



W numerze m.in.:

DONIESIENIA ZE ŚWIATA

- Skuteczność programów zapobiegania krwawieniom z niedoboru witaminy K w Danii i Holandii — *Jędrzej Sarnecki*
- Rekomendacje Światowej Organizacji Alergii dotyczące stosowania prebiotyków — *Jędrzej Sarnecki*

PRACE POGLĄDOWE

- Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży – rekomendacje IPCZD — *Agnieszka Szadkowska, Zbigniew Kułaga i wsp.*
- Komentarz do artykułu „Skuteczność programów zapobiegania krwawieniom z niedoboru witaminy K w Danii i Holandii” — *Justyna Czech-Kowalska*
- Ciliopatie – heterogenność obrazu klinicznego — *Aleksandra Pstrągowska, Anna Świdorska i wsp.*
- Ulewania u niemowląt — *Anna Rybak*
- Powiększenie gruczołów piersiowych u dzieci i młodzieży – przyczyny i diagnostyka — *Ewa Krajewska-Siuda*
- Kangurowanie jako holistyczna metoda terapeutyczna – część 1. Podstawy naukowe i praktyczne możliwości zastosowania — *Martyna Hordowicz, Barbara Królak-Olejek*
- Nieinwazyjne wsparcie oddechu noworodka – sukcesy i niepowodzenia — *Jan Mazela*

Pierwotna dyskineza rzęsek – co nowego w diagnostyce? — *Katarzyna Grzela, Wioletta Zagórska*

- Przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych w chorobach metabolicznych – szansa tylko częściowo wykorzystana. Opis pierwszej transplantacji w zespole Hurler w Polsce — *Małgorzata Janeczko, Mateusz Stachowiak i wsp.*
- Znaczenie standardów postępowania dla odpowiedzialności prawnej lekarza — *Piotr Najbuk*
- Współczesne poglądy na funkcje biologiczne witaminy K — *Grzegorz Grynkiewicz, Elżbieta Skrzydlewska*
- Zespół Beckwitha i Wiedemanna — *Małgorzata Krajewska-Walasek, Anna Dobrzańska i wsp.*

PRACE ORYGINALNE

- Krwawienia śródczaszkowe u noworodków donoszonych — *Anna Dobrzańska, Katarzyna Chada-Borowiecka i wsp.*
- Wpływ edukacji żywieniowej na realizację zaleceń modelowej racji pokarmowej w wybranych żłobkach – wyniki wstępne — *Anna Harton, Joanna Myszkowska-Rygiel*

OPIS PRZYPADKU

- Samoistne ustąpienie zespołu wątrobowo- -płucnego u 6-letniego chłopca z żółciową marskością wątroby – opis przypadku — *Joanna Pawłowska, Mikołaj Teisseyre i wsp.*

Pierwotna dyskineza rzęsek – co nowego w diagnostyce?

Primary ciliary dyskinesia – what's new in diagnosis?

Katarzyna Grzela, Wioletta Zagórska

Klinika Pulmonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Pierwotna dyskineza rzęsek jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie. Objawy kliniczne pojawiają się zwykle już we wczesnym dzieciństwie. W obrazie klinicznym dominują nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, niepłodność i zaburzenia lateralizacji.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono obraz kliniczny choroby oraz aktualne możliwości diagnostyczne.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2016 ■ T. 13 ■ 359-367

SŁOWA KLUCZOWE: ■ RZĘSKI ■ KLIRENS ŚLIZOWO-RZĘSKOWY ■ ULTRASTRUKTURA RZĘSKI ■ BADANIA GENETYCZNE

ABSTRACT

Primary ciliary dyskinesia is a rare genetic disease. Symptoms usually appear during early childhood. The clinical manifestation of primary ciliary dyskinesia involves recurrent infections of the upper and lower respiratory tract, infertility and abnormal lateralization.

In this paper authors shortly discuss the clinical picture and current diagnostic approaches.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2016 ■ T. 13 ■ 359-367

KEY WORDS: ■ CILIA ■ MUCOCILIARY CLEARANCE ■ CILIA ULTRASTRUCTURE ■ GENETIC DIAGNOSIS

Wstęp

Pierwotna dyskineza rzęsek (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD) jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, zwykle dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, której objawy wynikają z nieprawidłowej budowy i funkcji rzęsek. W obrazie klinicznym dominują nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. W ok. 50% przypadków obserwuje się odwrócenie trzewi. Triada objawów – odwrócenie trzewi, rozstrzenie oskrzeli i zapalenie zatok – znana jest pod nazwą zespołu Kartagenera. Według różnych danych częstość występowania PCD oceniana jest na 1:4000-1:50 000¹. Autorzy są jednak zgodni, że jest to choroba niediagnostyzowana, a częstość jej występowania jest niedoszacowana. W niniejszym opracowaniu przedstawiono obraz kliniczny PCD oraz aktualne metody wykorzystywane w diagnostyce.



GŁÓWNE TEZY

1. Pierwotna dyskineza jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, której objawy wynikają z nieprawidłowej budowy i funkcji rzęsek.
2. Diagnostyka pierwotnej dyskinezy jest złożona i wieloetapowa.

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominują objawy ze strony układu oddechowego. Część z nich stwierdzana jest już w okresie noworodkowym. Obserwuje się wrodzone zapalenia płuc, niedodmę, przejściowe *tachypnoe* czy niewydolność oddechową wymagającą leczenia respiratorem. Co ciekawe, noworodki bezpośrednio po urodzeniu mogą prezentować objawy blokady nosa utrudniającej karmienie. W okresie niemowlęcym objawem dominującym jest zwykle przewlekły, wil-

gotny kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny oraz katar. Towarzyszą im nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, a w miarę wykształcania się zatok obocznych nosa – u nastolatków i dorosłych również przewlekłe zapalenia tych zatok. Objawem występującym niemal u wszystkich pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek są nawracające zapalenia ucha środkowego. Prowadzą one do pogorszenia, a nawet utraty słuchu oraz nieprawidłowego/opóźnionego rozwoju mowy. W późniejszym okresie część pacjentów wymaga aparatu słuchowego. Konsekwencją nawracających zapaleń płuc są rozstrzenia oskrzeli i postępująca niewydolność oddechowa. W skrajnych przypadkach pacjenci są kwalifikowani do transplantacji płuc.

Prawidłowy ruch rzęsek w okresie płodowym zapewnia lateralizację narządów wewnętrznych. U blisko połowy pacjentów z PCD ma miejsce całkowite odwrócenie trzewi, u części obserwuje się heterotaksję, tj. brak prawidłowo występującej asymetrii budowy i położenia narządów jamy brzusznej oraz klatki piersiowej, w tym serca. U ok. 6% pacjentów z nieprawidłowym położeniem narządów wykrywa się wrodzone wady serca².

Prawidłowy ruch witek plemników jest niezbędny do zapłodnienia, podczas gdy ruch rzęsek w jajowodach odpowiada za transport zapłodnionej komórki jajowej z bańki jajowodu do jamy macicy. Dlatego u pacjentów z PCD w okresie dojrzałości płciowej występują zaburzenia płodności. U mężczyzn stwierdza się niepłodność, u kobiet dochodzi do ciąży ektopowych.

Budowa rzęski

Prawidłowo zbudowane rzęski ruchome mają długość ok. 2-7 μm (w zależności od lokalizacji), średnicę 0,2-0,25 μm i zawierają charakterystyczny układ mikrotubul. Na przekroju poprzecznym trzonu rzęski stwierdza się położoną centralnie 1 parę mikrotubul, a wokół niej 9 rozmieszczonych obwodowo tzw. dubletów (taki układ opisywany jest jako 9+2). Każdy obwodowy dublet mikrotubul złożony jest z 2 podjednostek: A i B. Podjednostka A składa się z 13, natomiast podjednostka B z 11 protofilamentów. Do każdej podjednostki A są przyłączone 2 ramiona dyneinowe wewnętrzne i zewnętrzne. Sąsiadujące ze sobą mikrotubule obwodowe połączone są wiązaniami neksynowymi, a z parą centralną łączą się poprzez promienie łączące. W części podstawnej rzęski, zlokalizowanej wewnątrz komórki, nie występuje para centralna, natomiast do każdej pary obwodowej dołączona jest 1 dodatkowa mikrotubula, tworząc 9 trójek (tripletów). Ruchome rzęski o takiej ultrastrukturze stwierdza się na powierzchni nabłonka oddechowego, w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w układzie rozrodczym.

Ruch rzęsek

Prawidłowy ruch rzęsek odgrywa istotną rolę w mechanizmie oczyszczania dróg oddechowych, tzw. klirensu śluzowo-rzęskowego. Mechanizm ten pozwala na usunięcie śluzu z dróg oddechowych do gardła, a wraz z nim zanieczyszczeń czy drobnoustrojów. W warunkach fizjologicznych rzęski poruszają się w sposób rytmiczny i skoordynowany, z częstotliwością 11-18 Hz. W ruchu rzęski można wyodrębnić 2 fazy. Podczas fazy pierwszej – efektywnej, szybkiej – rzęski są usztywnione i przesuwają śluz po powierzchni nabłonka. W fazie drugiej – przygotowawczej, wolnej – rzęski są zgięte i przesuwają się w dolnej warstwie śluzu.

Nieprawidłowa ultrastruktura rzęski, z jaką mamy do czynienia w pierwotnej dyskinezie, ma bezpośredni wpływ na charakter ruchu rzęsek. U pacjentów z PCD, w zależności od typu defektu, rzęski są nieruchome lub obserwuje się ruch nieskoordynowany, wielopłaszczyznowy, rotacyjny, „korkociagowy” lub zagarniający. Zmienia się również częstotliwość ruchu rzęsek – ruch jest wolniejszy lub, paradoksalnie, hiperkinetyczny, a przez to mniej efektywny.

Metody diagnostyczne

W trakcie ustalania rozpoznania pierwotnej dyskinezy rzęsek bierze się pod uwagę charakterystyczny obraz kliniczny oraz wyniki badań diagnostycznych, w tym histopatologicznych. Z danych literaturowych wynika, że ustalenie rozpoznania pierwotnej dyskinezy ma miejsce stosunkowo późno (średnia wieku w momencie rozpoznania to ok. 5,3 lat)¹. Powodem jest znaczna różnorodność objawów klinicznych, a przede wszystkim ich podobieństwo do objawów klinicznych (głównie ze strony układu oddechowego) obserwowanych w innych, znacznie częściej występujących chorobach, m.in. alergiach czy nawet mukowiscydozie. Zwykle przyczyną opóźnienia rozpoczęcia diagnostyki jest wśród lekarzy brak świadomości występowania tej stosunkowo rzadkiej choroby wrodzonej. Opóźnienie diagnostyki dotyczy zwłaszcza tych pacjentów, u których nie stwierdza się odwrócenia trzewi. Dodatkowo, dostępne metody diagnostyczne mają swoje ograniczenia, a rozpoznanie ustalone za ich pomocą często jest niepewne. Do metod diagnostycznych zalicza się badania przesiewowe (test sacharynowy, poziom nosowego tlenu azotu, badania radioizotopowe) oraz badania bezpośrednie, wymagające pobrania od pacjenta fragmentu błony śluzowej (wymaz szczoteczkowy lub biopsja). Do badań tych zalicza się ocenę ultrastruktury rzęsek w mikroskopie elektronowym lub laserowym mikroskopie konfokalnym oraz ocenę częstotliwości i wzorca ruchu rzęsek z użyciem wideomikroskopii. W ostatnim czasie coraz większe znaczenie ma również diagnostyka genetyczna.

Badania przesiewowe

Test sacharynowy

Test sacharynowy polega na umieszczeniu niewielkiej grudki sacharyny (1-2 mm) na małżowinie dolnej nosa i pomiarze czasu, po jakim pacjent poczuje słodki smak w gardle. Jeżeli czas ten jest dłuższy niż godzina, test uważany jest za dodatni. Zaletą testu sacharynowego jest jego niski koszt, ma on jednak istotne ograniczenia. Test ocenia jedynie wydajność klirensu rzęskowego, nie pozwalając na odróżnienie PCD od dyskinez wtórnych. Dodatkowo jego prawidłowe wykonanie wymaga dobrej współpracy pacjenta, dlatego według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (ERS) test ten nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 12. r.ż.³. Ze względu na dostępność innych, bardziej obiektywnych metod diagnostycznych test sacharynowy jest coraz rzadziej wykorzystywany i ma obecnie znaczenie raczej historyczne.

Badanie izotopowe

Badanie wykonywane jest z użyciem albuminy znakowanej radioaktywnym izotopem technetu (^{99m}Tc). Podobnie jak test sacharynowy metoda ta ocenia efektywność klirensu śluzowo-rzęskowego, nie pozwalając na różnicowanie dyskinez pierwotnych i wtórnych⁷. Wady metody – słaba dostępność specjalistycznego sprzętu (generator izotopu technetu oraz gamma-kamera), wysoki koszt badania i jego niska specyficzność (tylko 55%) – powodują, że nie jest zalecana jako metoda rutynowa.

Nosowy tlenek azotu (nNO)

Stężenie tlenu azotu (NO) w wydychanym powietrzu zmienia się w różnych stanach chorobowych i wpływa na częstotliwość ruchu rzęsek⁴. Pomiar stężenia nosowego tlenu azotu (nNO) jest relatywnie prostą, nieinwazyjną metodą diagnostyczną. Do wykonania badania wykorzystuje się analizator NO wyposażony w odpowiednią końcówkę. Umożliwia ona pomiar stężenia tego gazu w jamach nosowych i zatokach przynosowych, przy zamkniętym podniebieniu miękkim podczas wydechu. Wynik badania nNO wyliczany jest jako iloczyn stężenia tlenu azotu, tj. liczby cząsteczek NO na miliard cząsteczek powietrza (ang. *parts per billion*, ppb) oraz prędkości przepływu badanej próbki powietrza (litry na minutę), i wyrażany jest w nanolitrach na minutę (nL/min). Wysoki poziom nNO stwierdza się u pacjentów z astmą, rozstrzelaniami oskrzeli czy infekcjami górnych dróg oddechowych. Z drugiej strony, obniżony poziom tlenu azotu obserwuje się właśnie u pacjentów z PCD, ale również u pacjentów z mukowiscydozą, polipami nosa czy przewlekłym zapaleniem zatok obocznych nosa⁵. Badania wielośrodkowe wykazały, że wartości nNO poniżej 30 nL/ml pozwa-

lają na rozpoznanie z dużym prawdopodobieństwem pierwotnej dyskinezy (czułość ok. 91%; specyficzność ok. 96%), podczas gdy wartości nNO powyżej 77 nL/min pozwalają na jej wykluczenie. Pewnym ograniczeniem jest trudność wykonania badania u dzieci poniżej 5. r.ż. Pomimo bardzo wysokiej czułości i specyficzności badania nNO konieczna jest weryfikacja rozpoznania inną metodą, szczególnie ze względu na możliwość uzyskania niskich wartości nNO również u pacjentów z mukowiscydozą. Warto wspomnieć, że wiele ośrodków nadal posługuje się własnymi wartościami referencyjnymi, co ogranicza rutynowe stosowanie tej metody. Pomimo pewnych niedoskonałości pomiar nosowego tlenu azotu odgrywa jednak coraz większą rolę we wstępnej diagnostyce PCD⁶.

Badania bezpośrednie

Ocena ultrastruktury rzęsek (mikroskopia elektronowa)

Ocena ultrastruktury rzęski (na przekroju poprzecznym) z użyciem transmisyjnego mikroskopu elektronowego (ME) jest jedną z najstarszych metod wykorzystywanych w diagnostyce PCD. Po raz pierwszy została zastosowana w 1976 r. przez Afzeliusa, który oceniając przekroje poprzeczne rzęsek nabłonka oddechowego oraz witek plemników pobranych od pacjenta z zespołem Kartagera, stwierdził brak ramion dyneinowych. Jest to metoda tradycyjnie stosowana w celu potwierdzenia PCD, do niedawna uważana za złoty standard. Jej poważnym ograniczeniem jest często zła jakość materiału pobranego do badania. Aby badanie było wiarygodne, należy ocenić co najmniej 30 elektronogramów, każdy zawierający nie mniej niż 60 dobrej jakości przekrojów rzęsek. Do zmian w budowie rzęsek, które można wiarygodnie ocenić za pomocą ME, zalicza się: całkowity lub częściowy brak zewnętrznych ramion dyneinowych, brak zewnętrznych i wewnętrznych ramion dyneinowych oraz nieprawidłowy układ mikrotubul⁸. Obecnie wiadomo, że jedynie część pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek może być diagnozowana za pomocą tej metody, ponieważ u blisko 30% z nich stwierdza się prawidłowy lub niemal prawidłowy obraz ultrastruktury rzęsek w ME. W przypadku występowania izolowanego braku wewnętrznych ramion dyneinowych, defektu połączeń neksynowych czy nieprawidłowości dotyczących centralnej pary mikrotubul badanie w ME może być niemiarodajne i powinno być zweryfikowane za pomocą innej metody bezpośredniej⁹.

Immunofluorescencja wysokiej rozdzielczości

W ostatnich latach do technik pozwalających na bezpośrednie wykrywanie zaburzeń w budowie rzęsek wprowadzono metodę immunofluorescencji. Do wykonania badania konieczny jest odpowiedni panel swoistych przeciwciał, sprzężonych z różnymi barw-

nikami fluorescencyjnymi i rozpoznających poszczególne składniki szkieletu rzęski. Materiał do badania (nabłonek urzęsiony), pobrany spod małżowiny nosa lub z oskrzeli za pomocą wymazu szczoteczkowego lub biopsji, poddawany jest inkubacji z zestawem przeciwciał, a następnie analizowany z wykorzystaniem mikroskopu fluorescencyjnego lub laserowego mikroskopu konfokalnego wysokiej rozdzielczości. Ten ostatni pozwala na uzyskiwanie obrazów umożliwiających wykrycie nawet dyskretnej nieprawidłowości w budowie rzęsek, trudnych do uwidocznienia w ME. Warto podkreślić, że metoda immunofluorescencyjna jest znacznie tańsza, szybsza i mniej pracochłonna niż badanie z użyciem mikroskopu elektronowego, dlatego coraz częściej uzupełnia lub wręcz zastępuje ME.

Ocena ruchu rzęsek (wideomikroskopia)

Kolejną metodą przydatną w diagnostyce dyskinez jest ocena częstotliwości i wzorca ruchu rzęsek, tzw. wideomikroskopia. Nieutrwalony materiał biopsyjny lub wymaz szczoteczkowy umieszczany jest w medium hodowlanym na szkiełku mikroskopowym. Badanie przeprowadzane jest z użyciem mikroskopu kontrastowo-fazowego, połączonego z ultraszybką kamerą (ang. *high-speed video microscopy*). Zarejestrowany obraz analizowany jest następnie za pomocą odpowiedniego programu komputerowego – ocenie podlega zarówno częstotliwość, jak i sposób ruchu rzęsek. Okazuje się, że analiza tylko jednego z parametrów, tj. jedynie częstotliwości lub tylko wzorca ruchu rzęsek, może prowadzić do wyników fałszywie ujemnych. Wykazano, że w niektórych przypadkach PCD, pomimo nieprawidłowej ultrastruktury rzęsek, stwierdza się prawidłową częstotliwość ich ruchu, tj. ok. 11-18 Hz, jednak ruch ten jest nieefektywny¹⁰. Badanie metodą wideomikroskopii, wykonywane równolegle z oceną w mikroskopie elektronowym, w przypadku pacjentów z PCD wykazuje czułość 100% i specyficzność na poziomie 93%. Niezwykle istotne dla powodzenia analizy jest jednak pozyskanie materiału dobrej jakości. Ponieważ stan zapalny, np. w przebiegu infekcji, wpływa na aktywność ruchową rzęsek, a może nawet powodować czasową utratę rzęsek (tzw. dyskinezy wtórne), zaleca się, aby materiał do badania pobierany był co najmniej 4-6 tygodni po zakończeniu ostrej infekcji nosa lub układu oddechowego. Wpływ na wynik badania mogą mieć również niektóre leki, zwłaszcza stosowane wlewnie lub donosowo steroidy. Uzyskanie wyniku wątpliwego wymaga powtórzenia badania po kilku tygodniach. W przypadku niewystarczającej ilości materiału do badań lub braku rzęsek w pobranym materiale można również wykorzystać metodę hodowli nabłonka *in vitro*. Hodowla pozwala na eliminację wpływu niekorzyst-

nych czynników, odpowiedzialnych za występowanie dyskinez wtórnych, podczas gdy regenerujące rzęski u pacjentów z PCD nadal wykazują nieprawidłowości w budowie i aktywności ruchowej. Przygotowany w ten sposób materiał można wykorzystać do ponownego badania ME lub wideomikroskopii.

Badania genetyczne

Aparat rzęskowy zbudowany jest z ponad 250 białek. Teoretycznie mutacja każdego z genów kodujących poszczególne białka może być odpowiedzialna za wystąpienie objawów pierwotnej dyskinezy rzęsek. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 30 genów, których mutacje są odpowiedzialne za wystąpienie pierwotnej dyskinezy rzęsek¹¹. Przy obecnym poziomie rozwoju metod diagnostyki genetycznej pozwala to na potwierdzenie choroby u ok. 65% pacjentów. Dotychczas zidentyfikowano 27 mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie pierwotnej dyskinezy rzęsek z klasycznymi objawami klinicznymi. W przypadku większości z poznanych mutacji istnieje możliwość ustalenia związku pomiędzy typem mutacji, ultrastrukturą, wzorcem ruchu rzęski a obrazem klinicznym. Pierwszym zidentyfikowanym genem powodującym pierwotną dyskinezę był gen *DNAI1*, kodujący zewnętrzne ramiona dyneinowe¹². Mutacja genu stwierdzana jest w ok. 14% przypadków. U pacjentów obserwuje się znaczne upośledzenie ruchu rzęsek lub rzęski nieruchome. Z kolei najczęściej występującą mutacją genu odpowiedzialnego za pierwotną dyskinezę jest mutacja genu *DNAH5* (opisywana u 15-20% pacjentów z PCD)¹³. Jest ona powiązana z defektem zewnętrznych ramion dyneinowych, zaburzeniami lateralizacji i niepłodnością męską. Rzęski w tej grupie pacjentów są całkowicie nieruchome. Obie wyżej wymienione mutacje stwierdzane są łącznie u ok. 38% pacjentów¹⁴. Mutacje genów kodujących białka wchodzące w skład promieni radialnych (*RSPH1*, *RSPH9*, *RSPH4a* i *HYDIN*) powodują nieprawidłowości w budowie centralnej pary mikrotubul, nie znajdują zaś odzwierciedlenia w budowie zewnętrznych i wewnętrznych par mikrotubul. Badania kohortowe potwierdzają, że nieprawidłowa budowa centralnej pary mikrotubul skutkuje zaburzeniem ruchu rzęsek w postaci występowania ruchu kolistego¹⁵. W przypadku mutacji genu *CCDC114* stwierdza się nieprawidłowości w ultrastrukturze rzęski (defekt zewnętrznych ramion dyneinowych), podczas gdy objawy kliniczne są słabo nasilone¹⁶. Z drugiej strony, opisano również mutacje np. *DNAH11*, *CCDC164*, *CCDC65*, powodujące zaburzony wzorec ruchu rzęsek (hiperkinetyczny/dyskinetyczny) oraz typowe objawy kliniczne, jednak bez wyraźnych nieprawidłowości w ultrastrukturze rzęsek¹⁷.

W rzadszych przypadkach mutacjom powodującym pierwotną dyskinezę (RPGR i OFD1) towarzyszą inne rzadkie zespoły chorobowe, takie jak retinopatia barwnikowa (łac. *retinitis pigmentosa*) i zespół ustno-twarzowo-palcowy (ang. *orofacialdigital syndrome*)¹⁸.

Podsumowanie

Podstawowym problemem w pierwotnej dyskinezie jest późne rozpoznanie. Wiarygodne ustalenie rozpoznania pierwotnej dyskinezy powinno opierać się na obecności typowych objawów PCD i potwierdzeniu za pomocą przynajmniej 2 metod diagnostycznych (nNO, ME lub immunofluorescencja, wideomikroskopia oraz badania genetyczne). W przypadku pacjentów, u których poza typowymi objawami klinicznymi uzyskuje się dodatni wynik z wykorzystaniem tylko jednej metody diagnostycznej, rozpoznanie traktuje się jako prawdopodobne.

dr n. med. Katarzyna Grzela

✉ Klinika Pulmonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A

katarzyna.grzela@gmail.com

Autorstwo manuskryptu:

Katarzyna Grzela – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej; napisanie artykułu; merytoryczna recenzja artykułu; nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

Wioletta Zagórska – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej; napisanie artykułu; nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Kuehni CE, Fischer T, Strippoli MF i wsp. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010;36:1248-1258.
- ² Kennedy MP, Omran H, Leigh MW i wsp. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007;115: 2814-2821.
- ³ Barbato A, Fischer T, Kuehni CE i wsp. Primary ciliary dyskinesia: a on diagnostic and treatment consensus statement approaches in children. *Eur Respir J* 2009;34:1264-1276.
- ⁴ Li D, Shirakami G, Zhan X i wsp. Regulation of ciliary beat frequency by the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in rat airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:175-181.



DO ZAPAMIĘTANIA

- Objawy pierwotnej dyskinezy rzęsek wynikają z nieprawidłowej budowy i funkcji rzęsek.
- Objawy kliniczne występują zazwyczaj już we wczesnym dzieciństwie i związane są przede wszystkim z układem oddechowym. U części pacjentów stwierdza się odwrócenie trzewi i wady serca.
- Do ustalenia rozpoznania, poza obecnością typowych objawów klinicznych, konieczne jest zastosowanie co najmniej 2 metod diagnostycznych.

- ⁵ Popatia R, Haver K, Casey A. Primary ciliary dyskinesia: an update on new diagnostic modalities and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27:51-59.
- ⁶ Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS i wsp. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2003;21:43-47.
- ⁷ Marthin JK, Mortensen J, Pressler T i wsp. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2007;132:966-976.
- ⁸ Werner C, Onnebrink J, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia* 2015;4:2-9.
- ⁹ Grzela K, Zagórska W, Jankowska-Steifer E i wsp. Chronic inflammation in the respiratory tract and ciliary dyskinesia. *Centr Eur J Immunol* 2013;38:122-128.
- ¹⁰ Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles C. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:434-437.
- ¹¹ Knowles MR, Daniels LA, Davis SD i wsp. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostic, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:913-922.
- ¹² Zariwala MA, Leigh MV, Ceppa F i wsp. Mutation of DNAI1 in primary ciliary dyskinesia: evidence of founder effect in a common mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:858-866.
- ¹³ Fally M, Bartoloni L, Letourneau M i wsp. Mutation of DNAH5 account for only 15% of a nonprescreened cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *J Med Genet* 2009;46:281-286.
- ¹⁴ Leigh MW, Pittman JE, Carson JL i wsp. Clinical and genetic aspects of PCD. *Kartagener Genet Med* 2009;11:473-487.
- ¹⁵ Knowles MR, Ostrowski LE, Leigh MW i wsp. Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:707-717.
- ¹⁶ Onoufriadi A, Paff T, Antony D i wsp. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 2013;92:88-98.
- ¹⁷ Horani A, Brody SL, Ferkol T i wsp. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS ONE* 2013;8:e72299.
- ¹⁸ Kurkowiak M, Ziętkiewicz E, Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J Med Genet* 2015;52:1-9.

