

La discinesia ciliare primitiva

Un approccio pratico

MARIO CANCIANI, MASSIMILIANO DON

Servizio di Allergo-Pneumologia, Clinica Pediatrica, Università di Udine

La discinesia ciliare primitiva è la seconda causa monogenetica, dopo la fibrosi cistica, di malattia respiratoria cronica. Il deficit di alfa-1-antitripsina si esprime a danno del polmone solo in età adulta e interessa il pediatra solo ai fini della prevenzione (astensione dal fumo). Se la fibrosi cistica è la malattia del film mucoso, la discinesia è la malattia della macchina che lo trasporta: non sorprende dunque che dia gli stessi sintomi della fibrosi cistica, a cominciare dalle bronchiectasie.

La Discinesia Ciliare Primitiva (PCD) gioca un ruolo non irrilevante nell'ambito delle infezioni respiratorie ricorrenti. Buchdal ha riportato che, in una popolazione di bambini con sintomi respiratori cronici, si possono osservare anomalie ciliari ultrastrutturali o funzionali nell'11% dei soggetti, dei quali il 6,6% presenta difetti ultrastrutturali e il 4,4% ha solo un rallentamento del battito ciliare¹.

Nella nostra personale esperienza, 28 bambini su 154 (18%) con infezioni ricorrenti e/o croniche delle basse vie aeree presentavano anomalie ciliari ultrastrutturali compatibili con la diagnosi di PCD². La casistica d'origine è molto selezionata, sicché questo dato non è in alcun modo evocativo della prevalenza della PCD nella popolazione generale; tuttavia lascia intendere che il problema della PCD non sia un problema meramente astratto. In effetti è la seconda causa, dopo la fibrosi cistica, di patologia respiratoria genetica nell'infanzia. Una terza causa, il deficit di alfa-1-antitripsina, non ha di fatto rilevanza clinica durante l'età dello sviluppo e diventa un fattore patogeno solo per la pneumologia dell'adulto. Nei soggetti sani è stata osservata una piccola percentuale di anomalie ciliari, in particolare difetti microtubulari, secondarie a infezioni respiratorie, specie se ricor-

PRIMARY CILIARY DYSKINESIA

(Medico e Bambino 2004;23:425-433)

Key words

Primary ciliary dyskinesia, Respiratory disease

Summary

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare condition, which may appear to paediatricians, general practitioners, ENT specialists as well as in the infertility clinic. The Authors provide a review of the morphology and function of respiratory cilia and emphasis is placed on the importance of muco-ciliary clearance as the most important defence mechanism of the upper and lower airways. A description of changes of the microtubular pattern is given, which can influence ciliary activity and muco-ciliary transport. Since the diagnosis of PCD leads to modifying the management of the upper respiratory infections as well as the course of the disease and particularly the perspectives for lung damage, it is important to consider it among the differential diagnoses of recurrent and chronic respiratory disease and refer the patient to specialized centres. Specialized management must be started and continued lifelong.

renti o protratte. Tali difetti scompaiono dopo un'appropriata terapia antibiotica e dopo un po' di tempo dall'evento lesivo.

LA SINDROME DELLE CIGLIA IMMOBILI O DISCINESIA CILIARE PRIMARIA

La sindrome delle ciglia immobili o discinesia ciliare primaria è una condizione genetica rara. È dovuta a differenti tipi di alterazione strutturale, su base genetica, delle ciglia dell'epitelio dell'apparato respiratorio e/o di altri distretti. La prevalenza della sin-

drome è di 1:10.000-20.000. Il modo di trasmissione, prevalente o esclusivo, sembra essere autosomico recessivo. Si è proposto di riunire sotto questa denominazione alcune sindromi cliniche³:

- sindrome di Kartagener, caratterizzata dalla triade: destrocardia, sinusite cronica, bronchiectasie;
- sindrome sinu-bronchiale;
- sindrome di Mounier-Kuhn (tracheobroncomegalia o tracheobronchiectasia): dilatazione tracheale, sinusite etmoidale, bronchiectasie (NB: si pensava fosse dovuta a in-

sufficiente rigidità del connettivo delle vie aeree, ma sembra che l'alterazione primaria sia costituita da un'alterazione ciliare);

- polisplenia e asplenia (*NB*: recenti ricerche sembrano aver evidenziato un'alterazione ciliare).

LE CIGLIA

Le ciglia si trovano su tutte le cellule dell'epitelio respiratorio compreso l'orecchio medio; sono presenti inoltre sulla superficie ependimale dei ventricoli cerebrali e sui dotti del sistema riproduttivo maschile e femminile. Alcune cellule sensoriali (coni, bastoncelli, cellule ciliate della coclea) sono cellule ciliate di tipo particolare. Anche le code degli spermatozoi sono delle ciglia modificate.

Ogni cellula ciliata dell'epitelio respiratorio ha sulla sua superficie circa 200 ciglia.

Nell'uomo queste ciglia battono a una frequenza di 10-15 Hz e spingono il muco verso il faringe. In una prima fase, lenta, il ciglio si piega; in una seconda fase, rapida, si rialza (*Figura 1a*). Lo spostamento del muco si ha nella fase rapida. Nella patologia ciliare manca questa coordinazione e le ciglia oscillano a un ritmo a volte rotatorio, a frullatore (*Figura 1b*), a volte oscillatorio come un metronomo (*Figura 1c*).

Ogni unità ciliare è costituita da una serie di elementi, ordinati in una struttura apparentemente semplice.

La struttura delle singole unità è fortemente composta. Vi si riscontrano le seguenti subunità strutturali, ordinate come indicato:

- a) 9 doppiette di microtubuli periferici che fanno da corona alla coppia di microtubuli centrali (*vedi oltre*);
- b) tra doppietta e doppietta, molecole di nexina che collegano tra loro le subunità A e B di 2 coppie diverse;
- c) da ogni subunità A si staccano numerose braccia di dineina, allineate lungo l'asse maggiore del cilindro, con funzione motrice;
- d) una serie di ponti radiali unisce tutte le subunità A alla coppia dei microtubuli centrali;

- e) la coppia di microtubuli centrali ha probabilmente la funzione di coordinamento del battito. Sono queste le strutture che vengono danneggiate dall'infezione;
- f) la membrana ciliare controlla la permeabilità dell'insieme e agisce da timer sul battito ciliare;
- g) il corpo basale, detto anche chinetosoma o chinetoplasma, a sua volta costituito da 9 triplette di microtubuli, ha funzione di ancoraggio e

- di orientamento del battito;
- h) infine, l'estremità libera è strutturata più semplicemente ed è costituita da un numero variabile (7, 8, 9 o meno) di doppiette senza le braccia di dineina.

I DIFETTI CILIARI CONGENITI

I difetti ciliari congeniti si possono suddividere in diverse categorie:

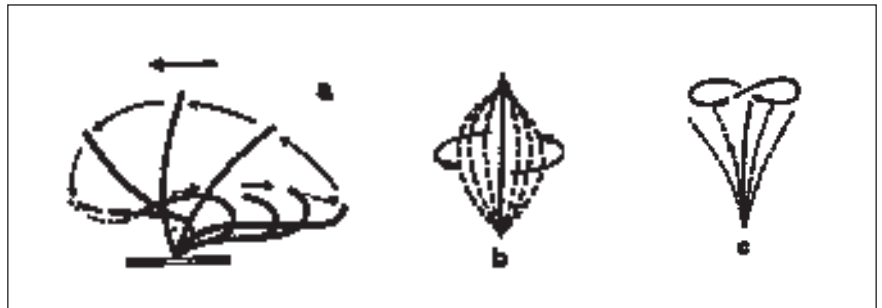


Figura 1. Movimento ciliare normale (a) e patologico: a frullatore (b), a metronomo (c).

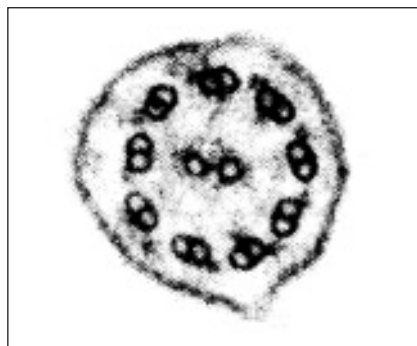


Figura 2. Alterazioni a carico delle braccia di dineina (I tipo).

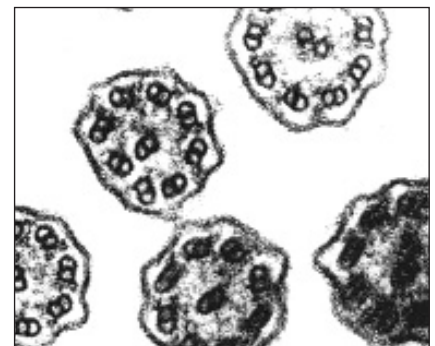


Figura 3. Trasposizione di una doppietta periferica in posizione centrale (III tipo).

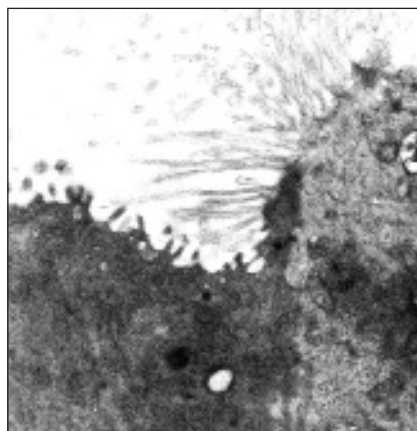


Figura 4. Assenza completa dell'assonema e del corpuscolo basale (IV tipo).

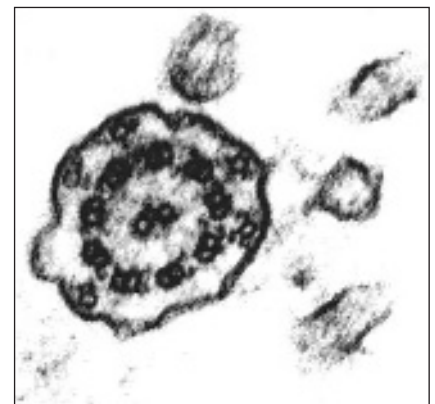


Figura 5. Presenza di doppiette microtubulari sovranumerarie all'interno dell'anello assomale (V tipo).

- *I tipo*: alterazioni a carico delle braccia di dineina (assenza completa del braccio interno e/o esterno, o di braccia corte e tozze). Sono le anomalie più frequenti (Figura 2);
- *II tipo*: alterazioni dei ponti radiali (assenza completa, assenza delle teste e della guaina centrale, che circonda la coppietta microtubulare mediana);
- *III tipo*: trasposizione di una doppietta periferica in posizione centrale (Figura 3);
- *IV tipo*: assenza completa dell'assonema e del corpuscolo basale, che fanno apparire le ciglia svuotate del loro interno (Figura 4);
- *V tipo*: presenza di doppiette microtubulari soprannumerarie all'interno o all'esterno dell'anello assomale (Figura 5);
- *VI tipo*: difetti dell'apparato basale. Possono interessare il corpuscolo basale e/o le strutture accessorie.

I DIFETTI CILIARI ACQUISITI

Come si è detto, i difetti ciliari acquisiti sono effetto delle infezioni respiratorie. Sono soprattutto i microtubuli centrali a farne le spese. I quadri più frequenti sono:

- ciglia "composte", costituite da assonemi incompleti e mal orientati;
- ciglia che mostrano alterazioni della membrana periciliare, quali ad esempio assenza, vescicolazione o interruzione della stessa;
- ciglia con anomalie del pattern di organizzazione;
- ciglia o assonemi intracitoplasmatici.

L'APPROCCIO DIAGNOSTICO

La *clearance mucociliare* (MCC) è la funzione principale delle ciglia. È variamente difettosa nella PCD e nelle alterazioni secondarie a malattie respiratorie. Sebbene sia stato pubblicato molto sulla morfologia ciliare in varie patologie, è stato dato scarso risalto ad alcuni aspetti dei test di attività ciliare, quali età di esecuzione, loro applicabilità e significato clinico.

In caso di sospetto clinico di PCD (vedi dopo) gli esami di screening (il metodo della saccarina, la microscopia ottica, l'ossido nitrico nasale) dovrebbero essere propedeutici a quelli per la conferma diagnostica (l'esame micro-oscillografico, i metodi radiologici-scintigrafici e l'esame ultrastrutturale).

GLI ESAMI DI SCREENING

1. Metodo della saccarina

Il tempo di trasporto è determinato dalla misura dell'intervallo trascorso tra il momento dell'applicazione di una particella di saccarina di 1 mm di diametro, collocata a circa 1 cm dal bordo anteriore del turbinato inferiore, e il momento in cui il soggetto avverte il gusto dolce della sostanza (Figura 6). Il soggetto deve stare seduto con il collo leggermente flesso in avanti per impedire che la particella di saccarina scivoli nel rinofaringe⁴.

La misurazione va ripetuta per due giorni consecutivi; se il bambino non avverte il gusto dolce nel giro di 60 minuti (senza indicazioni preventive), ci si accerta che il bambino riesca a riconoscere il gusto della saccarina, ponendo la sostanza direttamente sul dorso della lingua. Il test è fattibile in bambini di età superiore ai 5-6 anni².

2. Valutazione al microscopio ottico

L'esame della motilità ciliare con il microscopio ottico (LM) è stato proposto per identificare quei pazienti sui quali non è possibile effettuare uno studio in microscopia elettronica. Il metodo non è costoso e non richiede la collaborazione del paziente o altri strumenti di laboratorio, ma la sua valutazione è problematica.

L'esame delle ciglia con il LM è un po' meno sensibile (92%) e molto meno specifico (70%) rispetto all'esame al microscopio elettronico; i valori predittivi negativo e positivo sono pari al 97% e 44%, rispettivamente⁵.

3. Ossido nitrico (NO) nasale come test di screening diagnostico

La concentrazione di NO esalato nell'aria espirata dei soggetti con

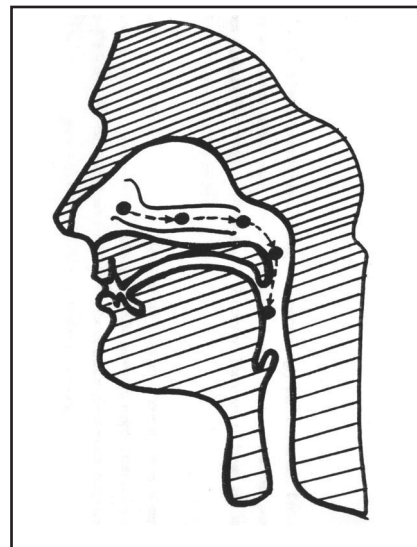


Figura 6. Percorso della particella di saccarina.

PCD risulta significativamente abbassata^{6,7}. È stato ipotizzato che, tra le varie funzioni dell'NO, vi sia proprio quella di modulare il battito ciliare^{6,8,9}. Se in corso di fibrosi cistica⁶ o sinusite infettiva¹⁰ i livelli di NO nasale sono bassi, forse per un mancato trasporto della molecola attraverso gli osti sinusali ostruiti, nei pazienti con PCD è stato ipotizzato che i bassi livelli di NO nasale dipendano invece da una mancata produzione della molecola stessa a livello dei seni paranasali, principale sede di produzione dell'NO^{6,11}, in particolare a livello del corpuscolo basale dell'epitelio ciliato, ad opera dell'NO sintetasi^{3,12,13}. Da queste conoscenze è stata ipotizzata l'associazione tra difettosa ciliogenesi nella PCD e difettosa produzione di NO³, ed è stato prospettato l'uso dell'NO nasale come test di screening nel sospetto diagnostico di PCD¹⁴, utile nel selezionare i pazienti da sottoporre a brushing o biopsia della mucosa respiratoria. La scarsa compliance del bambino non collaborante rappresenta tuttora un discreto problema nell'applicazione dell'esame a fini di screening, in quanto la limitazione d'età si scontra con l'esigenza di una diagnosi precoce della PCD, essenziale per la prevenzione delle bronchiectasie⁸. Nella *Tabella I* sono riportati i vantaggi e gli svantaggi degli esami di screening per PCD.

VANTAGGI E SVANTAGGI DEGLI ESAMI DI SCREENING PER PCD

Metodi	Pro	Contro
Metodo della saccarina	<ul style="list-style-type: none"> • semplice • poco costoso • non richiede strumenti • non invasivo 	<ul style="list-style-type: none"> • età (> 5-6 aa) • collaborazione • attesa di 60 minuti
Microscopia ottica	<ul style="list-style-type: none"> • semplice • poco costoso • esecuzione facile • non collaborazione 	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione difficile • falsi positivi
Ossido nitrico nasale	<ul style="list-style-type: none"> • assenza di invasività • rapidità d'esecuzione 	<ul style="list-style-type: none"> • costo strumentazione • necessaria collaborazione

Tabella I

VANTAGGI E SVANTAGGI DEI METODI PER LA CONFERMA DIAGNOSTICA DI PCD

Metodi	Pro	Contro
Esame micro-oscillografico	<ul style="list-style-type: none"> • indipendente dall'età • visualizzazione e registrazione • non collaborazione 	<ul style="list-style-type: none"> • costoso • tecnicamente complicato • ampio range frequenza battito ciliare
Clearance mucociliare nasale	<ul style="list-style-type: none"> • indipendente dall'età • visualizzazione e registrazione • non collaborazione 	<ul style="list-style-type: none"> • costoso • tecnicamente complicato • lesione del cristallino da deposizione del tracciante
Misurazione della velocità muco tracheale	<ul style="list-style-type: none"> • osservazione breve • misure ripetibili • minimi artefatti da tosse 	<ul style="list-style-type: none"> • invasività (variabile a seconda della tecnica) • informazioni limitate su sede anatomica • ampia variabilità interindividuale • mancanza di standardizzazione
Studio del trasporto mucociliare in vivo (tecnica radioaerosol)	<ul style="list-style-type: none"> • informazioni intero apparato respiratorio • metodo non invasivo • riproducibilità • variabilità interindividuale modesta 	<ul style="list-style-type: none"> • osservazione lunga • correzione risultati per presenza di tosse • mancanza di standardizzazione
Esame ultrastrutturale	<ul style="list-style-type: none"> • gold standard per la diagnosi • indipendente dall'età • non collaborazione 	<ul style="list-style-type: none"> • eseguibile in assenza di infezione • costoso • corretta valutazione

Tabella II

GLI ESAMI PER LA CONFERMA DIAGNOSTICA

1. Esame micro-oscillografico

Le alterazioni ultrastrutturali delle ciglia nasali correlano in maniera significativa con quelle bronchiali¹⁵. Le ciglia, prelevate dal naso o a livello

bronco-tracheale, vengono osservate in un microscopio ottico a contrasto di fase, a un ingrandimento di 100x. Il microscopio è connesso a una video camera ad alta risoluzione, munita di uno strumento dal potere di zoom pari a 6:1. La videocamera è a sua volta connessa a un videoregistratore con

un potere di zoom variabile tra 4:1 e 9:1 e ad un monitor TV. Questo sistema offre la possibilità di osservare le ciglia direttamente sul monitor TV a un ingrandimento di 2400x oppure 5400x. Vengono così registrati la motilità ciliare, il pattern di motilità e la frequenza del battito, quest'ultima tramite una tecnica a velocità ridotta. La frequenza del battito ciliare è di 12 ± 2.4 Hz¹⁶.

La valutazione della frequenza del battito ciliare e del pattern di movimento può rappresentare non solo un'indagine di screening per individuare quei soggetti da sottoporre all'indagine ciliare ultrastrutturale, ma anche un modo per raggiungere una diagnosi di certezza. Infatti, a quei pazienti in cui non fosse possibile arrivare a un accertamento ultramicroscopico sicuro, ma che presentano significative alterazioni del movimento ciliare, si può proporre la ripetizione dell'analisi ciliare in vitro, dopo un periodo di trattamento fisioterapico e farmacologico¹⁷.

2. Metodi radiologici-scintigrafici

Per questo tipo di valutazioni vengono usati traccianti radioattivi. Lo studio isotopico è usato per determinare in vivo il trasporto mucociliare nel naso e nel polmone.

Per quanto riguarda la valutazione della *clearance mucociliare nasale*, una goccia di tracciante radioattivo è instillata sul pavimento di una cavità nasale. La velocità di movimento del tracciante radioattivo dalla parte anteriore del naso verso il nasofaringe è seguita mediante una gamma-camera che permette una visione laterale. In letteratura la velocità del trasporto nasale mucociliare varia da 3.6 mm a 13.5 mm/min¹⁸.

La *clearance mucociliare polmonare* può essere studiata mediante tecniche che misurano la velocità del muco tracheale o il trasporto mucociliare del polmone in vivo.

La misurazione della velocità del muco tracheale si basa sulla deposizione di particelle di materiale inerte radiopaco nella trachea, di dimensioni tali da poter essere seguito durante il trasporto mucociliare con detectori posti esternamente¹⁹.

La tecnica del radioaerosol consiste nella nebulizzazione di particelle (microsfere o minimicrosfere di albumina, ossido di ferro, polistirene, resina, teflon), marcate con isotopi gammaemittenti (99Tc, 18F, 82Br, 54Mn, 131I, 198Au) a volume corrente in posizione seduta¹⁹.

3. Esame ultrastrutturale

Questa è la tecnica più sicura per confermare il sospetto diagnostico. Il materiale prelevato a livello dei turbinati (con *brushing* o curretta) o dei bronchi (*brushing*) viene sciacquato, posto a fissare in glutaraldeide. Successivamente viene post-fissato con osmio e incluso in resina. L'inclusione viene tagliata all'ultramicrotomo, contrastata e osservata al microscopio elettronico; si potranno così distinguere le alterazioni ciliari specifiche, e quindi diagnostiche di PCD, dalle alterazioni aspecifiche, frequenti in corso di flogosi respiratoria²⁰.

I criteri che vanno seguiti per una corretta diagnosi di PCD sono:

- osservazione di un adeguato numero di ciglia in sezioni trasversali (almeno 1000);
- studio approfondito dell'apparato basale delle cellule ciliate (almeno 100);
- anomalie ciliari nel 100% della popolazione per i tipi I, III, IV e nel 50% per i tipi II e VI;
- presenza di alterazioni assimilabili al VI tipo in almeno il 15% degli apparati basali esaminati²⁰.

Le difficoltà diagnostiche possono essere dovute a:

- piccola quantità del prelievo;
- presenza di vaste zone di metaplasia squamosa, che non presenta cellule ciliate;
- uso di anestetici "decilianti" che possono portare a errata diagnosi di aplasia ciliare (V tipo). In tal caso, l'attento esame del citoplasma apicale rivelerà la presenza di corpuscoli basali, che testimonia l'avvenuta deciliazione;
- errori di fissazione, che possono condurre a errori interpretativi²⁰.

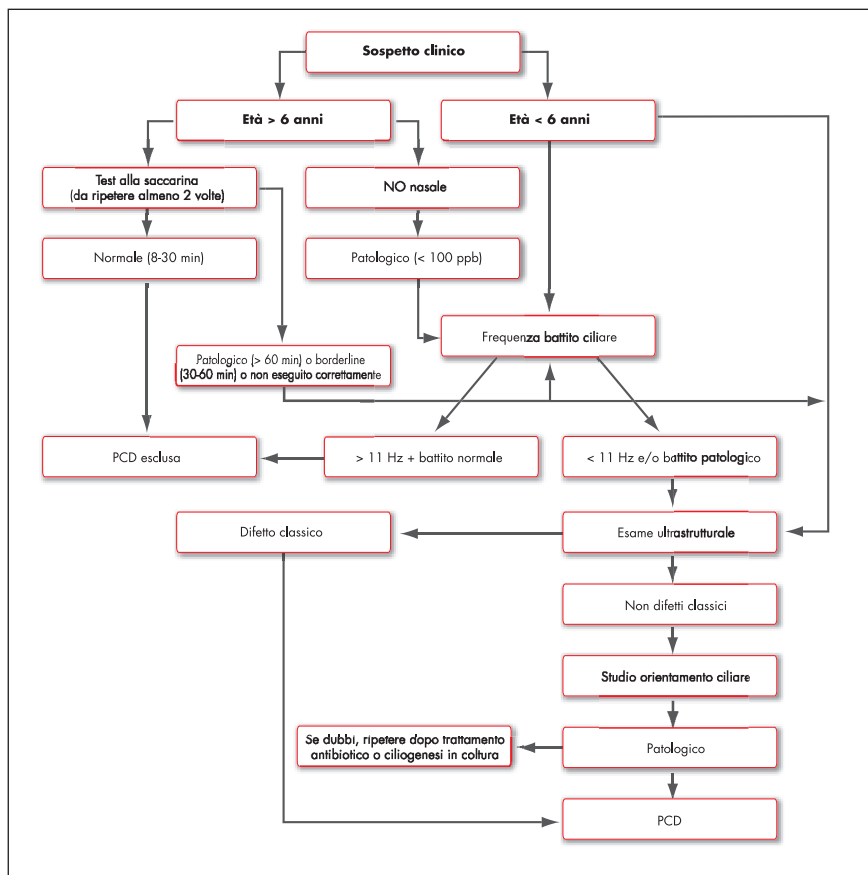


Figura 7. Approccio diagnostico alla discinesia ciliare primitiva.

I vantaggi e gli svantaggi dei metodi per la conferma diagnostica di PCD sono riportati nella Tabella II.

In Figura 7 è illustrato un possibile approccio diagnostico alla discinesia ciliare primitiva, elaborato dal Gruppo pediatrico della *European Respiratory Society*²¹.

LA CLINICA E LA TERAPIA

Molteplici sono le manifestazioni cliniche della PCD, caratterizzate da infezioni ricorrenti o croniche delle alte e basse vie aeree.

Nessuna singola caratteristica clinica è indicazione assoluta al sospetto di PCD, ma una combinazione di sintomi e segni può essere però suggestiva. Teoricamente metà dei pazienti con PCD ha un normale arrangiamento degli organi interni e la diagnosi di malattia in questo gruppo potrà quindi essere più tardiva rispetto ai sog-

getti con *situs viscerum inversus*²².

Il sospetto clinico, sulla base dell'età, deve tenere conto dei seguenti quadri clinici di possibile presentazione:

Periodo neonatale. Almeno metà dei pazienti con PCD è sintomatica alla nascita. Possibili presentazioni neonatali sono: tachipnea inspiegabile o polmonite neonatale (specie se in un bambino a termine senza fattori di rischio per infezioni connatali)²³, rinite persistente, destrocardia o riarrangiamento degli organi con immagine speculare e anatomia cardiaca normale, cardiopatia congenita complessa²⁴, atresia esofagea o altri deficit severi della funzione esofagea²⁴, atresia biliare²⁵, idrocefalo^{26,27}.

Lattante e bambino. Asma atipico o non responsivo al trattamento specifico, tosse catarrale cronica, produzione di catarro nel bambino in grado di espettorare, bronchiectasie, rinosinusi (associati o meno a polipi nasa-

li)^{28,31}, otite secretiva cronica e severa (in particolare con drenaggio auricolare continuo dopo posizionamento di tubicini transtimpanici), diagnosi in fratelli colpiti in modo più severo^{1,32}.

Adulti. La presentazione è simile a quella dei bambini più grandi, con l'aggiunta anche di subfertilità femminile includente gravidanze ectopiche³³ e infertilità maschile con motilità degli spermatozoi assente o ridotta (da notare che l'infertilità maschile non è sempre presente)³⁴.

Spesso la diagnosi di PCD è ritardata nonostante la presenza di una sintomatologia tipica presente in giovane età. Di fronte a un bambino con sintomatologia sospetta per PCD, è imperativo avviare il programma specifico diagnostico³⁵; ad esempio, il riscontro di PCD in bambini con distress respiratorio ed atelettasia quasi immediatamente dopo la nascita³⁶ o il riscontro di PCD nel 6% di bambini con severe infezioni respiratorie ricorrenti (associate ad altri sintomi indicativi)³⁷ giustifica la ricerca della malattia in questa categoria di bambini.

Le categorie di bambini che vanno indagati per PCD³⁸ sono riportate nella *Tabella III*.

La PCD, il naso e i seni paranasali

Rinorrea e ostruzione nasale sono tipici dei pazienti con PCD. La rinorrea può essere controllata con lavaggi di soluzione fisiologica, con steroidi topici oppure con anticolinergici come l'ipratropio bromuro, somministrati 3-4 volte/die³⁹. In caso di sintomi importanti, una revisione chirurgica del turbinato inferiore migliora la pervietà delle cavità nasali.

La sinusite è la manifestazione più comune della PCD. I seni mascellari sono spesso coinvolti; i seni frontali sono spesso ipoplasici o aplasici e regolarmente opacati alle immagini radiografiche; gli altri seni generalmente appaiono normali, probabilmente perché drenano indipendentemente dall'attività ciliare. In caso di sintomatologia cronica si possono eseguire lavaggi sinusali e, in assenza di miglioramento, si può optare per l'antrostomia⁴⁰.

La PCD è una delle prime cause di poliposi nasale. Secondo la nostra esperienza si ha una buona risposta clinica dopo l'applicazione di steroide topico a livello nasale nella posizione di Moffat, cioè con capo flesso e piegato verso il basso (*Figura 8*). Questo trattamento è molto efficace per polipi nasali di piccole o medie dimensioni. I pazienti che non rispondono alla tera-



Figura 8. Posizione di Moffat per aumentare l'esposizione della mucosa nasale e paranasale al farmaco.

pia medica necessitano di terapia chirurgica, seguita dall'applicazione di steroide topico nasale per prevenire le recidive⁴¹.

La PCD e l'orecchio

Il coinvolgimento dell'orecchio medio sembra essere sempre presente, spesso associato all'interessamento dei seni paranasali e dell'albero bronchiale⁴². Sotto i 15 anni di età l'ipoacusia sembra essere costantemente associata all'otite media sierosa (OME), mentre in età adulta questa condizione tende a risolversi. Non c'è correlazione tra il tipo di dismotilità ciliare e la severità dell'ipoacusia, e la prognosi è quasi sempre favorevole. Le riacensioni infettive vengono trattate con gli stessi antibiotici utilizzati nei soggetti normali. Il trattamento chirurgico dell'OME è per lo più inefficace e nei rari casi con ipoacusia importante sembra più conveniente ricorrere alla protesi acustica⁴³.

La PCD e il polmone

La pneumopatia della PCD è caratterizzata da un pattern ostruttivo lieve-moderato, dovuto a ipertrofia e fibrosi della muscolatura liscia delle vie aeree, a secrezioni intraluminali e a danni polmonari dovuti a ripetute infezioni⁴⁴. Si pensa che le bronchiectasie siano un fenomeno secondario e che si acquisiscano durante l'età scolare o adolescenziale, come risultato di bronchiti persistenti o ricorrenti (*Figura 9*)

Nella maggior parte dei pazienti la funzionalità respiratoria è caratterizzata da valori di FVC e FEV1 che ten-

INDICAZIONI ALL'ESECUZIONE DELLE INDAGINI PER PCD

Categorie con formale indicazione all'esecuzione delle indagini per PCD
(da *referenza 38, modificata*)

- Insorgenza neonatale di rinite e/o congestione continuativa
- Distress respiratorio neonatale in bambini a termine senza causa apparente
- Storia di tosse catarrale persistente nei bambini più grandi
- Situs inversus (nel 50% dei casi)
- Otorrea persistente dopo inserimento di tubi transtimpanici
- Bronchiectasie di origine sconosciuta
- Problemi respiratori significativi, senza una diagnosi certa, refrattari alla terapia per l'asma
- Frequenti cicli di terapia antibiotica per "infezioni polmonari"

Altri sintomi che possono concorrere a formare il quadro clinico

- Sinusite cronica
- Polipi nasali
- Tosse produttiva
- Idrocefalo
- Infertilità maschile
- Osteoartropatia ipertrofica digitale

Tabella III

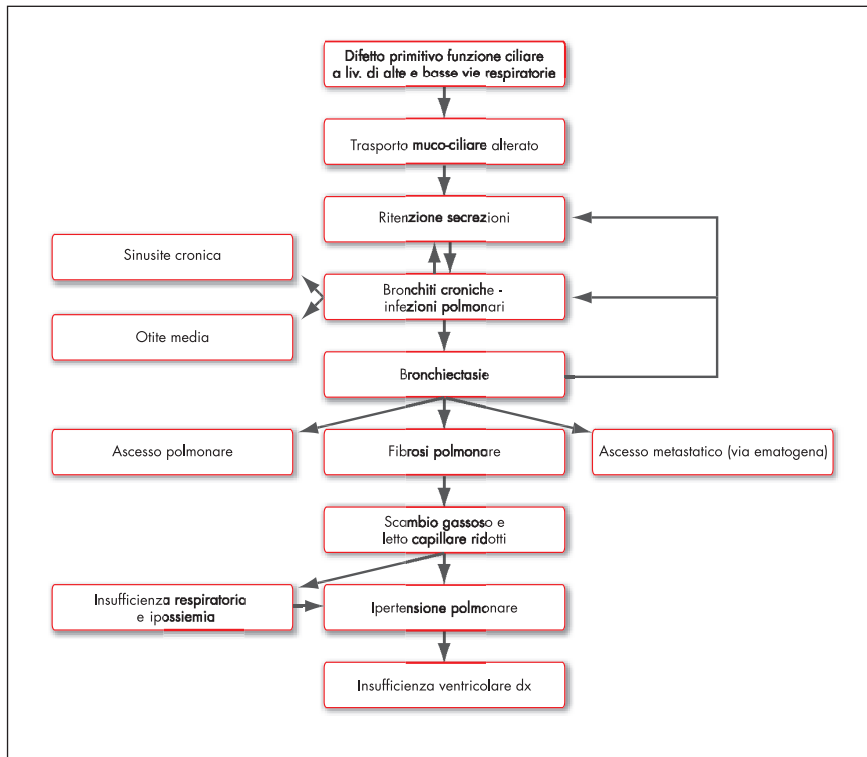


Figura 9. Fisiopatologia della malattia respiratoria dovuta a PCD (modificata da voce bibliografica 42).

dono progressivamente a peggiorare⁴⁴. In molti pazienti la pneumopatia si può correlare a un concomitante deficit di IgA o a un deficit di chemiotassi neutrofila⁴⁵. In altri pazienti i disturbi respiratori possono essere discreti e la diagnosi di PCD viene fatta per l'infertilità^{42,46}.

La radiografia del torace rimane ancora oggi l'esame più importante per l'approccio alle pneumopatie croniche come la PCD (vedi rubrica "Pediatría per immagini", www.medicoebambino.com).

Va eseguita preferenzialmente in due proiezioni, assicurata l'immobilità dei bambini e la minor esposizione radiante possibile. Le alterazioni radiografiche sono simili a quelle che si riscontrano nelle forme lievi o moderate di fibrosi cistica (anche se quasi sempre meno diffuse).

Accanto alla radiografia tradizionale, un ruolo molto importante è svolto dalla tomografia computerizzata che, se eseguita con la tecnica ad alta risoluzione (*High Resolution Computed Tomography, HRCT*), ri-

sulta essere rilevante a livello diagnostico⁴⁷.

I punti cardine della terapia rimangono la toilette bronchiale, la terapia antibiotica delle infezioni e le misure preventive quali le vaccinazioni nei confronti dei più importanti patogeni pneumotropi (*Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b, virus del morbillo e dell'influenza)⁴⁸. Il drenaggio posturale dovrebbe essere eseguito 2-3 volte al giorno per drenare le aree polmonari colpite. Come per la fibrosi cistica, ai pazienti più grandi si consiglia di eseguire tecniche di autodrenaggio (tosse autoindotta) ogni 2-3 ore durante la giornata, oltre alla routine fisioterapia⁴⁹. Poiché le superinfezioni da *H. influenzae*, *S. pneumoniae* o *P. aeruginosa* sono frequenti, dovrebbe essere iniziata un'appropriata terapia antibiotica, basata sui reperti microbiologici con antibiogramma eseguiti sull'espettorato profondo. In caso di colonizzazione da emofilo, mentre si attendono i risultati microbiologici,

si può iniziare con l'amoxicillina. In caso di colonizzazione da *P. aeruginosa* per controllare l'infezione è necessaria una terapia antibiotica continuativa, generalmente con aminoglicosidi o ceftazidime per aerosol.

L'unico agente mucoattivo approvato negli Stati Uniti (per il trattamento dei soggetti con fibrosi cistica avanzata) è l'alfa-dornase, molecola sicura e ben tollerata, per la quale è stata dimostrata la capacità di ridurre la viscosità e l'adesività del muco infetto e di aumentare, seppur di poco, la funzionalità respiratoria⁵⁰. In pazienti adulti bronchitici, il surfattante nebulizzato ha migliorato la clearance muco-ciliare e aumentato il flusso aereo, riducendo l'iperinflazione dinamica (rapporto RV/TLC). Tale effetto era più pronunciato in pazienti con peggiore funzione respiratoria ed era indipendente dalla risposta broncodilatatoria basale⁵¹.

La clearance delle secrezioni dalle vie aeree è facilitata dalla broncodilatazione e dall'esercizio fisico⁵². L'esercizio fisico è utile nella gestione di molte malattie respiratorie per molte ragioni: aumenta la clearance delle secrezioni bronchiali, migliora la funzionalità respiratoria e del sistema cardio-circolatorio, riduce la dispnea. Nei pazienti pediatrici con PCD è difficile riscontrare episodi di desaturazione, ma è possibile che i pazienti più compromessi, di solito adulti, abbiano la necessità di supplementazioni di ossigeno durante l'esercizio fisico e il sonno³⁸.

Anche se è stato riportato che l'ostruzione delle vie aeree è poco modificabile, in alcuni lavori il FEV1 medio aumentava del $13.2 \pm 9.6\%$ rispetto ai valori basali dopo la somministrazione di salbutamolo e le resistenze delle vie aeree (Raw) si riducevano del $22.7 \pm 12\%$ mentre quelle del sistema respiratorio (Rrs5) si riducevano del $16.6 \pm 15\%$ rispetto ai valori basali⁵³.

Quando la malattia respiratoria è caratterizzata da un pattern ostruttivo, si può dimostrare una variabilità spontanea nel grado di ostruzione⁵⁴. In un recente studio, bambini con PCD andavano incontro a broncodilatazione indotta da esercizio fisico (ta-

le risposta risultava maggiore rispetto a quella dopo beta2-agonista) e un soggetto con PCD ha presentato broncocostrizione dopo inalazione di salbutamolo⁵². Questo pattern è simile a quello che possiamo vedere nella fibrosi cistica. La durata dell'effetto broncodilatante indotto da esercizio è di almeno 30 minuti e la fisioterapia respiratoria dovrebbe essere eseguita in questo lasso di tempo.

In caso di bronchiectasie discrete, un'opzione terapeutica è la resezione del segmento coinvolto; bronchiectasie localizzate, mono- o bilaterali, sono una buona indicazione a questo approccio, soprattutto quando ci sono frequenti infezioni polmonari o emottisi ricorrenti.

La PCD e i ventricoli cerebrali

L'epitelio ciliato riveste l'ependima cerebrale e il midollo spinale. Le ciglia ependimali umane sono ampiamente distribuite a livello ventricolare, particolarmente nel quarto ventricolo e continuano a muoversi in maniera coordinata⁵⁵. È interessante la concomitanza di idrocefalo e PCD. In caso di idrocefalo è indicato il posizionamento di uno shunt ventricolo-peritoneale⁵⁶.

La PCD e l'apparato riproduttivo

L'ipo-immobilità degli spermatozoi rappresenta la causa di infertilità nel maschio⁵⁷. Esistono tuttavia delle eccezioni, come quella di un padre con diagnosi di sindrome di Kartagener, normale motilità degli spermatozoi e tipiche alterazioni delle ciglia respiratorie, descritta da Seegers D. e coll.⁵⁸, per cui la PCD non causa necessariamente infertilità maschile. Jorissen e coll.⁵⁹, da un'analisi di otto maschi adulti reclutati da un gruppo di 24 maschi, hanno visto che l'infertilità maschile non è assoluta e sono giunti alla conclusione che l'infertilità può non essere correlata all'ultrastruttura ciliare e che l'immotilità ciliare non è predittiva di infertilità.

Nelle femmine con PCD non si è vista un'augmentata incidenza di gravidanze ectopiche ma solo un lieve aumento dell'infertilità rispetto alla popolazione generale⁵⁷.

MESSAGGI CHIAVE

□ La discinesia ciliare primitiva (PCD) è la seconda causa monogenetica di patologia respiratoria cronica del bambino. La sua prevalenza nella popolazione generale è valutata in circa 1:10.000-20.000.

□ In una casistica selezionata per la severità del disturbo e la negatività del test del sudore si sono identificati 18 bambini affetti su 154 sospetti.

□ Il test di screening più corrente (velocità di discesa della saccarina dal naso al faringe) è alla portata di ogni ambulatorio pediatrico.

□ Il difetto comporta diversi tipi di alterazione strutturale (ultramicroscopica) delle ciglia dell'epitelio respiratorio (ma anche di ogni altro tipo di cellula ciliata, compresi gli spermatozoi e le cellule dell'ependima dei ventricoli cerebrali). Si ha quindi un'alterazione della motilità ciliare che perde la sua caratteristica ondulatoria "a scatto".

□ Il difetto genetico che sostiene la PCD ha vari gradi di espressione come la fibrosi cistica a cui assomiglia da vicino; si va dalla azoospermia alla pansinusite cronica, alla sindrome delle bronchiectasie con situs viscerum inversus (sindrome di Kartagener).

□ Il bambino con PCD ha una prognosi migliore del bambino con fibrosi cistica, ma richiede degli interventi di prevenzione, di pronta intercettazione delle infezioni respiratorie e di supporto generale molto simili.

PROGNOSI

Nell'esperienza personale, le bronchiectasie sono presenti nell'85% dei pazienti osservati e il 43% aveva avuto uno o più episodi di atelettasia lobare. Sei pazienti su 28 avevano subito una lobectomia prima che fosse fatta la diagnosi di PCD².

I pochi dati disponibili sulla prognosi a lungo termine della PCD sono tuttavia incoraggianti. L'aspettativa di vita non è severamente ridotta e il deterioramento della funzionalità polmonare può essere minimizzato mediante un'attenta profilassi con antibiotici e terapia fisica^{46,54}. I dati clinici dei nostri adolescenti con PCD indicano che si possono mantenere buone condizioni generali e un buono stato nutri-

zionale, anche se rimangono problematici il management delle infezioni respiratorie e delle loro conseguenze²¹. La diagnosi precoce di PCD^{8,60}, seguita da un programma di fisioterapia respiratoria, esercizi, vaccinazioni, e da un uso aggressivo della terapia antibiotica⁶¹, dovrebbe essere di beneficio nella prevenzione dello sviluppo di bronchiectasie e del successivo declino della funzione respiratoria.

Bibliografia

1. Buchdal RM, Reiser J, Ingram D, Rutman A, Cole PJ, Warner JO. Ciliary abnormalities in respiratory disease. Arch Dis Child 1988; 63:238-243.
2. Barlocco EG, Valletta EA, Canciani M, Lungarella G, Gardi C, De Santi M, Mastella G. Ultrastructural ciliary defects in children with recurrent infections of the lower respiratory tract. Ped Pulmonol 1991;10:11-17.
3. Afzelius BA. Immotile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future. Thorax 1998;53,10: 894-897.
4. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, De Santi MM, Lungarella G. The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia. Ped Pulmonol 1988;5:210-214.
5. Santamaria F, de Santi MM, Grillo G, Sarnelli P, Caterino M, Greco L. Ciliary motility at light microscopy: a screening technique for ciliary defects? Acta Paediatr 1999;88:853-7.
6. Lundberg JON, Weitzberg E, Nordvall SL, et al. Primarily nasal origin of nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. Eur Respir J 1994;7:1501-1504.
7. Karadag B, James AJ, Gultekin E, et al. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 1999;13:1402-1406.
8. Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia (PCD). Pediatr Pulmonol 2000;29:307-316.
9. Jain B, Rubenstein B, Robbins RA, et al. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. Biochem Biophys Res Commun 1993;191:83-88.
10. Baraldi E, Azzolin NM, Biban P, Zacchello F. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. Am J Crit Care Med 1997;155:1680-1683.
11. Grasmann H, Gartig SS, Wiesemann HG, et al. Effect of L-arginine infusion on airway NO in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia syndrome. Eur Respir J 1999;13:114-118.
12. Kobzic L, Bredts DS, Lovenstein CJ, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical lo-

- calization. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1994;9:371-377.
13. Xue C, Botkin SJ, John RA. Localization of endothelial NOS at the basal microtubule membrane in ciliated epithelium of rat lung. *J Histochem Cytochem* 1996;44:463-471.
14. Baraldi E, Azzolin N, Carrà S, Zacchello F. Application of exhaled nitric oxide measurement in paediatrics. *Eur Respir Rev* 1999; 9:68,234-240.
15. Verra F, Fleury-Feith J, Boucherat M, et al. Do nasal ciliary changes reflect bronchial changes? An ultrastructural study. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:908-913.
16. Giorgi PL, Oggiano N, Kantar A, Fabbrizi E, Piatti G, Braga PC. Analysis of respiratory cilia motion and beat frequency counting in screening for Primary Ciliary Dyskinesia in pediatric age. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 1991; 17:707-711.
17. Pifferi M, Cangiotti AM, Ragazzo V, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis in children with in-conclusive ultrastructural evaluation. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:274-282.
18. Sun SS. The role of rhinoscintigraphy in the evaluation of nasal mucociliary clearance function in patients with sinusitis. *Nucl Med Commun* 2000;21(11):1029-1032.
19. Baldi S. Studio del trasporto mucociliare del polmone: i metodi clinici di analisi. *Pneumol Pediatr* 2002;6:32-39.
20. Canciani M, Lungarella G. Le sindromi da dismotilità ciliare. *Medico e Bambino* 1990; 8:15-20.
21. Canciani M, Warner JO. Diagnosis and treatment of ciliary dyskinesia on the basis of patient histories. In: Canciani M, Warner JO. *Primary Ciliary Dyskinesia from childhood to adulthood*. European Respiratory Society, Lausanne (CH), 2000.
22. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 2001;321(1):3-10.
23. Whitelaw A, Evans A, Corrin B. Immotile cilia syndrome: a new cause of neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child* 1981; 56: 432-435.
24. Gemou Engesaeth V, Warner JO, Bush A. New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 9-12.
25. Baruch GR, Gottfried E, Pery M, Sahin A, Etzioni A. Immotile cilia syndrome including polysplenia, situs inversus and extrahepatic biliary atresia. *Am J Med Genet* 1989; 33: 390-3.
26. Greenstone M, Jones RWA, Dewar A, Neville BGR, Cole PJ. Hydrocephalus and primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 1984; 59: 481-2.
27. Jabourian Z, Lublin DF, Adler A, Gonzales C, Nortrup B, Zwillenberg D. Hydrocephalus in Kartagener's syndrome. *Ear Nose Throat J* 1986; 65: 468-72.
28. Greenstone M, Rutman A, Dewar A, Mackay I, Cole PJ. Primary ciliary dyskinesia: cytological and clinical features. *Quarterly Journal of Medicine* 1988; 67: 405-23.
29. de Boode WP, Collins JM, Veerman AJ, van der Baan S. Primary ciliary dyskinesia: a questionnaire study of the clinical aspects. *Nederlands Tijdschr Geneeskde* 1989; 133: 2338-41.
30. Pedersen M, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). *Clinical Otolaryngology* 1982; 7: 373-80.
31. Mygind N, Pedersen M. Nose-, sinus-, and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Respir Dis* 1983; Suppl 127: 96-101.
32. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193: 317-9.
33. Afzelius BA, Eliasson R. Male and female infertility problems in the immotile cilia syndrome. *Eur J Resp Dis* 1983;64:144-7.
34. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, et al. Fertility in males with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994;49: 684-7.
35. Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatrica* 2002;91(6):667-9.
36. Bromiker R, Neeman Z, Bar-Oz B, Avital A, Bar-Ziv J, Springer C. Early diagnosis of primary ciliary dyskinesia in a newborn without situs inversus. *Acta Paediatr* 2002;91(9):1002-5.
37. Chapelin C. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(10):854-8.
38. Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, Wilson R, Warner JO. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998;12:982-988.
39. White BL, Catlin FI, Stenback WA, Hawkins ED, Seilheimer DK. The immotile cilia syndrome - one cause of persistent upper respiratory infection. *Int J Ped Otor* 1980;2: 337-346.
40. Greenstone M, Stanley P, Cole P, Mac Kay I. Upper airway manifestations of primary ciliary dyskinesia. *J Lar Otol* 1985;99:985-991.
41. Canciani M, Mastella G. Efficacy of Beclomethasone Nasal Drops, Administered in the Moffat's Position for Nasal Polyposis. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:612-3.
42. Rossman CM, Newhouse MT. Primary Ciliary Dyskinesia: evaluation and management. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:36-50.
43. Denoyelle F, Roger G, Ducroz V, Escudier E, Faroux B, Garabedian EN. Results of tympanoplasty in children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Arch Otol Head Neck Surg* 1998; 124:177-179.
44. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997;10:2376-2379.
45. Canciani M, Barlocco EG, Cazzola GA, et al. The association of supernumerary microtubules and immotile cilia syndrome and defective neutrophil chemotaxis. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:606-607.
46. Kollberg H, Mossberg B, Afzelius BA, Philipson K, Camner P. Cystic fibrosis compared with the immotile cilia syndrome. *Scand J Respir Dis* 1978;59:297-306.
47. Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High-resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imaging* 1993;31:213-229.
48. Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. In Chernick V, Boat TF. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Co., 6th ed., 1998:819-825.
49. Van der Schans CP, Postma DS, Koeter GH, Rubin BK. Physiotherapy and bronchial mucus transport. *Eur Respir J* 1999;13:1477-1486.
50. McCoy K, Hamilton S, Johnson C for the Pulmozyme Study Group. Effects of 12-Week Administration of Dornase Alfa in Patients With Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. *Chest* 1996;110(4):889-95.
51. Anzueto A, Jubran A, Ohar JA, Piquette CA, Rennard SI, Colice G, Pattishall EN, Barrett J, Engle M, Perret KA, Rubin BK. Effects of aerosolized surfactant in patients with stable chronic bronchitis. A prospective randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1426-1431.
52. Phillips GE, Thomas S, Heatther S, Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and β 2-agonist challenge. *Eur Respir J* 1998;11:1389-1391.
53. Hellinckx J, Demedts M, De Boeck K. Primary Ciliary Dyskinesia: evaluation of pulmonary function. *Eur J Pediatr* 1998;157:422-426.
54. Corkey CWB, Levison H, Turner JAP. The immotile cilia syndrome. A longitudinal survey. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:544-548.
55. De Santi MM, Magni A, Valletta EA, Gardi C, Lungarella G. Hydrocephalus, bronchiectasis and ciliary aplasia. *Arch Dis Child* 1990; 65:543-544.
56. Jabourian Z, Lublin FD, Adler A, Gonzales C, Nortrup B, Zwillinger D. Hydrocephalus in Kartagener's syndrome. *Ear Nose Throat J* 1986;65:468-472.
57. Pradal U. *La Discinesia Ciliare Primitiva*. Aggiornamenti di Fisiopatologia e Terapia in Pediatria. A cura di Assael BM, 2000;10:80-87.
58. Seegers D, Dankert-Roelse JE, Pals G. Fertility in Primary Ciliary Dyskinesia? Primary Ciliary Dyskinesia - Second European Community Joint Meeting edited by Canciani M and Lungarella G - March 7-8, 1997;37-45. Salzburg, Austria.
59. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren D, Van der Schueren B, Decorte R. Male (in)fertility in PCD. Primary Ciliary Dyskinesia - Third European Community Joint Meeting edited by Canciani M and Lungarella G - March 19-21, 1998;23-27. Naples, Italy.
60. Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. A nose for a diagnosis? *Arch Dis Child* 2002;87:363-365.
61. Gierich J. Primary ciliary dyskinesia in situs inversus without bronchiectasis. *Pneumology* 1997;51(12):1127-32.