

Paulina Jazgarska¹, Jadwiga Biela-Mazur¹, Zbigniew Doniec²

Pierwotna dyskineza rzęsek. Od objawu do rozpoznania.

Opis przypadku 4,5-letniej dziewczynki

Primary ciliary dyskinesia. From symptoms to diagnosis. A case report of a 4.5-year-old girl

¹ Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Oddział Terenowy im. Jana i Ireny Rudników, Rabka-Zdrój, Polska

² Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Oddział Terenowy im. Jana i Ireny Rudników, Rabka-Zdrój, Polska

Adres do korespondencji: Paulina Jazgarska, Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Oddział Terenowy im. Jana i Ireny Rudników, ul. prof. Jana Rudnika 3B, 34-700 Rabka-Zdrój

Streszczenie

Pierwotna dyskineza rzęsek należy do chorób rzadkich o podłożu genetycznym. Wczesne ustalenie rozpoznania ma na celu opóźnienie wystąpienia powikłań płucnych – rozstrzeni oskrzeli, zmniejszenie utraty funkcji płuc i upośledzenia słuchu, oraz optymalne leczenie zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Świadomość choroby jest ciągle zbyt niska i pierwotna dyskineza rzęsek często bywa nierozpoznawana lub mylona z innymi schorzeniami, np. z astmą oskrzelową. Przewlekły produktywny kaszel i nieżyt nosa – główne objawy choroby – pojawiają się już w wieku niemowlęcym. Dlatego też bardzo istotnym elementem procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest diagnostyka różnicowa. Obszar poszukiwań determinują wiek pacjenta, rodzaj dolegliwości (charakter kaszlu, czas wystąpienia dolegliwości, powtarzalność objawów), objawy towarzyszące, wywiad rodzinny. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 4,5-letniej dziewczynki z nawrotowymi infekcjami dolnych dróg oddechowych, przewlekłym kaszlem, obserwowanej w kierunku astmy oskrzelowej, u której leczenie przeciwastmatyczne okazało się nieskuteczne.

Słowa kluczowe: pierwotna dyskineza rzęsek (PCD), diagnostyka, przewlekły kaszel

Abstract

Primary ciliary dyskinesia is a rare genetic disease. Early diagnosis is aimed at delaying pulmonary complications, such as bronchiectasis, reducing lung dysfunction and hearing impairment, as well as providing optimal treatment of rhinitis and sinusitis. The awareness of the disease is still poor, and primary ciliary dyskinesia is often underdiagnosed or confused with other diseases, such as asthma. Chronic productive cough and rhinitis, which are the main symptoms, develop already in infancy. Therefore, differential diagnosis is a key element of the diagnostic and therapeutic process. The area of search depends on patient's age, the nature of symptoms (type of cough, time of symptom onset, repeatability of symptoms), concomitant symptoms and family history. We present a case report of a 4.5-year-old girl with recurrent lower respiratory tract infections and chronic cough, monitored for asthma and unsuccessfully treated with antiasthmatics.

Keywords: primary ciliary dyskinesia (PCD), diagnosis, chronic cough

WSTĘP

Przewlekły kaszel i nawrotowe infekcje układu oddechowego należą obecnie do najczęstszych przyczyn zgłaszania się pacjentów do pulmonologów i alergologów. Przyczynami tych dolegliwości mogą być zarówno czynniki infekcyjne oraz wady wrodzone układu oddechowego, jak i czynniki psychogenne (tab. 1)⁽¹⁾. Obok łagodnych, często ustępujących samoistnie jednostek chorobowych występują przewlekłe zaburzenia, nierzadko prowadzące do nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym, niewydolności oddechowej i poważnych powikłań. Dlatego też bardzo istotnym elementem procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest diagnostyka różnicowa. Obszar poszukiwań determinują wiek pacjenta, rodzaj dolegliwości (charakter kaszlu, czas wystąpienia dolegliwości, powtarzalność objawów), objawy towarzyszące, wywiad rodzinny.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek dziecka z nawrotowymi infekcjami dolnych dróg oddechowych, przewlekłym kaszlem, obserwowanego w kierunku astmy oskrzelowej, u którego leczenie przeciwastmatyczne okazało się nieskuteczne.

OPIS PRZYPADKU

Niespełna 4,5-letnia dziewczynka została skierowana do Kliniki Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w Rabce-Zdroju w celu poszerzenia diagnostyki pulmonologicznej.

Dziecko urodziło się siłami natury z ciążą I w 41. tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 3340 g, zostało ocenione w skali Apgar na 7/10/10 punktów odpowiednio w 1./3./5./10. minucie życia. W 2. dobie życia zaobserwowano u dziewczynki niechęć do jedzenia, kaszel. W badaniu przedmiotowym stwierdzono sapkę, obecność wydzieliny w jamach nosa, osłuchowo furczenia nad polami płucnymi. W obrazie radiologicznym płuc oraz badaniach laboratoryjnych nie odnotowano nieprawidłowości. Rozpoznano klinicznie zapalenie płuc, do leczenia włączono antybiotykoterapię szerokospektralną, żywienie pozajelitowe, fizykoterapię, uzyskując poprawę stanu ogólnego. Wykonano badania

Najczęstsze przyczyny przewlekłego kaszlu

- Nieswoisty kaszel poinfekcyjny
- Zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych
- Astma
- Przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli
- Rozstrzenie oskrzeli
- Mukowiscydoza
- Wady wrodzone układu oddechowego/krążenia
- Zespół dyskinezy rzęsek
- Dysplazja oskrzelowo-płucna
- Ciało obce w drogach oddechowych
- Refluks żołądkowo-przełykowy
- Śródmiąższowe choroby płuc
- Narażenie na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia
- Kaszel nawykowy

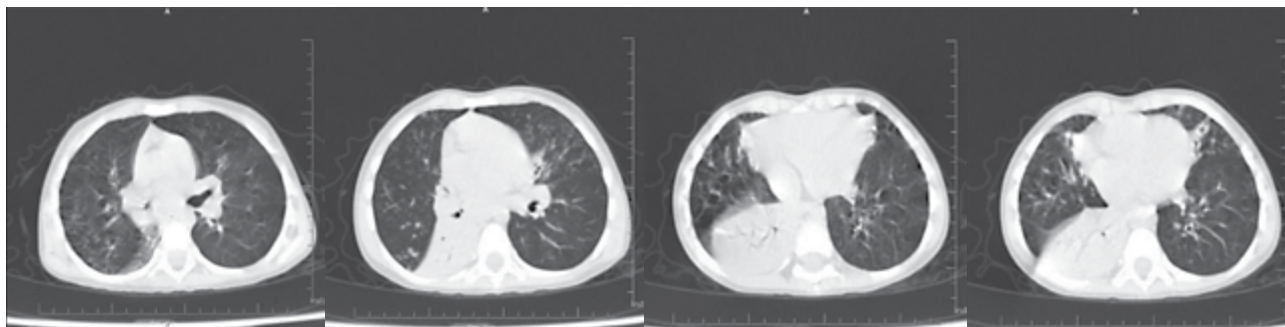
Tab. 1. Najczęstsze przyczyny przewlekłego kaszlu⁽¹⁾



Ryc. 1. Zdjęcie RTG klatki piersiowej

przesiewowe, w tym w kierunku mukowiscydozy. Ze względu na nieprawidłowy wynik badania przesiewowego słuchu zlecono kontrolę laryngologiczną.

Dziewczynka została ponownie hospitalizowana w 6. tygodniu życia z powodu zapalenia płuc. Dziecko objęto opieką pulmonologa, wykonano oznaczenie chlorków w pocie, uzyskując wynik prawidłowy. Kolejne hospitalizacje z powodu zapaleń płuc miały miejsce w 3. oraz 5. miesiącu życia – ostatnie przebiegało z obturacją dróg oddechowych. W celu dalszego leczenia i poszerzenia diagnostyki pacjentka została skierowana do ośrodka pulmonologicznego, gdzie wykluczono alergię (wziewną i pokarmową). Badanie laryngologiczne wykazało zalegającą wydzielinę u wejścia do krtani i w szparze głośni. W leczeniu zastosowano glikokortykosteroidy (GKS) systemowe, bronchodylatory, preparat klarytromycyny oraz kinezyterapię, uzyskując ustąpienie cech obturacji, zmian osłuchowych i poprawę stanu zdrowia. Rozpoznano astmę oskrzelową wczesnodziecięcą i do leczenia włączono przewlekłe leczenie wziewnymi GKS. W 20. miesiącu życia dziewczynka ponownie trafiła do szpitala z powodu zapalenia płuc. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię *i.v.*, systemowe i wziewne GKS oraz bronchodylatory. Stan pacjentki się poprawił, ale pomimo leczenia obserwowano nawroty obturacji i trudności w odstawieniu GKS systemowych. Po 10 dniach terapii dziewczynkę wypisano do domu z zaleceniami kontynuacji leczenia i konsultacji alergologicznej oraz pulmonologicznej. W 4. roku życia dziecko zostało ponownie hospitalizowane z powodu zapalenia płuc. W wykonanym badaniu radiologicznym (RTG) płuc (ryc. 1) stwierdzono konsolidację zmian mięszkowo-niedodmowych w przyśrodkowo-dolnych partiach płuca prawego (prawdopodobnie płat dolny). Ponadto w opisie uwzględniono rozsiane zagęszczenia mięszkowe w obu płucach, największe zmiany występowały w polach dolnych i przywnękowo. W obu jamach opłucnowych obecna była niewielka ilość płynu.



Ryc. 2. Badanie HRCT płuc. Niedodma całego płata dolnego prawego, z powietrznym drzewem oskrzelowym (obraz sugeruje zmiany przewlekłe). Poza tym w języczku oraz płacie środkowym, a także w podstawnej części płata dolnego lewego liczne centrozrazikowe zagęszczenia guzkowe, zlewające się ogniskowo w obszary niedodmy okołoskrzelowej, z zaznaczonym zmniejszeniem objętości tkanki płucnej; podobne, o mniejszym nasileniu, zmiany w dolnej części segmentu 2. prawego i w górnej części segmentu 3. prawego, z obecnością kilku nieco większych – o średnicy 5–6 mm – ognisk zagęszczenia. Oskrzelki do płata środkowego zawężone, oskrzela segmentowe płata dolnego prawego węższe, o nierównym przebiegu

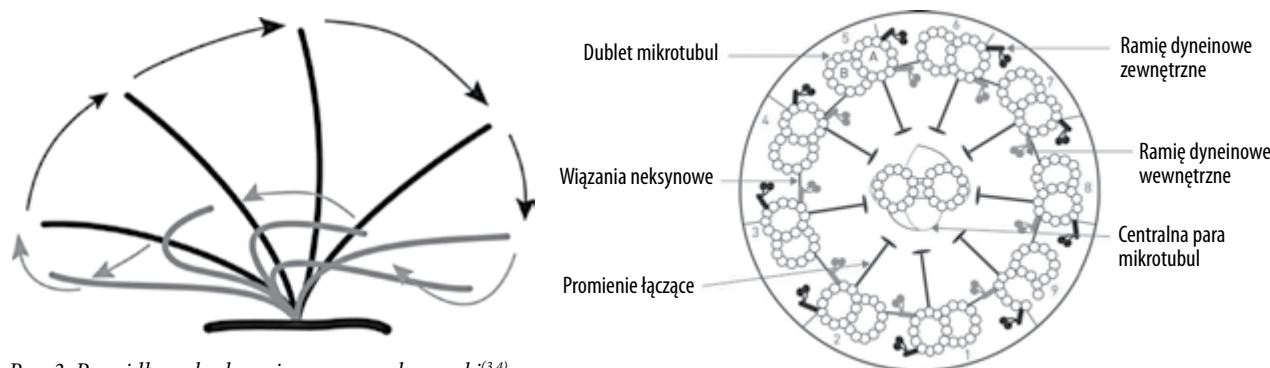
W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wskaźniki ostrego stanu zapalnego [białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP) 66 mg/l, leukocyty (*white blood cells*, WBC) 18,09 tys./ μ l]. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię (amoksylicyna z klawulanianem, klarytromycyna), bronchodylatory, GKS wziewne, mukolityki. Przejściowo obserwowano wzrost wskaźników stanu zapalnego – CRP 127 mg/l, WBC 24,33 tys./ μ l. Pod wpływem leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego i częściową redukcję zmian osłuchowych.

Dodatkowo rodzice zgłosili występowanie od urodzenia przewlekłego mokrego kaszlu z odkrztuszaniem wydzieliny, niedrożności nosa i przewlekłego nieżytu nosa.

Dziewczynka została przyjęta do Kliniki Pneumonologii IGiChP miesiąc po ostatniej hospitalizacji. Przy przyjęciu dziecko było w stanie ogólnym dość dobrym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono hiposteniczną budowę ciała, nieznacznie zaznaczone cechy duszności: *tachypnoe*, pracę dodatkowych mięśni oddechowych, wciąganie dołka nadmostkowego, niedrożność nosa, nieprawidłowy zgrzyz, osłuchowo liczne, rozlane rżżenia różnokalibrowe, liczne obustronne furczenia, prawostronnie podłopatkowo szmer oskrzelowy, palce pałeczkowate. Ponadto odnotowano opóźniony rozwój mowy – dziewczynka wypowiadała pojedyncze, niewyraźne słowa. W wykonanych badaniach laboratoryjnych uwagę zwracały podwyższone wskaźniki stanu zapalnego – CRP 23 mg/l, WBC 16,6 tys./l, odczyn Biernackiego (OB) 44 mm, alfa-1 antytrypsyna 2,438 g/l, składowa C3 dopełniacza 1,411 g/l. Diagnostykę poszerzono o wykonanie oznaczenia chlorków w pocie (w normie) i badanie tlenu azotu (*nasal nitric oxide*, nNO) z górnych dróg oddechowych (nieudane – brak współpracy). W badaniu ultrasonograficznym (USG) płuc stwierdzono rozległą niedodmę w zakresie płata dolnego prawego, ze zniesieniem powietrzności oskrzeli, a w zakresie podstawnych części płuc nierówną opłucną, z liniami Z, w okolicy płata środkowego i języczka drobne ogniska konsolidacji/niedodmy. Diagnostykę poszerzono o wykonanie

tomografii komputerowej o dużej rozdzielczości (*high-resolution computed tomography*, HRCT) (ryc. 2). W wykonanej bronchoskopii zobrazowano na ścianach tchawicy niewielką ilość treści ropnej, która w bardzo dużych ilościach wypełniała oskrzela obu płuc, z przewagą po stronie prawej. Pobrano materiał do badania rzęsek w mikroskopie świetlnym, stwierdzając obecność miernie licznych konglomeratów nabłonka urzęsionego, pokrytych rzęskami o prawidłowej długości, które w większości ocenionych fragmentów nie wykazywały ruchu – jedynie w pojedynczych miejscach uwidocznił ruch sztywny oraz oscylacje wokół osi długiej. W posiewie treści oskrzelowej wyhodowano *Haemophilus influenzae*, w ocenie cytologicznej stwierdzono 85% neutrofilów. Przeprowadzono konsultację laryngologiczną, rozpoznano wysiękowe zapalenie ucha, nie było możliwości oceny słuchu (brak współpracy). Po badaniu bronchoskopowym dziewczynka zagorączkowała, nasiliła się duszność, pacjentka wymagała przejściowo tlenoterapii biernej. Obserwowano wzrost wskaźników stanu zapalnego. Włączono antybiotykoterapię, leczenie mukolityczne, drenaż oskrzeli, uzyskując zdecydowaną poprawę stanu ogólnego, normalizację wskaźników stanu zapalnego oraz częściowe ustąpienie zmian osłuchowych. W kontrolnych badaniach USG płuc obserwowano systematycznie regresję zmian, zmniejszenie niedodmy z całego płata dolnego do segmentu 10. prawego. Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badań podstawowych i dodatkowych ustalono rozpoznanie pierwotnej dyskinezy rzęsek (*primary ciliary dyskinesia*, PCD).

Zlecono badanie genetyczne i ocenę rzęsek w mikroskopie elektronowym oraz metodą immunofluorescencji. W badaniu ultrastrukturalnym w mikroskopie elektronowym nie stwierdzono rzęsek ani mikrokosmków na komórkach nabłonka. W szczytowej warstwie komórek nabłonka nie znaleziono ciałek podstawnych. Uzyskany wynik wraz z obrazem klinicznym pacjentki potwierdza PCD. Pozostałe wyniki w chwili publikacji artykułu pozostają w opracowaniu.



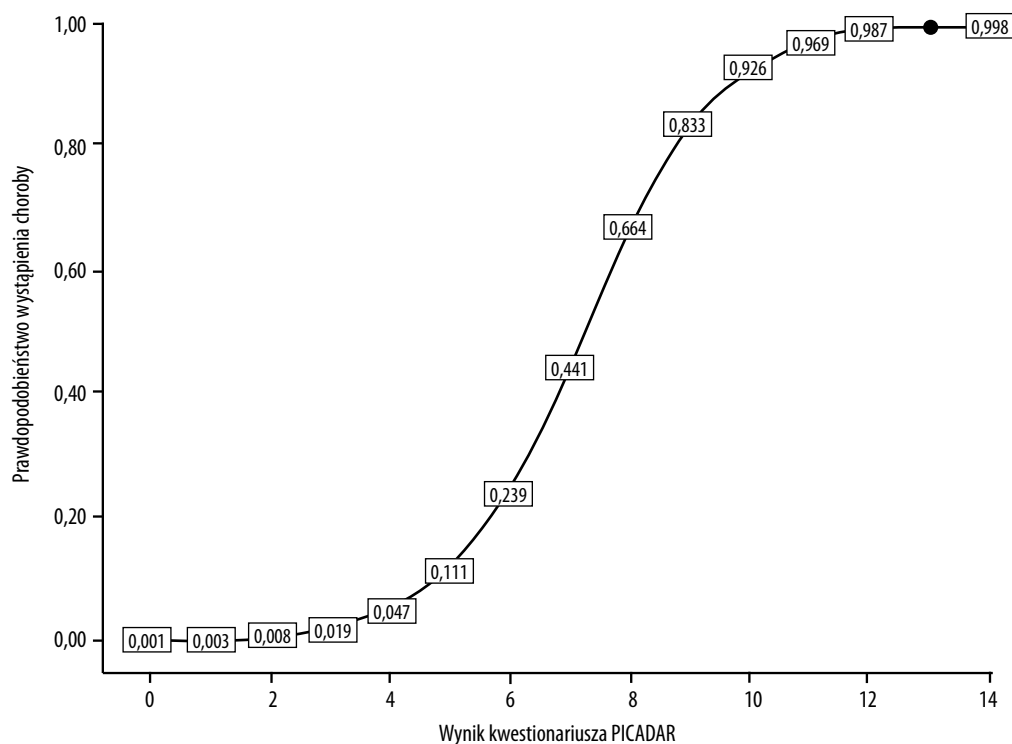
Ryc. 3. Prawidłowa budowa i wzorzec ruchu rzęski^(3,4)

OMÓWIENIE

Pierwotna dyskineza rzęsek należy do chorób rzadkich o podłożu genetycznym. Objawy chorobowe są wynikiem nieprawidłowej budowy/funkcji rzęsek pokrywających nabłonki urzęsione błon śluzowych zatok, oskrzeli, układu rozrodczego, ośrodkowego układu nerwowego. Choroba dziedziczona jest najczęściej w sposób autosomalny recesywny, z częstością występowania około 1:10 000–40 000 żywych urodzeń⁽²⁾. Obecnie zidentyfikowano prawie 40 genów odpowiedzialnych za defekty w budowie rzęsek i towarzyszące im dysfunkcje ruchu rzęsek. Prawidłowo rzęska zbudowana jest z 9 par mikrotubul (A+B) rozmieszczonych symetrycznie na obwodzie i 1 pary położonej centralnie. Do mikrotubul obwodowych przyłączone są ramiona dyneinowe: wewnętrzne i zewnętrzne, ze sobą

mikrotubule obwodowe są połączone wiązaniami neksynowymi, a z mikrotubulą centralną – tzw. promieniami łączącymi. Prawidłowa budowa determinuje prawidłowy wzorzec ruchu (ryc. 3).

Kartagener jako pierwszy zaobserwował występowanie triady objawów: przewlekłego zapalenia zatok, rozstrzeni oskrzeli i odwrócenia trzewi. U połowy chorych z PCD (45–55%) obecne jest odwrócenie trzewi (*situs inversus*, SI)⁽⁵⁾. Wielu pacjentów wymaga wielokrotnych wizyt lekarskich i hospitalizacji przed potwierdzeniem rozpoznania⁽⁶⁾. Różnorodny przebieg choroby cechuje się nawrotowymi i przewlekłymi infekcjami dolnych i górnych dróg oddechowych, co w konsekwencji prowadzi do rozstrzeni oskrzeli i upośledzenia czynności płuc. Nieprawidłowa funkcja i/lub budowa rzęsek powoduje nieefektywne oczyszczanie drzewa oskrzelowego z wydzieliny, co prowadzi do jej zalegania.



Ryc. 4. Prawdopodobieństwo wystąpienia PCD⁽⁹⁾

Czy pacjent ma codzienny, produktywny kaszel od wczesnego dzieciństwa?	NIE (nie można szacować prawdopodobieństwa PCD na podstawie skali PICADAR)	TAK
1. Pacjent urodzony przedwcześnie czy o czasie?	Przedwcześnie = 0 pkt	0 czasie = 2 pkt
2. Czy pacjent w wieku noworodkowym miał objawy ze strony układu oddechowego (np. tachypnoe, kaszel, zapalenie płuc)?	NIE = 0 pkt	TAK = 2 pkt
3. Czy pacjent wymagał przedłużonej lub dodatkowej hospitalizacji w okresie noworodkowym?	NIE = 0 pkt	TAK = 2 pkt
4. Zaburzenia lateralizacji (odwrócenie trzewi, heterotaksja) u pacjenta?	NIE = 0 pkt	TAK = 4 pkt
5. Wrodzona wada serca?	NIE = 0 pkt	TAK = 2 pkt
6. Przewlekły całoroczny nieżyt nosa?	NIE = 0 pkt	TAK = 1 pkt
7. Przewlekłe problemy uszne (np. przewlekłe wysiękowe zapalenie uszu, niedosłuch lub perforacja błony bębenkowej)?	NIE = 0 pkt	TAK = 1 pkt
	SUMA:	

Tab. 2. Kwestionariusz PICADAR⁽⁹⁾

Obraz kliniczny zależy od wieku dziecka. U noworodków, zazwyczaj urodzonych o czasie, w kilka godzin po urodzeniu obserwuje się zespół zaburzeń oddychania. Od pierwszych dni życia występują przewlekły kaszel i nieżyt nosa. Częściej niż w populacji ogólnej są rozpoznawane wrodzone wady serca⁽⁷⁾. W wyniku upośledzenia klirensu rzęskowego pojawiają się nawrotowe infekcje układu oddechowego. Na szczególną uwagę zasługują nawrotowe lub przewlekłe zapalenia uszu oraz nawrotowe zapalenia oskrzeli, które z czasem przeradzają się w przewlekłe zapalenie oskrzeli, a następnie w późniejszym wieku – rozstrzenie oskrzeli. Często lokalizacja zmian to płat środkowy, języczek lub płaty dolne. Charakterystyczny objaw stanowi przewlekły, produktywny kaszel, z odkrztuszaniem śluzowo-ropnej wydzieliny. U starszych dzieci do wymienionych objawów dołącza się przewlekły stan zapalny zatok obocznych nosa, powszechny jest także niedosłuch. Wśród dorosłych mężczyzn około 50% chorych cechuje niepłodność, co jest wynikiem braku ruchomości witki plemników; u części pacjentów stwierdzana jest aspermia. U kobiet w związku z nieprawidłowym ruchem rzęsek w jajowodach możliwe jest wystąpienie ciąży ektopowej⁽⁸⁾.

Diagnostyka PCD wymaga specjalistycznego wyposażenia aparaturowego i prowadzona jest w wybranych ośrodkach. Dlatego też opracowano 7-punktowy kwestionariusz prognostyczny PICADAR (PrImary CiliAry Dyskinesia Rule), który można wykorzystać ambulatoryjnie w przypadku pacjentów z przewlekłym mokrym kaszlem niepoddających się standardowemu leczeniu. Kwestionariusz ocenia prawdopodobieństwo występowania PCD u chorego (tab. 2, ryc. 4). Czulość i swoistość testu wynoszą odpowiednio 0,90 i 0,75 dla wyniku o wartości odjęcia 5 punktów⁽⁹⁾. Pacjenci z wynikiem PICADAR >10 pkt cechują się 90-procentowym prawdopodobieństwem pozytywnego testu w kierunku PCD. Wynik >5 pkt odnosi się do 11-procentowego prawdopodobieństwa wystąpienia PCD⁽⁶⁾. Kwestionariusz rozpoczyna się tzw. kryterium wejścia – pytaniem, które wymaga pozytywnej odpowiedzi: w przypadku jej braku nie kontynuuje się wypełniania dalszej części kwestionariusza (tab. 2).

W przypadku opisywanej pacjentki w kwestionariuszu PICADAR uzyskano 8 punktów, co odpowiada ponad 60-procentowemu prawdopodobieństwu wystąpienia PCD. Kolejnym badaniem wykorzystywanym w diagnostyce PCD jest pomiar stężenia tlenu azotu wydychanego przez nos (nNO). Badanie jest nieinwazyjne, czułe, szybkie, a wyniki są dostępne natychmiast. Z uwagi na konieczność współpracy ze strony pacjenta wykonuje się je u osób dorosłych i dzieci >5. roku życia. W przypadku pacjentów z PCD stwierdzane są wartości poniżej 250 ppb. Wartość 105 ppb/77 nl/min cechuje się 100-procentową czułością i 88-procentową swoistością⁽¹⁰⁾. Niskie stężenia NO mogą być także odnotowywane w mukowiscydozie, przewlekłym zapaleniu zatok czy w przypadku polipów nosa, a także w trakcie infekcji wirusowych przebiegających z nieżytem nosa. Dlatego też pomiar powinien być przeprowadzony po okresie rekonwalescencji (mniej więcej po 8 tygodniach od zakończenia infekcji)⁽¹¹⁾. Niestety nie jest to badanie powszechnie dostępne. W przypadku prezentowanej pacjentki nie udało się wykonać pomiaru nNO z uwagi na brak współpracy.

Istotny element diagnostyki u osób z PCD stanowi analiza wideomikroskopowego zapisu obrazu o wysokiej częstotliwości: 120–500 klatek na sekundę (*high-speed video microscopy analysis*, HSVA) z możliwością oceny ruchu w zwolnionym tempie (30–60 klatek na sekundę)⁽³⁾. Pobrane fragmenty błony śluzowej nosa w świeżym, nieutralnym materiale pochodzącym z biopsji spod małżowiny nosowej dolnej lub oskrzeli oglądane są w mikroskopie świetlnym, który umożliwia ocenę typu i częstotliwości ruchu rzęsek. HSVA cechuje się wysoką czułością (100%) i swoistością (96%) w diagnostyce PCD⁽¹²⁾. Prawidłowo rzęski poruszają się z częstotliwością 8–15 Hz, mniejsza częstotliwość stwierdzana jest w rzęskach pobranych z bardziej obwodowych dróg oddechowych. Prawidłowy wzorec ruchu cechuje się synchronicznością (ryc. 3). Jest opisywany jako sekwencja występujących po sobie manewrów: silnego uderzenia wyprostowanej rzęski, następnego zagięcia proksymalnej części i powrotu do pozycji wyjściowej⁽⁴⁾. Wśród typów

	Astma	PCD
Charakter kaszlu	Suchy	Wilgotny
Występowanie objawów	Okresowo/sezonowo	Całorocznie
Nieżyt nosa	Sezonowy – wodnisty, dobrze reagujący na leki antyhistaminowe i GKS donosowe Całoroczny – blokada nosa	Całoroczny, niereagujący na leki antyhistaminowe i GKS donosowe
Problemy laryngologiczne	Brak	Nawrotowe wysiękowe zapalenia uszu
Początek objawów	Osobniczo zależny	Noworodkowy
Zmiany osłuchowe	Obturacja, wydłużenie fazy wydechowej, świsty Między zaostrzeniami bez zmian osłuchowych	Rzężenia różnobańkowe, furczenia Okresowo świsty
Leczenie	GKS wziewne	Mukolityczno-drenażowe

Tab. 3. Różnice i podobieństwa pierwotnej dyskinezy rzęsek i astmy oskrzelowej

zaburzeń wyróżnia się brak ruchu, ruch zwolniony, sztywny, rotacyjny, o zmniejszonej amplitudzie, ruch hiperkinetyczny lub o zaburzonej koordynacji. HSVA jest wykonywana w wysokospecjalistycznych ośrodkach, jak dotąd nie posiada standaryzacji i wyniki różnią się pomiędzy ośrodkami. W przedstawionym przypadku stwierdzono obecność mierne licznych konglomeratów nabłonka urzęsionego, pokrytych rzęskami o prawidłowej długości, które w większości ocenionych fragmentów nie wykazywały ruchu, a w pojedynczych miejscach ruch był nieprawidłowy (ruch sztywny, oscylacje wokół osi długiej).

Prawidłowa ultrastruktura rzęsek może zostać oceniona za pomocą mikroskopu elektronowego (*transmission electron microscopy*, TEM). Stwierdzenie typowych dla PCD zmian, tj. braku zewnętrznych ramion dyneinowych, jednocześnie braku wewnętrznych i zewnętrznych ramion dyneinowych lub braku wewnętrznych ramion dyneinowych z towarzyszącą zaburzoną budową mikrotubul, upoważnia do rozpoznania PCD bez konieczności wykonywania dalszej diagnostyki⁽⁶⁾. U 20% pacjentów z objawami typowymi dla PCD nie udaje się uwidocznić zaburzeń w ultrastrukturze rzęsek⁽⁸⁾. Wskazane jest wykonywanie biopsji u pacjentów w stanie zdrowia, tzn. przynajmniej 2 tygodnie po zaostrzeniu, w celu wykluczenia przyczyn wtórnych⁽¹¹⁾. W przypadku wątpliwości wynikających z narażenia pacjenta na czynniki środowiskowe, infekcyjne bądź z przyczyn technicznych możliwa jest hodowla nabłonka *in vitro*. Hodowla nabłonka zmniejsza liczbę fałszywie dodatnich rozpoznań. Ułatwia ocenę rzadszych przypadków, takich jak na przykład agenezja rzęsek, pozwala również ograniczyć konieczność ponownych biopsji⁽¹³⁾.

Mniej dostępnym i rozpowszechnionym badaniem jest immunofluorescencja, która polega na uwidocznieniu poszczególnych składników budulcowych rzęski przy użyciu barwników fluorescencyjnych. Dostępnych jest wiele przeciwciał przeciwko białkom rzęskowym, w tym skierowanych przeciwko ramionom dyneinowym zewnętrznym i wewnętrznym, promieniom łączącym i wiązaniami neksynowym. Dzięki immunofluorescencji można wykryć prawie wszystkie nieprawidłowości ultrastrukturalne widoczne w mikroskopie elektronowym oraz przypadki, w których

obraz jest pozornie normalny lub nieznacznie nieprawidłowy. Czulość i specyficzność immunofluorescencji nie są znane. Wyniki zależą od jakości i kombinacji użytych przeciwciał. Możliwe są wyniki fałszywie ujemne, jeśli w rzęście obecne jest nieprawidłowe białko⁽³⁾.

Kolejny krok diagnostyczny stanowi analiza genetyczna. Dotychczas odkryto 39 genów warunkujących chorobę⁽⁵⁾. Dla rozpoznania wymagane jest stwierdzenie kombinacji 2 mutacji. Niestety tylko u około 65% (50–75%) pacjentów udaje się wykryć znane mutacje. Wciąż trwa identyfikacja nowych⁽³⁾.

W diagnostyce różnicowej przy podejrzeniu PCD należy brać pod uwagę wszystkie jednostki chorobowe charakteryzujące się przewlekłym produktywnym kaszlem (tab. 1), przewlekłym nieżytem nosa, prowadzące do rozstrzeni oskrzeli. Należy podkreślić, że pacjenci z PCD często leczeni są początkowo jak chorzy na astmę oskrzelową. Zmiany obturacyjne w badaniach czynnościowych można obserwować u chorych zarówno z astmą, jak i z PCD. Reakcja na leki bronchodylatacyjne nie jest swoista tylko dla astmy oskrzelowej i nie wyklucza PCD⁽¹¹⁾. Podobieństwa i różnice objawów PCD i astmy przedstawiono w tab. 3.

Leczenie

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych rekomendacje dotyczące zasad leczenia PCD opierają się na wytycznych leczenia przewlekłych chorób płuc, przede wszystkim mukowiscydozy (*cystic fibrosis*, CF)⁽¹⁴⁾. Objawy obserwowane u chorych z PCD i CF są podobne, jednak mechanizmy ich powstawania się różnią: PCD – zaleganie prawidłowej wydzieliny, CF – zaleganie zbyt gęstej wydzieliny.

Cele leczenia obejmują zapobieganie rozwojowi rozstrzeni oskrzeli i utrzymanie dobrej funkcji płuc. Jednym z najważniejszych działań pozostaje ewakuacja wydzieliny poprzez odpowiednią, dobraną do wieku fizykoterapię, gimnastykę oddechową i ćwiczenia fizyczne.

Opisano skuteczność stosowania leków mukoaktywnych: rekombinowanej ludzkiej DNAzy alfa oraz roztworów soli hipertonicznej. Nie udowodniono korzyści

z leczenia N-acetylocysteiną i przewlekłego stosowania bronchodylatorów⁽¹⁴⁾.

Agresywna antybiotykoterapia zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych powinna być ukierunkowana na patogeny najczęściej występujące w PCD: *H. influenzae*, *S. aureus* i *S. pneumoniae*. Z uwagi na zaleganie w układzie oddechowym dużej ilości wydzieliny pod uwagę należy także brać *P. aeruginosa*.

Konieczne jest objęcie opieką i leczeniem otolaryngologicznym chorych z zaburzeniami drożności ujęć zatok, przewlekłym zapaleniem zatok obocznych nosa i niedosłuchem. U wszystkich chorych bardzo istotną rolę odgrywają unikanie aktywnego i biernego palenia tytoniu, eliminowanie narażenia na zanieczyszczenia środowiska i minimalizowanie ekspozycji na patogeny. Ważne są także szczepienia ochronne⁽¹⁴⁾.

WNIOSKI

Rozpoznanie PCD bywa opóźnione w czasie lub w ogóle pomijane w diagnostyce przewlekłych i nawracających zmian zapalnych układu oddechowego⁽¹⁵⁾. W Europie mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 5,3 roku. W przypadku osób z odwróceniem trzewi wiek jest niższy i wynosi 3,5 roku *versus* 5,8 roku⁽⁶⁾. Wcześniejsze postawienie diagnozy ma na celu opóźnienie wystąpienia powikłań płucnych – rozstrzeni oskrzeli, zmniejszenie utraty funkcji płuc i słuchu oraz optymalne leczenie zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Pacjenci wymagają opieki wielospecjalistycznej, konieczna jest współpraca pulmonologa, otolaryngologa i fizjoterapeuty. Rekomenduje się regularną ocenę funkcji układu oddechowego, wykonywanie badań bakteriologicznych płwociny, badań obrazowych płuc i audiogramu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Lange J: Diagnostyka chorób układu oddechowego. Objawy. In: Kulus M, Krenke K (eds.): Pulmonologia dziecięca. PZWL, Warszawa 2018: 31–39.
2. Damseh N, Quercia N, Rumman N et al.: Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017; 10: 67–74.
3. Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al.: European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601090.
4. Raidt J, Wallmeier J, Hjej R et al.: Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2014; 44: 1579–1588.
5. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D et al.: Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: e24–e39.
6. Mirra V, Werner C, Santamaria F: Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr* 2017; 5: 135.
7. Mazurek H: Rozstrzenie oskrzeli. In: Mazurek H (ed.): Zakażenia układu oddechowego u dzieci. Medical Tribune Polska, Warszawa 2014: 239–261.
8. Grzela K: Zespół dyskinetycznych rzęsek. In: Kulus M, Krenke K (eds.): Pulmonologia dziecięca. PZWL, Warszawa 2018: 328–332.
9. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE et al.: PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 47: 1103–1112.
10. Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher A et al.: Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2004; 126: 1054–1059.
11. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al.: Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium: Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 115–132.
12. Rubbo B, Shoemark A, Jackson CL et al.: National PCD Service, UK: Accuracy of high-speed video analysis to diagnose primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2019; 155: 1008–1017.
13. Hirst RA, Rutman A, Williams G et al.: Ciliated air-liquid cultures as an aid to diagnostic testing of primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2010; 138: 1441–1447.
14. Snijders D, Calgaro S, Pifferi M et al.: Primary ciliary dyskinesia. In: Eber E, Midulla F (eds.): ERS Handbook. Pediatric Respiratory Medicine. European Respiratory Society, 2013: 551–558.
15. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B et al.: Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur Respir J* 2016; 48: 1096–1107.