

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XXII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

L'asma persistente non atopico in pediatria

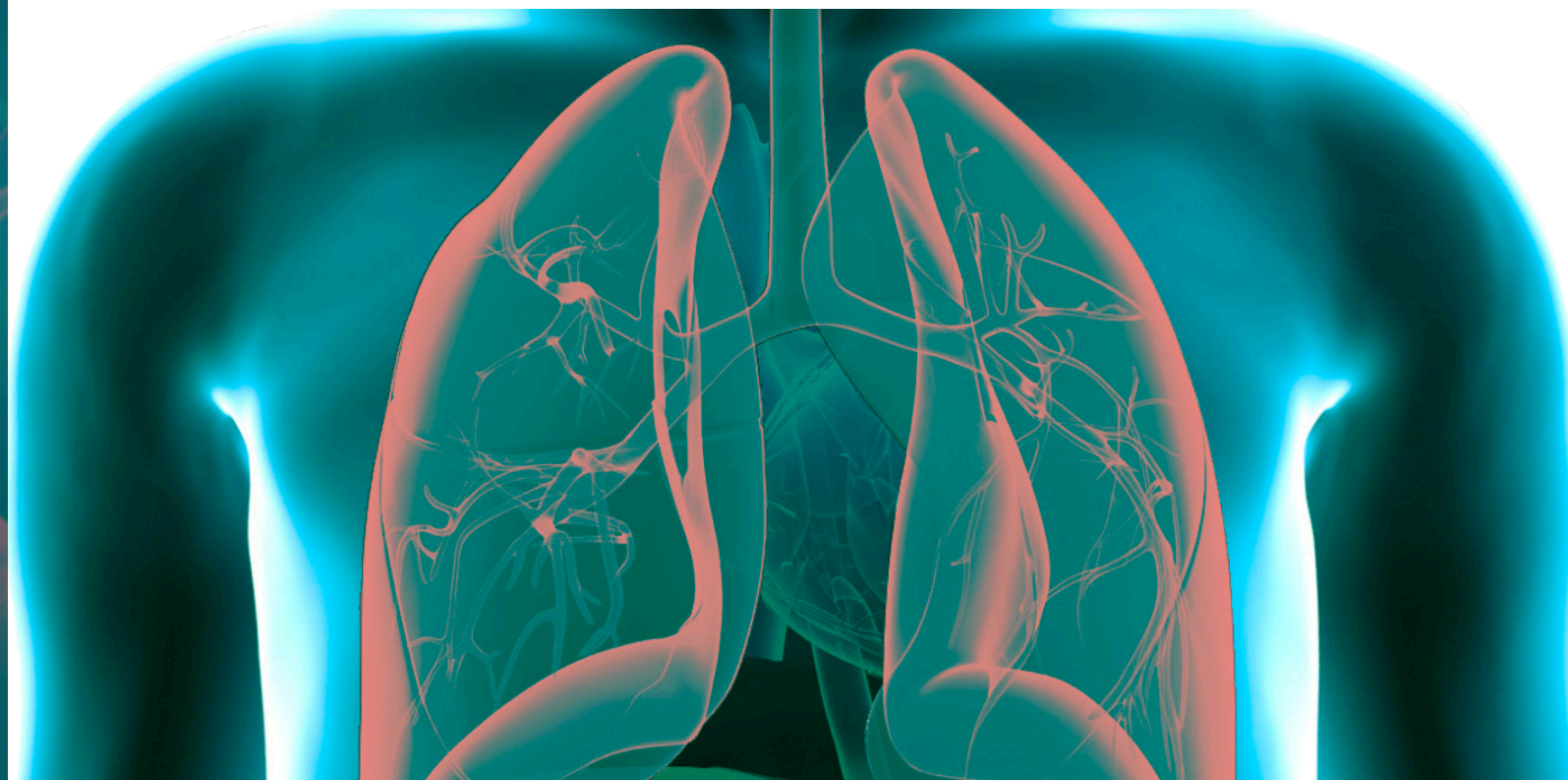
Inquinamento ambientale,
fumo e asma grave

Quando sospettare la Discinesia
Ciliare Primaria

Indicazioni alla Ventilazione Non

Invasiva in Pediatria

Premi SIMRI 2019



INDICE

Editoriale

Nicola Ullmann

L'asma persistente non atopico in pediatria

Laura Badina

Inquinamento ambientale, fumo e asma grave

Stefania La Grutta, Giuliana Ferrantez, Giovanna Cilluffo, Salvatore Fasola, Laura Montalbano, Velia Malizia

Quando sospettare la Discinesia Ciliare Primaria

Maria Elisa Di Cicco, Martina Piras, Michele Rizzo, Diego Peroni, Massimo Pifferi

Indicazioni alla Ventilazione Non Invasiva in Pediatria

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Serena Soldini, Renato Cutrera

Premi SIMRI 2018

3

4

10

17

25

33

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 72 - dicembre 2018

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninispa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di gennaio 2019

Quando sospettare la Discinesia Ciliare Primaria

When to suspect Primary Ciliary Dyskinesia

Maria Elisa Di Cicco, Martina Piras, Michele Rizzo, Diego Peroni, Massimo Pifferi
Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Corrispondenza: Di Cicco Maria Elisa - indirizzo e-mail: mariaelisa.dicicco@gmail.com

Riassunto: La discinesia ciliare primaria (DCP) è una malattia congenita, clinicamente e geneticamente eterogenea, caratterizzata da un deficit del trasporto muco-ciliare legato a una disfunzione delle ciglia respiratorie, con conseguenti infezioni ricorrenti/recidivanti a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare e progressivo decadimento della funzione respiratoria. Si tratta di una condizione ancora ampiamente sottodiagnosticata e/o diagnosticata tardivamente a causa della scarsa conoscenza da parte degli operatori sanitari, della complessità dei test diagnostici e del fatto che i suoi segni e sintomi non sono specifici e variano nelle diverse epoche della vita. Tuttavia, è possibile individuare alcune caratteristiche della malattia, quali le alterazioni del *situs*, la tosse catarrale quotidiana e la rinorrea persistente, già nel periodo perinatale. Pertanto, il neonatologo e il pediatra di famiglia devono conoscerle per poter identificare precocemente i bambini da inviare allo specialista o al centro di riferimento per la DCP, allo scopo di eseguire gli accertamenti diagnostici ed intraprendere quanto prima i trattamenti necessari per rallentare la progressione della malattia. Lo score predittivo PICADAR, di recente introduzione, può supportare i clinici in questa fase, permettendo di quantificare la probabilità di essere di fronte a un soggetto affetto da DCP sulla base delle risposte a 7 *items* di un semplice questionario.

Parole chiave: discinesia ciliare primaria, sindrome di Kartagener, PICADAR.

Summary: primary ciliary dyskinesia (PCD) is a congenital, clinically and genetically heterogeneous disease due to abnormal structure and/or function of cilia, with impaired mucociliary transport leading to recurrent respiratory infections and progressive loss of lung function. PCD is both underdiagnosed and diagnosed too late, due to unawareness of the condition by physicians, the complexity of diagnostic tests and the fact that signs and symptoms are nonspecific and may vary according to the age of the patients. However, some pointers of the disease, such as laterality defects, daily wet cough and persistent rhinorrhea, may be already noticed in the perinatal period. Therefore, the neonatologist and the pediatrician must know them to identify the children who should be sent to the specialist or to a reference center for PCD, in order to perform the diagnostic tests and start the related treatments as soon as possible to slow down the progression of the disease. The recently introduced PICADAR predictive score can support clinicians in this phase, allowing to quantify the probability of a subject to be affected by PCD, based on the answers to 7 items of a simple questionnaire.

Key words: primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, PICADAR

INTRODUZIONE

La Discinesia Ciliare Primaria (DCP) è una malattia congenita, clinicamente e geneticamente eterogenea, caratterizzata da un deficit del trasporto muco-ciliare legato a una disfunzione delle ciglia respiratorie (associata o meno ad un difetto della loro ultrastruttura), con conseguenti infezioni ricorrenti/recidivanti a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare e progressivo decadimento della funzione respiratoria (1). Si tratta di una patologia rara, ad oggi ancora ampiamente sottodiagnosticata, con una prevalenza stimata di circa 1:16,000. Inoltre, la diagnosi di questa condizione è solitamente tardiva; infatti, una *survey* internazionale realizzata in Europa nel 2010 da una *Task Force* dell'*European Respiratory Society* (ERS), che ha coinvolto 223 centri di 26 nazioni diverse, raccogliendo retrospettivamente le informazioni riguardanti più di 1000 pazienti di età inferiore a 20 anni, ha mostrato che l'età mediana alla diagnosi è di circa 5.3 anni. Nei soggetti con *situs viscerum inversus* (SVI), in cui la diagnosi viene spesso posta nel primo anno di vita, l'età alla diagnosi è risultata inferiore rispetto ai soggetti con *situs solitus* (3.5 *versus* 5.8 anni, $p < 0.001$) (2). La DCP, dunque, è una condizione che viene diagnosticata poco e tardi, per lo più a causa della scarsa conoscenza della malattia

da parte degli operatori sanitari (la malattia è stata infatti descritta relativamente di recente, con i primi *case reports* pubblicati agli inizi del '900, mentre il riconoscimento dell'alterazione del movimento ciliare quale causa della malattia risale agli anni '70), ma anche di un iter diagnostico che, ancora oggi, si avvale di esami complessi e disponibili solo in pochi centri (1, 3) Infine, il sospetto clinico può non insorgere in quanto i sintomi non sono specifici, le manifestazioni cliniche possono variare con l'età dei pazienti e lo spettro di gravità della malattia è molto ampio (4). Tuttavia, è possibile individuare alcune caratteristiche della malattia già nelle prime epoche della vita. Pertanto, il neonatologo e il pediatra di famiglia devono conoscerle per poter identificare i bambini da inviare precocemente allo specialista o al centro di riferimento per la DCP, allo scopo di eseguire gli accertamenti diagnostici ed intraprendere i trattamenti necessari per rallentare la progressione della malattia.

SEGNI E SINTOMI UTILI PER PORRE IL SOSPETTO DI DCP

I segni e i sintomi della DCP sono classicamente suddivisi, a seconda dell'epoca di insorgenza, in sintomi tipici del periodo neonatale, dell'età pediatrica e dell'età adulta (tabella 1).

Tab. 1 : Tabella riassuntiva delle manifestazioni cliniche della DCP (modificato da 5).

Indicatori generici	Epoca prenatale	Epoca neonatale	Età pediatrica	Età adulta
Alterazioni del <i>situs</i> (Situs Viscerum Inversus, Situs Ambiguus) Storia personale o familiare di ciliopatia (ad esempio, retinite pigmentosa, sindrome di Joubert, ecc)	Alterazioni del <i>situs</i> rilevate ai controlli ecografici Diagnosi genetica prenatale in famiglie con altri bambini o soggetti affetti	Rinorrea dalla nascita Distress respiratorio senza causa apparente in un neonato a termine Alterazioni del <i>situs</i> Cardiopatia congenita complessa, specialmente se associata a un difetto della lateralità Diagnosi di DCP in un altro membro della famiglia	Tosse catarrale o produttiva cronica Asma "atipico", che non risponde ai comuni trattamenti Bronchiectasie "idiopatiche" Rinosinusite (rara la poliposi nasale) Agenesia di uno o più seni paranasali (tenendo conto dello sviluppo di ciascun seno a seconda dell'età) Otite media acuta ricorrente; otite media effusiva persistente Otorrea prolungata dopo il posizionamento di drenaggi transtimpanici Diagnosi di DCP in un altro membro della famiglia	Progressione dei segni e dei sintomi esorditi in età pediatrica Infertilità maschile e subfertilità femminile

Alcune caratteristiche possono far pensare a questa condizione già in epoca prenatale (5).

- Epoca prenatale

Il sospetto di DCP può essere posto nel periodo prenatale nei casi in cui sia identificata ecograficamente la presenza di SVI, ovvero la disposizione specularmente opposta degli organi asimmetrici toraco-addominali, presente nel 50% circa dei pazienti (2); tuttavia, soltanto il 25%

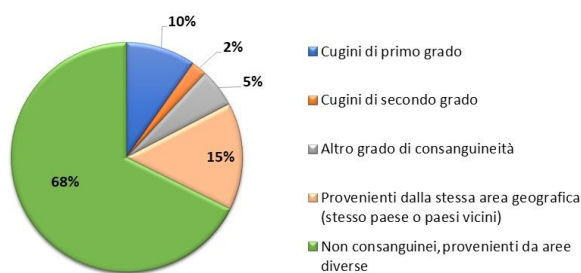


Fig. 1: Grado di consanguineità dei genitori di 185 pazienti diagnosticati dal 2008 al 2018 presso il Centro di Riferimento per la diagnosi, il follow up e il trattamento della Discinesia Ciliare Primaria/Sindrome di Kartagener della Regione Toscana (U.O. Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana).

di SVI e DCP, tutti i bambini nati con questa caratteristica dovrebbero essere sottoposti ai test diagnostici (1, 5).

Il 6-12% dei soggetti con DCP presenta un'alterazione parziale del *situs* (*situs ambiguus* - SA) (9-11). Allo spettro delle numerose anomalie poste a metà tra SVI e *situs solitus* viene spesso attribuito il nome di *eterotassia*, termine con cui in realtà si dovrebbero indicare solo condizioni di SA associato a una cardiopatia congenita complessa. A questo proposito, nella DCP con SA le cardiopatie congenite complesse sono circa 200 volte più frequenti che nel soggetto sano con SA (1:50 nella DCP *versus* 1:10.000 nella popolazione generale) (9-11). È quindi necessario pensare alla DCP nei soggetti con sintomi respiratori cronici e una cardiopatia congenita ed, analogamente, sottoporre i pazienti con DCP ad un'accurata valutazione cardiologica, soprattutto se presentano un SA. Inoltre, tenendo presente l'ereditarietà della condizione, è opportuno valutare con attenzione i soggetti con storia familiare positiva e indagare l'eventuale consanguineità dei genitori (5). In una nostra casistica di 185 pazienti affetti da DCP, il 10% dei casi aveva genitori cugini di primo grado, il 2% di secondo grado, il 5% con un altro grado di parentela e il 15% provenienti dalla stessa area geografica e/o da piccoli paesi limitrofi (figura 1).

- Manifestazioni cliniche nel neonato

Nel periodo neonatale il sospetto di DCP dovrebbe sempre insorgere in presenza di un neonato con ostruzione nasale e/o rinorrea persistente con secrezione densa presenti sin dai primi giorni di vita (1). Tale caratteristica è molto rara nel neonato sano, al punto da essere ritenuta da alcuni autori patognomonica di DCP (12). Inoltre, il 75-80% dei neonati nati a termine con DCP presentano *distress* respiratorio senza causa apparente, verosimilmente a causa della ritardata eliminazione del liquido amniotico dalle vie aeree per l'alterazione della clearance muco-ciliare (13). In questi bambini il *distress*, caratterizzato da dispnea con tachipnea, tosse e ipossiemia, è solitamente attribuito ad una polmonite neonatale, mentre nel soggetto sano la diagnosi più comune è la tachipnea transitoria del neonato. Inoltre, rispetto al neonato sano, nella DCP il *distress* respiratorio richiede più spesso e più a lungo ossigenoterapia (15.2 *versus* 0.8 giorni; $p < 0.01$) ed ha esordio più tardivo (12 *versus* 1 ora; $p < 0.001$) e la radiografia del torace dimostra per lo più un addensamento a carico del lobo superiore o medio (13). Secondo lo studio di Mallowney T et al, l'associazione di SVI, addensamento polmonare e necessità di ossigeno per più di 2 giorni ha una sensibilità dell'87% e una specificità del 96% per la diagnosi di DCP (13).

- Manifestazioni cliniche nel bambino

Dopo il periodo neonatale le manifestazioni cliniche della DCP sono legate all'interessamento di tutti i distretti dell'apparato respiratorio. La caratteristica principale è la tosse catarrale quotidiana, presente in tutti i pazienti, che insorge nei primi mesi o anni di vita e che, talora, può non essere riportata, dal momento che i bambini e i loro genitori sono talmente abituati

dei soggetti con SVI è affetto da DCP (2). Tale anomalia è legata al ruolo delle ciglia presenti nelle prime fasi di sviluppo dell'embrione. Si tratta di un tipo particolare di ciglia mobili, prive della coppia centrale di microtubuli, caratterizzate da un movimento di tipo circolare, che produce un flusso sinistrorso di fattori di trascrizione (6-8). Nei soggetti con DCP, ad eccezione di coloro in cui la malattia è sostenuta da un'alterazione della coppia centrale, tale movimento può essere alterato, rendendo la disposizione degli organi del tutto casuale, come dimostrano coppie di gemelli omozigoti affetti da DCP di cui solo uno con SVI. In considerazione della frequente associazione

da ritenerla una caratteristica “normale” (14). Nel tempo, alla tosse catarrale si può associare l’espettorazione di muco, evento che è da ritenere sempre patologico in età pediatrica. Il muco espettorato è denso e solitamente di colore bianco-giallastro, ma, soprattutto nel bambino più grande e in caso di riacutizzazione infettiva, può assumere le caratteristiche di muco-pus e aumentare in quantità tali da provocare una broncorrea (figura 2a). Nei soggetti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* il muco può presentare colore verdastro.

I bambini con DCP vanno tipicamente incontro a infezioni ricorrenti a carico delle vie aeree inferiori, soprattutto in età prescolare, sviluppando bronchiti con o senza broncostruzione che possono evolvere in broncopolmoniti. Tuttavia, in alcuni casi all’anamnesi manca una storia di broncopolmoniti ricorrenti a causa del ricorso precoce agli antibiotici per il trattamento delle infezioni delle vie aeree superiori (12, 15).

In alcuni bambini la presenza di una broncostruzione ricorrente (provocata in parte dal ristagno del muco nelle vie aeree) e non responsiva ai comuni trattamenti antiastmatici induce spesso gli operatori sanitari a etichettare questi soggetti come affetti da asma grave. È necessario sottolineare che, sebbene la broncostruzione possa essere effettivamente evidenziata e confermata anche alla spirometria oltre che dalla clinica, in questi soggetti di solito non è presente la reversibilità tipica dell’asma bronchiale (“*non tutto ciò che fischia è asma*”) e che un’anamnesi accurata permette di non incorrere in questo errore nella stragrande maggioranza dei casi (16).

Il ricorrere delle infezioni a carico delle vie aeree inferiori e la conseguente flogosi bronchiale portano, nel tempo, allo sfiancamento delle pareti bronchiali con la comparsa di multiple bronchiectasie, che, a loro volta, causano ulteriore ristagno di muco, instaurando un circolo vizioso che determina la progressione del danno polmonare. Le bronchiectasie possono esordire in età pediatrica interessando, secondo alcune casistiche, il 50% circa dei soggetti, ma nel tempo progrediscono in numero e gravità, venendo poi rilevate nel 100% dei pazienti adulti (17). I lobi polmonari più interessati dalle bronchiectasie sono il medio e gli inferiori, mentre il coinvolgimento dei superiori si verifica solo tardivamente e nelle forme più gravi di malattia, a differenza di quanto avviene nella fibrosi cistica, nella quale i pazienti presentano precocemente un interessamento a carico di tutto il parenchima polmonare (18). In età pediatrica, il lobo maggiormente interessato dalle bronchiectasie è il medio, che rappresenta quindi la prima sede di localizzazione. Ciò si verifica in quanto il bronco lobare medio è il bronco più lungo, più stretto e più orizzontale, caratteristiche che facilitano il ristagno di muco a questo livello (19).

Nella DCP il ricorrere delle infezioni interessa anche le vie aeree superiori. Ad esempio, è estremamente comune il coinvolgimento dell’orecchio medio a causa dell’alterazione delle ciglia presenti nelle tube di Eustachio, condizione che facilita l’insorgenza di otiti medie acute ricorrenti nelle prime epoche della vita (20). Successivamente, con la crescita del bambino, la tuba diventa meno orizzontale e aumenta di diametro e, di conseguenza, le otiti medie acute diventano via via meno frequenti. Tuttavia, nella DCP è ancora più comune la presenza dell’otite media effusiva, con il riscontro di versamento cronico endotimpanico che causa una ipoacusia trasmissiva anche in età adulta.

In un recente studio Kreicher KL et al hanno valutato 56 bambini con DCP sottoposti al primo esame audiometrico in media a 7.4 anni, dimostrando che l’ipoacusia è molto più frequente di quanto ritenuto in passato, interessando il 75% dei soggetti studiati (66.6% bilaterale) (21). Inoltre, tale studio ha confermato che il deficit uditivo è prevalentemente di natura trasmissiva e di grado lieve-moderato e che nel 78% dei casi non risponde al posizionamento di drenaggi transtimpanici (questi ultimi possono essere addirittura controproducenti, causando una prolungata otorrea). Tuttavia, il 30% dei soggetti studiati aveva un’ipoacusia neurosensoriale (pura o associata all’ipoacusia di conduzione), probabilmente a causa dell’alterazione delle ciglia presenti nella coclea.

Per quanto riguarda l’interessamento del distretto rinosinusale, all’ostruzione nasale e alla rinorrea cronica (figura 2b) si può associare, già in età pediatrica, la sinusite, che alla tomogra-



Fig. 2 - a) Campione di espettorato di un paziente adolescente in corso di riacutizzazione infettiva (broncorrea). b) Rinorrea in un paziente in età scolare in condizioni di stabilità clinica.

fia computerizzata (TC) dei seni paranasali ha le caratteristiche di una pansinusite cronica. Si tratta di una caratteristica talmente tipica della DCP da far ritenere la diagnosi improbabile nei casi in cui la TC risulti negativa (12).

Nel 10% dei bambini si associa anche la poliposi nasale, che è comunque più tipica dell'età adulta (75%). Di frequente riscontro alla TC dei seni paranasali nei soggetti con DCP è anche l'agenesia e/o l'ipoplasia dei seni frontali e sfenoidali (73% dei soggetti con DCP *versus* 38% dei soggetti con discinesia ciliare secondaria, $p = 0.002$) (22).

Recentemente il nostro gruppo ha valutato anche l'olfatto dei pazienti con DCP e sinusite dimostrata alla TC dei seni paranasali. In questi pazienti non solo l'ipo/anosmia è risultata significativamente più frequente rispetto ai soggetti con sinusite da altra causa ($p < 0.0001$), ma, a parità di gravità della sinusite, il grado di deficit dell'olfatto è risultato peggiore, facendo ritenere probabile che in questa condizione si possa verificare un coinvolgimento primario dei recettori presenti sulle ciglia dei neuroni olfattivi (23).

Infine, sebbene si tratti di una caratteristica rara, nel bambino non bisogna sottovalutare la presenza di idrocefalo o di una ventricolo-megalia (talvolta transitoria ed esclusiva dell'epoca prenatale), legati alla ridotta circolazione del liquor per l'interessamento delle ciglia dell'ependima.

- Manifestazioni cliniche nell'adulto

Nel soggetto adulto, oltre alle caratteristiche già descritte per l'età pediatrica, che avranno subito nel tempo una progressione, è importante ricercare la presenza dell'ippocratismo digitale, quale indice di severità del danno polmonare, e valutare attentamente l'anamnesi riproduttiva. Infatti, per la presenza di assonemi ciliari nella coda degli spermatozoi e di ciglia mobili nei dotti efferenti e nella mucosa delle tube di Falloppio, nella metà dei soggetti di sesso maschile può essere presente infertilità legata all'astenozoospermia o all'azoospermia (8), mentre nei soggetti di sesso femminile è descritto uno stato di sub-fertilità per l'elevato rischio di una gravidanza ectopica. A questo proposito, in un recente studio retrospettivo, sono stati valutati 78 soggetti adulti (range di età, 18-77 anni) con un *follow up* mediano di 8.1 anni (range, 3.7-12.6) (24). Di questi, 39 (24 maschi) avevano provato ad avere un figlio nel periodo di *follow up*, 20 (10 maschi) avevano concepito i figli senza ricorrere alle tecniche di riproduzione assistita ed i restanti soggetti avevano fatto ricorso a tali tecniche per la presenza di ipo/infertilità. Tuttavia, nessuna donna è andata incontro a una gravidanza ectopica, suggerendo che tale manifestazione sia molto meno frequente di quanto ritenuto in passato.

- Le ciliopatie

Nella DCP, a seconda del tipo di mutazione genetica in causa, possono essere interessate ciglia di distretti diversi dall'apparato respiratorio, facendo sostenere da parter di alcuni autori che la DCP possa essere considerata una malattia sistemica. Le ciglia, infatti, sono presenti in tutti gli organi del corpo umano, con caratteristiche e funzioni diverse (8, 25).

Recentemente è sorto un grande interesse rispetto a queste strutture, le cui alterazioni sono

alla base di numerose malattie genetiche, denominate complessivamente “ciliopatie” (25, 26). In particolare, l’interessamento delle ciglia non mobili, ovvero quelle che svolgono il ruolo di recettori sensoriali a livello di molti distretti, può causare molte sindromi complesse, come la sindrome di Bardet-Biedl e la sindrome di Joubert. In questi pazienti è quindi necessario pensare all’associazione con la DCP nel caso in cui siano presenti sintomi respiratori cronici (12).

COME ORIENTARSI TRA LE MANIFESTAZIONI DELLA DCP

L’eterogeneità della clinica della DCP, con diverse associazioni di segni e sintomi, ciascuno dei quali con prevalenza incerta (27) e fenotipi che variano da molto lievi a estremamente gravi, con insufficienza respiratoria grave e necessità di trapianto polmonare in epoca giovane-adulta, è legata al fatto che i geni in causa in questa condizione sono moltissimi. Ad oggi ne sono stati descritti 40, ma si stima che possano essere più di mille considerando il numero di proteine coinvolte nella struttura, nella funzione, nell’assemblaggio e nella manutenzione delle ciglia (28).

In attesa che gli studi in corso sulla correlazione genotipo-fenotipo ci permettano di interpretare al meglio questi aspetti e di impostare trattamenti personalizzati, allo scopo di identificare precocemente i soggetti che dovrebbero essere sottoposti agli accertamenti diagnostici, alcuni gruppi di ricerca hanno analizzato le diverse combinazioni delle manifestazioni cliniche. Negli Stati Uniti, ad esempio, in bambini e adolescenti sono state valutate la specificità e la sensibilità per la diagnosi di DCP dell’associazione del *distress* respiratorio neonatale, della tosse catarrale cronica, dell’ostruzione nasale ad insorgenza precoce e dei difetti della lateralità, caratteristiche inserite recentemente tra i criteri diagnostici nelle linee guida dell’*American Thoracic Society* (3). La migliore combinazione di sensibilità e specificità è stata ottenuta in presenza di almeno due di queste caratteristiche (15, 29).

In Europa è stato invece realizzato e validato su una casistica pediatrica e di soggetti adulti un vero e proprio *score* predittivo, denominato PICADAR (*PrImary CiliAry Dyskinesia Rule*). Esso può essere calcolato esclusivamente nei soggetti con tosse catarrale quotidiana insorta precocemente (condizione indispensabile per il sospetto diagnostico di DCP) e prevede la compilazione di un questionario contenente 7 domande, ottenendo un punteggio massimo di 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) (tabella 2).

Tab. 2: Questionario per il calcolo dello score PICADAR (modificato da 30).

SI: completare il questionario NO: STOP, non procedere con il questionario		
Domanda	Risposta	Punteggio
Il paziente ha una storia di tosse catarrale quotidiana insorta nella prima infanzia?		
Il paziente è nato a termine oppure no?	A termine	2
Ha presentato sintomi respiratori nel periodo neonatale (tachipnea, tosse, polmonite, ecc)?	Sì	2
È stato ricoverato in terapia intensiva neonatale?	Sì	2
Ha un’alterazione della lateralità (situs inversus o eterotassia)?	Sì	4
Ha un difetto cardiaco congenito?	Sì	2
Ha una rinite persistente?	Sì	1
Ha presentato sintomi cronici a carico dell’orecchio o alterazioni dell’udito?	Sì	1
Punteggio totale:		

Il punteggio viene poi utilizzato per valutare la probabilità della diagnosi su un’apposita curva. Il punteggio con migliore combinazione di valori di sensibilità e specificità è risultato essere pari a 5 (30). I pazienti con un punteggio ≥ 10 hanno $> 90\%$ di probabilità di risultare positivi ai test

diagnostici. In considerazione della facilità di utilizzo del questionario e della sua buona accuratezza, il PICADAR è stato inserito nelle recenti linee guida ERS per la diagnosi di DCP (1).

CONCLUSIONI

La DCP è una malattia genetica rara caratterizzata da un progressivo decadimento della funzionalità respiratoria. Sebbene i segni e i sintomi non siano specifici, è essenziale conoscere le sue manifestazioni cliniche per individuare precocemente i soggetti da sottoporre agli accertamenti diagnostici, allo scopo di intraprendere quanto prima i relativi trattamenti e, di conseguenza, rallentare il declino funzionale (31). Il pediatra di libera scelta dovrebbe approfondire la storia clinica dei bambini con tosse catarrale cronica ed escludere le cause più comuni, ma di fronte al sospetto diagnostico di DCP, supportato eventualmente dal punteggio PICADAR, è fondamentale che i pazienti vengano inviati rapidamente allo specialista pneumologo pediatra o al centro di riferimento per la diagnosi di DCP (32). In attesa del completamento dell'iter diagnostico, il pediatra dovrà anche assicurarsi che il paziente venga sottoposto alle vaccinazioni e dovrà trattare tempestivamente le riacutizzazioni infettive. Il centro di riferimento, a sua volta, dovrà seguire in *follow up* i soggetti in cui, nonostante un fenotipo fortemente sospetto, non si sia giunti alla diagnosi, richiamandoli nel momento in cui dovessero rendersi disponibili nuovi test.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Allegra L, Della Patrona S, Petrigli G. *Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases*. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 207: 385-401.
- (2) Liang J, Jiang D, Noble PW. *Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases*. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 186-203.
- (3) Garantziotis S, Brezina M, Castelnovo P, et al. *The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: 785-795.
- (4) Jackson DG. *Immunological functions of hyaluronan and its receptors in the lymphatics*. *Immunol Rev* 2009; 230: 216-231.
- (5) McDonald B, McAvoy EF, Lam F, et al. *Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids*. *J Exp Med* 2008; 205: 915-927.
- (6) Cantor JO, Nadkarni PP. *Hyaluronan: the Jekyll and Hyde molecule*. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 257-260.
- (7) Marcuzzo AV, Tofanelli M, Boscolo Nata F, et al. *Hyaluronate effect on bacterial biofilm in ENT district infections: a review*. *APMIS* 2017; 125: 763-772.
- (8) Casale M, Moffa A, Sabatino L, et al. *Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review*. *PLoS One* 2015; 10: e0130637.
- (9) Macchi A, Castelnovo P, Terranova P, et al. *Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 127-135.
- (10) Pignataro L, Marchisio P, Ibba T, et al. *Topically administered hyaluronic acid in the upper airway: A narrative review*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018; 32: 2058738418766739.
- (11) Montella S, Cantone E, Maglione M et al. *Sodium hyaluronate improves quality of life and nasal endoscopy features in preschool children with upper respiratory tract infections*. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30: 303-308.
- (12) Venge P, Pedersen B, Hakansson L, et al. *Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 312-316.
- (13) Cantor JO, Cerreta JM, Armand G, et al. *Further investigation of the use of intratracheally administered*

- hyaluronic acid to ameliorate elastase-induced emphysema*. *Exp Lung Res* 1997; 23: 229-244.
- (14) Cantor JO, Cerreta JM, Ochoa M, et al. *Therapeutic effects of hyaluronan on smoke-induced elastic fiber injury: does delayed treatment affect efficacy?* *Lung* 2011; 189: 51-56.
- (15) Takahashi A, Majumdar A, Parameswaran H, et al. *Proteoglycans maintain lung stability in an elastase-treated mouse model of emphysema*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 51: 26-33.
- (16) Cantor J, Ma S, Turino G. *A pilot clinical trial to determine the safety and efficacy of aerosolized hyaluronan as a treatment for COPD*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2747-2752.
- (17) Liang J, Jiang D, Jung Y, et al. *Role of hyaluronan and hyaluronan binding proteins in human asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 403-411.
- (18) Kunz LI, van Rensen EL, Sterk PJ. *Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstriction in asthma*. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 286-291.
- (19) Petrigli G, Allegra L. *Aerosolized hyaluronic acid prevents exercise-induced bronchoconstriction, suggesting novel hypotheses on the correction of matrix defects in asthma*. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 166-171.
- (20) Telenga ED, Kerstjens HA. *Effect of inhaled hyaluronic acid (HA) on exercised induced bronchoconstriction (EIB)*. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 430.
- (21) Lazrak A, Creighton J, Yu Z, et al. *Hyaluronan mediates airway hyperresponsiveness in oxidative lung injury*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: 891-903.
- (22) Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. *A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med* 2006; 354: 229-240.
- (23) Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, et al. *Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis*. *Adv Ther* 2010; 27: 870-878.
- (24) Ros M, Casciaro R, Lucca F, et al. *Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 133-177.
- (25) Furnari ML, Termini L, Traverso G, et al. *Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study*. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6: 315-322.
- (26) Gavina M, Luciani A, Vilella VR, et al. *Nebulized hyaluronan ameliorates lung inflammation in cystic fibrosis mice*. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 761-771.
- (27) Lamas A, Marshburn J, Stober VP, et al. *Effects of inhaled high-molecular weight hyaluronan in inflammatory airway disease*. *Respir Res* 2016; 17: 123.
- (28) Brivio A, Conese M, Gambazza S, et al. *Pilot Randomized Controlled Trial Evaluating the Effect of Hypertonic Saline With and Without Hyaluronic Acid in Reducing Inflammation in Cystic Fibrosis*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29: 482-489.
- (29) Kellett F, Robert NM. *Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis*. *Respir Med* 2011; 105: 1831-1835.
- (30) Máiz L, Girón RM, Prats E, et al. *Addition of hyaluronic acid improves tolerance to 7% hypertonic saline solution in bronchiectasis patients*. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618787385.
- (31) Hart A, Sugumar K, Milan SJ, et al. *Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD00299.
- (32) Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. *Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and metaanalysis*. *Respirology* 2017; 22: 1084-1092.
- (33) Herrero-Cortina B, Alcaraz V, Vilaró J, et al. *Impact of Hypertonic Saline Solutions on Sputum Expectoration and Their Safety Profile in Patients with Bronchiectasis A Randomized Crossover Trial*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31: 281-289.