


European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia

Jane S. Lucas^{1,2}, Angelo Barbato³, Samuel A. Collins ^{1,2}, Myrofora Goutaki^{4,5}, Laura Behan^{1,2}, Daan Caudri^{6,7}, Sharon Dell^{8,9}, Ernst Eber¹⁰, Estelle Escudier^{11,12}, Robert A. Hirst¹³, Claire Hogg¹⁴, Mark Jorissen¹⁵, Philipp Latzin⁵, Marie Legendre^{11,12}, Margaret W. Leigh¹⁶, Fabio Midulla¹⁷, Kim G. Nielsen¹⁸, Heymut Omran¹⁹, Jean-Francois Papon^{20,21}, Petr Pohunek²², Beatrice Redfern²³, David Rigau²⁴, Bernhard Rindlisbacher²⁵, Francesca Santamaria²⁶, Amelia Shoemark¹⁴, Deborah Snijders³, Thomy Tonia⁴, Andrea Titieni¹⁹, Woolf T. Walker^{1,2}, Claudius Werner¹⁹, Andrew Bush¹⁴ and Claudia E. Kuehni⁴

Eur Respir Journal, Nov 11 2016

Méthodologie

- Etude de la littérature (Medline et Embase database)
- Entre 1996 et 2016
- Critères d' inclusion
 - Analyse qualitative (Valeurs prédictive) d'un test à confirmer ou non le diagnostic de DCP chez des patients adressés pour suspicion clinique de DCP
 - Question (PICO) /test
 - **P**atientst suspected of having PCD, **I**nvestigated by (nNO, VMHF, ME , Genetics) , when **C**omparing with patients PCD neg, , what was the accuracy/ **O**utcome of the test?
- Grade : bénéfice pour le patient **au mieux modéré**
- Puissance de la recommandation (**forte ****, **faible ***)
- Puis méthode DELPHI pour obtenir consensus / proposition d'algorithme

Méthodologie



	Signes cliniques	nNO	VMHF	ME	génétique	IF
Etudes	2	4	2	11	0	0
narration	6	19	28	6	95	40
recommandations	+	+	+	+	0	0
consensus					+	+

Wich patients should be referred for diagnostic testing ?

- Un patient qui a plusieurs de ces symptômes : toux grasse chronique, *situs inversus*, cardiopathie congénitale, rhinite chronique, otites chroniques avec ou sans surdité, un enfant né à terme avec des symptômes respiratoires et ORL à début néonatal ou réanimation néonatale. **
- Ces mêmes symptômes même en l'absence d'anomalie de latéralisation **
- Fratrie de patients DCP, surtout si symptômes cliniques évocateurs **
- Recommandation pour utilisation score combiné type PICADAR *

Which patients should be referred for diagnostic testing ?

Clinical manifestation	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Neonatal manifestations		
Neonatal chest symptoms	0.75 (0.63–0.84)	0.83 (0.79–0.84)
Neonatal rhinitis	0.27 (0.17–0.38)	0.94 (0.91–0.95)
Neonatal respiratory support	0.41 (0.30–0.53)	0.93 (0.90–0.95)
Neonatal unit admission	0.61 (0.49–0.72)	0.86 (0.83–0.89)
Upper respiratory manifestations after the post-natal period		
Chronic rhinitis	0.81 (0.70–0.89)	0.43 (0.38–0.47)
Chronic serous otitis media	0.57 (0.45–0.69)	0.81 (0.77–0.84)
Chronic acute otitis media	0.33 (0.23–0.45)	0.75 (0.71–0.79)
Hearing loss	0.49 (0.38–0.61)	0.84 (0.81–0.87)
Chronic ear perforation	0.12 (0.06–0.22)	0.91 (0.88–0.93)
Ear surgery	0.32 (0.22–0.44)	0.86 (0.82–0.88)
Chronic sinusitis	0.28 (0.19–0.40)	0.76 (0.72–0.79)
Lower respiratory manifestations after the post-natal period		
Chronic wet cough	0.93 (0.84–0.98)	0.15 (0.12–0.18)
Recurrent wheeze	0.48 (0.36–0.60)	0.62 (0.57–0.65)
Previous pneumonia	0.41 (0.30–0.53)	0.65 (0.61–0.69)
Bronchiectasis	0.29 (0.20–0.41)	0.68 (0.64–0.72)
Other manifestations (various ages)		
Situs anomalies [#]	0.51 (0.46–0.56)	0.94 (0.92–0.95)
Congenital heart disease	0.08 (0.03–0.17)	0.98 (0.97–0.99)
Developmental delay	0.11 (0.05–0.20)	0.94 (0.91–0.96)
Hydrocephalus	0.01 (0.00–0.08)	0.99 (0.98–1.00)
Subfertility [†]	0.91 (0.57–1.00)	0.82 (0.74–0.87)
Family history (any age)		
Primary ciliary dyskinesia in siblings	0.24 (0.15–0.35)	0.98 (0.97–0.99)
Primary ciliary dyskinesia in extended family	0.05 (0.02–0.14)	0.99 (0.97–1.00)
Asthma	0.16 (0.09–0.27)	0.66 (0.62–0.70)
Bronchiectasis	0.04 (0.01–0.12)	0.96 (0.93–0.97)
Otitis media	0.07 (0.02–0.16)	0.89 (0.86–0.92)
Clinical scores		
PICADAR score >5	0.90 (0.81–0.96)	0.75 (0.70–0.80)

Wich patients should be referred for diagnostic testing ?

□ Limites et perspectives

- Que 2 études. Stratification / âge. Variation d'incidence en fonction des populations. Etude prospective NRS avec DRNN. Corrélation du symptôme à la gravité. Incidence varie selon type de DCP (absence de *Situs inversus* et anomalie du CC)

□ Résumé

- Certains symptômes sont suggestifs de DCP mais la VPP (nb patients avec le symptôme qui ont la DCP) pour un symptôme isolé est faible. La combinaison de plusieurs symptômes semble plus discriminante mais cela doit être confirmée par d'autres études

In patients suspected of having PCD should nNO be used as a diagnostic tool?

- Oui chez l' enfant > 6 ans et adultes en utilisant un analyseur en chemiluminescence et une technique d'obstruction voile palais (en apnée ou contre résistance) . **
Sensibilité (0,9- 1) et spécificité (0,75-0,97)
- Enfants < 6 ans bon outil au diagnostic en utilisant la méthode de mesure en volume courant *
- Poursuivre les investigations chez un patient fortement suspect de DCP même si le nNO est normal **

Il existe des DCP avec n NO normal

mutation RSPH1 Kott E 2013, Knowles MR 2014

mutation GAS 8 Olbrich H 2015

In patients suspected of having PCD should nNO be used as a diagnostic tool?

First author [ref.]	Study population	Sampling method	Threshold nL·min ⁻¹	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
MARTHIN [24]	117 referrals (PCD: n=14)	Breath hold: n=58	52.5	0.92 (0.62–0.998)	0.96 (0.85–0.995)
		Oral exhalation against resistance: n=37	72.6	1.0 (0.54–1.0)	0.94 (0.79–0.99)
		Tidal breathing: n=97	47.4	0.93 (0.66–0.998)	0.80 (0.69–0.88)
LEIGH [25]	155 referrals (PCD: n=71; indeterminate: n=84)	Oral exhalation, velum closure: n=155	77	0.99 (0.92–0.9996)	0.75 (0.64–0.84)
BEYDON [22]	86 referrals: (PCD: n=49; non-PCD: n=37)	Velum closure: n=74	82.2	0.91 (0.79–0.98) 0.90 (0.78–0.97)	0.86 (0.68–0.96) 0.97 (0.86–0.999)
JACKSON [26]	301 referrals: (PCD: n=34; non-PCD: n=267)	Tidal breathing (five peaks): n=86 Velum closure (breath hold or oral exhalation): n=301	40 30	0.90 (0.74–0.98)	0.95 (0.90–0.98)

nl/min = ppb X débit échantillon l/min (0,3 à 0,5)

In patients suspected of having PCD should nNO be used as a diagnostic tool?

- **Limites et perspectives:** absence de consensus sur les seuils. Valeurs normales chez l'enfant ? variation en fonction de âge (< 12 ans : nNO inversement proportionnel à l' âge). Etude de corrélation nNO, genotype et phenotype. Quels patients avec nNO normal faut il explorer?
- **Résumé:**
 - le nNO est un test pertinent pour le diagnostic de DCP quand il est mesuré par un analyseur en chemiluminescence et en apnée ou expiration contre résistance avec une sensibilité (0,9-1) et spécificité (0,75-0,97).
 - Les mesures en volume courant ou avec analyseurs portatifs sont moins sensibles et moins spécifiques mais peuvent aider au diagnostic. Reste à définir les seuils (tous différents selon les études)
 - Cet examen n'est pas assez pertinent utilisé seul pour infirmer ou confirmer le diagnostic de DCP mais étant facile à réaliser, non invasif et peu couteux il doit être utilisé dans l'algorithme diagnostic

In patients suspected of having PCD should VMHF be used as a diagnostic tool?

- VMF, incluant la mesure de la fréquence et l'analyse qualitative du battement doit faire partie des éléments du diagnostic * l'étude de FBC moins sensible (0,87) et moins spécifique (0,77) que l'analyse CBP (0,97 et 0,95) (étude Stannard). FBC normale dans anomalies CC
- Mesure de la fréquence du battement ne doit pas être utilisée sans analyse qualitative du battement pour le diagnostic de DCP **
- Pour améliorer la pertinence du test, refaire VMHF et analyse qualitative du battement après mise en culture **

First author [ref.]	Study population	Cilia assessment method	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
PAPON [42]	25 referrals (10 PCD positive)	HSVA beat frequency and quantitative measurements of beat pattern	0.96 (0.89–0.98)	0.95 (0.91–0.98)
JACKSON [26]	625 referrals (60 PCD positive)	HSVA beat frequency and subjective pattern	1.0 (0.94–1.00)	0.93 (0.91–0.95)

In patients suspected of having PCD should VMHF be used as a diagnostic tool?

- **Limites et perspectives** : manque de standardisation de la méthode: T °, PH. Taux échec de la culture cellulaire (20 à 50 %) . Phénotyper le type du battement / anomalie US en ME . Equipe expérimentée. Standardisation critère d'analyse en VMHF
- **Résumé**: la VMHF est un test pertinent pour le diagnostic de DCP, si effectuée par une personne expérimentée, en combinant CBF et CBP. sensibilité (0,95-1) et spécificité (0,93-0,95). L'analyse après mise en culture peut améliorer la pertinence en éliminant les faux positifs
Cet examen , seul, n'est pas assez standardisé, pour infirmer ou confirmer le diagnostic de DCP. Nécessitant une expertise, il ne pourra pas facilement être réalisé dans tous les centres

In patients suspected of having PCD should ME be used as a diagnostic tool?

- Analyse ultrastructurale du cil en ME doit être utilisée comme élément diagnostic chez patients suspects de DCP **
- Poursuivre les investigations si ME normale si l'histoire clinique est très évocatrice de DCP **
- Chez des patients avec des anomalies ultra structurales typiques (BDE, BDE + BDI, BDI avec désorganisation axonemale) il n'est pas nécessaire de compléter les analyses **

First author [ref.]	Study population n	Conclusive diagnostic result reached n	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
JORISSEN [37]	812	468	0.71 (0.61–0.81)	1.0 (0.99–1.0)
PIFFERI [52]	64	62	0.75 (0.48–0.93)	1.0 (0.93–1.0)
PIFFERI [39]	59	56	0.77 (0.50–0.93)	1.0 (0.91–1.0)
HIRST [53]	231	187	1.0 (0.88–1.0)	1.0 (0.98–1.0)
PAPON [54]	1149	793	0.82 (0.77–0.86)	1.0 (0.99–1.0)
OLM [55]	24	24	0.92 (0.62–1.0)	1.0 (0.74–1.0)
PAPON [42]	34	28	0.83 (0.52–0.98)	1.0 (0.79–1.0)
SHOEMARK [56]	1182	1031	0.88 (0.83–0.91)	1.0 (1.0–1.0)
HIRST [40]	165	122	0.96 (0.87–1.0)	1.0 (0.95–1.0)
MUNKHOLM [57]	239	61	0.83 (0.61–0.95)	0.92 (0.79–0.98)
JACKSON [26]	868	368	0.79 (0.68–0.88)	1.0 (0.99–1.0)

In patients suspected of having PCD should ME be used as a diagnostic tool?

- Limites et perspectives : non interprétable 2 à 30 % des cas. Standardiser l'analyse (nombre de cils analysés et % cils anormaux) Equipe expérimentée. Améliorer technique pour cils normaux(electron tomography 3 D) . Etre consensuel sur terminologie. Définir prevalence et signification des absences de BDI , ou anomalies du CC
- Résumé
 - ME est un test très spécifique pour confirmer le diagnostic de DCP . Cependant il existe des DCP avec cils apparemment normaux en ME , ainsi la ME ne doit pas être utilisée seule pour éliminer le diagnostic de DCP

In patients suspected of having PCD should genotyping be used as a diagnostic tool?

- Pour confirmer le diagnostic chez des patients diagnostiqués par VMHF, ME, IF ou forte suspicion clinique et nNO effondré avec impossibilité de faire les autres analyses. un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic
- Pour confirmer le diagnostic si forte suspicion clinique et examens (VMHF, ME, IF) non contributifs. Comme pour mutations DNAH11, CCNO, MCIDAS ou RSPH
- analyse et interprétation doivent suivre recommandations nationales et internationales (classification des variants)
- Cohérence entre génotype et phénotype ME
- Faire étude ségrégation allélique chez les parents
- Génétique importante pour conseil génétique patient et famille et dans le futur , intérêt pour thérapie génique

In patients suspected of having PCD should genotyping be used as a diagnostic tool?

- **Remarques :** identification d'un gene dans 50 à 75 % des cas. Peu sensible. Amélioration à venir avec all genome sequencing. Très utile pour confirmer diagnostic douteux DNAH11 et cils « normaux »
- **Résumé:** pertinence de l'analyse génétique pour confirmer le diagnostic de DCP reste indéterminée, par manque d'études. La sensibilité du test va augmenter avec l'augmentation du nombre de gènes identifiés

In patients suspected of having PCD should immunofluorescence (IF) be used as a diagnostic tool?

■ **Consensus Task Forc**

- IF permet de préciser pathogénicité des mutations
- IF utile si ME normale ou subnormale
- IF aide au diagnostic pour anomalies BDE (DNAH 5) et BDI, désorganisation axonémale (CCDC 39 / CCDC 40) , paires centrales (ponts radiaires) et liens de nexin (GAS 8)

■ **Limites/perspectives** : études de la pertinence de ce test pour diagnostic de DCP. Valider chaque anticorps chez patients DCP + et des contrôles

■ **Résumé:** les experts ne peuvent déterminer la pertinence de ce test en l'absence d'étude de cohorte. Pourrait être utile au diagnostic , et en plus facile à réaliser et peu couteux.

Définitions et algorithmes

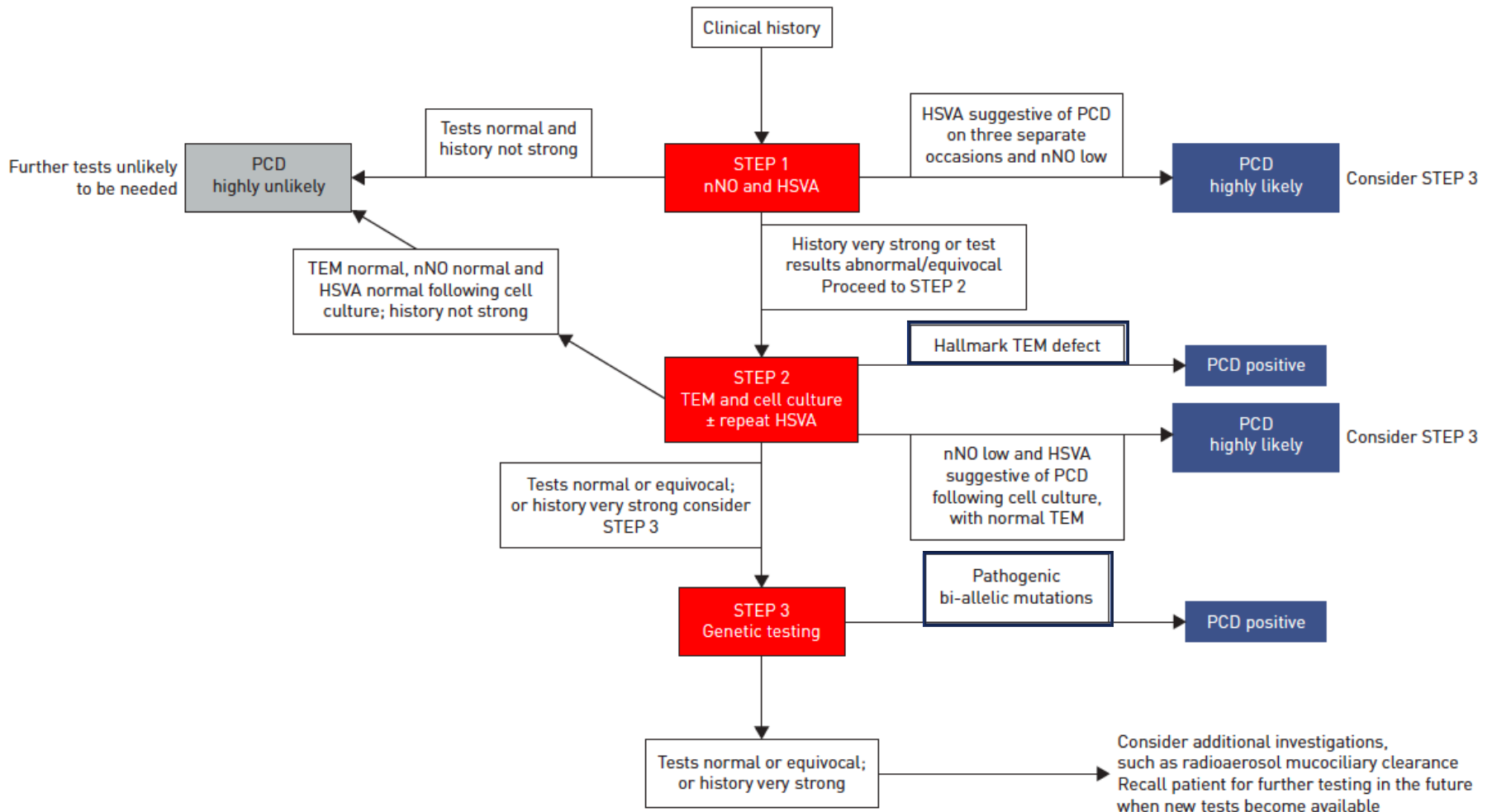
Méthode DELPHI, consensus si accord > 80 % répondants

- **DCP confirmée**
 - Anomalie typique en ME (absence de BDE, BDE+ BDI, ou BDI et désorganisation axonémale)
 - Et/ou 2 mutations non ambiguës dans un gène de DCP

- **DCP fortement suspectée**
 - nNO effondré + VMHF typique (cils immobiles ou mvt circulaire) à 3 occasions
 - nNO effondré + VMHF typique (cils immobiles ou mvt circulaire) après culture cellulaire

- **DCP non confirmée : aucun test ne permet d'exclure le diagnostic. Mais DCP très peu probable si**
 - Tableau clinique peu évocateur et NNO normal ou élevé et VMHF normale
 - nNO normal ou élevé et VMHF normale après culture cellulaire

Algorithme (ERS Task Force)



Algorithme

