

5/16/2014

Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)

נייר עמדה

כתבו: ישראל עמירב, אמיר קוגלמן, הודה מוצפי, לאה בנטור, איתן כרם

החברה הישראלית לרפואת ריאות ילדים

PCD היא מחלה גנטית תורשתית רצסיבית הנובעת מתפקוד לקוי או חסר של cilia (הריסים שעל פני התא) בדרכי הנשימה, בסינוסים, באוזן התיכונה, ובמערכת הרבייה. הסיליה אחראית על פינוי מוקו-סיליארי (Mucociliary Clearance) ובעובר אחראית על מיקום האברים (לטרליזציה) (Basu 2008), ולכן ייתכן היפוך אברים (סיטוס אינברזוס, דקסטרורדיה, Situs Ambiguus). הסימנים הקליניים כוללים: מצוקה נשימתית בילוד, נזלת כרונית, סינוסיטיס, דלקות ריאות, ברונכיאקטזיות, דלקות אוזניים, ירידה בשמיעה ובעיות פריון. מאחר ומדובר במחלה נדירה בשכיחות שנעה לפי הערכות שונות בין 1/20,000 ל 1/10,000, קיים קושי בבצוע מחקרים מבוקרים המערבים מספר גדול של חולים ולכן ההמלצות הטיפוליות נגזרות ממחלות אחרות כגון ציסטיק פיברוזיס. למרות ההתפתחות המשמעותית שחלה בשנים האחרונות באמצעי האבחנה חולים רבים עדיין לא מאובחנים ולא מטופלים כראוי. מתקיים מחקר אינטנסיבי במטרה להבין את הגורמים התורשתיים והפיסיולוגיים לביטויים השונים של המחלה, דבר שעשוי להביא לפיתוח טיפולים המיועדים באופן ספציפי לחולים אלו. מטרות דף הנחיות זה הן:

- לסקור את ההיבטים הקליניים של המחלה והחידושים באמצעי אבחנה ומגבלותיהם
- להגדיל את המודעות של הקהילה הרפואית
- לסקור את אמצעי טיפול המקובלים כיום ולהטמיע אותם במערכות הבריאות בארץ.

התבטאות קלינית לפי גיל

ילוד:

סימפטומים של PCD יכולים להופיע בילוד שנולד במועד, מייד לאחר הלידה או בשבועות הראשונים לחיים, בשכיחות גבוהה (כ 80%) (Sagel 2011, Leigh 2012). בתינוקות אלו יופיעו נשימה מהירה, מאמץ נשימתי ולעתים קרובות צורך בתוספת חמצן למשך מספר שעות/שבועות. לעתים קרובות תינוקות אלו מאובחנים כ Transient tachypnea of the newborn (TTN) או כדלקת ריאות ותמט ריאתי לא מוסבר. במקרה של מצוקה נשימתית בלתי מוסברת בתינוק בשל, צורך בחמצן וממצאים רדיולוגיים (לדוגמא, atelectasis ו perihilar /interstitial markings) יש להעלות חשד ל PCD, במיוחד בילודים עם Situs inversus (Sagel 2011, Leigh 2012, Ferkol 2006, Brown 2008).

גיל הינקות וילדות מוקדמת:

רוב התינוקות והילדים עם PCD סובלים מגודש יום יומי באף, נזלת כרונית בכל ימות השנה (ללא קשר לאלרגיות או לעונות השנה) ושיעול לח המופיעים סמוך ללידה. בהמשך מתפתחות דלקות סינוסים חוזרות, דלקות אוזניים מוגלתיות או סרטיות חוזרות עם איבוד שמיעה זמני או קבוע ודלקות ריאה חוזרות. תסמינים אלה חופפים במידה רבה לתחלואה שגרתית בילדות ולכן במקרים רבים האבחנה מתעכבת. הדגש הוא על נזלת ושיעול לח קבועים.

גיל הילדות המאוחרת:

בילדים בגיל זה אופייני נזלת, שיעול לח, דלקות אוזניים, כאבי ראש וסינוסיטיס, פוליפים באף ודלקות ריאה חוזרות. כמעט כל החולים יפתחו במוקדם או במאוחר ברונכיאקטזיות עם הפרעה חסימתית לרוב לא הפיכה בתפקודי ריאות (Brown 2008, Maglione 2012, Marthin 2010, Ellerman 1997, Hellinckx 1998). לחולים רבים תפקודי ריאות שמורים למרות מחלה ברונכיאקטטית חמורה. מחלת הריאות ב PCD מתחילה בינקות או בילדות מוקדמת. CT יכול להדגים תמטים סוב-סגמנטליים, עיבוי פריברונכיאלי, פקקי ריר, עדות ללכידת אוויר ותמונה של זכוכית עכורה (Ground glass opacity). נזק ברונכיאקטטי יכול להתחיל בגיל צעיר ולמעשה קיים כמעט בכל מבוגר עם המחלה (Brown 2008). בדומה ל CF סריקת CT חזה מקדימה ומדויקת יותר בהערכת מחלת הריאות ב PCD מאשר מדדי ספירומטריה (Maglione 2012).

החיידקים השכיחים בתרבויות כיח הינם , Haemophilus Influenza, Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus ,Pseudomonas aeruginosa.

הגיל המבוגר:

בנוסף לכל התסמינים והתלונות הקיימות מגיל צעיר, הרי שאחוז גבוה מהגברים סובלים מעקרות משנית לתנועתיות לקויה או חסרה של הזרע. בנשים שכיחות גבוהה של הריון חוץ רחמי עקב הפרעה בתנועתיות הסיליה בחצוצרה.

תסמינים נלווים:

מומי לב מולדים ומומי מנח (סיטוס אינברסוס ודקסטרוקרדיה) נמצאים בכ 50% מחולי PCD. בכ 6% יש מנח "מעורפל" (Situs Ambiguus) שאינו היפוך אברים מלא (Shapiro 2014) ויכול לכלול גם פוליספלניה (left isomerism) ואספלניה (right isomerism). בחולים אלו יש סיכוי מוגבר פי 200 לנוכחות מום לב אנטומי מולד בהשוואה לאוכלוסיה ללא PCD עם היפוך אברים מלא או חלקי (Kennedy 2007, Brueckner 2007), ומכאן החשיבות להיות ערניים לאפשרות של בעיה סיליארית בכל הילדים עם מומי לב מולדים. בילדים אלה ובעיקר אצל אלה עם "מנח מעורפל" קיימת שכיחות גבוהה מאד של בעיות נשימתיות לאחר ניתוחי לב. לפיכך כל חולה לבבי עם הטרו טקסיה וסיבוכים נשימתיים צריך לעורר חשד לנוכחות של פגמים סיליאריים (Swisher 2011).

חזה סנדלים (pectus excavatum) ועקמת scoliosis יכולים להימצא בכ 10% מחולי PCD (Kennedy 1993, Engesaeth 2007).

תופעות נוספות הקיימות בשכיחות יתר הן הידרוצפלוס ורטיניטיס פיגמנטוזה.

מתי יש לחשוד בPCD ?

היפוך אברים המלווה בעיה נשימתית, מצוקה נשימתית לא מוסברת בילוד שנולד במועד, התחלה מוקדמת של נזלת וגודש מתמיד באף, שיעול לח יום יומי, ברונכיטקטזיות לא מוסברת, ו / או היסטוריה משפחתית של PCD - כל אלה יחשידו לנוכחות של PCD.

יש לחשוד ב PCD בזכר עקר עם תנועתיות זרע פתולוגית (זרע דיסמוטילי או אקינטי), בעיקר אם מלווה בתסמינים בדרכי הנשימה ובנשים עקרות או עם הריונות חוץ- רחמיים והפלות חוזרות ללא סיבה ברורה. מחלות לב מולדות מורכבות , פגמים בlaterality, רטיניטיס פיגמנטוזה, הידרוצפלוס, Pectus Excavatum , ועקמת עם תסמינים של דרכי הנשימה-כל אלה צריכים להעלות חשד ל PCD.

האבחנה של PCD צריכה להיות מבוססת על פנוטיפ קליני טיפוסי יחד עם בדיקות אבחון מתאימות. מכיוון ש PCD הינה מחלה נדירה, יש להיעזר במרכז בעל ניסיון ויכולות אבחון וניתוח נכון של הבדיקות הרלבנטיות.

בדיקות עזר מומלצות לאבחנה:

Nasal Nitric oxide (NO)

בבדיקה זו נמדדות רמות NO באויר האף. זוהי בדיקת סריקה ראשונית. הבדיקה פשוטה, קלה לבצוע ואיננה חודרנית. רמות NO נמוכות באף מצביעות על חשד גבוה מאד ל PCD. עבודות רבות הוכיחו שרמה של NO מתחת ל 220 ppb יכולה להיחשב אבחנתית (Leigh 2013). יחד עם זאת, רמות נמוכות של NO באף נמצאו גם ב CF ובמחלות כמו panbronchiolitis, חסימות שונות באף ופוליפיים (Leigh 2011). לכן בבדיקה זו מהווה בדיקת סריקה ויש צורך לשלול מחלות אחרות כמו CF לפני אבחון PCD. תוארו מקרים של PCD עם רמות תקינות של NO באף.

מכיוון שיש צורך במידה מינימאלית של שיתוף פעולה (עצירת נשימה לכ 10 שניות על מנת למנוע "זיהום" של הבדיקה מ NO שעולה מהריאות), מומלץ להסתמך על הבדיקה רק מעל גיל 4 שנים.

המלצה: מומלץ לבצע בדיקה זו לכל נבדק (מעל גיל 4 שנים) חשוד במחלה. זמינות המכשירים בישראל עונה על הצרכים לכל הנבדקים.

EM- מיקרוסקופ אלקטרוני

בדיקת מבנה ה cilia במיקרוסקופ אלקטרוני הייתה בעבר "בדיקת הזהב" והסטנדרט לאבחנה. את ה cilia ניתן לקבל מהאף או מהסימפונות. בדיקות מהאף אינן מצריכות הרדמה או הרגעה וניתן בד"כ להשיג תוצאה טובה עם הברשה וללא ביופסיה. הבדיקה צריכה להיעשות במצב קליני יציב וללא דלקת משנית שיכולה לפגוע ב cilia ולגרום לאבחנה מוטעית (false positive). נציין כי קיימות מגבלות רבות לבדיקה: יש קושי טכני בהשגת דגימות מתאימות ומספקות, היעילות במבוגרים גבוהה יותר מאשר בילדים, עיבוד הדגימה דורש מיומנות טכנית מקצועית ויש צורך בניסיון רב לניתוח נכון של הממצאים (Leigh 2011, Olin 2011). ידוע היום כי בדיקות EM יהיו תקינות בלפחות 30% מחולי PCD (Knowls 2013) וחולים אלה יאובחנו בשיטות אחרות (בעיקר באמצעות בדיקות גנטיות).

המלצה: להעביר בדיקות של נבדקים למרכזים בהם יש פתולוגים עם ניסיון במיקרוסקופ אלקטרוני ובעיקר בבדיקות סיליה.

תנועתיות של הסיליה

בדיקות במיקרוסקופ אור רגיל אינן מספיקות לשלול או לאשר את האבחנה. יש צורך בניתוח מעמיק יותר של התנועתיות על ידי הקלטה בווידיאו למדידת התדירות של התנועה ולפענוח אופי התנועה. ברוב החולים עם PCD תנועתיות הסיליה תהיה נמוכה או חסרה, אך לעיתים התנועתיות יכולה להיות מהירה ולא מאורגנת או מתואמת. בדיקות תנועתיות הסיליה בווידיאו מיקרוסקופ עדיין אינן רגישות מספיק לאישור אבחנה, אולם בדיקה תקינה היא בעלת יכולת ניבוי גבוהה (negative predicting factor) לשלילת PCD (Bush 2012).

המלצה: רצוי להיעזר במרכז עם מכשיר קיים וידע בהפעלתו ובניתוח הממצאים. המגבלה- העברת הדגימה אל המרכז יכולה לפגוע בתנועתיות הסיליה ולכן מומלץ להפנות את החולה למרכז לבצוע הבדיקה.

Immunofluorescence

בעזרת נוגדנים ספציפיים למרכיבים חלבוניים שונים של הסיליה ניתן לאתר חסר בחלבונים אלה בריסים באמצעות מיקרוסקופיה פלואורסנטית. כך למשל בדיקה שתראה חסר בחלבון DNAH5 הינה אבחנתית ואין צורך בהמשך הברור ע"י גנטיקה או אף מיקרוסקופ אלקטרוני. הבדיקה מאד אבחנתית אך דורשת מעבדה עם מיקרוסקופיה ייחודית ויכולות מתאימות. כיום אין בארץ מעבדה המבצעת בדיקה זו.

המלצה: כל עוד אין יכולות בארץ לא ניתן לבצע הבדיקה באופן שגרתי.

בדיקה גנטית

ניתן לזהות היום כ 65 עד 80% מהחולים עם PCD באמצעות גילוי מוטציות באחד מכ 30 גנים הידועים כגורמים למחלת PCD. עם זאת מנגנון בנית ובקרת התנועה של הציליה מורכב והצפי הוא שקרוב לוודאי 200 גנים שונים מעורבים בתהליך זה. רוב הגנים של PCD מקודדים חלבונים השייכים לזרועות הדיינין החיצוניות או הפנימיות או radial spokes, כלומר מרכיבים של הסיליה הנמצאת מחוץ לגבול העליון של התא. יחד עם זאת, ידועים היום מספר גנים שאחראים על חלבונים הקשורים במנגנוני הרכבת הסיליה בתוך הציטופלזמה של התא. פגם בגנים אלה יביא חסר פעילות של הסיליה. לפני הבדיקות הגנטיות ניתן להיעזר בבדיקות מקדימות (EM, NO ווידאו) כדי לכוון את הבקשה לבדיקה גנטית יותר ספציפית ולא כללית. יחד עם זאת בשל ריבוי הגנים המעורבים במחלת ה PCD ומאחר ורק חלקם מוכרים לנו, יש לשקול בדיקת אקסום שהיא מקיפה יותר אך יקרה מבדיקה ספציפית מכוונת. יש לפעול להכנסת הבדיקות הגנטיות לסל ולרכישת ידע גנטי ב PCD ע"י מספר מרכזים.

המלצות לטיפול

מאחר ו PCD היא מחלה נדירה וקיים קושי בבצוע מחקרים מבוקרים המערבים מספר גדול של חולים לא קיימות המלצות טיפוליות המבוססות על עבודות מדעיות.

עיקר התחלואה והתמותה בחולי PCD היא במערכת הנשימה ונובעת מפגם בפינוי המוקוציליארי בדומה למחלת הסיסטיק פיברוזיס. לכן ההמלצות הטיפוליות נגזרות ממחלה זו וממצב הנקרא Non-CF bronchiectasis.

מרכז מתמחה: בדומה ל-CF מומלץ שהטיפול ירוכז במרכז מתמחה המטפל ב PCD הכולל רופא מומחה במחלת ריאות ילדים או מבוגרים וצוות רב תחומי הכולל פיסיותרפיסט/ית, ייעוץ א.א.ג, עובדת סוציאלית, ומעבדה לתפקודי ריאות ואודיולוגיה.

מומלץ על ביקורים קבועים במרכז המתמחה בין אחת לחודש לאחת ל 3-4 חודשים בהתאם לחומרת המחלה. בכל ביקור יש לעשות ניטור של ספירומטריה, תרבויות כיח, ובדיקות הדמיה תקופתיות לפי הצורך.

יש להקפיד על מתן כל החיסונים שבשגרה כולל חיסונים תקופתיים נגד דלקת ריאות ושפעת.

פיסיותרפיה נשימתית: מאחר והבעיה העיקרית ב PCD היא פגם בפינוי הליחה ממערכת הנשימה, יש לטפל בפיסיותרפיה לניקוז ההפרשות מדרכי הנשימה באופן קבוע מדי יום. בדומה לחולי CF מומלץ שטיפול זה יהיה בבית החולה על ידי פיסיותרפיסטים מוסמכים או על ידי מי שהוכשר לכך במרכז ה PCD או במרכז CF.

תכשירים מכיחים: מתן סליין היפרטוני 7% באינהלציה 4 סמ"ק פעמיים ביום לאחר שאיפה של ונטולין הראה שיפור בתפקוד ריאות, באיכות החיים, וירידה בשימוש באנטיביוטיקה בחולים עם Non-CF bronchiectasis (Kellett 2011). מתן אינהלציות פולמוזיים-(Dnase) היעילות בחולי CF, לא הוביל לשיפור בתפקוד ריאתי בחולי PCD ולכן אין המלצה לתת טיפול זה באופן שיגרתי.

אנטיביוטיקה: מתן טיפול אנטיביוטי לדיכוי החיידקים במערכת הנשימה ניתן בהתאם לתשובת תרבות הליחה או ברוטציה של אנטיביוטיקה באופן קבוע. בעת התלקחות ריאתית או סינוסיטיס חריפה יש לשקול מתן טיפול אנטיביוטי תוך ורידי.

בחולים עם צמיחה ראשונית של פסאודומונס מומלץ טיפול ארידיקציה לפי הפרוטוקולים המקובלים ב CF. באם יש צמיחה כרונית של פסאודומונס יש לשקול מתן קולירצין או טובראמיצין בשאיפה (דרך אינהלציות או משאף אבקה) (Haworth 2014).

טיפול אנטי אינפלמטורי: Macrolides דרך הפה פעמיים-שלוש בשבוע נמצאו יעילים ב-CF וב-Non-CF bronchiectasis (Altenburg 2013, Wong 2012). יעילותם נובעת כנראה מפעילותם האנטי-דלקתית ולא דווקא מפעילותם האנטיביוטית ולכן מומלץ לשקול טפול קבוע בהם ב PCD.

טיפול א.א.ג: הטיפול הכירורגי בדלקות אוזניים כרוניות (צינוריות איוורור) שנוי במחלוקת. יש לעקוב אחר השמיעה באופן שגרתי, ולהיות במעקב מסודר ע"י מומחה א"ג. מומלץ על מתן משאפי סטרואידים לאף, שטיפות אף ומתן אנטיביוטיקה לסירוגין ובעת התלקחות של סינוסיטיס. במקרים קשים העמידים לטיפול שמרני מומלץ על ניתוח סינוסים אנדוסקופי.

לסיכום:

חלו התפתחויות משמעותיות באמצעי האבחנה ל PCD. אמצעי המעקב והטיפול במחלה נגזרים ממחלת CF. מומלץ להפנות חולה לאבחון וטיפול באחד מהמרכזים המתמחים במחלת PCD.

References

- Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1251-9.
- Basu B, Brueckner M. Cilia multifunctional organelles at the center of vertebrate left–right asymmetry. *Curr Top Dev Biol* 2008;85:151–174.
- Brown DE, Pittman JE, Leigh MW, Fordham L, Davis SD. Early lung disease in young children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:514–516.
- Brueckner M. Heterotaxia, congenital heart disease, and primary Ciliary dyskinesia [editorial]. *Circulation* 2007;115:2793–2795.
- Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med*. 2012 Dec;6(6):663-82.
- Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997;10:2376–2379.
- Engesaeth VG, Warner JO, Bush A. New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:9–12.
- Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol* 2006;30:335–340.
- Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Apr 15;189(8):975-82.
- Hellinckx J, Demedts M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function. *Eur J Pediatr* 1998;157:422–426.
- Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011;105:1831–1835.
- Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR, Molina PL. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1232–1238.
- Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, Dell S, Morgan L, Molina PL, Robinson BV, Minnix SL, Olbrich H, Severin T, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007;115:2814–2821.
- Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):913-22.

Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Dec;10(6):574-81.

Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:434-437.

Leigh MW, Shapiro AJ, Pittman JE, Davis DS, Lee H, Krischer J, Ferkol TW, Atkinson JJ, Sagel SD, Rosenfeld M, et al. Definition of clinical criteria for diagnosis for primary ciliary dyskinesia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A2483.

Maglione M, Bush A, Montella S, Mollica C, Manna A, Esposito A, Santamaria F. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr Pulmonol* 2012;47:498-504.

Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1262-1268.

Olin JT, Burns K, Carson JL, Metjian H, Atkinson JJ, Davis SD, Dell SD, Ferkol TW, Milla CE, Olivier KN, et al.; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnostic yield of nasal scrape biopsies in primary ciliary dyskinesia: a multicenter experience. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:483-488.

Sagel SD, Davis SD, Campisi P, Dell SD. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:438-443.

Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T, et al. Laterality Defects other than Situs Inversus Totalis in Primary Ciliary Dyskinesia: Insights into Situs Ambiguus and Heterotaxy. *Chest*. 2014 Feb 27. doi: 10.1378/chest.13-1704.

Swisher M, Jonas R, Tian X, Lee ES, Lo CW, Leatherbury L. Increased postoperative and respiratory complications in patients with congenital heart disease associated with heterotaxy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:637-644.e1-e3.

Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):660-7.