

Primární ciliární dyskineze

MUDr. Jana Djakow, MUDr. Tamara Svobodová, prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Primární ciliární dyskineze patří mezi vzácná geneticky podmíněná onemocnění, dosud významně poddiagnostikovaná. Projevu se zejména opakovanými či chronickými infekcemi horních a dolních dýchacích cest a v dospělosti možnými poruchami plodnosti. Diagnostika tohoto onemocnění je komplikovaná a doporučené diagnostické postupy prodělaly v posledních letech významné změny. Nesprávná či nedostatečná léčba vede k poruchám středouší s možnou poruchou sluchu, k rozvoji bronchiektázií až k nevratným změnám plicního parenchymu s rizikem rozvoje respirační insuficience v mladém věku.

Článek si klade za cíl seznámit lékaře s novými poznatky v oblasti etiopatogeneze, a zejména diagnostiky tohoto onemocnění, popisuje nejčastější příznaky s důrazem na využití těchto informací v běžné klinické praxi. Okrajově se zmiňuje také o epidemiologii, terapii a prognóze onemocnění.

Klíčová slova: primární ciliární dyskineze, vysokorychlostní videomikroskopie, transmisní elektronová mikroskopie, diagnostické a terapeutické postupy.

Primary ciliary dyskinesia

Primary ciliary dyskinesia is a rare and under-diagnosed genetic disorder. Recurrent or chronic upper and lower respiratory tract infections are main clinical symptoms together with fertility disorders. It is challenging to diagnose the disease and the recommended diagnostic procedures changed significantly over the last few years. Improper or absent management of the disease may cause hearing loss, development of bronchiectasis and subsequent irreversible lung parenchyma alterations with the risk of respiratory failure in young adulthood. This reviews aims to present new knowledge in the field of ethiopathogenesis and diagnostics of the disorder. We also describe the most frequent clinical symptoms emphasizing the use of the information in clinical practice. We also mention basic epidemiology, therapy and prognosis information known to date.

Key words: primary ciliary dyskinesia, high speed video microscopy, transmission electron microscopy, diagnostics and management.

Pediatr. praxi 2013; 14(6): 368–371

Úvod

Primární ciliární dyskineze (PCD) je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění, u nás zřejmě dosud významně poddiagnostikované. Předpokládaný výskyt je přibližně **1 : 15 000** živě narozených dětí (1–2). Jde o geneticky heterogenní skupinu onemocnění s převážně autozomálně recesivní dědičností. V současnosti je známo již téměř 20 genů, které mohou PCD způsobit (3–4). V posledním desetiletí se objevila řada nových etiopatogenetických poznatků, stejně jako nová doporučení týkající se diagnostiky i péče o děti s tímto onemocněním. Nejčastějšími projevy PCD jsou chronické či recidivující infekce horních a dolních cest dýchacích. Řada dětí s tímto onemocněním může zůstat nerozpoznána a/nebo být vedena pod jinými diagnózami. Pediatrická klinika Fakultní nemocnice v Motole v roce 2008 po oslovení řady pracovišť v celé České republice vytvořila databázi pediatrických pacientů s PCD, kde je t. č. evidováno 40 pacientů, z toho 8 již mezitím dosáhlo dospělého věku. V současnosti naše klinika spolupracuje na vytváření databáze celoevropské. I v případě nejkonzervativnějšího odhadu prevalence je očekávaný počet dětských pacientů s PCD v rámci ČR minimálně 2x vyšší. Kromě nízkého celkového počtu dia-

gnostikovaných dětí je alarmující také **vysoký průměrný věk při diagnóze** ve srovnání s některými jinými evropskými zeměmi (9,8 roku vs. 4 roky).

Klinické příznaky

Klinické příznaky u dětí souvisí převážně s nefungující mukociliární clearance. Přesto však stojí za to upozornit zejména na některé časné příznaky, jejichž správná interpretace může přispět k dřívější detekci tohoto onemocnění (hlavní varovné příznaky u dětí shrnuje tabulka 1).

Prenatální a perinatální období

Již ultrazvukové vyšetření před narozením dítěte může upozornit na **abnormální polohu orgánů**. Všechny děti se zjištěným abnormálním uložením nepárových orgánů (situs inversus, ambiguus) by měly podstoupit funkční vyšetření řasinek bez ohledu na výskyt dalších příznaků (5). Zároveň je však třeba zdůraznit, že abnormální orgánový situs se vyskytuje u méně než 50 % dětí s PCD (6).

U více než poloviny dětí s PCD je možné anamnesticky zjistit **abnormální perinatální průběh**

Tabulka 1. Anamnestické údaje a příznaky, které mohou u dítěte upozornit na možnost PCD

Sourozenec s PCD
Abnormální orgánový situs
Syndrom respirační tísně (RDS) u novorozence narozeného v termínu
Novorozenecká rýma a zahlenění
Rekurentní infekce dolních cest dýchacích, zejména ■ pneumonie ■ bronchitidy s obstrukcí či bez ní
Rekurentní infekce horních cest dýchacích, které vyžadují ATB léčbu, zejména ■ rinosinusitidy ■ akutní bakteriální otitidy
Chronická sekretorická otitida
Chronický nebo rekurentní kašel s expektorací
Chronická sekrece z nosu nebo nosní obstrukce

Obrázek 1. Mikroskopický obraz buněk nazálního epitelu s řasinkovým lemem (zvětšení 400x)



(7), a to přesto, že jsou děti s PCD v naprosté většině případů narozené v termínu s normální porodní hmotností a délkou. V našem souboru jsme komplikace v časném novorozeneckém období identifikovali u 57 % dětí (respiratory distress syndrome, pneumonie, aspirace, tranzitní tachypnoe) (8). Na PCD by měl lékař pomyslet také v případě přetrvávající **novorozenecké rýmy a zahlenění**, ačkoliv tento příznak není zdaleka specifický.

Další příznaky vyskytující se u dětí

Opakované a/nebo chronické infekce horních a dolních dýchacích cest jsou nejčastějšími obtížemi pacientů s PCD, u většiny z nich přitom **začínají poměrně časně**, obvykle ještě v kojeneckém či raném batolecím období, výjimkou však nejsou ani pacienti s pozdějším nástupem obtíží. U jednotlivých pacientů se může lišit tíže i četnost infekcí, stejně jako míra postižení horních a dolních dýchacích cest. Opakované otitidy (akutní více než 3x) nebo **chronická sekretorická otitida** (9) se vyskytovaly v našem souboru u 95 % všech diagnostikovaných dětí. V případě chronické sekretorické otitidy může na možnost PCD upozornit neúspěšné zavádění ventilačních trubiček – gromet (zejména jejich vícenásobné spontánní vypadnutí či ucpávání), nebo přetrvávající sekrece ze středouší po jejich zavedení. Onemocnění dýchacích cest se projevuje dlouhodobým vlhkým kašlem s opakovanými **bronchitidami**, recidivujícími **pneumoniemi** a opakujícími se **rhinosinusitidami**. Prakticky u všech dětí s PCD jsou postiženy jak horní, tak dolní cesty dýchací. Pokud se (zejména u dětí nad 4 roky věku) vyskytují příznaky pouze z horních nebo pouze z dolních cest dýchacích, svědčí to spíše proti diagnóze PCD.

Zahraniční publikace (7) i naše zkušenosti naznačují, že někteří pacienti mohou být vedeni například pod diagnózami obtížně léčitelné astma, astma nereagující na léčbu, blíže nespecifikovaná porucha imunity či sinobronchiální syndrom nejasné etiologie.

Příznaky u dospělých

U dospělých se kromě všech výše uvedených příznaků vyskytuje také **subfertilita** či

Tabulka 2. Navržený klinický index sloužící ke stanovení rizika, že obtíže pacienta s opakovanými infekcemi dýchacích cest jsou způsobeny primární ciliární dyskinezi (index je použitelný u pacientů nad 3 roky věku)

Otázky klinického indexu (každá odpověď ANO je hodnocena 1 bodem)	Mělo dítě po porodu významnější obtíže s dýcháním (během pobytu v porodnici)?
	Mělo dítě sekreci z nosu nebo bylo zahleněné v prvních 2 měsících života?
	Prodělalo dítě pneumonii?
	Prodělalo dítě tři- nebo vícekrát bronchitidu?
	Bylo dítě léčené pro chronickou sekretorickou otitidu, anebo prodělalo více než třikrát akutní otitidu?
	Má dítě sekreci z nosu nebo nosní obstrukci po většinu dní v roce?
Celkové skóre a riziko	Bylo dítě více než třikrát léčeno antibiotiky pro akutní infekci horních cest dýchacích (rhinosinusitidu)?
Navržený postup	
0–1 bod: velmi nízké riziko PCD	PCD málo pravděpodobná, soustředit se zejména na jiné možné příčiny obtíží pacienta, každoročně přehodnotit klinický index. Pacienta odeslat, pouze pokud přetrvává suspekce a byly vyloučeny ostatní možné příčiny obtíží
2 body: nízké riziko PCD	
3 body: středně vysoké riziko PCD	U pacienta vyloučit ostatní příčiny a odeslat k vyšetření, pokud byly tyto příčiny vyloučeny, jsou nepravděpodobné nebo neodpovídají tíži obtíží u pacienta.
4 body: vysoké riziko PCD	
5 a více bodů: velmi vysoké riziko PCD	PCD je velmi suspekt. Pacienta vždy odeslat k vyšetření funkce řasinkového epitelu.

Obrázek 2a. Přístrojové vybavení vyšetřovny ciliárních funkcí: Digitální videomikroskop se záznamem pohybu vysokorychlostní kamerou – pro naše potřeby používáme vysoce kvalitní obrazový záznam snímání s frekvencí 250–500 snímků/sekundu (Keyence®) s příslušenstvím. Vlevo na snímku přístroj MINO NIOX® s adaptérem pro měření nazálního NO a filtrem



infertilita, u žen byl popsán také vyšší výskyt mimoděložních těhotenství (10). Omezení plodnosti lze v případě pacientů s PCD většinou úspěšně řešit metodami asistované reprodukce.

Přidružená onemocnění

Ve vzácnějších případech se současně s PCD mohou vyskytovat také vrozené srdeční vady (11), velmi vzácně pak i polycystické onemocnění ledvin či jater, hydrocefalus, retinitis pigmentosa či hluchota (12).

Diagnostika

Jak přibývají znalosti o funkci řasinek ve zdraví i nemoci, vznikla také potřeba přesnější diagnostiky PCD. Vzhledem k množství různých fenotypů je diagnostika tohoto onemocnění poměrně složitá a měla by být vyhrazena specializovaným pracovištím (13). Tabulka 2 uvádí

Obrázek 2b. Odběr řasinkového epitelu u dětského pacienta metodou nazálního brushing. Kartáček je následně vytřepán do roztoku na bázi media pro buněčné kultury, ciliární aktivitu je tak možno pozorovat i několik hodin po samotném odběru



naším pracovištěm navržený klinický index, pomocí kterého je možné u dětí nad 3 roky věku stanovit riziko, že jeho obtíže jsou způsobeny PCD. Obecně pro diagnostiku platí, že je nezbytně nutné korelovat výsledky zjištěné vyšetřením funkce a struktury řasinek s klinickými obtížemi pacienta (14).

Vyšetření funkce řasinek

K diagnóze je vždy vyžadován průkaz poruchy funkce řasinkového epitelu. Vyšetření motility řasinek se provádí pomocí tzv. **vysokorychlostní videomikroskopie** (HSVM, z angl. high speed video microscopy) (obrázek 2a) (15). Dříve používané diagnostické metody by měly být opuštěny jako nedostačující zejména pro svou nízkou senzitivitu (světelná mikroskopie bez záznamu vysokorychlostní kamerou) a/nebo specifitu (sacharinový test) (5). Vzorek k vyšet-

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnóza	Navržené vyšetření	Kdy se mít na pozoru a zvážit vyšetření funkce řasinek?
Hypertrofické adenoidní vegetace	ORL vyšetření	Ani po odstranění adenoidních vegetací nedošlo k vymizení či významnému zmírnění obtíží pacienta.
Cystická fibróza	Chloridy v potu	
Závažný imunodeficit	Základní vyšetření protilátkové a buněčné imunity	Obtíže vypadají významnější než zjištěné abnormality. Normální nález nebo až zvýšené koncentrace protilátek. (Pozn.: pacienti s PCD mohou mít různý imunologický profil od mírných hypogamaglobulinemií či známek mírné dysregulace buněčné imunity, přes normální koncentrace protilátek až po velmi vysoké hodnoty IgA, IgM nebo IgG.)
Onemocnění z gastroezofageálního refluxu (GERD) s extraezofageálními příznaky	Ezofageální impedance nebo 24hodinová pHmetrie nebo terapeutický test s blokátorem protonové pumpy	Obtíže pacienta přetrvávají i po zavedení léčby refluxu.
Astma, alergická rinitida	Spirometrie Alergologické vyšetření	Obtíže pacienta nemají tendenci ke zlepšení při léčbě. Pacient je veden jako obtížně léčitelné astma, astma nereagující na léčbu. Spirometrické známky fixované obstrukce v DCD. Negativní alergologické vyšetření.

ření HSVM se odebrá pomocí tzv. **nazálního brushingu** (obrázek 2b), při kterém se drobným kartáčkem do speciálního roztoku odebere malý vzorek nosní sliznice. Odběr je rychlý, pacienta nezatěžující a snadno proveditelný i u nejmenších dětí. HSVM je v rukou školeného odborníka vysoce senzitivní metoda, nelze ale vždy jasně odlišit, zda je zjištěná ciliární dyskineze primární nebo sekundární (tj. způsobená zevními vlivy, reverzibilní). U některých pacientů proto bývá nutné vyšetření opakovat, a to i vícekrát.

Vyšetření struktury řasinek

U většiny pacientů s PCD je pomocí **transmisní elektronové mikroskopie** (TEM) možné prokázat také defekty ve struktuře řasinek (obrázek 3a, b) (16). Toto vyšetření zůstává nadále jedním z pilířů diagnostiky. Již však neplatí, že normální struktura řasinek znamená, že pacient PCD nemá (17). Také toto vyšetření vyžaduje patologickou či histologickou laboratoř se zkušenostmi se zpracováváním vzorku i hodnocením nálezů. Odběr vzorku pro hodnocení TEM provádíme ve většině případů z bronchiální sliznice při bronchoskopickém vyšetření, ojediněle odběrem vzorku z nosní sliznice.

Další diagnostické metody

Poměrně často využívanou metodou je vyšetření **nazálního oxidu dusnatého**. Ačkoliv naprostá většina pacientů s PCD má nízké hladiny nNO, recentní práce ukázaly, že PCD nelze potvrdit, co je ale důležitější, ani vyloučit pouze na základě výsledků tohoto vyšetření (18). Naše pracoviště používá vyšetření nNO jako pomocnou metodu a také toto vyšetření je neinvazivní, ale proveditelné až u dětí od asi 6 let věku. Pro upřesnění je třeba upozornit, že toto vyšetření se jak provedením, tak i výslednými hodnotami

mi výrazně odlišuje od stanovení NO ve vydechovaném vzduchu (FeNO), které je používáno řadou především alergologických pracovišť za účelem sledování aktivity zánětu.

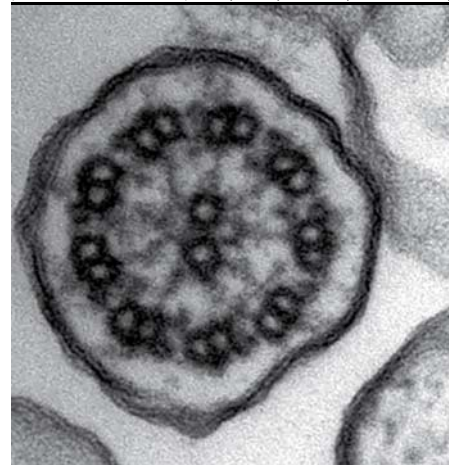
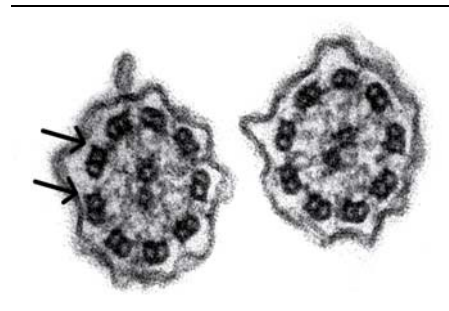
Genetické vyšetření patří zatím rovněž mezi pomocná vyšetření, vzhledem k množství různých kauzálních genů. Na našem pracovišti jsme schopni zajistit komplexní genetické vyšetření známých genů, kterých je v současnosti již téměř dvacet. Nejčastější jsou v naší populaci mutace v genu *DNAH5* (19–20), mutace v ostatních genech (např. *CCDC39*, *CCDC40*, *HYDIN*, *DNAI1*, *DNAI2*, *LRRC50*, *DNAH11*, *KTU/PF13* aj.) jsou vzácné. U některých pacientů se i přes stále se vyvíjející možnosti genetického testování nepodaří gen způsobující toto onemocnění detekovat.

Diferenciální diagnostika

Onemocnění, která se mohou projevovat obdobnými příznaky jako PCD, jsou uvedena v tabulce 3. Před zahájením vyšetřování řasinek je potřeba vyloučit jinou příčinu chronického onemocnění (CF, závažné defekty imunity, hypertrofická adenoidní vegetace aj.).

Péče o pacienty s PCD a jejich prognóza

Primární ciliární dyskineze v současné době není možné vyléčit. Je možné pouze pravidelnou a soustavou terapií co možná nejúčinněji bránit vzniku komplikací, zejména pak závažného poškození plic. Sledování pacientů s PCD by mělo být vždy vyhrazeno terciárním pracovištím se zkušenostmi s péčí o tyto pacienty (21). Při pravidelných kontrolách je nutné sledovat saturaci hemoglobinu kyslíkem, vývoj plicních funkcí a stavu plicní tkáně, mikrobiologické osídlení dýchacích cest, celkový růst a prospívání dítěte. Každá kontrola by měla být

Obrázek 3a. Příčný průřez řasinkou u zdravého pacienta se zřetelně patrnými dyneinovými raménky**Obrázek 3b.** Příčný průřez řasinkou pacienta s PCD se strukturální poruchou – zkrácení dyneinových ramének

doplněna také ORL vyšetřením s vyšetřením sluchu (5).

Péče o děti s PCD se částečně podobá péči o děti s cystickou fibrózou, i když má svá určitá specifika. Hlavním terapeutickým nástrojem je **správně prováděná fyzioterapie** v kombinaci s inhalační terapií. Důležitá je **časná antibiotická léčba** všech infekcí na základě včas provedených kulturačních vyšetření či znalosti chronického osídlení dýchacích cest. Specifická je také ORL

péče o děti s PCD. Z některých postupů používaných u běžné populace totiž nemusí pacienti s PCD profitovat (22). Dosud chybí studie na větším počtu pacientů, které by bezpečně prokázaly účinnost/neúčinnost terapeutických postupů u PCD, proto vycházejí současná terapeutická doporučení spíše z názorů odborníků a menších studií. Také z tohoto důvodu roste potřeba evropské i širší spolupráce.

Prognóza pacientů s PCD je quod vitam lepší než u pacientů s cystickou fibrózou. V průběhu života (často již v průběhu dětství) se však u řady pacientů mohou rozvíjet závažné nevratné změny plicního parenchymu, nejčastěji bronchiektázie a chronické atelektázy (23). Tím může být významně omezena kvalita života pacientů, u některých si stav může vyžádat provedení transplantace plic již v časně dospělosti (24).

Závěr

Primární ciliární dyskineze je vzácné, ale dosud poddiagnostikované onemocnění. Diferenciální diagnostika tohoto onemocnění je široká, přesto je nutné na PCD myslet především u dětí s opakovanými infekcemi horních a dolních dýchacích cest po vyloučení ostatních častějších příčin. Při stanovení diagnózy je zapotřebí korelovat nálezy klinické s funkčním a strukturálním vyšetřením řasinek. Diagnostika by měla být soustředěna do centra nejen s dostatkem zkušeností v této oblasti, ale i s odpovídajícím technickým vybavením. Časně zahájená a správně vedená terapie velmi pravděpodobně oddaluje nástup vzniku nevratných plicních změn a zlepšuje tak celkovou prognózu pacientů.

Poděkování

Výzkum v oblasti diagnostiky PCD umožnila podpora: IGA MZ ČR NT/11469-5 a projekt (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN Motol).

Literatura

- Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it. *Paediatr Respir Rev*, 2009; 10(2): 44–50.
- Bush A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*, 1998; 12(4): 982–988.
- Leigh MW, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med*, 2009; 11(7): 473–487.
- Escudier E, et al. Ciliary defects and genetics of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*, 2009; 10(2): 51–54.
- Barbato A, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*, 2009; 34(6): 1264–1276.
- Sutherland MJ, Ware SM. Disorders of left-right asymmetry: heterotaxy and situs inversus. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2009; 151C(4): 307–317.
- Coren ME, et al. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*, 2002; 91(6): 667–669.
- Djakow J, et al. Effectiveness of sequencing selected exons of DNAH5 and DNAI1 in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*, 2012; 47(9): 864–875.
- el-Sayed Y, al-Sarhani A, al-Essa AR. Otological manifestations of primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1997; 22(3): 266–270.
- Blyth M, Wellesley D. Ectopic pregnancy in primary ciliary dyskinesia. *J Obstet Gynaecol*, 2008; 28(3): 358.
- Kennedy MP, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation*, 2007; 115(22): 2814–2821.
- Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2009; 151C(4): 281–295.
- O'Callaghan C, et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, 2007; 62(8): 656–657.
- Bush A, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*, 2007; 92(12): 1136–1140.
- Stannard WA, et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181(4): 307–314.
- Roomans GM, et al. Transmission electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Ups J Med Sci*, 2006; 111(1): 155–168.
- Schwabe GC, et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat*, 2008; 29(2): 289–298.
- Moreno Galdo A, et al. [Value of nasal nitric oxide in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *An Pediatr (Barc)*, 2010; 73(2): 88–93.
- Hornef N, et al. DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174(2): 120–126.
- Djakow J, et al. Effectiveness of sequencing selected exons of DNAH5 and DNAI1 in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*, 2012; 47(9): 864–875.
- Sagel SD, et al. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*, 2011; 8(5): 438–443.
- Campbell RG, Birman CS, Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009; 73(12): 1630–1638.
- Marthin JK, et al. Lung Function in Patients with Primary Ciliary Dyskinesia. A Cross Sectional and Three-decade Longitudinal Study. *Am J Respir Crit Care Med*.
- Date H, et al. Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia. *Ann Thorac Surg*, 2001; 71(6): 2008–2009.

Článek doručen redakci: 14. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 11. 6. 2013

MUDr. Jana Djakow

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jana.djakow@lfmotol.cuni.cz*