

Přístup k pacientům s primární ciliární dyskinezi

MUDr. Petr Papoušek¹, MUDr. Vladimír Koblížek², MUDr. Tereza Dobešová², MUDr. Helena Hornychová, Ph.D.³, doc. MUDr. František Salajka, CSc.²

¹Transfuzní oddělení, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

²Plicní klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

³Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Primární ciliární dyskineze (PCD) je vzácné genetické onemocnění, které je však u nás poddiagnostikováno, protože svými příznaky napodobuje častější respirační onemocnění a protože u nás nebyly k dispozici speciální řasinkové testy. Nejčastěji se projevuje chronickou rinosinuitidou, záněty středního ucha a novorozeneckými respiračními potížemi. Polovina pacientů má situs viscerum inversus. Kašel je u PCD produktivní, avšak dušnost spíše patří do obrazu CHOPN. Ke speciálním řasinkovým testům patří nosní sacharinový test, vysokorychlostní digitální videomikroskopie, elektronová mikroskopie vzorku odebraného z nosu a analýza vydechovaného NO. Tato speciální diagnostika PCD je v posledních letech možná už i v Česku. V algoritmu vyšetřování pro PCD má své místo obyčejný rtg plic, kolemčelistních dutin, audiometrie, tympanometrie a funkční vyšetření plic. Fyzioterapií se zvyšuje mukociliární clearance. Akutní infekční vzplanutí se léčí antibiotiky, nebulizací solí, výplachy u sinusitidy, lokální aplikací nosních kortikoidů a případně funkční endonazální chirurgií. Včasnou léčbou můžeme zabránit zhoršení plicních funkcí.

Klíčová slova: primární ciliární dyskineze, digitální vysokorychlostní videomikroskopie, NO, rhinosinusitis, situs viscerum inversus.

Approach to patients with primary ciliary dyskinesia

Primary ciliary dyskinesia is a rare genetic disease, which is underdiagnosed by us, because it mimics more frequent respiratory illnesses with its symptoms and because special ciliary tests were not accessible by us. It is manifested mostly by chronic rhinosinusitis, epitympanitis and neonatal respiratory difficulties. One half of patients has situs viscerum inversus. Cough is productive in PCD, but breathlessness belongs more likely to the manifestation of COPD. A nasal saccharine test, high-speed digital videomicroscopy, electron microscopy of a sample taken from a nose and the analysis of exhaled NO belong to special ciliary tests. This particular PCD diagnostics has also already been available in the Czech Republic in the past years. Plain chest X-ray, X-ray of the paranasal sinuses, audiometry, tympanometry and pulmonary function tests have its role in the algorithm. Mucociliary clearance is increased by physiotherapy. Acute infectious exacerbation is treated with antibiotics, nebulization of salts, irrigation in sinusitis, topical application of nasal corticoids and functional endonasal surgery eventually. By timely treatment we can prevent the impairment of pulmonary functions.

Key words: primary ciliary dyskinesia, digital high-speed videomicroscopy, NO, rhinosinusitis, situs viscerum inversus.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(5): 295–297

Seznam zkratk

PCD – primární ciliární dyskineze

nNO – nasal nitric oxide – nosní oxid dusnatý

FeNO – fraction of exhaled nitric oxide – vydechovaný oxid dusnatý

CBF – ciliary beat frequency – frekvence kmitání řasinek

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

Úvod

Primární ciliární dyskineze (PCD) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění převážně dýchacích cest, které je bohužel zatím kauzálně neléčitelné a je zdrojem opakovaných obtíží a strastí pacientů. Prognóza však je obecně dobrá, ale morbidita může být výrazná, pokud není choroba správně léčena (1). PCD je často diagnostikována pozdě, nebo vůbec.

Význam řasinek

Řasinky jsou komplexní struktury pokrývající apikální povrch ciliárních buněk, čímž vytvářejí

pohyblivý koberec v dýchacích cestách. Tento genální systém chrání dýchací aparát od inhalovaných nox a zabezpečuje neustálé samoočišťování posunem hlenu z dýchacích cest – mukociliární clearance. Při jeho poruše se rozvíjí syndrom s příznaky dominujícími v respiračním aparátu.

Epidemiologie

Dle zahraničních studií se odhaduje, že PCD má prevalenci 1:15–30 000 živých porodů, ačkoliv toto číslo může být podhodnoceno (1). V Česku podobné studie zatím provedeny nebyly.

Patofyziologie

Podkladem onemocnění je genová mutace. Většinou je choroba dědičná autosomálně recesivně. Důsledkem této mutace je neefektivní pohyb řasinek, nebo jejich úplná nepohyblivost – akineze. Z toho vyplývá těžce narušené mukociliární samoočišťování s recidivujícími respiračními infekty. Dále se mohou rozvinout jaterní a ledvinové cysty, hydrocefalus, biliární

atrézie, degenerace sítnice a u 50 % jedinců se objeví situs viscerum inversus. PCD způsobuje kolem 25 % případů anatomicky obrácených útrobní (2). Jen pro zajímavost levorukost naprosto nesouvisí se situs viscerum inversus (3).

Symptomy

Podezření na PCD můžeme vyslovit při onemocnění dýchacího aparátu nebo při zrcadlově obrácených útrobních, případně přidružených diagnózách, jako je biliární atrézie. Diagnóza je často stanovena pozdě (4), protože příznaky, kterými se projevuje, jsou u dětí běžné. PCD se nejčastěji projevuje chronickou rinosinuitidou (100 %), rekurentním zánětem středního ucha (95 %) a novorozeneckými respiračními potížemi (73 %) (5). U PCD převládá z příznaků kašel, kdežto u CHOPN je hlavním problémem dušnost (6). V případě rekurentních pneumonií u dětí je nutné nejdříve vyloučit častější příčiny – aspirační syndrom s poruchou orofaryngeální koordinace (48 %), imundeficity (10 %), vrozené srdeční vady (9 %), astma

bronchiale (8%), morfologické anomálie plic (8%) a gastroezofageální reflux (5%) (7), až teprve pak připadá v úvahu PCD. Z dalších postižených systémů se objevuje neplodnost při azoospermii. Ženy mají vyšší riziko extrauterinní gravidity.

Diagnóza

PCD se pozná před narozením na ultrazvuku, když děti mají zrcadlově obrácené útroby, ačkoliv každý situs viscerum inversus není hned PCD. Trvalá rhinorea u dětí po narození je s vysokou pravděpodobností podmíněna PCD. Dětský syndrom respirační tísně nebo novorozenecká pneumonie bez zřejmé příčiny ponouká pomyslet na tuto vzácnější diagnózu. K této chorobě nás může přivést pozitivní rodinná anamnéza.

Později v dětství se choroba manifestuje produktivním kašlem, avšak jiné příčiny, jako je např. cystická fibróza, je nutno dříve vyloučit vhodnými vyšetřeními (potní test). Izolovaný suchý kašel pravděpodobně nepodmiňuje PCD. Nevysvětlené bronchiectázie mohou přivodit suspekci na PCD. Typická je každodenní rhinitis a někdy u starších dětí těžká sinusitis i přes opakované chirurgické intervence. Nosní polypy jsou vzácné, častěji je podmiňuje cystická fibróza. Otitis media s výpotkem podmíněná PCD nemusí odpovídat na léčbu.

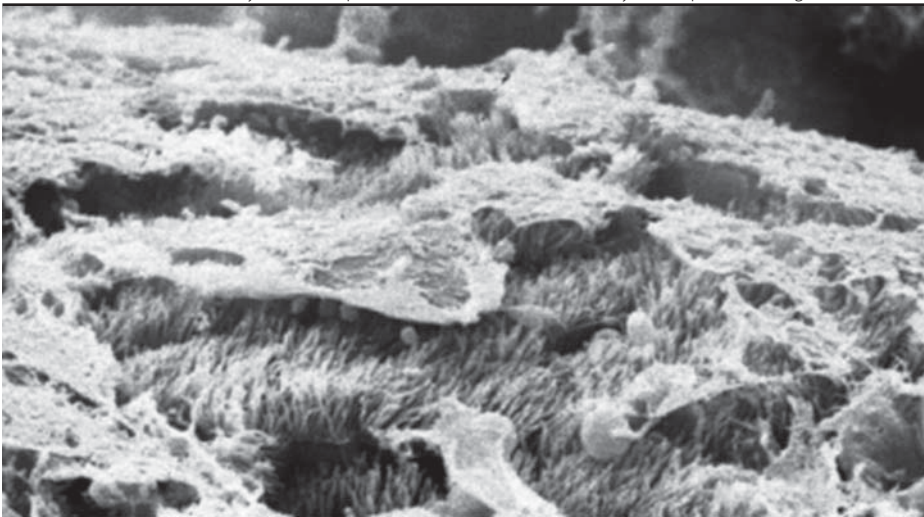
Screening PCD

Nejoblíbenějšími screeningovými vyšetřeními PCD jsou sacharinový test a měření nosního oxidu dusnatého (nNO). Sacharinový test spočívá v umístění zrnka sacharinu na dolní nosní skořepu. Zaznamená se čas, kdy pacient ucítí sladkost, až se rozpuštěná částice sacharinu přenesou do nosohltanu. U pacientů s PCD dojde k prodloužení sacharinového testu nad 30 minut. Tento test je obtížně proveditelný a nespolehlivý u dětí.

Naproti tomu nNO měření by mohlo být používáno v diagnostice PCD u novorozence (8). U PCD je nosní a vydechované NO (nNO a FeNO) sniženo (9). nNO je přesnější a je dobré jako screeningový test. Pro potvrzení diagnózy se vyžaduje další testování (1). nNO je možno změřit i u nespolupracujících dětí. nNO odhalí i pacienty s PCD, kteří měli jen nespecifický nálezný v elektronovém mikroskopu – atypická PCD (10).

Tabulka 1. Speciální diagnostické testy u PCD
měření frekvence kmitání řasinek (CBF)
analýza pohybového typu řasinek
elektronová mikroskopie ultrastruktury řasinek
měření orientace cilií
tkáňové kultury s řasinkovým epitelem

Obrázek 1. Vzhled řasinkového epitelu dýchacích cest pokrytého vrstvičkou hlenu ve výstelce dýchacích cest. Rastrovací elektronový mikroskop. Se svolením Petera K. Jefferyho, Imperial College London



Vzorky tkáně k těmto vyšetřením se získají z nosu, kdy se minikyretkou nebo kartáčkem setře nosní sliznice. Vyšetření je to nepříjemné, ale snesitelné a provádí se ambulantně. Vysokorychlostní digitální videokamerou se z mikroskopu zaznamená pohyb řasinek a hodnotí se potom analýzou zpomalené videosekvence.

Vyšetření ciliární ultrastruktury je definitivním testem PCD. Tam se hodnotí dyneinová raménka a mikrotubuly na řezech ciliemi.

PCD má na rtg plic charakteristické rysy. Polovina pacientů má dextrokardii. Hyperinflace je pozorována u téměř poloviny pacientů a nepravidelně jsou přítomné prstenčité stíny nebo ztluštění bronchiální stěny (11).

Terapie

Ukázalo se, že včasná a vhodná lékařská péče o PCD zabraňuje zhoršení plicních funkcí. Hlavními pilíři péče o tyto pacienty jsou pravidelné sledování respiračních parametrů, fyzioterapeutické metody a intenzivní léčba infekcí horních a dolních dýchacích cest. Pacienty monitorujeme pulzním oxymetrem a funkčním vyšetřením plic. Kontrolujeme průchodnost Eustachovy trubice tympanometrií. V britských postupech se raději doporučuje překlenout období dětství sluchovými pomůckami než zavedením ventilačních trubiček – gromet (12). Sleduje se mikrobiologie sputa. HRCT se používá

k určení rozsahu bronchiectázií, ale jen zřídka slouží k monitoraci choroby.

PCD progreduje, pokud není adekvátně léčena. Léčebnými intervencemi se zlepšuje kontrola symptomů (13). Není důkaz o vhodnosti použití antibiotik paušálně profylakticky. Profylakticky se nasazují při opakovaných infekčních vzplanutích již antibiotiky přeléčených. Vysoká dávka perorálních antibiotik by se měla podat, jestliže se zhoršují respirační symptomy nebo funkce plic. Výběr antibiotik by se měl řídit podle kultivací a citlivostí. Pravidelné podávání inhalačních bronchodilatátorů není vždy zvlášť účinné. Žádné studie nehodnotily protizánětlivou medikaci, avšak někteří pacienti byli zprvu mylně léčeni jako astmatici a tento přístup byl neúčinný. Naproti tomu mnozí nemocní mají bronchiální hyperreaktivitu, a tak mohou z této terapie funkčně profitovat. Nebulizace solí může být účinná ve zvýšení mukociliární clearance. S věkem přibývá komplikací. Celkově je farmakoterapie u PCD úspěšnější než u cystické fibrózy.

U dětí se podporují hry, kde děti skákají a foukají, později se učí dechové techniky a používají dechové pomůcky (flutter atd.). Fyzioterapií se zlepšuje mukociliární clearance a je výhodnější než použití β_2 -mimetik (14). Kašel je účinný očišťovací mechanismus a pacienti by k němu měli být povzbuzováni.

Tabulka 2. Postup vyšetřování při podezření na PCD
rtg hrudníku – normální, situs viscerum inversus, bronchiectázie
rtg paranazálních dutin, funkční vyšetření plic
audiometrie a tympanometrie – v případě chronické otitidy
sacharinový test – patologie > 30 min. dvakrát
nosní biopsie – videomikroskopie řasinek, elektronová mikroskopie

Chronická sekrece z nosu se léčí výplachy. Dlouhodobé lokální nazální kortikosteroidy pomohou v případě rinosinuitidy. U rekurentní akutní nebo chronické sinusitidy pomůže protrahovaná léčba antibiotiky, případně funkční endonazální sinusová chirurgie. Pokud se v rámci abnormality situs viscerum objeví např. vrozená srdeční vada, potom je potřebná chirurgická intervence. Lobektomie bronchiektázií se provádí zřídka. Důraz je samozřejmě kladen na optimální informovanost pacientů, aby rozuměli své chorobě.

Situace v ČR

Vyšetření PCD je naštěstí možné dnes už i v Česku. Od roku 2005 se ve Fakultní nemocnici Hradec Králové provádí vyšetření funkce řasinek vysokorychlostní digitální videomikroskopií. Zatím máme zachyceno 5 pacientů s PCD. Pediatrická klinika FN Motol má registrováno 24 pacientů s PCD (15).

Závěr

PCD je závažná geneticky podmíněná choroba, která svými symptomy může napodobovat

ostatní chronické respirační choroby, a proto je poddiagnostikovaná.

*Práce byla podpořena grantem
IGA MZ ČR NR 8407-4/2005.*

Literatura

1. Bush A, Cole P, Hariri M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*. 1998; 12: 982–988.
2. Zhu L, Belmont JW, Ware SM. Genetics of human heterotaxias. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14: 17–25.
3. McManus IC, Martin N, Stubbings GF, et al. Handedness and situs inversus in primary ciliary dyskinesia. *Proc Biol Sci*. 2004; 22(271): 2579–2582.
4. Coren ME, Meeks M, Morrison I, et al. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 667–669.
5. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 15(169): 459–467.
6. Barnett M. Chronic obstructive pulmonary disease: a phenomenological study of patients' experiences. *J Clin Nurs*. 2005; 14: 805–812.
7. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154: 190–194.
8. Stehling F, Roll C, Ratjen F, Grasemann H. Nasal nitric oxide to diagnose primary ciliary dyskinesia in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91: F233.
9. Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, et al. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J*. 1994; 7: 1501–1504.
10. Pifferi M, Caramella D, Cangiotti AM, et al. Nasal nitric oxide in atypical primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2007; 131: 870–873.
11. Jain K, Padley SP, Goldstraw EJ, et al. Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care. *Clin Radiol*. 2007; 62: 986–993.
12. Greenstone MA, Stanley P, Cole P, Mackay I. Upper airway manifestations of primary ciliary dyskinesia. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 985–991.
13. McManus IC, Mitchison HM, Chung EM, et al. Primary ciliary dyskinesia (Siewert's/Kartagener's syndrome): respiratory symptoms and psycho-social impact. *BMC Pulm Med*. 2003; 27(3): 4.
14. Phillips GE, Thomas S, Heather S, Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J*. 1998; 11: 1389–1391.
15. Djakow J, Svobodová T, Uhlík J, et al. Primární ciliární dyskineze část 1. – Patogeneze a klinický obraz. *Alergie* 2009; 1: 54–59.

MUDr. Petr Papoušek

*Transfúzní oddělení, FN v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
PapousekP@lfhk.cuni.cz*
