

Discinesia ciliar primária*

JOSÉ WELLINGTON ALVES DOS SANTOS¹, ALAND WALDOW², CLAUDIUS WLADIMIR CORNELIUS DE FIGUEIREDO²,
DIEGO ROSSI KLEINUBING², SEVERO SALLES DE BARROS³

Discinesia ciliar primária é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela história de infecções repetidas do trato respiratório superior e inferior, otite média, bronquite e rinossinusite, associada a *situs inversus* na metade dos casos. O diagnóstico é estabelecido pela análise ciliar ultra-estrutural de espécimes respiratórios, após a exclusão inicial de outras doenças, como fibrose cística, deficiência de α -1-antitripsina, imunodeficiências (IgG, neutrófilos e complemento) e síndrome de Young. O propósito deste artigo é revisar os achados clínicos, o diagnóstico e o manejo da discinesia ciliar primária, incluindo um fluxograma diagnóstico. (*J Pneumol* 2001;27(5):262-268)

Primary ciliary dyskinesia

Primary ciliary dyskinesia is an autosomal recessive disorder characterized by a history of recurrent upper and lower respiratory tract infections with chronic otitis media, bronchitis and rhinosinusitis, associated with situs inversus in 50% of cases. The diagnosis is established by ciliary ultrastructural analysis of respiratory specimens, after ruling out some disorders as cystic fibrosis, α -1 anti-trypsin deficiency, immune deficiencies (IgG, neutrophils and complement) and Young's syndrome. The purpose of this paper is to review the clinical features, diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia, including a diagnostic algorithm.

Descritores – Discinesia ciliar. *Situs inversus*. Diagnóstico.

Key words – Ciliary dyskinesia. *Situs inversus*. Diagnosis.

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

DCP – Discinesia ciliar primária

SARRN – Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido

TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução

INTRODUÇÃO

A discinesia ciliar primária é uma doença hereditária caracterizada por anormalidades ultra-estruturais ciliares que comprometem a atividade ciliar normal, com consequências diretas sobre o *clearance* mucociliar, predispondo a infecções respiratórias repetidas e resultando em doença obstrutiva crônica do trato respiratório. Sua prevalência é de aproximadamente 1:20.000, segue um padrão autossômico recessivo de transmissão, acomete ambos os sexos e não apresenta predileção por grupos

raciais⁽¹⁾. Os cromossomos 6, 7 e 19 parecem estar envolvidos em sua patogênese, porém é uma condição geneticamente heterogênea e, provavelmente, mais de uma mutação seja responsável por seu fenótipo^(1,2).

Siewert, em 1904, descreveu o caso de um jovem com *situs inversus*, bronquiectasias e tosse crônica desde a infância⁽³⁾. Em 1933, Kartagener caracterizou a tríade de *situs inversus*, bronquiectasias e sinusopatia crônica como uma entidade clínico-patológica distinta⁽⁴⁾. Posteriormente, defeitos na ultra-estrutura ciliar foram relacionados a defeitos ultra-estruturais da cauda dos espermatozoides de homens inférteis com doença pulmonar e o termo síndrome dos cílios imóveis foi proposto por Afzelius⁽⁵⁾. Sleight, em 1980, sugeriu o termo discinesia ciliar primária ao observar que os cílios são, na maioria das vezes, móveis, mas com movimento incoordenado⁽⁶⁾. Mais recentemente, têm sido descritas variantes da DCP que se apresentam com ultra-estrutura normal, porém com a frequência dos batimentos reduzida ou com defeitos de orientação⁽⁷⁻⁹⁾.

* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de Santa Maria (RS).

1. Professor Adjunto.

2. Médico Residente.

3. Professor Aposentado, setor de Microscopia Eletrônica.

Endereço para correspondência – Prof. Dr. José Wellington Alves dos Santos, Rua Venâncio Aires, 2.020/403 – 97010-004 – Santa Maria, RS. Tel. (55) 225-3018; Fax (55) 220-8005; E-mail: Well@vant.com.br

Recebido para publicação em 12/3/01. Aprovado, após revisão, em 3/5/01.

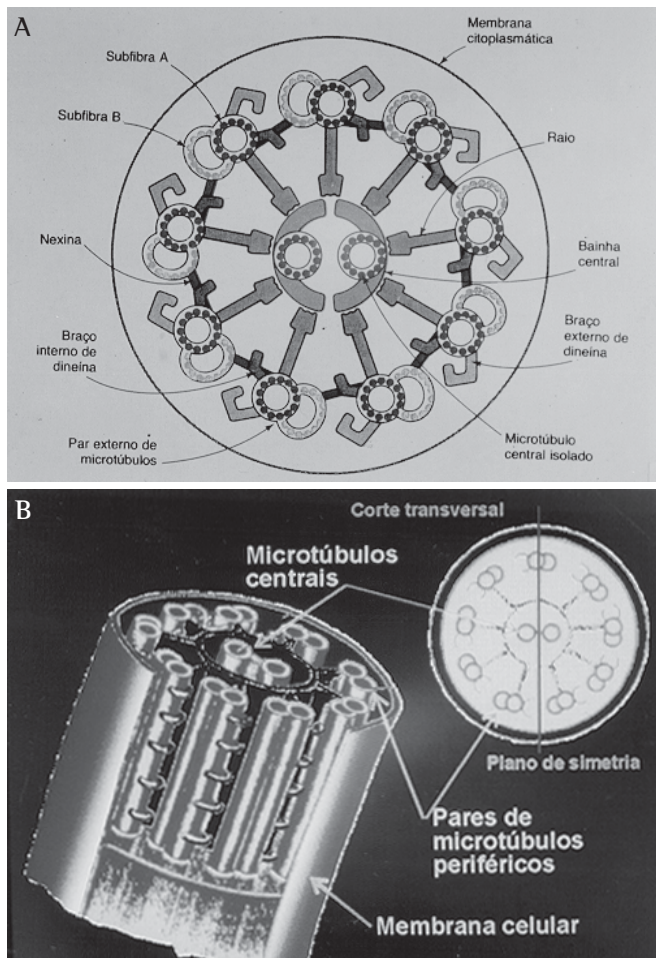


Figura 1 – A) Corte transversal ciliar, esquema ilustrativo. B) Corte longitudinal ciliar, esquema ilustrativo.

ULTRA-ESTRUTURA E FUNÇÃO CILIAR

O epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado reveste o trato respiratório desde o terço posterior das fossas nasais até os bronquíolos, incluindo seios paranasais e ouvido médio⁽¹⁰⁾. Cada célula ciliada contém cerca de 200 cílios de tamanho uniforme, com comprimento de 6µm e diâmetro de 0,3µm⁽¹⁰⁾.

O cílio possui estrutura tubular formada por uma membrana externa própria, com nove pares de microtúbulos periféricos e um par central (Figuras 1A e 1B)⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾. A estabilidade do conjunto é reforçada pelo pé basal, uma estrutura tubular localizada na

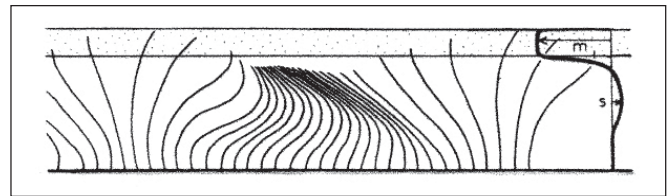


Figura 2 – Ilustração de batimento ciliar em formato de onda

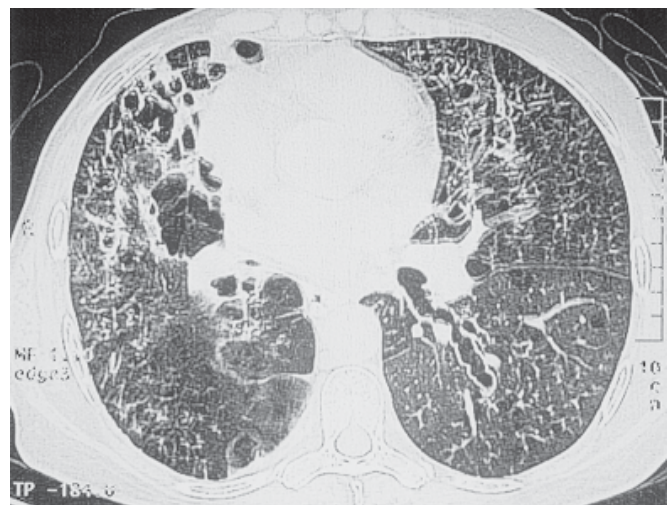


Figura 3 – TCAR de tórax: bronquiectasias difusas em mulher de 52 anos com diagnóstico de DCP.

base do cílio e que também é responsável pela orientação ciliar⁽¹¹⁾.

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”⁽¹²⁾ (Figura 2). Os cílios humanos normais geralmente batem de forma rítmica, rápida e com frequência de aproximadamente 12 hertz na traquéia e oito hertz no bronquíolo, aumentando conforme a proximidade das vias aéreas centrais⁽¹²⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS

Nos primeiros anos de vida, o acometimento da via aérea superior e ouvido médio predomina, as manifestações variam desde rinorréia leve a sinusite e otite média de repetição, sendo os sintomas usualmente recorrentes^(13,14).

Com a progressão da doença, surgem sintomas de infecção de trato respiratório inferior e o desenvolvimento de complicações como bronquiectasias, hipocratismo digital e déficit de crescimento⁽¹⁵⁾. A tríade clássica de sinusopatia, bronquiectasia e *situs inversus* está presente em

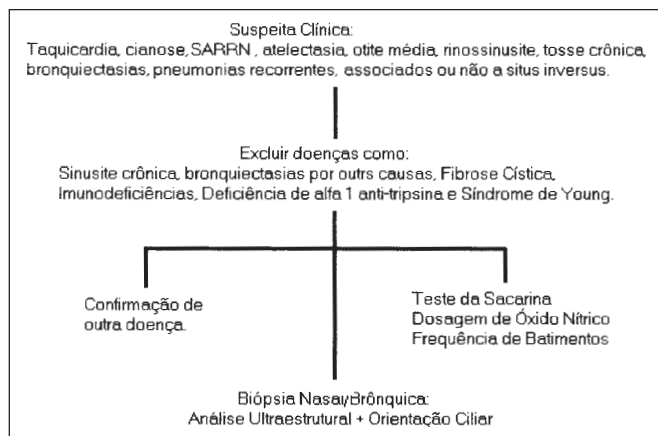


Figura 4 – Fluxograma para investigação de DCP

aproximadamente metade dos pacientes, constituindo a síndrome de Kartagener⁽¹⁵⁾.

No indivíduo adulto, pode apresentar-se como tosse produtiva crônica, sinusopatia crônica e otite média de repetição, mesmo na ausência de *situs inversus*⁽¹⁶⁾. Infertilidade masculina pode ser a queixa predominante na presença ou não de sintomas respiratórios, uma vez que o curso da doença é variável e alguns indivíduos podem atingir a vida adulta com poucos sintomas respiratórios⁽¹⁷⁾.

As alterações radiológicas são pouco específicas. À radiografia de seios da face evidenciam-se alterações como pansinusite, pólipos nasais, opacificação e níveis hidroaéreos; e, à radiografia de tórax, pode-se visualizar aumento da trama broncovascular, espessamento brônquico, hiperinsuflação, consolidações e atelectasias^(18,19). A tomografia computadorizada de alta resolução de tórax tem especial valor na avaliação de bronquiectasias, demonstrando a localização característica em lobo médio e lobos inferiores pulmonares. Quanto ao tipo, as bronquiectasias cilíndricas são encontradas em maior número em relação às císticas e varicosas, porém não constituem um padrão característico da doença, uma vez que também podem ser encontradas em outras desordens^(19,20) (Figura 3).

DIAGNÓSTICO

A partir da suspeita clínica, alguns exames com valor presuntivo podem ser realizados, como o teste da sacarina, que avalia indiretamente o *clearance* mucociliar; a dosagem de óxido nítrico exalado, que se encontra com níveis reduzidos; e a frequência do batimento ciliar, que observada à microscopia óptica em material obtido através de biópsia nasal está usualmente diminuída^(13,21-23).

O diagnóstico definitivo deve ser realizado através do estudo da ultra-estrutura, da orientação e da função ciliar⁽²²⁾ (Figura 4).

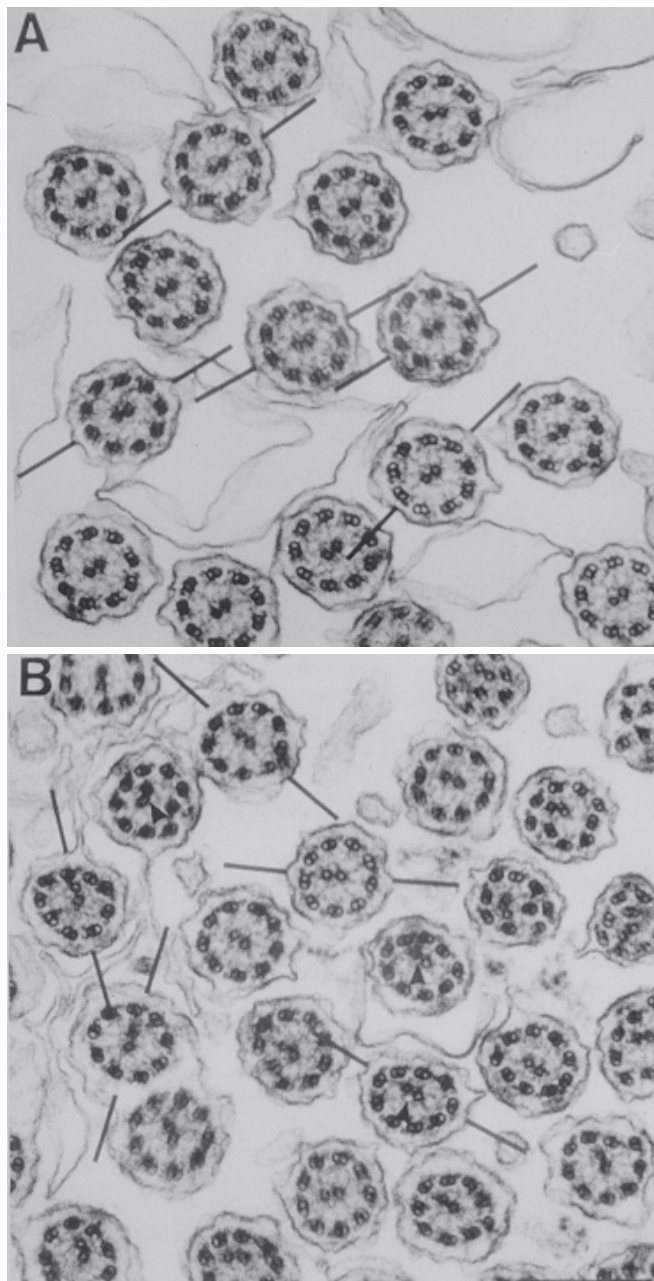


Figura 5 – Análise estrutural e de orientação ciliar à microscopia eletrônica de espécime clínico obtido através de biópsia endobrônquica. A) orientação normal. B) orientação ciliar com ângulo de inclinação em relação à linha de base superior a 29°.

O número de braços de dineína (tanto internos quanto externos), assim como a orientação ciliar, devem ser analisados em primeiro lugar e, sob forma estatística, outras anormalidades como defeitos de microtúbulos e de cílios compostos podem estar presentes, mas são pouco específicos, uma vez que podem ser encontrados em indivíduos saudáveis e representarem alterações secundárias⁽²²⁾.

^{24,25}). A orientação ciliar é analisada através de uma linha traçada sobre os pares centrais, com a aferição do ângulo de inclinação em relação a uma linha de base, devendo permanecer o desvio inferior a 29° nos indivíduos normais^(22,26) (Figura 5). As principais alterações estruturais encontradas na DCP estão sumarizadas na Tabela 1.

Para a avaliação ultra-estrutural, a obtenção dos espécimes clínicos deve obedecer a alguns critérios: 1) o material deve ser obtido preferencialmente através de bióp-

TABELA 1
Defeitos ultra-estruturais em DCP

Defeitos nos braços de dineína

Ausência total ou parcial dos braços internos e externos
Ausência total ou parcial dos braços internos
Ausência total ou parcial dos braços externos
Encurtamento dos braços

Defeitos nos filamentos radiais

Ausência total dos filamentos radiais

Defeitos microtubulares

Ausência do par central com transposição de um par periférico para o centro
Microtúbulos periféricos defeituosos

Outros

Desorientação ciliar
Frequência de batimentos reduzida
Aplasia ciliar completa
Anormalidades no pé basal

sias do trato respiratório inferior^(15,27); 2) os pacientes com infecção bacteriana deverão receber antibioticoterapia por quatro a seis semanas antes da coleta do material⁽¹³⁾; 3) o material destinado à microscopia eletrônica deve ser processado conforme técnica descrita⁽²²⁾.

As alterações secundárias, que consistem predominantemente em defeitos microtubulares, podem ocorrer em até 10% dos indivíduos normais, como consequência de processos infecciosos, tabagismo ou poluentes^(22,24,25).

A cultura de cílios *in vitro* foi descrita recentemente e tem valor na diferenciação entre anormalidades secundárias e DCP, principalmente quando a avaliação ultra-estrutural for inconclusiva^(10,28,29).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças que podem apresentar quadro clínico semelhante ao da DCP, como fibrose cística, imunodeficiências (principalmente de complemento, IgG e neutrófilos), deficiência de α -1-antitripsina e síndrome de Young (Tabela 2)⁽³⁰⁾.

CASOS ILUSTRATIVOS

Caso 1: Paciente branco, 47 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: hipocratismo digital, sibilos difusos e estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares. Espirometria revelou moderada obstrução sem resposta a terapia broncodilatadora. Radiografia de

TABELA 2
Diagnóstico diferencial em discinesia ciliar primária

Achados	DCP	FC	Imunodeficiências	S. de Young
Estabelecimento dos sintomas	Nascimento	Nascimento	Infância	Nascimento/ infância
Padrão genético	Autossômico recessivo	Autossômico recessivo	Depende da condição	?
<i>Situs inversus</i>	Em 50%	Não	Não	Não
Rinorréia	+++	+	++/+++	+
Sinusite	+++	++	+++	+++
Otite média	+++	+	+++	+(?)
Bronquiectasias	LI > LS	LS > LI	LI > LS	LI > LS
Pólipos nasais	++	+++	-	-
Espermatozóides	Imóveis	Ausentes	Normais	Ausentes
Outros	Os homens com <i>situs inversus</i> têm o testículo direito mais baixo	Má absorção; gosto anormal para sabores doces	Infecções oportunistas, fenômenos auto-ímmunes, ↑ de linfonodos (HIV), ↓ de tecido linfóide (deficiência de células B)	Epidídimos dilatados
Hipocratismo digital	+ / ++	+++	- / +	+

N: normal; +: leve; ++: moderado; +++: intenso. LI: lobo inferior; LS: lobo superior. HIV: vírus da imunodeficiência humana.

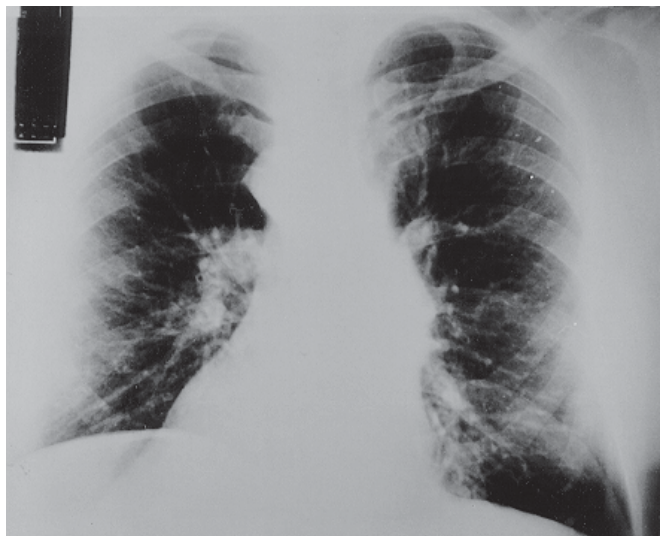


Figura 6 – Radiografia de tórax com situs inversus, hiperinsuflação pulmonar, cúpulas frênicas rebaixadas e retificadas, espessamento parietal brônquico e opacidades basais

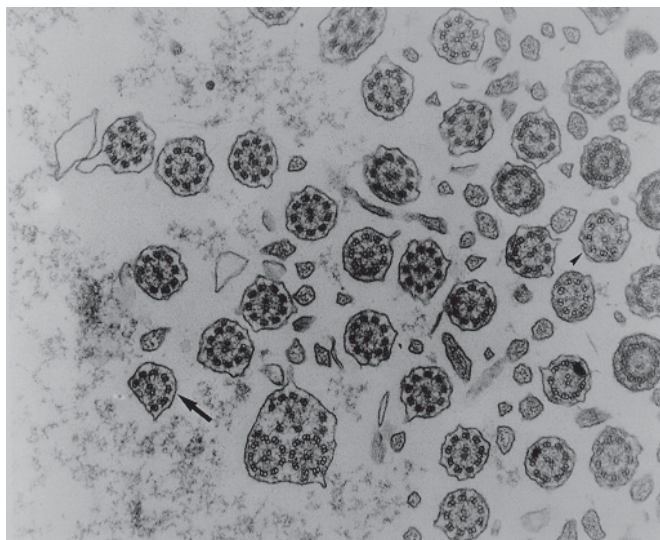


Figura 8 – Defeitos na ultra-estrutura ciliar (diminuição do número de braços de dineína, cílios compostos) observados à microscopia eletrônica, biópsia endobrônquica

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 6). A tomografia computadorizada de tórax evidenciou extensas bronquiectasias (Figura 7). Exame de sêmen com azoospermia. Espécime clínico obtido através de biópsia endobrônquica observado à microscopia eletrônica foi compatível com DCP (Figura 8).

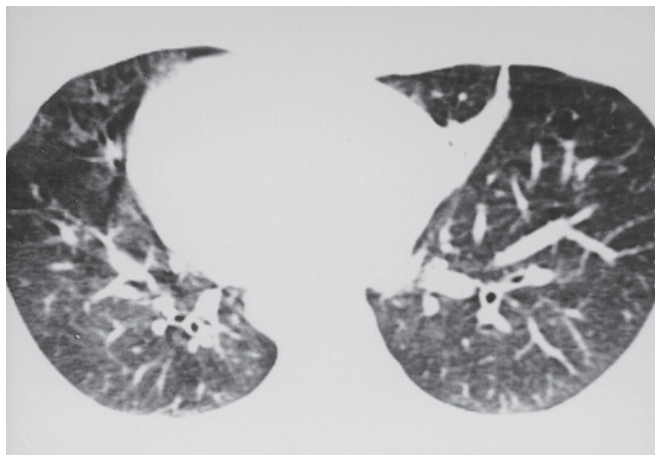


Figura 7 – TC de tórax com extensas bronquiectasias



Figura 9 – Radiografia de tórax com hiperinsuflação pulmonar, presença de áreas bolhosas em lobos superiores

Caso 2: Paciente masculino, branco, 14 anos, com história de sinusite crônica e pneumonias de repetição desde um ano de idade. Ao exame físico apresentou comprometimento do desenvolvimento pômoro-estatural (abaixo do percentil 5), hipocratismo digital e estertoração difusa. Radiografia de tórax com hiperinsuflação pulmonar e presença de extensas áreas bolhosas em lobos superiores, algumas com níveis hidroaéreos (Figura 9).

Figura 10
Defeitos
ultra-estruturais
ciliares
(diminuição
no número de
braços de
dineína) em
espécime obtido
por biópsia
endobrônquica,
observados à
microscopia
eletrônica

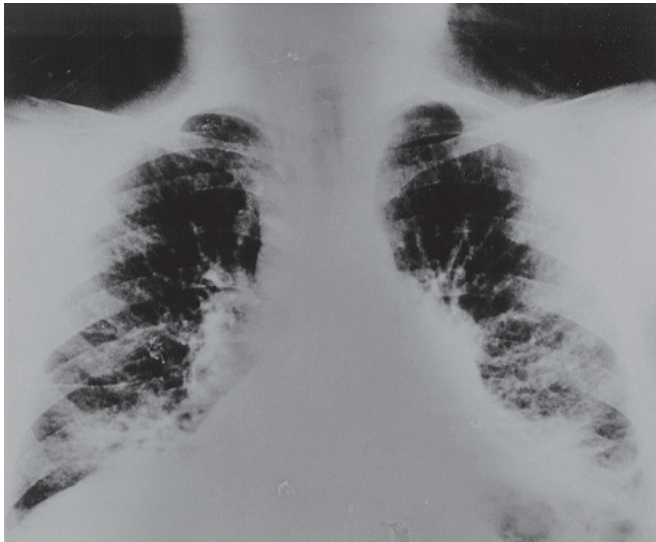
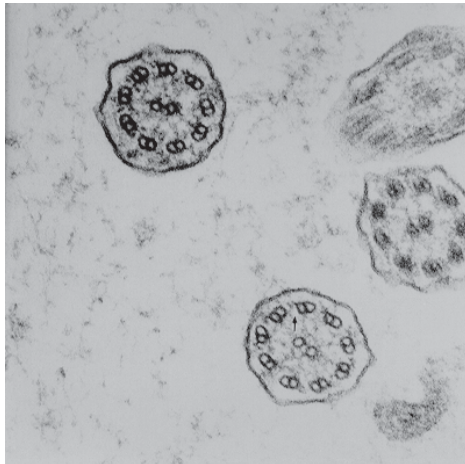


Figura 11 – Radiografia de tórax com pulmões hipoexpandidos e infiltrados parenquimatosos basais

Radiografia de seios da face apresentava velamento de seios maxilares, células etmoidais e seio frontal. Espirometria com obstrução grave e diminuição da capacidade vital forçada, com resposta ao broncodilatador. Investigação para fibrose cística, deficiência de alfa-1-antitripsina e deficiência de imunoglobulinas, negativa. Análise de espécime clínico obtido por biópsia endobrônquica à microscopia eletrônica evidenciou grande número de defeitos ultra-estruturais e braços de dineína em número reduzido (Figura 10), compatíveis com DCP.

Caso 3: Paciente branca, 17 anos, com história de cefaléia e sinusite crônica, otite média recorrente, tosse com expectoração purulenta abundante e vários episódios de pneumonia desde idade pré-escolar. Não era tabagista e não fazia uso de qualquer medicação. Ao exame físico apresentava comprometimento do desenvolvi-

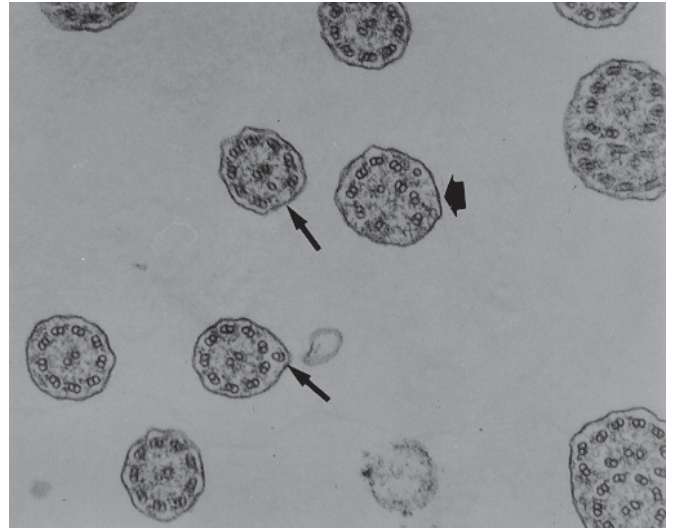


Figura 12 – Microscopia eletrônica: diminuição do número de braços de dineína, transposição de microtúbulos e cílios compostos.

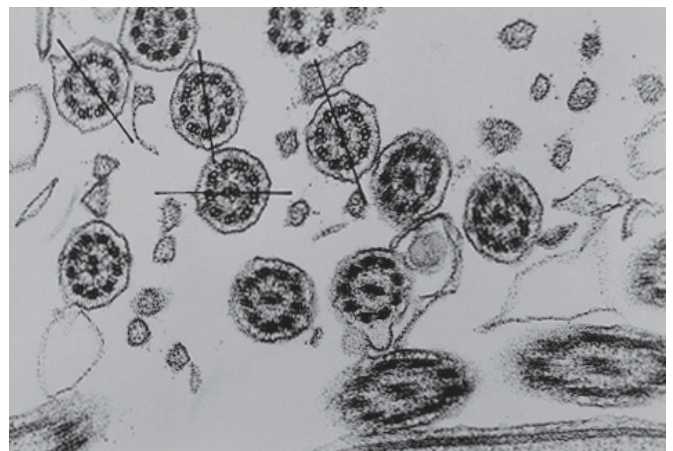


Figura 13 – Microscopia eletrônica: desorientação ciliar; os demais achados também foram compatíveis com DCP.

mento pômbero-estatural (abaixo do percentil 5), hipocratismo digital e estertores bibasais. Radiografia de seios da face com velamento dos seios maxilares e etmoidais. Radiografia de tórax com pulmões hipoexpandidos com infiltrados parenquimatosos basais (Figura 11). Tomografia de mastóide com esclerose e opacificação total das células aéreas. Espirometria demonstrou grave obstrução, com diminuição da capacidade vital forçada, sem resposta ao broncodilatador. Teste de suor e cariótipo negativos para fibrose cística. Análise ultra-estrutural de espécime clínico à microscopia eletrônica apresentou ausência de braços de dineína, cílios compostos e transposição de microtúbulos (Figura 12).

Caso 4: Paciente feminina, 52 anos, com história crônica de sinusopatia, tosse com expectoração purulenta e

várias internações hospitalares por infecções respiratórias de repetição. Ao exame apresentava hipocratismo digital, estertores bibasais e sibilos difusos. Radiografia de tórax com *situs inversus* e tomografia computadorizada de tórax evidenciando bronquiectasias. A análise de espécime clínico obtido por biópsia endobrônquica e observado à microscopia eletrônica apresentou defeitos ultra-estruturais e desorientação ciliar (Figura 13).

TRATAMENTO

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^(10,13,14).

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⁽¹³⁾.

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^(13,14). 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⁽¹⁴⁾.

O tratamento cirúrgico, com a ressecção dos segmentos com bronquiectasias, pode ser uma alternativa para doença grave refratária ao tratamento clínico das infecções⁽³¹⁾.

PROGNÓSTICO

É geralmente bom e a grande maioria dos pacientes tem expectativa de vida normal. No entanto, podem ocorrer óbitos em neonatos, em indivíduos com diagnóstico tardio ou que não seguem manejo clínico adequado. Portanto, o prognóstico é dependente do diagnóstico precoce e do seguimento clínico adequado⁽¹³⁾.

REFERÊNCIAS

1. Sturgess JM, Thompson MW, Czegledy-Nagy E, Turner JP. Genetics aspects of immotile cilia syndrome. *Am J Med Genet* 1986;25:149-160.
2. Meeks M, Walne A, Spiden S, et al. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. *J Med Genet* 2000;37:241-244.
3. Siewert A. Über einen Fall von Bronchiectasie bei einem Patienten mit situs inversus viscerum. *Berl Klin Wochenschr* 1904;41:139-141.
4. Kartagener M. Bronchiectasien bei situs viscerum inversus. *Beitr Klin Tuberk* 1935;83:489-501.
5. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193:317-319.
6. Sleight M. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981;476.
7. Rutland J, De Longh RU. Random ciliary orientation. *N Engl J Med* 1990;323:1681-1684.
8. Rutman A, Cullinan P, Woodhad M, Cole PJ, Wilson R. Ciliary disorientation: a possible variant of primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 1993;48:770-771.
9. Rayner CFJ, Rutman A, Dewar A, Cole PJ, Wilson R. Ciliary disorientation in patients with chronic upper respiratory tract inflammation. *Am J Crit Care Med* 1995;151:800-804.
10. Jorissen M, Bertrand B. Ciliary dyskinesia in the nose and the paranasal sinuses. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:353-356.
11. Afzelius BA. Basal bodies in the immotile cilia syndrome. *J Submicrosc Cytol* 1983;15:111-114.
12. Rossman CM, Forrest JB, Lee RMKW, Newhouse AF, Newhouse MT. Abnormal ciliary motility in association with abnormal ciliary ultrastructure. *Chest* 1981;80:860-864.
13. Bush A, Cole P, Hariri M, Phillips G, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of the care. *Eur Respir J* 1998;12:982-988.
14. Ernston S, Afzelius BA, Mossberg B. Otologic manifestation of the immotile cilia syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97:83-92.
15. Turner PJ, Corkey CWB, Lee JYC, Levison H, Sturgess J. Clinical expressions of immotile cilia syndrome. *Pediatrics* 1981;67:805-809.
16. Perraudau M. Late presentation of Kartagener's syndrome. *Br Med J* 1994;308:519-521.
17. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, et al. Fertility in man with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994;49:684-687.
18. Nadel HR, Stringer DA, Levison H, et al. The immotile cilia syndrome: radiological manifestations. *Radiology* 1985;154:651.
19. Tsang KW, IP M, Ooi CG, Wong MP, et al. Kartagener's syndrome: a re-visit with Chinese perspectives. *Respirology* 1998;3:107-112.
20. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, Mason AC, Müller NL. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases. *Am J Roentgenol* 1999;173:47-52.
21. Karadag B, James AJ, Gultekin E, Wilson N, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1999;13:1402-1406.
22. Longh RUD, Rutland J. Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis and primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1559-1567.
23. Rutland J, Griffin W, Cole P. Nasal brushing and measurement of ciliary beat frequency. *Chest* 1981;80:865-867.
24. Boat TF, Carson JL. Ciliary dysmorphology and dysfunction - Primary or acquired? *N Engl J Med* 323:1700-1702.
25. Carson JC, Cilier AM, Hu SS. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med* 1985;312:463-468.
26. Rayner CFJ, Rutman A, Dewar A, Greenstone MA, Cole PJ, Wilson R. Ciliary disorientation alone as a cause of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1123-1129.
27. Rooklin AR, McGready SJ, Mikaelian DO, et al. The immotile cilia syndrome: a cause of recurrent pulmonary disease in children. *Pediatrics* 1980;66:526-531.
28. Jorissen M, Willems T, van der Scheren B, Verbeke E. Secondary ciliary dyskinesia is absent after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54:333-342.
29. Jorissen M, Willems T, Van der Scheren B, Verbeke E, De Boek K. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54:343-356.
30. Holzmann D, Ott PM, Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. *Eur J Pediatr* 2000;159:95-98.
31. Smit HJM, Schreurs AJM, van den Bosh JMM, Westermann CJJ. Is resection of bronchiectasis beneficial in patients with primary ciliary dyskinesia? *Chest* 1996;109:1541-1545.