

Primary ciliary dyskinesia — importance of early diagnosis

Kapellerova A, Mraz P, Kapeller K, Polonyi J, Hornacek D, Klacansky I

Primárna dyskinéza riasiniek — význam včasnej diagnózy

Background: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is an inherited disease characterized by specific ultrastructural defects of cilia and sperms. The impairment of mucociliary clearance (MCC) results in chronic respiratory infections and subsequently in bronchiectasis.

Main purpose: The evaluate rational decisions in early diagnosis of PCD.

Methods: Samples of nasal mucosa or tissue of tonsilla pharyngea after adenotomy were studied by transmission electron microscopy (TEM) in 47 patients aged 1—15 years, suffering from recurrent or chronic respiratory infections.

Results: Congenital ultrastructural ciliary defects specific for PCD — the lack of dynein arms, radial spokes defects and microtubular transposition — were observed in 13 patients. TEM investigation is an expansive, time consuming method not available in routine practice. Therefore we have evaluated a diagnostic procedure which uses available examination methods focused on the diagnoses of PCD. TEM of respiratory cilia is indicated in patients with situs viscerum solitus if chronic respiratory disease develops and after more frequent causes — asthma, cystic fibrosis, congenital anomalies of respiratory system and immunodeficiency had been excluded.

Conclusions: The correct and early diagnosis is important for effective therapy in order to improve MCC. This approach can prevent the development of bronchiectasis during childhood.

Pozadie problému: Primárna dyskinéza riasiniek (PCD) je geneticky podmienené ochorenie, pri ktorom v dôsledku vrodeného defektu ultraštruktúry riasiniek je porušená ich motilita s nepriaznivými dôsledkami na mukociliárny transport a postupným vývojom bronchiektázií.

Ciel: Vypracovať diagnostický postup, ktorý prispeje k včasnej diagnostike ochorenia.

Metódy: Vyšetrenie ultraštruktúry riasiniek transmisnou elektrónovou mikroskopiou (TEM) sme urobili u 47 pacientov vo veku 1—15 rokov hospitalizovaných pre recidivujúce alebo chronické respiračné infekcie. Materiál na vyšetrenie sme odoberali z oblasti dolnej mušle nosovej sliznice a u pacientov s indikovanou adenotómiou sme použili tkanivo tonsilla pharyngea.

Výsledky: Vrodené zmeny ultraštruktúry riasiniek, chýbanie dyneimových ramienok, defekty radiálnych spojok a transpozície mikrotubulov — typické pre PCD sme zistili u 13 pacientov. Vyšetrenie TEM pre časovú a finančnú náročnosť nepatrí k rutinným vyšetreniam. Vypracovali sme diagnostický algoritmus, ktorý využíva dostupné vyšetrovacie metódy a vyšetrenie TEM je indikované v diferenciálnodiagnosticky nejasných prípadoch u pacientov so situs viscerum solitus po vylúčení častejších príčin chronických respiračných chorôb u detí (astma, cystická fibróza, vrodené chyby respiračného systému, imunodeficiencia).

Záver: Včasná diagnostika PCD a komplexná liečba zlepšujú prognózu ochorenia. Terapeutický postup sa zameriava na odstránenie nepriaznivých dôsledkov porušeného mukociliárneho transportu.

Primárna dyskinéza riasiniek (PCD) je geneticky podmienené ochorenie, pri ktorom v dôsledku vrodeného defektu ultraštruktúry riasiniek je porušená ich motilita s nepriaznivými dôsledkami na mukociliárny transport (MCT) a postupným vývojom bronchiektázií. Približne 59 % pacientov má situs viscerum inversus a pôvodne sa zaradovali do Kartagenerovho syndrómu.

V rámci riešenia problematiky chronických respiračných chorôb u detí od roku 1980 sme sa zamerali na diagnostiku PCD.

II. detská klinika LFUK a DFN v Bratislave, bill@cdi.sk
Anatomický ústav LFUK v Bratislave a Detská otorinolaryngologická klinika LFUK a DFN v Bratislave

Correspondence to: Prof. MUDr. A. Kapellerová, DrSc., II. detská klinika LFUK, Limbová 1, 833 05 Bratislava 37.

Podnetom pre túto prácu bolo objasnenie patogenézy tohto ochorenia (1) a nedostatočné údaje o výskyte, diagnostike a liečbe PCD na Slovensku. Podmienky pre riešenie tejto úlohy sa vytvorili vďaka tímovej spolupráci klinických a teoretických pracovníkov LFUK.

Materiál a metódy

Materiál na vyšetrenie transmisnou elektrónovou mikroskopiou (TEM) sme odoberali z oblasti dolnej mušle nosovej sliznice. Výhody tejto metódy sú v menšej záťaži pacienta a v možnosti podľa potreby excíziu opakovať. U pacientov s indikovanou adenotómiou sme na vyšetrenie použili tkanivo tonsilla pharyngea. Získaný materiál sa spracoval v laboratóriu štandardnými metódami TEM, ako sme to publikovali v predchádzajúcich prácach (4, 5).

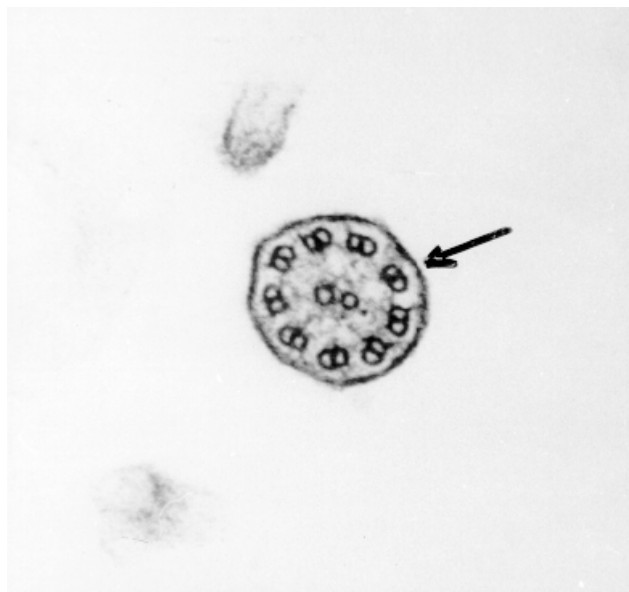


Fig. 1. Cross section of cilia. Absence of both dynein arms on microtubules A, or loss of inner dynein arm only, are present.

Obr. 1. Priechny rez riasinkou. Na periférnych mikrotubuloch A chýbajú obe dyneínové ramienak, alebo je prítomné iba vonkajšie ramienko.

Vyšetrovanie TEM sme urobili u 47 pacientov vo veku 1–15 rokov hospitalizovaných pre recidivujúce alebo chronické respiračné infekcie, po kompletnom klinickom, laboratórnom, imunologickom, röntgenovom a u spolupracujúcich detí aj funkčnom vyšetrení.

Výsledky

Vyšetrovanie ultraštruktúry riasiniek TEM dokázalo chýbanie dyneínových ramienok (obr. 1), poruchy priestorového usporiadania mikrotubulov svedčiacie o defekte radiálnych štruktúr axonémy (obr. 2), zriedkavejšie boli transpozície mikrotubulov (obr. 3). Tieto nálezy patria medzi vrodené defekty ultraštruktúry riasiniek, sú typické pre PCD a zistili sme ich u 13 pacientov. Výskyt uvedených náleзов bol štatisticky významne vyšší u pacientov s PCD ($p < 0,01$) (tab. 1) (6).

Mimo vrodených zmien sa vyskytovali zložené riasinky, ktoré obsahovali 2 a viac súborov mikrotubulov, vezikuly na povrchu riasiniek, cytoplazmatické protrúzie, ojedinelý bol nález inklúzií v cytoplazme a aberantné mikrotubuly. Tieto ultraštruktúrne zmeny sú získané. Vytvárajú sa ako dôsledok opakovaných alebo chronických respiračných infekcií.

Na základe získaných výsledkov a údajov z literatúry (2, 7) sme vypracovali diagnostický algoritmus (obr. 4). Pretože vyšetrenie TEM pre časovú a finančnú náročnosť nepatrí medzi rutinné vyšetrenie, je indikované len v diferenciálnodiagnosticky nejasných prípadoch.

Diskusia

Výsledkom vrodených zmien ultraštruktúry riasiniek je generalizovaná porucha motility riasiniek a porucha očistovacej

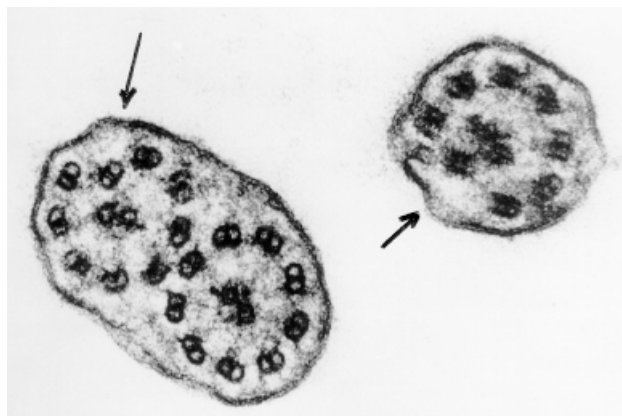


Fig. 2. Section across cilia with disarrangement of peripheral microtubules — radial spokes defects.

Obr. 2. Priechny rez riasinkou s porušeným usporiadaním periférnych dvojíc mikrotubulov — defekt radiálnych spojok.

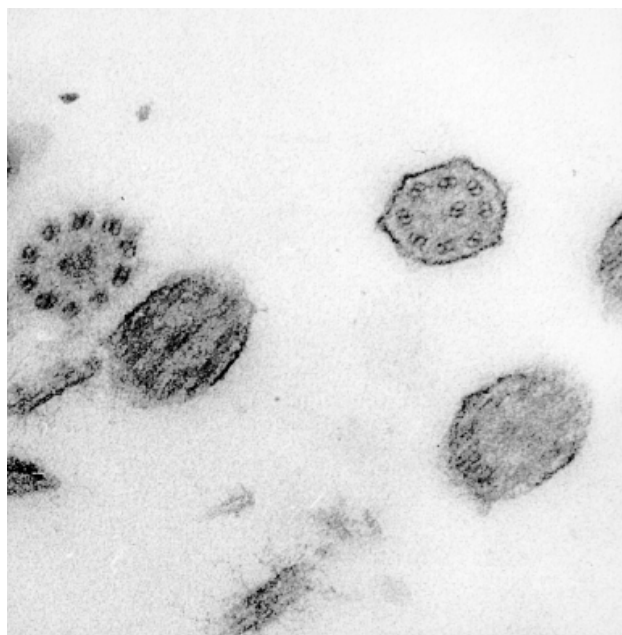


Fig. 3. Section across cilia with microtubular transposition. Central pair of microtubules is absent and one of the peripheral microtubules is transposed to the central position.

Obr. 3. Priechny rez riasinkou s transpozíciou mikrotubulov. Centrálné mikrotubuly chýbajú a jeden pár periférnych mikrotubulov je premiestnený do stredu axonémy.

funkcie epitelu dýchacích ciest. Vytvárajú sa optimálne podmienky pre rozmnožovanie mikroorganizmov, ich prenikanie k bunkám respiračného epitelu a pre zvýšený výskyt respiračných infekcií (2, 7). K vývoju chronickej respiračnej infekcie prispieva aj porucha migrácie polymorfonukleárných leukocytov (3).

Tab. 1. Ultrastructural defects of cilia (6).
Tab. 1. Ultraštruktúrne defekty v axonéme riasiniek (6).

Diagnosis Diagnóza	n	DDR	DRS	TM	Significance Významnosť
PCD	2100	28.6±6.8	9.6±4.1	12.3±7.0	p<0.01
Control Kontrola	1800	2.9±2.0	3.2±2.3	2.9±2.6	

n — number of investigated cilia, DDR — dynein arms defects, DRS — radial spokes defects, TM — microtubular transposition, PCD — primary ciliary dyskinesia

n — počet vyšetrených riasiniek, DDR — chýbanie dyneínových ramienok, DRS — defekty radiálnych spojok, TM — transpozície mikrotubulov, PCD — primárna ciliárna dyskinéza

U pacientov so situs viscerum inversus totalis alebo partialis, s recidivujúcimi respiračnými infekciami od dojčenského obdobia, s postupným vývojom chronického pľúcneho ochorenia, možno diagnózu určiť z anamnézy klinického a röntgenového nálezu doplneného o skriningové vyšetrenie ciliárnej aktivity — pohyb riasiniek v mikroskope s fázovým kontrastom, nazálny MCT a u chlapcov v puberte pohyb spermíí (2, 7). Diagnostické chyby sú časté u pacientov so situs viscerum solitus. V týchto prípadoch po vylúčení častejších príčin chronických respiračných chorôb, ku ktorým patria bronchiálna astma, cystická fibróza, vrodené vývojové chyby respiračného systému a imunodeficiencia, odporúčame pre určenie diagnózy PCD po skriningovom vyšetrení ciliárnej aktivity aj vyšetrenie ultraštruktúry riasiniek TEM. Včasná diagnostika PCD je rozhodujúca pre komplexnú liečbu, ktorá zlepšuje prognózu ochorenia. Terapeutický postup má byť zameraný na odstránenie nepriaznivých dôsledkov porušeného MCT. Sekrét z dýchacích ciest pomáhajú odstraňovať mukoregulácia najmä sekretomotorickým účinkom a spolu s inhaláciami a rehabilitáciou dýchania zefektívňujú vykašliavanie. Pri akútnej exacerbácii infekcie je zdôvodnená cieľná antibiotická liečba. Defokizáciu v indikovaných prípadoch realizujeme v pokojovom štádiu ochorenia. V prevencii bakteriálnych (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*) a vírusových (chrípka) infekcií je účinná vakcinácia. Uvedený liečebný postup znižuje počet a závažnosť infekčných recidív, znižuje pravdepodobnosť vzniku bronchiektázií a vytvára predpoklady pre primeraný somatický vývoj detí s PCD.

Záver

Diagnostický algoritmus prispieva k včasnej diagnostike a komplexnej liečbe PCD, ktorá je rozhodujúca pre prognózu pacienta. Diagnostickým problémom aj v súčasnosti môžu byť pacienti so situs viscerum solitus, keďže v rámci diferenciálnej diagnostiky chronických respiračných ochorení sa neuvažuje o PCD. Toto vysvetľuje nižšiu prevalenciu PCD u nás pri porovnaní s údajmi z literatúry.

Literatúra

1. Afzelius B.A., Eliasson R., Johnson O., Lindholmer C.: Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J. Cell. Biol.*, 66, 1975, s. 225—232.

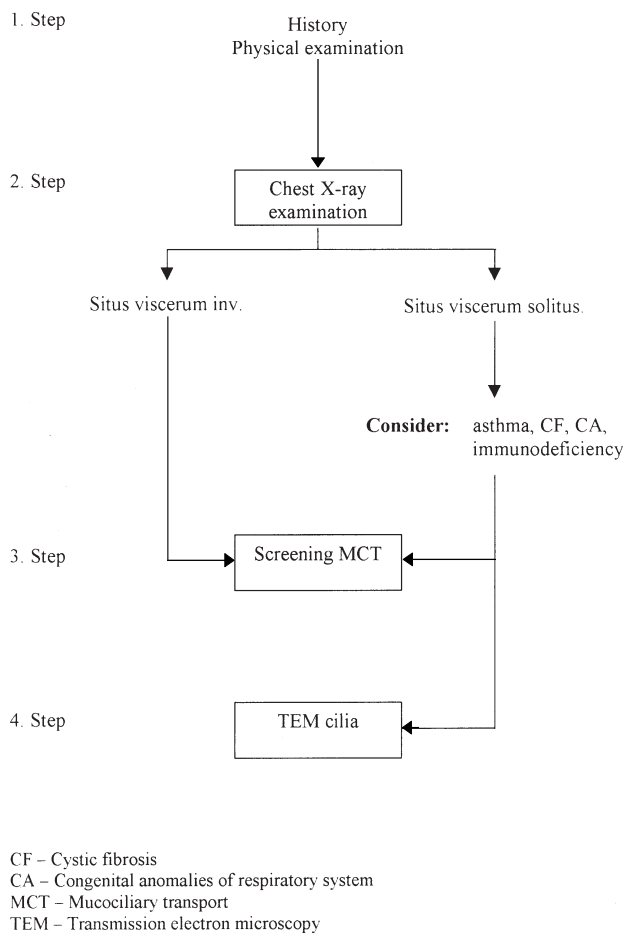


Fig. 4. Primary ciliary dyskinesia — diagnosis.

Obr. 4. Primárna dyskinéza riasiniek — diagnostický algoritmus.

2. Bush A., Cole P., Harini M., Mackay I., Philips G., O'Callaghan C., Wilson R., Warner J.O.: Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Europ. Resp. J.*, 12, 1998, s. 982—988.

3. Galkin J.J., Wright D.G., Malech H.L.: Disorders of phagocyte chemotaxis. *Intern. Med.*, 92, 1980, s. 538—542.

4. Hornáček D., Kapellerová A., Kapeller K., Polónyi J.: On the possible hypoplasia of the ciliated cells in the respiratory tract. *Verh. Anat. Ges.*, 80, 1986, č. 2, s. 389—390.

5. Kapellerová A., Mráz P., Lukáč J., Klačanský I.: Zmeny v ultraštruktúre kinocílií pri Kartagenerovom syndróme. *Sborn. lék.*, 83, 1981, č. 11—12, s. 316—320.

6. Polónyi J., Kapellerová A., Kapeller K., Ebringer L.: Zmeny riasinkového epitelu tonsilla pharyngea pri recidivujúcich a chronických respiračných chorobách u detí. *Stud. pneumol. phtiseol.*, 55, 1995, č. 4, s. 272—280.

7. Roosman C.M., Newhouse M.T.: Primary ciliary dyskinesia: Evaluation and management. *Pediat. Pulmonol.*, 5, 1988, č. 1, s. 36—50.

Práca bola prezentovaná na Vedeckej konferencii LFUK 12.—13.11.1999 pri príležitosti 80. výročia vzniku LFUK a UK v Bratislave.

Sršeň Š., Sršňová K.: Základy klinickej genetiky a jej molekulárna podstata. Martin, Osveta 2000, 410 strán.

Ludstvo prechádzalo a prechádza počas svojho vývoja rôznymi obdobiami, ktoré označujeme príslušným prívlastkom, najlepšie vystihujúcim daný časový úsek. Takto poznáme dobu kamenú, bronzovú, železnú atď., poznáme starovek, stredovek a novovek. Toto poslednú obdobie zase charakterizujú rôzne revolúcie, z ktorých priemyselná revolúcia umožnila ľudstvu ohromný technický rozvoj, ktorý dnes vnímame predovšetkým cez nevidaný rozmach počítačovej techniky a následne informatiky. Nemenej výrazná je však revolúcia v biologických vedách, ktorá doplnila a zmenila ich dovtedajšie poznatky. Hľadám najprevratnejšie zmeny zaznamenal genetika. Od znovuoobjavenia Mendelových zákonov začiatkom tohto storočia sa táto vedná disciplína míľovými krokmi uberá až k úplnému zmapovaniu ľudského genómu! Smeľo teda môžeme povedať, že v biologických disciplínach je 20. storočie storočím génov, storočím genetiky. A nielen to, tieto úspechy položili základ pre rozvoj nemenej fascinujúceho a významného obdobia, do ktorého vstupujeme, do obdobia charakterizácie a pochopenia funkcie a významu produktov — proteínov, ktoré jednotlivé gény kódujú. Kým zisťovanie pozície génov a ich štruktúru označujeme názvom genomika, toto nové obdobie môžeme nazvať funkčná genetika alebo proteomika — výskum proteómu. Isteže nie je ľahké držať krok s touto explóziou nových poznatkov, ktorý takýto ohromný rozvoj genetiky so sebou prináša. A predsa sa našli dvaja zaničení pracovníci, manželia Sršňovci, ktorí sa cez toto množstvo poznatkov prehrýzli a ponúkajú nám ich v svojej najnovšej monografii. Od roku 1992, keď vyšlo prvé vydanie tejto knihy. Súčasné vydanie je tretie. Už len tento fakt hovorí sám za seba — v priebehu 8 rokov tri vydania — to je odrazom nielen spoločenskej potreby, ale aj schopnosti a šikovnosti autorov. Niet najmenších pochyb, že súčasné vydanie bude minimálne také úspešné ako predchádzajúce o to skôr, že bude uspokojovať aj teoretickú, aj klinickú časť odbornej verejnosti. Autori totiž skĺbili obe časti do jedného celku — podávajú prehľad základov všeobecnej genetiky, molekulárnej genetiky a využitie týchto poznatkov v klinickej praxi. Nejde však len o literár-

ny prehľad, ale aj o vlastný postoj a vlastné skúsenosti podložené celoživotnou praxou v tejto fascinujúcej oblasti, ktoré im umožnili nadhľad pri uvádzaní jednotlivých údajov a ich interpretácii. Význam osobnosti autorov aj úvodné slovo od poprednej vedeckej osobnosti v oblasti genetiky V.A. McKusicka — profesora lekárskej genetiky z Lekárskej fakulty Univerzity Johna Hopkinsa v Baltimore (USA). Manželia Sršňovci patria medzi popredné osobnosti slovenskej vedy a medicíny a je potešiteľné, že ich práca a výsledky našli uznanie nielen na Slovensku, ale v zahraničí.

Monografia má 410 strán, je bohato ilustrovaná obrázkami a tabuľkami, ktorá vhodne pomáha lepšie porozumieť textu. Text je rozdelený do 8 kapitol, pričom prvé tri patria všeobecnej a ďalších päť špeciálnej časti, pričom z nej sa treba zmieniť predovšetkým o poslednej, ktorá sa venuje klonovaniu jedincov, ktoré je dnes v popredí záujmu nielen odbornej, ale aj laickej verejnosti, okrem iného aj preto, že kladie množstvo etických problémov. Jednotlivé kapitoly uvádzajú poznatky o genetike, diagnostike patologických stavov, vyšetrovacích metódach, jednotlivých patologických stavoch, prevencii, prenatalnej diagnostike, súčasných možnostiach liečby a napokon posledná kapitola hovorí o klonovaní. Jednotlivé údaje sú opísané jasným a zrozumiteľným štýlom. Záver knihy vhodne dopĺňa slovník genetických pojmov, register a prehľad literatúry, hoci ja by som osobne viac preferoval, keby bol uvedený po každej kapitole, bolo by to z hľadiska čitateľa pohotovejšie a pohodlnejšie. Odborníkom určite dobre padne aj uvedenie prehľadu laboratórných metód k diagnostike dedičných metabolických chorôb a zoznam molekulárno-genetických laboratórií v SR a ČR. Monografia je vynikajúcou príručkou a zdrojom poznatkov a informácií pre vysokoškolských pracovníkov, lekárov aj nelekárov pracujúcich v oblasti klinickej genetiky, pre študentov lekárskejších, farmaceutických a čiastočne aj prírodovedných fakúlt a určite po nej siahnu aj odborníci iných odborov na doplnenie si informácií potrebných pre svoju prácu.

Záverom dovoľte popriať autorom veľa zdravia a neutíchajúcej chuti do sledovania stále pribúdajúcich nových poznatkov, aby sme mohli byť o pár rokov svedkami štvrtého vydania tejto úspešnej monografie.

Buc M.