

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279*

*Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:*

## **DISCINESIE CILIARI PRIMARIE E SINDROME DI KARTAGENER**

**Codici di esenzione RNG110 e RN0950**

### **Definizione**

La Discinesia Ciliare Primaria (DCP) è una malattia rara, a prevalente trasmissione autosomica recessiva, con prevalenza stimata di circa 1:20.000 e con analoga distribuzione tra maschi e femmine (mentre la sua prevalenza nei bambini con infezioni respiratorie croniche è stata stimata essere di circa il 5%), caratterizzata da anomalie strutturali e funzionali delle ciglia.

L'alterato movimento ciliare determina un insufficiente trasporto di muco, che favorisce lo sviluppo di infezioni recidivanti a carico delle alte e basse vie aeree di cui è espressione la comparsa di sintomi respiratori cronici, progressivamente irreversibili e altamente invalidanti per il coinvolgimento del parenchima polmonare e lo sviluppo di esiti, che sono alla base del graduale deterioramento della funzione respiratoria fino alla insufficienza respiratoria cronica.

Circa la metà dei soggetti con DCP presenta anche difetti di lateralità degli organi (eterotassia) per effetto dell'alterata motilità delle ciglia primarie durante l'embriogenesi. Questo è il motivo per cui la Sindrome di Kartagener, già nota nella prima metà del 1900 (per merito di Alfons Karlovich Zivert e di Manes Kartagener) e caratterizzata dalla triade di manifestazioni situs viscerum inversus, sinusite e brochiectasie, che nel 1976 Bjorn Afzelius dimostrò essere legate al primitivo difetto ciliare, ne costituisce un sottogruppo.

Per quanto appena detto considereremo in questo documento la DCP e la Sindrome di Kartagener come un'unica malattia e per semplicità useremo esclusivamente il termine DCP.

### **Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)**

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99*

La caratteristica essenziale dei soggetti da valutare per la diagnosi di DCP è rappresentata dalla loro tendenza al continuo sviluppo di infezioni respiratorie.

Questo è da attribuire al ristagno di secrezioni mucose per il deficit del trasporto muco ciliare proprio della malattia. Infatti, questa condizione si caratterizza per un'alterata o assente motilità delle ciglia di rivestimento dell'epitelio respiratorio che abitualmente assicurano la rimozione delle secrezioni, rappresentando in tal modo il primo meccanismo di difesa contro le aggressioni infettive.

La DCP, tuttavia, presenta una notevole variabilità fenotipica e la difficoltà di selezione dei soggetti da sottoporre alle procedure diagnostiche è legata al fatto che non esiste alcuna caratteristica clinica specifica della malattia. Poiché le manifestazioni cliniche della DCP (rinite, tosse, bronchite, otite media) sono comuni alla maggior parte di bambini normali e lo spettro di gravità della malattia è molto ampio, il sospetto diagnostico per

la DCP è spesso posto tardivamente.

Le espressioni della malattia, inoltre, spesso differiscono per epoca di insorgenza, potendo essere suddivise come più tipiche del periodo neonatale, dell'età pediatrica e dell'adulto. Alcune caratteristiche del feto, come l'eterotassia, devono, tuttavia, indurre a considerare la possibilità della malattia già prima della nascita.

Comunque è la tosse catarrale quotidiana e in ogni periodo dell'anno fin dalle prime epoche della vita la manifestazione più costante.

#### Presentazione clinica nel periodo antenatale

In considerazione della natura genetica della malattia, una storia familiare positiva per DCP o per sintomi respiratori cronico recidivanti non diagnosticati è un importante elemento per sospettare la diagnosi.

Il riscontro durante la gravidanza di eterotassia viscerale, totale (situs inversus) o parziale (situs ambiguus), impone precisi accertamenti e un attento follow up post natale, poiché circa un quarto dei soggetti con queste anomalie risulta affetto da DCP.

Allo stesso modo, poiché l'idrocefalo neonatale e alcune cardiopatie congenite possono associarsi alla DCP, il riscontro ecografico di una ventricolomegalia fetale e/o di una cardiopatia complessa deve costituire un sospetto clinico meritevole di attenzione.

#### Presentazione clinica nel periodo neonatale

La DCP può manifestarsi alla nascita con distress respiratorio, peraltro inspiegato in un neonato a termine. Alcuni aspetti clinici come l'idrocefalo idiopatico (secondario a disfunzione delle cellule ciliate ependimali), le cardiopatie congenite complesse e l'asplenia/polispnenia possono talora essere associati.

Spesso la malattia si rende evidente nei primi giorni di vita con secrezione nasale mucosa o muco purulenta, tipicamente cronica.

Questi quadri neonatali dovrebbero sempre allertare il pediatra sulla possibilità di una DCP e indurlo a escludere questa condizione.

#### Presentazione clinica nel bambino

I sintomi della DCP mostrano un'espressione clinica variabile in età pediatrica, riflettendo soprattutto l'interessamento dell'apparato respiratorio, e abitualmente tendono a recidivare o a non risolversi. Vi è il coinvolgimento delle prime vie aeree (naso e seni paranasali), ma anche della tuba e dell'orecchio medio.

La rinorrea muco purulenta cronica rappresenta un sintomo molto tipico fin dai primi mesi. Nel corso degli anni il quadro clinico può assumere le caratteristiche della rinosinusite con sintomi più eterogenei, quali rinorrea anteriore e posteriore, ostruzione nasale, febbre, alitosi, cefalea e tosse.

Il coinvolgimento dell'orecchio medio è frequente ed è caratterizzato da otiti ricorrenti, versamento endotimpanico persistente e, nei casi evolutivi, riduzione dell'udito.

La poliposi nasale può presentarsi già nei primi anni di vita, ma è tipica delle età successive. Il coinvolgimento delle vie aeree inferiori è caratterizzato dalla presenza di tosse cronica, tipicamente catarrale per il ristagno di muco.

Il respiro sibilante è raro, ma talora il quadro clinico assume le caratteristiche di un asma atipico, con prevalenza di tosse e reperto obiettivo toracico di tipo ostruttivo. La presenza di catarro bronchiale si può

accompagnare ad atelectasie ricorrenti, infezioni respiratorie e talora polmoniti.

#### Presentazione clinica nell'adolescente e nell'adulto

Nell'adolescente e nell'adulto le manifestazioni cliniche sono identiche a quelle presenti nel bambino, ma abitualmente tendono a essere di intensità maggiore in quanto riflettono la progressione del danno d'organo.

L'interessamento delle prime vie aeree si manifesta con le caratteristiche della rinosinusite cronica.

L'alitosi (per infezione cronica della mucosa nasale), l'ipo/anosmia (per alterata funzione dell'area di percezione olfattiva conseguente al danno flogistico della mucosa), l'ostruzione nasale (dovuta alla poliposi) sono comuni.

Nell'adolescente e nell'adulto l'otite media è in genere meno frequente che nel bambino, ma la riduzione dell'udito può persistere.

L'interessamento del polmone è svelato dalla tosse cronica con espettorato mucopurulento. Le frequenti riacutizzazioni infettive a carico delle vie aeree inferiori contribuiscono infatti al progressivo sviluppo di bronchiectasie, prevalentemente di tipo cilindrico e a distribuzione segmentale, in genere localizzate nel lobo medio, nella lingula e nei segmenti basali.

L'infertilità nel maschio (legata alla immobilità degli spermatozoi) e la subfertilità o le ripetute gravidanze ectopiche nella femmina (legate all'alterato trasporto dell'ovulo attraverso le tube) rappresentano manifestazioni della DCP esclusive dell'età adulta.

#### Condizioni cliniche associate

Diverse condizioni cliniche possono associarsi a DCP, quali le cardiopatie congenite complesse, in particolare con disordini di lateralità (isomerismo atriale, trasposizione dei grossi vasi, ritorno venoso anomalo, doppia uscita del ventricolo destro, vena cava superiore bilaterale); la polisplenia o asplenia; il rene policistico; il fegato policistico; l'atresia biliare; la retinite pigmentosa; l'atresia esofagea; l'idrocefalo.

Quando tali manifestazioni si accompagnino a sintomi tipici e/o ad una storia familiare significativa devono indurre a sospettare la DCP.

### ***Criteria diagnostici***

*Criteria di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

La diagnosi della DCP poggia innanzitutto sulla presenza di un fenotipo clinico compatibile, anche se le caratteristiche cliniche di tale condizione non differiscono da quelle riscontrate in pazienti con patologia respiratoria cronica di altra origine (ad es. la Fibrosi Cistica e i deficit immunitari), nelle quali le alterazioni ciliari sono secondarie al processo infiammatorio.

Nei casi in cui sia presente un fondato sospetto e siano state escluse le altre cause compatibili con il quadro clinico, alcune indagini di screening possono risultare utili ai fini di un indirizzo diagnostico, anche se la diagnosi di certezza rende necessaria l'analisi delle cellule epiteliali ciliate al fine di valutarne l'ultrastruttura e la funzione presso i centri specialistici, nei quali tali indagini sono disponibili.

In sintesi, possiamo affermare che i soggetti possono suddividersi in due categorie nel caso in cui ci troviamo di fronte a:

diagnosi certa, se paziente con manifestazioni cliniche della malattia e almeno una delle seguenti caratteristiche:

- presenza di mutazione biallelica o X-linked compatibile con discinesia ciliare primitiva,
- presenza di alterazione caratteristica identificata tramite indagine a microscopio elettronico a trasmissione (dall'inglese Transmission Electron Microscopy - TEM) e ottenuta tramite brushing in fase di stabilità clinica (distante almeno 4 settimane dal termine di un evento acuto a carico delle alte o basse vie respiratorie);  
diagnosi altamente probabile, se paziente con manifestazioni cliniche della malattia e almeno una delle seguenti caratteristiche:
- livello di monossido di azoto (NO) nasale inferiore o uguale a 233 ppb (o 77 nL/min) ripetuto su due diverse misurazioni a distanza di almeno 8 settimane e ottenute entrambe in fase di stabilità clinica (distante almeno 4 settimane dal termine di un evento acuto a carico delle alte o basse vie respiratorie),
- presenza di alterazione suggestiva per PCD identificata tramite analisi al microscopio a contrasto di fase con videocamera (meglio se "high speed") da campione ottenuto tramite brushing nasale (dall'inglese High Speed Video Analysis- HSVA) in fase di stabilità clinica (distante almeno 4 settimane dal termine di un evento acuto a carico delle alte o basse vie respiratorie),
- punteggio Primary Ciliary Dyskinesia Rule (PICADAR) score  $\geq 5$  o PICADAR modificato  $\geq 2$  (vedi Appendice I).

## ELEMENTI CLINICI

In mancanza di una storia familiare o di dati prenatali significativi, la diagnosi deve essere sospettata in presenza di una combinazione di segni e sintomi e tenendo conto dell'epoca della loro comparsa.

Elementi clinici indicativi per DCP, ma variabili in rapporto al fenotipo e all'età, sono:

- distress respiratorio neonatale, soprattutto se dopo alcune ore dal parto, in nati a termine (senza altra causa), con ricovero in Terapia Intensiva Neonatale;
- rinite persistente a esordio neonatale;
- sinusite cronica, soprattutto se interessa tutti i seni paranasali in rapporto all'epoca di pneumatizzazione o si associa all'agenesia o ipoplasia di alcuni di essi;
- situs inversus viscerum o altri disturbi della lateralità;
- cardiopatia congenita, soprattutto con eterotassia;
- idrocefalo;
- tosse catarrale quotidiana anche nel periodo estivo;
- otiti ricorrenti;
- otorrea prolungata dopo inserzione di tubo trans timpanico;
- bronchiectasie e bronchiolectasie soprattutto se bilaterali e al lobo medio o ai lobi inferiori;
- bronco ostruzione ricorrente refrattaria al solo trattamento antiasmatico;
- infertilità maschile e subfertilità femminile.

Allo scopo di migliorare l'identificazione dei soggetti da avviare alle indagini diagnostiche, è stato validato un questionario denominato PICADAR, che si può utilizzare fin dalle prime epoche della vita nei soggetti con tosse catarrale quotidiana insorta precocemente, condizione indispensabile per il sospetto diagnostico di DCP.

Somministrando questo questionario il punteggio massimo ottenibile è pari a 14, che rappresenta il risultato della somma dei punteggi relativi ai seguenti items:

- nascita a termine (2 punti),

- sintomi respiratori neonatali (2 punti),
- ricovero in terapia intensiva neonatale (2 punti),
- difetto della lateralità (4 punti),
- cardiopatia congenita (2 punti),
- rinite cronica (1 punto),
- otiti ricorrenti e/o ipoacusia (1 punto).

I pazienti con uno score  $\geq 10$  hanno una probabilità  $> 90\%$  di avere test diagnostici positivi per DCP, ma è sufficiente raggiungere uno score di 5 perché il questionario abbia una sensibilità del 90% con una specificità del 75%.

## DATI LABORATORISTICI

La diagnosi della DCP richiede l'analisi delle cellule ciliate dell'epitelio respiratorio in campioni di mucosa prelevati mediante brushing nasale e si basa sulla valutazione della funzione e dell'ultrastruttura ciliare, mentre nei casi di difficile inquadramento è necessario ricorrere allo studio della ciliogenesi in coltura delle cellule respiratorie ciliate.

### Valutazione della funzione ciliare in vitro o ex vivo

Per eseguire oltre alla valutazione della frequenza del battito ciliare anche un'analisi del pattern motorio, indagini raccomandate per la diagnosi di DCP, è necessario disporre di un sistema di registrazione delle immagini delle ciglia in movimento ad alto ingrandimento con velocità di campionamento sufficientemente elevata da catturare le variazioni reali all'interno del processo.

Questo è reso possibile dalla tecnologia che consente l'osservazione dell'evento mediante microscopio dotato di lenti ad immersione ad elevato ingrandimento e la cattura di immagini video digitali ad alta velocità (dall'inglese High speed Video Microscopy Analysis - HVMA). È necessario eseguire sia la valutazione della frequenza del battito ciliare sia l'analisi del pattern motorio perché nella DCP si possono osservare valori di frequenza del battito ciliare da molto bassi ad estremamente elevati, insieme a varie anomalie del pattern motorio (ad es. movimenti rigidi o circolari) e/o ciglia immobili.

Poiché le alterazioni evidenziate nella DCP sono le stesse che si osservano in presenza di un processo infiammatorio, sebbene in misura generalmente inferiore e con il contemporaneo rilievo di più tipi di pattern patologico, è necessario che la valutazione sia quantitativa.

### Esame ultrastrutturale

L'esame ultrastrutturale degli assonemi ciliari mediante TEM ha un ruolo importante nella diagnosi della DCP, tuttavia è necessario essere consapevoli dei suoi limiti che possono rendere difficile un inquadramento nosologico delle lesioni (che non possono essere correttamente classificate in circa un terzo dei casi).

È indispensabile esaminare un numero sufficiente di assonemi adeguatamente sezionati e appartenenti a un numero non esiguo di cellule non adiacenti ottenute da diversi frammenti di epitelio intatto, valutando solo gli assonemi sezionati in maniera perfettamente trasversale nella loro parte intermedia e studiando sezioni seriate per essere certi che le lesioni evidenziate non siano focali.

L'unico difetto sicuramente congenito, che di solito interessa quasi tutte le ciglia, è il deficit dineinico totale.

Infatti, sia l'assenza parziale di entrambi i bracci di dineina sia di isolati deficit del braccio esterno e interno possono anche essere dovuti alla flogosi. Inoltre, il deficit del solo braccio interno è raro ed è molto difficile da diagnosticare a causa dell'intrinseca difficoltà a visualizzarlo essendo sempre meno ben definito rispetto all'esterno.

Anche la corretta interpretazione dell'assenza della coppia centrale di microtubuli può risultare particolarmente difficile. Infatti, se questa alterazione può interessare meno di un terzo delle ciglia respiratorie nella DCP, può anche essere presente in più del 30% delle ciglia a seguito di un processo infiammatorio.

Altri difetti comunemente considerati di natura congenita, quali la traslocazione, la trasposizione, l'aplasia ciliare e l'alterato orientamento, possono ugualmente essere dovuti ad una flogosi cronica, per cui in questi casi soltanto una valutazione quantitativa delle lesioni (valutazione morfometrica) in un numero elevato di assonemi può orientare verso la diagnosi corretta.

Quando la valutazione della funzione ciliare e l'esame dell'ultrastruttura degli assonemi non confortino né escludano la diagnosi di DCP è necessario ripetere tali esami a distanza di tempo e in un momento in cui il paziente si trovi in una condizione clinica migliore. In alternativa, è possibile ottenere le informazioni utili a porre o ad escludere la diagnosi di DCP eseguendo una valutazione della ciliogenesi in cellule di mucosa respiratoria poste in coltura. Tale procedura consentirà anche di giungere alla diagnosi nei casi in cui l'interpretazione resti difficile dopo la ripetizione delle indagini precedenti.

#### Studio della ciliogenesi in coltura

La valutazione della ciliogenesi in cellule poste in coltura per stabilire la diagnosi di DCP è particolarmente utile nei casi di difficile interpretazione.

Dopo ciliogenesi le cellule epiteliali ciliate ottenute da pazienti con DCP continueranno a presentare un'attività ciliare anormale e conserveranno le stesse alterazioni ultrastrutturali, ma quelle ottenute da pazienti con discinesia ciliare secondaria a un processo infiammatorio riguadagneranno una funzione e una ultrastruttura normali.

Lo studio della frequenza del battito ciliare e della coordinazione delle ciglia può essere condotto mediante valutazione diretta del movimento delle cellule respiratorie ciliate aggregate in forma di sferoidi nel mezzo di coltura.

La DCP può essere esclusa se la polarità e il battito coordinato delle ciglia determina continui movimenti di migrazione o di rotazione degli sferoidi intorno al loro asse. Con tale tecnica gli sferoidi possono essere identificati già dopo 24/48 ore di coltura, ma è opportuno che la valutazione dell'attività ciliare venga protratta fino al 21° giorno quando la formazione di nuove ciglia dovrebbe essere completata.

## ELEMENTI STRUMENTALI

#### Misurazione dell'ossido nitrico nasale

Vari studi hanno dimostrato che i livelli di ossido nitrico nell'aria espirata e in particolare quelli misurati mediante campionamento nasale (nNO) sono molto bassi nella DCP.

Tuttavia, se il rilievo di livelli normali o elevati di nNO può aiutare ad escludere la DCP, in alcuni pazienti con accertamenti diagnostici positivi i livelli di nNO appaiono normali.

Infine, il riscontro di bassi livelli di nNO non è specifico della DCP, ma è presente anche nella fibrosi cistica,

nella panbronchiolite, nelle ostruzioni nasali, nella sinusite ed in caso di poliposi nasale. Inoltre, mentre la misurazione del nNO è ben standardizzata nel soggetto collaborante, risulta poco agevole nel non collaborante, per il quale è stato proposto di utilizzare la media dei valori di picco ottenuti in almeno cinque rilievi.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La DCP è una malattia geneticamente eterogenea che viene trasmessa nella maggior parte dei casi come carattere autosomico recessivo, ma sono noti anche patterns di ereditarietà X linked.

Attualmente circa 50 geni sono stati associati alla malattia, e oltre il 70% dei pazienti testati ha mutazioni bialleliche in uno di questi geni. Questo numero certamente aumenterà con la scoperta di ulteriori geni, giacché si stima che i geni potenzialmente coinvolti nella malattia possano essere anche un migliaio.

A molti dei geni mutati oggi noti sono state attribuite specifiche alterazioni dell'ultrastruttura ciliare (geni che codificano proteine del braccio esterno di dineina, del braccio interno di dineina, del complesso regolatorio della dineina, dei ponti radiali e dell'apparato centrale). Più recentemente sono state identificate mutazioni patogenetiche in geni che codificano alcune proteine citoplasmatiche non integrate nell'assonema ciliare, alcune delle quali forma complessi essenziali per il preassemblaggio delle unità motrici della dineina.

Le mutazioni in questi geni può, pertanto, essere responsabile di grossi difetti o di sottili alterazioni ultrastrutturali, oltre che di una ultrastruttura apparentemente normale. È anche noto che le mutazioni nei geni che si accompagnano a grossi difetti ultrastrutturali si associano anche ad alterazioni marcate del movimento ciliare e a una randomizzazione dell'asimmetria destra/sinistra degli organi, mentre ciò non avviene quando sono interessati i geni le cui mutazioni si associano ad anomalie ultrastrutturali compatibili con la presenza di movimenti circolari delle ciglia.

Inoltre, la retinite pigmentosa X linked recessiva (codice di esenzione RFG110), i deficit dell'udito di tipo neurosensoriale e la DCP sono state associate a mutazioni nel gene regolatore guanosina trifosfatasi (RPGR) della retinite pigmentosa. Infine, è stata descritta una famiglia con una nuova sindrome causata da mutazioni nel gene della sindrome oro-facio-digitale di tipo 1 (OFD1, codice di esenzione RNG121) e caratterizzata da ritardo mentale X-linked recessivo, macrocefalia e DCP.

Le attuali conoscenze delle basi genetiche della malattia non permette, tuttavia, per ora di raccomandare l'indagine genetica come parte dei test diagnostici iniziali, ma suggerisce di eseguirla come test di secondo livello quando la diagnosi di DCP è verosimile, ma non può essere posta dopo aver eseguito l'iter diagnostico già illustrato, oppure come conferma o precisazione diagnostica.

Infatti, sebbene sia possibile, con l'avvento delle nuove tecniche di sequenziamento (Next Generation Sequencing - NGS), eseguire con maggiore rapidità la ricerca di mutazioni in tutti i geni patogenetici noti, questa, come si diceva, si dimostra in grado di confermare solo il 70% delle diagnosi poste correttamente con le altre procedure, percentuale che scenderebbe drasticamente utilizzando l'indagine genetica sulla base del solo sospetto.

Inoltre, le valutazioni genetiche sono ancora costose, poco disponibili e gravate da criticità, quali la necessità di disporre di un'adeguata analisi bioinformatica per filtrare e classificare correttamente le numerose varianti identificate, la difficoltà di interpretazione di varianti con significato incerto, l'impossibilità per la tecnologia di sequenziamento di identificare le mutazioni introniche profonde.

Inoltre, le ampie delezioni e le duplicazioni possono essere identificate solo mediante l'impiego dell'ibridazione

genomica comparativa su microarray (Array Comparative GenomicHybridization - Array C GH).

L'identificazione delle mutazioni nei bambini affetti permetterà di individuare anche lo stato di portatore nei genitori e in altri membri della famiglia offrendo loro un'opportunità per il consiglio genetico e potrà essere utilizzata come test prenatale nel caso di successive gravidanze.

#### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"*

#### ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Da eseguire in fase di stabilità clinica, se non mai eseguiti ove applicabile:

- spirometria + pletismografia + diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (dall'inglese Diffusion Lung CO - DLCO) + test di broncoreversibilità se ostruito,
- audiometria (perdita di udito in particolare in epoca adolescenziale),
- valutazione oftalmologica ed esame fundus oculare (rischio retinite pigmentosa, descritta in particolare con mutazione X-linked di RPGR),
- counseling genetico,
- rx rachide cervico-lombare (petto scavato e scoliosi),
- consulenza urologica o ginecologica in pazienti in età fertile (rischio di gravidanze ectopiche, meno del 50% delle donne portano a termine la gravidanza; infertilità maschile, tecniche di fecondazione in vivo come iniezioni intracitoplasmatiche di spermatozoi).

#### CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Diverse condizioni cliniche possono associarsi a DCP, quali:

- cardiopatie congenite complesse, in particolare con disordini di lateralità (isomerismo atriale, trasposizione dei grossi vasi, ritorno venoso anomalo, doppia uscita del ventricolo destro, vena cava superiore bilaterale);
- polisplenia/asplenia;
- rene policistico;
- fegato policistico;
- atresia biliare;
- retinite pigmentosa;
- atresia esofagea;
- idrocefalo.

Quando tali manifestazioni si accompagnino a sintomi tipici e/o ad una storia familiare significativa devono indurre a sospettare la DCP.

#### **Criteria Terapeutici**

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".*

*Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà*



*avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:*

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

## TERAPIE MEDICHE

Attualmente, non sono disponibili trattamenti specifici in grado di correggere la disfunzione ciliare che è alla base delle manifestazioni presenti nella DCP, pertanto l'intervento terapeutico deve essere mirato a rimuovere le secrezioni respiratorie, oltre alla prevenzione e cura precoce delle infezioni.

Le strategie terapeutiche della DCP non si basano su raccomandazioni validate specifiche per la malattia, ma fanno spesso riferimento alle evidenze disponibili per la fibrosi cistica (FC), nonostante le differenze nella fisiopatologia dei due disturbi. In generale, il trattamento deve essere individualizzato in base al decorso clinico specifico del paziente. Come brevemente riportato sopra, il punto di forza del trattamento per la DCP riguarda la clearance delle vie aeree, il controllo e la prevenzione delle infezioni e l'eliminazione di eventuali fattori scatenanti, incluso il fumo passivo.

Gli interventi per migliorare la clearance della secrezione e ridurre le infezioni respiratorie comprendono la fisioterapia quotidiana e il trattamento antibiotico precoce delle infezioni respiratorie. La terapia antibiotica precoce dovrebbe essere guidata dall'antibiogramma dell'esame colturale dell'espettorato e va impostata a dosaggi adeguati non appena si verificano peggioramenti dei sintomi, delle secrezioni respiratorie o della funzionalità respiratoria. È utile anche sottolineare l'importanza di variare le molecole antibiotiche in occasione delle diverse riacutizzazioni per ridurre il rischio di resistenze. Il trattamento precoce delle infezioni respiratorie può ritardare l'insorgenza delle bronchiectasie e minimizzare la perdita progressiva della funzione polmonare.

Per i pazienti con riacutizzazioni ricorrenti, può essere presa in considerazione una terapia antibiotica profilattica durante il periodo invernale, ad es. con azitromicina, che è stata già dimostrata utile in pazienti con bronchiectasie non FC e al momento in fase di studio prospettico proprio in pazienti DCP dal gruppo europeo [BESTCILIA](#) (*Kobbernagel HE, Lancet Respir Med 2020*).

La fisioterapia (FKT) respiratoria quotidiana è di estrema importanza, deve essere insegnata a tutti i pazienti (e genitori se il paziente è in età pediatrica) e deve essere effettuata con l'ausilio di alcuni presidi (come ad es. la PEP Mask, maschera a pressione espiratoria positiva) che facilitano la risalita e la rimozione delle secrezioni respiratorie. Spesso si cerca di migliorare l'efficacia della FKT attraverso l'utilizzo di soluzione ipertonica nebulizzata con aggiunta di farmaci broncodilatatori.

L'attività fisica aerobica è inoltre raccomandata a tutti i pazienti in quanto aiuta l'eliminazione delle secrezioni respiratorie.

È sempre consigliabile la vaccinazione antinfluenzale annuale e antipneumococcica.

La gestione medica delle abbondanti secrezioni delle alte vie aeree che spesso si associano ad un quadro clinico di rinosinusite cronica, include docce nasali con soluzione salina iso- e ipertonica 3%, i glucocorticoidi inalatori per lo stato di infiammazione e rischio di poliposi nasale. In un sottogruppo di pazienti possono essere necessari interventi chirurgici di competenza otorinolaringoiatrica.

Il problema delle colonizzazioni batteriche risulta di primaria importanza anche nei pazienti affetti da DCP. I principali agenti infettanti, rilevati dalle colture di espettorato, sono *haemophilus influenzae*, *streptococcus*

pneumoniae, staphylococcus aureus e pseudomonas aeruginosa. Quest'ultimo, in particolar modo, sembra portare a un peggioramento dell'evoluzione clinica e della funzionalità respiratoria. Nei casi di colonizzazione batterica da pseudomonas (definita quando > 50% delle colture risultano positive nei precedenti 12 mesi), il tentativo di eradicare tale agente infettivo attraverso l'utilizzo di ciprofloxacina orale per 2-4 settimane, o antibiotici per via inalatoria (ad es. tobramicina e colistimetato) è indicato su specifici pazienti ed effettuato in molti centri specialistici europei.

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
Agenti iperosmolari per via inalatoria (come soluzione ipertonica con/senza acido ialuronico).	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Secrezioni dense e/o frequenti riacutizzazioni bronchiali; challenge test con documentata tolleranza al farmaco.	Intolleranza al farmaco. Scarsa efficacia.
Broncodilatatori a rapida e lunga durata di azione (inclusi beta-2 agonisti e anti-colinergici) per via inalatoria.	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Ostruzione ventilatoria.	Intolleranza al farmaco.
Steroidi topici.	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Rinosinusite cronica.	Nessuno.
Terapia antibiotica sistemica per os.	La scelta degli antibiotici si deve basare sulla coltura dell'espettorato. Il dosaggio del farmaco e la durata del trattamento dovranno essere appropriati alla severità dell'infezione.	Riacutizzazione bronchiale; primo riscontro di germe patogeno.	Su valutazione clinica.
Terapia antibiotica inalatoria, inclusi: aminoglicosidi (ad es. tobramicina per uso inalatorio), polimixine (ad es. colistimetato sodico per uso inalatorio).	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Primo riscontro di pseudomonas aeruginosa o infezione respiratoria cronica da pseudomonas aeruginosa.	Su valutazione clinica.
Azitromicina in uso cronico.	250 mg a giorni alterni o 500 mg ogni tre giorni in base al peso corporeo.	Frequenti riacutizzazioni bronchiali.	Effetti avversi. Scarsa tolleranza. Su valutazione clinica
Vaccinazioni anti-influenzale, anti-pneumococcica, anti-hemophilus influenzae.	Secondo calendario vaccinale e/o fattori di rischio.	Patologia cronica; fragilità.	Nessuno.

## TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

*In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.*

Particolare rilevanza ricoprono le terapie non farmacologiche nella prevenzione delle acutizzazioni di tali patologie e in primis è fondamentale che il paziente acquisti, anche con il supporto degli specialisti che lo seguono, un corretto stile di vita con particolare riferimento:

- all'attività fisica continuativa volta anche a potenziare la capacità polmonare del soggetto,
- al corretto stile di alimentazione anche in funzione di eventuali insorgenze gastrointestinali,
- a evitare gli ambienti insalubri o affollati.

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
Fisioterapia respiratoria intesa come addestramento a tecniche di disostruzione bronchiale con/senza ausilio di devices.	Dosaggio e tecnica appropriati all'esigenza del paziente.	Tutti i pazienti devono apprendere tecniche di disostruzione bronchiali adeguate alla loro età/gravità di malattia.	Nessuno.
Detersione delle fosse nasali mediante irrigazioni con soluzioni saline.	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Presenza abituale di ristagno delle secrezioni mucose nelle cavità nasali.	Nessuno.
Ventilazione Non Invasiva (NIV).	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Malattia polmonare avanzata.	Nessuno.
Ossigeno terapia.	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Malattia polmonare avanzata.	Nessuno.
Integrazione calorica.	Dosaggio appropriato all'esigenza del paziente.	Malnutrizione/aumentato fabbisogno energetico.	Nessuno.

## INTERVENTI CHIRURGICI

<b>Tipo di Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Chirurgia dei seni nasali/paranasali.	Trattare rinosinusite cronica e/o poliposi nasale refrattaria a terapia medica.
Embolizzazione arterie bronchiali.	Emottisi maggiore refrattaria a terapia medica.
Correzione di cardiopatia congenita.	A giudizio del cardiocirurgo.
Resezione polmonare/lobectomia polmonare.	Rimozione della zona colpita a rischio di complicanze e in casi selezionati.
Trapianto polmonare bilaterale.	End-stage lungdisease (malattie polmonari irreversibili).

L'opzione chirurgica toracica, sia per la lobectomia, sia, soprattutto, per il trapianto polmonare, deve essere valutata con molta attenzione, in quanto la prima è di controversa utilità per l'interessamento infettivo diffuso a tutte le vie aeree e la seconda espone, per la terapia antirigetto, a infezioni da agenti patogeni opportunisti.

## PIANO RIABILITATIVO

*Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).*

<b>Tipo di Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Fisioterapia respiratoria intesa come addestramento a tecniche di disostruzione bronchiale con/senza ausilio di devices.	Tutti i pazienti devono apprendere tecniche di disostruzione bronchiali adeguate alla loro età/gravità di malattia.
Detersione delle fosse nasali mediante irrigazioni con soluzioni saline.	Presenza abituale di ristagno delle secrezioni mucose nelle cavità nasali.
Adattamento a NIV.	Malattia polmonare avanzata.
Riallenamento allo sforzo.	Mantenimento di adeguato performance status; sarcopenia/disadattamento allo sforzo.

## **Aspetti assistenziali**

### Invalità civile e trattamenti previdenziali

Il riconoscimento di uno stato di invalidità civile, con i benefici (economici o di altra natura) a ciò conseguenti, è regolamentato nell'ordinamento giuridico italiano.

La presentazione della relativa domanda deve essere inoltrata dal paziente ad INPS (eventualmente avvalendosi dell'assistenza degli enti di patronato o sindacati). L'accertamento sanitario dei requisiti, con relativa formulazione del giudizio medico legale sul grado di invalidità, è effettuato dalle commissioni mediche operanti presso le ASST di competenza territoriale in base alla residenza (o domicilio) del paziente.

L'esito finale deve essere validato da INPS. La valutazione dell'invalidità tiene conto del danno funzionale permanente e, per i soggetti in età lavorativa, conduce alla formulazione di una quantificazione percentuale dell'invalidità che, allo stato attuale, deve tenere conto dei parametri tabellari di cui al Decreto Ministero Sanità del 5/2/1992 ("Tabelle invalidità civile").

Una variazione in più, comunque non superiore a cinque punti percentuali, è possibile solo nel caso in cui l'infermità, tenuto conto della formazione tecnico-professionale del soggetto, incida significativamente sulla sua capacità lavorativa specifica o in occupazioni confacenti alle sue attitudini; analoga variazione ma di segno opposto, fino ad un massimo di cinque punti percentuali in meno, può essere effettuata nel caso in cui l'infermità risulti non avere incidenza sulla capacità lavorativa, specifica o attitudinale.

È quindi necessario, per la commissione medica, procedere sempre a un'accurata anamnesi lavorativa ed attitudinale dei soggetti visitati. Ai fini della valutazione, la commissione medica si avvale, inoltre, della documentazione clinico-specialistica che il soggetto deve produrre. Tale documentazione costituisce, unitamente ai dati relativi all'obiettività clinica rilevati durante la visita in commissione, l'indispensabile presupposto per la formulazione del giudizio.

Nell'ottica di favorire l'uniformità valutativa da parte delle commissioni mediche, è importante che le relazioni clinico-specialistiche forniscano una precisa diagnosi, diano indicazioni relativamente ai parametri funzionali del paziente e specifichino il livello di risposta alle terapie impostate.

### Riconoscimento della condizione di handicap e tutele lavorative

La normativa quadro in materia di handicap è costituita dalla Legge 104/1992.

L'accertamento della condizione di handicap avviene a seguito di visita presso le commissioni mediche integrate istituite presso le ATS territorialmente competenti. Per un quadro completo dei benefici fiscali correlati al riconoscimento di tale condizione, è possibile fare riferimento alla "Guida alle agevolazioni fiscali per le

persone con disabilità”, pubblicata sul sito dell’Agenzia delle entrate e periodicamente aggiornata.

Particolare importanza, per i pazienti o per i loro caregivers, può rivestire il diritto alla fruizione dei permessi lavorativi retribuiti o alla scelta della sede di lavoro più vicina. Tale possibilità è però legata al riconoscimento dello stato di handicap in condizione di gravità, nei termini definiti dall’art. 3 comma 3 della L. 104/1992. In relazione alle manifestazioni cliniche che, in pazienti affetti dalle patologie oggetto del presente documento, possono determinare la sensibile riduzione della capacità di deambulazione, è possibile richiedere l’accertamento per il rilascio del “contrassegno speciale” di circolazione e sosta dei veicoli, come strumento per favorire il mantenimento di autonomia dei pazienti e permetterne l’accesso alle strutture sanitarie.

Sotto il profilo della criteriologia valutativa per riconoscere il diritto al “pass”, le indicazioni operative regionali individuano, in analogia a quanto già visto per l’invalidità civile, dei parametri di tipo “funzionale”, che per l’apparato cardiocircolatorio vertono essenzialmente sulla classe funzionale NYHA, mentre per l’apparato respiratorio sull’entità della dispnea (come risultante dai test di funzionalità respiratoria) oppure sulla necessità (e secondo quali schemi) di O2 terapia.

L’attuale sistema normativo si prefigge la finalità di promuovere l’inserimento e l’integrazione lavorativa dei soggetti affetti da disabilità (nel cui novero, in quanto pazienti affetti da una condizione patologica cronica, possono rientrare anche i pazienti affetti da Ipertensione Polmonare).

La legge 68/1999 (art. 1 comma 1) consente, ai soggetti riconosciuti invalidi civili in misura superiore al 45%, di accedere al sistema per l’inserimento lavorativo dei disabili, attraverso specifici servizi di sostegno e di collocamento mirato. Per collocamento mirato dei disabili si intende [...quella serie di strumenti tecnici e di supporto che permettono di valutare adeguatamente le persone con disabilità nelle loro capacità lavorative e di inserirle nel posto adatto, attraverso analisi di posti di lavoro, forme di sostegno, azioni positive e soluzioni dei problemi connessi con gli ambienti, gli strumenti e le relazioni interpersonali sui luoghi quotidiani di lavoro e di relazione...].

I datori di lavoro pubblici e privati sono tenuti, in base alla numerosità dei dipendenti, ad assumere quote definite di lavoratori con disabilità. Qualora un soggetto sviluppi la patologia in un momento successivo alla costituzione del rapporto di lavoro, è comunque possibile il suo “ricomputo” nelle quote protette (con le relative tutele a ciò connesse) in presenza di una accertata riduzione della capacità lavorativa pari o superiore al 60 per cento.

Sempre la L. 68/1999, all’art. 10, prevede [...nel caso di aggravamento delle condizioni di salute o disignificative variazioni dell’organizzazione del lavoro, il disabile può chiedere che venga accertata la compatibilità delle mansioni a lui affidate con il proprio stato di salute. Nelle medesime ipotesi il datore di lavoro può chiedere che vengano accertate le condizioni di salute del disabile per verificare se, a causa delle sue minorazioni, possa continuare ad essere utilizzato presso l’azienda....].

Per i pazienti è anche utile sapere della possibilità di modificare il rapporto di lavoro, da tempo pieno a part-time, in forza delle vigenti disposizioni normative di cui all’art. 8 del Decreto Legislativo n. 81/2015. Tale normativa riconosce, sia ai lavoratori del settore pubblico che a quelli del settore privato, affetti da [...gravi patologie cronico-degenerative ingratescenti, per i quali residui una ridotta capacità lavorativa, eventualmente anche a causa degli effetti invalidanti di terapie salvavita...], il diritto alla trasformazione del rapporto di lavoro a tempo pieno in lavoro a tempo parziale. La sussistenza dei requisiti sanitari è accertata da una commissione medica istituita presso l’ASST territorialmente competente. A richiesta del lavoratore il rapporto di lavoro a

tempo parziale è trasformato nuovamente in rapporto di lavoro a tempo pieno.

#### Domiciliazione forniture presidi e farmaci

Nelle casistiche più gravi e non compatibili con il benessere del paziente, si preveda la domiciliazione della fornitura di presidi, farmaci e quanto necessario al paziente per curarsi.

#### Supporto socio-assistenziale

Tali patologie, oltre che degradare sensibilmente la qualità della vita del paziente, introducono barriere sociali e limiti alla socializzazione molto rilevanti. Al fine di mitigare questi aspetti, è necessario il coinvolgimento del supporto degli assistenti sociali del comune di residenza del paziente. Infatti l'assistente sociale accoglie le situazioni di bisogno di natura sociale della popolazione dell'area territoriale comunale presso cui presta servizio, predispone gli interventi più idonei volti alla eventuale soluzione della situazione di disagio espresso e utilizza a tal fine tutte le risorse istituzionali e comunitarie disponibili.

L'assistente sociale attraverso gli strumenti tecnici della professione (colloqui, incontri e/o visite domiciliari) con le persone o le famiglie in difficoltà cerca di individuare gli interventi più opportuni, informa gli assistiti dei diversi tipi di assistenza sociale a cui possono accedere (ad es. assistenza economica, domiciliare, assegnazione di alloggi, avviamento al lavoro, promozione di processi di socializzazione ecc.) e aiuta gli stessi nell'attivazione delle risorse personali e delle risorse di rete ed istituzionali. La stessa offre anche un servizio di consulenza sociale.

#### Il Fondo per le Non Autosufficienze

Il Fondo per le Non Autosufficienze (FNA) è stato istituito dall'art. 1, comma 1264, della legge 27 dicembre 2006, n. 296 presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. Le risorse del FNA non sono risorse sanitarie, ma sono finalizzate alla copertura dei costi di rilevanza sociale dell'assistenza sociosanitaria. Il Ministero di riferimento è quello del Lavoro e delle Politiche Sociali. In virtù della logica di integrazione sociosanitaria, il Decreto è la risultanza di un tavolo tecnico permanente interministeriale in cui sono coinvolti rappresentanti del Ministero della Salute, del MEF (Ministero Economia e Finanza), delle Associazioni di pazienti e della Conferenza Stato-Regioni. Il sostegno diretto della domiciliarità (quello cioè capace di garantire servizi e supportare le risorse e, quindi, in grado di assicurare la permanenza nel proprio ambiente abituale con i propri cari) è decisivo nell'affrontare la malattia. Il Fondo Nazionale Non Autosufficienze è normato da Delibere Regionali (l'ultima è la Deliberazione n° XI/7751 Seduta del 28/12/2022).

#### Il ruolo delle associazioni dei malati e delle associazioni di volontariato

Il Terzo Settore ha svolto negli anni un ruolo di promotore, facilitatore e verificatore dell'adeguatezza dei percorsi clinico diagnostici e sociosanitari al fine di sviluppare una rete di patologia coerente con le linee di indirizzo nazionale e internazionale e la legislazione italiana ha delineato precisamente il ruolo delle Associazioni nell'ambito della costruzione della rete socio-sanitaria.

Le associazioni partecipano attivamente alla programmazione sociosanitaria nel territorio e collaborano costantemente al miglioramento dei percorsi di cura e dei servizi rappresentando le istanze e i bisogni dei pazienti e dei loro familiari. Il supporto delle associazioni è inoltre rilevante all'interno dei programmi di

formazione e informazione rivolti agli operatori e alla comunità attraverso iniziative ed eventi culturali.

Nello specifico le associazioni si impegnano a:

- promuovere eventi formativi ed informativi per l'empowerment dei pazienti e dei loro familiari e caregiver, organizzando momenti di confronto e di condivisione di esperienze e criticità,
- promuovere eventi di informazione e sensibilizzazione sulla patologia,
- favorire attività di studio e ricerca sulla patologia,
- collaborare con i centri di riferimento per migliorare l'accoglienza dei nuovi pazienti e dei loro caregiver, per favorire il miglioramento della qualità di vita dei pazienti e delle famiglie, grazie a feedback ottenuti attraverso l'elaborazione di questionari di valutazione e gradimento,
- supportare i pazienti e i loro caregiver nei rapporti con le istituzioni,
- intrattenere un dialogo costante con i centri di riferimento, le direzioni ospedaliere, le ASST e le istituzioni regionali per segnalare eventuali criticità e fare proposte di miglioramento.

#### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:*

- [Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle \*\*Disabilità\*\*](#)
- [Guida " \*\*Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari\*\* " - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020](#)
- [Sito web Agenzia delle Entrate - \*\*Agevolazioni per le persone con disabilità\*\*](#)

#### GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Accesso in Pronto Soccorso in caso di complicanze respiratorie (insufficienza respiratoria, emottisi, dispnea acuta) o extra-respiratoria o se indicazione del centro di riferimento. La gestione avverrà secondo standard operating procedure. Il coinvolgimento del centro da parte dell'ospedale per acuti è auspicabile e incoraggiato.

#### MEDICINA TERRITORIALE

##### Assistenza domiciliare

Valutazione congiunta del fabbisogno assistenziale del paziente, effettuata dal case manager ospedaliero (se ospedalizzato) in raccordo con il case manager territoriale, attraverso l'utilizzo di una scheda di segnalazione del caso ai servizi territoriali per la formulazione e la pianificazione congiunta del piano di dimissione. L'equipe territoriale preferibilmente programma una visita congiunta con il Medico di Medicina Generale (MMG) per concordare le azioni da intraprendere in accordo con lo pneumologia curante. L'equipe territoriale elabora il Piano assistenziale individualizzato (PAI) con eventuale sviluppo del Progetto riabilitativo domiciliare. Gli interventi integrati sono mirati alla soluzione di problemi e al sostenimento della funzione e possono prevedere l'attivazione delle consulenze specialistiche ritenute necessarie dall'equipe curante.

L'assistenza è erogabile senza limitazioni di età o di reddito. Le prestazioni di assistenza domiciliare sono attivate dal MMG con prescrizione su ricettario regionale e vengono erogate da enti gestori accreditati, scelti dall'utente/famiglia. Insieme alla richiesta, viene fornito anche l'elenco degli enti gestori: l'utente potrà, quindi, contattare l'ente gestore prescelto per concordare tempi e modalità di presa in carico.

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

I pazienti devono essere seguiti in un follow-up clinico e strumentale in centri specializzati con medici e consulenti esperti nella DCP e con la possibilità di valutazione multispecialistiche.

Tra gli le figure professionali più frequentemente coinvolte sono incluse: pneumologo, otorinolaringoiatra, genetista, radiologo, psicologo, cardiologo, immunologo, nutrizionista, ginecologo o andrologo e fisioterapista.

Le valutazioni con medici specialisti della patologia vengono effettuate con una frequenza di circa 4-6 mesi in strutture ospedaliere, nel rispetto delle norme per ridurre le trasmissioni infettive tra pazienti colonizzati, e in quell'occasione vengono programmati gli accertamenti ritenuti necessari alla corretta gestione della patologia. Tra questi, dovrebbe essere effettuato l'esame colturale dell'espettorato per identificare precocemente eventuali colonizzazione batteriche che possono peggiorare l'evoluzione della malattia.

Utile anche la programmazione della spirometria seguendo i criteri dell'European Respiratory Society (ERS) e dell'American Thoracic Society (ATS).

La radiografia del torace è indicata la prima volta alla diagnosi e in occasione delle riacutizzazioni infettive. Successivamente può essere effettuata ogni 2-4 anni per monitorare la malattia polmonare.

L'esecuzione della tomografia computerizzata ad alta risoluzione è importante nel sospetto di bronchiectasie e può essere ripetuta (alcuni centri suggeriscono ogni 5 anni) a seconda dell'andamento clinico. Il suo utilizzo nel bambino deve essere opportunamente limitato alle situazioni cliniche per le quali non vi siano alternative di imaging. In particolare, per la diagnosi di bronchiectasie. Tuttavia, per ridurre al minimo l'esposizione a radiazioni, la TAC nel follow-up può talvolta essere sostituita dalla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) del polmone.

L'ecografia addominale è utile per escludere "situs inversus completo" e anomalie associate alla patologia di base.

Inoltre, come suggerito sopra, i pazienti affetti da DCP devono poter essere seguiti dal punto di vista multispecialistico e possono essere indicate le seguenti valutazioni:

- otorinolaringoiatrica (1-2 volte all'anno) per indicazioni terapeutiche specifiche e valutazione per esecuzione di rinoscopia (per escludere poliposi nasale) ed esame audiometrico (per evidenziare eventuale ipoacusia trasmissiva),
- fisioterapica (per rivalutazioni periodiche delle più appropriate tecniche di FKT respiratoria),
- psicologica (per supporto per i pazienti e famiglie),
- genetica (per supporto per i pazienti e famiglie),
- cardiologica (per escludere cardiopatie associate),
- auxoendocrinologica (per valutazione di crescita e sviluppo puberale nel bambino).

I pazienti di sesso maschile e femminile in età post-pubere, dovrebbero essere anche informati sulla possibile infertilità o difficoltà a portare avanti una gravidanza. Utile poter effettuare l'analisi dello sperma nel caso di pazienti di sesso maschile.



<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Spirometria globale.	La valutazione della curva flusso volume e lo studio dei volumi polmonari statici rappresentano le metodiche più accurate e riproducibili per il monitoraggio della funzione respiratoria.
Pletismografia.	Monitoraggio dei volumi polmonari e della funzione respiratoria.
DLCO.	Valutazione scambio dei gas tra gli alveoli e i capillari polmonari.
Test di broncoreversibilità.	Valutazione della reversibilità dell'ostruzione al flusso aereo.
Saturazione notturna transcutanea di O <sub>2</sub> .	Soprattutto nei pazienti con malattia polmonare avanzata o nel corso di esacerbazioni infettive, possono aversi disturbi del sonno con risvegli notturni ripetuti, ipossiemia, ipercapnia e ripercussioni sulla qualità della vita.
Test del cammino in 6 minuti o test incrementale analogo.	Soprattutto nei pazienti con malattia polmonare avanzata.
Valutazione fisioterapica.	Monitoraggio del corretto impiego degli ausili strumentali e adeguamento della fisioterapia respiratoria alle condizioni cliniche del paziente.
Esame colturale dell'espettorato per batteri e micobatteri o, in alternativa (nel bambino piccolo), dell'aspirato ipofaringeo; lavaggio nasale.	Monitoraggio delle infezioni batteriche.
Elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma color-doppler.	Quando è associata cardiopatia congenita o nei casi di grave compromissione respiratoria per possibile sviluppo di cuore polmonare da sovraccarico polmonare destro.
Visita otorinolaringoiatrica (ORL) con rinoscopia a fibre ottiche, esame audiometrico ed impedenzometrico.	Monitoraggio periodico dell'interessamento rino-sinusale e uditivo.
Valutazione dello stato nutrizionale e calcolo del Body Mass Index (BMI).	Garantire una dieta ipercalorica a causa delle infezioni polmonari e soprattutto un sufficiente apporto proteico particolarmente nel corso delle esacerbazioni.
Esami ematici.	Monitoraggio stato complessivo del paziente.
Radiogramma del torace, Tomografia Computerizzata (TC) del torace, RM del torace.	Stadiazione e follow up del coinvolgimento respiratorio.
Ecografia addome completo.	Da eseguire solo se si ritenga che possano fornire informazioni tali da modificare il trattamento.
Valutazione oftalmologica ed esame fundus oculare.	Da eseguire solo se si ritenga che possano fornire informazioni tali da modificare il trattamento.
Counseling genetico.	Da eseguire solo se si ritenga che possano fornire informazioni tali da modificare il trattamento.
Valutazione del metabolismo osseo.	Screening e follow up di osteopenia/osteoporosi.

## ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Pediatra.	Leader del team multidisciplinare in età pediatrica; valutazione complessiva e delle condizioni cliniche in età pediatrica.
Pneumologo.	Leader del team multidisciplinare in età adulta; monitoraggio della malattia respiratoria progressiva.

<i>Visita specialistica</i>	<i>Indicazioni</i>
Pediatra pneumologo.	Monitoraggio e cura della malattia respiratoria nel bambino e adolescente.
Fisioterapista respiratorio.	Adeguamento della fisioterapia respiratoria alle condizioni cliniche del paziente.
Otorinolaringoiatra.	Monitoraggio periodico dell'interessamento rinosinusale e uditivo.
Cardiologo.	Quando è associata cardiopatia congenita o nei casi di grave compromissione respiratoria per possibile sviluppo di cuore polmonare da sovraccarico polmonare destro.
Radiologo/radiologo interventista.	Stabilire l'appropriatezza dell'indagine radiologica. Successivamente valutare l'evoluzione degli aspetti radiologici; embolizzazione delle arterie bronchiali.
Chirurgo toracico/cardiochirurgo.	Gestione chirurgica delle complicanze.
Psicologo/psichiatra.	Monitoraggio periodico del benessere psicologico in funzione dell'evoluzione delle condizioni cliniche del paziente.
Nutrizionista.	Monitoraggio dello stato nutrizionale.
Endocrinologo.	Screening della salute ossea.
Genetista.	Counselling genetico.
Ginecologo/ginecologo della medicina della riproduzione.	Terapia contraccettiva, assistenza all'infertilità di coppia. Sostegno in gravidanza, monitoraggio della gravidanza difficile.

### Supporto psicologico

La diagnosi e, successivamente, la convivenza con la malattia hanno un enorme impatto sulla vita di un individuo. Accanto agli aspetti clinico-terapeutici e riabilitativi, è sempre auspicabile una presa in carico psicologica che fornisca al paziente e ai familiari strumenti atti ad affrontare il percorso di malattia con lo scopo di mantenere il più a lungo possibile una dignitosa qualità di vita.

È indicato procedere con un inquadramento psicodiagnostico tramite colloquio clinico-psicologico e tests psicodiagnostici quali GAD-7, PHQ-9, SF-36 e ALSQ-40 autosomministrati o somministrati attraverso interviste semi-strutturate.

L'approfondimento psicodiagnostico avviene attraverso le seguenti fasi:

- le prime fasi sono finalizzate alla costruzione di una solida alleanza terapeutica oltre a promuovere la motivazione del paziente al trattamento. Sappiamo infatti che spesso la richiesta di aiuto non viene espressa direttamente dal paziente ma dal medico di riferimento o dai familiari stessi;
- i colloqui anamnestici saranno finalizzati alla conoscenza della storia di vita del paziente e volti a promuovere l'accettazione della malattia attraverso un piano di lavoro condiviso e personalizzato. La malattia genera in chi ne è affetto un vissuto di impotenza "Perché proprio a me?" che mina il senso di autoefficacia e di speranza per il futuro. Ed è proprio a partire da queste sensazioni di "paralisi" che si cerca gradualmente di indirizzare l'intervento su cosa invece è possibile fare, quali altre strade sono percorribili al fine di vivere una vita dignitosa e soddisfacente "Cosa posso fare per dare senso alla mia vita e sentirmi appagato?";
- il lavoro psicologico verte inoltre sul potenziamento delle risorse attive, sul rinforzo della propria autonomia e

del livello di soddisfazione personale;

- nella fase conclusiva sarà opportuno ridefinire le priorità di vita e le scelte terapeutiche che ne conseguono accompagnando il paziente verso l'autonomia e la consapevolezza del suo vissuto. È altresì importante considerare che il contesto socio-relazionale del paziente verrà ridefinito in base alle sue esigenze pertanto è necessaria una presa in carico globale che, in uno spazio di ascolto e condivisione, porti l'individuo a conoscere e a gestire le proprie emozioni e reazioni psicologiche.

Si fornisce quindi consulenza sui principali temi: conoscenza, gestione e accettazione della malattia, nuclei di sofferenza soggettivi.

Nel percorso verranno coinvolti il paziente, i caregivers, i familiari, il territorio e l'equipe multidisciplinare. Ogni percorso di supporto psicologico è individualizzato, ossia "fatto su misura", sulla base della personalità del paziente e del contesto di riferimento. È un percorso fatto di ostacoli, ma anche di promozione del cambiamento allo scopo di vivere il più degnamente e serenamente possibile le criticità che la nuova situazione comporta.

Importante poi che il supporto psicologico sia di sostegno all'elaborazione della Pianificazione Condivisa delle Cure come da [Legge 22 dicembre 2017 n. 219](#).

#### Infermiere

Case manager, posizionamento accessi, esecuzione esami ematici e monitoraggio dell'aderenza alla terapia.

#### **Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta**

*Definiscono i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Presidio di Cura pediatrico al Presidio di Cura per adulti.*

La transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta è un percorso delicato che deve realizzarsi in modo progressivo in condivisione sia con il paziente che con la sua famiglia, ma soprattutto deve essere programmato per tempo e coordinato.

Non ci sono al momento esperienze cliniche consolidate che permettano di suggerire l'approccio più efficace. Poiché la malattia spesso complica lo sviluppo adolescenziale, perché può interferire con il processo di affermazione e di emancipazione, nella costruzione del percorso di transizione è bene tenere presente la complessa natura dell'adolescenza e la dimensione soggettiva dei cambiamenti adolescenziali e considerare inoltre l'opportunità di dotarsi di un sistema assistenziale in grado di prevedere l'integrazione di aspetti medici e psico-educativi.

Un modello di transizione di cure per gli adolescenti e giovani adulti deve essere in grado di:

- riconciliare la modalità di gestione clinica del pediatra con quella del medico dell'adulto;
- migliorare la qualità di vita dell'adolescente e dei suoi familiari;
- favorire l'autonomia, la presa di coscienza e la maggior aderenza alle terapie con l'intento di formare "giovani pazienti esperti";
- aumentare le conoscenze relative alla storia naturale della patologia (evidenze ricavate dal follow up longitudinale);
- coinvolgere e valorizzare le Associazioni di pazienti.

Il percorso di transizione di cure deve prevedere l'allineamento delle competenze e dell'approccio tra i professionisti dell'equipe pediatrica e quella dell'adulto mediante:

- stesura di relazione clinica pediatrica riassuntiva comprensiva della storia della malattia, dei trattamenti

effettuati (con le relative risposte terapeutiche e le eventuali complicanze), dello sviluppo di sequele, dello stato della malattia (al momento della fase di transizione di cura) e le eventuali problematiche aperte;

- valutazioni specialistiche condivise (Transition Meetings multidisciplinari) presso gli ambulatori dedicati al setting del paziente adulto;

- supporto psicologico;

- formazione dei pazienti, dei familiari e dei caregiver in merito al nuovo percorso di cura e di assistenza.

## **Caratteristiche della Rete Regionale**

*Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.*

*Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.*

*Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.*

*Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#), il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento](#)*

[Europee](#)  .

*Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).*

*Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).*

## Appendice I

### PRIMARY CILIARY DYSKINESIA RULE (PICADAR) SCORE

► **Table 2** The PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) (maximum 14 points) and the modified PICADAR score for adults (maximum 10 points).

	PICADAR	Modified PICADAR
Situs abnormality	4 points	4 points
Full term born	2 points	
Chest symptoms in the neonatal period	2 points	
Admitted to a neonatal unit	2 points	
Any neonatal respiratory distress		2 points
Congenital cardiac defect	2 points	2 points
Chronic rhinosinusitis	1 point	1 point
Chronic ear and hearing symptoms	1 point	1 point

*Behan L et al. Eur Respir J 2016*

*Rademacher J et al. Pneumologie 2017*

## ***Bibliografia essenziale***

---

Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D.

European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia.

Eur Respir J 2017;49.

Kuehni CE, Lucas JS

Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report.

Breathe 2017;13:166-178.

Rubbo B, Lucas JS.

Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions.

Eur Respir Rev 2017;26:170023.

Dehlink E, Hogg C, Carr SB, Bush A.

Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia.

Expert Rev Respir Med. 2016 Nov;10(11):1163-1175.

Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al.

Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review.

Pediatr Pulmonol. 2015;(51)2.

Werner C, Große Onnebrink J, Omran H.

Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia.

Cilia. 2015;4:2.

Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW.

Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease.

Am J Respir Crit Care Med 2013;188:913.

Bush A, Hogg C.

Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy.

Expert Rev Respir Med. 2012;6:663-672.

Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD.

Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome.

Genet Med. 2009;11:473-487.

Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G.  
Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children.  
Eur Respir J 2009;34:1264.

Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M.  
Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features.  
Am J Respir Crit Care Med 2004;169:459.

Afzelius BA.  
A human syndrome caused by immotile cilia.  
Science 1976 Jul 23;193(4250):317-9.

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia**  
**Data prima edizione Ottobre 2024**

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento  
" **Composizione Gruppo di lavoro** "

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)

Telefono: 035-4535304

*Riferimenti bibliografici*

**I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:**

**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:**

**DISCINESIE CILIARI PRIMARIE E SINDROME DI KARTAGENER - RNG110 e RN0950**

**A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia**

**Data prima edizione Ottobre 2024**

**<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>**

Stampato il: 07/10/2024



Regione  
Lombardia

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*