



OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'

U.O.C. Broncopneumologia

Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero - IRCCS

Medico responsabile: Renato Cutrera - tel. 06/68592020 – renato.cutrera@opbg.net

Piazza Sant'Onofrio 4, 00165, Roma



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I



Policlinico Umberto I

Sapienza Università di Roma

Centro Pediatrico: Dipartimento Materno Infantile, Servizio Pneumologia Pediatrica

Medico responsabile: Fabio Midulla – tel 0649979363 – midulla@uniroma1.it

Centro adulti: Dipartimento Medicina Interna e Malattie Infettive, UOC Medicina Interna e Disfunzioni Respiratorie

Medico responsabile: Paolo Palange – tel 064940421 – paolo.palange@uniroma1.it

Viale Regina Elena 324, 00161, Roma

Documento condiviso con l'Associazione A.I.D. Kartagener Onlus

DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(elaborato nel mese di Febbraio 2019 - a cura dei Centri: Osp.Ped.Bambino Gesù,
 Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I)*

Codice Malattia Rara (RNG110)

1. Inquadramento della malattia	3
2. Strumenti per la diagnosi	4
3. Terapia	5
4. Controlli di salute	6
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	7
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	8
7. Rapporti con le Associazioni	9
8. Bibliografia	10

1. Inquadramento della malattia

La Discinesia Ciliare Primaria (DCP) è una patologia, clinicamente e geneticamente eterogenea, caratterizzata da una compromissione congenita della clearance muco-ciliare, a causa di alterazioni della struttura e/o della funzione delle ciglia respiratorie. Nella maggior parte dei casi la DCP è ereditata come malattia autosomica recessiva, sebbene siano noti modelli di ereditarietà legati al cromosoma X. È una patologia rara, la cui prevalenza è stimata tra 1:2.200 e 1:40.000. La prevalenza varia nei diversi paesi, aspetto probabilmente dovuto a vari fattori tra i quali un iter diagnostico che si avvale di esami complessi, a disposizione solo in pochi centri specializzati. La diagnosi di DCP, dunque, è spesso tardiva o può mancare completamente, a causa anche della scarsa conoscenza della malattia da parte degli operatori sanitari e della difficoltà a confermarla. I sintomi della DCP non sono specifici e non sorprende che i pazienti con situs viscerum inversus (SVI) siano diagnosticati in età più precoce.

Funzionalità e struttura ciliare

La DCP può essere causata da un difetto a livello dei polipeptidi dell'assonema delle ciglia, di proteine presenti nella membrana ciliare e nella matrice o di proteine necessarie per il corretto assemblaggio delle ciglia. Differenti componenti strutturali possono mancare o essere difettosi e, a seconda della natura della lesione, possono manifestarsi diverse manifestazioni cliniche. Le ciglia mobili sono presenti sull'epitelio di tutto il tratto respiratorio ma anche sulle cellule ependimali che rivestono i ventricoli del sistema nervoso centrale, negli ovidotti del sistema riproduttivo femminile e nel flagello degli spermatozoi. Sono costituite da un assonema formato da nove coppie di microtubuli periferici che circondano un'unica coppia di microtubuli centrali. I ponti di nexina connettono coppie di microtubuli periferici adiacenti; ciascuna coppia di microtubuli periferici è connessa mediante i raggi di connessione alla coppia di microtubuli centrali. Un microtubulo periferico ha due bracci, uno interno ed uno esterno, formati da dineina, proteine motorie in grado di fornire energia per il movimento ciliare. A livello dell'epitelio respiratorio, questo tipo di ciglia facilitano l'espulsione delle secrezioni mucose, svolgendo un importante meccanismo di difesa delle vie aeree. Le mutazioni nei geni che codificano la struttura assonale e i componenti accessori delle ciglia possono portare a DCP. Alcune mutazioni causano un'alterazione ultrastrutturale, invece altre una funzione ciliare anomala con ultrastruttura preservata.

Manifestazioni cliniche

A qualsiasi età, la DCP presenta un'elevata variabilità nella presentazione clinica, sebbene le principali manifestazioni sono le infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore e inferiore.

-Polmonari: i neonati con la DCP spesso presentano distress respiratorio, caratterizzato da tachipnea, rientramenti polmonari ed ipossiemia che talvolta necessita di ossigenoterapia. Quando il bambino cresce si riscontra comunemente tosse catarrale ed espettorazione di materiale mucopurulento: i pazienti presentano infezioni ricorrenti delle basse vie aeree, sviluppando bronchiti e broncopolmoniti. Sebbene lo sviluppo delle bronchiectasie aumenti in età adulta, possono essere evidenziate tramite tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) anche nei bambini con PCD, soprattutto nel lobo polmonare medio ed in quelli inferiori.

-Rinosinusiti: fin dall'età pediatrica sono presenti sintomi da sinusite cronica ed alla tomografia computerizzata (TC) è talvolta riscontrabile l'agenesia dei seni frontali e sfenoidali. La rinorea purulenta persistente è molto comune e presente anche sin dal primo anno di vita. La poliposi nasale è frequente ma tipica dell'età adulta. I pazienti con DCP possono anche presentare un alterato o assente senso dell'olfatto.

-Otitì: l'otite media effusiva cronica, con episodi ricorrenti di otite media acuta, è presente durante l'infanzia e l'adolescenza, ma diventa molto meno frequente dopo la pubertà. L'insorgenza di una ipoacusia trasmissiva è comune.

-Situs inversus (SI): Il SI nella DCP può essere parziale o completo ed è presente in circa il 50% dei pazienti. Sulla base di questo reperto all'ecografia prenatale, può essere posto il sospetto di DCP. Questa anomalia è correlata ad un'alterazione a carico delle ciglia nodali presenti solo durante lo sviluppo embrionale. Si parla di Sindrome di Kartagener quando il SI è presente nel paziente affetto da DCP.

-Fertilità: gli uomini con DCP possono essere sterili per anomala motilità spermatica, mentre le donne possono avere gravidanze ectopiche ed uno stato di sub-fertilità, a causa della compromissione della funzione ciliare nelle tube di Falloppio.

-Altre comorbidità che, se presenti, richiedono di escludere la DCP, in particolare: una storia familiare e/o la presenza di cardiopatie congenite complesse, soprattutto se associate a: disordini di lateralità, alterazioni spleniche, l'idrocefalo, l'atresia biliare e la retinite pigmentosa.

2. Strumenti per la diagnosi

Data la rarità della patologia e la difficoltà dell'analisi e dell'interpretazione dei test, la diagnosi andrebbe sempre confermata in un centro specialistico di riferimento.

Come descritto nelle linee guida pubblicate dalla European Respiratory Society (ERS), per una diagnosi accurata della DCP è necessaria una combinazione di test diagnostici e un fenotipo clinico tipico: non è stato stabilito alcun test diagnostico "gold standard" per questa patologia.

Il test per la **misurazione dell'ossido nitrico nasale** (nNO) può essere molto utile per lo screening (anche se valori normali non possono escludere la diagnosi, ma è consigliato nei bambini sopra i cinque anni di età (ERS e ATS guidelines). Il valore di cut-off nNO < a 77 nl/min suggerisce fortemente la DCP. Il test è sensibile, rapido, non invasivo e i risultati sono immediatamente disponibili. E' un test di facile interpretazione ma dovrebbe essere eseguito da persone esperte, con strumenti a chemiluminescenza e con manovre che chiudono il velopendolo. E' importante sottolineare che altre condizioni respiratorie, come la Fibrosi Cistica (FC) e l'infezione virale acuta, possono presentarsi con bassi valori di nNO.

Di recente è stato introdotto il **questionario PICADAR** (in fase di traduzione in lingua italiana), utile, anche per medici non specialisti, per valutare la probabilità che il paziente di riferimento con tosse catarrale persistente, insorta nella prima infanzia, abbia la DCP.

L'analisi della funzione e della struttura delle ciglia dell'apparato respiratorio. I campioni di epitelio ciliato si possono ottenere mediante brushing nasale o mediante broncoscopia. E' importante che il paziente non presenti, né abbia presentato infezioni acute delle vie aeree superiori nelle 4-6 settimane precedenti. Le linee guida ERS suggeriscono di eseguire, per pazienti con caratteristiche cliniche suggestive per DCP, prima la videomicroscopia ad alta velocità (HSVA) e di procedere alla microscopia elettronica a trasmissione (TEM) se l'HSVA è anormale o equivoco. L'HSVA viene utilizzata per determinare se le ciglia hanno normale coordinazione, frequenza e pattern di battito. L'analisi TEM permette di identificare il tipo di anomalia strutturale, se presente. La TEM può essere diagnostica se vengono identificati i difetti ultrastrutturali ciliari distintivi. Tuttavia, la TEM può essere normale in circa il 10-20% dei pazienti con DCP, pertanto come per altri test, non può essere considerato come singolo test diagnostico.

L'esame della coltura cellulare viene utilizzata in specifici casi per risolvere i danni secondari che possono mimare la DCP riducendo quindi i falsi positivi.

Il ruolo dei **test genetici** sta cambiando con l'identificazione di un maggior numero di mutazioni che causano la DCP e che quando vengono riscontrate, permettono di fare diagnosi. I test genetici diagnostici generalmente mostrano omozigosi o eterozigosi composta per varianti patogene. Attualmente sono stati descritti circa 40 geni, ma questo numero aumenterà sicuramente nei prossimi anni. Molti dei difetti genici sono stati correlati a specifici elementi ultrastrutturali: le mutazioni nei bracci esterni di dineina (DNAH5, DNAH9, DNAH12, DNAI1, ARMC4, CCDC103), bracci interni di dineina (DNAI1), raggi di connessione ed apparato centrale (RSPH4A, RSPH9). I modelli di battito ciliare sono stati anche collegati a specifici difetti genetici e ultrastrutturali. I difetti del braccio esterno della dineina, con o senza anomalie del braccio interno, portano a ciglia praticamente immobili, mentre i difetti dell'apparato centrale creano moti circolari e vorticosi.

Il test all'**immunofluorescenza** che utilizza anticorpi specifici per varie proteine dell'assonema ciliare risulta ad oggi ancora poco diffuso nella pratica clinica ma ha già un ruolo importante nella ricerca clinica.

L'esecuzione della **tomografia computerizzata ad alta risoluzione così come l'esame culturale dell'espettorato**, benchè non possano considerarsi esame diagnostici, sono importanti dal momento del sospetto diagnostico per identificare precocemente complicanze gravi come le bronchiectasie e le colonizzazione batteriche che possono peggiorare l'evoluzione della malattia.

3. Terapia

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, per esempio con azitromicina (dosaggio di 10 mg/kg tre giorni/settimana, tutte le settimane), che è stata già dimostrata utile in pazienti con bronchiectasie non FC ed al momento in fase di studio prospettico proprio in pazienti PCD dal gruppo europeo BESTCILIA.

La **fisioterapia** (FKT) respiratoria quotidiana è di estrema importanza, deve essere insegnata a tutti i pazienti/genitori fin dalle prime epoche di vita e deve essere effettuata con l'ausilio di alcuni presidi (come la PEP Mask) 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 dei farmaci broncodilatatori. Il beneficio invece degli agenti mucolitici (ad es. DNasi) deve essere ancora indagata nella DCP.

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 ed 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- ed iper-tonica 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.

Come ormai da tempo dimostrato nei pazienti affetti da FC, 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 ad un peggioramento dell'evoluzione clinica e della funzionalità respiratoria. Nei casi di colonizzazione (definita quando >50% delle colture risultano positive nei precedenti 12 mesi) batterica da *Pseudomonas*, il tentativo di eradicare tale agente infettivo attraverso l'utilizzo di ciprofloxacina orale per 2-4 settimane, o **antibiotici per via inalatoria** (per esempio: tobramicina e colistimetato) è indicato su specifici pazienti ed effettuato in molti centri specialistici europei.

4. Controlli di salute

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 multi specialistiche. Tra gli le figure professionali più frequentemente coinvolte sono incluse: lo pneumologo, l'otorinolaringoiatra, il genetista, il radiologo, lo psicologo ed il fisioterapista.

Le **valutazioni con medici specialisti** nella 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, ed in quell'occasione vengono programmati gli accertamenti ritenuti necessari alla corretta gestione della patologia. Tra questi, dovrebbe essere effettuato l'**esame culturale dell'espettorato** per identificare precocemente eventuali colonizzazione batteriche che possono peggiorare l'evoluzione della malattia. Utile anche la programmazione della **spirometria** seguendo i criteri ATS/ERS. La **radiografia del torace** è indicata la prima volta alla diagnosi ed 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. Per ridurre al minimo l'esposizione a radiazioni, la TAC nel follow-up può talvolta essere sostituita dalla Risonanza Magnetica Nucleare del polmone (RMN).

L'**ecografia addominale** è utile per escludere "situs inversus completo" ed 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:

- **otorinolaringoiatriche** (1-2 volte all'anno) per indicazioni terapeutiche specifiche e decisioni su indicazione a rinoscopia (per escludere poliposi nasale) ed esame audiometrico (per evidenziare eventuale ipoacusia trasmissiva).
- **fisioterapiche** (per rivalutazioni periodiche delle più appropriate tecniche di FKT respiratoria)
- **psicologiche** (di supporto per i pazienti e famiglie)
- **genetiche** (di supporto per i pazienti e famiglie)
- **cardiologiche** (escludere cardiopatie associate)

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.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – U.O.C. di Broncopneumologia

Direttore: Dott. Renato Cutrera; Medico referente: Dott. Nicola Ullmann

All'interno dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù sono presenti competenze specialistiche cliniche, diagnostiche e di laboratorio, volte alle necessità dei pazienti affetti da Discinesia Ciliare Primaria.

L'attività dell'U.O.C. di Broncopneumologia è rivolta ad una attenta gestione clinica ma anche a progetti di ricerca specifici per la patologia, quest'ultima supportata anche da collaborazioni europee ed internazionali.

Gli appuntamenti per la prima valutazione possono essere prenotati chiedendo appuntamento per visita pneumologica alla segreteria al seguente numero telefonico (06/68592020) dal lunedì al venerdì, con il seguente orario: h. 8 -14.

L'U.O.C. ha una mail dedicata ai pazienti ed alle famiglie: pcdbronco@opbg.net

L' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è in grado di effettuare le seguenti:

- valutazioni specialistiche multidisciplinari: visite pneumologiche, fisioterapiche, otorinolaringoiatriche, psicologiche, genetiche, cardiologiche ed altre se ritenute necessarie
- prestazioni diagnostiche e di follow-up di: l'analisi della funzione e della struttura delle ciglia, "imaging" (ecografie, radiografie/ tomografia computerizzata ad alta risoluzione), funzionali (misurazione dell'ossido nitrico nasale, prove di funzionalità respiratoria, test da sforzo), e di laboratorio (esami ematochimici, esame colturale dell'espettorato, esami di screening genetico).

La gestione del paziente con DCP viene gestito, a seconda delle necessità e condizioni cliniche del paziente, in regime: ambulatoriale, di Day Hospital o di ricovero.

5.2 Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

Centro Pediatrico: Servizio di Pneumologia Pediatrica

Direttore Fabio Midulla, Medico referente Dott.ssa Antonella Frassanito

**Centro Adulti: UOC Dipartimento Medicina Interna e Malattie Infettive,
UOC Medicina Interna e Disfunzioni Respiratorie**

Direttore Paolo Palange, Medico referente: Dott. Giuseppe Cimino

I medici del Policlinico Umberto I hanno tutti l'esperienza specifica per seguire in maniera appropriata i pazienti pediatrici e i pazienti adulti con Discinesia Ciliare Primitiva e all'interno del Policlinico Umberto I sono presenti tutte le competenze specifiche necessarie sia per seguire i pazienti pediatrici che i pazienti adulti con questa patologia. I medici del Centro adulti e del Centro pediatrico collaborano tra di loro per garantire una continuità assistenziale nel passaggio dall'età pediatrica a quella adulta e hanno partecipato alla stesura delle linee guida europee sulla diagnosi e il trattamento della Discinesia Ciliare Primitiva.

Gli appuntamenti per la prima valutazione possono essere prenotati chiedendo appuntamento per prima visita pneumologica al seguente numero telefonico (06-49976916) dal lunedì al venerdì, con il seguente orario: 8.30-12.30

L' e-mail dedicata del Centro Pediatrico è: midulla@uniroma1.it e del Centro adulti: paolo.palange@uniroma1.it

L'Ospedale Policlinico Umberto I è in grado di offrire le seguenti prestazioni:

- Valutazioni specialistiche multidisciplinari: visite pneumologiche, fisioterapiche, otorinolairgoiatriche, psicologiche, genetiche, cardiologiche, ginecologiche e endocrinologiche.
- Prestazioni diagnostiche e di follow-up: brushing della mucosa nasale, analisi della struttura e della funzione delle ciglia, test genetici, imaging (ecografie, radiografie, TAC, RMN e scintigrafia), prove di funzionalità respiratoria e test cardiopolmonare, misurazione Ossido Nitrico e test di laboratorio (esami ematochimici, esame colturale dell'espettorato).

La gestione del paziente a seconda delle necessità cliniche avviene in regime di: ambulatorio, Day hospital e ricovero.

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

6.1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – U.O.C. di Broncopneumologia

L'U.O.C. di Broncopneumologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù ha numerosi contatti con centri specialistici nazionali ed internazionali (vedi elenco sotto), sia per collaborazioni cliniche che di ricerca.

- Royal Brompton Harefield NHS Foundation Trust – London - UK
- Paediatric Pulmonary Service, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark
- Paediatric Respiratory Medicine at University of Southampton
- Department of General Pediatrics, University Children's Hospital Muenster

Il Bambino Gesù è centro di riferimento della rete ERN Lung per le patologie rare respiratorie, tra le quali la DCP

I medici dell'U.O.C. partecipano attivamente a meeting e progetti europei/internazionali specifici per la Discinesia Ciliare Primaria.

6.2 Ospedale Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma – Centro pediatrico e Centro adulti

Il Servizio di Pneumologia Pediatrica e la UOC Medicina Interna e Disfunzioni Respiratorie adulti collaborano con numerosi Centri Italiani ed Esteri che si interessano di PCD, con collaborazioni cliniche e di ricerca:

- Università di Pisa, Centro Delle Discinesie Ciliari, UO di Pediatria Universitaria
- [Policlinico Universitario di Milano. UOC di Pneumologia](#)
- Royal Brompton Hospital Harefield NHS Foundation Trust – London – UK
- Airway Diseases Centre, University of Tucson, Tucson, Arizona, USA
- Medical University of Graz. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine. Division of Paediatric Pulmonology and Allergology- Graz - Austria

I medici del Servizio di Pneumologia pediatrica hanno partecipato alla stesura delle linee guida europee della Società Europea di Malattie Respiratorie sulla Diagnosi e la terapia della Discinesia Ciliare Primitiva (European guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1). pii: 1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.)

7. Rapporti con le Associazioni

7.1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – U.O.C. di Broncopneumologia

L'U.O.C. di Broncopneumologia ha rapporti con l'associazione dei malati e delle famiglie: AID Kartagener Onlus
www.pcdkartagener.it

Bibliografia

1. Mirra V, Werner C and Santamaria F Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front. Pediatr* 2017; 5:135.
2. Coren ME, Meeks M, Morrison I, et al Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr* 2002; 91:667–9.
3. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010; 36: 1248–1258.
4. Vallet C, Escudier E, Roudot-Thoraval F, et al. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. *Eur J Pediatr* 2013; 172:1053.
5. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:316.
6. Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, et al Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev* 2016 18:18–24.
7. Horani A, Ustione A, Huang T, et al Establishment of the early cilia preassembly protein complex during motile ciliogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2018;115:E1221-8.
8. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:518-24.
9. Mullooney T, Manson D, Kim R, et al. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 134: 1160-1166.
10. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1232.
11. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med* 2009; 11:473.
12. Pifferi M, Bush A, Caramella D, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2011; 37: 566-571.
13. Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia: improving the diagnostic approach. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:320.
14. Pennekamp P, Menchen T, Dworniczak B, et al. Situs inversus and ciliary abnormalities: 20 years later what is the connection? *Cilia* 2015; 4:1.
15. Afzelius BA. Cilia-related diseases. *J Pathol* 2004; 204:470–7.
16. Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007; 115:2814.
17. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 4; 49.
18. Boon M, Smits A, Cuppens H, et al. Primary ciliary dyskinesia: critical evaluation of clinical symptoms and diagnosis in patients with normal and abnormal ultrastructure. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:11.
19. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34:1264.
20. Djakow J, Kramná L, Dušátková L, et al. An effective combination of sanger and next generation sequencing in diagnostics of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51:498.
21. Ten Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA, et al . DNase treatment in primary ciliary dyskinesia-- assessment by nocturnal pulse oximetry. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:59.
22. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251–1259.
23. Hellinckx J, Demedts M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function. *Eur J Pediatr* 1998;157: 422–426.
24. 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. *Ped Pulmonol* 2016; 51: 115–132.
25. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British thoracic society bronchiectasis non CFGG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65:i1–58
26. White L, Mirrani G, Grover M, Rollason J, Malin A, Suntharalingam J. Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012;106:356–360
27. Turner JA, Corkey CW, Lee JY, Levison H, Sturgess J. Clinical expressions of immotile cilia syndrome. *Pediatrics* 1981;67: 805–810.