

Survey Nazionale sulla Discinesia Ciliare Primaria: la realtà italiana su diagnosi e terapia

Annalisa Allegorico¹, Nicola Ullmann¹, Giuseppe Fabio Parisi², Valentina Agnese Ferraro³, Elena Proietti⁴, Valentina Fainardi⁵, Vittorio Romagnoli⁶, Francesca Lucca⁷, Marcella Gallucci⁸, Luigi Mappa⁹, Mara Lelii¹⁰, Doriana Amato¹¹, Laura Petrarca¹², Giuseppe Cimino¹², Oliviero Sacco¹³, Claudia Calogero¹⁴, Francesca Patria¹⁵, Angelo Acquafredda¹⁶, Mirella Collura¹⁷, Massimo Maschio¹⁸, Ahmad Kantar¹⁹, Francesca Santamaria²⁰, Renato Cutrera¹

¹UOC di Broncopneumologia Pediatrica ed Area Semintensiva, Unità di Sonno e Ventilazione a lungo termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi cistica, Catania

³Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

⁴UO Pediatria, Ospedale di Rovereto

⁵Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

⁶UO Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione G. Salesi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

⁷Centro Fibrosi Cistica AOUI, Verona

⁸UO Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

⁹UO Pediatria, Clinica Pediatrica Universitaria, Bari

¹⁰IRCCS Policlinico Fondazione Cà Granda UO Pediatria alta intensità di cura, Milano

¹¹Pediatria e Pronto Soccorso ad indirizzo Immuno-Reumatologico e Allergo-Pneumologico dell'Ospedale Pediatrico (Ospedaletto) Giovanni XXIII di Bari

¹²Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche. Sapienza Università di Roma

¹³UOC Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria – I.A.S. Endoscopia respiratoria, Istituto Giannina Gaslini, Genova

¹⁴UO Pediatra Aree di competenza Broncopneumologia, Ospedale Meyer, Firenze

¹⁵UO Pediatria, Policlinico De Marchi, Milano

¹⁶UOS Fibrosi Cistica – PO G. Tatarella – ASL Foggia

¹⁷Dipartimento Materno Infantile AO Civico – Di Cristina – Benfratelli, Palermo

¹⁸Pneumologia e fibrosi cistica, Burlo, Trieste

¹⁹Policlinico San Pietro, Bergamo

²⁰Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

Corrispondenza: Nicola Ullmann **e-mail:** nicolaullmann@gmail.com

INTRODUZIONE

La discinesia ciliare primaria (DCP) è una rara malattia a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da alterazioni nella struttura e/o funzione delle ciglia cellulari. In meno del 50% dei casi la diagnosi può essere suggerita dalla presenza del *situs inversus*. Fin dai primi anni di vita, la malattia si presenta con tosse cronica e broncorrea, otiti ricorrenti, rinite persistente associata a sinusite cronica. I difetti ciliari possono colpire anche i flagelli degli spermatozoi, rendendo sterili i maschi, mentre nelle donne aumenta l'incidenza delle gravidanze ectopiche. (1)

La diagnosi precoce è importante per modificare la naturale evoluzione clinica e ridurre la frequenza di sviluppo della patologia polmonare cronica. È disponibile un test di screening non invasivo che consiste nella misurazione dell'ossido nitrico nasale, che generalmente basso nei pazienti affetti da DCP. Altri test utilizzati sono lo studio della motilità e della struttura delle ciglia delle cellule respiratorie, attraverso la microscopia ottica e la microscopia elettronica. Infine, sempre più rilevante al fine di porre diagnosi di DCP vi è lo studio delle mutazioni genetiche, attualmente ricerca eseguibile su più di 40 geni coinvolti.

Per standardizzare la diagnosi di DCP la European Respiratory Society (ERS) (2) e l'American Thoracic Society (ATS) (3) hanno pubblicato delle linee guida che mostrano però delle discrepanze. Per tale motivo abbiamo condotto un'indagine nazionale inviando un questionario a tutti i centri pediatrici che seguono pazienti affetti da DCP con l'obiettivo di esplorare l'attuale realtà italiana nell'approccio diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da tale patologia.

MATERIALI E METODI

Disegno di studio

Con l'aiuto dell'Associazione Italiana A.I.D. Kartagener Onlus, un piccolo gruppo di esperti nazionali sulla DCP ha progettato il questionario che è stato inviato via e-mail tra ottobre 2020 e febbraio 2021 e le risposte sono state raccolte fino a fine giugno 2021. Per raggiungere il maggior numero di centri specializzati abbiamo selezionato gli attuali membri della Società Italiana di Malattie Respiratorie Pediatriche (SIMRI) e centri di riferimento regionali riconosciuti per DCP. Tutti i partecipanti contattati sono stati invitati a inoltrare il questionario ad altri centri o altri gruppi all'interno dello stesso ospedale, inoltre, sono stati contattati anche i centri di fibrosi cistica che hanno in cura anche pazienti con DCP.

Questionario

Il questionario in lingua italiana è stato suddiviso in tre sezioni:

1. Prima sezione incentrata sul numero di pazienti seguiti dal singolo centro e la percentuale di pazienti suddivisa per classe di età (età prescolare, scolare e adulta);
2. Seconda sezione focalizzata sulla diagnosi: età media alla diagnosi, metodi diagnostici utilizzati (ossido nitrico nasale, studio della motilità ciliare, esame genetico). Inoltre, in questa sezione erano incluse le domande volte a capire se i campioni prelevati venivano analizzati in loco o inviati ad altre strutture specialistiche;
3. Terza sezione basata sulla terapia ed il *follow-up* dei pazienti seguiti per DCP: terapia mucolitica, prima linea di attacco in caso di riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* o in caso di 1° o 2° riscontro di *Haemophilus influenzae* all'espettorato/aspirato rino-faringeo, antibiotico in profilassi. La parte riguardante il *follow-up* non è stata inclusa in questa prima analisi della nostra *survey*.

Analisi

Tutti i questionari ricevuti sono stati inseriti in un database e ne sono stati analizzati i dati.

RISULTATI

Abbiamo ricevuto 20 questionari compilati su 22 centri contattati.

Organizzazione delle cure

Le regioni italiane che hanno partecipato alla nostra *survey* sono 12 su 20, distribuite tra nord e sud (Tabella 1). Alla domanda sulla distribuzione per età dei pazienti assistiti abbiamo riscontrato che 10 centri (il 50%) seguono la maggior parte dei pazienti in età pediatrica, mentre 7 centri (il 35%) hanno in cura un maggior numero di pazienti in età adulta. Il numero totale di pazienti assistiti variava da un minimo di 318 fino a 534.

Tab. 1: Centri di riferimento e panoramica delle caratteristiche della popolazione in studio.

Centri	Regioni	Città	N° di pazienti	Età dei pazienti (anni)			Età alla diagnosi (anni)	Pazienti con diagnosi genetica (%)
				<6	6 - 18	>18		
1	Campania	Napoli	21-40	0	60	40	4-8	51-75
2	E.-Romagna	Bologna	<10	60	40	0	9-12	>75
3		Parma	11-20	15,5	23	61,5	<3	0
4	Friuli V. Giulia	Trieste	<10	20	60	20	4-8	0
5	Lazio	Roma ¹	>40	10	77	13	4-8	>40
6		Roma ²	21-40	0	20	80	9-12	51-75
7	Liguria	Genova	21-40	8	52	40	9-12	21-50
8	Lombardia	Bergamo	<10	0	100	0	4-8	5
9		Milano ¹	<10	10	80	10	<3	21-50
10		Milano ²	11-20	0	50	50	<3	5
11	Marche	Ancona	11-20	40	60	0	4-8	\
12	Puglia	Bari ¹	21-40	0	20	80	13-18	0
13		Bari ²	11-20	50	50	0	4-8	51-75
14		Foggia	<10	0	0	100	>18	6-20
15	Sicilia	Catania	<10	10	80	10	4-8	\
16		Palermo	>40	3	21	76	13-18	5
17	Toscana	Firenze	21-40	4	57	39	4-8	0
18	Trentino A. Adige	Rovereto	11-20	10	30	60	9-12	51-75
19	Veneto	Padova	21-40	20	70	10	4-8	>75
20		Verona	21-40	4	9	87	9-12	5

Diagnosi di DCP

Dalla nostra indagine è emerso che c'è una grande variabilità tra i centri, soprattutto per il raggiungimento della diagnosi, in quanto non tutti hanno la possibilità di svolgere all'interno della propria struttura le indagini diagnostiche (Tabella 2). Dei 20 centri analizzati, 15 centri (75%) utilizzano l'ossido nitrico nasale (nNO) come test di screening per l'approccio diagnostico al paziente con DCP. L'85% dei centri intervistati (85%, pari a 17) utilizza un campione bioptico di cellule ciliate raccolto dalla maggior parte (60%) tramite *brushing* nasale, il 25% dei centri utilizza sia *brushing* nasale che bronchiale. La tecnica della microscopia elettronica (EM) è utilizzata in quasi tutti i centri (90% pari a 18). Nessuno dei centri italiani coinvolti esegue la coltura dell'epitelio ciliato. L'analisi genetica viene eseguita in più della metà dei centri (55% pari a 11). Infine, l'immunofluorescenza è una tecnica disponibile solo nel 25% (pari a 5) degli ospedali.

Tab. 2: Sintesi delle procedure di screening e diagnostiche della discinesia ciliare primaria nei 20 centri italiani partecipanti.

	Centri	
	n	% del totale
Ossido nitrico nasale	15	75
<i>Brushing</i> nasale	12	60
<i>Brushing</i> nasale e bronchiale	5	25
Microscopia elettronica	18	90
Frequenza e pattern del battito ciliare	8	40
Coltura dell'epitelio ciliare	0	0
Immunofluorescenza	5	25
Test genetico	11	55

Trattamento DCP

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti affetti da DCP, la metà dei centri coinvolti utilizza mucolitici, nasali o inalatori (Tabella 3). Tutti i centri prescrivono soluzione isotonica e ipertonica, per lo più (90%, pari a 18) sia per l'irrigazione nasale che per inalazione. La maggioranza (60% pari a 12) degli ospedali prescrive la soluzione ipertonica al 3%, solo 3 centri utilizzano l'ipertonica al 7%. Tutti i centri prescrivono corticosteroidi per via inalatoria, nel 55% dei casi solo quando i pazienti presentano broncospasmo o broncodilatazione significativa alle prove di funzionalità respiratoria. Per quanto riguarda la profilassi antibiotica, è prescritta dal 95% (pari a 19) delle strutture ospedaliere coinvolte e l'antibiotico di scelta è il macrolide nell'85% dei casi (pari a 16). La maggior parte dei centri tenta l'eradicazione dello *Pseudomonas* con antibiotici per via endovenosa, per via orale o per inalazione rispettivamente nel 45%, 90% e 95%. Infine, al primo riscontro di infezione da *Haemophilus influenzae*, il 20% dei centri tenta l'eradicazione con antibiotici per via endovenosa, mentre il 65% utilizza un trattamento per via orale.

Tab. 3: Sintesi delle terapie prescritte ai pazienti con discinesia ciliare primaria presso i centri italiani partecipanti.

	Centri	
	n	% del totale
Mucolitici (nasali o inalatori)	10	50
Soluzione isotonica	20	100
Nasale	1	5
Inalatoria	2	10
Nasale e inalatoria	18	90
Soluzione ipertonica	20	100
3%	12	60
7%	3	15
3% e 7%	5	25
Corticosteroidi inalatori	20	100
In tutti i pazienti	5	25
In caso di broncoreversibilità o atopia	15	75
Antibiotico profilassi	19	95
Clearance vie aeree	20	100

CONCLUSIONI

In sintesi, questa ampia indagine nazionale ha confermato che la gestione della DCP in Italia è ancora molto decentralizzata con molti centri che si occupano sia di pazienti pediatrici che adulti, evidenziando la necessità di programmi di transizione ben progettati. Inoltre, la diagnosi è ancora spesso ritardata e il nostro sforzo deve essere volto ad ottenere una diagnosi sempre più precoce. Esiste ancora una grande variabilità tra i centri in relazione agli strumenti diagnostici disponibili e alla gestione terapeutica.

Data l'eterogeneità emersa tra i diversi centri che si occupano di DCP, risulta ancora più centrale il ruolo del nostro gruppo di ricerca nazionale "DCP e Bronchiectasie non FC", di recente costituzione, al fine di una maggiore collaborazione tra i diversi centri italiani e per futuri progetti di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. *Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease.* Am J Respir Crit Care Med 2013 Oct 15;188(8):913-22.
- (2) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia.* EurRespir J 2017; 49:1601090.
- (3) Shapiro AJ, David SD, Polinemi D, et al. *Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med 2018; 197:e24-e39.