

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Primær Ciliær Dyskinesi	Dato: 1.2.2010	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: June Marthin Kehlet, Kim G. Nielsen, Jann Mortensen	Revision: 1.2.2012	Sider: 3

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Primær ciliærdyskinesi (PCD) er en sjælden genetisk sygdom, som skyldes en medfødt defekt i ciliefunktionen.

Incidensen for PCD angives at være 1:15.000-20.000 (1) svarende til at der fødes mellem 3-5 børn med PCD om året i Danmark. Sygdommen antages dog at være underdiagnosticeret.

1.2. ÆTIOLOGI

1.2.1. Patogenese

PCD er en medfødt kronisk lungesygdom og nedarves hyppigst autosomt recessivt om end sjældne tilfælde af autosomal dominant eller X-bundet nedarvningsmønster er beskrevet (2). De hidtil bedst beskrevne genetiske defekter for autosomale varianter af PCD koder for dynein arme komponenter i de ciliære mikrotubuli (DNAH5, DNAH11 og DNAI1) (DNA= Dynein Arm) og forårsager defekt af den ciliære motorfunktion af motile cilier og dermed af den mucociliære transport i luftvejene (2). DNAH5-mutation er lokaliseret til korte arm af kromosom 5 (5p) og medfører manglende ydre dynein arme, en defekt der ofte, men ikke altid kan visualiseres ved elektron mikroskopi (EM). De manglende arme medfører dysfunktion af motile cilier. Motile cilier findes i respirationsvejene, bihulerne, det eustachiiske rør, ventrikelsystemet i CNS, tuba uterina hos kvinder og i spermatozoer hos mænd. Dysfunktionen kan enten vise sig som immotile eller dysmotile cilier. I sidstnævnte tilfælde ses langsomme og/eller ukoordinerede ciliebevægelser.

1.2.2. Patofysiologi

Defekte cilier i næseslimhinden, bihuler og luftvejene leder til manglende mucociliær transport og deraf mulige manifestationer: recidiverende øvre og nedre luftvejsinfektioner, vedvarende produktiv hoste og ekspektoration, kronisk nasal sekretion og nasal stenose fra spædbarnsalderen, kronisk serøs otitis media samt hyppige sinuitistilfælde. Den manglende eller stærkt reducerede mukociliære clearance medfører sekretophobning, infektion og inflammatorisk be-

tinget destruktion af luftvejene, specielt i lungerne, hvor der typisk ses et overvejende obstruktivt sygdomsbillede med påvirkning af lungefunktion og bronkiektase-dannelse. Ca. 50% af alle PCD patienter har situs inversus og triaden situs inversus, kronisk sinuitis og bronkiektasier benævnes Kartageners syndrom. Hjertemisdannelser er overrepræsenteret ved PCD. Mild til

moderat neonatal respiratorisk distress er en overset, men meget hyppig manifestation som retrospektivt rapporteres af forældrene, hvorfor dette, især hos en matur nyfødt, bør give overvejelser om PCD. I voksenlivet kan PCD hos mænd være årsag til infertilitet. Hydrocephalus er endvidere beskrevet som en sjælden tilstand i relation til PCD.

1.2.3. Mikrobiologi

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*), *Moraxella catarrhalis* og *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*) er de tidligst og hyppigst observerede mikroorganismer i sputum hos patienter med PCD. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) optræder både i intermitterende og kronisk form, kronisk *P. aeruginosa* dog overvejende hos voksne patienter med PCD.

1.3. DIAGNOSE OG UDREDNING

PCD er en klinisk diagnose, baseret på dels anamnesticke og kliniske fund overensstemmende med karakteristiske PCD-manifestationer dels verificeret ultrastrukturel defekt og/eller dysfunktionelt cilieret luftvejsepithel.

PDC udredning og behandling varetages af Dansk PCD center, Dansk BørneLungeCenter (DBLC), Rigshospitalet i samarbejde med Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet, hvor mucociliær clearance undersøges.

1.3.1. First wave udredning

Alle nyhenviste:

- Nasal Nitrogen Oxid (NO) måling+ standardiseret anamneseskema

Nasal NO:

NO er en pro-inflammatorisk mediator, med formodet rolle i det innate epithelforsvar i luftvejene. NO produceres i luftvejsepithel med L-arginin som substrat katalyseret af 3 isoformer af NO-synthetase (NOS), hvoraf den vigtigste formodes at være inducerbar NOS (iNOS). NO målt fra nasal slimhinde er vist at kunne diskriminere mellem raske kontroller og patienter med PCD (3). Nasal NO-måling er non-invasiv, ikke forbundet med smerte eller ubehag, overstået i løbet af få minutter og simpel at udføre. Normal nasal NO vil i mange tilfælde overflødig gøre yderligere udredning hos nyhenviste.

1.3.2. Second wave udredning

Selekterede patienter udvalgt på baggrund af first wave udredning med henblik på endeligt at be- eller afkræfte PCD diagnosen:

- Nasal ciliefunktionstest i kombination med
- Elektron mikroskopi (EM)

Supplerende diagnostisk test:

- Radioaerosol Mucociliær Clearance (RMC)

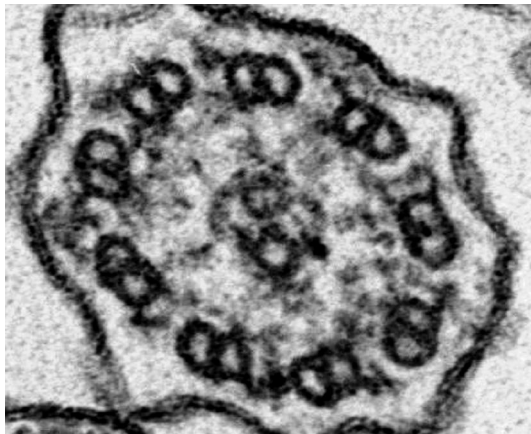
Nasal ciliefunktionstest:

Defekt ciliefunktion er ofte påviselig ved en funktionstest ud fra en overfladisk slimhindebiopsi fra næsen. Dokumentationen består i små (3 sekunders varende) elektroniske sekvenser med optagelse via interferens-fase mikroskop af ciliebevægelser forskellige steder i biopsipræparatet, hvor cilieslagmønster (Ciliary Beat Pattern, CBP) og ciliære slagfrekvens (Ciliary Beat Frequency, CBF) bestemmes og efterfølgende lagres elektronisk med mulighed for efterfølgende og gentaget bearbejdning

Elektron mikroskopi:

Ved elektron mikroskopi (EM) kan karakteristiske ultrastrukturelle ciliære defekter dokumenteres (Fig.1).

Fig. 1. Tværskåret cilie, ikke PCD, 110 000 x forstørrelse, normal 9+2 struktur, og normale ydre og indre dyneinarme.



Radioaerosol Mucociliær Clearance (RMC):

Undersøgelse af den mucociliær clearance anvendes som supplerende diagnostisk metode til at teste den mucociliære transport i cilierede del af de nedre luftveje. Der inhaleres nebuliseret

radioaktivt mærket aerosol (^{99m}Tc -albumin kolloid) med efterfølgende gammakamera-optagelse til visualisering af tracheobronkial clearance over de følgende 2 timer (Fig. 2 a-d) samt efter 24 timer. En normal RMC-undersøgelse udelukker PCD-diagnosen (4).

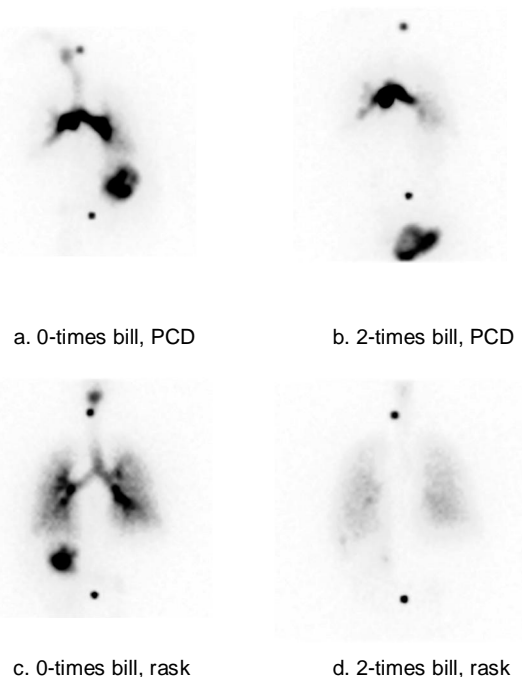
En abnorm RMC-undersøgelse er dog ikke ensbetydende med PCD diagnosen, idet abnorm mucociliær clearance også kan ses ved en række andre sygdomme med påvirket cilie- eller mukusfunktion som CF, asthma, kronisk bronkitis, bronkiektaser og kan være betinget af infektion (sekundært nedsat mucociliær clearance).

Indikationer for RMC undersøgelse kan være:

- 1) at udelukke PCD,
- 2) bestyrke mistanken om PCD,
- 3) at vurdere om mucociliær clearance er regionalt påvirket f.eks. svarende til bronchiektaser,
- 4) mulighed for farmakologisk stimulation af mucociliær clearance.

Der kan henvises direkte til RMC på Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet ved ovennævnte indikationer . men ved stor mistanke for PCD foreslås henvisning til Dansk BørneLungeCenter (DBLC), Rigshospitalet.

Fig. 2a-d: RMC-optagelser til tiden 0 og 2 timer efter inhalation hos 2a-b:PCD patient og 2c-d: rask



1.4. MONITORERING

1.4.1. Lungefunktion

Til monitorering af lungefunktionen hos patienter med PCD, anvendes helkropsplethysmografi til måling af specifikke luftvejsmodstand (sRaw) fra ca. 2-års alder og spirometri fra ca. 6-års alderen.

1.4.2. Mikrobiologi

Mikrobiologisk overvågning sker på baggrund af månedlige sug eller af patienten indsendte eks-

pektorater med efterfølgende mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse. Relevant antibiotisk behandling gives afhængigt af svar.

1.4.3. Morfologiske forandringer

Til udredning af mistænkte bronkiektaser anvendes High-resolution CT (HRCT) frem for traditionel thorax-røntgenundersøgelse. Af hensyn til stråledosis udføres HRCT *ikke* med faste intervaller i monitoreringsøjemed, men er derimod primært indiceret til at fastslå tilstedeværelsen af bronkiektaser samt på mistanke om forværring.

Der foreligger ikke for nuværende konsensus om hvor ofte HRCT bør gentages i et livslangt PCD-forløb, men mange gentagne undersøgelser bør undgås af hensyn til den akkumulerede stråledosis.

1.5. BEHANDLING

Behandlingen af PCD-patienter består i tidlig aggressiv behandling af luftvejsinfektioner mhp. at forebygge progression af irreversibel lunge-skade. I Dansk BørneLungeCenter (DBLC) Rigshospitalet, består behandlings/monitorerings regimet af:

- PEP (positive expiratory pressure) maske 2 x dagligt
- Månedlige trachealsug eller indsendt ekspektorat til dyrkning og resistens bestemmelse. Opstart af antibiotisk behandling sker ved behandlingskrævende bakteriologi, samt ved kliniske symptomer på luftvejsinfektion trods negativ dyrkning. Oftest anvendes 14 dages peroral behandling med Clavulansyre/Amoxicillin. Ved intermitterende *Pseudomonas* infektion gives peroral/inhalations-behandling i 4 uger, oftest kombinationen af peroral Ciproxin og inhaleret Promixin. Ved kronisk *Pseudomonas*-infektion suppleres med 3-månedlige elektive i.v.-kure af 14 dages varighed. Der foreligger ingen kontrollerede studier af effekt af anti-*Pseudomonas*-behandling ved PCD
- Klinisk kontrol hver 3. måned, inkl. måling af lungefunktion (sRaw el spirometri)
- ØNH-årskontrol.

Udiagnosticerede PCD-patienter med kronisk otitis media får ofte anlagt gentagne dræn. Ved PCD vil tubulering dog ofte kun resultere i vedvarende sekretion, ar på trommehinden, men sjældent i bedring af hørelsen. Hos et barn med PCD bør man således afstå fra anlæggelse af dræn. Ved påvirket hørelse og forsinket sprogudvikling bør barnet hjælpes med midlertidigt høreapparat, idet hørelsen spontant vil bedres senest omkring 12-års alderen (5). Hos et barn med mistanke om PCD bør man ligeledes ud-sætte drænanlæggelse indtil PCD-diagnosen evt. er afkræftet.

1.6. SYGDOMSFORLØB

Prognosen for vedligeholdelse af lungefunktionen vurderes som værende god ved tidlig diagnose og opstart af behandling. Forventet levetid anslås at være normal under forudsætning af rettidig og aggressiv behandling. Behov for lunge-transplantation er sjældent forekommende.

1.7. REFERENCER

1. Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 307-316.
2. Vanø Gravesande KS, Omran H. Primary ciliary dyskinesia. Clinical presentation, diagnosis and genetics. *Annals of Medicine* 2005; 37:439-449.
3. Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher A, et al. Nasal nitric oxide measurement to screen for primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2004;126:1054-1059.
4. Marthin JK, Mortensen J, Pressler T, and Nielsen KG. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2007; 132:966-976.
5. Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia . a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1061-1064.