

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Primary ciliary dyskinesia: symptoms and treatment

Valerija Čukanova¹

¹Vilnius City Clinical hospital, Vilnius, Lithuania

Abstract

Respiratory distress is one of the most common causes for an infant to be admitted to an intensive care unit. In 2011, respiratory distress accounted for 15,4% of total deaths among newborns in European maternity hospitals. In 2010, due to respiratory-related problems 1,4% of infants died in Lithuania, 1,6% – in Latvia and 2,9% – in Estonia. Respiratory distress usually occurs shortly after the birth and can be caused by transient tachypnea, meconium aspiration syndrome, respiratory distress syndrome and other complications. Main risk factors include: uncorrected diabetes, various infections, c-section during labor, premature birth (< 34 weeks) and asphyxiation. The diagnosis of respiratory distress is based on the following symptoms: tachypnea, nasal flaring, cyanosis, expiratory grunting, intercostal, subxiphoid and subcostal retractions. Causes of a respiratory distress vary among neonates and do not always involve lung-related complications. In order to determine the cause of a respiratory disorder, it is necessary to differentiate between commonly occurring diseases. However, if symptoms of such diseases are not present, other illnesses must be taken into consideration. A widely documented cause of respiratory distress is primary ciliary dyskinesia, or immotile-cilia syndrome (ICS). It is inherited in an autosomal recessive way and causes dysfunction of the motile cilia. Clinical symptoms include various upper and lower respiratory tracts diseases, otologic complications such as chronic secretory otitis media and conductive hearing loss. In addition, symptoms can manifest in impaired fertility, situs inversus totalis and other types of heterotaxy. Average age of patients is 5 – 5,5 years. ICS is not widely researched disease. Although primary ciliary dyskinesia is not fully curable, healing of the symptoms and complications is possible through medications, physiotherapy, surgery and other medical therapies. The main aim of treatment is to restore and maintain functionality of lungs as well as control for complications. Patients should be prescribed individual and versatile treatments, combining medications and physiotherapy. Main groups of medications: antibiotics, mucolytics, bronchodilators, anti-inflammatory drugs. Given the severity of possible complications, it is crucial to educate parents, medical professionals and society in general. This will highly contribute towards avoiding future health-related issues and improving life quality of patients.

Keywords: Respiratory distress infants, primary ciliary dyskinesia, PCD, hyaline membrane disease, stratified epithelium diseases.

Pirminė ciliarinė diskinezija: simptomai ir gydymas

Valerija Čukanova¹

¹*Vilniaus Miesto Klinikinė Ligoninė, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Kvėpavimo sutrikimas yra viena pagrindinių priežasčių, dėl kurios naujagimiui gali prireikti gydymo intensyviosios terapijos skyriuje. 2011 metais Europoje 15,4% naujagimių mirė gimdymo namuose dėl kvėpavimo sutrikimų. Lietuvoje dėl kvėpavimo sistemos ligų 2010 metais mirė 1,4% kūdikių, tuo tarpu Latvijoje – 1,6%, o Estijoje – 2,9%. Kvėpavimo sutrikimas dažniausiai pasireiškia pirmomis gyvenimo valandomis arba dienomis. Pagrindiniai rizikos veiksniai: nekoreguotas cukrinis diabetas, infekcijos, gimdymas per cezario pjūvį, priešlaikinis gimdymas (< 34 savaitės), asfiksija. Pagrindinės kvėpavimo sutrikimo priežastys yra praeinanti naujagimių tachipnėja, mekonijaus aspiracijos sindromas, naujagimio kvėpavimo sutrikimo sindromas ir kitos. Pagrindiniai simptomai kuriais remiantis reikėtų įtarti kvėpavimo sutrikimą yra tachipnėja, nosies sparnelių judėjimas, cianozė, triukšmingas kvėpavimas, krūtinės ląstos ir pagalbinių raumenų dalyvavimas kvėpavime. Siekiant išsiaiškinti kvėpavimo sutrikimo priežastį reikėtų diferencijuoti su pagrindinėmis dažniausiai pasitaikančiomis ligomis. Neradus šio sutrikimo priežasties reikėtų ieškoti ir galvoti apie rečiau pasitaikančias ligas. Pirminė ciliarinė diskinezija (PCD) tai virpamojo epitelio funkcijos sutrikimo liga, paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Ji gali reikštis įvairiais simptomais: kvėpavimo sutrikimas, klausos pablogėjimas arba praradimas, nevaisingumas, atvirkštinė vidaus organų padėtis bei daugelis kitų būklių ir simptomų. Vidutinis pasireiškimo amžius 5 - 5,5 metų vaikams. Pirminė ciliarinė diskinezija yra mažai ištirta liga. Liga šiuo metu nėra išgydoma, o tik kontroliuojama, gydymo algoritmai nėra visuotinai priimti, bei pats gydymas remiasi labiau simptomų ir komplikacijų gydymu. Pagrindinė gydymo užduotis atkurti ir palaikyti normalią plaučių funkciją, bei komplikacijų gydymas. Sergantiesiems turėtų būti taikomas įvairiapusis ir individualus gydymas, kurio metu kombinuojama medikamentinė terapija ir fizioterapija. Pagrindinės vaistų grupės naudojamos PCD gydymui yra: antibiotikai, mukolitikai, bronchodilatatoriai, priešuždegiminiai vaistai. Fizioterapija yra neatsiejama PCD gydymo dalis. Tyrimai parodė jog medikamentinis gydymas nėra efektyvus, jeigu kvėpavimo takai yra obturuoti gleivėmis. Chirurginis gydymas yra simptominis gydymas, taikomas bronchektazių pašalinimui, operacijos metu atliekamos lobektomijos. Atsižvelgiant į šios ligos sukeltus padarinius pacientams, siekiant išvengti rimtesnių komplikacijų bei suteikti pacientams tinkamą gyvenimo kokybę, svarbu šviesti tėvus, sergančiuosius, gydytojus ir visuomenę.

Raktažodžiai: Naujagimio kvėpavimo sutrikimas, pirminė ciliarinė diskinezija, PCD, hialininių membranų liga, virpamojo epitelio struktūros ir funkcijos sutrikimas

Įvadas

Kvėpavimo sutrikimas tai gyvybei pavojinga būklė, reikalaujanti greitos pagalbos naujagimiui. Kvėpavimo sutrikimas tai viena dažniausių priežasčių, dėl kurios naujagimis guldomas į intensyvios terapijos skyrių [1]. Remiantis EuroNeoNet duomenimis 15,4% naujagimių miršta dėl kvėpavimo priežasčių dar gimdymo namuose [2]. Kvėpavimo sutrikimą naujagimiams sukeliančios priežastys yra skirtingos ir daugiasisteminės. Rizikos veiksniai: nekoreguotas cukrinis diabetas, infekcijos, gimdymas per cezario pjūvį, prieššlaikinis gimdymas (< 34 savaitės), asfiksija. Pirminė ciliarinė diskinezija tai reta autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, pasireišianti blakstienėlių ir žiuželių disfunkcija. Pirmą kartą ši liga aprašyta 1904 metais, ją aprašė A.K.Siewert [3]. Pirminės ciliarinės diskinezijos paplitimas svyruoja nuo 1:4000 iki < 1:50000. Manoma tai gali būti susiję su nevienodomis diagnostikos galimybėmis skirtingose šalyse bei ligoninėse. Siekiant patvirtinti PCD diagnozę reikia atlikti eilę diagnostikos tyrimų, kurie ne visur yra prieinami, todėl neretai ši liga lieka nediagnozuota [4]. Šiame straipsnyje apžvelgsime pagrindinius pirminės ciliarinės diskinezijos simptomus ir gydymą.

Klinika

Pagrindiniai kvėpavimo simptomai, kuriais remiantis reikia įtarti ir diagnozuoti kvėpavimo sutrikimą yra:

1. Tachipnėja – naujagimio kvėpavimo dažniui esant > 60 įkvėpimų per minutę. Tachipnėja yra kompensacinis mechanizmas hiperkarbijai, hipoksemijai ir acidozei. Tachipnėja yra dažna būklė, bet nespecifinė siekiant nustatyti diagnozę. Ji būdinga kvėpavimo takų, kardiovaskulinėms, metabolinėms ar sisteminėms ligoms. Esant

tachipnėjai matoma tarpšonkaulinė bei krūtinės ląstos retrakcija;

2. Nosies sparnelių judėjimas (*nasal flaring*) – tai kompensacinis simptomas, kuris padidina viršutinių kvėpavimo takų diametrą ir sumažina rezistentiškumą bei kvėpavimo darbą, jo metu naudojami papildomi kvėpavimo raumenys;
3. Retrakcija – tai pagalbinių kvėpavimo raumenų (kaklo, tarpšonkaulinių, krūtinkaulio, pilvo) naudojimas, esant žemam krūtinės ląstos paslankumui, arba aukštam kvėpavimo takų rezistentiškumui;
4. Triukšmingas kvėpavimas – gali būti sukeltas padidėjusio kvėpavimo takų rezistentiškumo, auskultacija gali padėti lokalizuoti kvėpavimo takų obstrukcijos vietą. Išskiriami sekantys triukšmingo kvėpavimo tipai:
 - Knarkimas (*stertor*) – garsus, knarkimą primenantis garsas, girdimas ne krūtinės ląstos esančiuose kvėpavimo takuose. Nurodo į obstrukciją esančią nosiaryklėje;
 - Švilpimas (*stridor*) – aukšto tembro kvėpavimo garsas, monofoninis. Nurodo į esančią obstrukciją gerklose, balso plyšyje arba subglotinėje srityje;
 - Švokštimas (*wheezing*) – taip pat gali būti aukštas, dažniausiai polifoninis garsas, girdimas iškvėpimo metu. Jį girdint, galima įtarti tracheobronchinę obstrukciją;
 - Kriokimas (*grunting*) – iškvėpimo metu girdimas garsas, kurį sukelia balso plyšio užsidarymas iškvėpimo metu.

5. Cianozė – tampa pastebima kai arterinio kraujo įsotinimas deguonimi žemesnis nei 40 mmHg [5].

Didieji kriterijai:

1. Nepaaiškinamas naujagimio kvėpavimo sutrikimas, plaučių skilties kolapsas ir / arba reikalingas kvėpavimo palaikymas su INTSR ir/arba reikalingas papildomas deguonis > 24 val;
2. Bet koks organų neanatominis išsidėstymas (situs inversus totalis, situs ambiguus arba heterotaksija);
3. Pastovus, nepraeinantis drėgnas kosulys, kuris prasidėjo pirmais gyvenimo metais arba matomos bronchektazės krūtinės ląstos kompiuterinėje tomografijoje;
4. Pastovus, nepraeinantis nosies užgulimas, kuris prasidėjo pirmais gyvenimo metais arba kompiuterinėje tomografijoje matomas pansinusitas [6].

Gydymas

Pirminė ciliarinė diskinezija yra mažai iširta liga. Nors šiuo metu nėra visuotinai priimto gydymo algoritmo, tačiau nuolatos išleidžiamos gydymo ir diagnostikos gairės, kuriomis siūloma vadovautis. Pagrindinė gydymo užduotis atkurti ir palaikyti normalią plaučių funkciją, bei komplikacijų gydymas [7]. Sergantiesiems turėtų būti taikomas įvairiapusis ir individualus gydymas, kurio metu kombinuojama medikamentinė terapija ir fizioterapija. Pagrindinės vaistų grupės naudojamos PCD gydymui yra: antibiotikai, mukolitikai, bronchodilatatoriai, priešuždegiminiai vaistai.

Antibiotikai – reguliariai, kas 3 mėnesius atlikti skreplių pasėlių. Vadovaujantis pasėlio kultūros atsakymais, parenkama antibakterinė terapija. Jei

kosulys yra neproduktyvus reikia atlikti bronchoalveolinį lavažą, kurio metu gaunami skrepliai pasėliui. Dažniausiai kvėpavimo takų pasitaikančios infekcijos yra sukeltos Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus ir Streptococcus pneumoniae. Šiuo metu nėra patvirtintų klinikinių įrodymų, kurie teigtų jog reikia profilaktiškai geriamųjų antibiotikų vartojimo, tačiau kai kuriose valstybėse ir ligoninėse ši taktika yra taikoma. Antibakterinė terapija yra rekomenduojama pastebėjus pirmus kvėpavimo infekcijos požymius arba pastebėjus plaučių funkcijos pablogėjimą. Dažniausiai taikoma geriamųjų antibakterinių vaistų terapija, tuo atveju kai geriamieji antibiotikai nėra veiksmingi taikoma intraveninė antibakterinė terapija.

Mukolitikai – ši medikamentų terapija taikoma esant sutrikusiai virpamojo epitelio funkcijai. Terapija skirta, siekiant suskystinti gleives, palengvinti atsikosėjimą ir skreplių pašalinimą iš kvėpavimo takų. Šių medikamentų skyrimas turi būti svarstomas individualiai dėl savo kainos ir galimo poveikio nebuvimo.

Bronchodilatatoriai – vartojami bronchinės astmos gydymui. Pagrindinis šių preparatų pliusas, jog jų poveikis pasireiškia greitai ir jie neveikia kvėpavimo takų judrumo.

Priešuždegiminiai vaistai – priešuždegiminiai vaistai dažnai vartojami sergant cistine fibroze, šios terapijos būtinumas remiasi hipoteze, jog uždegimas sukelia sunkius respiracinės sistemos pažeidimus.

Fizioterapija yra neatsiejama PCD gydymo dalis. Šių procedūrų metu gerinamas mechaninis kvėpavimo takų valymas. Atlikti tyrimai parodė jog fizioterapijos veiksmingumas yra didesnis nei beta-2-agonistų vartojimas. Tyrimai parodė jog medikamentinis gydymas nėra efektyvus, jeigu kvėpavimo takai yra obturuoti gleivėmis. Vaikus

rekomenduojama imunizuoti nuo gripo bei pneumokokinės infekcijos. Chirurginis gydymas – yra simptominis gydymas, taikomas bronhektazių pašalinimui, operacijos metu atliekamos lobektomijos. Vyresniems pacientams gali būti atliekamos plaučių transplantacijos operacijos.

Rekomenduojamas nuolatinis lankymasis pas gydytojus specialistus, tokius kaip audiologus, pediatrus, otorinolaringologus, pulmonologus. Tokiu būdu bus užtikrintas pilnavertis visapusiškas gydymas bei galimų komplikacijų išvengimas [8].

Išvados

Kvėpavimo sutrikimas – tiek išnešiotiems tiek neišnešiotiems naujagimiams grėsminga būklė, kurią reikia greitai nustatyti ir gydyti. Europoje remiantis Euroneonet duomenimis 2011 metais 15,4% naujagimių mirė gimdymo namuose dėl kvėpavimo priežasčių. Remiantis Lietuvos Higienos Instituto duomenimis, Lietuvoje dėl kvėpavimo sistemos ligų 2010 metais mirė 1,4% kūdikių, tuo tarpu Latvijoje – 1,6%, o Estijoje – 2,9% [9]. Kvėpavimo sutrikimo priežastys yra skirtingos, diferencijuoti reikėtų nuo dažniausiai pasitaikančių iki rečiausių priežasčių. Prie retų kvėpavimo sutrikimą sukeliančių priežasčių priskiriamas pirminės ciliarinės diskinezijos sindromas. Ligos paplitimas svyruoja nuo 1:4000 iki < 1:50000. Brangios diagnostikos tyrimų galimybės apsunkina ligos nustatymą, todėl ji dažnai lieka nedidžiaguota. Pirminė ciliarinė diskinezija įtariama esant nepaaiškinamos kilmės kvėpavimo sutrikimui, besikartojančioms kvėpavimo takų infekcijoms, dekstrokardijai, situs inversus totalis. Šiuo metu nėra visuotinai priimtų pirminės ciliarinės diskinezijos diagnostikos gairių, kurios palengvintų ligos nustatymą. Šiuo metu liga itin retai diagnozuojama naujagimiams ir kūdikiams. Sindromą reikėtų įtarti jei

naujagimis turi/turėjo nepaaiškinamą kvėpavimo sutrikimą ir hipoksemiją, o vėliau pasireiškė nuolatinis kosulys ar lėtinis vidurinės ausies uždegimas. Paciento gydymas turi būti paskirtas remiantis nusiskundimais ir simptomais. Kadangi kiekvienas atvejis yra išskirtinis, o simptomų ir sindromų pasireiškimas varijuoja, kiekvienam pacientui gydymas turi būti parenkamas individualiai [10].

Literatūros sąrašas

1. Suzanne R, Moser C, Baack Michelle. Respiratory Distress in the Newborn. Pediatrics in Review 2014; 35(10): 417–429.
2. Valls A, Cuttini M, et al. Extended European Information System to Monitor Short-term Morbidity Outcomes to Improve Quality of Care and Patient-Safety for VLBWI. 2013 Jul; 19:289.
3. Graželytė A, Dumčius S, Kinčienė O, Ėmužytė E. Pirminė ciliarinė diskinezija: diagnostika ir gydymas (klinikinis atvejis). 2013; 105–111.
4. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia 2015; 4(1): 2.
5. Robertson E, Lissauer T. Perinatal outcome of neonates born by caesarean section. Oxford University Press, 2016.
6. 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.
7. Shapiro AJ. Et al. Diagnosis, Monitoring and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesias: PCD Foundation Consensus Recommendation Based on State of the Art Review 2016; 51: 115–132.
8. Valler C, Escudier E, Roudot-Thoraval F, et al. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60

- children according to ciliary ultrastructure. *Eur J Pediatr* 2013; 172:1052.
9. Health in the Baltic Countries 2010. 19th ed. Health Information Centre, Institute of Hygiene, Lithuania. National Institute for Health Development of Estonia, Department of Health Statistics. The National Health Service of Latvia, 2011.
 10. Boon M, Jorissen M, Proesmans M, et al. Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 151.