

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Diagnosi neonatale di discinesia ciliare primitiva: descrizione di un caso

E. Palumbo, G. Nasca, C. Malorgio, M. Branchi, G. Pellegrini

Reparto di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale di Sondrio

Neonatal diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a case report

Key words: Primary ciliary dyskinesia, neonatal diagnosis, case report

Abstract

Primary ciliary dyskinesia is a rare, autosomal recessive genetic disease resulting from an abnormal ultra structural morphology of cilia. Such disease is rarely recognized in neonatal period. Recently, unexplained neonatal respiratory distress has been found to be a common clinical presentation of patients with primary ciliary dyskinesia, indicating that this is an important complex symptom in early life for this condition. The diagnosis requires a high index of suspicion, but this disease must be considered in any term neonate who develops unexplained respiratory distress, particularly when situs viscerum inversus is present. We report the case of a newborn affected by situs viscerum inversus who showed unexplained respiratory distress after 48 hours of life. Diagnosis was confirmed by the ultra structural study of cilia.

Indirizzo per corrispondenza: emipalu2003@yahoo.it

SUMMARY

INTRODUZIONE

La **discinesia ciliare primitiva** (DCP) è una rara malattia congenita (incidenza 1:15.000 nati) a trasmissione autosomica recessiva con penetranza variabile, caratterizzata da anomalie ultrastrutturali ciliari, responsabili di immobilità o dismobilità dell'apparato ciliare respiratorio^{1,2}. Sono state descritte diverse anomalie strutturali, tra cui quelle di più frequente riscontro sono rappresentate dall'assenza delle braccia di dideina, l'assenza di fibre radiali e la trasposizione di microtubuli periferici³⁻⁵. La **disfunzione** di tale apparato è responsabile di infezioni respiratorie recidivanti, sia delle alte che delle basse vie, bronchiectasie, atelettasie, determinando in ultima analisi un quadro di broncopneumopatia cronica ostruttiva progressivamente evolutivo⁶⁻⁸. In circa il 50% dei casi risulta associata al situs viscerum inversus, configurando la sindrome di Kartagener (incidenza 1:30.000 nati)⁹.

Sul **piano genetico** sono stati individuati tre geni responsabili: DNAI1, DNAH5, DNAH11. Le mutazioni di DNAI1 e

DNAH5 rappresentano circa i due terzi dei casi di sindrome di Kartagener¹⁰⁻¹². Nella maggior parte dei casi la malattia viene diagnosticata durante l'infanzia in bambini che possono presentare broncorrea cronica, rinite cronica associata a poliposi nasale, agenesi del seno frontale e otiti medie ricorrenti. La diagnosi neonatale, invece, è estremamente rara e dovrebbe essere sospettata nei casi di distress respiratorio senza causa apparente, soprattutto in presenza di *situs viscerum inversus* e/o atellatasie¹³⁻¹⁶. Riportiamo un **caso di diagnosi neonatale di DCP** in un neonato affetto da situs viscerum inversus e che ha sviluppato nei primi giorni di vita un distress respiratorio senza apparente causa.

CASO CLINICO

G., maschio, a cui in epoca prenatale era stato documentato ecograficamente un situs viscerum inversus. Nato da parto eutocico, alla 40a settimana di gestazione, Apgar 10/10 e rilievi antropometrici nella norma. Non fattori di rischio per infezione materno-fetale. Esame obiettivo alla nascita nella norma. Gli esami clinici e strumentali (eco addome, ecocardiogramma) hanno confermato il dato prenatale senza presenza di complicazioni maggiori. Da segnalare che il fratello di 2 anni è affetto da analoga patologia e venivano riferiti frequenti episodi di flogosi delle alte vie aeree, trattati sempre a domicilio con terapia antibiotica. A 48 ore di vita comparsa di distress respiratorio senza apparente causa (radiografia del torace nella norma, esami ematochimici, in particolare gli indici di infiammazione, nella norma ed emocolture negative) regredito spontaneamente dopo 72 ore.

All'età di 10 giorni ricovero per **distress respiratorio e febbre con diagnosi di broncopneumite basale destra**, trattata con beneficio per 10 giorni con claritromicina. Dopo 3 giorni dalla sospensione del trattamento antibiotico ricomparsa di analoga sintomatologia con un Rx torace che evidenziava una accentuazione diffusa della trama bronco-vasale ed esami ematochimici nella norma. In tale occasione è stato eseguito l'esame culturale dell'aspirato naso-faringeo che risultava positivo per *H. influenzae* ed enterobatteri a elevata carica. Si iniziava trattamento a base di ceftriaxone endovena, seguito da claritromicina per os, con regressione della sintomatologia. In seguito a questi ravvicinati episodi di infezione delle vie respiratorie e nel sospetto di sindrome da immobilità ciliare è stato eseguito il brush nasale.

L'**esame ultrastrutturale** ha documentato la presenza di **cellule ciliate non perfettamente conservate**, in cui il braccio interno di dineina era assente nella totalità delle cilia esaminate, con assonemi in gran parte asimmetrici, fornendo in tal modo la diagnosi di discinesia ciliare primitiva. Successivamente anche il fratello, affetto anch'esso da situs viscerum inversus, è stato sottoposto a brush nasale, che, anche nel suo caso, ha posto diagnosi di discinesia ciliare primitiva.

DISCUSSIONE

La **DCP** è raramente diagnosticata in epoca neonatale, tanto che in letteratura ne sono riportate poche segnalazioni. In realtà nella maggior parte dei casi che vengono diagnosticati durante l'infanzia o l'adolescenza tramite una attenta anamnesi è possibile riscontrare in epoca neonatale dei segni a carico dell'apparato respiratorio, spesso sottovalutati per la loro ridotta entità clinica e per la rapida risoluzione spontanea, che in realtà potrebbero già nei primi giorni di vita porre il sospetto di DCP. Diversi case report presenti in letteratura evidenziano, infatti, come la stragrande maggioranza dei neonati che poi risulteranno affetti da DCP nascono a termine, da parto spesso eutocico, con esame obiettivo e rilievi antropometrici alla nascita perfettamente normali, ma presentano nei primi giorni di vita (solitamente a 48-72 ore) un distress respiratorio, spesso di lieve entità, a eziologia sconosciuta^{10,14,15,17}. Come nel nostro caso mancano fattori di rischio per infezione materno-fetale, la radiografia del torace è negativa e gli esami ematochimici, in particolare gli indici di infiammazione, e culturali risultano nella norma.

Spesso tale **sintomatologia** viene **sottovalutata** perché, come nel caso da noi descritto, risulta di lieve entità, non richiedendo particolari presidi terapeutici, come ossigeno-terapia o addirittura assistenza respiratoria, e si risolve rapidamente (nel giro di 2-3 giorni) e spontaneamente, senza ricorrere a terapia antibiotica. Solo in alcuni casi, tra l'altro, si associa a presenza sin dalle prime ore di vita di abbondante e persistente secrezione rino-faringea, spesso purulenta, dato che se presente aiuta certamente il sospetto, facendo pensare o ad un difetto ciliare o alla secrezione di muco anomalo, tipico della mucoviscidosi. Inoltre, al contrario del nostro caso, dove il neonato subito dopo l'episodio di distress respiratorio ha presentato due ravvicinati processi infettivi a carico delle basse vie respiratorie, che sono stati decisivi per orientarci ancor di più verso il sospetto di DCP, nella maggior parte dei casi i bambini nei primi mesi o addirittura anni di vita non presentano infezioni a carico delle basse vie respiratorie, che spesso si manifestano radiograficamente con delle zone più o meno estese di atelectasia, ma solo episodi di rinite o flogosi delle alte vie aeree, curati con beneficio a domicilio e considerati come eventi transitori¹⁶.

Questi elementi clinici sono presenti anche nella storia del fratello del nostro paziente, affetto anch'esso da situs viscerus inversus, che aveva sviluppato dopo 24 ore dalla nascita un lieve distress respiratorio a causa sconosciuta, risolto spontaneamente nel giro di 24 ore, e che sino ai 3 mesi di vita era stato sempre asintomatico. Successivamente ha iniziato a presentare diversi episodi, apparentemente banali, di rinite o flogosi delle alte vie aeree (all'incirca un episodio ogni 3-4 mesi) trattati sempre a domicilio con beneficio e considerati come eventi infettivi transitori.

Altro elemento fondamentale per il sospetto di diagnosi è ovviamente rappresentato dal riscontro di **situs viscerus inversus** che in oltre il 50% dei casi si associa alla DCP e che in presenza dei segni respiratori sopra descritti rappresenta una indicazione assoluta per l'esecuzione del brush nasale. In ba-

se a tutti questi elementi sono, quindi, state tracciate delle **linee guida** per il sospetto di diagnosi neonatale di DCP:

- neonato a termine, nato da parto eutocico, che presenta solitamente a 48-72 ore di vita, ma comunque non già dalle prime ore di vita, un distress respiratorio, spesso di modesta entità, ad eziologia sconosciuta e che si risolve spontaneamente in 2-3 giorni;
- riscontro sin dalle prime ore di vita di abbondante e persistente secrezione nasale purulenta;
- comparsa in neonati affetti da situs inversus nei primi giorni di vita di infezione a carico delle basse vie respiratorie, spesso caratterizzate dal riscontro radiografico di atelectasia, in assenza di fattori di rischio per infezione materno-fetale^{16,17}.

La presenza del distress respiratorio ad eziologia sconosciuta e dell'abbondante e persistente secrezione nasale rappresentano, quindi, delle **indicazioni** all'esecuzione del brush nasale, indipendentemente dal riscontro del situs inversus. Questo è molto importante perché la DCP non sempre è associata a tale anomalia congenita, che quindi non può essere considerata il punto di partenza per porre il sospetto di diagnosi, poiché in sua assenza non si può escludere la DCP. Per confermare la diagnosi si rende necessaria una **biopsia della mucosa ciliare**, eseguita a livello nasale o bronchiale. Deve essere effettuata in centri specializzati e permette un'analisi funzionale attraverso lo studio della frequenza dei battiti ciliari e della struttura delle ciglia al microscopio elettronico, che permette di evidenziarne le anomalie strutturali, tra cui quelle di più frequente riscontro sono rappresentate dall'assenza delle braccia di dideina, l'assenza di fibre radiali e la trasposizione di microtubuli periferici. Solo di recente è possibile registrare il battito ciliare con una telecamera digitale ad alta velocità che permette di vedere il battito al rallentatore. Questo esame costituirà un sicuro riferimento per gli anni a venire³⁻⁵.

Il nostro caso, in accordo con altre esperienze presenti in letteratura, evidenzia, quindi, che le **manifestazioni neonatali della DCP** sono in realtà frequenti e questa malattia viene raramente diagnosticata in epoca neonatale solo perché i segni respiratori, spesso transitori e di lieve entità, vengono sottovalutati, anche nel caso di neonati affetti da situs inversus. In realtà, la comparsa di un distress respiratorio ad eziologia sconosciuta e di abbondante e persistente secrezione nasale rappresentano due segni che, particolarmente nel neonato affetto da situs inversus, ma non solo, possono orientare verso la diagnosi di DCP, permettendo così una diagnosi precoce.

L'importanza della **diagnosi precoce** per questa malattia per la quale ad oggi non esiste un trattamento risolutivo si configura nella possibilità di interventi (tempestivo inizio del trattamento antibiotico associato a terapia con broncodilatatori, chinesio-terapia respiratoria, etc.) che possano modificare la naturale evoluzione della malattia verso quadri di patologia polmonare cronica, caratterizzati da bronchiectasie, broncopatia cronica ostruttiva ed insufficienza respiratoria¹⁸.

Bibliografia

- Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Semin Respir Crit Care Med 2003;24(6):653-62.

- Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol* 2006;30(6):335-40.
- Escudier E, Roger G, Coste A. Nasal ciliary investigations for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia in children. *Arch Pediatr* 2004;11(4):390-3.
- Armengot Cancellar M, Carda Batalla C, Escribano A, Samper GJ. Study of mucociliary transport and nasal ciliary ultrastructure in patients with Kartagener's syndrome. *Arch Bronconeumol* 2005;41(1):11-5.
- Melgarejo P, Galindo X, Marques L, Torres G, Hellin D, Garcia B. Ciliary changes with absence of dynein arms in Kartagener's syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55(3): 145-7.
- Van's Gravesande KS, Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med* 2005;37(6):439-49.
- Kennedy MP, Ostrowski LE. Primary ciliary dyskinesia and upper airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6(6): 513-7.
- Reix P, Mazzocchi C, Moreux N, Bellon G. Ciliary dyskinesia, bronchopulmonary manifestations. *Arch Pediatr* 2006; 13(6): 564-5.
- Tanaka K, Sutani A, Uccida Y, Shimizu M, Akita M. Ciliary ultrastructure in two sisters with Kartagener's syndrome. *Med Mol Morphol* 2007; 40(1): 34-9.
- Geremek M, Witt M. Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J Appl Genet* 2004; 45(3): 347-61.
- Bush A, Ferkol T. Movement: the emerging genetics of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2): 109-10.
- Guichard C, Harricane MC, Lafitte JJ, Godard P, Zaegel M, Tack V, Lalau G, Buovagnet P. Axonemal dynein intermediate-chain gene (DNAI1) mutations result in situ inversus and primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome). *Am J Hum Genet* 2001; 68(4): 1030-5.
- Laerhoven H, van Nierop JC, Sanders MK, van den Bergh Weerman MA, van Veenendaal MB. Neonatal respiratory distress caused by primary ciliary dyskinesia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(15): 858-62.
- Holzmann D, Felix H. Neonatal respiratory distress syndrome, a sign of primary ciliary dyskinesia? *Eur J Pediatr* 2000; 159: 857-60.
- Bhutta ZA. Primary ciliary dyskinesia: a cause of neonatal respiratory distress. *J Pak Med Assoc* 1995; 45: 70-3.
- Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Philips G, O'Callaghan C, Wilson R, Warner JO. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standard of care. *Eur Respir J* 1998; 12(4): 982-8.
- Bessaci-Kabouya K, Egretieu L, Motte J, Morville P. Neonatal diagnosis of primary ciliary dyskinesia: report of a case. *Arch Pediatr* 2005; 12(5): 555-7.
- Hellinckx J, Demets M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function. *Eur J Pediatr* 1998; 157:422-6.