

UNIVERSIDADE FRANCISCANA



FERNANDO MADEIRA RODRIGUES

**DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA**

**Relato de caso**

Santa Maria- RS

2021

FERNANDO MADEIRA RODRIGUES

**DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA**

**Relato de caso**

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Medicina – Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientador: Dr. José Wellington Alves dos Santos

Santa Maria- RS

2021

## **RESUMO**

A Discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença hereditária principalmente autossômica recessiva, caracterizada pela história de infecções repetidas do trato respiratório superior e inferior, otite média, bronquite e rinosinusite, associada a *situs inversus* na metade dos casos. A disfunção dos cílios também está implicada em um espectro mais amplo de acometimento a outros órgãos, incluindo doença renal e hepática policística, distúrbios no sistema nervoso central, incluindo retinopatia e hidrocefalia. Não existe um teste padrão ouro para se chegar ao diagnóstico definitivo, sendo necessária a existência de um quadro clínico compatível combinado com diferentes testes diagnósticos (óxido nítrico nasal, análise da ultraestrutura ciliar, função e batimento ciliar, genética).

**Palavras-chave:** Discinesia ciliar primária, Síndrome de Kartagener

## **ABSTRACT**

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is in your majority an autosomal recessive hereditary disease, characterized by a history of repeated infections of the upper and lower respiratory tract, otitis media, bronchitis and rhinosinusitis, associated with situs inversus in half of the cases. Ciliary dysfunction is also implicated in a broader spectrum involvement other organs, including polycystic kidney and liver disease, central nervous system problems, including retinopathy and hydrocephalus. There is no gold standard diagnostic test to arrive at the definitive diagnosis, requiring the existence of a compatible clinical condition combined with different diagnostic tests (nasal nitric oxide, analysis of the ciliary ultrastructure, ciliary beat and function, genetics).

**Keywords:** Primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome

## SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT .....	4
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. CASO CLÍNICO .....	7
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	9
3.1 ULTRAESTRUTURA E FUNÇÃO CILIAR .....	10
3.2 TESTES DE TRIAGEM.....	12
3.2.1 MEDIDA DE NO EXALADO .....	12
3.2.2 TESTE DE SACARINA.....	12
3.3 PADRONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO CILIAR POR MEIO DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA.....	13
3.4 COLETA CILIAR .....	13
3.5 BIÓPSIA.....	13
3.6 TRATAMENTO.....	14
4. CONCLUSÃO.....	15
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16

## 1. INTRODUÇÃO

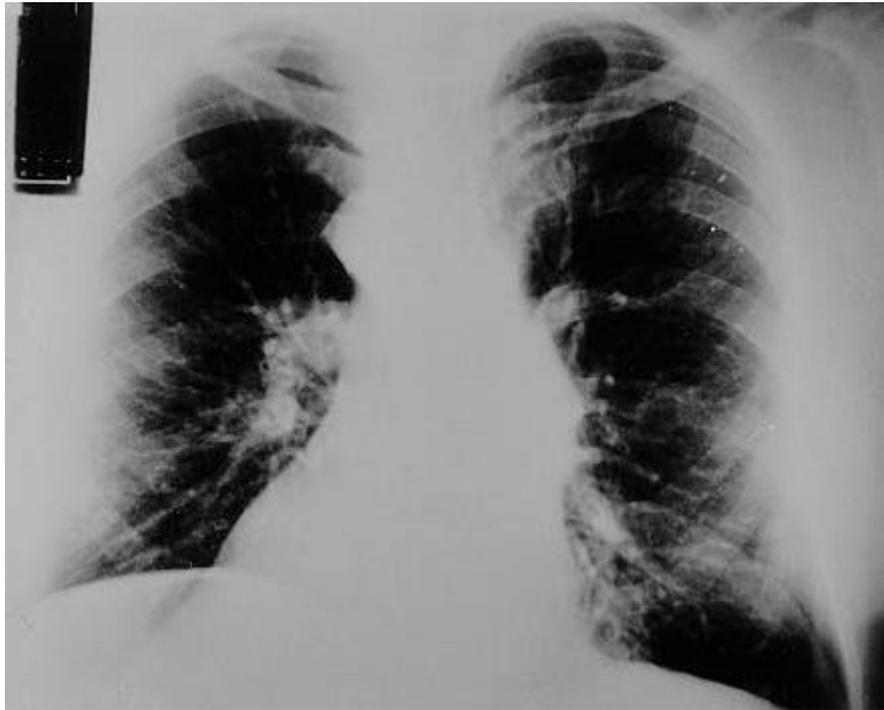
A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença caracterizada por uma alteração na frequência do batimento ciliar, no padrão do batimento ciliar ou em ambos e possui uma base genética heterogênea, sendo tipicamente um distúrbio autossômico recessivo; a principal consequência da disfunção ciliar é uma eficiência reduzida da depuração mucociliar das vias aéreas superiores e inferiores, levando a infecções crônicas e inflamação.

Poucos países apresentam registros da prevalência, do diagnóstico e do prognóstico da doença, com grandes variações entre os dados. A prevalência varia de 1:2.200 a 1:40.000, com maior ocorrência em famílias com casamentos consanguíneos. Evidências sugerem que o diagnóstico é frequentemente tardio, devido principalmente ao não reconhecimento da doença e à necessidade de recursos técnicos sofisticados para a sua investigação<sup>1</sup>.

O objetivo desse estudo é relatar o caso clínico, diagnóstico e revisão sumária da literatura.

## 2. CASO CLÍNICO

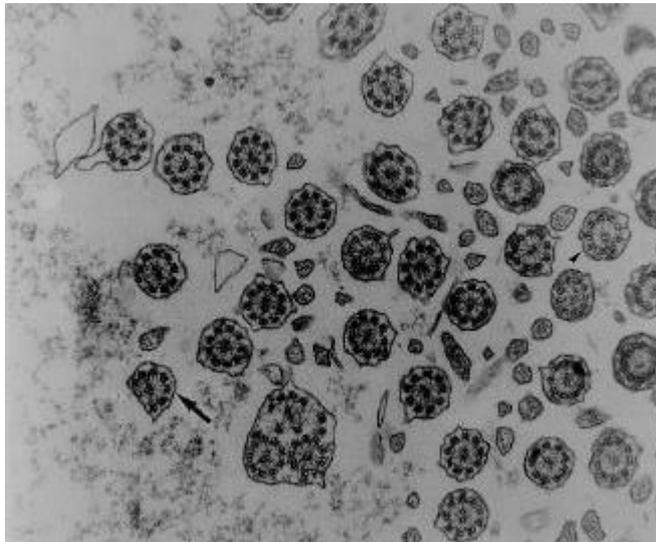
Paciente masculino, branco, 48 anos, tabagista com história de tosse produtiva crônica, expectoração purulenta abundante, cefaléia frontal e dor em região malar. Desde a infância apresentou vários episódios de sinusite, pneumonia e otite média. Ao exame: baqueteamento digital, sibilos difusos e estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares. Espirometria revelou moderada obstrução sem resposta a terapia broncodilatadora. Radiografia de seios da face evidenciou redução da transparência etmoidal e velamento dos seios maxilares. Radiografia de tórax com situs inversus, hiperinsuflação pulmonar, cúpulas frênicas rebaixadas e retificadas, espessamento parietal brônquico com opacidades basais (Figura 1).



**Figura 1** – Radiografia de tórax com situs inversus, hiperinsuflação pulmonar, cúpulas frênicas rebaixadas e retificadas, espessamento parietal brônquico e opacidades basais



**Figura 2** – TC de tórax com extensas bronquiectasias



**Figura 3** – Defeitos na ultraestrutura ciliar (diminuição do número de braços de dineína, cílios compostos) observados à microscopia eletrônica, biópsia endobrônquica

A tomografia computadorizada de tórax evidenciou extensas bronquiectasias (Figura 2). Exame de sêmen com azoospermia. Espécime clínico obtido através de biópsia endobrônquica observado à microscopia eletrônica foi compatível com DCP (Figura 3).

Foi realizado o exame com óxido nítrico (NO) nasal, e o resultado foi 57 nl/min.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Os primeiros casos de DCP foram relatados por Siewert, em 1904, e por Gunther, em 1923, e foram descritos como bronquiectasias e situs inversus. Posteriormente, em 1933, Kartagener descreveu a tríade composta por dextrocardia, rinossinusopatia crônica e bronquiectasia como uma entidade clínico-patológica distinta. Kartagener deu ênfase ao caráter familiar e hereditário desta síndrome, a qual, atualmente, leva o seu nome, ou seja, síndrome de Kartagener (SK)<sup>2</sup>.

Posteriormente, defeitos na ultraestrutura ciliar foram relacionados a defeitos ultraestruturais da cauda dos espermatozoides de homens inférteis com doença pulmonar e o termo síndrome dos cílios imóveis foi proposto por Afzelius. Sleigh, em 1980, sugeriu o termo discinesia ciliar primária ao observar que os cílios são, na maioria das vezes, móveis, mas com movimentos incoordenados<sup>3</sup>.

Atualmente, para estabelecer um diagnóstico definitivo da DCP, certas características fenotípicas (pelo menos três características, tipicamente cinco ou mais características) devem estar presentes: desconforto respiratório neonatal em bebês a termo; defeitos de lateralidade; congestão nasal crônica o ano todo; tosse produtiva crônica o ano todo; infecções recorrentes do trato respiratório inferior; bronquiectasia; otite média crônica com derrame por mais de 6 meses; pansinusite crônica; infertilidade masculina; e histórico de discinesia ciliar em parente próximo<sup>3</sup>. Com relação aos problemas de ouvido, nariz e garganta, aproximadamente 85% de todas as crianças com DCP apresentam otite média grave com derrame, o que geralmente melhora aos 13 anos. O acúmulo de muco na trompa de Eustáquio causa perda auditiva condutiva que varia com o tempo. Também existe um subdesenvolvimento dos seios frontais e esfenóides em pacientes com DCP, e a polipose nasal pode ocorrer em até 18% dos casos.<sup>4</sup>

É relatado por americanos e britânicos que o teste do óxido nítrico (NO) nasal é importante; o movimento ciliar é estudado com mais detalhes por europeus, assim como o é a cultura de cílios. Contudo, centros americanos de diagnóstico de DCP referem dificuldades em padronizar a interpretação do movimento ciliar e da microscopia eletrônica. Priorizam, portanto, para o diagnóstico da doença, a constatação do fenótipo com o teste do NO nasal alterado, associando-o a testes genéticos para a identificação das mutações. Os padrões de batimento ciliar, gravados em vídeos de alta velocidade, possibilitam o entendimento das consequências dos defeitos ciliares no transporte de muco. Por meio desses vídeos, é possível

visualizar o padrão normal de batimento ciliar, ou seja, um movimento efetivo para frente, seguido de um movimento lento de recuperação para trás, com leve desvio do eixo<sup>17</sup>.

A medida do NO nasal exalado é atualmente o teste de triagem mais recomendado. No entanto, os processos de produção e de metabolismo do NO nasal na DCP ainda não foram totalmente elucidados. Os resultados do teste são extremamente baixos para pacientes com DCP, com recomendações expressas para a mensuração do NO nasal. Na via aérea, o NO exerce muitas funções, tais como mediação da inflamação e estimulação da motilidade ciliar, sendo que suas concentrações na via aérea superior (de 200 a 2.000 ppb), então valores menores que 100 nl/min indicam a possibilidade de DCP. Contudo, valores menores que 77 nl/min apresentam sensibilidade de 0,98 e especificidade maior que 0,999 para DCP (em pacientes com mais de 5 anos de idade, com manobras de fechamento do palato e analisadores não manuais, baseados em quimioluminescência).<sup>9</sup>

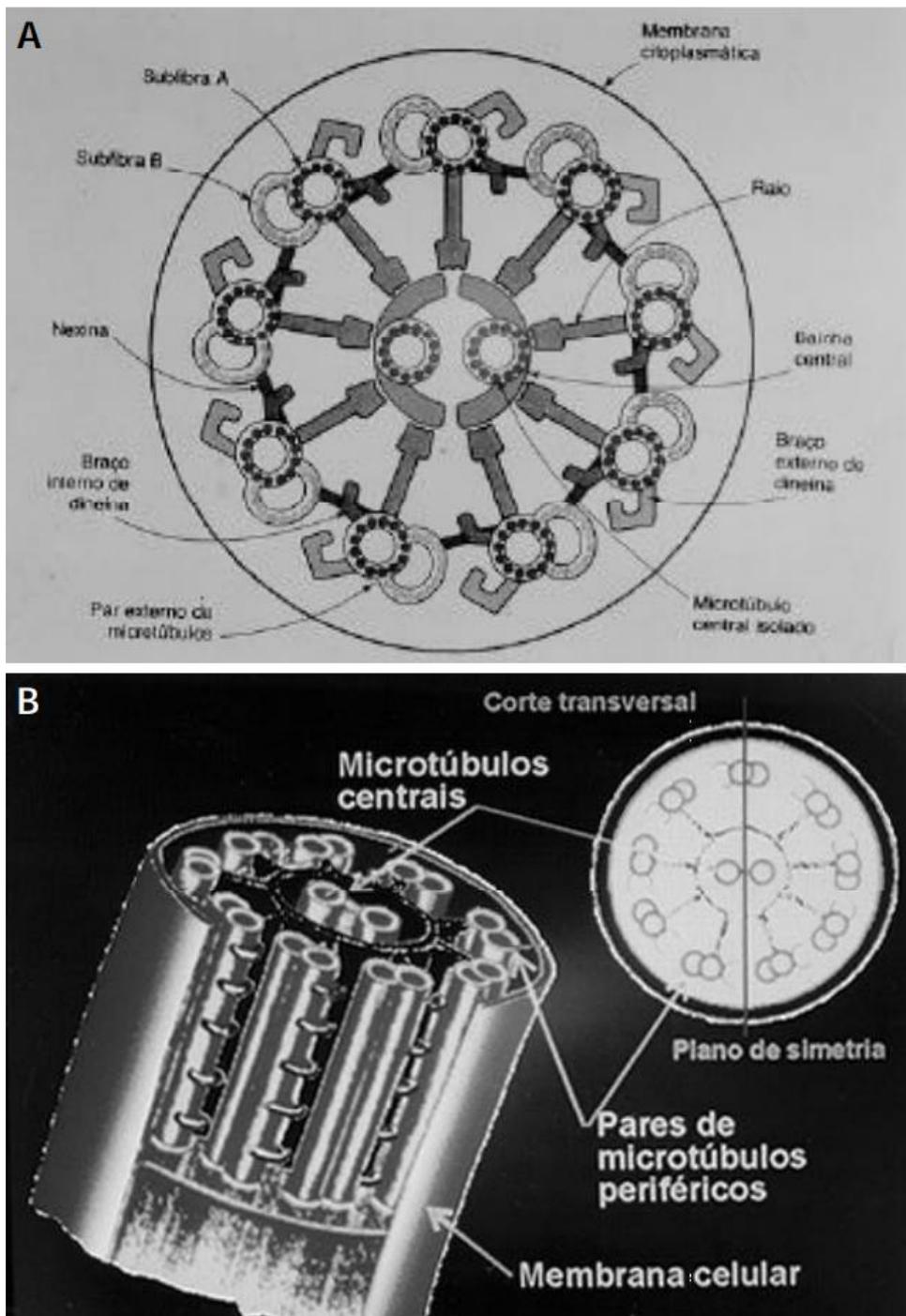
A partir dos defeitos genéticos nos cílios respiratórios, a uma redução significativa no transporte mucociliar, com retenção de secreções, infecções recorrentes, conseqüentemente, bronquiectasias. As trocas gasosas pelos alvéolos são comprometidas, muitas vezes por longo prazo, causando insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita.<sup>5</sup>

A perda da função pulmonar ocorre como resultado de subtratamento ou atraso no diagnóstico, entretanto um estudo longitudinal com 74 pacientes, mostrou que a função pulmonar variou amplamente em 10 anos, até 34% dos casos, os pacientes tiveram um declínio significativo, na função pulmonar mesmo com tratamento. Logo a DCP representa uma séria ameaça à função pulmonar.<sup>6</sup>

### **3.1 ULTRAESTRUTURA E FUNÇÃO CILIAR**

O epitélio colunar pseudoestratificado ciliado reveste o trato respiratório desde o terço posterior das fossas nasais até os bronquíolos, incluindo seios paranasais e ouvido médio. Cada célula ciliada contém cerca de 200 cílios de tamanho uniforme, com comprimento de 6mm e diâmetro de 0,3mm. O cílio possui estrutura tubular formada por uma membrana externa própria, com nove pares de microtúbulos periféricos e um par central (A e B). As pontes de filamentos radiais unem os pares periféricos aos centrais, e as pontes de nexina ligam os pares periféricos entre si, conferindo mobilidade e resistência ao conjunto. Cada par periférico de

microtúbulos é dotado de dois braços de dineína, um externo, responsável pela frequência dos batimentos, e outro interno, que atua na forma de onda dos movimentos. A estabilidade do conjunto é reforçada pelo pé basal, uma estrutura tubular localizada na base do cílio e que também é responsável pela orientação ciliar. O movimento ciliar resulta da interação dos braços de dineína com o microtúbulo adjacente e é dividido em uma primeira fase de “batida” e uma segunda fase de “recuo”. Os cílios humanos normais geralmente batem de forma rítmica, rápida e com frequência de aproximadamente 12 hertz na traqueia e oito hertz no bronquíolo, aumentando conforme a proximidade das vias aéreas centrais<sup>15</sup>.



## **3.2 TESTES DE TRIAGEM**

Os testes de triagem são importantes para a seleção dos pacientes que, dentre aqueles com sinais e sintomas que sugerem a presença de DCP, devem ser submetidos ao estudo da função e ultraestrutura ciliar. Quanto ao acesso aos testes de triagem para a DCP, foi constatado que, em 26 países europeus, 46% dos centros utilizavam o NO nasal e 36% utilizavam o teste da sacarina como testes de triagem<sup>16</sup>.

### **3.2.1 MEDIDA DE NO EXALADO**

É atualmente o teste de triagem mais recomendado. No entanto, os processos de produção e de metabolismo do NO nasal na DCP ainda não foram totalmente elucidados. Os resultados do teste são extremamente baixos para pacientes com DCP, com recomendações expressas para a mensuração do NO nasal. Na via aérea, o NO exerce muitas funções, tais como mediação da inflamação e estimulação da motilidade ciliar, sendo que suas concentrações na via aérea superior (de 200 a 2.000 ppb), então valores menores que 100 nl/min indicam a possibilidade de DCP. Contudo, valores menores que 77 nl/min apresentam sensibilidade de 0,98 e especificidade maior que 0,999 para DCP (em pacientes com mais de 5 anos de idade, com manobras de fechamento do palato e analisadores não manuais, baseados em quimioluminescência)<sup>4</sup>.

### **3.2.2 TESTE DE SACARINA**

O teste da sacarina é um bom teste para avaliar o transporte mucociliar nasal, que é geralmente prolongado na DCP. Consiste na colocação de uma partícula de sacarina de 1 mm de diâmetro no assoalho da fossa nasal, cerca de 1 cm para dentro do corneto inferior. O paciente deve se manter quieto, com a cabeça recurvada para frente. Não pode tossir, espirrar, cheirar, comer ou beber durante o teste. Mede-se o tempo decorrido (em min) desde a colocação da sacarina até o início da sensação de gosto doce na faringe. O resultado do teste é alterado em adultos quando o tempo transcorrido for maior que 60 min.

Falsos positivos, contudo, podem ocorrer em 0,4-15% dos casos em adultos saudáveis. O transporte mucociliar nasal pode ainda ser mais lento em pacientes com desvio de septo ou rinoscleroma. Em uma revisão, o teste da sacarina foi considerado difícil de ser realizado

corretamente e não confiável em menores de 12 anos. Pacientes com cílios muito incoordenados também podem não ser detectados pelo teste<sup>18</sup>.

### **3.3 PADRONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO CILIAR POR MEIO DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA**

Serviços diferentes de microscopia eletrônica de transmissão vêm trabalhando na padronização dos critérios diagnósticos para a avaliação ciliar, porém nenhuma proposta tem sido universalmente aceita. A variedade de defeitos descritos associados à DCP e a raridade da doença tornam difícil a padronização da interpretação da microscopia eletrônica.<sup>(39)</sup>

Há múltiplos fatores que limitam o uso da microscopia eletrônica como teste diagnóstico de DCP: o dano ciliar secundário causado pela infecção ou inflamação; as dificuldades na fixação e processamento das células ciliadas; a necessidade de cortes ultrafinos; a complexidade técnica do uso do microscópio eletrônico de transmissão; um número suficiente de amostras para a interpretação e o fato de que a interpretação da microscopia eletrônica requer o conhecimento da variabilidade normal e das alterações que não são específicas<sup>19</sup>.

### **3.4 COLETA CILIAR**

A técnica da escovação nasal para a coleta de células ciliadas tem menor morbidade e custo e é de fácil realização quando comparada à biópsia nasal.<sup>(14, 42)</sup> Para tanto, são utilizadas escovas de broncoscopia para a coleta de células ciliadas na concha inferior nasal, próximo ao septo transversal. Parte do material é separada para avaliação da frequência de batimento ciliar e padrão da onda de muco, sendo a parte restante enviada para análise por meio de microscopia eletrônica.

Os pacientes devem estar livres de infecção respiratória aguda há 4-6 semanas no momento da coleta para minimizar a presença de alterações causadas por discinesia secundária<sup>20</sup>.

### **3.5 BIÓPSIA**

Para a avaliação ultraestrutural, a obtenção dos espécimes clínicos deve obedecer a alguns critérios: 1) o material deve ser obtido preferencialmente através de biópsias do trato

respiratório inferior; 2) os pacientes com infecção bacteriana deverão receber antibioticoterapia por quatro a seis semanas antes da coleta do material; 3) o material destinado à microscopia eletrônica deve ser processado conforme técnica adequada<sup>15</sup>.

### **3.6 TRATAMENTO**

Os defeitos ciliares não podem ser tratados com fármacos convencionais, e não há um tratamento específico para a disfunção ciliar. O objetivo é melhorar a depuração mucociliar, tratar infecções e melhorar ou estabilizar a função pulmonar, prevenindo lesões crônicas. As recomendações baseiam-se na opinião de especialistas, inferidas a partir das evidências disponíveis para a fibrose cística, embora existam diferenças na fisiopatologia das duas doenças.

O tratamento ambulatorial é multidisciplinar, contando com pneumologistas, otorrinolaringologistas, enfermeiras, fisioterapeutas, psicólogos.

Os acometidos por esta patologia devem ser aconselhados a evitar alérgenos ambientais e fumo, o exercício físico pode ser um melhor bronco dilatador que o uso de beta-agonista. Em crianças as consultas devem ser entre 2 e 3 meses, já em adultos o recomendado é entre 6 e 12 meses, variando da necessidade.<sup>7</sup>

Em relação a vacinação, a imunização básica deve ser feita, e ainda, anualmente os pacientes devem receber vacina pneumocócica e contra a influenza.

#### 4. CONCLUSÃO

Os defeitos ciliares não são tratáveis com o arsenal farmacológico convencional, e não há tratamento específico para corrigir a disfunção ciliar. O objetivo é o tratamento precoce das infecções de vias aéreas superiores e ouvido médio e a prevenção do desenvolvimento de complicações como déficit auditivo e bronquiectasias. Medidas gerais incluem acompanhamento permanente, imunizações da infância (com imunização também para pneumococo e influenza), tratamento prolongado com antibióticos para infecções por pneumococo, H. influenza, S. aureus e, às vezes, P. aeruginosa, e fisioterapia respiratória através de drenagem postural. O controle da função auditiva requer atenção especial ao tratamento adequado da otite média e também a realização de testes de audiometria, para avaliar a possibilidade de perda funcional. Podem ser necessários procedimentos como timpanostomia para inserção de tubos de ventilação; tonsilectomia; adenoidectomia; e ainda trepanação dos seios da face, o que melhoraria a drenagem, aeração e acesso às medicações. O tratamento cirúrgico, com a ressecção dos segmentos com bronquiectasias, pode ser uma alternativa para doença grave refratária ao tratamento clínico das infecções.

O referido caso mostra a importância aos sintomas clínicos, radiológicos e diagnósticos com biópsia brônquica e NO e as suas peculiaridades.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KUEHNI, Claudia E. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. 2010.
2. KARTAGENER, M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien: Bronchiektasien bei Situs inversus viscerum. **Beitr Klin Tuberk**, v. 83, p. 489-501, 1933.
3. AFZELIUS, B. A.; ELIASSON, R. Male and female infertility problems in the immotile-cilia syndrome. **European journal of respiratory diseases. Supplement**, v. 127, p. 144-147, 1983.
4. LEIGH, Margaret W.; ZARIWALA, Maimoona A.; KNOWLES, Michael R. Primary ciliary dyskinesia: improving the diagnostic approach. **Current opinion in pediatrics**, v. 21, n. 3, p. 320, 2009.
5. ROSSMAN, Carol M.; NEWHOUSE, Michael T. Primary ciliary dyskinesia: evaluation and management. **Pediatric pulmonology**, v. 5, n. 1, p. 36-50, 1988
6. MARTIN, June K. et al. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 181, n. 11, p. 1262-1268, 2010.
7. BUSH, A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. **European Respiratory Journal**, v. 12, n. 4, p. 982-988, 1998.
8. SHAPIRO, Adam J. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. **Pediatric pulmonology**, v. 51, n. 2, p. 115-132, 2016.

9. OLM, Mary Anne Kowal; CALDINI, Elia Garcia; MAUAD, Thais. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 3, p. 251-263, 2015.
10. ORTEGA, Hugo Alejandro Vega et al. Discinesia ciliar primária: considerações sobre seis casos da síndrome de Kartagener. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 5, p. 602-608, 2007.
11. GÓMEZ-CORREA, Sandra Viviana; RUÍZ-ÁNGEL, Iván David; SALAZAR-DÍAZ, Luis Carlos. Kartagener syndrome, current data on a classical disease. case report. **Case reports**, v. 4, n. 2, p. 137-144, 2018.
12. GRAU, Carolina; GONZÁLEZ, Sergio; FONSECA, Ximena. Diagnóstico genético en disquinesia ciliar primaria: Revisión bibliográfica. **Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello**, v. 71, n. 1, p. 71-76, 2011.
13. TADESSE, Abilo et al. Kartagener's syndrome: a case report. **Journal of medical case reports**, v. 12, n. 1, p. 5, 2018.
14. NOONE, Peadar G. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 169, n. 4, p. 459-467, 2004.
15. SANTOS, José Wellington Alves dos et al. Discinesia ciliar primária. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, p. 262-268, 2001.
16. STRIPPOLI, Marie-Pierre F. et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. **European respiratory journal**, v. 39, n. 6, p. 1482-1491, 2012.
17. RAIDT, Johanna et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1579-1588, 2014.

18. BARBATO, A1 et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 6, p. 1264-1276, 2009.

19. LEIGH, Margaret W.; O'CALLAGHAN, Christopher; KNOWLES, Michael R. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 8, n. 5, p. 434-437, 2011.

20. BUSH, Andrew; HOGG, Claire. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. **Expert review of respiratory medicine**, v. 6, n. 6, p. 663-682, 2012.