

Primárna ciliárna dyskinéza

MUDr. Kristína Gulbišová¹, doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.^{2,3}, doc. MUDr. Martin Brezina, CSc.⁴,
RNDr. Oľga Nyitrayová⁵, MUDr. Viera Vršanská, CSc.⁶, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH^{2,3}

¹Oddelenie urgentného príjmu DFNSP Bratislava

²Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky 2. detskej kliniky LF UK a DFNSP Bratislava

³2. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava

⁴Klinika detskej pneumológie a ftizeológie LF SZU a UN Bratislava

⁵Cytopathos, spol. s.r.o., Bratislava

⁶Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. – Detské kardiocentrum, Bratislava

Primárna ciliárna dyskinéza (PCD) je zriedkavé geneticky heterogénne ochorenie charakterizované abnormálnou štruktúrou a funkciou riasiniek. Následná porucha mukociliárneho transportu sa klinicky prejavuje príznakmi postihnutia horných aj dolných dýchacích ciest. Diagnóza môže byť potvrdená na základe klinického obrazu v kombinácii s funkčným, štruktúrnym vyšetrením riasiniek a genetickým vyšetrením. Daný prehľadový článok predstavuje možnosti diagnostiky na Slovensku a upozorní na možnosti genetického vyšetrenia a na potrebu dispenzarizácie pacientov s PCD.

Kľúčové slová: primárna ciliárna dyskinéza, PCD, klinický obraz, diagnostika, genetické vyšetrenie, terapia.

Primary ciliary dyskinesia

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetically heterogeneous disease characterized by abnormal ciliary structure and function. It manifests by impaired mucociliary clearance with subsequent upper and lower respiratory tract symptoms. It can be diagnosed by combination of clinical examination with functional, ultrastructural analysis of the cilia and genetic analysis. In this paper, we present recent diagnostic options in Slovakia including genetic analysis and dispensarization of PCD patients.

Key words: primary ciliary dyskinesia, PCD, clinical picture, diagnostics, genetic analysis, therapy.

Pediatr. prax, 2014, 15(2): 68–70

In memoriam

prof. MUDr. Alici Kapellerovej, DrSc.

Autori venujú svoj článok na počesť prof. MUDr. Alice Kapellerovej, DrSc., bývalej prednostke 2. detskej kliniky LF UK a DFNSP a priekopníčke v oblasti starostlivosti o deti a dospelých s primárnou ciliárnou dyskinézou na Slovensku. Profesorka Kapellerová sa dlhodobo starala o pacientov s PCD a svoje klinické a vedecké skúsenosti zhrnula vo viacerých pôvodných prácach. Opisala frekvenciu výskytu klinických príznakov a navrhla základný diagnostický algoritmus ochorenia (1). Spolupracovala pri zavedení priameho vyšetrenia štruktúry riasiniek pomocou transmisnej elektrónovej mikroskopie, ktorá je doteraz jednou zo základných vyšetrovacích metód (2). V roku 1993 iniciovala a realizovala dotazníkovú štúdiu za účelom zistenia prevalencie PCD na Slovensku. Na základe svojich výsledkov upozornila na skutočnosť, že na Slovensku je diagnóza určená iba asi u polovice postihnutých pacientov (3). Ako bývalí spolupracovníci a žiaci pani profesorky MUDr. Alice Kapellerovej, DrSc., považujeme za svoju povinnosť pokračovať v ňou začatej odbornej a vedeckej tradícii v záujme zlepšenia starostlivosti o deti s primárnou ciliárnou dyskinézou.

Úvod

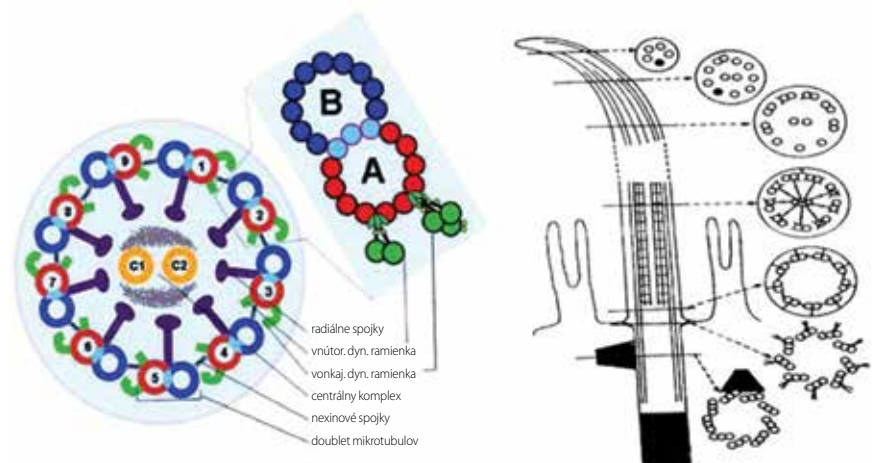
Primárna ciliárna dyskinéza (Primary Ciliary Dyskinesia – PCD) je geneticky podmienené ochorenie s autozomálne recesívnou dedičnosťou, pri ktorom vrodený defekt ultraštruktúry riasiniek zapríčiňuje generalizovanú poruchu ich motility, čím sa narušuje mukociliárny transport. Výsledkom sú recidivujúce respiračné infekcie a v konečnom štádiu vývoj bronchiektázií. Asi 50 % pacientov má situs viscerum inversus totalis alebo partialis (7). V súčasnosti k PCD zaraďujeme syndróm dyskineetických/nepohyblivých riasiniek, primárne defekty orientácie riasiniek a Kartagenerov syndróm. Podľa

literárnych údajov je prevalencia PCD 1 : 16 000 (4). Zámerom daného článku je priblížiť aktuálne štandardné diagnostické postupy pre PCD, ktoré sú dostupné na Slovensku. Našou snahou je identifikovať čo najväčší podiel postihnutých osôb a tým prispieť k vytvoreniu slovenského registra pre PCD.

Patofyziológia

Takmer vo všetkých bunkách ľudského tela bola potvrdená prítomnosť cilií, či už ide o bunky embryonálne, bunky obličiek alebo mozgu. Primárne cilie epiteliálnych buniek plnia senzoricke funkcie, kým iné, tzv. motilné cilie môžu plniť

Obrázok 1. Štruktúra riasinky – priečny a pozdĺžny prierez



viaceré funkcie vrátane transportu hlienu v dýchacích cestách, umožňujú pohyb spermíí, ale aj pohyb vajíčka vo vajíčkovodoch a podporujú transport cerebrospinálneho moku v mozgu (5).

Každá ciliárna bunka s mobilnými cíliami má na svojom povrchu približne 200 takýchto útvarov s komplikovaným zložením aj funkciou. Každá cília je tvorená axonómou zloženou z 9 párov mikrotubulov, sústredených okolo jedného centrálného páru (obrázok 1). Cílie vykonávajú rytmický kmitavý pohyb rýchlosťou okolo 17 cyklov za sekundu. Hovoríme o frekvencii kmitania riasiniek (angl. ciliary beat frequency – CBF) (6). Mechanizmus, pomocou ktorého je frekvencia kmitania zvýšená, je regulovaný aktivitou NO syntázy lokalizovanej v apikálnej cytoplazme (7).

Klinické príznaky

Vrodené zmeny ultraštruktúry riasiniek spôsobujú generalizovanú dyskinézu až nepohyblivosť riasiniek a preto dochádza k poruche očistovacej funkcie epitelu dýchacích ciest. Vytvárajú sa optimálne podmienky pre rast a rozmnožovanie mikroorganizmov, ich prenikanie k bunkám respiračného epitelu a výsledkom sú opakované respiračné infekcie, ktoré dominujú v klinickom obraze PCD. Okrem respiračného epitelu sa riasinky nachádzajú aj v iných orgánoch, čo vysvetľuje pestré klinické príznaky choroby (tabuľka 1).

Na možnosť primárnej ciliárnej dyskinézy môže upozorniť skorý nástup klinických príznakov. Podľa niektorých autorov 70 až 80 % pacientov trpí už v novorodeneckom období prechodnou dychovou nedostatočnosťou (7). Napriek týmto skorým prejavom býva priemerný vek stanovenia diagnózy až v 4 rokoch. Približne 50 % pacientov s PCD má súčasne aj abnormálnu polohu orgánov (situs viscerum inversus), táto kombinácia sa označuje ako Kartagenerov syndróm (8) (obrázok 2).

■ **Horné dýchacie cesty.** Hlavnými znakmi býva chronická maxilárna sinusitída a opakovaný hnisavý zápal stredného ucha s potre-

Obrázok 2. Kartagenerov syndróm – dextrocardia a bronchiektázie



Tabuľka 1. Lokalizácia motilných riasiniek a prejavy ich dysfunkcie

Lokalizácia motilných riasiniek	Prejavy dysfunkcie motilných riasiniek
Nosová sliznica	Nosové polypy
Paranasálne dutiny	Chronická sinusitída
Eustachova trubica	Otitída, hluchota
Tracheobronchiálny strom	Chronická bronchitída a bronchiektázie
Čuchový nerv	Zhoršenie čuchu
Ependým miechového kanála a komôr	Bolesti hlavy
Bičik spermíí	Neploďnosť
Viscerálne primordiálne bunky	Situs viscerum inversus

bou antibiotickej liečby. Tieto ťažkosti vedú často aj k prevodovým poruchám sluchu.

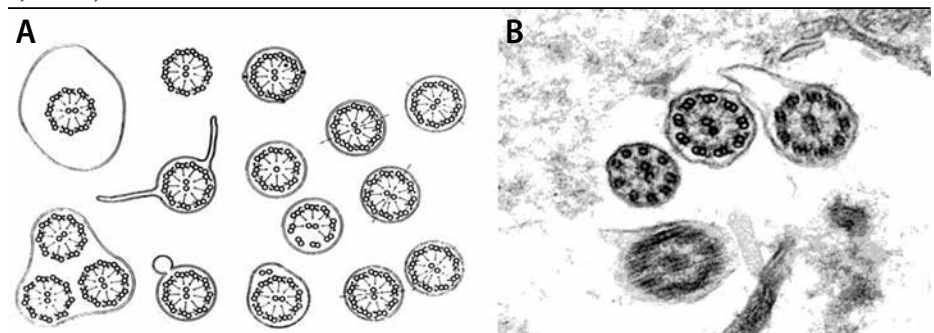
■ **Dolné dýchacie cesty.** Ďalším významným znakom je chronický produktívny kašeľ. Porušený mukocilárny klírens vedie k opakovaným pneumóniám a bronchitídám. Etiologickými agens bývajú *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, u starších pacientov aj *Pseudomonas aeruginosa*. Pri progresii ochorenia sa môžu vyvinúť bronchiektázie, primárne v stredných a dolných pľúcnych lalokoch, ktoré sú sprevádzané príznakom „paličkovitých prstov“. Pri progresii sa môže vyvinúť respiračné zlyhanie a boli opísané aj prípady s potrebou transplantácie pľúc (7).

■ **Ostatné klinické príznaky** súvisia s postihnutím riasinkových buniek rôznych orgánov. K takým potenciálnym prejavom môže patriť infertilita alebo subfertilita, zriedkavejšie aj hydrocefalus a retinitis pigmentosa. V ostatnom období boli opísané bronchiektázie u 37 % pacientov s polycystickými obličkami, čo naznačuje spoločné prvky medzi senzorickými a motilnými ciliopatiami (7). Ako sa už uviedlo, približne polovica pacientov s PCD má súčasne aj situs viscerum inversus (Kartagenerov syndróm) (8).

Diferenciálna diagnostika

Pri hodnotení klinických príznakov sú v popredí opakované respiračné infekcie a preto je

Obrázok 3. A: schematické znázornenie najčastejších štrukturálnych abnormalít cílií, B: chýbanie dyneinových ramienok cílií



potrebné vylúčiť častejšie možné príčiny recidív, ako je napr. cystická fibróza, bronchiálna astma, alergická rinitída, imunodeficity, adenoidné vegetácie, gastroezofágová refluxová choroba a idiopatické bronchiektázie.

Netreba zabúdať ani na sekundárnu ciliárnu dysfunkciu, hlavne po prekonanej respiračnej infekcii, ktorá je u pacientov s PCD častá. Na vylúčenie sekundárnej poruchy je preto často potrebné vyšetrenia opakovať (9).

Laboratórna diagnostika

V minulosti odporúčaný sacharínový test na orientačné vyšetrenie nazálneho mukocilárneho transportu (3) sa už pre svoju malú výpovednú hodnotu nepoužíva. V súčasnosti k hlavným vyšetrovacím metódam ochorenia patrí elektrónová mikroskopia, analýza pohybu riasiniek, meranie nazálneho oxidu dusnatého (nNO) a najmä molekulo- genetická analýza (10).

■ **Elektrónová mikroskopia – vyšetrenie ultraštruktúry riasiniek.** Transmisná elektrónová mikroskopia (TEM) dokáže znázorniť bunkové štruktúry so 100 000-ovým zväčšením, a tým umožňuje priame pozorovanie ultraštruktúry riasiniek nazálnej sliznice. Materiál na vyšetrenie TEM sa odoberá endoskopicky z nosovej sliznice. Správna technika odberu je kľúčová pre ďalšie spracovanie a hodnotenie preparátu. Hodnotí sa počet riasiniek, ich orientácia, prítomnosť zložených riasiniek, konfigurácia mikro-

Tabuľka 2. Hlavné klinické príznaky a anamnestické údaje upozorňujúce na primárnu ciliárnu dyskinezu (PCD)

Anamnestické údaje
Výskyt primárnej ciliárnej dyskinezy v rodine
Syndróm dychovej nedostatočnosti u novorodenca narodeného v termíne
Včasný nástup respiračných ťažkostí (nádcha, kašeľ)
Klinické príznaky
Recidivujúce infekcie horných dýchacích ciest vyžadujúce antibiotickú liečbu – rinosinusitída, purulentné otitída, prevodová porucha sluchu
Recidivujúce infekcie dolných dýchacích ciest – bronchitída, pneumónia
Chronický produktívny kašeľ
Chronická sekrecia z nosa
Abnormálna poloha orgánov (dextrokardia)
Chýbanie bronchiálnej astmy, cystickej fibrózy, imunodeficitov, adenoidných vegetácií
Gastroezofágová refluxová choroba rezistentná na liečbu

tubulov (norma 9+2), vyčíslenie percenta postihnutých riasiniek (norma je 3 – 10 % abnormálnych riasiniek), vezikulácie riasinovej membrány, prítomnosť nahých riasiniek a prítomnosť dyneínových ramienok (obrázok 3).

Na vyšetrenie odosielame pacienta, u ktorého je vysoká pravdepodobnosť výskytu PCD podľa realizovaných klinických a pomocných vyšetrení a po vylúčení podobných diagnóz. Vzhľadom na náročnosť celej vyšetrovacej metódy musia byť splnené prísne kritériá na jeho indikáciu. Odber a následné spracovanie biotických vzoriek z nazálnej mukózy je technicky a časovo náročné, minimálny čas od odberu po výsledok predstavuje 9 dní. Vyšetrenie sa vykonáva v centre s dostatočnými skúsenosťami v tejto oblasti (16).

- **Vyšetrenie motility riasiniek.** Moderným vyšetrením je vysokorýchlostná videomikroskopia (HSVM – high speed videomicroscopy), ktorá slúži na vyšetrenie motility riasiniek. Na toto vyšetrenie sa odoberá vzorka z bronchiálnej sliznice pri bronchoskopikom vyšetrení (môže sa použiť aj tzv. kefková metóda, pri ktorej sa špeciálnou kefkou odoberie vzorka z nosovej sliznice). Motilitu pri tomto vyšetrení vyhodnocuje počítačový softvér. Hodnotiacim parametrom je frekvencia kmitania riasiniek (CBF) (6).
- **Vyšetrenie nazálneho oxidu dusnatého.** Vyšetrenie nazálneho oxidu dusnatého (nNO) je rýchlou skriningovou metódou, ktorá orientačne poukazuje aj na možnosť

PCD. Nevýhodou býva sťažené vyšetrenie u malých nespolupracujúcich detí a nedostatočne vysoká senzitivita. Nazálny NO býva znížený o 10 až 15 % u väčšiny pacientov s PCD. Nízke hladiny nNO môžu byť pozorované aj u pacientov s podobnými klinickými príznakmi ako je napríklad cystická fibróza (11). Tým je považované len za pomocnú vyšetrovaciu metódu.

- **Genetická analýza.** Existujú dôkazy, že PCD je geneticky heterogénnym ochorením a za jej fenotyp sú zodpovedné mutácie viacerých génov. Každá riasinka sa skladá z asi 200 proteínov, z ktorých každý je kódovaný samostatným génom a mnohé ďalšie gény sa podieľajú na skladbe a regulácii funkcie riasiniek. V roku 1999 bol identifikovaný gén DNAI1 (12) a v roku 2000 gén DNAH5 (13). Tieto gény kódujú proteíny vonkajších dyneínových ramienok. Ich mutácie sú najčastejšími príčinami ochorenia – spolu sa podieľajú na vzniku 30 až 40 % prípadov PCD (14). Novšie práce prinášajú informácie o ďalších 20 génoch, ktoré sa podieľajú na patogenéze. Približne 28 % pacientov s PCD má normálnu ultraštruktúru riasiniek, teda v týchto prípadoch ide o funkčnú poruchu (8).

Liečba a prognóza

V bežnej praxi sú pacienti s PCD pre opakované respiračné infekcie a zriedkavo aj pre abnormálnu polohu orgánov dispenzarizovaní v odborných ambulanciách pneumológmi, otorinolaryngológmi, imunoalergológmi, kardiológmi. Pri vyslovení podozrenia na PCD sa odosielajú hlavne za účelom diagnostiky na vyššie pracoviská. Pravidelné sledovanie klinického stavu, pľúcnych funkcií a progresie ochorenia je veľmi dôležité, hlavne pre potrebu dostatočne agresívnej liečby pri objavení sa respiračnej infekcie. Antibiotická liečba by mala byť cieľená na základe kultivačného vyšetrenia. Odporúčaná je aj dlhodobá preventívna liečba nízkymi dávkami antibiotík, prípadne inhalačné antibiotiká (9). Na zlepšenie mukociliárneho transportu je ďalej potrebná mukolytická, inhalačná bronchodilatačná liečba, respiračná fyzioterapia.

V niektorých prípadoch je potrebná aj chirurgická liečba (tympánostómia pri chronickej perzistujúcej otitis media, endoskopická chirurgia prínosových dutín, polypektómia). Lobektómia je indikovaná pri lokalizovaných perzistujúcich bronchiektáziách, ktoré progredujú napriek antibiotickej liečbe (9). Postihnutie pľúc pozorujeme u všetkých pacientov s PCD, avšak progresia je

variabilná v porovnaní s cystickou fibrózou, kde nastáva zníženie pľúcnych funkcií rýchlejšie (15).

Záver

V rámci diferenciálnej diagnózy recidivujúcich a chronických respiračných infekcií treba uvažovať o primárnej riasinovej dyskineze, keď sa vylúčili častejšie príčiny recidív (astma, cystická fibróza, imunodeficientné stavy a vrodené vývojové chyby). Definitívnu diagnózu možno stanoviť len v centrách, ktoré majú dostatočné skúsenosti a disponujú modernými vyšetrovacími metódami vrátane elektrónovej mikroskopie ultraštruktúry riasiniek a metód molekulovej genetiky.

Literatúra

1. Kapellerová A. Primárna dyskineza riasiniek – súčasnosť a perspektívy. *Česko slovenská pediatria*. 2002;57:611–614.
2. Kapellerová A, et al. Primary ciliary dyskinesia – importance of early diagnosis. *Bratislavské lek listy*. 2000;101:355–357.
3. Kapellerová A. Primárna ciliárna dyskineza – situácia na Slovensku. *Detský lekár*. 1998;2:20–22.
4. Knowles MR, et al. Exome Sequencing Identifies Mutations in CCDC114 as a Cause of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Hum Genet*. 2013;92:99–106.
5. Nagyová G, et al. Ciliopatie a polycystická choroba obličiek. *Pediatr. Prax*. 2012;13:152–155.
6. Ďurdič P, et al. Diagnostika porúch očistovacej schopnosti dýchacích ciest. *Pediatrica*. 2014 (v tlačí)
7. Leigh M, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia / Kartagener syndrome. *Genet Med*. 2009;11:473–487.
8. Zariwala M, et al. The emerging genetics of Primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:430–433.
9. Orosová J. Primárna ciliárna dyskineza (syndróm imotilných cílií, Kartagenerov syndróm). *Pediatr. Prax*. 2011;12:7–11.
10. Horani A, et al. CCDC65 Mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PloS One*. 2013;8(8): e72299.
11. Papon J, et al. Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:78.
12. Pennarun G. Loss-of-function mutations in a human gene related to Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1508–19.
13. Omran H. Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000;23:696–702.
14. Zietkiewicz E, et al. Mutations in radial spoke head genes and ultrastructural cilia defects in east-european cohort of primary ciliary dyskinesia patients. *PloS One*. 2012;7:e33667.
15. Sagel SD, et al. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. Thoracic society. 2011;8:438–443.
16. Nyitrayová O, et al. Elektrónová mikroskopia najčastejších príčin nefrotického syndrómu. *Lekársky obzor*. 2013;62:431–432.

MUDr. Kristína Gulbišová

Oddelenie urgentného príjmu DFNsP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kristina.gulbisova@gmail.com

