

# Pierwotna dyskineza rzęsek z perspektywy otolaryngologa dziecięcego

Karolina Raczkowska-Łabuda, Elżbieta Niemczyk, \*Lidia Zawadzka-Głós

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Lidia Zawadzka-Głós

## PRIMARY CILIARY DYSKINESIA FROM THE PAEDIATRIC LARYNGOLOGIST'S APPROACH

### Summary

Primary ciliary dyskinesia (PCD), and in particular the Kartagener's Syndrome, is rare disease of genetic origin, the most common autosomal recessive type of inheritance. Highly diversified manifestation of the disease depends in particular on the age of the patient. Symptoms are mostly related to the respiratory tract (nasal cavity, paranasal sinuses, Eustachian tube, middle ear, throat, trachea, bronchi and bronchioles), that results from impaired ciliary clearance mechanism. Kartagener's Syndrome triad (chronic sinusitis, bronchiectasis and *situs inversus totalis*) origin of the cilia's construction disorder. It was found that the mobility of these organelles determines the rotation of viscera during fetal development. Location of organs among children with defective cilia structure is random. *Dextrocardia* and *situs inversus totalis* occur among 50 percent of patients (probability of occurrence is equal to 0.5). Rapid diagnosis and appropriate management of the patient requires the cooperation of many specialists: pediatricians, allergists, pulmonologists, ENT or physiotherapists. No universal treatment algorithm for the PCD affected patients was developed yet. Many dissonant information regarding the PCD occur in the literature including not only the incidence but also recommended therapy. The treatment of chronic otitis with effusion is highly controversial. The article is based on a history of the disease of the 4.5-year-old boy with a Kartagener's Syndrome. Case report includes the period up to the diagnosis, leading specialists and the OME treatment attitude in the Department of Pediatric Otolaryngology, Medical University of Warsaw.

Key words: primary ciliary dyskinesia, PCD, Kartagener's syndrome, situs inversus, otitis media with effusion

### WSTĘP

Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD) to rzadki, uwarunkowany genetycznie zespół występujący z częstością 1:4000-1:40000 (1, 2). W praktyce lekarza występuje zdecydowanie rzadziej niż mukowiscydoza, co w pewnym stopniu tłumaczy późne rozpoznanie choroby. Oszacowano, że młody pacjent odwiedzi specjalistę około 50 razy, zanim zostanie postawiona prawidłowa diagnoza (3, 4). Szybkie rozpoznanie zespołu ma istotne znaczenie dla rokowania. Wcześniej podjęte właściwe leczenie z równoległym prowadzeniem fizjoterapii może znacząco zmniejszyć spadek rezerw układu oddechowego i powstrzymać rozwój rozstrzeni oskrzeli (5). Objęcie opieką laryngologiczną dzieci z upośledzonym w wyniku choroby słuchem bezpośrednio przekłada się na rozwój mowy i prawidłową adaptację psychospołeczną.

Łatwiej postawić poprawną diagnozę u tych pacjentów, którzy prezentują dekstrokardię i całkowite odwrócenie trzewi. W takim przypadku, w populacji dziecięcej, średni wiek rozpoznania choroby to 4,4 roku (5, 6). U około 25% pacjentów z *situs inversus totalis* lub heterotaksją występują również zaburzenia ruchu rzęsek (7). Stąd większość dostępnych w polskiej literaturze doniesień o zespole Kartagenera dotyczy dzieci.

### OPIS PRZYPADKU

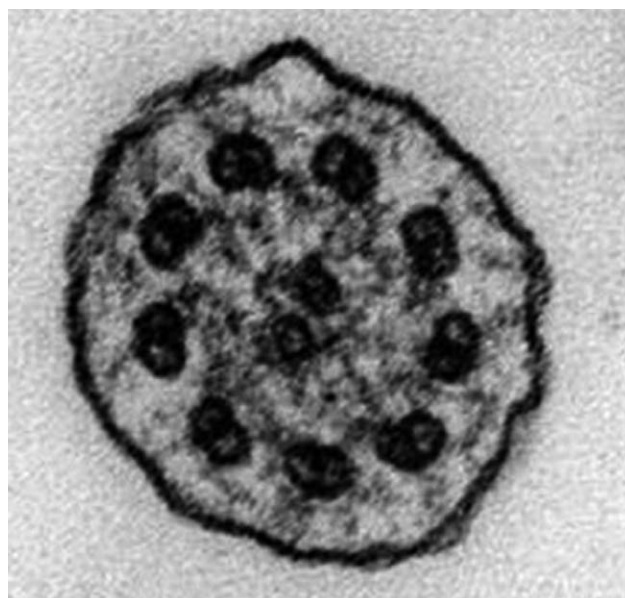
4,5-letni chłopiec, znajdujący się pod stałą opieką Poradni Pulmonologicznej i Laryngologicznej zgłosił się do Kliniki Otolaryngologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu chrapania, kilkusekundowych bezdechów i pogorszenia słuchu. W wywiadzie zgłoszono występowanie mokrego kaszlu od pierwszych godzin po narodzeniu, co było powodem wykonania zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej już w trzeciej dobie życia (ryc. 1).

W badaniu stwierdzono całkowite odwrócenie trzew nad- i podprzeponowe. Diagnostykę postnatalną uzupełniono o ultrasonografię jamy brzusznej, echokardiografię serca i elektrokardiogram metodą „lustrzanego odbicia” z ostatecznym wnioskiem: prawidłowa anatomia serca dziecka z całkowitym odwróceniem trzew. Wypisano do domu bez szczególnych zaleceń (ryc. 2).

Po niecałych 4 miesiącach chłopiec był hospitalizowany na Oddziale Patologii Noworodka i Niemowlęcia ze względu na trwającą od 6 tygodni infekcję dróg oddechowych niepoddającą się leczeniu. Rozpoznano lewostronne zapalenie płuc, obturacyjne zapalenie oskrzeli oraz ostre zapalenie nosa i gardła. Po skutecznej dożylniej terapii cefuroksymem wypisano do domu ze skierowaniem do Poradni Alergologicznej. Efektem tej interwencji była ocena pobranych rzęsek w mikroskopie elektronowym (ryc. 3).



Ryc. 1. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej pacjenta z dextrocardią i całkowitym odwróceniem trzewi.



Ryc. 3. Przekrój poprzeczny przez rzęskę – brak obu ramion dyneinowych.



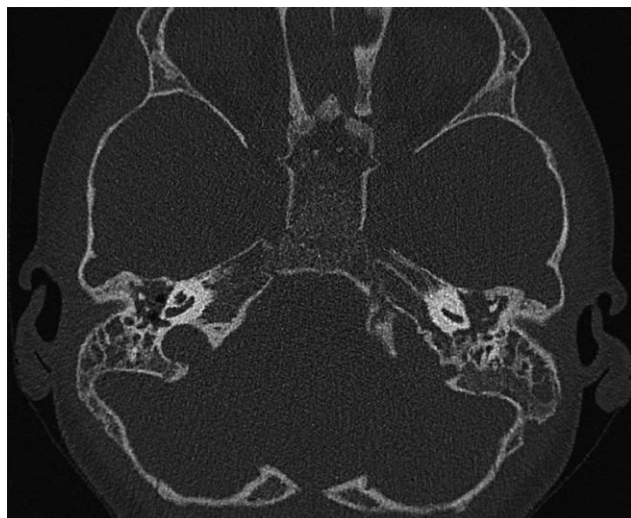
Ryc. 2. Zapis Elektrokardiogramu metodą „lustrzanego odbicia” pacjenta z zespołem Kartagenera; zapis prawidłowy.

Materiał do badania uzyskano spod małżowiny nosowej dolnej. Wykazano brak obu ramion dyneinowych we wszystkich rzęskach. Obraz kliniczny sugerował zespół Kartagenera – diagnozę postawiono w 7. miesiącu życia dziecka. Zaproponowano stałą opiekę Poradni Pulmonologicznej, rehabilitację oddechową i szczepienie przeciw pneumokokom. W 3. roku życia pacjenta skierowano do Poradni Laryngologicznej ze względu na występowanie przewlekłego wodnistego wycieku z nosa, upośledzonej drożności nosa, chrapania i niedosłuchu. Konsultujący laryngolog zaproponował steryd donosowy, płukanie nosa roztworem soli fizjologicznej oraz diagnostykę w kierunku przerostu migdałka gardłowego. Pomimo leczenia zachowawczego parametry słuchu u chłopca nie uległy poprawie. W tympanometrii niezmiennie uzyskiwano krzywą typu B, a w audiometrii tonalnej wykazano niedosłuch przewodzeniowy na poziomie około 50 dB ze znaczną (30 dB) rezerwą ślimakową. Zdjęcie rentge-

nowskie nosogardła uwidoczniło powiększony migdałek gardłowy zawężający drogi oddechowe, a badanie ORL przerost migdałków podniebiennych. Na podstawie powyższych wyników badania chłopca zakwalifikowano do zabiegu adenotonsillectomii i obustronnego drenażu wentylacyjnego. Z relacji rodziców i samego zainteresowanego wynika, że zabieg przyniósł zdecydowaną poprawę jakości życia. Częstość infekcji uległa obniżeniu, a słuch wyraźnie się poprawił. Należy jednak zaznaczyć, że okresowo obserwowano wycieki treści śluzowo-ropnej z uszu. W trybie konsultacji poradnianej pobrano wymaz z ucha prawego, uzyskując wzrost *Haemophilus influenzae*, wrażliwy na ampicylinę, amoksycylinę, cefuroksym, biseptol – z sukcesem leczono zachowawczo. W chwili, w której chłopiec stracił dren wentylacyjny ucha lewego, ponownie zaczęły się problemy ze słuchem. Błona bębenkowa ucha lewego w pełni się zabiłżyła, nie pozostawiając perforacji. Wykonano tomografię komputerową

kości skroniowych, w której opisano bezpowietrzny wyrostek sutkowaty ucha lewego i częściowo bezpowietrzny ucha prawego (ryc. 4).

Ponadto stwierdzono obecność mas tkankowych otaczających kosteczki słuchowe w jamie bębnekowej. Na granicy badania uwidoczniono całkowicie bezpowietrzne sitowie, znaczne pogrubienie błony śluzowej w obu zatokach szczękowych oraz agenezję zatoki klinowej.



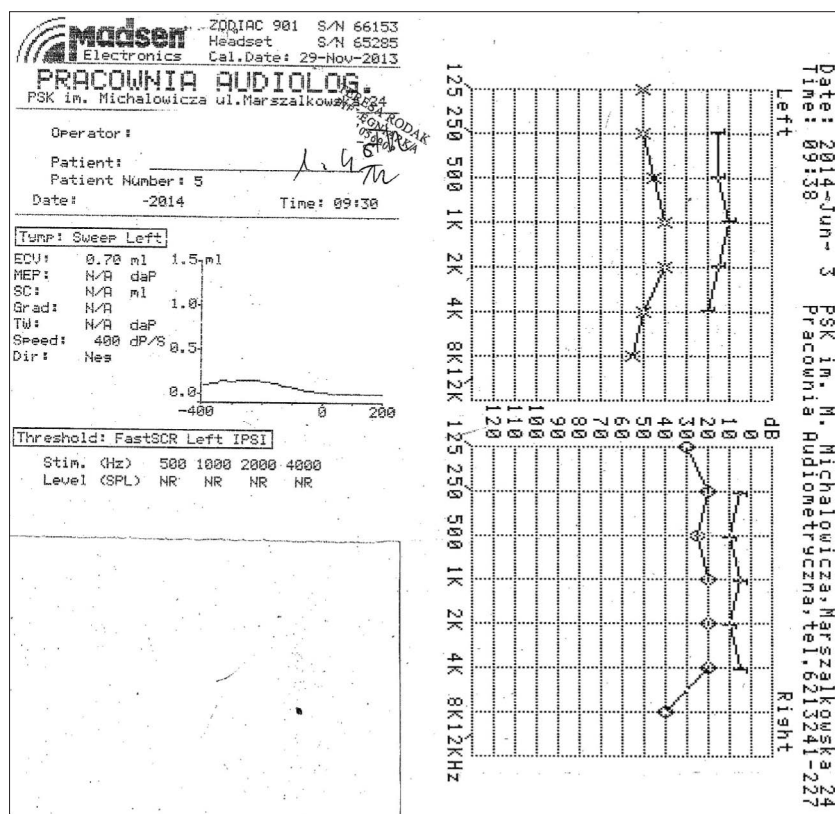
Ryc. 4. Tomografia Komputerowa kości skroniowych – całkowicie bezpowietrzny wyrostek po stronie lewej i częściowo bezpowietrzny po stronie prawej. Jamy bębnekowe wypełnione masami tkankowymi.

W tympanometrii ucha lewego uzyskiwano krzywą typu B, w audiometrii tonalnej, podobnie jak poprzednio, niedosłuch przewodzeniowy na poziomie około 50 dB z rezerwą ślimakową rzędu 30 dB (ryc. 5).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono znaczny przerost migdałków podniebiennych i mierny migdałka gardłowego. Pacjenta zakwalifikowano do readenotonsillotomii i lewostronnego drenażu wentylacyjnego. Chłopiec pozostaje pod opieką Poradni Laryngologicznej (kontrole co 3 miesiące), Alergologicznej i Pulmonologicznej. Stałym elementem dnia jest rehabilitacja oddechowa i toaleta jam nosa.

#### OMÓWIENIE

Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD) to rzadki zespół najczęściej o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia (1, 2). W literaturze podaje się różną częstość występowania tego schorzenia – od 1:4 000-1:40 000 do 1:15 000-1:60 000, niemniej większość autorów zgadza się, że prawdopodobieństwo wystąpienia choroby najbliższe rzeczywistości to 1:10 000 (1, 2). Obraz kliniczny choroby zależy od wieku pacjenta. Wady serca czy odwrócenie trzewi są wcześniej, często już w życiu płodowym, rozpoznawane przez lekarzy. Nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych stanowią problem wczesnego dzieciństwa. Natomiast niepłodność można potwierdzić dopiero po osiągnięciu dojrzałości płciowej. Prezentacją PCD u noworodków jest przewlekły nieżyt nosa, występujący już od pierwszych dni życia, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc czy wady wrodzone



Ryc. 5. Zapis audiometrii tonalnej (ucho prawe, obecny drenik wentylacyjny) i tympanometrii chłopca z PCD.

jak wodogłowie, *situs inversus* oraz wady serca. Niewydolność aparatu rzęskowego u dzieci przedszkolnych i szkolnych objawia się pod postacią przewlekłego, produktywnego, „mokrego” kaszlu, nietypowej astmy nieodpowiadającej na leczenie, idiopatycznego rozstrzenia oskrzeli, przewlekłego zapalenia zatok czy wysiękowego zapalenia ucha środkowego prowadzącego do niedosłuchu przewodzeniowego. U dorosłych, poza objawami obecnymi u dzieci, obserwuje się polipy nosa, *halitosis*, palce „paleczkowate”, niepłodność męską (50%) czy nawracające ciężce ekotopowe u kobiet (9).

Wariantem PCD występującym u około 50% chorych (10) jest zespół Kartagenera, definiowany przez triadę objawów: przewlekłe zapalenie zatok, *situs inversus* i rozstrzenie oskrzeli. Należy podkreślić, że rozstrzenie oskrzeli jest niezmiernie rzadko (jeśli wcale) opisywane u dzieci poniżej 4. roku życia (11). U najmłodszych przewlekłe zapalenie oskrzeli, nawracające zapalenia płuc, a nawet obturacyjna choroba płuc dopełniają wspomnianą triadę. W populacji pediatrycznej najczęściej występującymi patogenami są: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. U dorosłych dominują *Pseudomonas aeruginosa* i *Non-tuberculous mycobacterium* (NTM) (5, 6).

Manifestacja kliniczna choroby bezpośrednio wynika z nieprawidłowego ruchu rzęsek – organelli komórkowych występujących na powierzchni nabłonków urzęsionych górnych i dolnych dróg oddechowych oraz układu rozrodczego, męskiego i żeńskiego. Rolą rzęsek jest przemieszczanie śluzu i płynów ustrojowych, co zapewnia prawidłowy przebieg procesów rozrodczych i zabezpiecza drogi oddechowe przed drobnoustrojami i zanieczyszczeniami. Mechanizm klirensu śluzowo-rzęskowego polega na przesuwaniu lepkiej wydzieliny wraz z przyklejonymi patogenami w stronę gardła, gdzie zostaje ona odkrztuszona lub połknięta. Rytmiczny, zsynchronizowany ruch rzęsek o częstotliwości 7-27 Hz (12) przypomina falowanie i składa się z dwóch faz: uderzeniowej i powrotnej, gwarantując efektywne oczyszczanie dróg oddechowych. Zaburzenia w budowie rzęsek przekładają się na zmianę charakteru ruchu na rotacyjny, wibracyjny, korkociągowy, zgarniający, a ostatecznie na całkowite ich unieruchomienie. Patologiczny ruch rzęsek powoduje akumulację śluzu, utrudnia oddychanie oraz stanowi dogodny środowisko do rozwoju bakterii wywołujących zakażenia dróg oddechowych. Najczęstszą wadą struktury *cilium* jest brak zewnętrznych (odpowiadających za częstość uderzeń) lub równocześnie zewnętrznych i wewnętrznych ramion dyneinowych (13, 14).

Laryngolodzy poświęcają najwięcej uwagi kwestii przewlekłego (lub nawracającego) wysiękowego zapalenia ucha środkowego u dzieci z upośledzoną ruchomością rzęsek. Szacuje się, że problem ten dotyczy ponad 85% małych pacjentów (3, 11, 15). W literaturze można spotkać sugestie traktowania nieobecności OME jako kryterium wykluczającego rozpoznanie PCD w populacji pediatrycznej. Kumulacja śluzu w trąbce Eustachiusza prowadzi do przewodzeniowego upośledzenia słuchu, które wykazuje dużą zmienność w przebiegu choroby.

Okolo 13. roku życia w większości przypadków dochodzi do zdecydowanego zmniejszenia nasilenia objawów usznych (16).

Istnieje dużo kontrowersji związanych z zabiegiem zakładania dreników wentylacyjnych u dzieci z PCD. Większość doniesień wskazuje na przewagę leczenia zachowawczego, celowanej antybiotykoterapii czy protezowania słuchu względem interwencji chirurgicznej z powodu przedłużonego i nasilonego wycieku z uszu (11, 17, 18). Niemniej stanowisko Kliniki Otolaryngologii Dziecięcej WUM w tej kwestii pokrywa się z obserwacjami Campbella i wsp. (19), El-Sayed i wsp. (20) oraz Woltera i wsp. (21): po zabiegu następuje zdecydowana poprawa słyszenia, a nasilenie i czas trwania wycieku ropnego z ucha jest porównywalny z przypadkami niezwiązanymi z PCD.

Objawy ze strony nosa to upośledzenie jego drożności i przewlekły katar występujący od urodzenia. Polipy jam nosa stanowią rzadkość u dzieci, częstość ich występowania odpowiada grupie pacjentów z mukowiscydozą. Przewlekłe zapalenie zatok rzadko wymaga interwencji chirurgicznej. Wskazana jest celowana, przedłużona antybiotykoterapia, stosowanie mukolityków i płukanie jam nosa roztworem soli fizjologicznej. Stosowanie preparatów antyhistaminowych czy sterydów donosowych pomaga leczyć dodatkowe alergiczne nieżyty nosa (u opisanego wyżej pacjenta rozpoznano dodatkowo uczulenie na roztocza).

Młodzi pacjenci z PCD zdecydowanie częściej prezentują zaburzenia snu czy obturacyjny bezdech senny (10). Przy obecnym przeroście migdałków podniebiennych jest to wskazaniem do tonsillotomii. Nie ma żadnych doniesień o przewadze którejkolwiek z metod operacyjnych (tonsillektomii względem tonsillotomii) u dzieci z PCD. Należy zebrać i usystematyzować doświadczenia z leczenia dzieci z pierwotną dyskinezą rzęsek z różnych ośrodków badawczych. Istnieje potrzeba wypracowania standardów postępowania o wysokim poziomie zaufania (prawdopodobieństwa), zgodnie z EBM. Niezbędna jest interdyscyplinarna opieka nad pacjentami z PCD. Pełna współpraca pulmonologa, alergologa i laryngologa zapewni optymalne prowadzenie chorych i przyspieszy właściwą diagnozę.

#### Piśmiennictwo

1. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP et al.: Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010; 36: 1248-1258.
2. Lucas JS, Walker WT, Kuehni CE et al.: Primary ciliary dyskinesia. Courdier J-F, ed. *Orphan lung diseases*. *Eur Resp Monogr* 2011: 201-217.
3. Sommer JU, Schafer K, Omran H et al.: ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic comorbidities. *Eur Arch Otorhinolaryng* 2011; 268: 383-388.
4. Bajpai P, Singhai A, Bajpai I et al.: Kartagener's syndrome: a case report. *Int J Health Sci Res* 2013; 3(12): 168-171.
5. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A et al.: Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 459-467.
6. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE et al.: Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 1264-1276.

7. Zhu L, Belmont JW, Ware SM: Genetics of human heterotaxis. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 17-25. 8. Bush A, Chodhari R, Collins N et al.: Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* Dec 2007; 92(12): 1136-1140. 9. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM et al.: Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* Apr 2014; 25. 10. O'Callaghan C, Chilvers M, Hogg C et al.: Diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2007; 62: 656-657. 11. Coren ME, Meeks M, Morrison I et al.: Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr* 2002; 91:667-669. 12. Van der Baan B: Ciliary function. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg* 2000; 54: 293-298. 13. Afzelius BA: A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317-319. 14. Dębska M, Peradzyńska J, Chmielik M, Kulus M: Examination of the ultrastructure of the respiratory epithelium cilia in children with recurrent infection of the respiratory tract. *New Med* 2008; 3: 64-66. 15. Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR et al.: Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:307-314. 16. Majithia A, Fong J, Hariri M et al.: Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia – a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1061-1064. 17. Bush A, Cole P, Hariri M et al.: Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982-988. 18. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A et al.: Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22: 302-306. 19. 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: 1630-1638. 20. el-Sayed Y, al-Sarhani A, al-Essa AR: Otological manifestations of primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22: 266-270. 21. Wolter NE, Dell SD, James AL et al.: Middle ear ventilation in children with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1565-1568.

nadesłano: 14.07.2014

zaakceptowano do druku: 26.08.2014

Adres do korespondencji:

\*Lidia Zawadzka-Głós

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej WUM

ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa

tel.: +48 (22) 628-05-84

e-mail: laryngologia@litewska.edu.pl