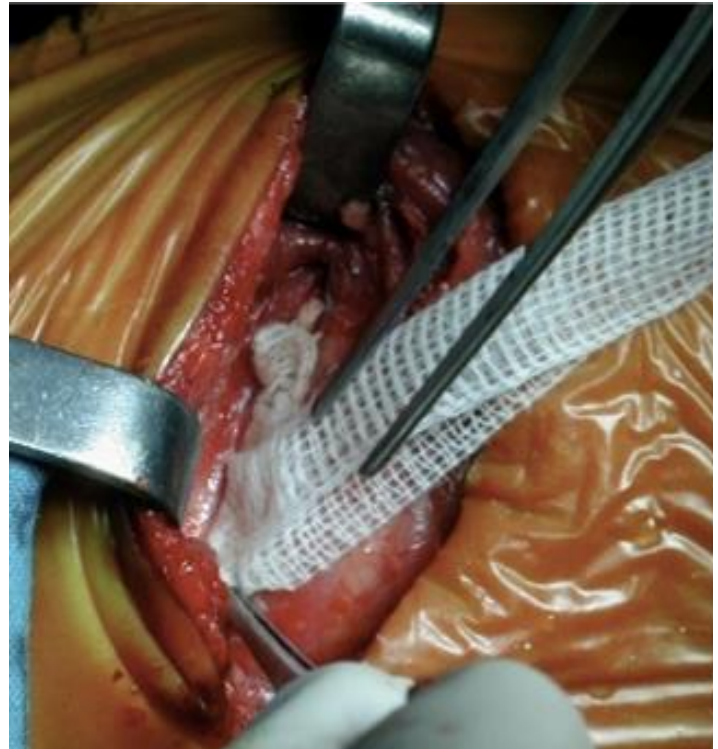
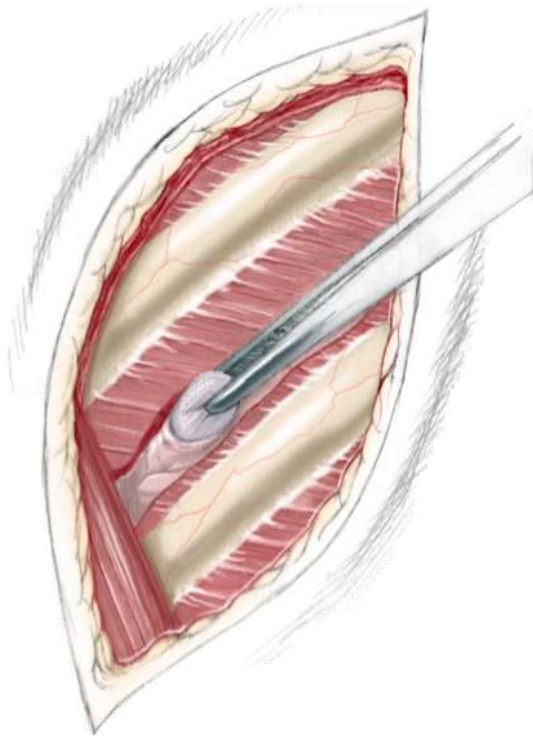
Al fine di minimizzare l'impatto negativo della chirurgia nonché i danni estetici e funzionali, nel 1991 Soucy et al. proposero una toracotomia "muscle sparing" che, invece di sezionare, divarica i piani muscolari ed è attualmente l'approccio scelto dalla maggior parte dei chirurghi ([36]).

Si sezionano i muscoli intercostali e si approccia il mediastino posteriore per via extra-pleurica, liberando delicatamente la fascia endotoracica dalla pleura parietale fino a individuare la vena azygos che, qualora si localizzi cranialmente alla fistola, verrà sezionata tra legature ([10])

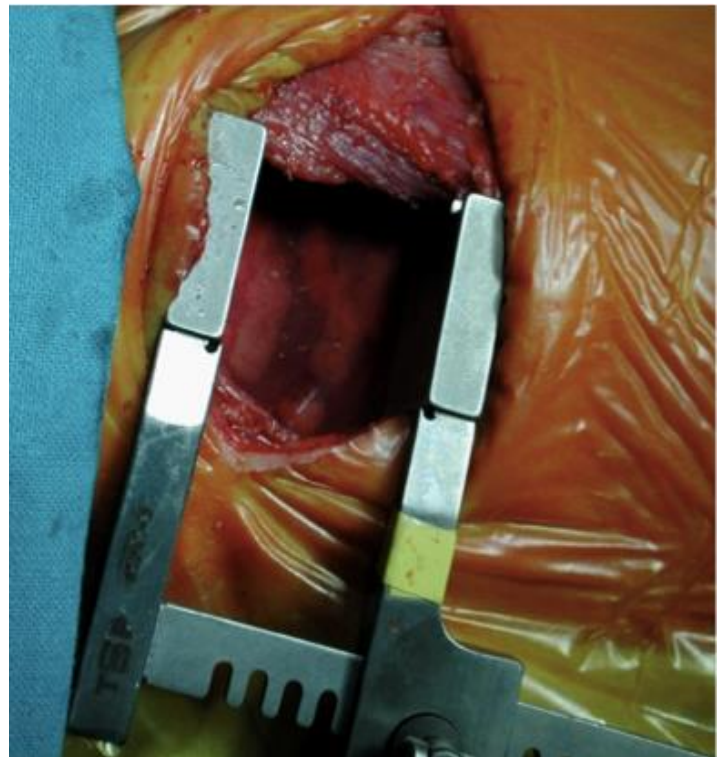
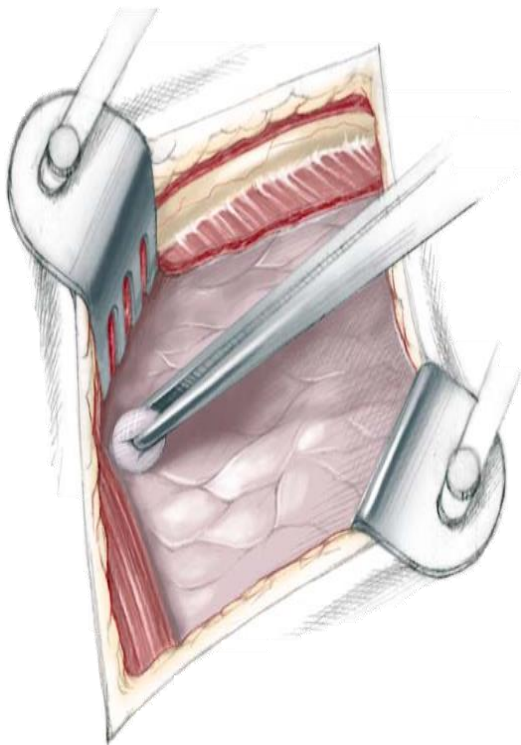
Tale approccio, leggermente più dispendioso in termini di tempo, tutela i polmoni intra- e post-operatoriamente in caso di deiscenza anastomotica ([10]).



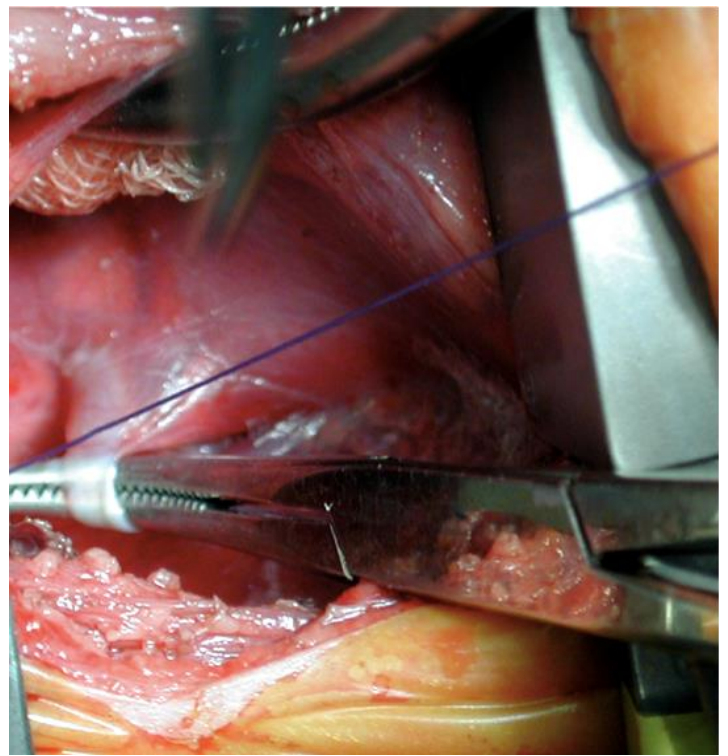
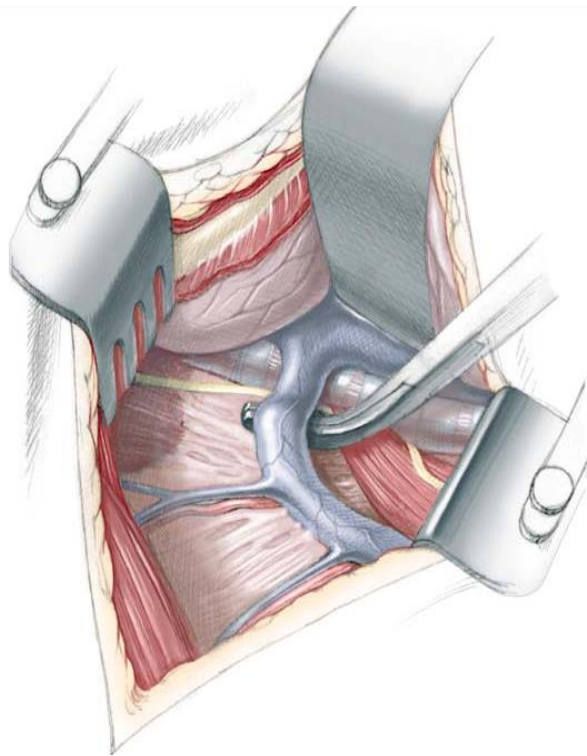
*Figura 13* Sezione dei muscoli intercostali [8].



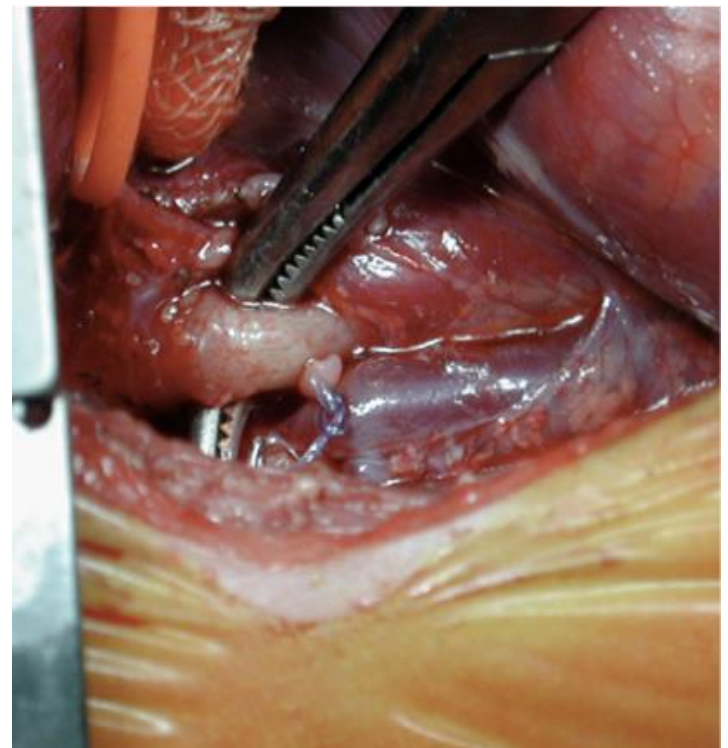
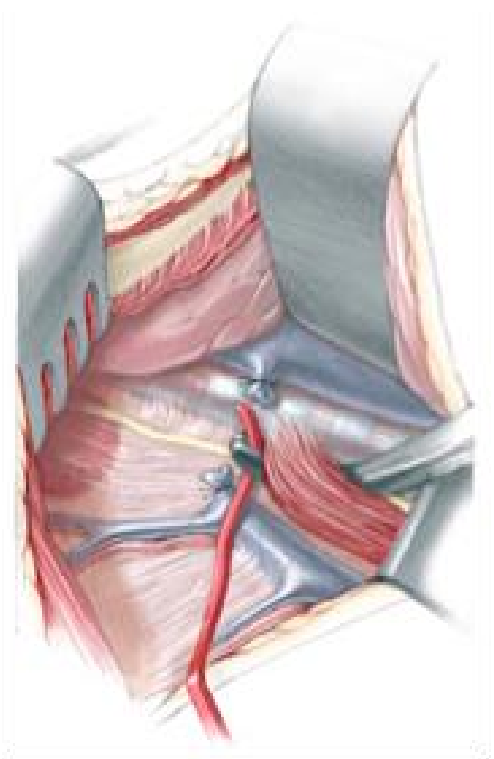
*Figura 14* Approccio al mediastino posteriore per via extrapleurica: scollamento della pleura parietale dalla parete toracica [8].



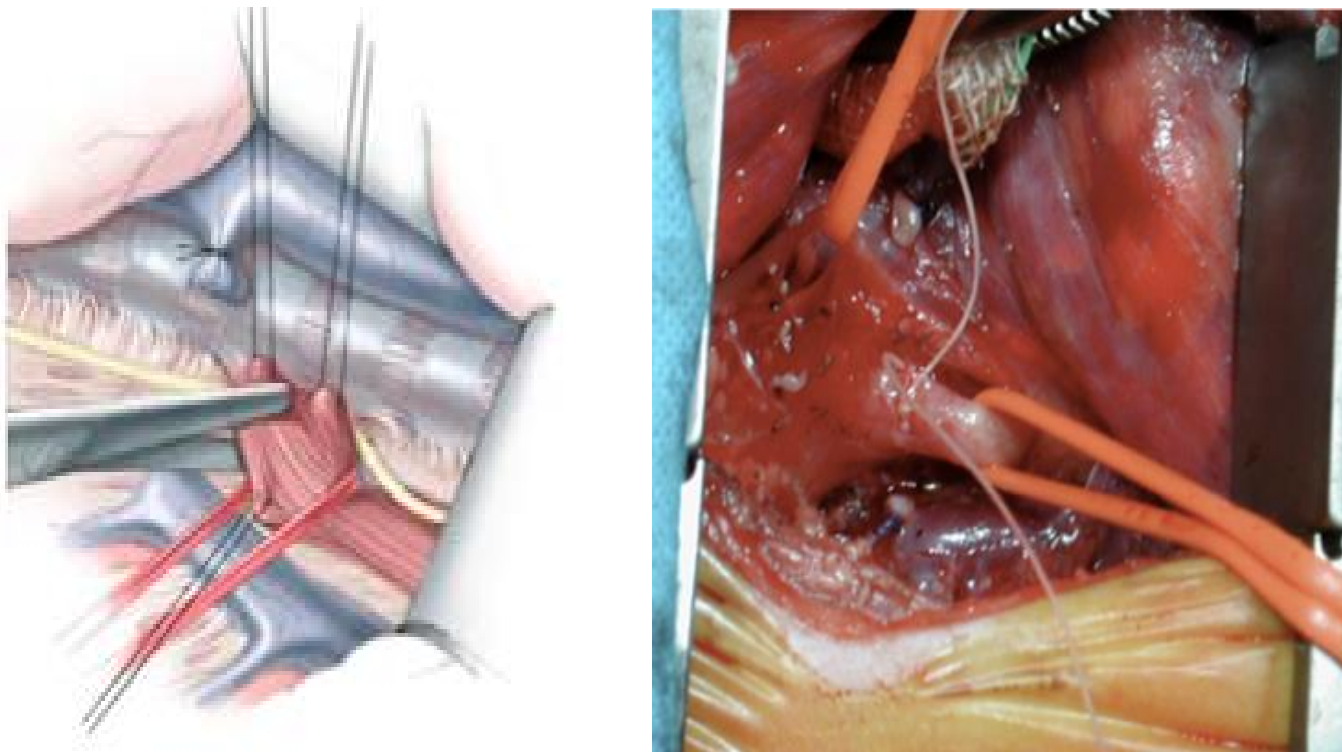
*Figura 15* Proseguimento dello scollamento pleurico [8].



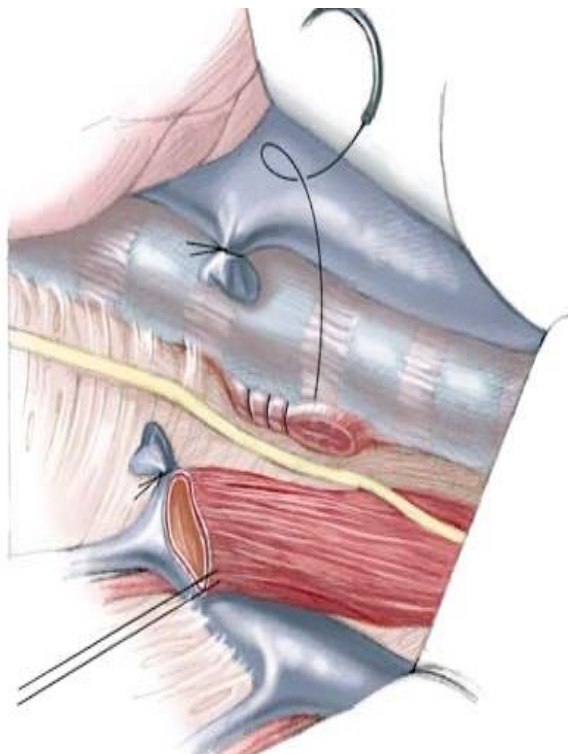
*Figura 16 Anatomia regionale [8].*



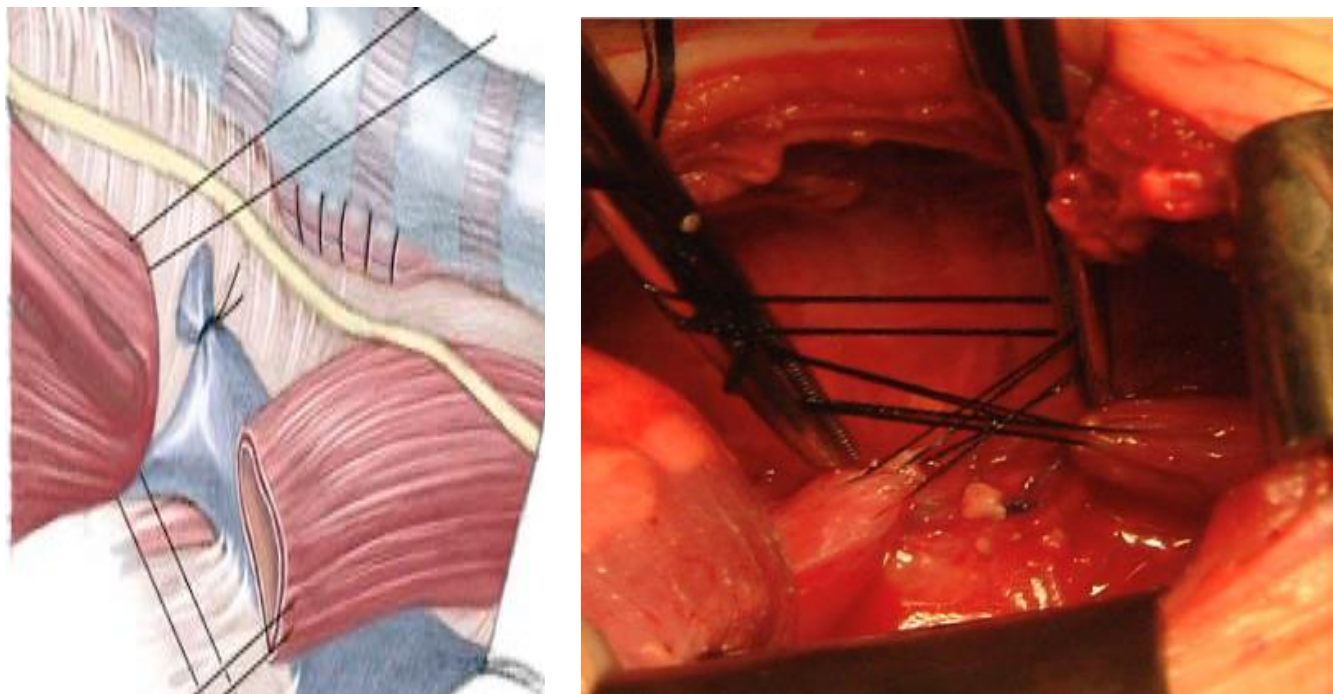
*Figura 17 Mobilizzazione e sezione della vena azygos tra due legature. Identificazione del nervo vago, che decorre lungo il margine laterale del moncone prossimale e che accompagna la FTE verso il moncone distale che, di solito, è piuttosto sottile e ipoplasico [8].*



**Figura 18** Una fettuccia vascolare viene fatta passare attorno all'esofago distale per distanziarlo dalla trachea e facilitare l'identificazione della FTE, che è stata liberata dai tessuti circostanti. Fili di sutura vengono posizionati alle estremità tracheale ed esofagea della fistola e a livello dell'esofago distale [8].

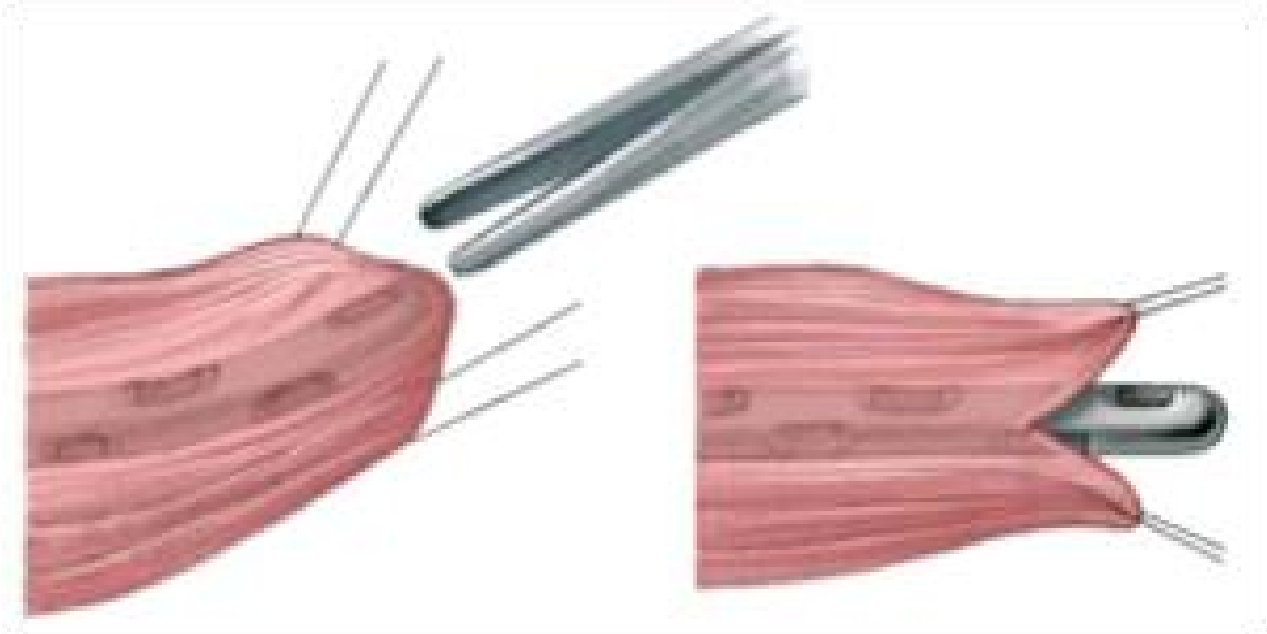


**Figura 19** Chiusura della FTE, che deve essere sezionata il più vicino possibile alla trachea per non rischiare una stenosi della via aerea [8].

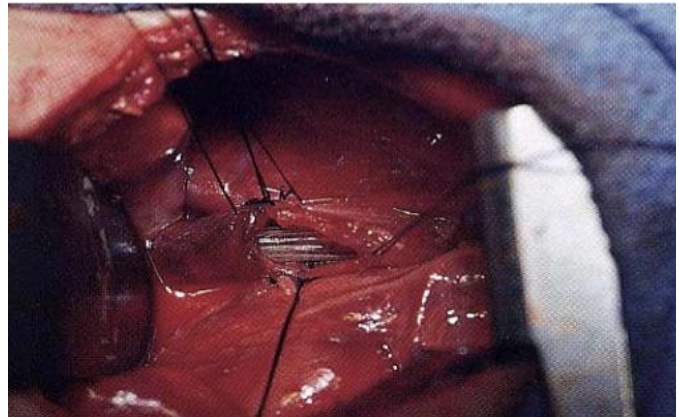
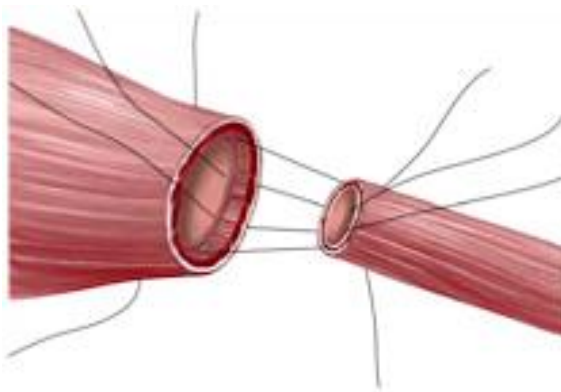


*Figura 20 Fili di sutura vengono posizionati da ciascun lato della pouch per la sua mobilizzazione [8].*

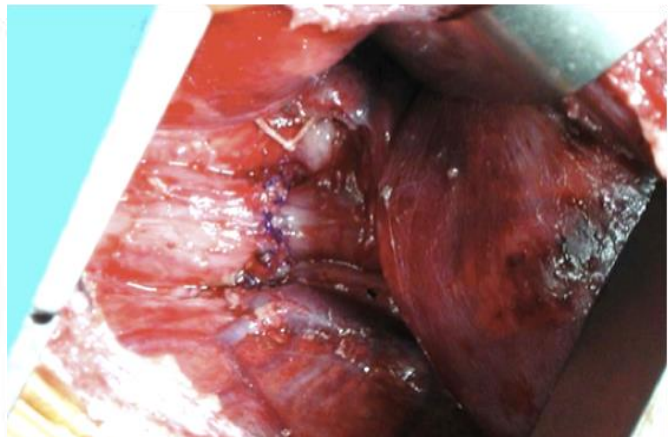
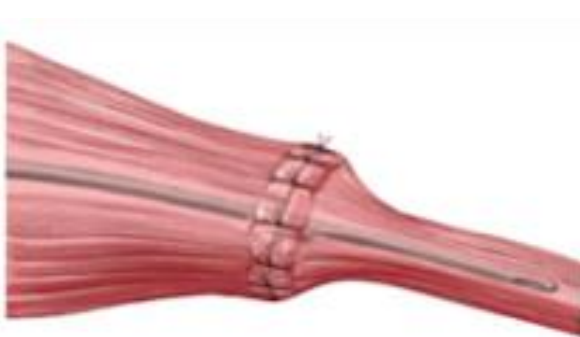
Si seziona e si sutura la FTE a qualche millimetro dalla parete tracheale ([29]). Con l'aiuto dell'anestesista, che applicherà una pressione sul sondino naso- od orogastrico, il moncone esofageo superiore viene agevolmente individuato e mobilizzato su tutti i versanti fatta eccezione per quello mediale, dove si incontrano tenaci e numerose aderenze fibrose con la trachea nonché strutture suscettibili di danno, quali il nervo vago che decorre sulla parete anteriore dell'esofago, i nervi ricorrente e frenico e il dotto toracico ([4]). Il moncone inferiore viene, dunque, mobilizzato ([4]). Si apre l'estremità distale del moncone superiore e si procede con il confezionamento di un'anastomosi esofago-esofagea termino-terminale con punti staccati e a singolo strato includendo l'intero spessore della parete esofagea con fili a lento riassorbimento in 5/0 e 6/0 che vengono annodati all'esterno, eseguendo dapprima la sutura della parete posteriore e poi, previo posizionamento di un sondino transanastomotico in silicone, la sutura della parete anteriore ([4]).



*Figura 21* Apertura del moncone prossimale attraverso un'incisione esattamente al di sopra della punta della sonda Repogle inserita totalmente al suo interno [8].



*Figura 22* Confezionamento di un'anastomosi primaria esofago-esofagea termino-terminale [8].



*Figura 23* Ripristino della continuità digestiva [8].

Al fine di riconoscere una possibile complicità precoce, la deiscenza anastomotica, nel mediastino posteriore viene inserito un drenaggio toracico paranastomotico, che verrà lasciato in sede per circa 7 giorni e rimosso dopo esofagogramma ([10]).

Nel corso dell'intervento è molto importante tentare di preservare la vascolarizzazione e l'innervazione dei due segmenti esofagei, più problematiche per il moncone inferiore perché, avendo l'esofago toracico una vascolarizzazione segmentaria, sarà maggiormente esposto al pericolo di ischemia, specialmente in caso di mobilizzazione estesa ([19]).

I danni ischemici o da denervazione (lesioni del nervo vago) possono minacciare la tenuta dell'anastomosi e/o compromettere la motilità esofagea, che è già di per sé congenitamente alterata ([6]).

Realizzare, se possibile, un'anastomosi che non sia sotto tensione è cruciale per abbassare il tasso di eventi ischemici che possono essere responsabili della deiscenza anastomotica nell'immediato postoperatorio e, in un momento successivo, di stenosi esofagea ([6]).

Quando il divario tra i due monconi è importante (3-4 cm), nella maggior parte dei casi può essere ottenuta un'anastomosi sotto tensione e se il neonato viene successivamente curarizzato e ventilato meccanicamente per un periodo di tempo variabile, l'anastomosi sembra guarire senza andar incontro a deiscenza ([4]).

Negli anni altri autori hanno introdotto ulteriori espedienti tecnici: una tubulizzazione del moncone superiore dopo aver creato un flap a tutto spessore (mucoso e muscolare), la miotomia extramucosa circolare secondo Livaditis e spirale secondo Kimura o l'abbandono di qualsiasi tentativo di anastomosi primaria immediata, che verrà ritardata di circa 6-12 settimane ([11], [35], [37]).

L'intervento termina con la chiusura della breccia toracotomica secondo gli strati anatomici ([29]).

In presenza di AE di tipo IV il primo tempo operatorio vede, previa visione endoscopica dell'origine della FTE, usualmente cervicale, la sua sezione e sutura ([10]).

In caso di AE di tipo V la fistola, tramite broncoscopia, viene individuata e il suo incannulamento funge da repere intraoperatorio ([10]).

Qualora la sede sia cervicale, l'approccio è sovraclaveare destro così da non incrociare il dotto toracico nel corso dell'incisione, mentre se la fistola è toracica l'accesso è toracotomico destro. Nel primo caso, si seziona il muscolo sternocleidomastoideo, si isolano la trachea e l'esofago e si suturano gli orifizi fistolosi sui due versanti ([2]).

### **2.2.2 Correzione differita**

In presenza di condizioni critiche, di prematurità estrema, di basso peso alla nascita, di complicanze respiratorie o nel caso coesistano gravi malformazioni congenite, per lo più di tipo cardiaco, l'intervento definitivo, che può rappresentare una controindicazione, viene posticipato di un lasso temporale variabile da pochi giorni a qualche settimana che verrà trascorso in TIN ([10]).

Si prosegue, dunque, con il posizionamento di un sondino in aspirazione continua nel segmento esofageo prossimale, con la confezione di una gastrostomia che decomprima lo stomaco e riduca il rischio di reflusso di succo gastrico attraverso la fistola nell'albero tracheo-bronchiale e con l'inserimento di un catetere venoso centrale (CVC) o periferico

(PIC) per la nutrizione parenterale totale (NPT) con il fine di soddisfare in maniera ottimale il fabbisogno calorico del neonato ([2]).

Nei pazienti con grave distress respiratorio la FTE viene chiusa in emergenza per consentire un'agevole ventilazione meccanica, altrimenti viene sezionata al momento della riparazione definitiva, dopo la risoluzione delle complicanze e la maturazione dell'apparato respiratorio o la palliazione delle gravi malformazioni associate ([10]).

### **2.2.3 Correzione a stadi**

La correzione a stadi viene praticata nelle “forme long gap” che includono pressoché tutte le AE di tipo I e alcune delle AE di tipo III ([10]).

Allo stato attuale non esiste ancora una definizione univoca di “long gap”: alcuni autori la definiscono come una distanza tra i due segmenti esofagei superiore a 4-6 cm o a 3-6 corpi vertebrali ([39]), altri la intendono come l'insieme delle AE senza FTE ([40]) e altri ancora includono nella forma “long gap” tutte le AE in cui non sia possibile realizzare un'anastomosi primaria ([42]). L'assenza di fistola distale, la cui esistenza viene esclusa attraverso un esame radiografico che mostra un addome privo di aria, si accompagna in un 20-25% dei casi alla presenza di una FTE del moncone superiore ([41]), ricercabile tramite introduzione orale di mezzo di contrasto idrosolubile o tracheoscopia ([29]).

Durante il primo stadio si confeziona una gastrostomia sec. Stamm a scopo nutritivo e decompressivo, si seziona, qualora presente, la FTE e si procede ad aspirazione naso-esofagea continua ([2]).

Se il gap è compreso tra 3 e 6 corpi vertebrali, nell'ottica di una crescita spontanea dei due monconi, si può rinviare l'esecuzione dell'anastomosi primaria di 3 mesi, altrimenti è possibile ricorrere a bougienage, miotomia extramucosa o a tecniche di allungamento che mettono in trazione continua e progressiva entrambi i segmenti esofagei con l'ausilio di fili di sutura fissati all'interno nella tecnica di Foker e all'esterno nella tecnica di Kimura ([11], [37], [38], [40]).

Il secondo stadio, attuabile previa misurazione del gap che deve essere pari a non più di 2 corpi vertebrali, contempla la realizzazione di un'anastomosi secondaria che vada a ripristinare la continuità digestiva ([11]).

Qualora non fosse possibile preservare l'esofago nativo per una distanza primitiva superiore a 6 corpi vertebrali o per la persistenza di un ampio gap, si ricorre a sostituzione esofagea mediante trasposizione dello stomaco o di un suo segmento tubulizzato, del digiuno, dell'ileo o del colon nel torace ([46]).

La trasposizione gastrica nel mediastino posteriore è ad oggi la tecnica più largamente utilizzata per la relativa semplicità, la necessità di una singola anastomosi, l'eccellente afflusso ematico e l'assenza di problemi di lunghezza, d'altra parte può pregiudicare la funzione polmonare ed è comune l'insorgenza di un RGE precoce e di uno scarso svuotamento gastrico. L'esofagoplastica con tubulizzazione gastrica lungo la grande curvatura se da una parte ha lunghezza e un calibro appropriati, un buon rifornimento ematico e assicura un rapido transito, dall'altra ha una lunga linea di sutura, un'elevata incidenza di deiscenza e di stenosi anastomotica, di RGE e di esofago di Barrett ([42], [43]).

L'interposizione digiunale, malgrado il calibro adeguato e la conservazione dell'attività peristaltica, presuppone la realizzazione di tre anastomosi e, dunque, un tempo operatorio si prolunga nonché l'apporto ematico potrebbe essere precario e la lunghezza dell'ansa non sufficiente ([42]).

L'interposizione colica, benché abbia lunghezza adeguata e un rischio trascurabile di RGE, presenta un precario afflusso di sangue, un'elevata incidenza di deiscenza e stenosi anastomotica e, nel lungo periodo, può sopraggiungere stasi per perdita della peristalsi ([42]).

## **2.3 Trattamento chirurgico toracoscopico**

### **2.3.1. Procedura chirurgica**

Il primo trattamento toracoscopico dell'AE senza fistola risale al 1999 ed è merito di Rothenberg e Lobe; l'anno successivo Rothenberg approccia per via toracoscopica un'AE con fistola e, infine, nel 2002 Bax e van der Zee pubblicano la loro esperienza relativamente alla correzione toracoscopica di 8 casi di AE di tipo III ([44]).

La preparazione preoperatoria non risulta dissimile da quella attuata nella correzione toracotomica e, anche qui, può essere preceduta dalla tracheoscopia.

Il paziente giace in prossimità del margine sinistro del lettino operatorio in decubito laterale sinistro, prono in avanti di circa 15-30°, in lieve anti-Trendelemburg e con il braccio destro sollevato al sopra del capo ([45]).

La cresta iliaca destra viene immobilizzata con una striscia adesiva cosicché la posizione corretta possa essere agevolmente conservata per l'intera durata dell'intervento ([44]).

Il primo operatore si pone a sinistra e di fronte al paziente, l'assistente dotato di telecamera si posiziona a destra del chirurgo, mentre sul lato opposto vengono a trovarsi il monitor e lo strumentista ([44]).

Tre accessi chirurgici mininvasivi vengono impiegati per l'inserimento dei trocar: uno da 5 mm per l'ottica a 0° o a 30° a livello del V spazio intercostale sulla linea ascellare media, infero-lateralmente alla punta della scapola destra, e due trocar operativi da 3-5 mm rispettivamente tra il II e il IV spazio intercostale lungo la linea ascellare media e tra il VII e VIII spazio intercostale lungo la linea ascellare posteriore ([44]).

Attraverso il trocar per l'ottica viene insufflata nel cavo pleurico di destra CO<sub>2</sub> a 4-6 mmHg e a una velocità di 0.5 L/min così da indurre il collasso del polmone destro ([50]).



*Figura 24* Bambino in posizione semiprona con indicate l'apice della scapola e le sedi di posizionamento dei trocar [47].

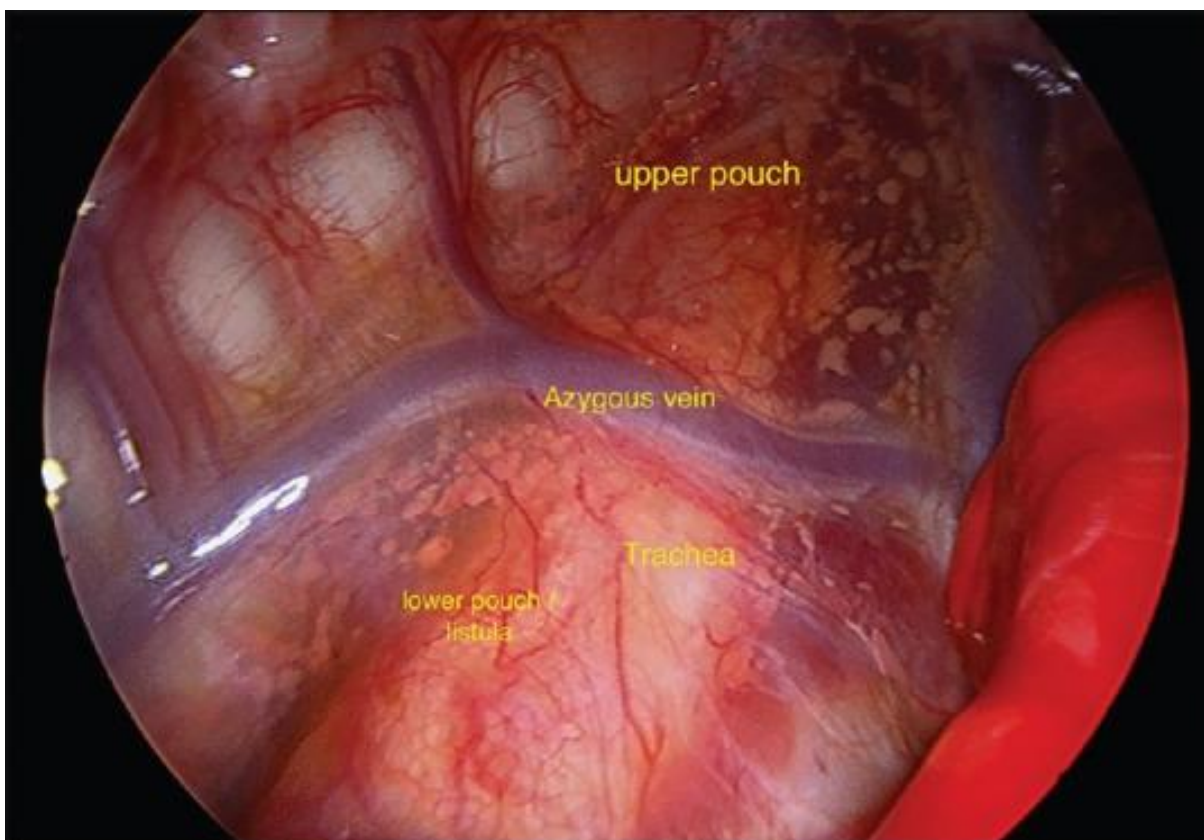


*Figura 25 Siti di posizionamento dei tre trocar: al di sotto dell'ascella (3 mm), all'apice della scapola per l'ottica (5 mm) e lungo la linea ascellare anteriore (3 mm) [47].*

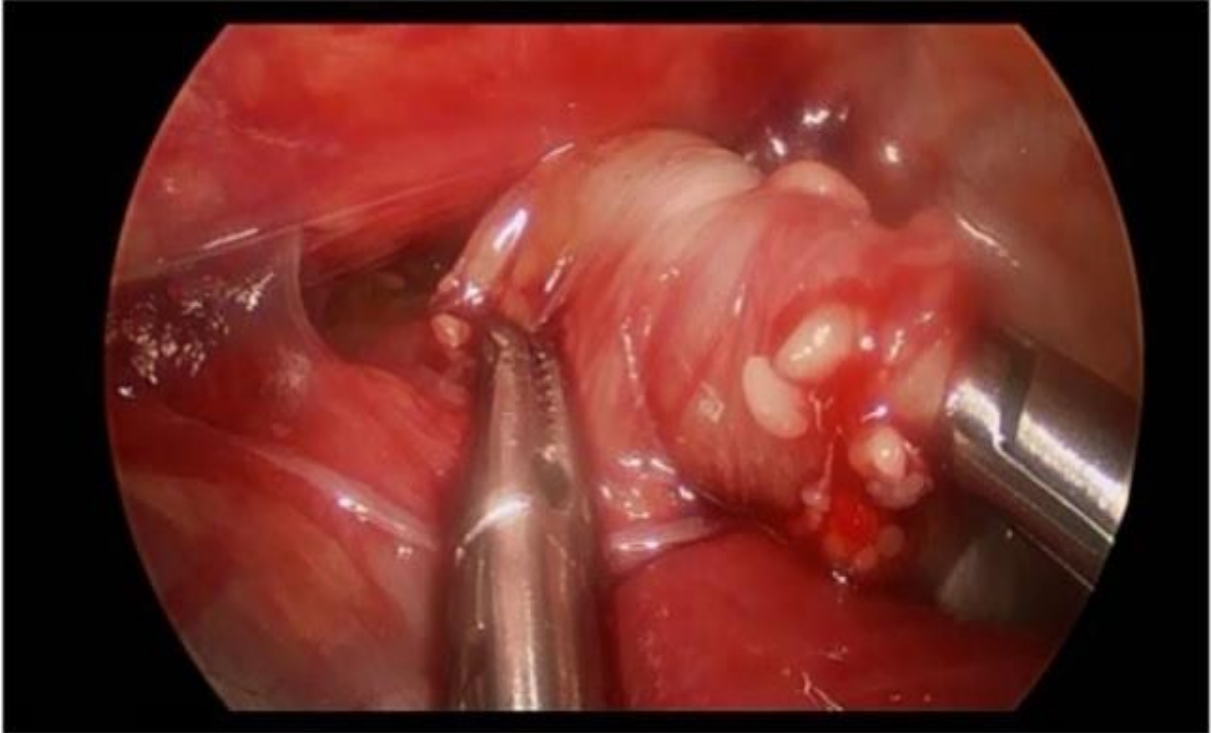


*Figura 26 Siti di inserimento dei trocar e posizionamento degli strumenti [47].*

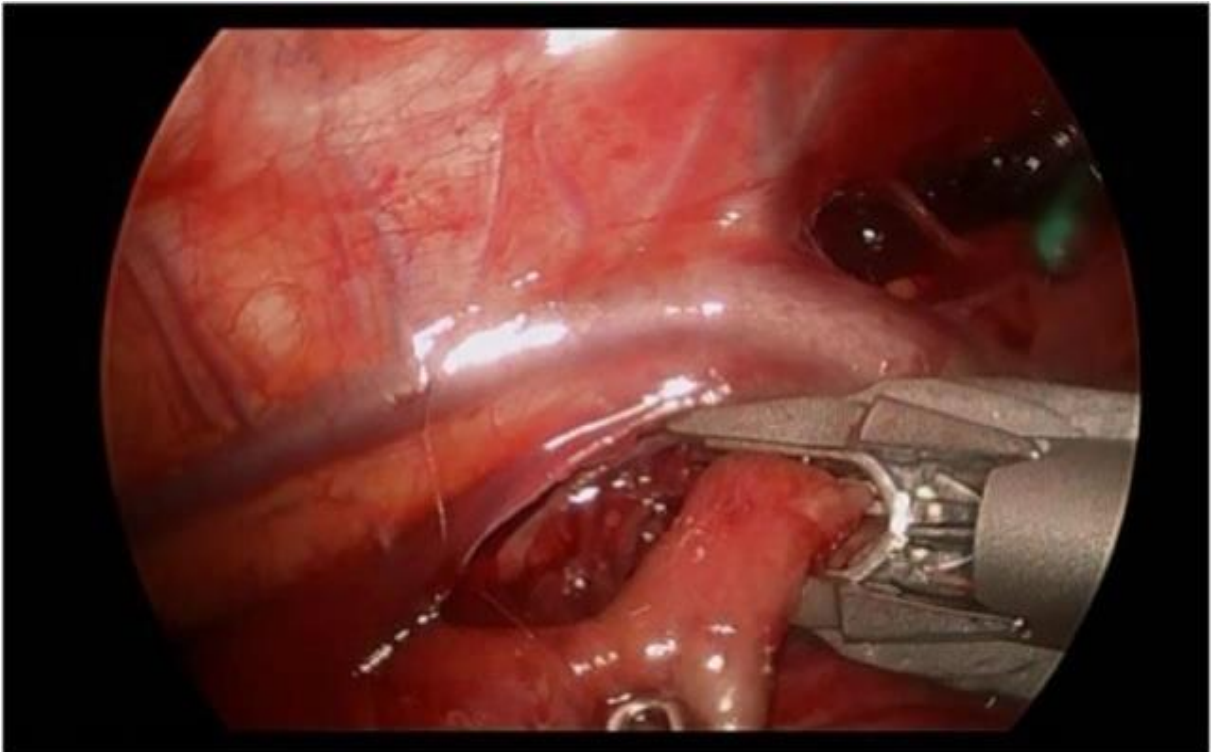
L'approccio è transpleurico e ripercorre i passaggi tecnici della procedura toracotomica: riconoscimento e sezione tra due legature della vena azygos (che, tuttavia, può essere risparmiata qualora l'anastomosi esofagea venga confezionata posteriormente ad essa), isolamento e sezione della FTE mediante punti transfissi o endoclips in titanio, mobilizzazione dei due monconi esofagei, apertura di quello prossimale e confezionamento di un'anastomosi esofago-esofagea termino-terminale con punti staccati endocorporei e filo riassorbibile 5/0 o 6/0 sul versante posteriore e poi, previo posizionamento di un sondino transanastomotico, sul versante anteriore ([19], [44]).



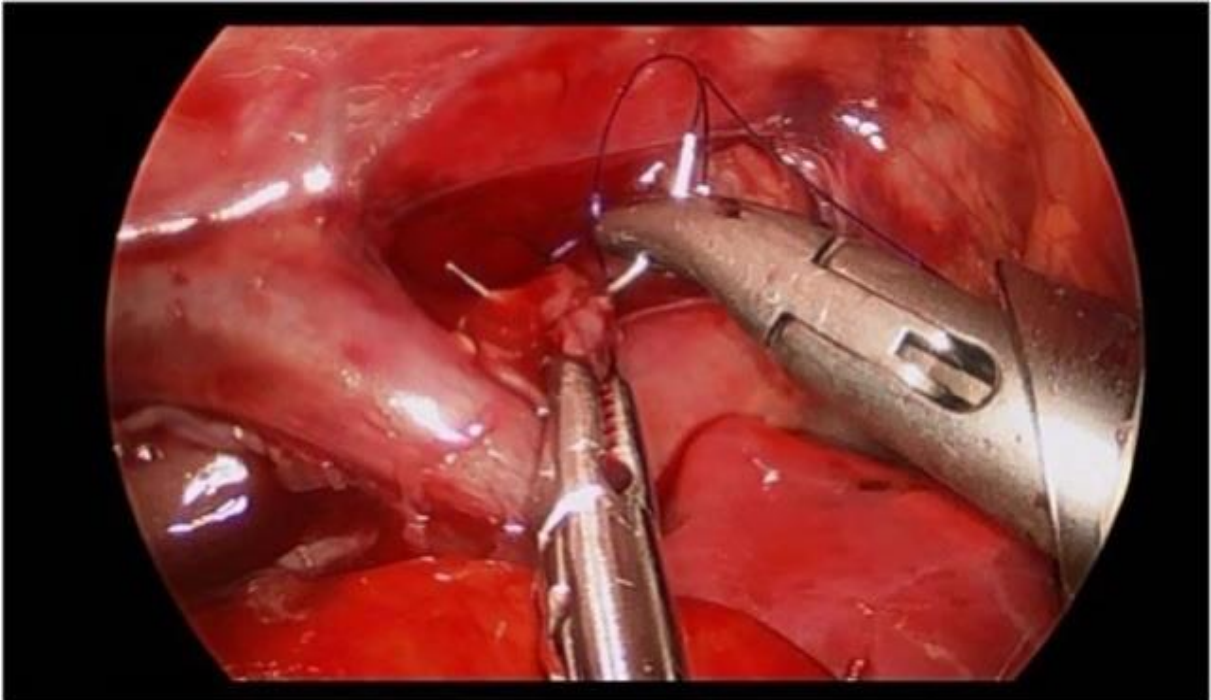
*Figura 27 Anatomia regionale [47].*



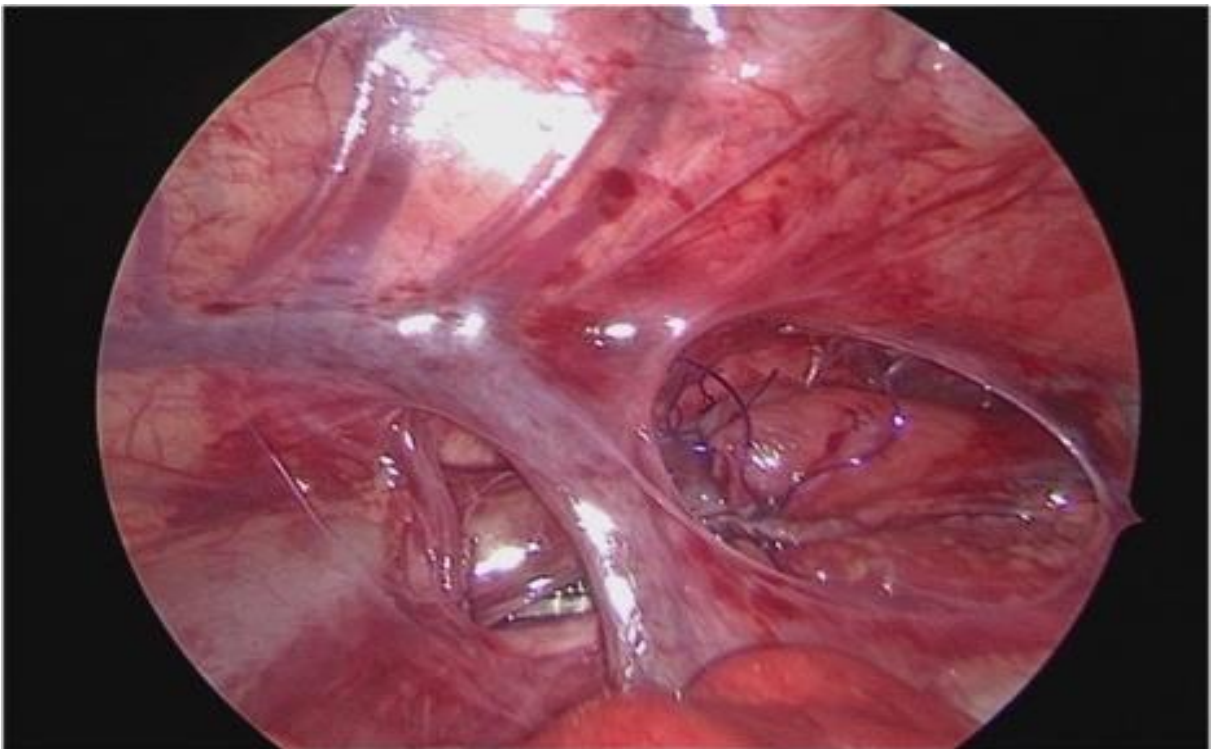
*Figura 28* Dissezione del moncone esofageo prossimale, la cui estremità viene afferrata e, mentre l'operatore gira il grasper, la pouch prossimale viene sezionata con l'altra mano [47].



*Figura 29* FTE approcciata distalmente all'arco della vena azygos [47].



*Figura 30 Completamento della prima sutura prossimalmente all'arco della vena azygos. Tutte le procedure successive avranno luogo prossimalmente la vena azygos, che verrà lasciata intatta [47].*



*Figura 31 Aspetto finale della tecnica toracoscopica di riparazione dell'atresia esofagea: la vena azygos è stata preservata ed è stata confezionata un'anastomosi esofago-esofagea nella sua sede anatomica naturale [47].*

L'intervento si conclude con il posizionamento di un drenaggio toracico paranastomotico, con l'estrazione dei trocar, accertandosi dell'assenza di sanguinamenti di parete, e la sutura delle brecche chirurgiche per piani anatomici ([19]).

### **2.3.2 Controindicazioni alla torascopia**

Le controindicazioni assolute al trattamento chirurgico toracoscopico secondo Rothenberg sono una severa instabilità emodinamica che richiede un significativo supporto ventilatorio e una grave prematurità con un peso alla nascita < 1500 g (dovrebbe essere preferibilmente > 1800 g). Le controindicazioni relative sono difetti cardiaci congeniti severi, un basso peso alla nascita, compreso tra 1500 e 2000 g, e una significativa distensione addominale ([45]).

Al contrario, Burgmeier et al. e Hiroomi Okuyama et al. non reputano le anomalie cardiache maggiori come una controindicazione all'approccio toracoscopico, che può essere praticato in maniera sicura purché le condizioni circolatorie e respiratorie vengano prima stabilizzate.

### **2.3.3 Confronto torascopia e toracotomia**

La letteratura non ha messo in luce alcuna differenza nella mortalità e nel tasso di complicanze intra- e postoperatorie tra toracotomia e torascopia ([18], [49]).

Il tempo operatorio medio per il trattamento chirurgico toracoscopico è compreso tra 135 e 260 minuti, di maggior durata se paragonato a quello della chirurgia open, che va da 120 a 190 minuti, ma con una ripida curva di apprendimento tale per cui tra i fattori che incidono sulla durata dell'intervento ritroviamo anche l'esperienza dell'équipe chirurgica ([18]).

Un accorciamento dei tempi operatori legati all'annodamento intracorporeo si può ottenere attraverso il posizionamento di clips in titanio sulla fistola piuttosto che di punti di sutura ([19]).

La correzione chirurgica toracoscopica presenta un tasso di deiscenza anastomotica del 9%, inferiore rispetto al 13% della toracotomia, inoltre, in molti casi, si risolve con un trattamento conservativo. In maniera analoga, la stenosi anastomotica dell'esofago compare dopo toracoscopia con una frequenza del 27% inferiore rispetto al 33% della toracotomia e, in gran parte dei casi, una o due dilatazioni endoscopiche rivelano sufficienti ([18]). L'incidenza di FTE ricorrente è anch'essa minore dopo toracoscopia rispetto a toracotomia, inoltre queste complicanze post-operatorie, come anche il tasso di conversione toracotomica, emergono con frequenza inferiore negli ultimi casi rispetto ai primi con una curva di apprendimento per i primi 10-20 casi trattati in toracoscopia ([18]).

La paresi delle corde vocali che, in toracoscopia può essere scongiurata dalla visione magnificata del campo operatorio, si manifesta con incidenza analoga nelle due procedure chirurgiche ([18]).

Le complicanze polmonari sono indipendenti dalla modalità di esecuzione dell'intervento: mentre il tasso di incidenza delle polmoniti ricorrenti e dell'atelettasia sembra essere più elevato dopo riparazione open, lo pneumotorace e l'empiema pleurico si sviluppano con maggior frequenza dopo toracoscopia ([18]).

L'approccio toracoscopico non diminuisce né l'incidenza di malattia da reflusso gastro-esofageo né i disordini della motilità esofagea che derivano da un'anomala innervazione intrinseca piuttosto che da una denervazione intra-operatoria ([18]).

L'approccio toracoscopico rispetto alla chirurgia open riduce i tempi della ripresa dell'alimentazione orale, la durata della degenza e la perdita ematica stimata e non allunga la durata della ventilazione post-operatoria ([18]).

Il principale vantaggio della toracosopia risiede nella sua potenziale riduzione delle sequele muscolo-scheletriche che sorgono dall'incisione toracotomica, mentre follow-up a lungo termine e ulteriori studi sono necessari per stabilire quando un approccio sia migliore dell'altro ([18]).

Per concludere, la tecnica mininvasiva, sebbene più complessa in quanto presuppone grandi abilità ed esperienza da parte del team chirurgico che si trova a lavorare in uno spazio ristretto, regala vantaggi indiscutibili. A fronte, come abbiamo visto, dei medesimi risultati funzionali della chirurgia open e forte dell'immagine magnificata e dell'impiego di microstrumenti da 3 mm, offre una perfetta visione delle strutture con maggiori possibilità di risparmiare vasi e nervi, prima tra tutti la vena azygos, inoltre riduce il traumatismo a carico del polmone e delle strutture mediastiniche e il dolore post-operatorio, quindi, la durata della terapia analgesica, assicura un ottimo risultato estetico e funzionale per l'assenza di una ferita toracotomica e accelera il decorso post-operatorio. Infine, nelle forme long gap, la toracosopia, grazie al semplice spostamento dell'ottica, facilita la mobilizzazione dei monconi esofagei, senza necessità di ampliare la breccia toracotomica, tanto che tale approccio si potrebbe imporre nel prossimo futuro come il trattamento chirurgico di scelta dell'AE ([19]).

## **2.4 Acidosi e ipercapnia intraoperatorie durante il trattamento toracoscopico**

Lo sviluppo dell'ipercapnia e dell'acidosi intraoperatoria prescindono dall'approccio chirurgico scelto, sia esso toracotomico o toracoscopico, ma sembrano essere più severi in toracosopia ([30]).

La toracosopia, per creare un campo visivo chiaro, prevede l'induzione di un pneumotorace con CO<sub>2</sub>, la quale innalza la pressione parziale arteriosa di CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), abbassa il pH arterioso e la saturazione dell'ossigeno (SaO<sub>2</sub>) ([30], [50]), parametri che durante l'intervento chirurgico vengono corretti attraverso modifiche nella ventilazione ([50]).

L'acidosi può accentuarsi in toracosopia a causa dell'insufflazione intratoracica di CO<sub>2</sub> che determina il collasso di un polmone, compromettendo lo scambio di gas respiratori con conseguente ipossia e ipercapnia; per il diretto assorbimento di CO<sub>2</sub> dalla cavità toracica; e per la compromissione respiratoria durante le procedure toracoscopiche ([30], [50]).

D'altra parte, però, la componente ossea della parete toracica limita la quantità di CO<sub>2</sub> da insufflare ([19]).

L'ipossia e, soprattutto, l'ipercapnia con un basso pH determinano una riduzione della SaO<sub>2</sub> e l'ossigenazione cerebrale (saturazione dell'ossigeno cerebrale regionale o rScO<sub>2</sub>) che, a condizione che la pressione arteriosa sia adeguata, viene compensato da una vasodilatazione cerebrale ipercapnia-indotta ([30], [50]).

In accordo con il protocollo anestesilogico, l'espansione dei fluidi e l'infusione di inotropi sono volti a scongiurare un crollo della pressione arteriosa al di sotto dei limiti fisiologici ([30], [50]).

La procedura toracoscopica con induzione di uno pneumotorace con CO<sub>2</sub> insufflata a una velocità di 1 L/min a una pressione di 5 mmHg determina una riduzione reversibile della SaO<sub>2</sub>e del pH e un aumento della PaCO<sub>2</sub> con una rScO<sub>2</sub> più elevata durante l'induzione dell'anestesia, verosimilmente come conseguenza di un incrementato apporto di O<sub>2</sub>, ma che rimane stabile e all'interno del range di normalità durante e dopo l'induzione del pneumotorace, a suggerire la mancata interferenza con l'ossigenazione cerebrale durante il trattamento toracoscopico ([50]).

La spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS) è una tecnica diagnostica in grado di misurare in tempo reale la saturazione dell'ossigeno tissutale (StO<sub>2</sub>), consentendo un monitoraggio continuo e non invasivo del reale stato di ossigenazione dei tessuti biologici indagati ([50]).

È possibile, dunque, impiegare la NIRS per misurare l'ossigenazione cerebrale perioperatoria (rScO<sub>2</sub>) al fine di valutare gli effetti dell'insufflazione di CO<sub>2</sub> sull'ossigenazione cerebrale durante la correzione toracoscopica dell'AE ([50], [51]).

I dubbi circa l'adozione di un trattamento toracoscopico nell'AE sono relativi per lo più all'impatto che l'insufflazione di CO<sub>2</sub> nella cavità toracica può avere sull'emodinamica e la perfusione degli organi del neonato ([30], [50]).

Né il trattamento toracoscopico né i livelli di acidosi nel corso di quest'ultimo influenzano la durata della ventilazione meccanica ([30], [50]).

Nessuno studio ha mai documentato un impatto clinico negativo dell'acidosi intraoperatoria sui neonati durante il periodo intra- o postoperatorio ([30], [50]).

Non è noto se acidosi e ipercapnia, in presenza di normossia, siano dannose per lo sviluppo neuromotorio del neonato, ma l'assenza di variazioni nell'ossigenazione arteriosa e, dunque,

il mantenimento di una buona SaO<sub>2</sub> cerebrale potrebbe prevenire danni neurologici indipendentemente da alterazioni dei livelli ematici degli altri gas ([30]).

Il follow-up ha fatto emergere, tuttavia, che una severa acidosi intraoperatoria nel corso della riparazione toracoscopica dell'AE si associa a un rischio incrementato di stenosi anastomotica clinicamente significativa ([30]).

Per concludere, l'acidosi intraoperatoria non interferisce con alcun risultato postoperatorio di immediato interesse, mentre gli effetti a lungo termine neurologici e non rimangono da studiare ([30], [50]).

È stato raccomandato, oltre a un'insufflazione di CO<sub>2</sub> a pressioni molto basse (5 mmHg), l'impiego di una ventilazione ad alta frequenza oscillatoria per facilitare l'eliminazione di CO<sub>2</sub> e prevenire l'acidosi nei neonati (Montellaro et al.) e un costante monitoraggio nonché una stretta collaborazione tra neonatologi, anestesisti e chirurghi pediatrici ([30], [50]).

L'utilizzo, invece, di altri gas può introdurre rischi addizionali potenzialmente di maggiore significato clinico, quali l'embolismo ([30]).

## **2.5 Management postoperatorio**

Nell'immediato post-operatorio il paziente viene ricoverato in TIN, dove si provvederà a garantire un'opportuna assistenza respiratoria al neonato, che verrà sottoposto a curarizzazione e intubazione per una media di 24-48 ore e al quale verrà fatta assumere una posizione in lieve antitrendelemburg con il capo in lieve flessione per prevenire il RGE e l'aspirazione tracheobronchiale di secrezioni e ridurre la tensione dell'anastomosi ([8], [19]).

Nei primi giorni post-operatori tramite CVC vengono somministrate la NPT, una terapia antibiotica ad ampio spettro, antalgica e antisecretiva (inibitori di pompa, ranitidina) ([2]).

In VI - VII giornata post-operatoria, a condizione che l'esofagogramma mostri una regolare canalizzazione dell'esofago in assenza di spandimenti di mezzo di contrasto radiopaco in torace, si rimuove il drenaggio paranastomotico, il SNG e si inizia un'alimentazione graduale per os con progressivo incremento della quota assunta fino alla sospensione dell'apporto parenterale ([8]).

La gastrostomia, qualora presente, e il SNG/SOG rendono possibile una nutrizione enterale precoce che può essere intrapresa prima del completo consolidamento dell'anastomosi ([2]).

## **2.6 Complicanze**

Malgrado l'eccellente tasso di sopravvivenza a lungo termine, può essere sviluppato un grande numero di complicanze precoci e tardive che necessita di specifiche cure e attenzioni.

### *Complicanze precoci*

- I. Deiscenza anastomotica: può derivare dalla confezione di un'anastomosi sotto eccessiva tensione o di un inadeguato apporto di sangue ai due monconi e ha un'incidenza del 15-20%, ma le deiscenze maggiori sono al massimo un terzo di queste e si verificano nelle prime 24 - 48 ore post-operatorie con pneumotorace iperteso o mediastinite che, sebbene in rari casi sia candidabile a un riconfezionamento dell'anastomosi, solitamente costringe alla chiusura del moncone inferiore, alla creazione di una gastrostomia e di un'esofagostomia cervicale e, dunque, a una sostituzione esofagea ([4], [8], [29]).

Le deiscenze minori, rilevabili durante il consueto studio radiologico con mezzo di contrasto in VI - VIII giornata post-operatoria, guariscono spontaneamente con un trattamento conservativo (SNG, drenaggio perianastomotico, NPT, terapia antibiotica), ma sono a rischio di stenosi cicatriziale ([4], [8], [29]).

- II. Stenosi anastomotica: restringimento del lume esofageo in prossimità della pregressa anastomosi che, per alcuni autori può essere di qualsiasi entità, per altri viene definita tale solo se supera il 50% ([4], [8], [29]).

Si sviluppa nel 30-40% dei casi, in molti dei quali risponde a una o due dilatazioni endoscopiche meccaniche con sonda Savary o idropneumatiche con sonda dotata di palloncino e, in caso di mancata risposta, si interviene chirurgicamente tramite

asportazione del tratto stenotico seguito dalla nuova anastomosi oppure da un pull-up gastrico, che implica una trasposizione gastrica nel torace per accorciare il gap esofageo, e dall'anastomosi, oppure da una sostituzione esofagea ([4], [8], [29]).

I fattori di rischio sono i medesimi della deiscenza anastomotica a cui si sommano differenze di calibro tra i segmenti esofagei e la presenza di RGE, la cui risoluzione è imprescindibile nella gestione di tale complicanza ([4], [8], [29]).

- III. Fistola tracheo-esofagea ricorrente: l'incidenza è del 5 - 14%, d'abitudine è conseguente a un leakage anastomotico maggiore e il sospetto viene formulato sulla base di sintomi respiratori ricorrenti, quali tosse durante i pasti, cianosi ed episodi di apnea, nonché di infezioni respiratorie recidivanti, quali bronchiti e broncopolmoniti, oltre che sulla base della fuoriuscita di bolle di aria dal drenaggio, di un pneumotorace e di un'ipertrasparenza più o meno estesa all'Rx torace ([4], [9], [29]).
- Viene indagata con esofagogramma, endoscopia e tracheoscopia e, posto che la chiusura spontanea della fistola sia rara, al trattamento chirurgico, reso problematico dal processo infiammatorio locale che causa edema e riduce la qualità del tessuto, può sostituirsi uno endoscopico con colle di fibrina, con un ampio flap pleurico o pericardico vascularizzato da interporre tra la trachea e l'esofago ([4], [8], [29]).

### *Complicanze tardive*

- I. RGE: evenienza comune, coinvolge il 40.2% dei pazienti ed è favorita dalla tensione dell'anastomosi, da un pull-up del segmento esofageo distale per rendere possibile la confezione di un'anastomosi primaria e da una correzione differita dell'AE. È legata, inoltre, alla mancanza di una peristalsi propulsiva nel segmento esofageo distale, a un tempo di clearance per il reflusso acido significativamente più lungo quando comparato a quello dei neonati con RGE patologico senza AE e, infine, a disturbi motori dell'esofago, senza alcuna possibilità di maturazione spontanea della funzione esofagea alterata, sia congeniti che secondari a terapia chirurgica, la quale, inoltre, va ad accorciare il tratto addominale dell'esofago e ad abolire l'esistenza dell'angolo di His. Il quadro clinico, sovrapponibile a quello di una FTE recidiva, si caratterizza per una sintomatologia respiratoria acuta o cronica che include anche infezioni ricorrenti del tratto respiratorio, disturbi alimentari, episodi ripetuti di vomito, ridotto accrescimento ponderale e la formazione di stenosi anastomotiche. La conferma diagnostica si ottiene per mezzo di pHmetria e impedenziometria nonché si fa ricorso ad endoscopia e a biopsie per la ricerca di segni microscopici di flogosi cronica, di esofago di Barrett (6.4%) e di adenocarcinoma (1.4%) che, diversamente dalla metaplasia, non sembra avere l'AE tra i suoi fattori di rischio. La terapia medica ha successo solo in una metà dei casi, negli altri si interviene chirurgicamente tramite funduplicatio che, tuttavia, può essere causa di un'ostruzione funzionale a livello della giunzione esofago-gastrica e, se compiuta nei primi tre mesi di vita, tenuto

conto anche della presenza di una dismotilità intrinseca, ha un tasso di fallimento eccessivamente elevato ([4], [8], [29]).

- II. Tracheomalacia: debolezza strutturale e funzionale della parete tracheale nella regione della fistola derivante da un'anomalia degli anelli cartilaginei della trachea che collabisce ad ogni atto respiratorio con manifestazioni cliniche di vari gradi di severità, da infezioni polmonari ricorrenti, stridore inspiratorio, tosse abbaiante a episodi di cianosi e di apnea e insufficienza respiratoria ([4], [8], [29]).

La diagnosi clinica viene completata da una broncoscopia che, nella quasi totalità dei casi, vede il lume tracheale collassare limitatamente all'origine della FTE distale.

Si presenta tipicamente durante i primi mesi di vita durante il periodo di rapido accrescimento ponderale, presenta una tendenza al miglioramento con il passare degli anni e coinvolge il 10% dei neonati, di cui una metà verrà sottoposta al trattamento chirurgico open o toracoscopico di aortopessia ([4], [8], [29]).

Una normalizzazione immediata dei problemi respiratori può essere ottenuta attraverso l'introduzione endoscopica di uno stent: tuttavia, se non viene dilatato a sufficienza, complicanza tipica è la formazione ricorrente di tessuto di granulazione, per contro se lo stent è stretto contatto con la trachea, la mucosa tende a crescerci sopra e la sua rimozione dopo un periodo di pochi mesi può risultare difficoltosa ([4], [8], [29]).

- III. Manifestazioni respiratorie: Durante l'infanzia e i primi anni di vita, i pazienti soffrono più spesso di sintomi respiratori di severità tale da richiedere un'ospedalizzazione in quasi la metà dei casi e i test di funzionalità respiratoria, cui

vengono sottoposti i neonati subito dopo il trattamento chirurgico dell'AE, evidenziano delle alterazioni e un'aumentata resistenza al flusso aereo ([4], [8], [29]).

Le manifestazioni respiratorie comprendono infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (24%), tosse persistente (15%), asma (22%), wheezing costante (35%) e, sebbene tendano a persistere in età adulta, esse sono blande e non incidono sulle attività della vita quotidiana ([4], [8], [29]).

Queste complicanze sono state variamente attribuite a una dismotilità esofagea e/o a un RGE con episodi ricorrenti di aspirazione o alla presenza di un'affezione respiratoria primaria ([4], [8], [29]).

IV. Alterazioni della motilità esofagea: pressoché universali nell'AE, persistono in età adulta e sono conseguenza di un'alterata innervazione intrinseca del moncone distale, di un anomalo sviluppo dell'esofago o sono secondarie al trattamento chirurgico correttivo ([4], [8], [29], [53]).

Gli studi manometrici evidenziano una non coordinata attività peristaltica e una contrazione di ridotta ampiezza dell'esofago distale, ma il rilassamento del LES indotto dalla deglutizione si verifica normalmente ([4], [8], [29], [53]).

La dismotilità esofagea pone le basi per l'insorgenza di numerosi sintomi e comorbilità che affiancano l'AE, quali disfagia (50.3%), RGE, difficoltà alimentari, aspirazione tracheobronchiale e sintomi respiratori ([4], [8], [29], [53]).

## **2.7 Prognosi**

La sopravvivenza dei pazienti con AE con o senza FTE è aumentata radicalmente nelle ultime cinque decadi, per lo più grazie ai progressi nell'assistenza perioperatoria, nella quale rientrano l'impiego capillare di tecniche di ventilazione delicata, la NPT, la profilassi antibiotica mirata e la migliore gestione delle anomalie congenite associate ([54]).

Per individuare il tasso di morbilità e mortalità per AE, sono stati sviluppati numerosi sistemi classificativi prognostici che guidino le strategie diagnostiche e terapeutiche.

Nel 1962 Waterson et al. hanno proposto una classificazione clinica che stratificasse i neonati con AE con o senza FTE sulla base del peso alla nascita, della presenza di polmonite e di altre anomalie congenite al fine di stimare il rischio di mortalità ([15]).

Già a metà anni Sessanta la sopravvivenza è del 95% per i neonati di gruppo A con peso corporeo > 2.5 Kg, in buone condizioni generali e senza malformazioni associate, del 68% per i neonati di gruppo B con peso corporeo compreso tra 1.8 e 2.5 Kg o con malformazioni associate o distress respiratorio o polmonite chimica e, infine, del 6% per i neonati di gruppo C con peso corporeo < 1.8 Kg o con malformazioni associate gravi o complesse e/o con distress respiratorio o polmonite chimica severi ([15]).

A fine anni Novanta, si registra un ulteriore incremento della sopravvivenza che giunge al 99% per il gruppo A, al 93% per il gruppo B e al 71% per il gruppo C ([16]).

Nel 1994 Spitz et al. hanno suggerito una classificazione di rischio, che è quella ad oggi più comunemente adottata, basata sul peso alla nascita e sulla presenza di anomalie cardiache e che vede tassi di sopravvivenza pari al 97% per il gruppo A, al 59% per il gruppo B e al 22% per il gruppo C ([16]).

Nel 2006 Lopes e Pierro hanno riportato un tasso di sopravvivenza pari al 98% nel gruppo A, 82% nel gruppo B e 50% nel gruppo C [(14)].

In linea con lo studio di Spitz et al., Masaya Yamoto et al. nel 2018 riconoscono il basso peso alla nascita ma, ancor di più, le anomalie cardiache maggiori come i fattori prognostici che più di tutti condizionano la sopravvivenza nei pazienti affetti da AE e hanno suggerito una nuova classificazione prognostica che adotta come valori cut-off del peso alla nascita 1920 g e 1090 g rispettivamente in presenza o in assenza di anomalie cardiache maggiori ([54]).

Tale sistema classificativo sembra rappresentare in maniera più accurata le condizioni cliniche dei neonati con AE e selezionare il metodo operativo e la modalità di gestione più appropriata ma è richiesto uno studio prospettivo multicentrico a conferma della sua utilità ([54]).

## **2.8 Follow up**

Il percorso di un neonato con AE prosegue con controlli clinici periodici ed esami volti a seguire il decorso della patologia, mettendo in luce l'insorgenza di eventuali complicanze, sorvegliando le eventuali malformazioni associate e valutando il paziente da svariati punti di vista: auxologico, pneumologico, otorinolaringoiatrico, ortopedico e fisioterapico ([54]).

Gli outcomes valutati sono lo scarso accrescimento; le bronchiti ricorrenti e gli episodi simil-asmatici; la tracheomalacia, la laringomalacia e le anomalie cordali; le anomalie scheletriche, la scoliosi e le anomalie vertebrali; il ritardo neuromotorio e l'avversione orale; oltre alle complicanze più prettamente chirurgiche post-operatorie, quali il leakage dell'anastomosi, la stenosi anastomotica, la recidiva della FTE e la MRGE ([54]).

La cadenza dei controlli clinici a lungo termine, delle visite specialistiche e degli esami strumentali, che includono l'Rx transito esofageo, l'EGDS, la pHmetria e l'impedenziometria, è semestrale fino ai 24 mesi, poi prosegue a 3, 4-6, 8 e 12 anni e da qui all'adolescenza e all'età adulta ([54]).

La gestione del RGE, conseguenza frequente e prevenibile dell'AE, e la protezione dalle sue complicanze è parte integrante del percorso post-operatorio dell'AE e consiste nella somministrazione di inibitori di pompa protonica (IPP) per il primo anno di vita, anche in assenza di MRGE, e in un monitoraggio con pHmetria e impedenziometria ad un anno di età o al momento della sospensione dell'IPP nel caso in cui la situazione clinica ne abbia richiesto un'assunzione più prolungata nel tempo ([54]).

## **CAPITOLO 3 – DISCUSSIONE DEI DATI RACCOLTI**

### **3.1 Materiali e metodi**

È stato creato un elenco con i nominativi dei pazienti affetti da AE afferiti al Presidio Ospedaliero G. Salesi di Ancona nel periodo compreso tra il 12/01/2016 e il 07/02/2020.

La consultazione delle cartelle cliniche del reparto di Chirurgia Pediatrica, della Terapia Intensiva Neonatale (TIN) e della Rianimazione Pediatrica ha permesso l'organizzazione di un database nel quale sono stati raccolti i dati di ogni singolo paziente.

È stata effettuata un'analisi retrospettiva allo scopo di valutare i risultati del trattamento toracoscopico nei pazienti con AE, mettendoli a confronto con quelli dell'approccio toracotomico al fine di mettere in luce gli aspetti in cui un trattamento chirurgico risulta superiore rispetto all'altro.

I dati raccolti per ciascun neonato (sesso, età gestazionale, peso alla nascita, diagnosi prenatale, tipologia di AE, malformazioni associate, età all'intervento, tipo di intervento, tempo operatorio, durata dell'ospedalizzazione, inizio della nutrizione per os, tempo di intubazione, rimozione del drenaggio toracico e complicanze post-operatorie) sono stati, analizzati con l'aiuto di fogli elettronici Microsoft Office Excel e successivamente comparati con quelli presenti in letteratura.

## **3.2 Risultati**

### **3.2.1 Caratteristiche dei pazienti**

Nel periodo che va dal 12/01/2016 al 07/02/2020 sono stati operati per AE nel Presidio Ospedaliero G. Salesi di Ancona 24 pazienti, 15 di sesso maschile (62.50%) e 9 di sesso femminile (37.50%) con un rapporto M:F di 1.67. In base alla classificazione di Gross 22 presentano un'AE di tipo III (91.67%) e 2 un'AE di tipo I (8.33%), mentre le altre forme anatomiche di AE non sono state riscontrate.

<b>Tipo di AE</b> <i>(Classificazione di Gross)</i>	<b>Numero di pazienti</b>	<b>% di pazienti</b>
<b>I</b>	2	8.33%
<b>II</b>	0	0%
<b>III</b>	22	91.67%
<b>IV</b>	0	0%
<b>V</b>	0	0%

*Tabella 3 Tipi di AE*

I neonati a termine (> 37 settimane di gestazione) sono stati 14 (58.33%), di cui 12 (50%) trattati in toracosopia (tutti con peso superiore ai 2000 g), 2 (8.33%) in toracotomia (1 con atresia duodenale associata, 1 con cardiopatia e distress respiratorio neonatale) e 1 che non è stato sottoposto né a toracosopia né a toracotomia (gastrostomia per atresia di tipo I e successiva sostituzione esofagea con trasposizione gastrica) e quelli pretermine 10 (41.67%), di cui 2 (8.33%) trattati in toracosopia (peso superiore ai 2000 g), 7 (29.17%) in toracotomia e 1 (4.17%) che non è stato sottoposto né a toracosopia né a toracotomia (gastrostomia per atresia di tipo I e successiva sostituzione esofagea con trasposizione gastrica).

Età gestazionale	Numero di pazienti	% di pazienti	Tipo di procedura	Numero di pazienti	% di pazienti
<i>A termine</i>	14	58.33%	Toracosopia	12	85.71%
			Toracotomia	1	12.50%
			Né toracosopia, né toracotomia (tipo I)	1	50%
<i>Pretermine</i>	10	41.67%	Toracosopia	2	14.29%
			Toracotomia	7	87.50%
			Né toracosopia, né toracotomia (tipo I)	1	50%

Tabella 4 Età gestazionale

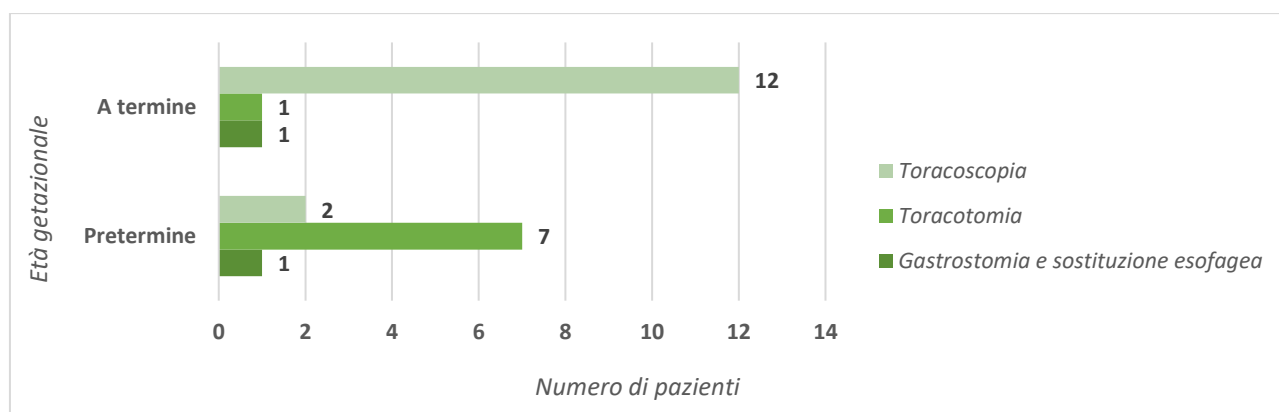


Figura 32 Peso alla nascita

Il peso medio alla nascita è stato di 2407 g (minimo 750 g e massimo 3730 g): 12 neonati (50%) con peso  $\geq$  2500 g, 8 (33.33%) con peso tra 2000 e 2500 g, 3 (12.50%) con peso tra 1500 e 2000 g e 1 (4.17%) con peso  $\leq$  1000 g (750 g). Il peso medio alla nascita dei pazienti trattati in toracosopia è stato di 2683 g (minimo 2100 g e massimo 3730 g): 9 neonati (64.29%) con peso  $\geq$  2500 g e 5 (35.71%) con peso tra 2000 e 2500.

Il peso medio alla nascita dei pazienti sottoposti a toracotomia è stato di 1893 g (minimo 750 g e massimo 2580 g): 2 neonati (25%) con peso  $\geq$  2500 g, 2 (25%) con peso tra 2000 e 2500, 3 (37.50%) con peso tra 1500 e 2000 g e 1 (12.50%) con peso  $\leq$  1000 g (750 g).

Peso alla nascita	Numero di pazienti	% di pazienti	Tipo di procedura	Numero di pazienti	% di pazienti
$\geq 2500$ g	12	50%	Toracosopia	9	64.29%
			Toracotomia	2	25%
			Né toracosopia né toracotomia	1	50%
2000 - 2500 g	8	33.33%	Toracosopia	5	35.71%
			Toracotomia	2	25%
			Né toracosopia né toracotomia	1	50%
1500 - 2000 g	3	12.50%	Toracosopia	0	0%
			Toracotomia	3	37.50%
1000 - 1500 g	0	0%	Toracosopia	0	0%
			Toracotomia	0	0%
$\leq 1000$ g	1	4.17%	Toracosopia	0	0%
			Toracotomia	1	12.50%

Tabella 5 Peso alla nascita

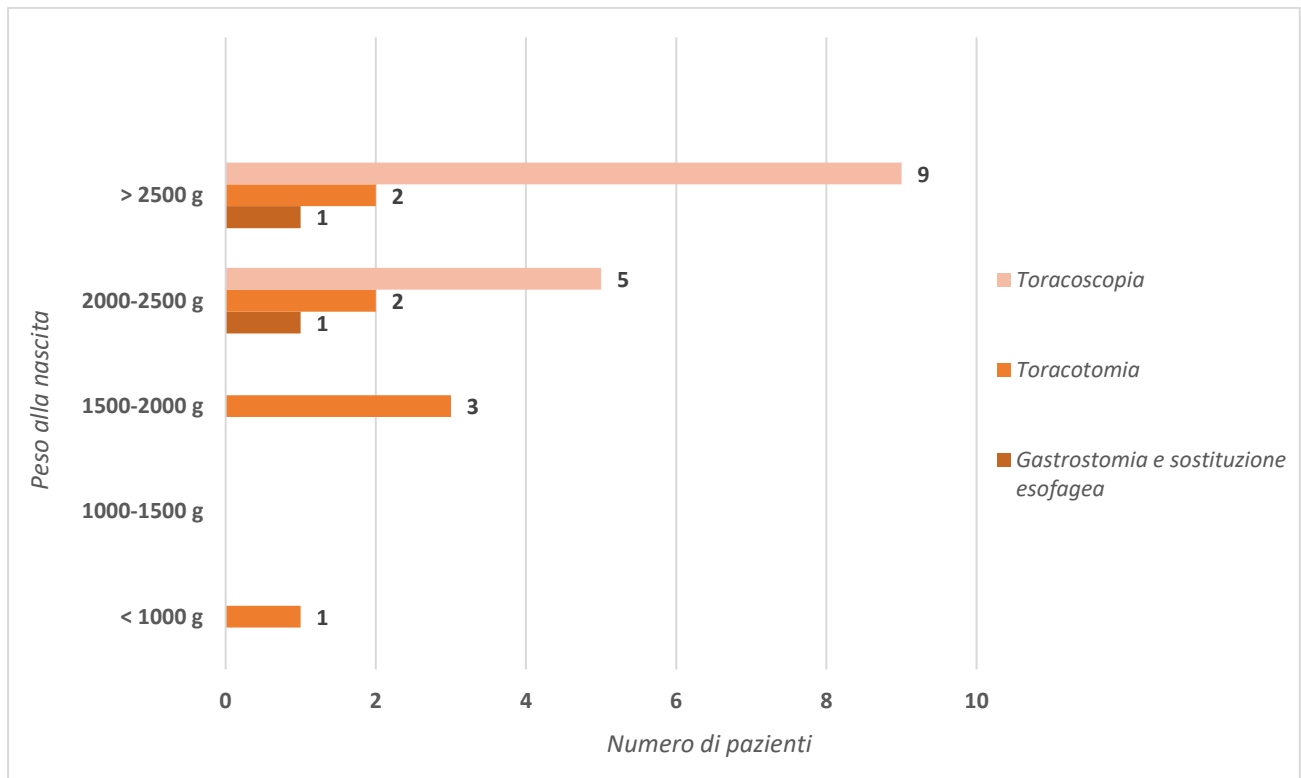


Figura 33 Grafico sul peso alla nascita

La diagnosi prenatale ecografica è stata effettuata in 10 pazienti (41.67%) tramite il riscontro di polidramnios a cui si aggiungeva in un paziente la mancata visualizzazione della bolla gastrica, mentre nei restanti 14 pazienti (58.33%) l'ecografia ostetrica non mostrava i classici segni di AE. Dei 10 neonati con diagnosi prenatale, 6 sono stati trattati in toracoscopia, 2 in toracotomia e 2 né in toracoscopia né in toracotomia. Dei 14 neonati con diagnosi prenatale assente, 8 sono stati trattati in toracoscopia, 2 in toracotomia e 4 in gastrostomia e sostituzione esofagea.

Diagnosi prenatale	Numero di pazienti	% di pazienti	Tipo di procedura	Numero di pazienti	% di pazienti
<i>Presente</i>	10	41.67%	Toracoscopia	6	42.86%
			Toracotomia	2	25%
			Né toracoscopia né toracotomia	2	100%
<i>Assente</i>	14	58.33%	Toracoscopia	8	57.14%
			Toracotomia	2	25%
			Né toracoscopia né toracotomia	0	0%

Tabella 6 Diagnosi prenatale

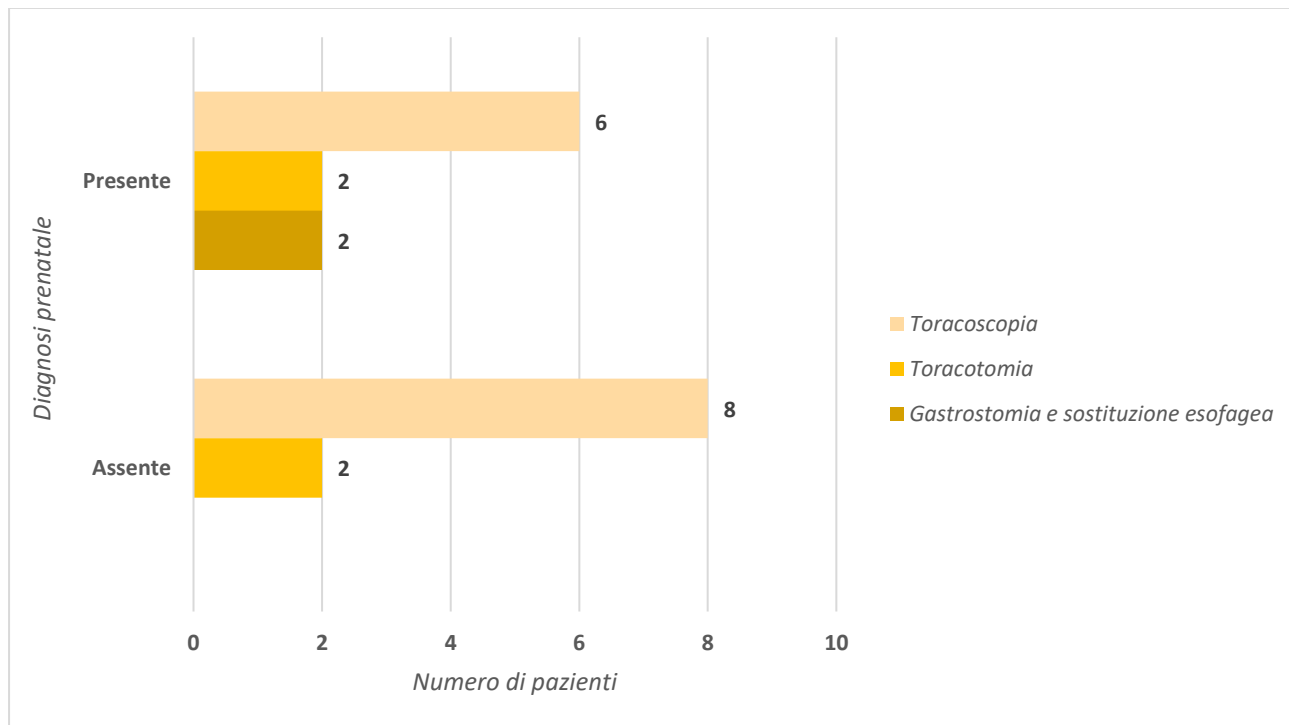


Figura 34 Diagnosi prenatale

Dei 24 pazienti totali 20 presentavano malformazioni associate (83.33%): in 7 (35%) erano isolate e in 13 (65%) associate.

Anomalie		Numero di pazienti	% di pazienti	Tipo di procedura	Numero di pazienti	% di pazienti
Assenti		4	16.67%	Toracosopia	2	14.29%
				Toracotomia	2	25%
				Né toracosopia né toracotomia	0	0%
Presenti	Isolate	10	41.67%	Toracosopia	6	42.86%
				Toracotomia	3	37.50%
				Né toracosopia né toracotomia	1	50%
	Associate	10	41.67%	Toracosopia	6	42.85%
				Toracotomia	3	37.50%
				Né toracosopia né toracotomia	1	50%

Tabella 7 Anomalie associate

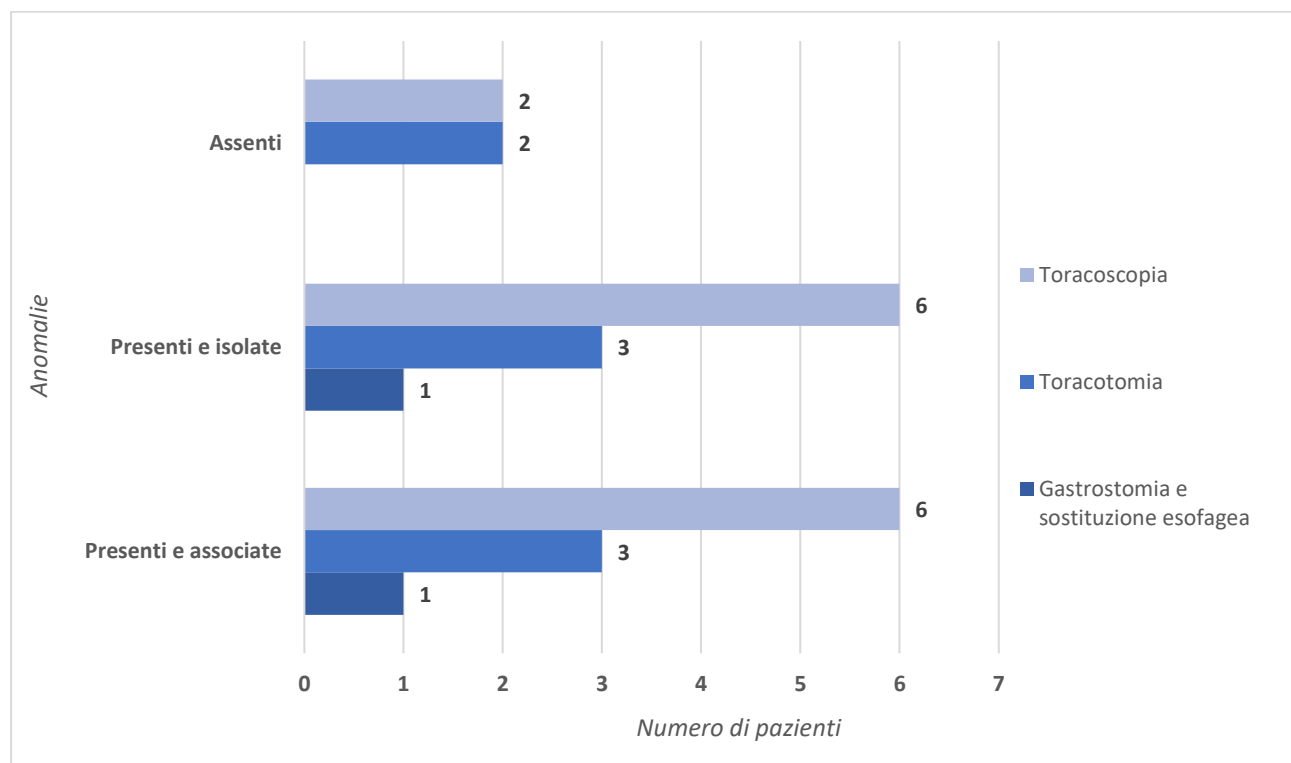


Figura 35 Grafico delle anomalie associate

Le anomalie di più frequente riscontro sono state quelle cardiache (difetto interventricolare, difetto interatriale, tetralogia di Fallot, destroposizione dell'arco aortico, pervietà del forame ovale, arteria ombelicale unica, pervietà del dotto arterioso, ipoplasia del cuore sinistro, restringimento dell'istmo aortico e sindrome della scimitarra) presenti in 17 pazienti (70.83%): 11 sono stati trattati in toracosopia (78.57%), 4 in toracotomia (50.00%) e 2 (100%) né in toracosopia né in toracotomia.

In termini di frequenza segue l'osservazione di anomalie renali (doppio distretto renale destro, rene sinistro pelvico, idronefrosi, pielectasia sinistra, ipospadia e rene a ferro di cavallo) riscontrate in 5 pazienti (20.83%): 4 (28.57%) sono stati operati in toracosopia e 1 (12.50%) in toracotomia.

A seguire sono state riscontrate anomalie gastrointestinali (atresia duodenale, malattia di Hirschprung, ano imperforato con fistola retto-vestibolare e ano imperforato con fistola retto-uretrale) in 4 pazienti (16.67%): 2 (14.29%) sono stati sottoposti a toracosopia e 2 (25.00 %) a toracotomia. Le anomalie muscolo-scheletriche (vertebro-costali e degli arti) sono state diagnosticate in 5 pazienti (16.67%): in 2 (14.29%) è stata effettuata una toracosopia, in 2 (25.00%) una toracotomia e in 1 (50.00%) non è stato impiegato né all'uno né l'altro approccio. Inoltre, si segnalano 1 (7.14%) paziente con sindrome di DiGeorge e 1 (7.14%) con igroma cistico trattati entrambi per via toracoscopica, 1 (12.50%) neonato con capezzoli sovranumerari in cui è stato utilizzato un approccio toracotomico e 1 (50.00%) con sindrome della scimitarra in cui non è stata possibile né la toracosopia né la toracotomia. L'associazione VACTERL era presente in 2 casi (8.33%), di cui uno è stato trattato in toracosopia e uno in toracotomia.

<b>Anomalie associate</b>	<b>N° di pazienti</b>	<b>% di pazienti</b>	<b>Tipo di procedura</b>	<b>N° di pazienti</b>	<b>% di pazienti</b>
<i>Cardiache</i>	17	70.83%	Toracosopia	11	78.57%
			Toracotomia	4	50%
			Né toracosopia né toracotomia	2	100%
<i>Renali</i>	5	20.83%	Toracosopia	4	28.57%
			Toracotomia	1	12.50%
			Né toracosopia né toracotomia	0	0%
<i>Gastrointestinali</i>	4	16.67%	Toracosopia	2	14.29%
			Toracotomia	2	25%
			Né toracosopia né toracotomia	0	0%
<i>Muscolo-scheletriche</i>	4	16.67%	Toracosopia	2	14.29%
			Toracotomia	2	25%
			Né toracosopia né toracotomia	1	50%
<i>Cromosomiche</i>	1	4.17%	Toracosopia	1	7.14%
			Toracotomia	0	0%
			Né toracosopia né toracotomia	0	0%
<i>VACTERL</i>	2	8.33%	Toracosopia	1	7.14%
			Toracotomia	1	12.50%
			Né toracosopia né toracotomia	0	0%

*Tabella 8 Tipologia di anomalie associate*

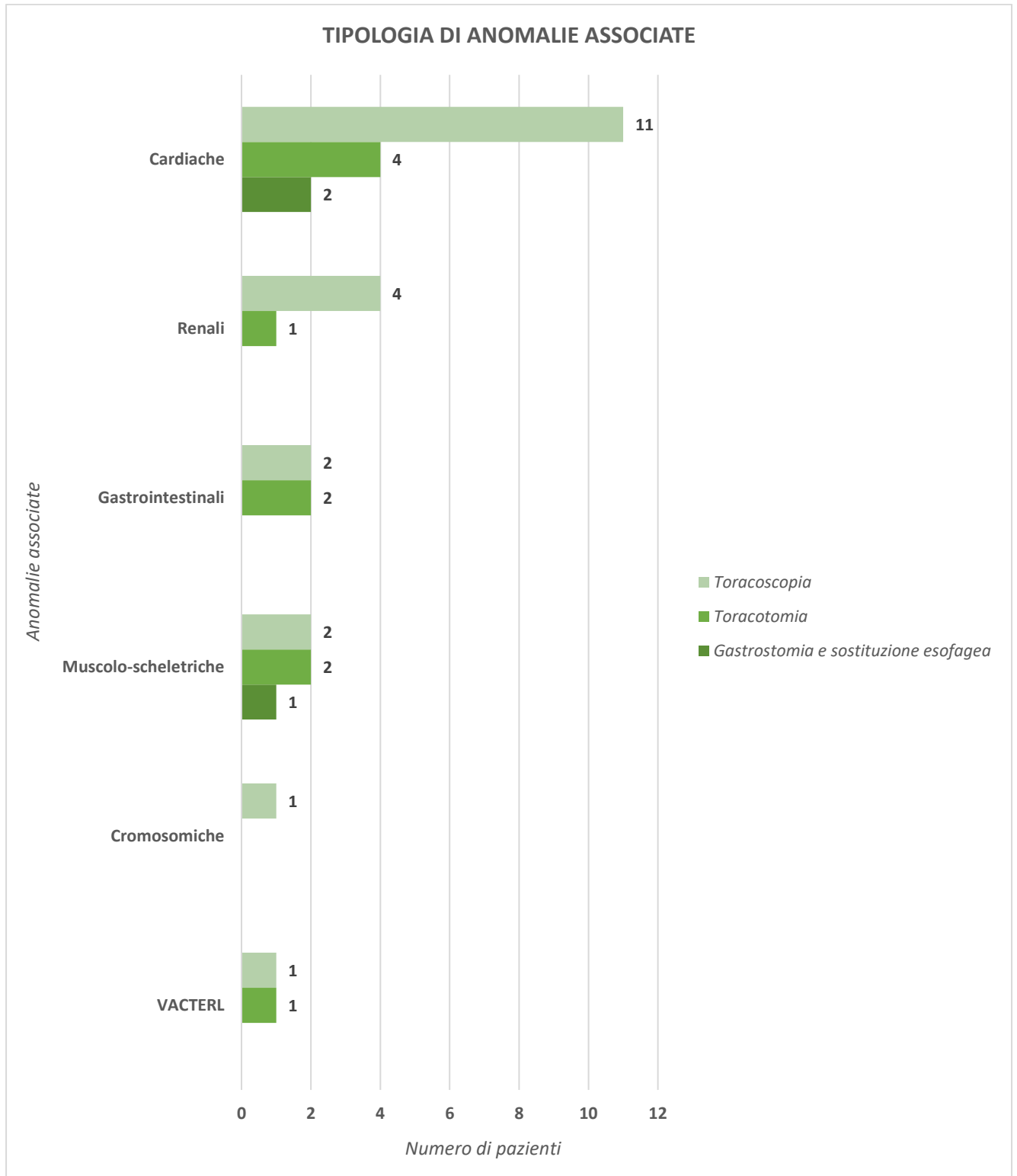


Figura 36 Grafico sulle anomalie associate

### 3.2.2 Trattamento

Dei 24 pazienti, 2 (8.33%) con AE tipo I sono stati sottoposti a sostituzione esofagea tramite trasposizione gastrica in torace all'età rispettivamente di 7e di 8 mesi.

In uno dei 2 neonati è stato tentato l'avvicinamento dei monconi esofagei per via toracoscopica (Van Der Zee) che, tuttavia, non è stato completato per il limitato spazio operatorio toracoscopico dato dalla presenza di destrocardia in "sindrome della scimitarra".

Dei restanti 22 pazienti, l'approccio toracoscopico è stato impiegato in 16 (72.73%, peso > 000 g) e quello toracotomico in 6 (27.27%; 1 atresia duodenale, 1 peso < 1000 g, 4 chirurgo inesperto di chirurgia mininvasiva). Dei 16 pazienti sottoposti a toracosopia, in 1 (6.25%) è stata effettuata la sola chiusura della FTE (in AE di tipo III long gap) e nei restanti 15 (93.75%) è stato possibile praticare alla nascita l'intervento definitivo con anastomosi esofago-esofagea termino-terminale e chiusura della FTE, ma 2 (12.50%) di questi hanno richiesto una conversione toracotomica, dunque l'intervento è stato portato a termine in toracosopia in 13 neonati (81.25%). La conversione toracotomica si è resa necessaria per desaturazioni in un caso e per riscontro di destroposizione dell'arco aortico nell'altro. Dei 6 neonati operati in toracotomia, in 3 (50%) è stata realizzata l'anastomosi esofagea primaria e chiusura della FTE alla nascita (di cui 1 AE di tipo III long gap), mentre nei restanti 3 (50%) è stata eseguita una riparazione chirurgica differita: in un primo tempo, è stata confezionata una gastrostomia sec. Stamm e, in un secondo momento, è stata ripristinata la continuità digestiva. La fistola, invece, è stata chiusa in 2 pazienti durante il primo stadio e in 1 all'atto del ripristino della continuità esofagea (per basso peso: 750 g). La correzione differita è stata praticata per il riscontro di cardiopatia in un caso e per basso peso nell'altro (750 g).

	Toracosopia		Toracotomia	
	Numero di pazienti	% di pazienti	Numero di pazienti	% di pazienti
<i>Anastomosi primaria + chiusura FTE</i>	13	92.85%	3 + 2 (conversioni)	62.50%
<i>Gastrostomia + chiusura FTE</i>	0	0%	3	37.50%
<i>Chiusura FTE</i>	1	7.14%	0	0%

Tabella 9 Interventi chirurgici eseguiti

L'età media all'intervento è stata di 10 giorni (minimo 1 giorno e massimo 67 giorni): nei pazienti trattati in toracosopia è stato di 3 giorni (minimo 1 giorno e massimo 5 giorni) e in quelli trattati in toracotomia di 17 giorni (minimo 1 giorno e massimo 67 giorni).

Età media all'intervento	
<i>Toracosopia</i>	3 giorni (1 – 5 giorni)
<i>Toracotomia</i>	17 giorni (1 – 67 giorni)

Tabella 10 Età media all'intervento

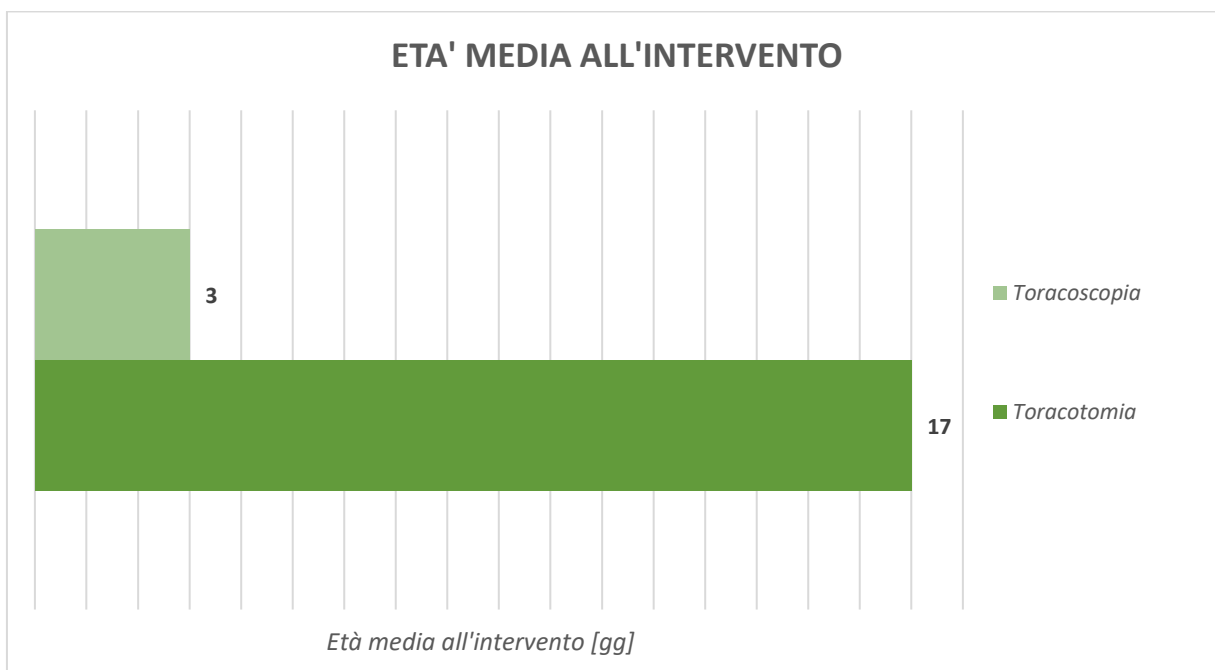


Figura 37 Età media all'intervento

Il tempo operatorio medio dei pazienti che sono stati sottoposti all'intervento definitivo di anastomosi esofagea primaria e chiusura della FTE è stato di 209 minuti (minimo 120 minuti e massimo 355 minuti): 227 minuti per l'approccio toracoscopico (minimo 148 e massimo 355) e 191 per l'approccio toracotomico (minimo 120 minuti e massimo 310).

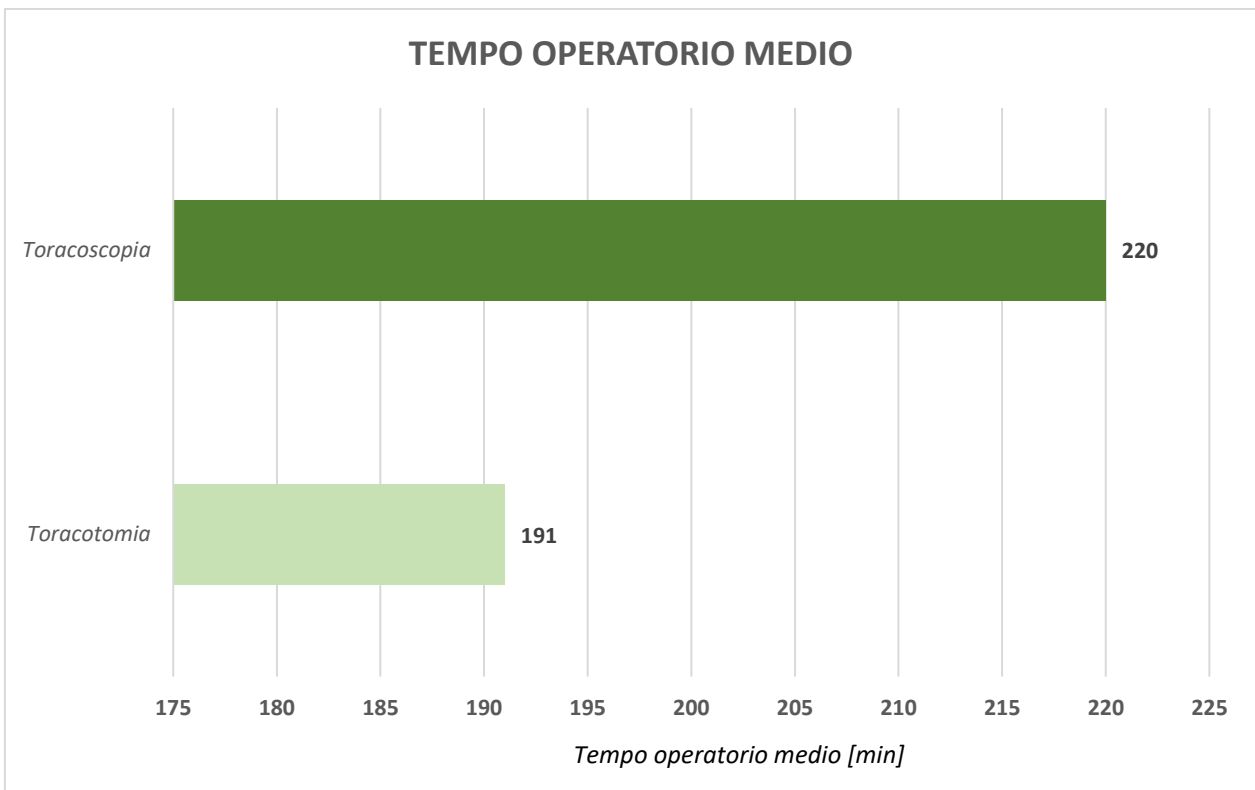


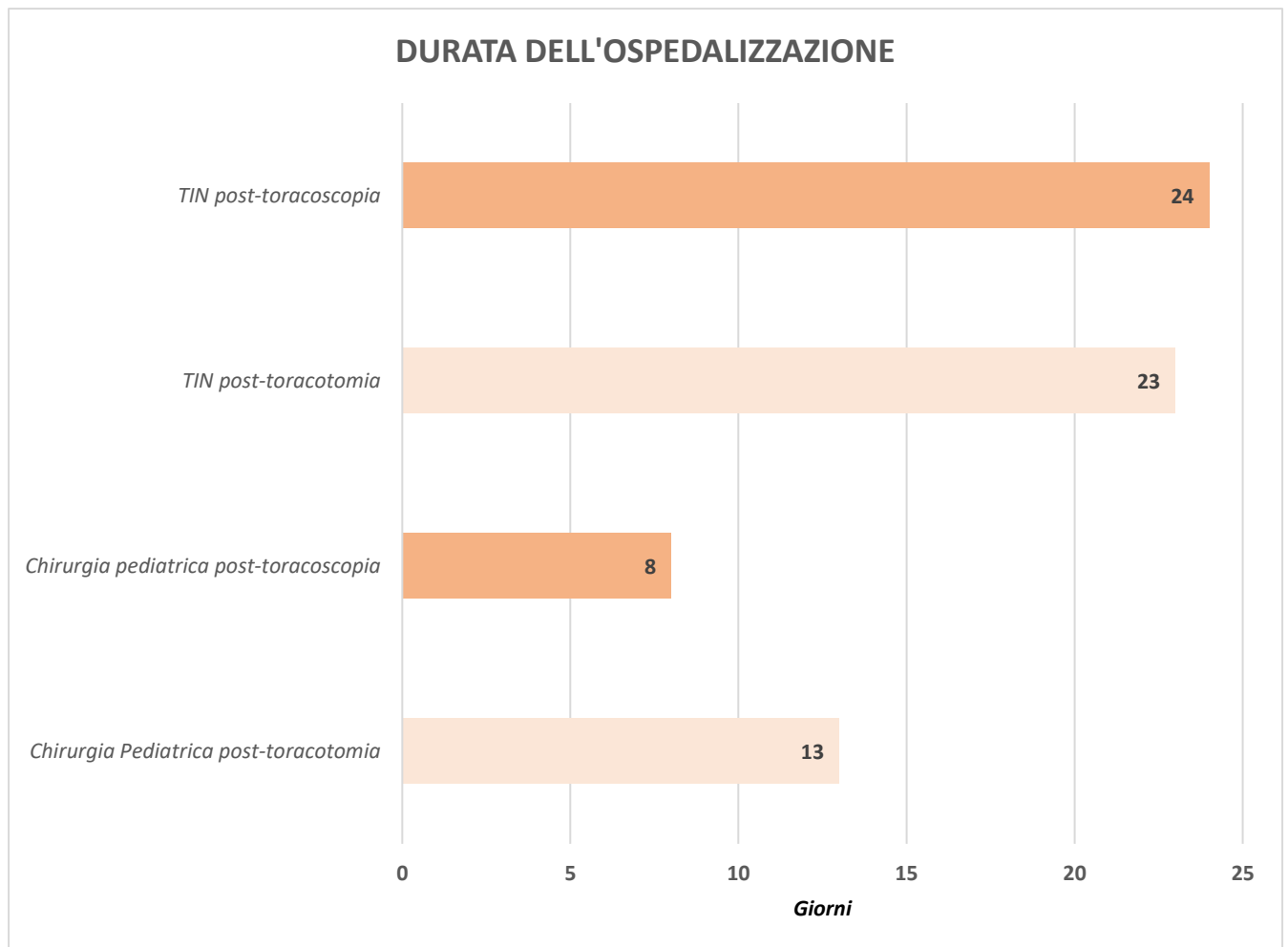
Figura 38 Grafico sul tempo operatorio medio

La durata del ricovero in TIN è stata in media di 23 giorni (minimo 3 giorni e massimo 52 giorni): 24 nell'approccio toracoscopico (minimo 5 giorni e massimo 42 giorni) e 23 nell'approccio toracotomico (minimo 3 giorni e massimo di 52 giorni).

La degenza media in Chirurgia Pediatrica è stata di 18 giorni (minimo 4 giorni e massimo 50 giorni): 8 (minimo 4 giorni e massimo di 50 giorni) dopo toracosopia e 13 (minimo 6 giorni e massimo 32 giorni) dopo toracotomia. I 50 giorni di ricovero in Chirurgia Pediatrica si sono resi necessari per la comparsa di difficoltà alimentari dopo alimentazione orale per stenosi anastomotica.

Reparto	Durata dell'ospedalizzazione (giorni)	
	Ricovero in TIN e Rianimazione Pediatrica	23 gg
<i>Post-toracotomia: 23 gg</i>		
Ricovero in Chirurgia Pediatrica	18 gg	<i>Post-toracosopia: 8 gg</i>
		<i>Post-toracotomia: 13 gg</i>

*Tabella 11 Durata dell'ospedalizzazione*



*Figura 39 Grafico sulla durata dell'ospedalizzazione*

Nel periodo post-operatorio abbiamo analizzato il tempo di mantenimento della nutrizione parenterale totale (NPT), l'inizio della nutrizione enterale (NE) e/o orale (per os), i tempi di intubazione e di mantenimento del drenaggio toracico, mettendo a confronto il trattamento chirurgico toracotomico e toracoscopico.

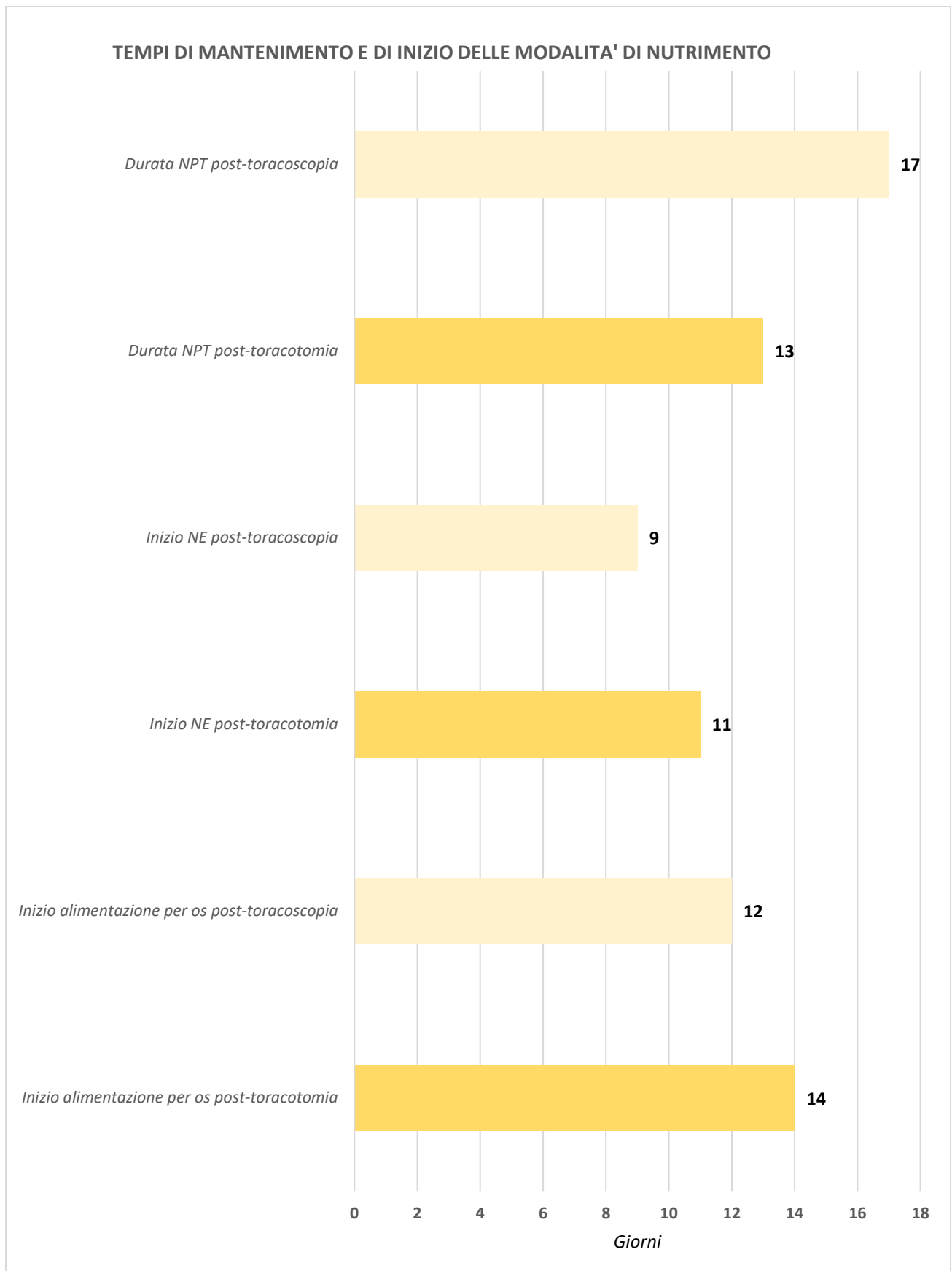
La durata media della NPT è stata di 16 giorni (minimo 4 giorni e massimo 31 giorni): 13 per la toracosopia (minimo 4 giorni e 26 giorni) e 17 giorni per la toracotomia (11 giorni e 31 giorni).

L'inizio della NE è avvenuto in media in 10° giornata post-operatoria (minimo 6 giorni e massimo 27 giorni): 11 dopo toracosopia (minimo 6 giorni e massimo 27 giorni) e 9 dopo toracotomia.

L'inizio dell'alimentazione per os è avvenuto in media in 14° giornata post-operatoria (minimo 8 giorni e massimo 22 giorni): 14 dopo toracosopia (minimo 8 giorni e massimo 22 giorni) e 12 (9 giorni e 16 giorni) dopo toracotomia.

<b>Modalità di nutrimento</b>	<b>Durata (giorni)</b>		
<b>Tempo di mantenimento della NPT</b>	16 gg	<i>Post-toracosopia</i>	13 gg
		<i>Post-toracotomia</i>	17 gg
<b>Tempo prima della NE</b>	10 gg	<i>Post-toracosopia</i>	11 gg
		<i>Post-toracotomia</i>	9 gg
<b>Tempo prima della nutrizione per os</b>	14 gg	<i>Post-toracosopia</i>	15 gg
		<i>Post-toracotomia</i>	12 gg

*Tabella 12 Tempi di mantenimento e di inizio delle varie modalità di alimentazione*

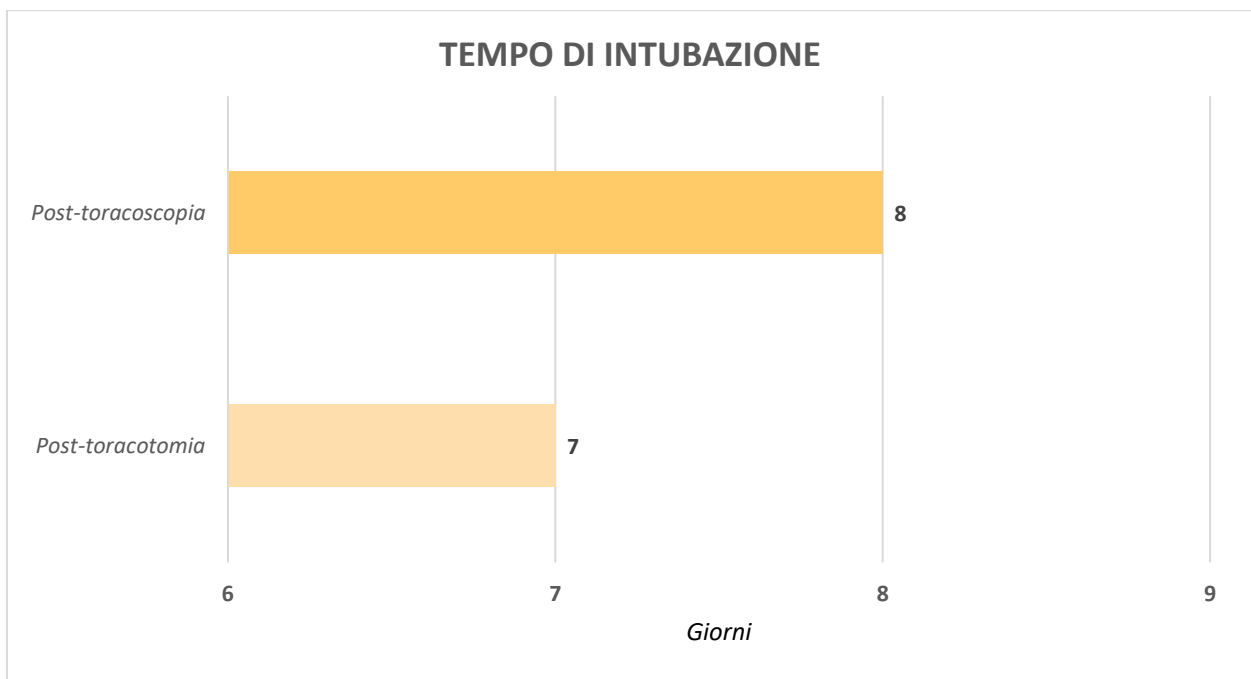


*Figura 40* Grafico sui tempi di mantenimento e di inizio delle varie modalità di nutrimento

Il periodo medio di intubazione è stato di 8 giorni (minimo 3 giorni e massimo di 18 giorni): nei pazienti trattati in toracosopia è stato di 8 giorni (minimo 5 giorni e massimo 18 giorni), mentre in quelli operati in toracotomia è stato di 7 giorni (minimo 3 giorni e massimo 10 giorni).

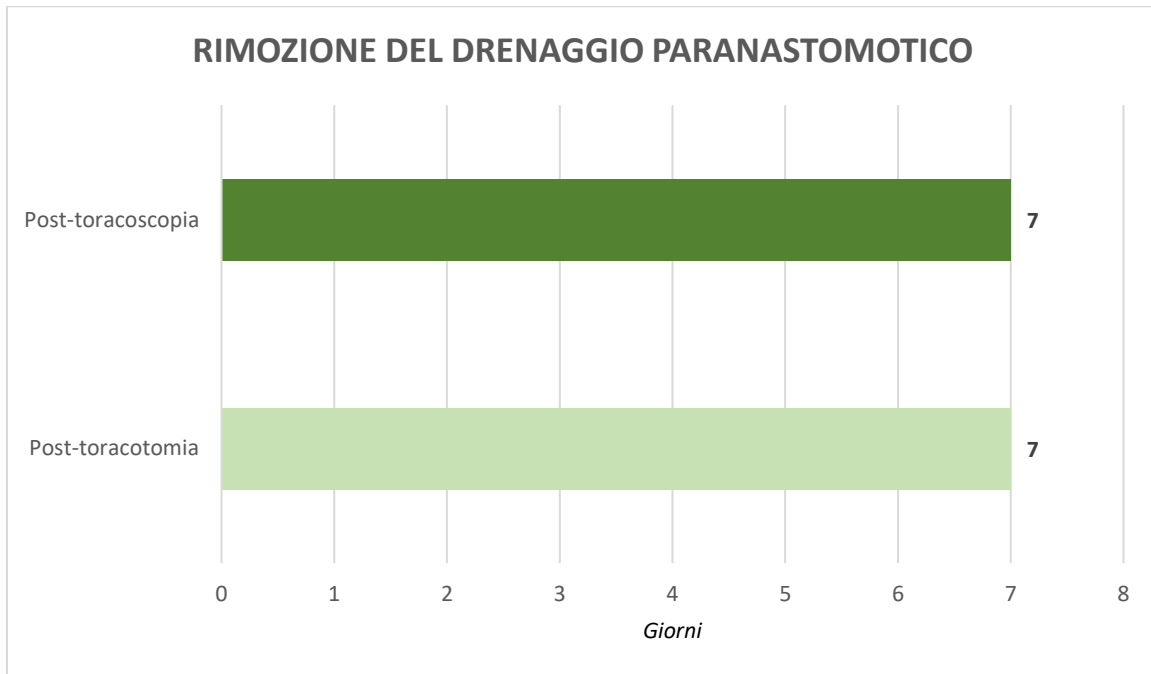
<b>Tempo di intubazione</b>	<b>Durata in giorni</b>	
<i>Post-toracosopia</i>	8 gg	Tempo minimo: 5 gg
		Tempo massimo: 18 gg
<i>Post-toracotomia</i>	7 gg	Tempo minimo: 3 gg
		Tempo massimo: 10 gg

*Tabella 13* Tempo di intubazione



*Figura 41* Grafico sul tempo di intubazione

Il drenaggio paranastomotico è stato rimosso mediamente in 9° giornata post-operatoria (minimo 7 giorni e massimo 10 giorni): in 7° nell'approccio toracoscopico (minimo 4 giorni e massimo di 18 giorni) e in 7° (minimo 7 giorni e massimo 8 giorni).



*Figura 42 Rimozione drenaggio paranastomotico*

### 3.2.3 Complicanze

Nei 22 pazienti (escludendo i due casi trattati con sostituzione esofagea), le complicanze post-operatorie riscontrate sono state: 8 casi (36.36%) di stenosi esofagea di cui 5 dopo toracoscopia (35.71%) e 3 dopo toracotomia (37.50%), 3 (13.63%) di deiscenza anastomotica di cui 1 dopo toracoscopia (7.14%) e 2 dopo toracotomia (25%), 2 di FTE recidiva (9.09%) dopo toracoscopia (14.29%) preceduti da infezioni respiratorie ricorrenti, 2 (9.09%) di reflusso gastroesofageo dopo toracotomia (25%), 2 (9.09%) di ernia iatale di cui uno dopo toracoscopia (7.14%) e uno dopo toracotomia (12.50%), 5 (22.72%) di pneumotorace trattati con posizionamento di uno o più drenaggi pleurici di cui 3 dopo toracoscopia (21.43%) e 2 dopo toracotomia (25%) e 1 (18.18%) chilotorace destro (4.55%) dopo toracoscopia (7.14%).

La stenosi esofagea nella sede dell'anastomosi chirurgica è stata trattata in media con 5 cicli ripetuti di dilatazioni esofagee endoscopiche fino a 30-33 Fr (minimo 2 e massimo 8).

La presenza di RGE è stata trattata in un caso con funduplicatio sec. Nissen robotica.

Le fistole tracheoesofagee recidive sono state entrambe trattate primariamente per via endoscopica. Il primo paziente è stato perduto al follow-up (ulteriore recidiva e proseguimento del trattamento presso altro centro). Il secondo paziente è in attesa del primo controllo endoscopico postoperatorio.

Complicanze post-operatorie	Numero di pazienti	% di pazienti	Approccio chirurgico	Numero di pazienti	% di pazienti
<b>Stenosi anastomotica</b>	8	36.36%	<i>Toracosopia</i>	5	35.71%
			<i>Toracotomia</i>	3	37.50%
<b>Deiscenza anastomotica</b>	3	13.63%	<i>Toracosopia</i>	1	7.14%
			<i>Toracotomia</i>	2	25%
<b>Recidiva FTE</b>	2	9.09%	<i>Toracosopia</i>	2	9.09%
			<i>Toracotomia</i>	0	0%
<b>RGE</b>	2	9.09%	<i>Toracosopia</i>	0	0%
			<i>Toracotomia</i>	2	25%
<b>Ernia iatale</b>	2	9.09%	<i>Toracosopia</i>	1	7.14%
			<i>Toracotomia</i>	1	12.50%
<b>Pneumotorace</b>	5	22.72%	<i>Toracosopia</i>	3	21.43%
			<i>Toracotomia</i>	2	25%
<b>Chilotorace</b>	1	4.55%	<i>Toracosopia</i>	1	7.14%
			<i>Toracotomia</i>	0	0%

Tabella 14 Complicanze post-operatorie

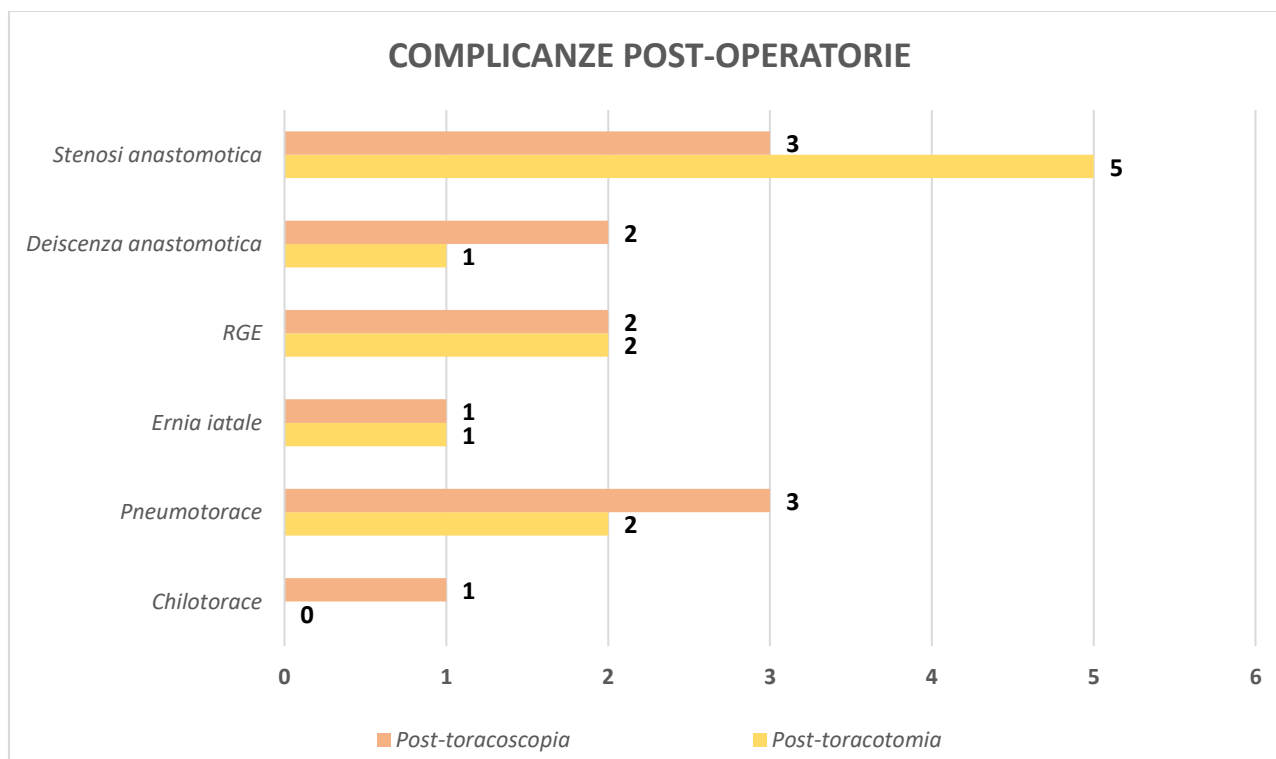


Figura 43 Grafico sulle complicanze post-operatorie

<b>Parametri valutati</b>	<b>Toracosopia</b>	<b>Toracotomia</b>
<i>Età gestazionale</i>	38 settimane + 1 (32+0 – 40+3)	36 settimane (34+6 – 41+4)
<i>Età all'intervento</i>	3 giorni (1 – 5 giorni)	17 giorni (1 – 67 giorni)
<i>Peso alla nascita</i>	2683 g (2100 – 3730 g)	1893 g (750 – 2580 g)
<i>Diagnosi prenatale</i>	25%	8.33%
<i>Anomalie associate</i>	50%	25%
<i>Tempo operatorio</i>	227 minuti (148– 355 minuti)	191 minuti (120 – 310 minuti)
<i>Durata dell'ospedalizzazione</i>	8 giorni (6 – 32 giorni)	13 giorni (4 – 50 giorni)
<i>Inizio dell'alimentazione per os</i>	14 giorni (8 – 22 giorni)	12 giorni (9 – 16 giorni)
<i>Tempo di intubazione</i>	8 giorni (5 – 18 giorni)	7 giorni (3 – 10 giorni)
<i>Complicanze</i>	59.09%	45.45%

*Tabella 15 Riassunto dei parametri valutati*

### 3.2.4 NIRS post-operatoria

I dati a nostra disposizione sono i valori della NIRS postoperatoria di tre neonati. Nel primo paziente è stato monitorato l'andamento della NIRS delle quattro ore successive all'intervento chirurgico: il valore medio è stato di 79 (minimo 76 e massimo 83). Nei restanti due neonati, invece, è stata effettuata, oltre a una misurazione della NIRS nelle ore che seguivano l'intervento, una sua registrazione oraria nelle due giornate immediatamente successive alla correzione chirurgica. In un paziente il valore medio della NIRS nelle 7 ore dopo l'intervento è stato di 68 (minimo 65 e massimo 71), di 74 sia in prima che in seconda giornata post-operatoria (rispettivamente minimo 64 e massimo 81; minimo 68 e massimo 86). Nell'altro paziente, invece, il valore medio di NIRS nelle 12 ore successive l'intervento è stato di 69 (minimo 62 e massimo 73), di 79 (minimo 70 e massimo 84) in prima giornata post-operatoria e di 76 (minimo 70 e massimo 83).

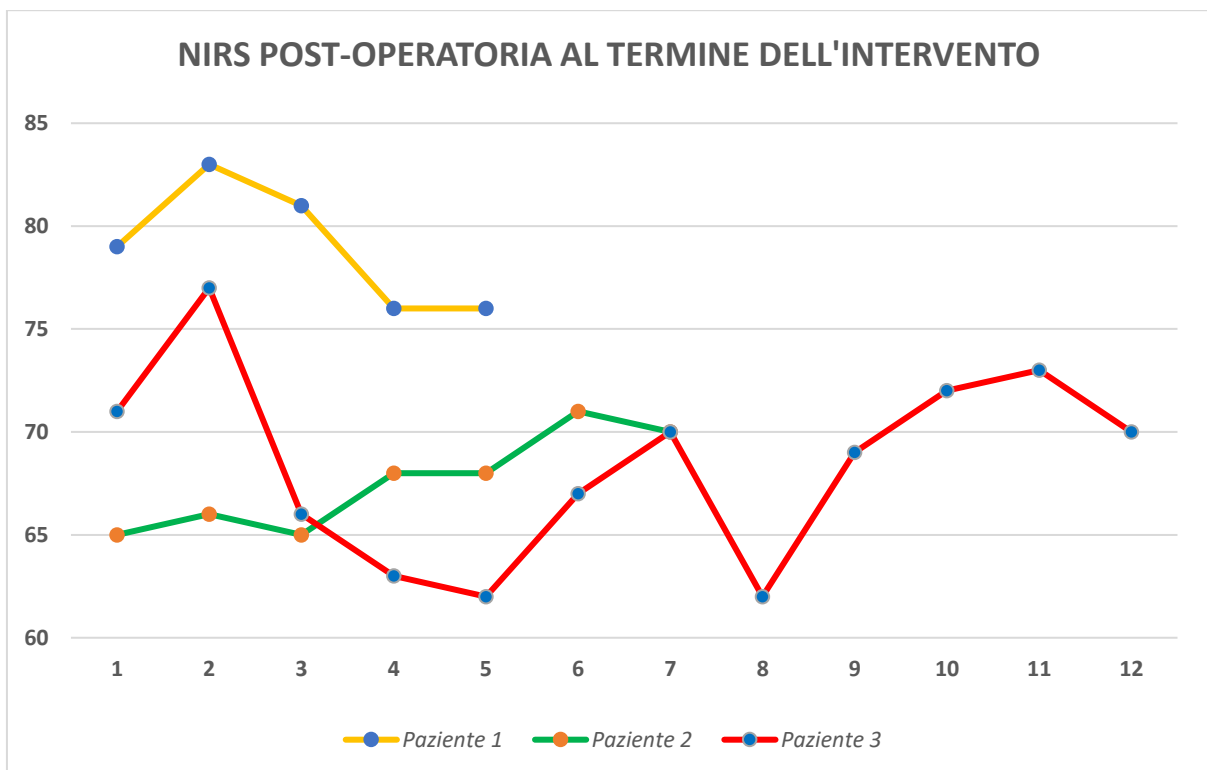
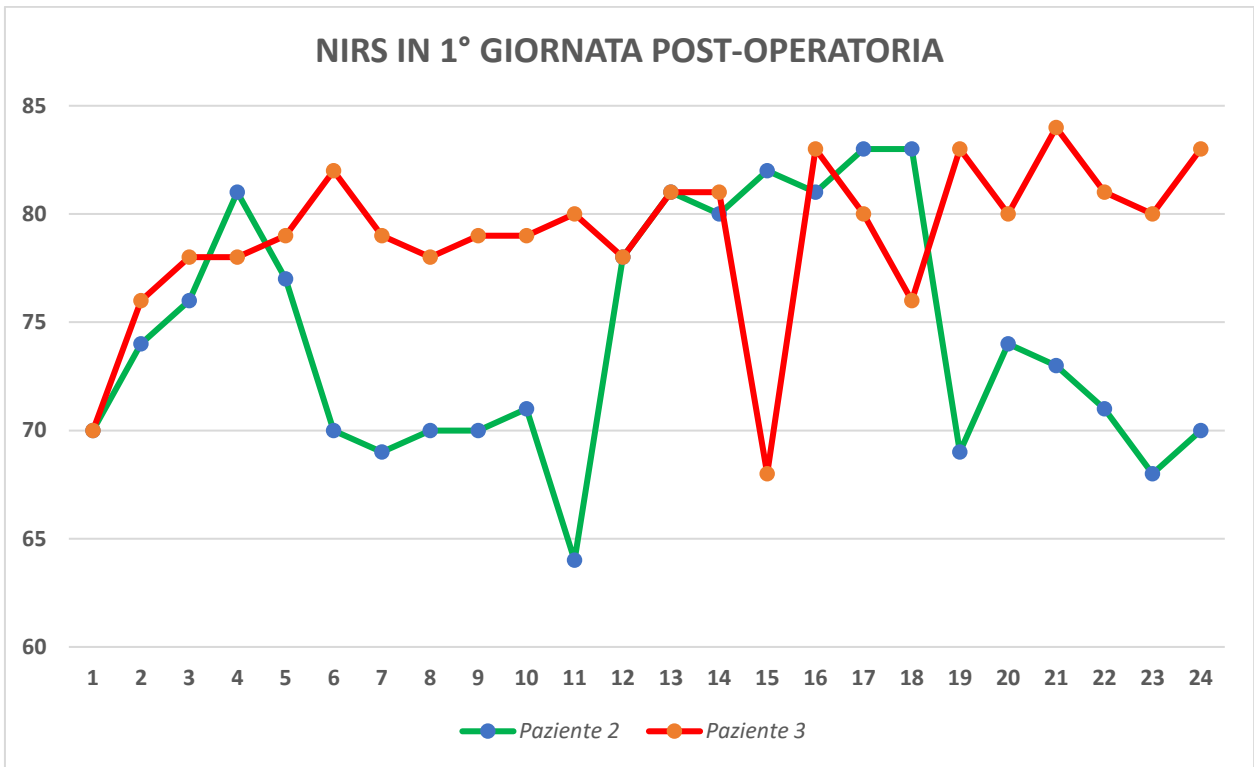
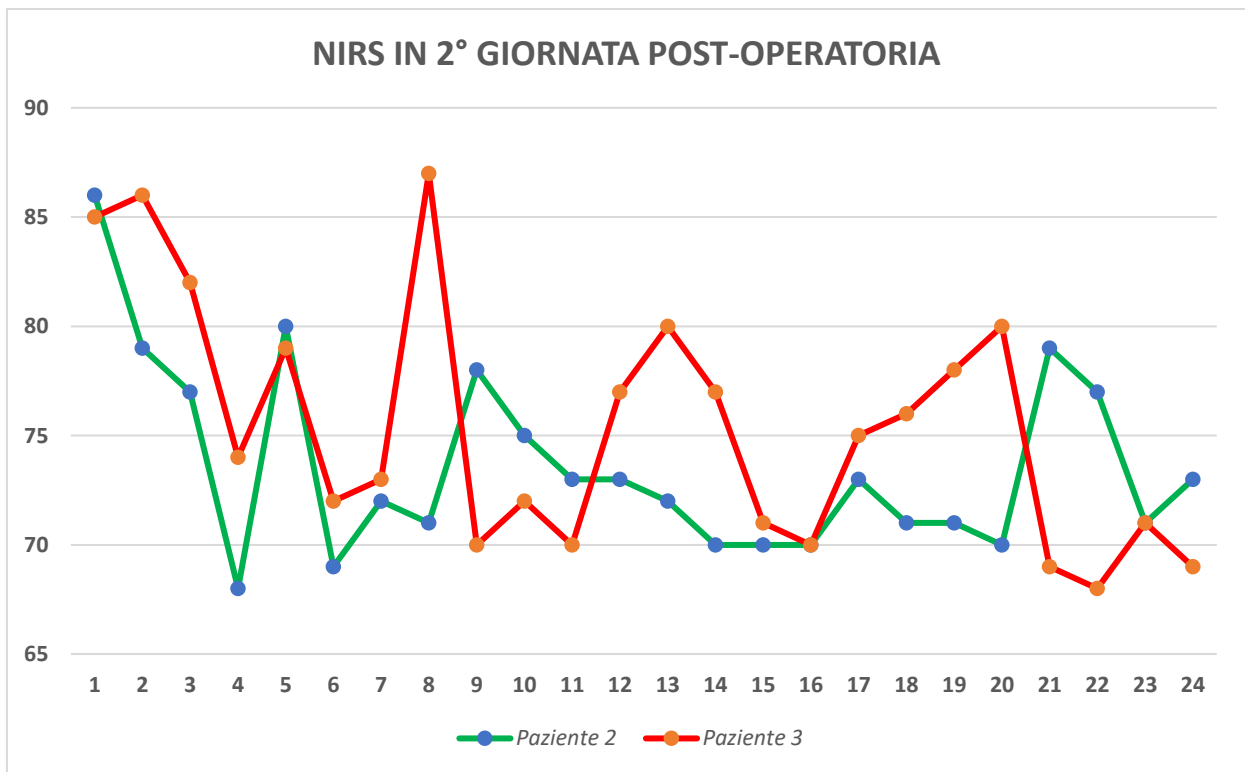


Figura 44 NIRS postoperatoria al termine dell'intervento



*Figura 45 NIRS in 1° giornata post-operatoria*



*Figura 46 NIRS in 2° giornata post-operatoria*

### **3.3 Discussione**

Lo studio si propone l'obiettivo di confrontare i dati raccolti analizzando i 24 pazienti con AE trattati in toracosopia o toracotomia da gennaio 2016 a febbraio 2020 nel reparto di Chirurgia Pediatrica del presidio ospedaliero G. Salesi di Ancona con i risultati presenti in letteratura.

L'età media all'intervento è stata di 3 giorni (1 – 5 giorni) per i pazienti trattati in toracosopia e di 17 giorni (1 – 67 giorni) per i neonati sottoposti a toracotomia, dunque è più alta nel trattamento toracotomico rispetto a quello toracoscopico in quanto nel nostro studio alcuni pazienti hanno necessitato di una correzione chirurgica differita. L'età media all'intervento è in linea con quella dello studio di Yamoto Masaya et al. ([55]) che riporta rispettivamente per la toracosopia e la toracotomia i seguenti range: 1 – 8 giorni e 1 – 11 giorni.

Il peso medio alla nascita è stato di 2683 g (2100 – 3730 g) per i neonati sottoposti a riparazione chirurgica toracosopia e di 1893 g (750 – 2580 g) per la toracotomia, risultando più elevato nei neonati trattati per via toracoscopica rispetto a quelli operati per via toracotomica, in disaccordo con la letteratura che non mostra differenze significative di peso tra i due gruppi di pazienti ([55]): mentre nel nostro ospedale il criterio di inclusione per la toracosopia è un peso > 2000 g, la letteratura riporta che MacKinlay et al. hanno impiegato l'approccio toracoscopico a partire da un peso di 1400 g (1400 – 3900 g) ([46]) e Okuyama et al. da un peso di 1200 g (1200 – 4600 kg) ([52]).

Almeno un'anomalia si associa nel 50% dei pazienti operati in toracoscopia, in linea con il 55% della letteratura ([55]) e nel 25% dei neonati trattati per via toracotomica, inferiore rispetto al 47% della letteratura ([55]).

Il tempo operatorio medio è di 227 minuti (minimo 148 e massimo 335 minuti) per la toracoscopia e di 191 minuti (minimo 120 e 310 minuti) per la toracotomia e, in accordo con la letteratura ([18], [52], [55]), è maggiore nell'approccio toracoscopico rispetto a quello toracotomico.

L'inizio dell'alimentazione per os avviene in 15° giornata post-operatoria (4 – 22 giorni) nei pazienti trattati in toracoscopia e in 12° giornata (9 – 16 giorni) in quelli operati in toracotomia: mentre il nostro studio non presenta differenze importanti nella ripresa della nutrizione orale, tuttavia, il tempo minimo per la rialimentazione orale è minore dopo toracoscopia rispetto a toracotomia, in linea con la letteratura ([18], (55), (57), (62)] che vede un inizio dell'alimentazione per os più precoce dopo trattamento toracoscopico.

La durata del ricovero in Chirurgia Pediatrica è stata di 8 giorni (6 – 32 giorni) dopo correzione toracoscopica e di 13 giorni (4 – 50 giorni) dopo quella toracotomica: analogamente ai dati della letteratura ([18], (55), (56), (58)], la degenza risulta più breve dopo trattamento toracoscopico rispetto a quello toracotomico.

Il tempo di intubazione è rispettivamente di 8 giorni (4 – 18 giorni) e di 7 (3 – 10 giorni) per i pazienti sottoposti a toracoscopia e a toracotomia, in accordo con la letteratura [(18), (52), (55)] il neonato, dopo riparazione chirurgica, rimane intubato per un arco temporale simile.

La complicanza post-operatoria più frequente è stata la stenosi anastomotica, che ritroviamo nel 35.71% delle toracoscopie e nel 37.50% delle toracotomie, in accordo con gli studi di

[(18), (47), (48), (55)] che non riportano differenze significative nell'incidenza tra i due gruppi di pazienti. Nel nostro studio la frequenza di stenosi nella sede dell'anastomosi è simile a quella riportata dagli studi di Wu et al., Holcomb et al. e Koga et al. ([18], [44], (56)].

La deiscenza dell'anastomosi chirurgica si è sviluppata nel 7.14% dei pazienti trattati in toracosopia e nel 25% di quelli operati in toracotomia, mentre dalla letteratura non emergono differenze significative nel tasso di incidenza di tale complicanza ([18), (47), (48), (55)]. La frequenza di comparsa della deiscenza anastomotica è analoga a quello presente nello studio di Holcomb et al. [(44)].

Dal nostro studio non risultano variazioni importanti nell'inizio dell'alimentazione per os, del tempo di intubazione e della stenosi anastomotica tra toracotomia e toracosopia, in linea con la letteratura ([18], [47], [48], [52], [55], [56], [57]), fatta eccezione per la rialimentazione orale che risulta essere più precoce dopo toracosopia rispetto a toracotomia, a differenza della letteratura [(18), (55), (56), (57), (62)] che vede, invece, una maggiore durata per l'intervento chirurgico toracoscopico seguito, però, da una più rapido inizio della nutrizione per os.

Dal nostro studio emerge che i pazienti sottoposti a toracosopia presentano anomalie associate con una maggiore frequenza rispetto a quelli trattati con approccio toracotomico, a differenza dello studio di Yamoto et al. [(55)] che non riporta differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti.

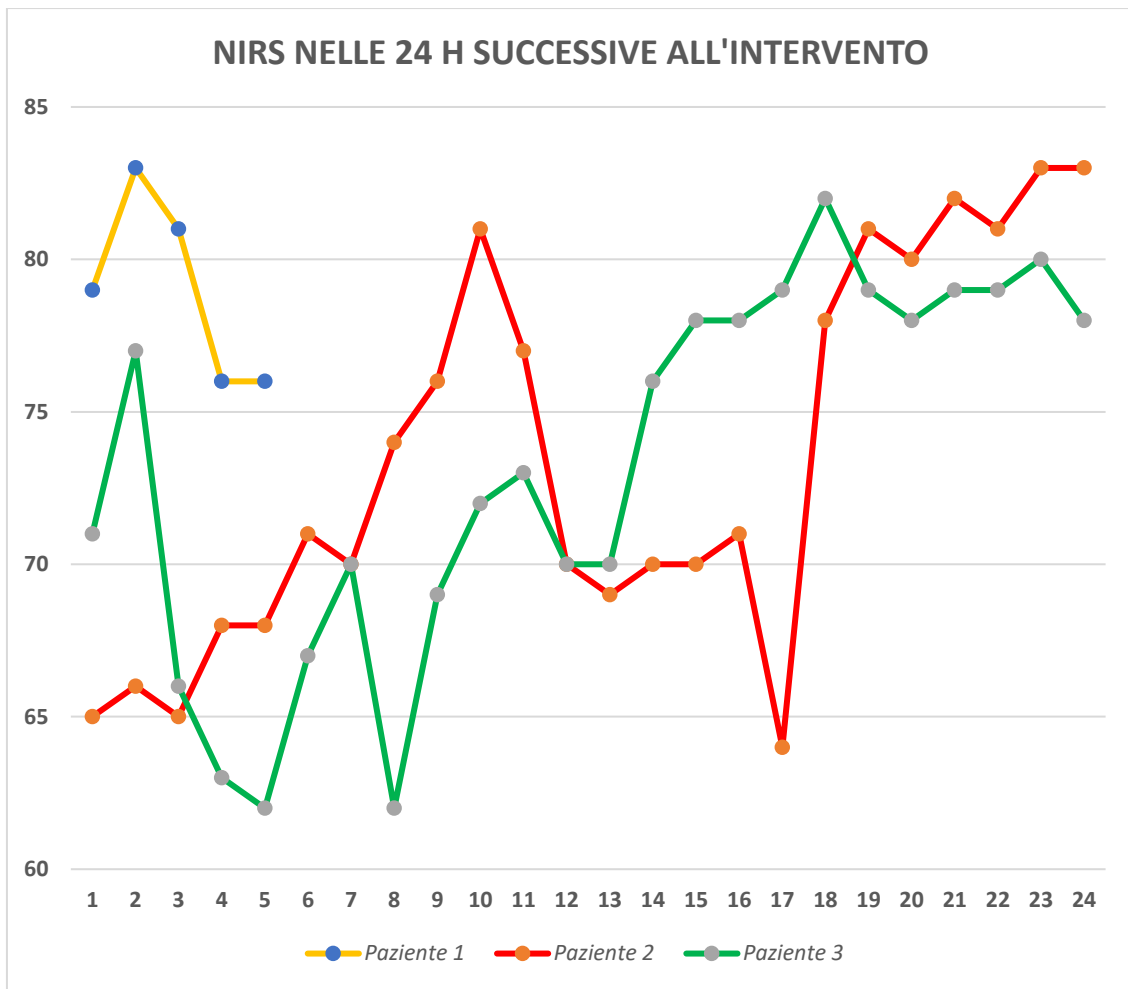
Nel nostro studio, la toracosopia riduce la durata del ricovero, in linea con la letteratura ([18], [55], [56], [58]).

In ultimo, nel nostro studio il tasso di complicanze post-operatorie è risultato generalmente maggiore dopo toracosopia rispetto a toracotomia (rispettivamente 59.09% e 45.45%), fatta eccezione per la deiscenza anastomotica che, in letteratura [(18), (55), (48), (47)] invece, ha un tasso di incidenza analogo nei due approcci.

Nel nostro studio, la differenza nell'incidenza delle complicanze post-operatorie tra i due approcci può essere attribuita anche alla maggiore numerosità del campione di pazienti trattati in toracosopia rispetto a quelli operati per via toracotomica.

Durante e dopo il trattamento toracoscopico, alla luce della dimostrata alterazione reversibile degli scambi gassosi con acidosi e ipercapnia intraoperatorie, anche in assenza di ipossia, in alcuni pazienti con l'ausilio della NIRS è stato possibile monitorare le variazioni della saturazione dell'ossigeno cerebrale regionale ( $rSO_2$ ), la cui alterazione non potrebbe essere riconosciuta se non specificatamente studiata.

In tutti e tre i pazienti, la NIRS post-operatoria si mantiene costantemente al di sopra di 60 (minimo 62 e massimo 83) per l'intero arco temporale analizzato (2 giorni), in accordo con la letteratura che, a distanza di 6, 12 e 24 ore dall'intervento, registra valori superiori a 70 e in entrambi i casi in nessun neonato la  $rSO_2$  scende al di sotto del limite di sicurezza di 55.



*Figura 48*

## CONCLUSIONE

La correzione toracoscopica dell'AE/FTE è una chirurgia complessa, che richiede una particolare esperienza in chirurgia mininvasiva e pertanto non è ancora diffusamente applicata nei centri di Chirurgia Pediatrica. Lo studio condotto dimostra che questo approccio sta diventando il gold standard presso la Chirurgia Pediatrica nel Presidio Ospedaliero Materno-Infantile G. Salesi di Ancona che, nel corso degli anni, ha visto aumentare i casi di AE riparati per via toracoscopica.

I nostri risultati in merito al trattamento toracoscopico, sebbene non sempre concordi con quelli della letteratura e statisticamente non significativi per lo scarso numero di casi, il breve periodo di osservazione e la rarità della patologia presa in esame, sono incoraggianti e il nostro auspicio è quello di estendere tale approccio a un numero sempre maggiore di pazienti con l'obiettivo di migliorarne la prognosi e la qualità di vita.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) O' Neill J. A., Grossfeld J. L., Fonkalsrud E., Coran A. G., Caldamone A. A., *Pediatric Surgery*, Fifth edition, Mosby, 62: 941-959, 1998.
- 2) Ashcraft W. Keith, Howard C. Filston, Shorter A. Nicholas, *Pediatric Surgery*, 27:348-369, 2000.
- 3) Pedersen Rikke Neess, Calzolari Elisa, Husby Steffen, Garne Ester, *Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions*, *Archives of Disease in Childhood*, 97 (3): 227-32, 2012.
- 4) Spitz Lewis, *Oesophageal atresia*, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2 : 24, 2007.
- 5) Bradshaw J. Catherine, Thakkar Hemanshoo, Knutzen Liz, Marsh Rachel, Pacilli Maurizio, Impey Laurence, Lakhoo Kokila, *Accuracy of prenatal detection of tracheoesophageal fistula and oesophageal atresia*, *Journal of Pediatric Surgery*, 51 (8):1268-72, 2016.
- 6) Pardy C., D'Antonio F., Khalil A., Giuliani S., *Prenatal detection of esophageal atresia: a systematic review and meta-analysis*, *Acta Obstetricia et Gynecologica scandinavica*, 98 (6):689-699, 2019.
- 7) V. Hochart, P. Verpillat, C. Langlois, C. Garabedian, J. Bigot, V. Houfflin Debarge, R. Sfeir, F. E. Avni, *The contribution of fetal MR imaging to the assessment of oesophageal atresia*, *European Society of Radiology*, 25:306-314, 2014.
- 8) Puri Prem, Höllwarth Michael, *Pediatric Surgery diagnosis and management*, Springer, 2009.

- 9) Parolini Filippo, Bulotta Anna Lavinia, Battaglia Sonia, Alberti Daniele, *Preoperative management of children with esophageal atresia: current perspectives*, Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, 8: 1-7, 2017.
- 10) Puri Prem, *Newborn Surgery*, Second Edition, 1996.
- 11) Shieh F. Hester, Jennings Russell W., *Long-gap esophageal atresia*, Seminars in Pediatric Surgery, 26 (2):72-77, 2017.
- 12) Zani A., Cobellis G., Wolinska J., Chiu P. P., Pierro A., *Preservation of native esophagus in infants with pure esophageal atresia has good long-term outcomes despite significant postoperative morbidity*, Pediatric Surgery International, 32 (2): 113-7, 2016.
- 13) Angotti R., Molinaro F., Noviello C., Cobellis G., Martino A., Del Rossi C., Bianchi A., Messina M., *Gastric transposition as a valid surgical option for esophageal replacement in pediatric patients: experience from three Italian medical centers*, Gastroenterology report (Oxf), 5 (1): 47-51, 2017.
- 14) Lopes Jose Pedro, Keys Charles, Pierro Agostino, Drake Paul David, Kiely Matthew Edward, Curry Ignatius Joseph, Spitz Lewis, *Oesophageal atresia: improved outcome in high-risk groups?* Journal of Pediatric Surgery, 18(10):1398-1404, 2006.
- 15) Waterston D. J., Bonham Carter RE, Aberdeen E., *Oesophageal atresia, trachea-esophageal fistula: a study of survival in 218 infants*, Lancet, 64 (3): 364-368, 1962.
- 16) Spitz L., Kiely E.M., Morecroft J.A. et al., *Oesophageal atresia: At-risk groups for the 1990s*, Journal of Pediatric Surgery, 29 (6): 723-5, 1994.

- 17) Zani A., Wolinska J., Cobellis G., Chiu P.P., Pierro A., *Outcome of esophageal atresia/tracheoesophageal fistula in extremely low birth weight neonates (< 1000 grams)*, *Pediatric Surgery International* 32(1): 83-8, 2016.
- 18) Wu Y., Kuang H., Lv T., Wu C., *Comparison of clinical outcomes between open and thoracoscopic repair for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a systematic review and meta-analysis*, *Pediatric Surgery*, 33 (11): 1147-1157, 2017.
- 19) Conighi Maria Luisa, Bleve Cosimo, Zolpi Elisa, Costa Lorenzo, Fabio Salvatore, Chiarenza, *Nuove strategie chirurgiche nel trattamento dell'atresia dell'esofago*, *Chirurgia Pediatrica*, 2017.
- 20) Orford J., Glasson M., Beasley S., Shi E., Myers N., Cass D., *Oesophageal atresia in twins*, *Pediatric Surgery International*, 16 (8):541-545, 2000.
- 21) Anastasi G., *Trattato di anatomia umana*, 2006.
- 22) Gray H., *Anatomia del Gray*, 2009.
- 23) Moore K. L., Persaud T.V.N., *Lo sviluppo prenatale dell'uomo*, 2014.
- 24) Felix J. F., de Jong E. M., Torfs C. P., de Klein A., Rottier R. J., Tibboel D.: *Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts*, *Birth Defects Research, Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 85 (9):747-54 2009.
- 25) Pinkel D., Seagraves R., Sudar D. et al., *High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays*, *Nature Genetics*, 20 (2):207-11, 1998.

- 26) Que J., Okubo T., Goldenring J.R. et al., *Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm*, *Development*, 134(13):2521-31, 2007.
- 27) Zani A., Jamal L., Cobellis G., Wolinska J.M., Fung S., Propst E.J., Chiu P.P., Pierro A., Long-term outcomes following H-type tracheoesophageal fistula repair in infants, *Pediatric Surgery International* 33(2):187-190, 2017.
- 28) Chittmittrapap, Spitz L., Kiely E. M., Brereton R. J., *Oesophageal atresia and associated anomalies*, *Archives of Disease in Childhood*, 64, 364-368, 1989.
- 29) Domini Remigio, Lima Mario, *Chirurgia delle malformazioni digestive*, Piccin Nuova Libreria, 1993.
- 30) Zani A., Lamas-Pinheiro R., Paraboschi I., King S.K., Wolinska J., Zani-Ruttenstock E., Eaton S., Pierro A., *Intraoperative acidosis and hypercapnia during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia/tracheoesophageal fistula*, *Pediatric Anaesthesia*, 27(8):841-848, 2017.
- 31) Atzori Pietro, Iacobelli Barbara D., Bottero Sergio, Spiridakis Joannis, Laviani Raoul, Trucchi Alessandro, Braguglia Annabella, Bagolan Pietro, *Preoperative tracheo-bronchoscopy in newborns with esophageal atresia: does it matter?*, *Journal of Pediatric Surgery*, 41 (6): 1054-1057, 2006.
- 32) Bianchi A., Sowande O., Alizai N. K., Rampersad B., *Aesthetics and Lateral Thoracotomy in the Neonate*, *Journal of Pediatric Surgery*, 33 (12): 1798-1800, 1998.
- 33) Jaureguizar E., *Morbid musculoskeletal sequelae of thoracotomy for tracheoesophageal fistula*, *Journal of Pediatric Surgery*, 20 (5): 511-514 , 1985.

- 34) Chetcuti P., Myers N. A., Auld A. W., *Management of the premature infant with esophageal atresia and hyaline membrane disease*, *Journal of Pediatric Surgery*, 34:542-9, 1989.
- 35) During R. P., Scoles P. V., Fox O. D., *Scoliosis after thoracotomy in tracheoesophageal fistula*, *Journal of Pediatric Surgery*, 62(7):1156-9, 1991.
- 36) Soucy P., Bass J., Evans M., *The muscle sparing thoracotomy in infants and children*, *Journal of Pediatric Surgery*, 26 (11):1323-1325, 1991.
- 37) Kimura Ken, Nishijima Eiji, Tsugawa Chikara, Collins L. David, Lazar L. Eric, Stylianos Steven, Sandler Anthony, Soper T. Robert, *Multistaged Extrathoracic Esophageal Elongation Procedure for Long Gap Esophageal Atresia: Experience With 12 Patients*, *Journal of Pediatric Surgery*, 36(11):1725-1727, 2001.
- 38) Goyal A., Jones M. O., Courriel J. M., Losty P. D., *Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula*, *Archives of Disease in Childhood*, 91(5): F381-F384, 2006.
- 39) Bax N. M., Van der Zee D. C., *Jejunal pedicle grafts for reconstruction of the esophagus in children*, *Journal of Pediatric Surgery*, 42(2):363-9, 2007.
- 40) Foker J. E., Kendall T. C., Catton K., Khan K. M.: *A flexible approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia*, *Seminars in Pediatric Surgery*, 14(1):8-15, 2005.
- 41) Beasley S., *Congenital Malformation, Pediatric Thoracic Surgery*, Springer-Verlag, pp 281-309, 2009.
- 42) Spitz L., Kiely E., Pierro A.: *Gastric transposition in children – a 21-year experience*, *Journal of Pediatric Surgery*, 39 (3): 276-281, 2004.

- 43) Shaun M. Kunisaki, Arnold G. Coran, *Esophageal replacement*, *Seminars in Pediatric Surgery*, 26 (2): 105-115, 2017.
- 44) Holcomb W. George, *Thoracoscopic surgery for esophageal atresia*, *Pediatric Surgery international*, 242 (3): 442-8, 2017.
- 45) Rothenberg Stevens, *Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in neonates: the current state of the art*, 22 (2): 195-9, *Pediatric Surgery International*, 2014.
- 46) MacKinlay A. Gordon, *Esophageal atresia surgery in the 21st century*, *Seminars in Pediatric Surgery*, 18 (1): 20-2, 2009.
- 47) Yang Y. F., Dong R., Zheng C. et al., *Outcomes of thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula repair: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*, *Medicine (Baltimore)*, 95 (30): e4428, 2016.
- 48) Borruto F. A., Impellizzeri P., Montalto A. S. et al., *Thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula repair: review of the literature and meta-analysis*, *European Journal of Pediatric Surgery*, 22 (6): 415-9, 2012.
- 49) Romeo G., Zuccarello B., Protetto F., *Disorders of the esophageal motor activity in atresia of the esophagus*, *Journal of Pediatric Surgery*, 22 (2):120-4, 1987.
- 50) Stefaan H. A. J. Tytgat, Maud Y. A. van Herwaarden, Lisanne J. Stolwijk, Kristin Keunen, Manon J. N. L. Benders, Jurgen C. de Graaff, Dan M. J. Milstein, David C. van der Zee, Petra M. A. Lemmers, *Neonatal brain oxygenation during thoracoscopic correction of esophageal atresia*, *Surgical Endoscopy*, 30:2811-2817, 2016.

- 51) La Monaca M., David A., Gaeta R., Lentini S., *La “Near Infrared Spectroscopy (NIRS)” per il monitoraggio cerebrale in chirurgia cardiovascolare*, La Clinica Terapeutica, 2010.
- 52) Okuyama H., Koga H., Ishimaru T., Kawashima H., Yamataka A., Urushihara N., Segawa O., Uchida H., Iwanaka T., *Current Practice and Outcomes of Thoracoscopic Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula Repair: A Multi-institutional Analysis in Japan*, Journal of Laparoendoscopic and advanced surgical techniques, 25 (5): 441-4, 2015.
- 53) Faure Christophe, Righini Grunder Franziska Righini, *Dysmotility in Esophageal Atresia: Pathophysiology, Characterization and Treatment*, Frontiers in Pediatrics, 2017.
- 54) Rintala R. J., MD, PhD, Sistonen S., M. P. Pakarinen M. P., *Outcome of esophageal atresia beyond childhood*, Seminars in Pediatric Surgery, 18 (1): 50-6, 2009.
- 55) Yamoto Masaya, Nomura Akiyoshi, Fukumoto Koji, Takahashi Toshiaki, Nakaya Kengo, Sekioka Akinori, Yamada Yutaka, Urushihara Naoto, *New prognostic classification and managements in infants with esophageal atresia*, 34 (10): 1019-1026, Pediatric Surgery International, 2018.
- 56) Koga H., Yamoto M., Okazaki T. et al., *Factors affecting postoperative respiratory tract function in type-C esophageal atresia, Thoracoscopic versus open repair*, Pediatric Surgery International, 30 (12):1273-7, 2014.

- 57) Zhang Y., Mo X., Sun J., Peng W., Qi J., Wu K., Su Y., *Application of thoracoscopic surgery in repairing esophageal atresia type III with tracheoesophageal fistula in neonates*, 47(3): 266-271, 2018.
- 58) Ravi Prakash Kanojia, Neerja Bhardwaj, Deepak Dwivedi, Raj Kumar, Saajan Joshi, Ram Samujh, K. L. N. Rao, *Thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: basics of technique and its nuances*, Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 21 (3): 120-124, 2016.
- 59) Shirota C., Tanaka Y., Tainaka T., Sumida W., Yokota K., Makita S., Oshima K., Tanaka T., Tani Y., Uchida H., *Therapeutic strategy for thoracoscopic repair of esophageal atresia and its outcomes*, Pediatric Surgery, 35 (10): 1071-1076, 2019.
- 60) Tainaka T., Uchida H., Tanano A., Shirota C., Hinoki A., Murase N., Yokota K., Oshima K., Shiotsuki R., Chiba K., Amano H., Kawashima H., Tanaka Y., *Two-Stage Thoracoscopic Repair of Long-Gap Esophageal Atresia Using Internal Traction Is Safe and Feasible*, Journal of Laparoendoscopic Advanced Surgical Techniques, 27 (1): 71-75, 2017.
- 61) Vogt E. C., *Congenital oesophageal atresia*, American Journal of Roentgenology, 22:463, 1929.
- 62) Ladd W. E., *The surgical treatment of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula*, New Journal of Medicine, 230:625-637, 1944.
- 63) Gross R. E., *The surgery of infancy and childhood*, W.B. Saunders, 1953.
- 64) Spitz L., Kiely E. M., Morecroft J. A. et al., *Oesophageal atresia: At-risk groups for the 1990s*, Journal of Pediatric Surgery, 29(6): 723-5, 1994.

- 65) Foker E. John, Tara C., Kendall Krosch, Kirsti Catton, Fraser Munro, Khalid M. Khan, *Long-gap esophageal atresia treated by growth induction: the biological potential and early follow-up results*, *Seminars in Pediatric Surgery*, 18, 23-29, 2009.
- 66) Bax K. M., Van der Zee D. C., *Feasibility of Thoracoscopic Repair of Esophageal Atresia With Distal Fistula*, *Journal of Pediatric Surgery*, 37 (2): 192-6, 2002.
- 67) Zani Augusto, Bagolan Pietro, Rintala Risto, Eaton Simon, Hollwarth Michael E., Puri Prem, Tovar Juan, Fasching Guenter, Lukac Marija, Wijnen Rene, Pierro Agostino, Kuebler F. Joachim, Cecchetto Giovanni, *International Survey on the Management of Esophageal atresia*, *European Journal of Pediatric Surgery*, 24 (1): 3-8, 2014.
- 68) Zimmer Julia, Eaton Simon, Murchison Louise E., Dingemann Carmen, *State of Play: Eight Decades of Surgery for Esophageal Atresia*, *European Journal of Pediatric Surgery*, 29 (1): 39-48, 2019.
- 69) Lewis Spitz, *Esophageal atresia Lessons I have learned in a 40-year experience*, *Journal of Pediatric Surgery*, 41 (10): 1635-40, 2006.
- 70) Joana Fonte, Catarina Barroso, Ruben Lamas-Pinheiro, Ana R. Silva, Jorge Correia-Pinto, *Anatomic Thoracoscopic Repair of Esophageal Atresia*, *Frontiers in Pediatrics*, 2016.
- 71) Lima Mario, *Pediatric Digestive Surgery*, Springer, 2017.
- 72) Ruggeri G., Boroni G., Gregori G., Randi B., Pavia S., Molinaro F., Lima M., *Atresia dell'esofago, diagnosi e terapia*, 2011.
- 73) Dionigi, Verga, *Basi della chirurgia*, 2011.