

REVISIONE

La discinesia ciliare primaria: venticinque anni di progressi diagnostici e terapeutici

Primary ciliary dyskinesia: twenty-five years of diagnostic and therapeutic advances

Massimo Pifferi *, Debora Maj, Maria Elisa Di Cicco, Giulia Bertolucci, Diego Peroni

* CORRISPONDENZA

massimo.pifferi@med.unipi.it

RIASSUNTO

La discinesia ciliare primaria, che include la sindrome di Kartagener, è una malattia rara, geneticamente eterogenea, legata a un difetto delle ciglia delle vie aeree che causa un'alterazione del trasporto mucociliare, determinando sintomi respiratori. Le conoscenze sulla malattia si sono notevolmente ampliate nel corso degli ultimi 25 anni con progressi sia nella selezione dei pazienti da avviare alle indagini, che nell'impiego dei test diagnostici e nello sviluppo di un algoritmo dedicato. La dimostrazione di un numero crescente di geni potenzialmente responsabili della malattia ha condotto alla conoscenza di una relazione tra genotipo e fenotipo clinico con una migliore gestione e trattamento della malattia respiratoria.

ABSTRACT

Primary ciliary dyskinesia, including the Kartagener syndrome, is a rare and genetically heterogeneous disease caused by defects in the cilia of the airways, leading to impaired mucociliary clearance and resulting in respiratory symptoms. Knowledge of the disease has expanded significantly over the last 25 years, with advances in patients selection, diagnostic testing and dedicated algorithms. The identification of an increasing number of causative genes has enhanced understanding of genotype-phenotype correlations, leading to better management of respiratory disease.

INTRODUZIONE

La discinesia ciliare primaria (DCP), che include la sindrome di Kartagener (quando è presente situs inversus o altri difetti di lateralità), è una malattia rara, geneticamente eterogenea, causata da un difetto delle ciglia delle vie aeree, responsabile di un'alterazione del trasporto mucociliare, che è alla base dei sintomi respiratori (1). Le nostre conoscenze sulla malattia si sono moltiplicate nel corso degli ultimi 25 anni con progressi:

a) nella selezione dei pazienti da avviare alle indagini sulla base delle loro manifestazioni cliniche;

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2026.12

Sezione Pneumologia e Allergologia
Pediatria - U.O. Pediatria -
Az. Ospedaliero-Universitaria
Pisana, Pisa, Italia

PAROLE CHIAVE

*Discinesia ciliare primaria;
sindrome di Kartagener;
algoritmo diagnostico;
correlazione genotipo-fenotipo;
gestione terapeutica.*

KEY WORDS

*Primary ciliary dyskinesia;
Kartagener syndrome;
diagnostic algorithm; genotype-
phenotype correlations;
management.*

- b) nell'impiego dei test che sono stati utilizzati per la diagnosi con la messa a fuoco delle loro prerogative o limiti e con sviluppo di un algoritmo diagnostico;
- c) nella dimostrazione di un crescente numero di geni potenzialmente correlati alla malattia che ha permesso di ampliare le nostre nozioni sulla sua modalità di trasmissione e di stabilire una relazione tra genotipo e fenotipo clinico;
- d) nella gestione e nel trattamento della malattia respiratoria.

LA SELEZIONE DEI SOGGETTI DA SOTTOPORRE A INDAGINI SPECIFICHE PER LA MALATTIA

Già negli anni 2000 in Europa si poneva il problema di chi sottoporre ai test (2) ed erano stati indicati i soggetti che avessero:

1. Ostruzione nasale e/o rinorrea ad esordio neonatale.
2. Distress respiratorio neonatale in neonati a termine di cui non si conosce la causa.
3. Tosse catarrale persistente.
4. Situs inversus.
5. Otorrea prolungata dopo inserimento di tubo trans-timpanico.
6. Bronchiectasie in assenza di altre condizioni favorevoli.
7. Asma refrattario ai trattamenti.
8. Ripetuti cicli di antibiotici per infezioni respiratorie.

Solo successivamente (2016) negli USA sono stati definiti per la prima volta 4 criteri clinici (distress respiratorio neonatale non spiegato con richiesta di somministrazione prolungata di ossigeno nei neonati a termine, tosse catarrale e congestione nasale ad esordio precoce e presenti tutto l'anno, situs inversus) che combinati mostravano un'elevata sensibilità e specificità nel selezionare i soggetti da sottoporre a indagini (3). Tuttavia, era ritenuto sufficiente che di questi ne fosse presente uno soltanto (3). Con le stesse finalità, in Europa è stato validato un questionario, denominato PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) da utilizzare in presenza di tosse catarrale quotidiana insorta precocemente (4). In questo, oltre alle manifestazioni considerate nel precedente documento, sono state incluse il ricovero in terapia intensiva neonatale, la presenza di cardiopatia congenita e di otiti croniche. Ciascuna variabile contribuisce con un punteggio la cui somma viene rapportata alla probabilità di avere la malattia. Così, se è ≥ 10 la probabilità che i test diagnostici specifici risultino positivi è $>90\%$, ma già un punteggio di 5 ha una sensibili-

tà e una specificità elevate, rispettivamente del 90% e del 75% (4). Di recente, sono stati riportati alcuni limiti nell'applicazione del PICADAR, perché il 7% dei pazienti con genotipo noto non riferiva di avere tosse catarrale e nei soggetti con situs solitus mancavano livelli di accuratezza sufficienti (5). Per questo è stato suggerito di sottoporre ai test diagnostici tutti i soggetti con difetti di lateralità e malattia respiratoria cronica, indipendentemente dal fatto che riferiscano la tosse fin dalla prima infanzia. Per coloro che hanno, invece, situs solitus viene proposto di sviluppare un nuovo strumento di selezione più efficace (5).

IMPIEGO DEI TEST DI SCREENING E DIAGNOSTICI: PREROGATIVE E LIMITI

Negli anni 2000, per lo screening, venivano utilizzati il test alla saccarina (2) e la misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO). Il primo intendeva misurare il tempo necessario per il trasporto di una piccola quantità di saccarina dal turbinato nasale inferiore al cavo orale, dove poteva essere avvertita per il suo gusto dolce (valori normali ≤ 30 minuti). La misurazione dell'nNO veniva considerata un test più promettente per i suoi livelli molto bassi, sebbene simili a quelli trovati in alcuni casi di fibrosi cistica, rinosinusite e panbronchiolite diffusa (6). Per questo, il suo impiego era ritenuto utile soprattutto per escludere la malattia quando le misurazioni di nNO erano elevate (6). Successivamente il test alla saccarina è caduto in disuso perché gravato da numerosi limiti (possibilità di essere eseguito esclusivamente nel bambino collaborante, influenza dei fattori ambientali e delle caratteristiche del muco, mancanza di standardizzazione con numerosi falsi positivi e negativi). Invece, la misurazione dell'nNO si è dimostrata più affidabile per sensibilità e specificità nel selezionare i soggetti con DCP, anche se solo in età collaborante, e la sua standardizzazione ne ha ridotto la variabilità (7). Anziché la valutazione delle sue concentrazioni, si è preferito misurare il tasso di produzione di nNO stabilendo come limite massimo per la DCP 77 nL/min con il metodo dell'occlusione del velo palatino (7). In seguito, tuttavia, questo cutoff si è rivelato non del tutto affidabile non consentendo di identificare più di un terzo dei soggetti affetti, soprattutto tra quelli con ultrastruttura ciliare normale (8). Per loro è stato, quindi, proposto di adottare una soglia più elevata (107,8 nL/min) per aumentare la sensibilità della misura, anche se a scapito della sua specificità (8). Già venticinque anni fa la diagnosi della DCP veniva posta sulla base delle indagini eseguite in campioni di mucosa respiratoria prelevati mediante brushing nasa-

le, le cui cellule ciliate erano utilizzate sia per la valutazione dell'ultrastruttura che della funzione ciliare (2, 9). L'assonema ciliare alla microscopia elettronica a trasmissione (TEM) in condizioni normali presenta un'ultrastruttura 9+2, ovvero con 9 coppie di microtubuli periferici collegate tra loro dal complesso regolatore dineina-nexina e connesse a una coppia di microtubuli centrali attraverso ponti radiali (9). Ciascuna coppia di microtubuli periferici si articola con quella adiacente mediante i bracci interni ed esterni di dineina attraverso i quali si genera il movimento utilizzando un'attività ATPasica. Le prime alterazioni ultrastrutturali identificate si riferivano ai difetti di dineina presenti nella quasi totalità delle ciglia esaminate, anche se fin dagli anni 2000 erano già state osservate anche alterazioni del movimento ciliare associate ad un'ultrastruttura apparentemente normale. In seguito, è stato possibile definire meglio ulteriori difetti ultrastrutturali compatibili con la malattia e in anni recenti sono stati raggruppati in due classi distinte, di cui la prima ritenuta in grado di far porre agevolmente la diagnosi di certezza e la seconda considerata più difficile da ricondurre in maniera esclusiva alla DCP (10). Nella prima classe sono stati inclusi i difetti isolati dei bracci esterni di dineina (ODA) nella maggioranza delle coppie dei microtubuli periferici (>5), oppure associati al difetto nei bracci interni di dineina (IDA) in almeno 7 coppie di microtubuli periferici in più del 50% delle ciglia. Nella stessa classe è stata compresa, inoltre, la disorganizzazione dei microtubuli (MTD) in più del 25% delle sezioni trasverse, combinata al difetto degli IDA in più di 7 coppie di microtubuli periferici nella maggioranza degli assonemi studiati. Nella seconda classe sono stati inclusi i difetti dell'apparato centrale (CA) abitualmente in più del 20% delle sezioni, la dislocazione dei corpi basali degli assonemi ciliari con loro riduzione o assenza, l'MTD isolata, il difetto degli ODA da solo o in associazione a quello degli IDA solo nel 25-50% delle sezioni. Tuttavia, è stato ritenuto necessario che l'esame ultrastrutturale sia eseguito in un numero sufficiente di assonemi ciliari per essere diagnostico. Pertanto, questo tipo d'indagine può non essere significativo quando la malattia sia determinata da geni coinvolti nella generazione delle ciglia respiratorie multiple mobili (*CCNO*, *MCIDAS*, *FOXJ1*, *TUBB4B*), che notoriamente si associano a un basso numero di assonemi ciliari (10, 11).

A partire dagli anni 2000 l'avvento di strumenti di registrazione video microscopica ad alta velocità e con elevata risoluzione (HSVMA) ha reso possibile acquisire, sia di profilo che dall'alto, il movimento delle ciglia respiratorie consentendone la successiva visualizzazione

nei tre piani, attraverso il rallentamento della sequenza di immagini o l'osservazione frame per frame. Oltre alla misurazione della frequenza del battito ciliare, sono stati in tal modo identificati tre tipi di pattern motorio: 1. lento e rigido, per lo più associato a ciglia immobili; 2. rigido e di ampiezza ridotta; 3. circolare o rotatorio (12). Il primo tipo di movimento successivamente è stato ricondotto ai difetti degli ODA, tipicamente legati a mutazioni nel gene *DNAH5* (ma anche a quelli dei geni: *CCDC114*, *CCDC151*, *ARMC4*, *DNAI1*, *DNAI2*, *DNAL1*, *NME8*, *TTC25*), e ai difetti degli ODA+IDA quando siano associati a ciglia per lo più immobili (riconducibili a mutazioni nei geni: *CCDC103*, *CFAP298*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *DNAAF2*, *DNAAF3*, *DNAAF4*, *HEATR2*, *DNAAF6*, *LRR6*, *SPAG1*, *ZMYND10*). Tutti e tre i tipi di pattern elencati sono stati riscontrati nei difetti IDA+MTD (legati a mutazioni nei geni *CCDC39* e *CCDC40*). Il movimento circolare o rotatorio è stato, invece, dimostrato nei difetti del CA (*RSPH1*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *DNAJB13*). In presenza di pazienti con ultrastruttura apparentemente normale il movimento ciliare rigido e ipercinetico è stato correlato a mutazioni bialleliche del *DNAH11* e quello circolare e rigido con frequenza normale del battito ciliare a mutazioni nel gene *HYDIN* (13, 14, 15). Tuttavia, esistono varianti con lievi anomalie del pattern motorio che possono essere interpretate erroneamente come normali. Inoltre, quando sia presente un'infezione oppure un processo infiammatorio nella sede del campionamento della mucosa ciliata, le alterazioni ultrastrutturali rilevate a carico delle ciglia possono essere confuse con quelle proprie della DCP.

Venticinque anni fa era stato dimostrato con sicurezza un solo gene le cui mutazioni possono causare la DCP, ma già allora la presentazione estremamente variabile della malattia suggeriva che i geni potenzialmente coinvolti potessero essere molti di più. Gli studi di segregazione concordavano con il fatto che la malattia si trasmettesse con un meccanismo di tipo autosomico recessivo, anche se cominciavano a circolare segnalazioni di famiglie con un possibile tipo di trasmissione X-linked. Nei primi anni del nuovo secolo, grazie alla diffusione delle tecniche di sequenziamento e allo sviluppo concomitante di software per l'analisi bioinformatica in grado di filtrare e classificare correttamente le varianti identificate, è stato possibile conoscere un numero di geni più elevato tra quelli che potevano essere coinvolti nella malattia. Tuttavia, è solo con l'avvento e il miglioramento delle tecniche di nuova generazione (NGS) che si è avuta una crescita esponenziale nel numero di geni identificati. Ciò ha consentito di stabilire con certezza che, accanto al meccanismo sicuramente prevalente di una tra-

smissione di tipo autosomico recessivo, è possibile, almeno per tre geni (*RPGR*, *OFD1*, *PIH1D3*) quella X-linked e per altri due di più recente identificazione (*FOXJ1* e *TUBB4B*) quella di tipo autosomico dominante (11). Attualmente sono noti circa 60 geni in grado di confermare oltre l'80% delle diagnosi nei pazienti correttamente diagnosticati (14). Questo numero potrà aumentare ancora, giacché si stima che i geni coinvolti possano essere anche un migliaio. Un contributo in tal senso può derivare dallo studio dell'intero esoma. A scopo diagnostico, oltre all'NGS, oggi è ritenuto utile impiegare anche l'ibridazione genomica comparativa su microarray (a-CGH) che consente di identificare le ampie delezioni e duplicazioni, altrimenti non rilevabili. Tuttavia, la dimostrazione di una o più varianti missenso di significato incerto non è insolita a causa delle grandi dimensioni e dell'elevato numero dei geni sequenziati. Pertanto, il rischio di incorrere in errori d'interpretazione è alto a meno che le indagini genetiche non siano supportate da HSVMA e TEM. Di conseguenza, le varianti di significato incerto richiedono la conferma diagnostica mediante questi test per evitare diagnosi errate (14). A molti dei geni mutati oggi noti sono state attribuite specifiche alterazioni dell'ultrastruttura ciliare (geni che codificano proteine dell'ODA, dell'IDA, del complesso regolatorio della dineina, dei ponti radiali e del CA). Più recentemente sono state, però, identificate anche mutazioni patogenetiche in geni che codificano alcune proteine citoplasmatiche non integrate nell'assonema ciliare, alcune delle quali formano complessi essenziali per il pre-assemblaggio delle unità motrici della dineina (11). Le mutazioni genetiche possono, pertanto, essere responsabili 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 siano interessati i geni le cui mutazioni si associano ad anomalie ultrastrutturali del CA, compatibili con i movimenti circolari delle ciglia (11).

SVILUPPO DI UN ALGORITMO DIAGNOSTICO

Fin dai primi anni 2000 si è diffusa la convinzione tra gli esperti di non possedere un test diagnostico in grado di identificare da solo tutti i pazienti con la malattia per l'estrema variabilità delle sue manifestazioni. L'inesistenza di un *gold standard* ha, pertanto, spinto dapprima a

cercare un accordo per definire i criteri su cui poggiare la diagnosi e successivamente, con l'aumento delle evidenze scientifiche, a sviluppare delle linee guida universalmente riconosciute (16, 17). Quasi contemporaneamente sono state pubblicate le linee guida dell'European Respiratory Society (ERS) e dell'American Thoracic Society (ATS). Le prime hanno previsto un uso in step successivi dei vari test disponibili: in prima battuta l'nNO e l'HSVMA, associando l'indagine genetica per confermare la diagnosi nel caso di una loro positività, in seconda battuta la TEM e le colture cellulari con l'HSVMA se le prime indagini non fossero state sufficienti e infine l'impiego dell'indagine genetica in presenza di risultati equivoci dei precedenti test o per un inquadramento diagnostico (16). Le linee guida ATS per la diagnosi si sono basate essenzialmente sulla misurazione dell'nNO e sull'indagine genetica e hanno considerato la TEM come test alternativo nei casi di indisponibilità o negatività dei precedenti (17).

Recentemente, un gruppo di esperti ERS e ATS ha stilato nuove linee guida in cui viene raccomandato l'uso dell'HSVMA come test aggiuntivo alla TEM e/o all'indagine genetica (in presenza di varianti che non siano sicuramente o probabilmente patogenetiche) per la diagnosi di DCP, considerando l'HSVMA come l'unica in grado di documentare l'alterazione del movimento ciliare e la sua natura primaria anche dopo coltura in vitro (18). In alternativa è stato proposto di utilizzare come test aggiuntivo l'immunofluorescenza. Tuttavia, l'attuale disponibilità commerciale soltanto di pochi anticorpi coniugati validati ne limita l'impiego, che resta appannaggio solo di grossi centri di ricerca. Le stesse linee guida ammettono che l'assenza dell'HSVMA come parte dell'algoritmo diagnostico, potrebbe indurre a fallire la diagnosi quando i livelli di nNO e la TEM risultino normali (circa 30%) e/o quando i test genetici non siano confermativi (circa 30%).

RELAZIONE TRA GENOTIPO E FENOTIPO CLINICO

L'organizzazione dei centri dedicati alla malattia in un network europeo (European Respiratory Network) ha permesso di raccogliere in un unico registro le caratteristiche fenotipiche e genotipiche di un numero rilevante di pazienti (19). Ciò ha portato a differenziare i pazienti a seconda della severità delle loro manifestazioni nel tempo in rapporto al genotipo, così, ad esempio, quelli con genotipo *DNAH11* sono stati associati ad un fenotipo generalmente più lieve e quelli con genotipo *CCDC39* e *CCDC40* ad uno più grave (19).

GESTIONE E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RESPIRATORIA

Le manifestazioni cliniche della DCP per certi versi assomigliano a quelle della fibrosi cistica e, proprio per questo, il trattamento è stato, come in tale patologia, a lungo orientato alla riduzione del ristagno di secrezioni e al controllo delle infezioni respiratorie (Figura 1, Ta-

bella 1), sebbene i meccanismi fisiopatologici che ne sono causa siano molto diversi (20). Tuttavia, nonostante le similitudini tra le due malattie, con il passar del tempo ci si è resi sempre più conto che la gestione regolare dei pazienti con DCP sarebbe dovuta avvenire presso centri dedicati alla malattia, in quanto si è avuta via via maggior consapevolezza delle differen-



Figura 1. Ordine temporale degli interventi da proporre.

Tabella 1. Algoritmo terapeutico.

TRATTAMENTO RACCOMANDATO	ROUTINARIAMENTE	CASO PER CASO
Clearance delle vie aeree		
• Irrigazioni nasali con soluzione salina	X	
• Fisioterapia respiratoria (FR) (per es. Pep-Mask e ACBT)	X	
• Esercizio fisico	X	
Antibiotici		
• Trattamento delle esacerbazioni	X	
• Trattamento soppressivo o ciclico per via inalatoria		X
• Trattamento ciclico con macrolidi		X
Agenti iperosmolari		
• Soluzione salina ipertonica		X
Broncodilatatori		
• β -agonisti short acting: prima della FR	X	
• In altri casi		X
• β -agonisti long acting: con steroidi inalatori		X
Corticosteroidi		
• Per via inalatoria		X
• Per via sistemica		X
Vaccinazione		
• Anti-influenzale	X	
• Anti-pneumococcica	X	

Da Polineni D, et al. Paediatr Respir Rev. 2016;18:39-45 (modificato)

ze cliniche ed evolutive esistenti tra le due condizioni. Purtroppo, solo recentemente sono stati iniziati trials terapeutici specifici per la DCP e questo ha portato ad un ritardo nella definizione di vere e proprie linee guida per il trattamento della malattia. Fino ad ora sono state possibili solo consensus internazionali tra esperti riguardo alla prevenzione e al controllo delle infezioni, nonché agli esami a cui sottoporre i pazienti periodicamente o in presenza di esacerbazioni. Da queste è scaturita l'importanza dell'attenta sorveglianza delle infezioni e di un trattamento antibiotico quando esse siano determinate da *Pseudomonas aeruginosa*, micobatteri non tubercolari e *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente anche in assenza di sintomi, trattamento che negli altri casi dovrebbe essere invece riservato ai soli pazienti sintomatici (20).

La raccolta in un unico registro internazionale delle caratteristiche fenotipiche e genotipiche di un numero rilevante di pazienti ha aperto la strada a studi scientifici che sono essenziali per migliorare la conoscenza della malattia e per giungere ad una sua gestione più personalizzata sulla base del genotipo (19, 20). Alcuni di questi studi sono orientati allo sviluppo di una terapia

genica volta a correggere definitivamente il difetto che sta alla base della malattia (20).

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse e di non aver ricevuto finanziamenti o fondi per la stesura del lavoro.

Contributo degli autori

Tutti gli autori hanno partecipato all'esame della letteratura scientifica, alla stesura e alla revisione del manoscritto.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati utilizzati sono pubblici in quanto provenienti da articoli presenti in letteratura.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori attestano l'originalità e integrità scientifica di quanto contenuto nel manoscritto, senza alcun plagio.

BIBLIOGRAFIA

- 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 (6):663-82. doi: 10.1586/ers.12.60.
- Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 2002;87(5):363-5. doi: 10.1136/adc.87.5.363.
- Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1305-13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
- Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
- Schramm A, Raidt J, Riepenhausen S, Nygaard CMT, Tenardi-Wenge R, Qvist T, et al. Limitations of PICADAR as a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Front Mol Biosci.* 2025;12:1691758. doi: 10.3389/fmolb.2025.1691758.
- Marthin JK, Nielsen KG. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2011;37(3):559-65. doi: 10.1183/09031936.00032610.
- Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(6):574-81. doi: 10.1513/AnnalsATS.201305-110OC.
- Raidt J, Krenz H, Tebbe J, Große-Onnebrink J, Olbrich H, Loges NT, et al. Limitations of Nasal Nitric Oxide Measurement for Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia with Normal Ultrastructure. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(8):1275-84. doi: 10.1513/AnnalsATS.202106-728OC.
- Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med.* 1977;297(1):1-6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
- Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-Bieryllo Z, De Santi MM, Goggin P, et al. representing the BEAT-PCD Network Guideline Development Group. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur Respir J.* 2020;55(4):1900725. doi: 10.1183/13993003.00725-2019.
- Despotes KA, Zariwala MA, Davis SD, Ferkol TW. Primary Ciliary Dyskinesia: A Clinical Review. *Cells.* 2024;13(11):974. doi: 10.3390/cells13110974.
- 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(3):518-24. doi: 10.1016/s0091-6749(03)01799-8.

13. Brennan SK, Ferkol TW, Davis SD. Emerging Genotype-Phenotype Relationships in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8272. doi: 10.3390/ijms22158272.
14. Pifferi M, Boner AL, Cangiotti A, Cudazzo A, Maj D, Gracci S, et al. The genetic framework of primary ciliary dyskinesia assessed by soft computing analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(4):891-8. doi: 10.1002/ppul.26842.
15. Pifferi M, Boner A, Maj D, Cudazzo A, Michelucci A, Donzelli G, et al. Towards a practical tool to identify HYDIN genotype using high-speed videomicroscopy. *Thorax.* 2025;81(1):85-7. doi: 10.1136/thorax-2025-223584.
16. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
17. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):e24-e39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST.
18. Shoemark A, Goutaki M, Kinghorn B, Ardura-Garcia C, Baz-Redón N, Chilvers M, et al. European Respiratory Society and American Thoracic Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2025;66(6):2500745. doi: 10.1183/13993003.00745-2025.
19. Raidt J, Riepenhausen S, Pennekamp P, Olbrich H, Amirav I, Athanazio RA, et al. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur Respir J.* 2024;64(2):2301769. doi: 10.1183/13993003.01769-2023.
20. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9834. doi: 10.3390/ijms22189834.