



Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

DISCINESIE CILIARI PRIMARIE – RNG110

e

SINDROME di KARTAGENER - RN0950

Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi www.malattiarare.toscana.it

1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

La discinesia ciliare primaria (DCP) è una malattia rara, a prevalente trasmissione autosomica recessiva, con prevalenza stimata di circa 1:20.000, caratterizzata da anomalie strutturali e funzionali delle ciglia.

L'alterato movimento ciliare determina un insufficiente trasporto di muco, che favorisce lo sviluppo di infezioni recidivanti a carico delle alte e basse vie aeree di cui è espressione la comparsa di sintomi respiratori cronici, progressivamente irreversibili e altamente invalidanti per il coinvolgimento del parenchima polmonare e lo sviluppo di esiti, che sono alla base del graduale deterioramento della funzione respiratoria fino alla insufficienza respiratoria cronica.

Un po' meno della metà dei soggetti con DCP presenta anche difetti di lateralità degli organi (eterotassia) per effetto dell'alterata motilità delle ciglia primarie durante l'embriogenesi. Questo è il motivo per cui la Sindrome di Kartagener, già nota nella prima metà del 1900 (per merito di Alfons Karlovich Zivert e di Manes Kartagener) e caratterizzata dalla triade di manifestazioni: situs viscerum inversus, sinusite e bronchiectasie, che nel 1976 Bjorn Afzelius dimostrò essere legate al primitivo difetto ciliare, ne costituisce un sottogruppo.

Per quanto appena detto considereremo la DCP e la Sindrome di Kartagener come un'unica malattia e per semplicità useremo esclusivamente il termine DCP.

Bibliografia essenziale

1. Lucas JS, et al. *Primary Ciliary Dyskinesia (Chapter 12)*. In: Cordier J-F editor. *Orphan Lung Diseases. European Respiratory Society Monograph 2011. 54, p. 201-17.*
2. Werner C, et al. *Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Cilia. 2015;4:2.*
3. Afzelius BA. *A human syndrome caused by immotile cilia. Science. 1976;193:317-9.*

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

La caratteristica essenziale dei soggetti da valutare per la diagnosi di DCP è rappresentata dalla loro tendenza al continuo sviluppo di infezioni respiratorie. Questo è da attribuire al ristagno di secrezioni mucose per il deficit del trasporto muco-ciliare proprio della malattia. Infatti, questa condizione si caratterizza per un'alterata o assente motilità delle ciglia di rivestimento dell'epitelio respiratorio che abitualmente assicurano la rimozione delle secrezioni, rappresentando in tal modo il primo meccanismo di difesa contro le aggressioni infettive.

La DCP, tuttavia, presenta una notevole variabilità fenotipica e la difficoltà di selezione dei soggetti da sottoporre alle procedure diagnostiche è legata al fatto che non esiste alcuna caratteristica clinica specifica della malattia.



Poiché le manifestazioni cliniche della DCP (rinite, tosse, bronchite, otite media) sono comuni alla maggior parte di bambini normali e lo spettro di gravità della malattia è molto ampio, il sospetto diagnostico per la DCP è spesso posto tardivamente. Le espressioni della malattia, inoltre, spesso differiscono per epoca di insorgenza, potendo essere suddivise come più tipiche del periodo neonatale, dell'età pediatrica e dell'adulto. Alcune caratteristiche del feto, come l'eterotassia, devono, tuttavia, indurre a considerare la possibilità della malattia già prima della nascita. Comunque è la tosse catarrale quotidiana e in ogni periodo dell'anno fin dalle prime epoche della vita la manifestazione più comune.

- Presentazione clinica nel periodo antenatale

In considerazione della natura genetica della malattia, una storia familiare positiva per DCP o per sintomi respiratori cronico-ricidivanti non diagnosticati è un importante elemento per sospettare la diagnosi.

Il riscontro durante la gravidanza di eterotassia viscerale, totale (situs inversus) o parziale (situs ambiguus), impone precisi accertamenti e un attento follow-up post-natale, poiché circa un quarto dei soggetti con queste anomalie risulta affetto da DCP. Allo stesso modo, poiché l'idrocefalo neonatale e alcune cardiopatie congenite possono associarsi alla DCP, il riscontro ecografico di una ventricolomegalia fetale e/o di una cardiopatia complessa deve costituire un sospetto clinico meritevole di attenzione.

- Presentazione clinica nel periodo neonatale

La DCP può manifestarsi alla nascita con distress respiratorio, peraltro inspiegato in un neonato a termine. Alcuni aspetti clinici come l'idrocefalo idiopatico (secondario a disfunzione delle cellule ciliate ependimali), le cardiopatie congenite complesse e l'asplenia/polispnenia possono talora essere associati. Spesso la malattia si rende evidente nei primi giorni di vita con secrezione nasale mucosa o muco-purulenta, tipicamente cronica. Questi quadri neonatali dovrebbero sempre allertare il pediatra sulla possibilità di una DCP e indurlo ad escludere questa condizione.

- Presentazione clinica nel bambino

I sintomi della DCP mostrano un'espressione clinica variabile in età pediatrica, riflettendo soprattutto l'interessamento dell'apparato respiratorio, e abitualmente tendono a recidivare o a non risolversi. Vi è il coinvolgimento delle prime vie aeree (naso e seni paranasali), ma anche della tuba e dell'orecchio medio. La rinorrea muco-purulenta cronica rappresenta un sintomo molto tipico fin dai primi mesi. Nel corso degli anni il quadro clinico può assumere le caratteristiche della rinosinusite con sintomi più eterogenei, quali rinorrea anteriore e posteriore, ostruzione nasale, febbre, alitosi, cefalea e tosse. Il coinvolgimento dell'orecchio medio è frequente ed è caratterizzato da otiti ricorrenti, versamento endotimpanico persistente e, nei casi evolutivi, riduzione dell'udito. La poliposi nasale può presentarsi già nei primi anni di vita, ma è tipica delle età successive.

Il coinvolgimento delle vie aeree inferiori è caratterizzato dalla presenza di tosse cronica, tipicamente catarrale per il ristagno di muco. Il respiro sibilante è raro, ma talora il quadro clinico può presentarsi con prevalenza di tosse e reperto obiettivo toracico di tipo ostruttivo. La presenza di catarro bronchiale si può accompagnare ad atelectasie ricorrenti, infezioni respiratorie e talora polmoniti.

- Presentazione clinica nell'adolescente e nell'adulto

Nell'adolescente e nell'adulto le manifestazioni cliniche sono identiche a quelle presenti nel bambino, ma abitualmente tendono ad essere di intensità maggiore in quanto riflettono la progressione del danno d'organo.

L'interessamento delle prime vie aeree si manifesta con le caratteristiche della rinosinusite cronica. L'alitosi (per infezione cronica della mucosa nasale), l'ipo/anosmia (per alterata funzione dell'area di percezione olfattiva conseguente al danno flogistico della mucosa), l'ostruzione nasale (dovuta alla poliposi) sono comuni. Nell'adolescente e nell'adulto l'otite media è in genere meno frequente che nel bambino, ma la riduzione dell'udito può persistere.

L'interessamento del polmone è svelato dalla tosse cronica con espettorato mucopurulento. Le frequenti riacutizzazioni infettive a carico delle vie aeree inferiori contribuiscono infatti al progressivo sviluppo di bronchiectasie, prevalentemente di tipo cilindrico e a distribuzione segmentale, in genere localizzate nel lobo medio, nella lingua e nei segmenti basali.

L'infertilità nel maschio (legata alla immobilità degli spermatozoi) e la subfertilità o ripetute gravidanze ectopiche nella femmina (legate all'alterato trasporto dell'ovulo attraverso le tube) rappresentano manifestazioni della DCP esclusive dell'età adulta.



- Condizioni cliniche associate

Diverse condizioni cliniche possono associarsi a DCP, quali le cardiopatie congenite complesse, in particolare con disordini di lateralità (isomerismo atriale, trasposizione dei grossi vasi, ritorno venoso anomalo, doppia uscita del ventricolo destro, vena cava superiore bilaterale); la polisplenia; il rene policistico; il fegato policistico; l'atresia biliare; la retinite pigmentosa; l'atresia esofagea; l'idrocefalo. Quando tali manifestazioni si accompagnano a sintomi tipici e/o ad una storia familiare significativa devono indurre a sospettare la DCP.

Bibliografia essenziale

1. Bush A, et al. *Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. Expert Rev Respir Med. 2012;6:663-82.*
2. Dehlink E, et al. *Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia. Expert Rev Respir Med. 2016;19:1-13.*
3. Leigh MW, et al. *Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. Genet Med. 2009;11:473-87.*

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'enzonazione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

La diagnosi della DCP poggia innanzitutto sulla presenza di un fenotipo clinico compatibile, anche se le caratteristiche cliniche di tale condizione non differiscono da quelle riscontrate in pazienti con patologia respiratoria cronica di altra origine (per esempio la Fibrosi Cistica e i deficit immunitari), nelle quali le alterazioni ciliari sono secondarie al processo infiammatorio/infettivo. Nei casi in cui è presente un fondato sospetto e siano state escluse le altre cause compatibili con il quadro clinico, alcune indagini di screening possono risultare utili ai fini di un indirizzo diagnostico, anche se la diagnosi di certezza rende necessaria l'analisi delle cellule epiteliali ciliate al fine di valutarne l'ultrastruttura e la funzione presso i centri specialistici, nei quali tali indagini sono disponibili.

ELEMENTI CLINICI

In mancanza di una storia familiare o di dati prenatali significativi, la diagnosi deve essere sospettata in presenza di una combinazione di segni e sintomi e tenendo conto dell'epoca della loro comparsa.

Elementi clinici indicativi per DCP, ma variabili in rapporto al fenotipo e all'età, sono:

- Distress respiratorio neonatale, soprattutto se dopo alcune ore dal parto, in nati a termine (senza altra causa), con ricovero in Terapia Intensiva Neonatale
- Rinite persistente a esordio neonatale
- Sinusite cronica, soprattutto se interessa tutti i seni paranasali in rapporto all'epoca di pneumatizzazione o si associa all'agenesia o ipoplasia di alcuni di essi
- Situs inversus viscerum o altri disturbi della lateralità
- Cardiopatia congenita, soprattutto con eterotassia
- Idrocefalo
- Tosse catarrale quotidiana anche nel periodo estivo
- Otiti ricorrenti
- Otorrea prolungata dopo inserzione di tubo trans-timpanico
- Bronchiectasie e bronchiolectasie soprattutto se bilaterali e al lobo medio o ai lobi inferiori
- Bronco-ostruzione ricorrente refrattaria al solo trattamento antiasmatico
- Infertilità maschile e subfertilità femminile



Allo scopo di migliorare l'identificazione dei soggetti da avviare alle indagini diagnostiche, è stato validato un questionario denominato PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule), che si può utilizzare fin dalle prime epoche della vita nei soggetti con tosse catarrale quotidiana insorta precocemente, condizione indispensabile per il sospetto diagnostico di DCP. Somministrando questo questionario il punteggio massimo ottenibile è pari a 14, che rappresenta il risultato della somma dei punteggi relativi ai seguenti items: 1. nascita a termine (2 punti), 2. sintomi respiratori neonatali (2 punti), 3. ricovero in terapia intensiva neonatale (2 punti), 4. difetto della lateralità (4 punti), 5. cardiopatia congenita (2 punti), 6. rinite cronica (1 punto), 7. otiti ricorrenti e/o ipoacusia (1 punto). I pazienti con uno score ≥ 10 hanno una probabilità $>90\%$ di avere test diagnostici positivi per DCP, ma è sufficiente raggiungere uno score di 5 perché il questionario abbia una sensibilità del 90% con una specificità del 75%.

Bibliografia essenziale

1. Bush A, et al. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:663-82.
2. Dehlink E, et al. Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med.* 2016;19:1-13.
3. Behan L, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47:1103-12.

DATI LABORATORISTICI

Test diagnostici

La diagnosi della DCP richiede l'analisi delle cellule ciliate dell'epitelio respiratorio in campioni di mucosa prelevati mediante brushing nasale e si basa sulla valutazione della funzione e dell'ultrastruttura ciliare, mentre nei casi di difficile inquadramento è necessario ricorrere allo studio della ciliogenesi in coltura delle cellule respiratorie ciliate o ai test genetici.

- Valutazione della funzione ciliare in vitro o ex vivo

Per eseguire oltre alla valutazione della frequenza del battito ciliare anche un'analisi del pattern motorio, indagini raccomandate per la diagnosi di DCP, è necessario disporre di un sistema di registrazione delle immagini delle ciglia in movimento ad alto ingrandimento con velocità di campionamento sufficientemente elevata da catturare le variazioni reali all'interno del processo. Questo è reso possibile dalla tecnologia che consente l'osservazione dell'evento mediante microscopio dotato di lenti ad immersione ad elevato ingrandimento e la cattura di immagini video digitali ad alta velocità (High-speed Video Microscopy Analysis: HVMA). È necessario eseguire sia la valutazione della frequenza del battito ciliare sia l'analisi del pattern motorio perché nella DCP si possono osservare valori di frequenza del battito ciliare da molto bassi ad estremamente elevati, insieme a varie anomalie del pattern motorio (per esempio movimenti rigidi o circolari) e/o ciglia immobili. Poiché le alterazioni evidenziate nella DCP sono le stesse che si osservano in presenza di un processo infiammatorio, sebbene in misura generalmente inferiore e con il contemporaneo rilievo di più tipi di pattern patologico, è necessario che la valutazione sia quantitativa.

- Esame ultrastrutturale

L'esame ultrastrutturale degli assonemi ciliari mediante microscopia elettronica a trasmissione (TEM) ha un ruolo importante nella diagnosi della DCP, tuttavia è necessario essere consapevoli dei suoi limiti che possono rendere difficile un inquadramento nosologico delle lesioni (che non possono essere correttamente classificate in circa un terzo dei casi). È indispensabile esaminare un numero sufficiente di assonemi adeguatamente sezionati ed appartenenti ad un numero non esiguo di cellule non adiacenti ottenute da diversi frammenti di epitelio intatto, valutando solo gli assonemi sezionati in maniera perfettamente trasversale nella loro parte intermedia e studiando sezioni seriate per essere certi che le lesioni evidenziate non siano focali. L'unico difetto sicuramente congenito, che di solito interessa quasi tutte le ciglia, è il deficit dineinico totale.

Infatti, sia l'assenza parziale di entrambi i bracci di dineina sia di isolati deficit del braccio esterno e interno possono anche essere dovuti alla flogosi. Inoltre, il deficit del solo braccio interno è raro ed è molto difficile da diagnosticare a causa dell'intrinseca difficoltà a visualizzarlo essendo sempre meno ben definito rispetto all'esterno. Anche la corretta interpretazione dell'assenza della coppia centrale di microtubuli può risultare particolarmente difficile. Infatti, se questa alterazione può interessare meno di un terzo delle ciglia respiratorie nella DCP, può anche essere presente in



più del 30% delle ciglia a seguito di un processo infiammatorio. Altri difetti comunemente considerati di natura congenita, quali la traslocazione, la trasposizione, l'aplasia ciliare e l'alterato orientamento, possono ugualmente essere dovuti ad una flogosi cronica, per cui in questi casi soltanto una valutazione quantitativa delle lesioni (valutazione morfometrica) in un numero elevato di assonemi può orientare verso la diagnosi corretta.

Quando la valutazione della funzione ciliare e l'esame dell'ultrastruttura degli assonemi non confortino né escludano la diagnosi di DCP è necessario ripetere tali esami a distanza di tempo e in un momento in cui il paziente si trovi in una condizione clinica migliore. In alternativa, è possibile ottenere le informazioni utili a porre o ad escludere la diagnosi di DCP eseguendo una valutazione della ciliogenesi in cellule di mucosa respiratoria poste in coltura. Tale procedura consentirà anche di giungere alla diagnosi nei casi in cui l'interpretazione resti difficile dopo la ripetizione delle indagini precedenti.

- Studio della ciliogenesi in coltura

La valutazione della ciliogenesi in cellule poste in coltura per stabilire la diagnosi di DCP è particolarmente utile nei casi di difficile interpretazione. Infatti, dopo ciliogenesi le cellule epiteliali ciliate ottenute da pazienti con DCP continueranno a presentare un'attività ciliare anormale e conserveranno le stesse alterazioni ultrastrutturali, ma quelle ottenute da pazienti con discinesia ciliare secondaria ad un processo infiammatorio riguadagneranno una funzione ed una ultrastruttura normali.

Lo studio della frequenza del battito ciliare e della coordinazione delle ciglia può essere condotto mediante valutazione diretta del movimento delle cellule respiratorie ciliate aggregate in forma di sferoidi nel mezzo di coltura. La DCP può essere esclusa se la polarità e il battito coordinato delle ciglia determina continui movimenti di migrazione o di rotazione degli sferoidi intorno al loro asse. Con tale tecnica gli sferoidi possono essere identificati già dopo 24-48 ore di coltura, ma è opportuno che la valutazione dell'attività ciliare venga protratta fino al 21°giorno quando la formazione di nuove ciglia dovrebbe essere completata.

Bibliografia essenziale

1. Lucas JS, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017;49(1).*
2. Shapiro AJ, et al., *American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:e24-e39.*
3. Pifferi M, et al. *Simplified cell culture method for the diagnosis of atypical primary ciliary dyskinesia. Thorax. 2009;64:1077-81.*
4. Hirst RA, et al. *Ciliated air-liquid cultures as an aid to diagnostic testing of primary ciliary dyskinesia. Chest. 2010;138:1441-7.*

ELEMENTI STRUMENTALI

Test di screening

- Misurazione dell'ossido nitrico nasale

Vari studi hanno dimostrato che i livelli di ossido nitrico nell'aria espirata ed in particolare quelli misurati mediante campionamento nasale (nNO) sono molto bassi nella DCP. Tuttavia, se il rilievo di livelli normali od elevati di nNO può aiutare ad escludere la DCP, in alcuni pazienti con accertamenti diagnostici positivi i livelli di nNO appaiono normali. Infine, il riscontro di bassi livelli di nNO non è specifico della DCP, ma è presente anche nella fibrosi cistica, nella panbronchiolite, nelle ostruzioni nasali, nella sinusite ed in caso di poliposi nasale. Inoltre, mentre la misurazione del nNO è ben standardizzata nel soggetto collaborante, risulta poco agevole nel non collaborante, per il quale è stato proposto di utilizzare la media dei valori di picco ottenuti in almeno cinque rilievi.

Bibliografia essenziale

1. Werner C, et al. *Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Cilia. 2015;4:2.*
2. Collins SA, et al. *The dangers of widespread nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia. Thorax. 2016;71:560-1.*



3. Shapiro AJ, et al. Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:1184-96.
4. Lucas JS, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
5. Shapiro AJ, et al., American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:e24-e39.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La DCP è una malattia geneticamente eterogenea che viene trasmessa nella maggior parte dei casi come carattere autosomico recessivo, ma sono noti anche patterns di ereditarietà X-linked. Attualmente circa 50 geni sono stati associati alla malattia, e oltre il 70% dei pazienti testati ha mutazioni bialleliche in uno di questi geni. Questo numero certamente aumenterà con la scoperta di ulteriori geni, giacché si stima che i geni potenzialmente coinvolti nella malattia possano essere anche un migliaio. A molti dei geni mutati oggi noti sono state attribuite specifiche alterazioni dell'ultrastruttura ciliare (geni che codificano proteine del braccio esterno di dineina, del braccio interno di dineina, del complesso regolatorio della dineina, dei ponti radiali e dell'apparato centrale).

Più recentemente sono state identificate mutazioni patogenetiche in geni che codificano alcune proteine citoplasmatiche non integrate nell'assonema ciliare, alcune delle quali forma complessi essenziali per il preassemblaggio delle unità motrici della dineina. Le mutazioni in questi geni può, pertanto, essere responsabile di grossi difetti o di sottili alterazioni ultrastrutturali, oltre che di una ultrastruttura apparentemente normale. È anche noto che le mutazioni nei geni che si accompagnano a grossi difetti ultrastrutturali si associano anche ad alterazioni marcate del movimento ciliare e a una randomizzazione dell'asimmetria destra/sinistra degli organi, mentre ciò non avviene quando sono interessati i geni le cui mutazioni si associano ad anomalie ultrastrutturali compatibili con la presenza di movimenti circolari delle ciglia.

Inoltre, la retinite pigmentosa X-linked recessiva, i deficit dell'udito di tipo neurosensoriale e la DCP sono state associate a mutazioni nel gene regolatore guanosina trifosfatasi (RPGR) della retinite pigmentosa. Infine, è stata descritta una famiglia con una nuova sindrome causata da mutazioni nel gene della sindrome oro-facio-digitale di tipo 1 (OFD1) e caratterizzata da ritardo mentale X-linked recessivo, macrocefalia e DCP.

Le attuali conoscenze delle basi genetiche della malattia non permette, tuttavia, per ora di raccomandare l'indagine genetica come parte dei test diagnostici iniziali, ma suggerisce di eseguirla come test di secondo livello quando la diagnosi di DCP è verosimile, ma non può essere posta dopo aver eseguito l'iter diagnostico già illustrato, oppure come conferma o precisazione diagnostica. Infatti, sebbene sia possibile, con l'avvento delle nuove tecniche di sequenziamento (Next Generation Sequencing), eseguire con maggiore rapidità la ricerca di mutazioni in tutti i geni patogenetici noti, questa, come si diceva, si dimostra in grado di confermare solo il 70% delle diagnosi poste correttamente con le altre procedure, percentuale che scenderebbe drasticamente utilizzando l'indagine genetica sulla base del solo sospetto. Inoltre, le valutazioni genetiche sono ancora costose, poco disponibili e gravate da criticità, quali la necessità di disporre di un'adeguata analisi bioinformatica per filtrare e classificare correttamente le numerose varianti identificate, la difficoltà di interpretazione di varianti con significato incerto, l'impossibilità per la tecnologia di sequenziamento di identificare le mutazioni introniche profonde.

Inoltre, le ampie delezioni e le duplicazioni possono essere identificate solo mediante l'impiego dell'ibridazione genomica comparativa su microarray (Array - Comparative Genomic Hybridization o Array-CGH).

L'identificazione delle mutazioni nei bambini affetti permetterà di individuare anche lo stato di portatore nei genitori ed in altri membri della famiglia offrendo loro un'opportunità per il consiglio genetico e potrà essere utilizzata come test prenatale nel caso di successive gravidanze.

Bibliografia essenziale

1. Horani A, et al. Advances in the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia: Clinical Implications. *Chest.* 2018 May 22. pii: S0012-3692(18)30754-2.
2. Bush A, et al. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:663-82.



3. Dehlink E, et al. *Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia. Expert Rev Respir Med.* 2016;19:1-13.
4. Lucas JS, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J.* 2017;49(1).
5. Shapiro AJ, et al., *American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:e24-e39.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Diverse condizioni cliniche possono associarsi a DCP, quali le cardiopatie congenite complesse, in particolare con disordini di lateralità (isomerismo atriale, trasposizione dei grossi vasi, ritorno venoso anomalo, doppia uscita del ventricolo destro, vena cava superiore bilaterale); la polisplenia; il rene policistico; il fegato policistico; l'atresia biliare; la retinite pigmentosa; l'atresia esofagea; l'idrocefalo.

Quando tali manifestazioni si accompagnino a sintomi tipici e/o ad una storia familiare significativa devono indurre a sospettare la DCP.

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Fino ad oggi non sono disponibili trattamenti specifici in grado di correggere la disfunzione ciliare che è alla base delle manifestazioni presenti nella DCP, per cui l'intervento terapeutico deve principalmente mirare alla rimozione delle secrezioni e al trattamento delle infezioni.

Inoltre, non esistendo studi randomizzati controllati sul trattamento dei bambini affetti da DCP, molti interventi, condivisi in Consensus di esperti internazionali, vengono estrapolati dalla terapia utilizzata nella Fibrosi Cistica, alla quale la DCP assomiglia per le conseguenze del ristagno di secrezioni mucose, sebbene non ne condivida la fisiopatologia. Tali terapie devono essere adattate alla condizione clinica del singolo paziente e rivalutate, tramite un approccio multidisciplinare, ad ogni controllo.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
<i>Detersione abbondante delle fosse nasali mediante irrigazioni con soluzioni saline (se necessario, con steroidi topici nasali)</i>	<i>Aumentare la quantità progressivamente fino a 125 mL-250 mL per narice per almeno 2 volte/dì</i>	<i>Terapia da intraprendere precocemente già dal momento della diagnosi (presenza abituale di ristagno delle secrezioni mucose nelle cavità nasali)</i>	<i>Concomitanza di epistassi, poliposi nasali, altre patologie delle alte vie respiratorie.</i>
<i>Agenti iperosmolari per via inalatoria (come soluzione ipertonica-) volti a fluidificare le secrezioni</i>	<i>5 mL più volte/dì (il dosaggio viene definito dal medico sulla base di valutazioni cliniche specifiche)</i>	<i>Presenza di ristagno delle secrezioni mucose nelle basse vie aeree difficoltà nella loro eliminazione</i>	<i>Concomitante broncostenosi, emottisi, intolleranza soggettiva...</i>
<i>β_2 - agonisti inalatori per ottimizzare la fisioterapia respiratoria (FR) su prescrizione medica</i>	<i>Dosaggio appropriato alla necessità del paziente</i>	<i>Terapia specifica da impiegare in pazienti selezionati</i>	<i>Concomitante tachicardia</i>



<p><i>FR più volte al giorno e di durata opportuna, allo scopo di rimuovere le secrezioni</i></p>	<p><i>La FR deve essere praticata dal paziente o dai suoi familiari addestrati all'uso di tecniche di disostruzione bronchiale. Progressivo raggiungimento di sedute di 15 min per 2 volte al die.</i></p>	<p><i>Diagnosi</i> <i>I programmi di fisioterapia respiratoria devono essere attuati con modalità e tempi commisurati all'età e alla compromissione respiratoria del paziente, personalizzate e basate sulla valutazione del paziente (età, grado di collaborazione, necessità di supporto/assistenza)</i></p>	<p><i>Eventuali presenza di controindicazioni che devono essere valutate caso per caso in base alla clinica del paziente</i></p>
<p><i>Terapia antibiotica finalizzata alla eradicazione della prima infezione o alla prevenzione e al trattamento delle riacutizzazioni infettive. La modalità di somministrazione preferibile è quella inalatoria</i></p> <p><i>Azitromicina</i></p>	<p><i>La scelta degli antibiotici si deve basare sulla coltura dell'espettorato. Il dosaggio del farmaco e la durata del trattamento dovranno essere appropriati alla severità dell'infezione.</i></p> <p><i>250 mg o 500 mg/di per os per 3 giorni alla settimana in base al peso corporeo (</≥40 kg).</i></p>	<p><i>L'inizio della terapia antibiotica si basa sulla presenza di una esacerbazione respiratoria. Nelle colonizzazioni da P.aeruginosa per il controllo delle esacerbazioni dovranno essere somministrati cicli di antibiotici specifici per via inalatoria.</i></p> <p><i>I macrolidi vengono somministrati per lunghi periodi per inibire la formazione dei biofilms batterici</i></p> <p><i>Terapia di mantenimento nei pazienti con frequenti esacerbazioni e nella prevenzione del danno polmonare irreversibile.</i></p>	<p><i>In base alla valutazione clinica del medico</i></p> <p><i>Ridotta necessità di trattamenti antibiotici aggiuntivi.</i></p>
<p><i>Ossigeno-terapia notturna e/o supporto con Ventilazione Non Invasiva (NIV) nei pazienti con malattia polmonare avanzata (con ipossiemia notturna ed ipercapnia)</i></p>	<p><i>In relazione ai dati di saturimetria notturna, emogasanalitici, polisonnografia</i></p>	<p><i>La somministrazione di O₂ a basso flusso trova indicazione nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica</i></p>	<p><i>In relazione a valutazione emogasanalitica, registrazione saturimetria notturna o polisonnografia</i></p>
<p><i>Vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococco</i></p>	<p><i>La prima annualmente. La seconda in età pediatrica e adulta.</i></p>		<p><i>Nessuno</i></p>



<i>Supporto nutrizionale, poiché il fabbisogno energetico è maggiore a causa delle infezioni polmonari</i>	<i>Secondo la necessità. La dieta dei pazienti deve essere ipercalorica e deve garantire un sufficiente apporto proteico.</i>	<i>Secondo la necessità</i>	
<i>Educazione terapeutica / counselling volta ad un corretto stile di vita (attività fisica continuativa, evitando gli ambienti insalubri o affollati) Allenamento</i>	<i>Il personale specializzato definirà le necessità del singolo paziente e il supporto necessario</i>	<i>In base a quanto stabilito dal personale specializzato a supporto del paziente</i>	

Bibliografia essenziale

- 1. Barbato A, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J. 2009;34:1264-76.*
- 2. Shapiro AJ, et al; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol. 2016;51:115-32.*
- 3. Polineni D, et al. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. Paediatr Respir Rev. 2016;18:39-45.*
- 4. Lucas JS, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. Expert Rev Respir Med. 2017;11:779-90.*
- 5. Kobbarnagel HE, et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2020;8:493-505.*

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento	Indicazioni
<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS)</i>	<i>Migliorare il drenaggio dei seni paranasali, ampliando gli osti e ripristinandone la fisiologica aerazione</i>
<i>Lobectomia polmonare</i>	<i>Quando sia compromessa in modo irreparabile la funzionalità della zona colpita che è causa della ulteriore disseminazione dell'infezione.</i>
<i>Trapianto polmonare</i>	<i>Presenza di gravissima insufficienza respiratoria cronica che non risponde più alla terapia medica.</i>
<i>Correzione di cardiopatia congenita</i>	<i>A giudizio del cardiocirurgo</i>

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

L'opzione chirurgica toracica, sia per la lobectomia, sia, soprattutto, per il trapianto polmonare, deve essere valutata con molta attenzione, in quanto la prima è di controversa utilità per l'interessamento infettivo diffuso a tutte le vie aeree e la seconda espone, per la terapia antirigetto, ad infezioni da opportunisti.

Bibliografia essenziale

- 1. Lucas JS, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. Expert Rev Respir Med. 2017;11:779-90.*
- 2. Lucas JS, et al. Primary Ciliary Dyskinesia (Chapter 12) . In: Cordier J-F editor. Orphan Lung Diseases. European Respiratory Society Monograph 2011. 54, p. 201-17.*



3. Polineni D, et al. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev.* 2016;18:39-45.

4. Hayes D Jr, et al. Outcomes of lung transplantation for primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1377-8.

PIANO RIABILITATIVO

Tipo intervento	Indicazioni
<i>FR più volte al giorno e di durata opportuna, allo scopo di rimuovere le secrezioni</i>	<i>Prevenzione delle infezioni respiratorie</i>
<i>Ossigeno-terapia notturna Trattamento ventilatorio della eventuale ipossiemia e ipercapnia</i>	<i>Nei pazienti con malattia polmonare avanzata con ipossiemia notturna ed ipercapnia</i>

5. Aspetti assistenziali

5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

Per transizione si intende un processo di graduale responsabilizzazione dei giovani pazienti con l'acquisizione delle abilità e competenze necessarie per gestire la propria condizione medica in preparazione del passaggio ai servizi per adulti. In tutte le condizioni croniche una buona transizione dai servizi pediatrici a quelli dell'adulto è necessaria per ottimizzare i risultati a lungo termine. Ciò è particolarmente importante in una condizione rara come la DCP, per la quale i servizi specialistici per adulti sono limitati.

Nelle more della definizione di accordi specifici interaziendali per la gestione della transizione, le figure che seguono il percorso garantiscono la presa in carico del malato nel tempo.

Bibliografia essenziale

1. Lucas JS, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11:779-90.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

La malattia respiratoria nella DCP è irreversibile e altamente invalidante essendo caratterizzata da infezioni recidivanti a carico delle alte e basse vie respiratorie con coinvolgimento del parenchima polmonare e sviluppo di esiti, con progressivo deterioramento della funzione respiratoria fino alla insufficienza respiratoria cronica.

Tra gli esiti segnaliamo in particolare lo sviluppo abituale e progressivo di bronchiectasie (a partire dal lobo medio e dai lobi inferiori) insieme ad aree di fibrosi. Poiché le bronchiectasie sono dilatazioni permanenti a carico delle pareti bronchiali, che hanno perso la loro capacità di sostegno, queste ospitano, come dimostra la TC del torace, abbondanti secrezioni mucose (soprattutto in corrispondenza delle dilatazioni bronchiali più declivi) entro cui si moltiplicano i germi.

Le infezioni, insieme alla perdita di elasticità delle pareti bronchiali, fanno sì che si abbiano ripercussioni sulla funzione respiratoria di tipo ostruttivo con sviluppo di air-trapping / enfisema (visibili alla TC del torace ed evidenziati dall'incremento significativo del Volume Residuo e dell'Indice di Motley all'esame pletismografico) con progressivo decadimento funzionale e conseguente ridotta tolleranza allo sforzo, che si traduce nello sviluppo di una incapacità a sostenere carichi di lavoro anche modesti.



In certi casi la presenza di fibrosi può, invece, essere responsabile di una compromissione della funzione respiratoria di tipo restrittivo che tende ad associarsi all'impegno ostruttivo determinando quadri di compromissione mista (restrittivo ed ostruttivo).

Particolare importanza nel determinare il peggioramento della funzione respiratoria e quindi nell'influenzare il decorso e la prognosi della malattia assume l'infezione soprattutto se sostenuta da *Pseudomonas aeruginosa* (specialmente il tipo mucoide) che dando luogo a colonizzazioni croniche è determinante per il progressivo deterioramento della funzione respiratoria con ridotta tolleranza allo sforzo, per la diffusione delle bronchiectasie e per il peggioramento dello stato nutrizionale. Rilevanti sono, inoltre, le infezioni da *Staphylococcus aureus* e da *Haemophilus influenzae* (il più frequentemente isolato), ma possono essere trovati anche *Stenotrophomonas maltophilia* e germi emergenti come i micobatteri atipici, probabilmente per la presenza di condizioni favorevoli al loro sviluppo.

A livello del distretto aereo superiore si ha un interessamento infiammatorio cronico rino-sinusale con sviluppo di pansinusite cronica (dimostrabile con la TC), poliposi e infezioni a carico dell'orecchio spesso responsabili di ipoacusia / sordità.

Esame/procedura	Indicazioni
<i>Spirometria globale</i>	<i>La valutazione della curva flusso volume e lo studio dei volumi polmonari statici rappresentano le metodiche più accurate e riproducibili per il monitoraggio della funzione respiratoria</i>
<i>Registrazione saturazione transcutanea di O₂ nel sonno e/o Polisomnografia</i>	<i>Soprattutto nei pazienti con malattia polmonare avanzata o nel corso di esacerbazioni infettive, possono aversi disturbi del sonno con risvegli notturni ripetuti, ipossiemia, ipercapnia e ripercussioni sulla qualità della vita</i>
<i>Valutazione fisioterapica</i>	<i>Monitoraggio del corretto impiego degli ausili strumentali e verifica ed adeguamento della fisioterapia respiratoria alle condizioni cliniche del paziente</i>
<i>Esame colturale dell'espettorato o in alternativa (nel bambino piccolo) dell'aspirato ipofaringeo</i>	<i>Monitoraggio delle infezioni batteriche</i>
<i>Esame ECG ed Ecocardiografico</i>	<i>Quando è associata cardiopatia congenita o nei casi di grave compromissione respiratoria per possibile sviluppo di cuore polmonare da sovraccarico polmonare destro</i>
<i>Visita ORL con rinoscopia a fibre ottiche, esame audiometrico ed impedenzometrico</i>	<i>Monitoraggio periodico dell'interessamento rino-sinusale e uditivo</i>
<i>Valutazione dello stato nutrizionale e calcolo del Body Mass Index (BMI)</i>	<i>Garantire una dieta ipercalorica a causa delle infezioni polmonari e soprattutto un sufficiente apporto proteico particolarmente nel corso delle esacerbazioni</i>
<i>Esami radiologici (Radiografie del torace, TC del torace o dei seni paranasali, RM dell'encefalo, ecc...)</i>	<i>Devono essere eseguiti (soprattutto le TC) solo quando si ritenga che possano fornire informazioni tali da modificare il trattamento</i>

Bibliografia essenziale

- 1. Lucas JS, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. Expert Rev Respir Med. 2017;11:779-90.*
- 2. Barbato A, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J. 2009;34:1264-76.*



3. Shah A, et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J.* 2016;48:441-50.

4. Pifferi M, et al. Evaluation of pulmonary disease using static lung volumes in primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2012;67:993-9.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE*

Visita specialistica	Indicazioni
<i>Pediatra</i>	<i>Valutazione complessiva dell'accrescimento staturponderale e delle condizioni cliniche in età pediatrica</i>
<i>Pneumologo</i>	<i>Monitoraggio dei parametri respiratori a riposo e sottosforzo</i>
<i>Fisioterapista respiratorio</i>	<i>Adeguamento della fisioterapia respiratoria alle condizioni cliniche del paziente a riposo e sotto sforzo</i>
<i>Otorinolaringoiatra</i>	<i>Monitoraggio periodico dell'interessamento rinosinusale e uditivo</i>
<i>Nutrizionista</i>	<i>Garantire un sufficiente apporto proteico soprattutto nel corso delle esacerbazioni infettive</i>
<i>Cardiologo</i>	<i>Quando è associata cardiopatia congenita o nei casi di grave compromissione respiratoria per possibile sviluppo di cuore polmonare da sovraccarico polmonare destro</i>
<i>Radiologo</i>	<i>Stabilire l'appropriatezza dell'indagine radiologica. Successivamente valutare l'evoluzione degli aspetti radiologici in rapporto all'andamento clinico</i>
<i>Andrologo/Ginecologo</i>	<i>Valutazione dall'epoca puberale</i>

*Tale elenco è tratto da quanto previsto per l'ERN Lung PCD <https://ern-lung.eu/>

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Durata della gravidanza che ha portato alla nascita del paziente; peso neonatale; presenza o meno di distress respiratorio neonatale e distanza della sua comparsa dal momento del parto; necessità o meno di ricovero in Terapia Intensiva Neonatale; tosse catarrale quotidiana con eventuale espettorazione di muco e suo aspetto; difetti della lateralità; cardiopatia congenita; rinite cronica; otiti ricorrenti e/o ipoacusia; bronchiti e/o broncopolmoniti; bronchiectasie dimostrate con TC e loro localizzazione; eventuali bronchiolectasie; sinusite alla TC del massiccio facciale ed eventuale ipoplasia o agenesia di alcuni seni; anosmia o ipoosmia; idrocefalo; retinite pigmentosa; rene policistico; colonizzazioni batteriche croniche (soprattutto da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>); nel maschio adulto, sterilità; deficit della funzione respiratoria; difficoltà respiratoria con l'esercizio fisico. Consanguineità dei genitori e presenza di altri casi con tale malattia in ascendenti e collaterali.
Dati legati al singolo controllo clinico
Presenza o meno di esacerbazioni infettive di tipo respiratorio; incremento o meno della tosse e/o dell'espettorazione di muco; cambiamento del colore e della viscosità delle secrezioni; cefalea; febbre e, soprattutto, febbricola; astenia;



perdita di appetito; perdita di peso; difficoltà respiratoria in condizioni basali e con l'esercizio fisico ed entità dello sforzo che determina i sintomi; soprattutto nel bambino e adolescente, otalgia e otite con eventuale ipoacusia.

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Soglie minime per soddisfare e mantenere competenza, esperienza ed expertise*

	Numero richiesto
Numero minimo di pazienti affetti da DCP (visitati, trattati o seguiti per anno)	30
Numero di nuovi pazienti per anno (= identificati come affetti da DCP)	5
Numero di Procedure per anno	
nNO:	70
Brushing nasale o bronchiale:	70
HVMA e TEM:	70

Numero minimo per anno di pazienti con DCP, che hanno accesso agli specialisti della Struttura*

Specialisti della Struttura	Numero richiesto
Pneumologo	20
Radiologo	20
Fisioterapista	20
Pediatra	20
Nutrizionista	20

*Tali criteri minimi sono stabiliti dall'ERN Lung PCD <https://ern-lung.eu/>

Come indicatore aggiuntivo si deve considerare il numero di pubblicazioni in riviste internazionali con impact factor relative a DCP/ Sindrome di Kartagener negli ultimi 5 anni.

Come Misure di Outcome Clinico deve essere adottata:

1. la valutazione del Body Mass Index (BMI)
2. la misurazione della Funzione Polmonare
3. l'analisi Microbiologica delle secrezioni respiratorie (almeno 2-4 volte all'anno)
4. somministrazione di questionario per la valutazione della Qualità della Vita



7. Ulteriori informazioni

CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

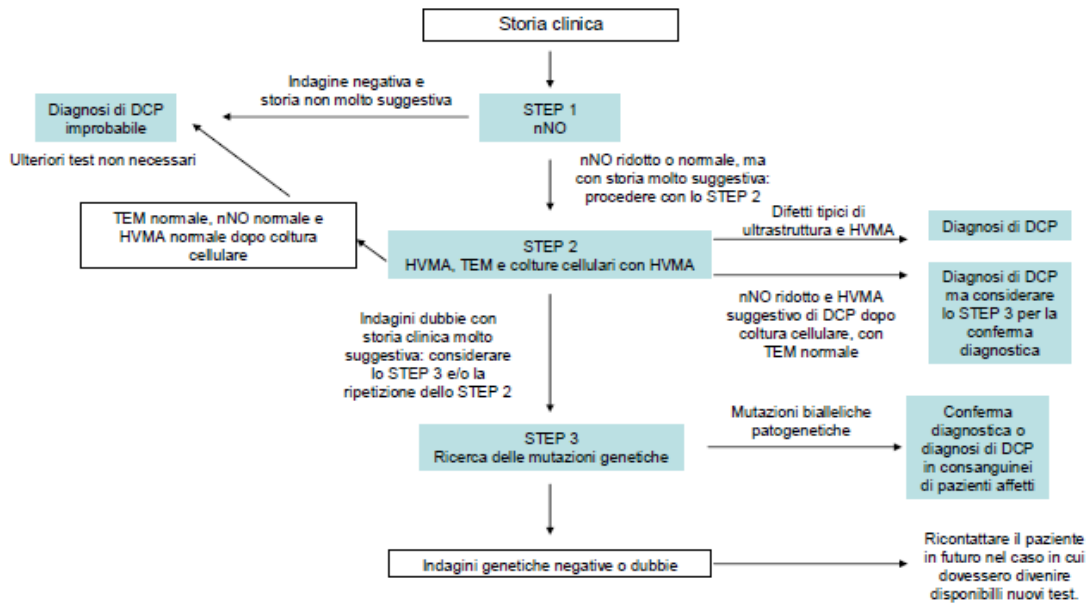
Centro regionale di riferimento per la diagnosi e la terapia della Discinesia ciliare primaria / Sindrome di Kartagener ,
AOU Pisana, Clinica pediatrica I, Sezione di Pneumologia ed Allergologia.
<http://www.dcp-pisa.it/>

Le patologie oggetto del presente PDTA rientrano nella rete coordinata dal
CCMR MALATTIE RESPIRATORIE, AOU Senese – Malattie respiratorie e trapianto polmonare (DD n. 15302 del
28/07/2022).
<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/247/>



8. Algoritmo

Algoritmo diagnostico



Da Lucas JS, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1) Modificato.



Algoritmo Terapeutico

TRATTAMENTO RACCOMANDATO	ROUTINARIAMENTE	CASO PER CASO
Clearance delle vie aeree Irrigazioni nasali con soluzione salina Fisioterapia respiratoria (FR) (per es. Pep-Mask e ACBT) Esercizio fisico	X X X	
Antibiotici <ul style="list-style-type: none"> • Trattamento delle esacerbazioni • Trattamento soppressivo o ciclico per via inalatoria • Trattamento ciclico con macrolidi 	X	X X
Agenti iperosmolarali <ul style="list-style-type: none"> • Soluzione salina ipertonica 		X
Broncodilatatori <ul style="list-style-type: none"> • β-agonisti short acting: prima della FR in altri casi • β-agonisti long acting: con steroidi inalatori 		X X X
Corticosteroidi <ul style="list-style-type: none"> • Per via inalatoria • Per via sistemica 		X X
Vaccinazione <ul style="list-style-type: none"> • Anti-influenzale • Anti-pneumococcica 	X X	