

Discinesia ciliare primitiva: aspetti clinici e genetici

Primary ciliary dyskinesia: clinical and genetic aspects

E. D'Auria,¹ S. Palazzo,¹ S. Argirò,¹ S. El Oksha,¹ E. Riva¹

Key words: *primary ciliary dyskinesia, children, genetically features*

Riassunto

La discinesia ciliare primitiva (PCD) è una malattia rara, geneticamente eterogenea, caratterizzata da disfunzione ciliare con ridotta clearance muco ciliare. Essa determina una serie di manifestazioni cliniche tra cui bronchite cronica che esita in bronchiectasie, rinosinusite cronica, otite media cronica, situs viscerum inversus nel 40-50% dei casi e infertilità maschile.

La triade situs viscerum inversus, bronchiectasie e sinusite è conosciuta come sindrome di Kartagener.

Le conoscenze sui disturbi primitivi della motilità ciliare sono ancora limitate, sia in ambito genetico che diagnostico-terapeutico. Questo fa sì che ancora oggi la diagnosi sia spesso tardiva e che le strategie terapeutiche per la PCD siano quasi totalmente estrapolate dai protocolli della fibrosi cistica.

Questa *review* propone una sintesi delle attuali evidenze cliniche e diagnostiche con l'obiettivo di implementare la conoscenza di questa patologia rara al fine di avviare precocemente il corretto iter diagnostico e terapeutico.

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare, genetically heterogeneous disease, characterized by ciliary dysfunction and impaired mucociliary clearance, resulting in a range of clinical manifestations such as chronic bronchitis, bronchiectasis, chronic rhino-sinusitis, chronic otitis media, situs viscerum inversus in almost 40-50% of cases and male infertility. The triad situs viscerum inversus,

bronchiectasis and sinusitis is known as Kartagener syndrome. Up to now little is known about genetic, diagnostic and therapeutic aspects of primary motile ciliary diseases in children: for this reason, diagnosis is generally delayed and almost all treatments for PCD are not based on randomized studies but extrapolated from cystic fibrosis guidelines.

The aim of this review is to propose to pediatricians a summary of current clinical and diagnostic evidence to obtain better knowledge of this condition. The earlier diagnosis and the right treatment are both crucial to improve the prognosis of PCD.

Epidemiologia

La prevalenza della PCD è molto difficile da stimare accuratamente. Studi condotti in passato in Nord Europa con differenti metodiche hanno stimato prevalenze diverse. Ad esempio, nel 1947 uno studio norvegese¹ stimò una prevalenza di PCD di 1 caso su 40000 individui considerando la prevalenza di situs inversus e bronchiectasie. Uno studio condotto in Svezia² dal 1976 al 1990 invece, stimò una prevalenza di 1 caso su 10000 individui. Tuttavia, considerando l'ampio range di severità clinica della malattia ed il fatto che molti casi ad espressività lieve rimangono verosimilmente non diagnosticati, secondo la recente consensus della European Respiratory Society³ la stima più attendibile di prevalenza è quella data da uno studio giapponese del 1972 di 1:4100.⁴

L'incidenza stimata considerando il situs inversus e le bronchiectasie è di circa 1 caso su 16000 nati.⁵

L'età media alla diagnosi è di 4,4 anni (6 anni per i bambini senza situs inversus).

Fisiopatologia

Struttura e funzione delle ciglia motili

Le ciglia (come i flagelli) sono organelli evolutivamente molto antichi la cui struttura e funzione sono stati rigidamente conservati

¹ Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo-Università degli Studi di Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

dott.ssa D'Auria

Clinica Pediatrica - AO San Paolo

via di Rudini 8, 20142 Milano

e-mail: d'auria.e@email.it

nello spettro filogenetico. Da sempre riconosciute per il loro ruolo nella motilità delle cellule e nel trasporto dei fluidi sulle superfici mucose, recentemente alle ciglia è stata attribuita anche una funzione sensitiva che modula elementi di sviluppo e funzione cellulare. Sia le ciglia motili che quelle sensitive sono costituite da una serie di microtubuli altamente organizzati e da elementi accessori.

La figura 1 illustra la struttura ciliare. I microtubuli sono formati da monomeri α e β di tubulina configurati in pattern di protofilamenti a elica. I microtubuli periferici nella canonica disposizione 9+2 delle ciglia motili sono ancorati dai bracci di dineina che contengono adenosin-trifosfatasi e funzionano da motori molecolari per effettuare lo scivolamento delle coppie di microtubuli periferici una sull'altra. I bracci di dineina (braccio esterno della dineina, outer dynein arm ODA) e il braccio interno (inner dynein arm IDA) sono grossi complessi proteici, ciascuno composto da numerose catene leggere, pesanti e intermedie.

Le coppie di microtubuli sono formate dal microtubulo A, la cui sezione è composta da 13 protofilamenti, di cui 3 in condivisione

con il microtubulo B. In presenza di adenosina trifosfato le coppie di microtubuli scivolano una sull'altra. Le strutture accessorie (nexina, razza radiale e membrana) forniscono forze trasversali che trasformano lo scivolamento nel tipico movimento ad onda delle ciglia.

Basi genetiche

La PCD è una malattia geneticamente eterogenea ad ereditarietà prevalentemente autosomica recessiva.

La struttura ciliare, conservatasi durante l'evoluzione, è complessa e formata da multiple proteine; per tale motivo non sorprende che PCD sia una malattia geneticamente varia che pone molte sfide alla definizione delle sue cause genetiche.

Gli studi di linkage convenzionali basati sull'ampia analisi del genoma delle famiglie non hanno permesso di identificare i geni che causano la PCD poiché la combinazione di dati da famiglie multiple è poco efficace in una malattia così varia. Molte altre metodiche da sole, o in combinazione, sono state applicate con successo, come il

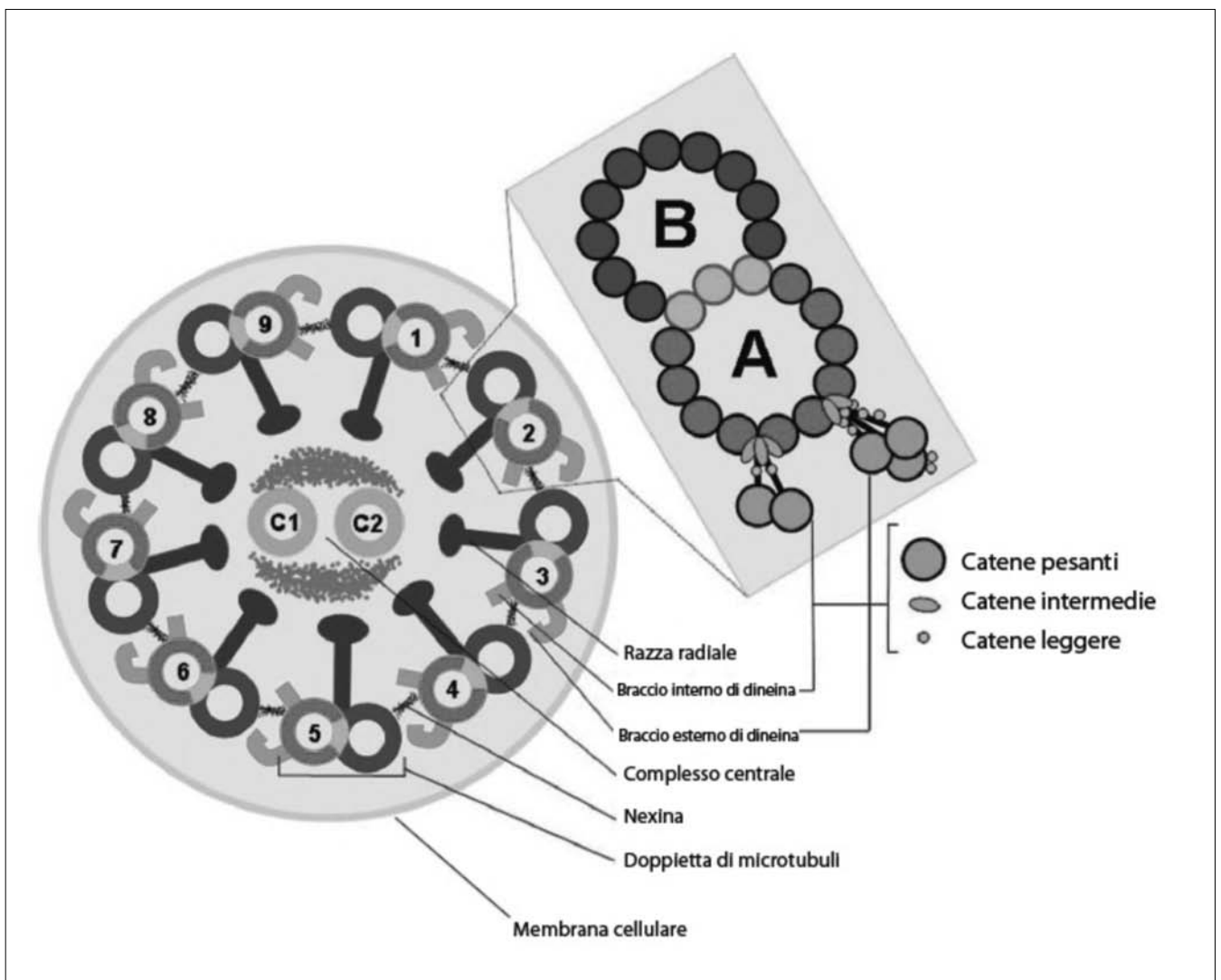


Figura 1.

test funzionale di geni candidati, il mappaggio delle omozigosi seguito dall'analisi dei geni candidati e le indagini comparative che includono la genomica, la trascrittomica e la proteomica.

Il test dei geni candidati ha permesso di identificare il primo gene responsabile di PCD, DNAI1: questo test sfrutta il fatto che l'assonema è molto conservato dal punto di vista evolutivo e quindi gli orologi umani di geni che notoriamente causano difetti ciliari ultrastrutturali e funzionali in altre specie sono candidati per PCD. Per l'identificazione di DNAI1 per esempio è stato sfruttata *Chlamydomonas*, un'alga unicellulare, biflagellata, il cui genoma, con le relative mutazioni e alterazioni della motilità, sono stati molto studiati.

Un recentissimo studio nord Europeo ha identificato un gruppo di 208 geni che, a partire da modelli umani e non più animali, sono verosimilmente coinvolti nella biologia delle ciglia. Questi si sommano ai 164 geni già noti per essere geni ciliari.⁶

La maggior parte dei geni finora identificati per le varianti di PCD a trasmissione autosomica recessiva codificano per il braccio esterno di dineina e sono dineina assonemale catena intermedia 1 (DNAI1), dineina assonemale catena intermedia 2 (DNAI2), catena pesante 5 (DNAH5), catena pesante 11 (DNAH11) e dominio contenente tioredoxina 3 (TXNDC3).

Solo un gene (chiamato KTU, sul cromosoma 14) è richiesto per il pre-assemblamento citoplasmatico della dineina assonemale.

Mutazioni in altri due geni, RSPH9 e RSPH4A (codificanti per la razza radiale), sono state descritte in soggetti affetti da PCD con assenza della coppia centrale di microtubuli.

In una minoranza di pazienti sono stati descritti altri pattern di ereditarietà; la retinite pigmentosa X-linked recessiva e deficit uditivi di tipo sensoriale sono stati associati a mutazioni del gene regolatore della guanosina trifosfatasi della retinite pigmentosa (RPGR) essenziale per il mantenimento dei fotorecettori.

Molti altri geni candidati sono stati testati senza riscontro di mutazioni in pazienti affetti da PCD. Essi includono DNALI1 (dinein assonemal light intermediate polypeptide chain [HP28]), DNAH3, (dineina assonemale catena pesante 3), DNAH7 e DPCD (deleted in PCD), che verosimilmente codificano per componenti del braccio interno; alcuni di questi geni possono essere ancora candidati per PCD poiché testati in coorti di pazienti troppo piccole o in studi in cui i pazienti non erano stati selezionati in base all'aspetto ultrastrutturale della ciglia.⁵

Vediamo ora le caratteristiche dei principali geni attualmente noti come responsabili della patologia.

Dineina assonemale catena intermedia 1

Dineina assonemale catena intermedia 1 (DNAI1) è stato il primo gene responsabile di PCD ad essere identificato, mediante un approccio basato sui geni candidati. Un mutante di *Chlamydomonas* presentava una mutazione del gene IC78 (gene della catena intermedia 78) determinate un difetto del braccio esterno di dineina del flagello. L'ortologo umano di IC78 (DNAI1) fu clonato e testato in 6 pazienti, non parenti, affetti da PCD con difetti del braccio esterno di dineina e in un paziente vennero trovate muta-

zioni bialleliche di questo gene. Attualmente dalla letteratura si evince una prevalenza di mutazioni del gene DNAI1 nel 10% circa dei pazienti affetti da PCD, che aumenta al 14% considerando solo i pazienti affetti da difetti del braccio esterno di dineina.

Dineina assonemale catena pesante 5

Il gene dineina assonemale catena pesante 5 (DNAH5) fu identificato mediante il mappaggio degli omozigoti. Questo approccio necessita l'analisi di un'ampia famiglia affetta e parte dal presupposto che il disordine recessivo sia causato da una mutazione ereditata in omozigosi da un antenato comune. Lo studio di una famiglia consentì di localizzare nell'intervallo condiviso un locus sul cromosoma 5, che includeva DNAH5. DNAH5 era un gene candidato perché il suo ortologo in *Chlamydomonas* determinava un'immotilità del flagello con difetti del braccio esterno di dineina. La prevalenza delle mutazioni di questo gene è di circa il 28% dei pazienti affetti da PCD.

Dineina assonemale catena intermedia 2

La Dineina assonemale catena intermedia 2 (DNAI2) è una catena intermedia di dineina del braccio esterno clonata e caratterizzata mediante l'approccio dei geni candidati. Gli studi iniziali non dimostrarono mutazioni causanti la patologia mentre recentemente, mediante la mappatura degli omozigoti sono state segnalate mutazioni in diverse famiglie. La frequenza di queste mutazioni è di circa il 2% di tutte le famiglie affette di PCD e del 4% di quelle con difetti del braccio esterno.

Quadri clinici

L'epitelio ciliato si trova nelle vie aeree del nasofaringe, dell'orecchio medio, dei seni paranasali e delle vie aeree inferiori, dalla trachea ai bronchioli terminali. Ogni cellula ciliata ha circa 200 ciglia orientate nello stesso senso il cui movimento coordinato muove il fluido periciliare e il muco sovrastante rimuovendo le secrezioni dalle vie aeree inferiori.

Il movimento mucociliare è il primo meccanismo di difesa delle vie aeree: ogni alterazione funzionale, primaria o acquisita, può condurre a sintomi seno-polmonari cronici.

La maggior parte dei pazienti affetti da PCD presenta già in epoca neonatale **distress respiratorio**. I soggetti affetti possono presentare **ritinite persistente** e **tosse cronica** fin dalla prima infanzia. La tosse cronica, tipicamente umida e produttiva è descritta nella quasi totalità dei pazienti (80-100%). La PCD entra quindi in diagnosi differenziale con altre cause di malattia polmonare suppurativa cronica come la fibrosi cistica e i deficit immunologici. Il bambino può inoltre presentare inappetenza e scarso accrescimento.⁷

Una caratteristica classica della PCD che può essere riscontrata già alla nascita consiste nella presenza dei cosiddetti "difetti di lateralità sinistro-destra" (non solo situs inversus totalis ma ad esempio anche altri disordini di lateralità come isomerismi atriali, trasposizione dei grossi vasi, ritorno venoso anomalo). La prevalenza del situs inversus totalis è di circa il 40% nella popolazione affetta. In assenza del-

la funzione ciliare delle ciglia nodali nel periodo embrionale l'orientamento toraco-addominale è random e non programmato geneticamente. La triade situs viscerum inversus, bronchiectasie e sinusite è conosciuta come sindrome di Kartagener⁸.

Le **vie aeree superiori** sono spesso coinvolte. La rinosinusite (100%) e l'otite media (98%) sono le manifestazioni cardine della malattia associate alla maggior morbilità nei primi anni di vita. Alcuni pazienti presentano poliposi nasale.

La compromissione del movimento mucociliare determina episodi ricorrenti di **bronchiti e polmoniti**. I germi più frequentemente riscontrati all'esame colturale dell'espettorato di questi pazienti sono *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*. Con la progressione della malattia si sviluppano **bronchiectasie**, più spesso nei lobi medio e inferiore e sindrome ostruttiva. Tale coinvolgimento polmonare determina l'inclusione della PCD tra le patologie suppurative polmonari croniche, insieme alla fibrosi cistica e alle bronchiectasie in pazienti non affetti da fibrosi cistica.⁹

Il danno polmonare irreversibile, in rari casi responsabile di insufficienza respiratoria terminale, è verosimilmente determinato dalle ricorrenti o croniche infezioni, peggiorate dalla mancata funzionalità ciliare. Un recente studio pubblicato da un gruppo danese¹⁰ dimostra come la PCD sia un'importante causa di declino della funzionalità polmonare anche durante l'infanzia (un terzo dei bambini in età prescolare inclusi nella studio aveva un FEV1 inferiore all'80% del predetto). Né l'età né il livello di funzionalità respiratoria al momento della diagnosi sembrerebbero essere fattori prognostici predittivi dell'andamento della funzionalità respiratoria che in questa categoria di pazienti può peggiorare, stabilizzarsi o anche migliorare con il tempo a dimostrazione della ulteriore necessità di monitorare strettamente i pazienti affetti da PCD.

I maschi affetti da PCD sono tipicamente **sterili** a causa della ridotta motilità degli spermatozoi.

La fertilità delle donne affette è variabile.

Sono inoltre state descritte altre manifestazioni cliniche più rare e meno conosciute come l'**idrocefalo** (forse dovuto all'alterato flusso di liquido cerebrospinale per disfunzione delle cellule ciliate endodiali). La **retinite pigmentosa** è stata recentemente correlata ad alcune forme di PCD; sono state inoltre descritte bronchiectasie in pazienti affetti da **rene policistico**. Tali dati suggeriscono una sovrapposizione fenotipica tra patologie delle cellule ciliate sensitive e motorie.

Sintomo clinico	Numero (%) di casi (n=55)
Distress respiratorio neonatale	37 (67)
Difetto di lateralità	38 (69)
Tosse ricorrente	46 (84)
Tosse catarrale	24 (44)
Rinorrea dall'epoca neonatale	42 (76)
Wheezing	16 (29)
Sinusite	6 (11)
Otite media sierosa	28 (51)
Deficit uditivo	14 (25)
Diagnosi posta in un familiare	6 (11)

Esistono quindi una serie di diagnosi che, nel caso vengano formulate, richiedono di escludere la presenza di PCD, in particolare se esiste una storia familiare o se il paziente ha altre caratteristiche cliniche di PCD. Esse sono: la presenza di cardiopatie congenite complesse, soprattutto se con disordini di lateralità (per esempio l'isomerismo atriale, la trasposizione dei grossi vasi o il ritorno venoso anomalo); l'asplenia o la polisplenia; il rene policistico; l'idrocefalo; l'atresia biliare; la malattia esofagea severa (atresia esofagea e reflusso severo); la degenerazione retinica, inclusa la retinite pigmentosa, e la sindrome oro-faciale-digitale di tipo 1.

La tabella 1 illustra i sintomi clinici che, in uno studio retrospettivo inglese, hanno condotto alla diagnosi di PCD 55 pazienti in età pediatrica (la maggior parte dei pazienti mostrava più sintomi a carico sia delle vie aeree superiori che inferiori).¹¹

Diagnosi

La "European Respiratory Society task force"³ raccomanda di formulare il sospetto clinico di PCD nei seguenti casi:

- bambini che presentano, a qualsiasi età, situs viscerum inversus totalis, o una qualsiasi sindrome eterotassica (raccomandazione forte)
- riscontro di ventricolomegalia cerebrale a qualsiasi età, in assenza di un'altra causa e, in particolare se presenti altri aspetti suggestivi per questa patologia (forza della raccomandazione: debole)
- familiari dei probandi (raccomandazione forte)
- neonati con distress respiratorio altrimenti non spiegato, in particolare se presenti altri aspetti suggestivi per PCD (raccomandazione forte)
- bambini con tosse produttiva cronica, bronchiectasie di eziologia sconosciuta o malattia severa delle vie aeree superiori (dopo aver escluso altre cause più comuni) in particolare se presentano altri aspetti suggestivi per PCD (raccomandazione forte)
- astenospermia
- donne con gravidanze ectopiche ricorrenti in particolare se presentano altri aspetti suggestivi per PCD (raccomandazione debole)

La diagnosi di discinesia ciliare primitiva dovrebbe essere basata sulla presenza di un fenotipo clinico tipico e su test diagnostici appropriati. Data la rarità della patologia e la difficoltà dell'analisi e dell'interpretazione dei test, la diagnosi andrebbe confermata in un centro specialistico.

Le tecniche diagnostiche raccomandate dalla consensus europea sono la microscopia elettronica e l'analisi della motilità ciliare di campioni di epitelio nasale per determinare l'ultrastruttura e la funzione delle ciglia. Tuttavia, l'accuratezza diagnostica di queste tecniche necessita di essere ulteriormente implementata. Nuove metodiche, come l'analisi di cellule di epitelio ciliato messe in coltura sembrano migliorare le possibilità diagnostiche se combinate con la microscopia elettronica e l'analisi del battito ciliare.^{12,13}

Esistono inoltre test di screening come la misurazione dell'ossido nitrico nasale, il test alla saccarina e i test di clearance mucociliare di radioaerosol che possono essere effettuati preventivamente all'analisi delle ciglia per selezionare i pazienti da inviare all'analisi funzionale e strutturale delle cellule.

Misurazione dell'ossido nitrico (NO) nasale

Alcuni autori hanno riportato che i livelli di NO esalato, in particolare di NO nasale, sono molto bassi nella PCD. Valori elevati o normali di NO nasale possono quindi aiutare a escludere la PCD, soprattutto nei pazienti con una storia non classica; tuttavia occorre ricordare che alcuni pazienti con PCD possono avere normali livelli di NO e che bassi valori di NO nasale possono essere riscontrati anche in altre condizioni cliniche quali la fibrosi cistica, la panbronchiolite, l'ostruzione nasale o la poliposi nasale. Il soggetto andrà quindi indirizzato ad ulteriori test per la conferma diagnostica.

Test alla saccarina

Il test alla saccarina permette una iniziale valutazione della funzione mucociliare ed è l'unico test di screening attualmente disponibile al di fuori di centri di Pneumologia. Esso consiste nel porre a livello del turbinato inferiore una microcompressa di saccarina e viene registrato il tempo necessario al soggetto per avvertirne il sapore. Questo test è di difficile esecuzione e poco attendibile nei bambini al di sotto dei 12 anni e sono possibili falsi negativi.

Test di clearance mucociliare di radioaerosol

Lo studio della clearance mucociliare nasale e polmonare mediante tracciante radioattivo può essere utilizzato come test di screening per la sua elevata sensibilità ma ha una bassa specificità.

Analisi della funzione e della struttura ciliare

La diagnosi di PCD richiede l'analisi delle cellule dell'epitelio ciliato per studiarne sia la struttura che la funzione.

I campioni di epitelio ciliato si possono facilmente ottenere mediante brushing nasale o, meno frequentemente, mediante broncoscopia. Il **brushing nasale** richiede pochi secondi e, raramente i bambini in età prescolare richiedono sedazione o anestesia. E' importante che il paziente non presenti né abbia presentato infezioni acute delle vie aeree superiori nelle 4-6 settimane precedenti. Ciò minimizza il rischio di ottenere campioni di ciglia scarsi o con discinesia secondaria.

La European Respiratory Task force raccomanda, per la diagnosi di PCD l'utilizzo combinato di due metodiche: l'analisi del pattern e della frequenza del battito ciliare mediante registrazioni video e l'analisi al microscopio elettronico.

La funzione ciliare si studia mediante l'analisi della pattern del battito ciliare e la sua frequenza: la videoregistrazione del battito ciliare di epitelio ciliato conservato a 37°C mostra nei pazienti affetti da PCD ciglia discinetiche; pattern di battito caratteristici sono stati associati a difetti ultrastrutturali specifici. Lo studio del pattern del battito consente di identificare i pazienti addetti da PCD con frequenza del battito normale, come ad esempio i portatori di difetti del microtubulo centrale.

La microscopia elettronica va sempre eseguita nel sospetto di PCD. Essa presenta tuttavia dei limiti, soprattutto nell'identificazione dei difetti del braccio interno di dineina che è meno elettrondenso e meno frequente lungo l'assonema ciliare. E' inoltre difficile ottenere campioni senza significativi danni secondari. Infine, anche se alcuni pazienti affetti da PCD possono non avere un difetto ultrastrutturale evidente, il riscontro di un'ultrastruttura ciliare normale richiede un'attenta riconsiderazione della diagnosi.

Jorriksen et al hanno definito nel 2000 il ruolo della coltura cellulare nella diagnosi di PCD. Essa consiste nella messa in coltura di cellule e successiva ridifferenziazione in epitelio ciliato permettendo di ridurre i danni secondari che possono mimare la PCD, di ridurre i falsi positivi nei pazienti con discinesia secondaria e di confermare i fenotipi meno comuni.

Un'ulteriore tecnica sviluppata è la ricerca e la localizzazione intracellulare della proteina mediante immunofluorescenza microscopica o tecniche anticorpali.

Per quanto riguarda l'applicazione clinica del test genetico, nonostante la ricerca stia progressivamente migliorando le conoscenze relative alle basi genetiche della patologia, l'utilizzo delle analisi genetiche nella diagnostica è ancora limitato.

Attualmente infatti il test genetico può essere utilizzato, poiché il 35% dei pazienti è portatore di difetti di DNAH5 o DNAI1, ma non consente di identificare le mutazioni responsabili in molte famiglie; è comunque certo che esso va effettuato in base alla variante di PCD determinata dall'aspetto ultrastrutturale delle ciglia. L'analisi genetica può inoltre aiutare a determinare lo stato di portatore dei membri della famiglia e fornire informazioni in termini utili ai fini della consulenza genetica ma solo in una minoranza di famiglie.

Strategie terapeutiche e follow up

L'obiettivo della terapia della PCD è quello di conservare la funzionalità polmonare riconoscendo e trattando precocemente le complicanze della patologia. Allo stato attuale non esistono strategie terapeutiche specifiche per la gestione di questa condizione e le terapie in uso nella pratica clinica sono state, nella maggior parte dei casi, estrapolate da trial clinici effettuati per la fibrosi cistica.

La terapia si basa sul trattamento aggressivo delle infezioni, sia delle alte che delle basse vie aeree, e sul miglioramento della clearance mucociliare mediante la fisioterapia respiratoria e l'esercizio fisico⁴. La **terapia antibiotica** (meglio se guidata dall'esame colturale dell'espettorato, che andrebbe eseguito regolarmente, ogni 3 mesi circa, e dall'antibiogramma) va impostata ad alti dosaggi non appena si verificano peggioramenti dei sintomi respiratori o della funzionalità respiratoria.

Non ci sono attualmente evidenze che raccomandino l'uso routinario di antibiotici orali a scopo profilattico anche se una profilassi antibiotica per os va considerata in caso di ripetuti cicli di terapia antibiotica.

La terapia antibiotica endovenosa va considerata in caso di mancata risposta alla terapia orale.

Nel caso di infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* si utilizzano regimi eradicanti simili a quelli utilizzati per la fibrosi cistica; per le infezioni croniche da tale germe alcuni centri utilizzano la terapia con antibiotici nebulizzati, anche se l'efficacia di queste terapia nei pazienti affetti da PCD deve ancora essere confermata.

Altri approcci terapeutici sono stati tentati, oltre ai suddetti. A tal proposito, vi sono in letteratura alcune segnalazioni di miglioramento dei sintomi respiratori con l'uso della rhDNasi nebulizzata, ma mancano dati di efficacia multicentrici.^{14,15}

La nebulizzazione di soluzioni saline normali o ipertoniche potrebbe migliorare la clearance mucociliare ma mancano dati da studi randomizzati controllati.

Basandosi sul riscontro all'analisi dell'espettorato di una flogosi prevalentemente neutrofila sono state considerate anche terapie antinfiammatorie, come nella fibrosi cistica, ma mancano dati che ne dimostrino l'effettiva utilità. Non ci sono attualmente evidenze a supporto dell'utilizzo degli steroidi inalatori che andrebbero quindi evitati a meno che non sia dimostrato un effettivo beneficio per il singolo paziente.

Per quanto riguarda i broncodilatatori il loro utilizzo routinario non sembra particolarmente efficace.

Le **tecniche di miglioramento della clearance mucociliare** sono ampiamente raccomandate: per prima cosa si raccomanda l'esecuzione di colpi di tosse volontari, più volte al giorno; si consigliano inoltre tecniche fisioterapiche, quali il drenaggio posturale o le percussioni del torace "a coppette". E' opportuno ricordare che le varie tecniche e le modalità di esecuzione differiscono in base all'età e alle condizioni cliniche del paziente.

L'evitamento dell'esposizione al fumo attivo e passivo, la minimizzazione dell'esposizione a patogeni respiratori ed ad inquinanti indoor e outdoor vanno sempre raccomandati ai soggetti affetti da PCD. E' inoltre fondamentale che i pazienti affetti ricevano tutte le vaccinazioni dell'infanzia compresa quella antipneumococcica e annualmente l'antinfluenzale.

Vanno infine evitati i sedativi della tosse.

Raramente i pazienti possono giungere alla lobectomia come terapia delle bronchiectasie avanzate o al trapianto di polmone.

In conclusione, la PCD rappresenta ancora oggi una sfida per i clinici e per i ricercatori in termini di diagnosi e di ricerca applicata. Una maggior consapevolezza di tale patologia da parte dei clinici è premessa indispensabile al fine di rendere più precoce la diagnosi e di conseguenza il supporto terapeutico. Infine, sono necessari studi multicentrici allo scopo di migliorare la conoscenza delle basi genetiche e della storia naturale della malattia, per migliorare i livelli di evidenza scientifica in campo diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

- 1 Torgersen J. Transportation of viscera bronchiectasis and nasal polyps, genetical analysis and contribution to the problem of constitution. *Acta Radiologica* 1947; 38:17-24
- 2 Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Internal Journal of Developmental Biology* 2006;50:571-573
- 3 ERS Task force. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *European Respiratory Journal* 2009; 34: 1264-1267
- 4 Katsuhara K, Kawamoto S, Wakabayashi T, et al. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest* 1972; 61: 56-61
- 5 Margaret W, Leigh et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genetics in medicine* July 2009; 11(7): 473-487
- 6 Geremek et al. Gene expression studies in cells from primary ciliary dyskinesia patients identify 208 potential ciliary genes. *Human Genetics* (2011); 129:283-293
- 7 ME Coren, M Meeks, I Morrison, RM Buchdahl and A Bush Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history *Acta Paediatrica* 2002; 91: 667-669
- 8 Bush, Chodhari, Collins et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Archives of Disease in Childhood* 2007; 92: 1136-1140
- 9 W G Flight and M Jones. Cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and non cystic fibrosis bronchiectasis: update 2008-2011. *Thorax* 2011; doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200467
- 10 June K Marthin, Nadia Petersen, Lene T Skovgaard and Kim G. Nielsen Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010; 181: 1262-1268
- 11 Coren ME, Meeks M, Buchdahl RM, et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD) in children-age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatrica* 2002; 91: 667-9
- 12 M. Pifferi, F Montemurro, A M Cangiotti, V Ragazzo, M Di Cicco, B Vinci, G Vozzi, P Macchia, A L Boner Simplified cell culture method for the diagnosis of atypical primary ciliary dyskinesia *Thorax* 2009; 64: 1077-1081
- 13 Robert A. Hist, Andrew Rutman, Gwineth Williams and Chris O'Callaghan Ciliated air-liquid cultures as an Aid to Diagnostic Testing of primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2010; 138(6):1441-1447
- 14 Desai M, Weller PH, Spencer DA. Clinical benefit from nebulised Human recombinant Dnase in Kartagener's syndrome. *Pediatric Pulmonology* 1995; 20: 307-308
- 15 Ten Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA et al. DNase treatment in primary ciliary dyskinesia. *European respiratory Journal* 1988; 1: 161-167