

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)
Official Journal of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases



PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI 2018



Periodico di aggiornamento medico
volume 18 | numero 72 | dicembre 2018
www.simri.it



GIANNINI
EDITORE

Analisi quantitativa di vie aeree ed arterie mediante tomografia computerizzata in bambini affetti da discinesia ciliare primitiva

Valentina Ferraro^{1,2}, Silvia Carraro¹, Eleni Rosalina Andrinopoulou², Stefania Zanconato¹, Harm Tiddens², Marielle Pijnenburg²

¹*Broncopneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italia*

²*Pediatric Pulmonology and Allergology, Erasmus MC - Sophia's Children Hospital, Rotterdam, the Netherlands.*

Corrispondenza: Valentina A. Ferraro [email: ferrarovalentina@hotmail.com](mailto:ferrarovalentina@hotmail.com)

INTRODUZIONE

La Discinesia Ciliare Primitiva (DCP) è un disordine ereditario caratterizzato da una disfunzione ciliare, che si manifesta a livello delle vie aeree con un'alterazione della *clearance* mucociliare (1, 2). Le manifestazioni cliniche possono presentarsi fin dalle prime 12-24 ore di vita, in particolare sotto forma di distress respiratorio in neonati a termine, che nel 50% dei casi si associa a *situs viscerum inversus* (3). I pazienti affetti possono inoltre presentare fin dalla prima infanzia tosse quotidiana, generalmente catarrale e produttiva, ed infezioni respiratorie ricorrenti, con possibile evoluzione, a partire dall'età scolare, in una vera e propria malattia polmonare cronica suppurativa (3). Inoltre, si possono associare sintomi a carico delle alte vie aeree, come congestione nasale cronica, sinusite cronica, otite media ricorrente e polipi nasali (3-5). La gestione del bambino affetto da DCP prevede un attento *follow-up*, che include prove di funzionalità respiratoria, colture dell'espettorato ed indagini radiologiche per lo studio del parenchima polmonare (3). Nell'analizzare il parenchima polmonare è fondamentale l'utilizzo della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*high-resolution computed tomography*, HRCT) polmonare, che permette l'individuazione di aspetti peculiari quali le bronchiectasie, l'ispessimento della parete bronchiale ed il *mucus plugging* (6, 7), che tuttavia vengono normalmente descritti solo in termini qualitativi. Ad oggi, il nostro è il primo studio che analizza quantitativamente, su immagini polmonari ottenute tramite HRCT polmonare, vie aeree ed arterie in bambini affetti da DCP.

OBIETTIVI

Principale obiettivo del nostro studio è stato misurare le dimensioni di vie aeree ed arterie (*airways and arteries*, AA) in bambini affetti da DCP confrontati con pazienti di controllo, in modo tale da quantificare in modo oggettivo le anomalie strutturali rilevate (bronchiectasie ed ispessimento della parete delle vie aeree). L'analisi di AA prevede lo studio del numero di coppie di AA visibili, delle loro dimensioni e della loro localizzazione.

MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva delle HRCT polmonari di 13 pazienti con DCP (14 HRCT polmonari) e 12 controlli (12 HRCT polmonari), tutti afferenti al dipartimento di Pneumologia Pediatrica del *Sophia Children's Hospital* di Rotterdam, Paesi Bassi. In particolare i pazienti con DCP erano seguiti per la patologia stessa ed i controlli perché affetti da patologia pneumologica diversa dalla DCP (8 asmatici, 3 affetti da infezioni respiratorie ricorrenti ed 1 con storia di atresia esofagea) (8). È importante puntualizzare che sono stati inclusi come controlli pazienti le cui HRCT erano state refertate come negative da due radiologi indipendenti, ciechi rispetto alle informazioni cliniche dei pazienti (8). Tutte le HRCT polmonari erano volumetriche, eseguite a fine inspirio, nella posizione supina, con controllo volumetrico tramite spirometria o tramite le indicazioni fornite da un tecnico esperto (9) e tutte avevano spessore

della fetta di 1 mm. Le immagini sono state analizzate tramite la piattaforma Myrian® v. 2.1.0 (*Lung XP module, Intrasense, Montpellier, France*), che ha permesso di segmentare in maniera semi-automatica l'albero bronchiale e quindi di ricostruirlo in 3D in modo tale da poter annotare manualmente, per ogni segmento identificato, le dimensioni della coppia AA visibile al centro del segmento. In particolare, per ogni coppia AA è stato annotato il diametro interno ed esterno della via aerea ed il diametro dell'arteria adiacente. Inoltre, oltre alle misurazioni dei diametri in valore assoluto, sono stati analizzati lo spessore della parete della via aerea (*wall thickness, WT*) ed i rapporti tra diametro interno della via aerea ed arteria (*AinA-ratio*), tra diametro esterno della via aerea ed arteria (*AoutA-ratio*), tra WT e diametro esterno della via aerea (*Awt-ratio*) e tra WT e diametro dell'arteria (*AwtA-ratio*). Per ogni coppia di AA è stata anche annotata la localizzazione [lobo polmonare, bronco segmentale (10) e generazione segmentale (8,11)]. Infine è stata studiata la variabilità intra- ed inter-osservatore per valutare la ripetibilità e la riproducibilità delle misurazioni (12).

Tab. 1: Differenza media e p-value per *AinA-ratio*, *AoutA-ratio*, *Awt-ratio* and *AwtA-ratio* in ogni lobo analizzando tramite "the mixed-effect model". RUL=right upper lobe, lobo destro superiore; RML=right middle lobe, lobo medio; RLL=right lower lobe, lobo inferiore destro; LUL=left upper lobe, lobo superiore sinistro; LING=lingual, lingua; LLL=left lower lobe, lobo inferiore sinistro.

AinA-ratio	RUL	RML	RLL	LUL	LING
RUL					
RML	0.075 (p=0.0434)				
RLL	0.033 (p=0.4923)	-0.042 (p=0.214)			
LUL	-0.030 (p=0.0766)	-0.105 (p<0.001)	-0.063 (p=0.1211)		
LING	0.167 (p=0.1809)	-0.092 (p=0.4684)	0.134 (p=0.3089)	0.197 (p=0.1078)	
LLL	0.075 (p=0.1126)	0.000 (p=0.9942)	0.042 (p=0.4508)	0.105 (p=0.0195)	-0.092 (p=0.5123)
AoutA-ratio	RUL	RML	RLL	LUL	LING
RUL					
RML	0.083 (p=0.2519)				
RLL	0.008 (p=0.9203)	-0.075 (p=0.1245)			
LUL	-0.085 (p=0.0140)	-0.168 (p<0.001)	-0.093 (p=0.1800)		
LING	0.151 (p=0.3673)	0.067 (p=0.6761)	0.143 (p=0.4024)	0.236 (p=0.1318)	
LLL	0.018 (p=0.7843)	-0.065 (p=0.3789)	0.010 (p=0.9073)	0.103 (p=0.0908)	-0.133 (p=0.4654)
Awt-ratio	RUL	RML	RLL	LUL	LING
RUL					
RML	-0.024 (p<0.001)				
RLL	-0.024 (p<0.001)	0.000 (p=0.9529)			
LUL	-0.017 (p=0.0356)	0.007 (p=0.3693)	0.007 (p=0.3314)		
LING	-0.041 (p<0.001)	-0.016 (p=0.0843)	-0.017 (p=0.1171)	-0.023 (p=0.009)	
LLL	-0.051 (p<0.001)	-0.026 (p=0.0012)	-0.027 (p=0.0027)	-0.033 (p=0.0018)	-0.010 (p=0.3655)

RISULTATI

Sono state valutate 1526 coppie di AA nei 13 pazienti affetti da DCP (38.5% maschi; età media, 13.5 anni; range, 9.8-15.3) e 1516 nei 12 controlli (58.3% maschi; età media, 13.5 anni; range, 8-14.8). La mediana del numero di coppie di AA misurate non è risultata significativamente diversa tra PCD e controlli (106 *versus* 129, p=0.129). Per quanto riguarda la misura assoluta del diametro interno ed

esterno della via aerea e i loro rispettivi rapporti (*AinA-ratio* e *AoutA-ratio*), questi sono risultati maggiori nei pazienti con DCP rispetto ai controlli (media *AinA-ratio* 0,69 vs 0,50, $p < 0,001$; media *AoutA-ratio* 1,2 vs 1,01, $p < 0,001$). Considerando invece lo spessore della parete della via aerea e il relativo rapporto con il diametro esterno della via aerea (*Awt-ratio*), questi sono risultati minori nei soggetti affetti da PCD rispetto ai controlli (media *Awt-ratio* 0,43 vs 0,51, $p < 0,001$). Nei pazienti con DCP, *AinA-ratio* e *AoutA-ratio* sono risultati maggiori nel lobo medio rispetto ai lobi superiori (vedi tabella 1). Considerando inoltre lo spessore della parete della via aerea, esso risulta maggiore nel lobo polmonare superiore destro rispetto a tutti gli altri lobi e minore nel lobo inferiore sinistro rispetto a tutti gli altri lobi (vedi tabella 1). Il metodo utilizzato è risultato riproducibile con una variabilità intraosservatore molto buona, ovvero l'*Intraclass correlation coefficient* è risultato 0,911 per il diametro interno delle vie aeree, 0,908 per il diametro esterno delle vie aeree, 0,890 per lo spessore della parete, 0,926 per il diametro dell'arteria; per quanto riguarda la variabilità interosservatore essa è risultata buona con *Intraclass correlation coefficient* 0,747 per il diametro interno delle vie aeree, 0,774 per il diametro esterno delle vie aeree, 0,695 per lo spessore della parete, 0,742 per il diametro dell'arteria.

CONCLUSIONI

Nei bambini affetti da DCP non vi è una significativa alterazione dell'architettura polmonare, considerando che il numero di coppie AA misurate è simile a quello dei controlli. Tuttavia, nei pazienti con DCP le vie aeree sono più dilatate, ovvero presentano maggiormente pre-bronchiectasie e bronchiectasie, e la parete delle vie aeree risulta meno spessa, forse ad indicare un assottigliamento della stessa dovuta alle bronchiectasie o alla presenza di muco all'interno delle vie aeree. Infine, come suggerisce la letteratura (6, 13, 14), il nostro studio conferma che nei pazienti affetti da DCP il lobo medio, la lingua e i lobi inferiori sono più coinvolti rispetto ai lobi superiori.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2017; 49: 1601090.
- (2) Shapiro A, Davis S, Manion M, et al. *Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)*. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 3–4.
- (3) Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. *Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 115–132.
- (4) Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, et al. *Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J 2016; 48 :1081–1095.
- (5) Rubbo B, Lucas JS. *Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions*. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc 2017 6; 26: 170023.
- (6) Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. *High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia*. AJR Am J Roentgenol 2007; 188: 1232–1238.
- (7) Fauroux B, Tamalet A, Clément A. *Management of primary ciliary dyskinesia: the lower airways*. Paediatr Respir Rev 2009; 10: 55–57.
- (8) Kuo W, de Bruijne M, Petersen J, et al. *Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: Objective airway-artery quantification*. Eur Radiol 2017; 27: 4680–4689.
- (9) Salamon E, Lever S, Kuo W, et al. *Spirometer guided chest imaging in children: It is worth the effort!* Pediatr Pulmonol 2017; 52: 48–56.
- (10) Netter F. *Atlas of Human Anatomy*. 6th ed. Saunders Elsevier; 2014. 197–198
- (11) Kuo W, Andrinopoulou E-R, Perez-Rovira A, et al. *Objective airway artery dimensions compared to CT scoring methods assessing structural cystic fibrosis lung disease*. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc 2017; 16: 116–123.
- (12) Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research : Applications to Practice*. Prentice Hall 2000; 3: 560–567.
- (13) Dettmer S, Ringshausen F, Vogel-Claussen J, et al. *Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings*. PloS One. 2018;13 :0191457.
- (14) Jain K, Padley SPG, Goldstraw EJ, et al. *Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care*. Clin Radiol. 2007; 62: 986–993.