

Relato de Caso

Discinesia ciliar primária.

Primary cilary dyskinesia.

Jorge Eduardo Manhães de Carvalho¹, Marcos César Santos de Castro², Luiz Maurício Ramos³, Maria Lúcia Ribeiro Caldas⁴, Marcelo Franco⁵.

RESUMO

Discinesia ciliar primária é uma doença autossômica recessiva, que se caracteriza por infecções de repetição do trato respiratório, otite média, rinosinusite e bronquiectasias, associadas a *situs inversus* na metade dos casos. Os autores apresentam caso de um paciente do sexo masculino, de 20 anos de idade, com quadro de infecções de repetição e bronquiectasias bilaterais, cujo diagnóstico foi confirmado por biópsia brônquica com auxílio de microscopia eletrônica, que revelou ausência dos braços de dineína nos microtúbulos, prejudicando a função ciliar. O paciente permanece em tratamento clínico.

Descritores: Síndrome de Kartagener, bronquiectasias, infecção respiratória.

ABSTRACT

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 authors present a case of a young man with 20 years old with the clinic of recurrent infection and bilateral bronchiectasis. The diagnosis was established by study with electronic microscopy of bronchial mucus, revealed abnormal ciliary ultrastructure in association with abnormal ciliary motility. The patient maintains clinical treatment.

Keywords: Kartagener Syndrome, bronchiectasias, respiratory tract infections..

INTRODUÇÃO

A discinesia ciliar primária (DCP) se caracteriza, clinicamente, por história de infecções de repetição do trato respiratório superior e inferior, otite média, bronquite e rinosinusite.¹

Siewert, em 1904, descreveu o caso de jovem com *situs inversus*, bronquiectasias e tosse crônica desde a infância.²

Em 1933, Kartagener caracterizou a tríade de bronquiectasias, sinusopatia crônica e *situs inversus* como uma entidade clínico-patológica distinta.³

Posteriormente, defeitos na ultra-estrutura ciliar foram relacionados a defeitos na cauda dos espermatozóides de homens inférteis com doença pulmonar e,

desta forma, o termo síndrome dos cílios imóveis foi proposto por Afzelius.⁴ Sleigh, em 1890, sugeriu o termo discinesia ciliar primária ao observar que os cílios são, na maioria das vezes, móveis, mas com movimentos incoordenados.¹ Mais recentemente, têm sido descritas variantes da DCP que se apresentam com ultra-estrutura normal, porém com a frequência dos batimentos reduzidos ou com defeitos de orientação.^{5,6}

A incidência da discinesia ciliar primária é estimada em 1:15.000- 1:40.000.^{1,7,8}

Nos primeiros anos de vida, o acometimento da via aérea superior e ouvido médio predominam, variando, clinicamente, desde rinorréia leve a sinusite e otite de repetição, com acometimento usualmente recorrente.^{9,10}

1. Professor Adjunto de Pneumologia, da Universidade Federal Fluminense

2. Pós-graduando de Pneumologia, da Universidade Federal Fluminense.

3. Professor Adjunto de Cirurgia do Tórax, da Universidade Federal Fluminense.

4. Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Chefe do Laboratório de Microscopia Eletrônica, da Universidade Federal Fluminense.

5. Professor Titular e Chefe do Departamento de Patologia, da Escola Paulista de Medicina.

Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Jorge Eduardo Manhães de Carvalho. Rua Otavio Carneiro, 89/402, Icaraí, CEP: 24230-190, Niterói, RJ. e-mail: jorgemanhães@gmail.com.

Recebido em 10/12/2007 e aceito em 09/03/2008, após revisão.

Com a progressão, surgem sintomas de infecção do trato respiratório inferior e o desenvolvimento de complicações como bronquiectasias, hipocratismo digital e déficit de crescimento.¹

As alterações radiológicas são pouco específicas. À radiografia dos seios da face, evidenciam-se várias alterações como pansinusite, pólipos nasais, opacificação e níveis hidroaéreos. Quando estudado com radiografia de tórax, pode-se observar, desde maior evidência da trama broncovascular até suas complicações, como bronquiectasias.^{1,11} A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tem especial valor na melhor avaliação do acometimento pulmonar como, por exemplo, das bronquiectasias.^{11,12}

O diagnóstico da DCP é estabelecido pela análise ciliar ultra-estrutural de espécimes respiratórias, após a exclusão inicial de outras doenças.¹

O objetivo é descrever o caso de um paciente jovem que apresentava infecções recorrentes com sinusite e bronquiectasias, cujo diagnóstico foi de discinesia ciliar primária.

RELATO DE CASOS

Paciente de 20 anos, masculino, branco, estudante, natural da Bahia e residente de Niterói, Rio de Janeiro. Há aproximadamente 2 anos, vem apresentando infecções respiratórias do trato respiratório superior e inferior, de repetição, com seguidos tratamentos com antibióticos. Relata que, desde a infância, é portador de asma, rinite alérgica e episódios de otite média. Ao exame físico, apresentava estertores crepitantes e bolhosos bilaterais. Não apresentava baqueteamento digital. Exames laboratoriais como leucograma, hemograma e bioquímica sem alterações. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado bilateral nas bases, com imagens areolares, e a TCAR (figura 1) confirmou a presença de bronquiectasias. A tomografia computadorizada de seios da face revelou espessamento da mucosa dos seios paranasais e velamento dos seios maxilares, compatível com pansinusopatia (figura 2). Dosagem de imunoglobulinas e alfa-1-antitripsina foram normais. Espermograma mostrou redução no número de espermatozoides com necrospemia. Foi submetido à broncofibroscopia, que revelou árvore traqueobrônquica sem alterações. Bacterioscopia, cultura para tuberculose e fungos, citologia para pesquisa de células neoplásicas no lavado brônquico foram negativas. A biópsia brônquica na microscopia óptica não revelou alterações significativas. Sob a avaliação da microscopia eletrônica, o exame ultra-estrutural evidenciou alguns cílios com estrutura preservada e outros com alterações heterogêneas, correspondendo a desarranjo espacial dos microtúbulos, em algumas estruturas ciliares, e ausência ocasional do braço externo dineínico (figura 3). A configuração numérica dos microtúbulos foi normal.

Em vigência destes, foi confirmado o diagnóstico de discinesia ciliar primária. O paciente encontra-se em tratamento clínico e reabilitação pulmonar.

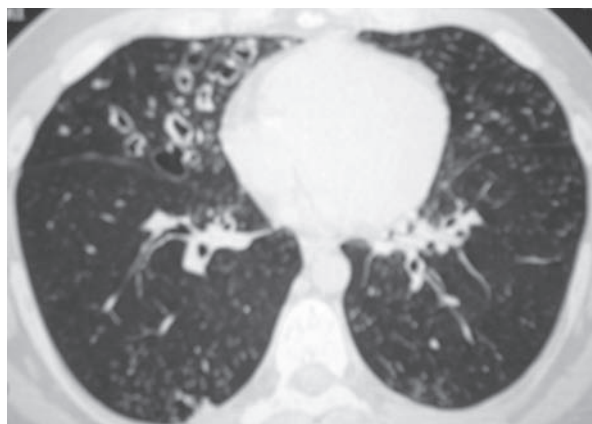


Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax mostrando bronquiectasias em lobo médio e em língua, além de discreto infiltrado em lobo inferior direito.

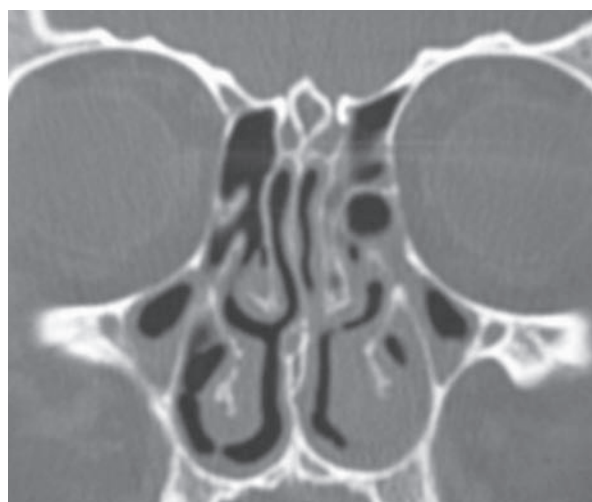


Figura 2 – Tomografia computadorizada dos seios da face evidenciando espessamento da mucosa dos seios paranasais, com níveis hidroaéreos nos seios maxilares.

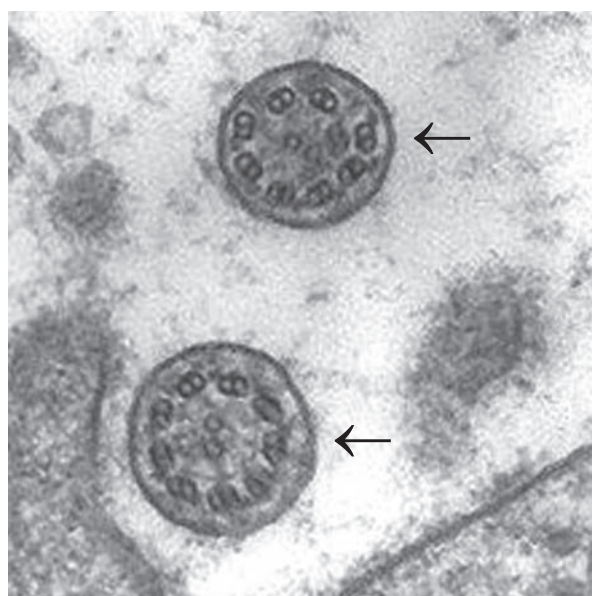


Figura 3 - O exame ultra-estrutural revelou alguns cílios com estrutura preservada e outros cílios com alterações heterogêneas correspondendo a desarranjo espacial dos microtúbulos em algumas estruturas ciliares, e ausência ocasional do braço externo dineínico.

DISCUSSÃO

A discinesia é uma doença hereditária, caracterizada por anormalidades ultra-estruturais ciliares, prejudicando o clearance mucociliar e predispondo à infecção respiratória de repetição.¹

O epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado reveste o trato respiratório desde o terço posterior das fossas nasais até os bronquíolos, incluindo os seios paranasais e ouvido médio.¹³ Cada célula ciliada contém cerca de 200 cílios de tamanho uniforme, com comprimento de 6 µm e diâmetro de 0,3 µm. O cílio possui estrutura tubular formada por uma membrana externa própria, com nove pares de microtúbulos periféricos e um par central. 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.⁴ 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.⁴ 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.¹ Os cílios humanos normais, geralmente, batem de forma rítmica e rápida, com frequência de, aproximadamente, 12 hertz na traquéia e oito hertz no bronquíolo, aumentando conforme a proximidade das vias aéreas.¹

Alterações dessa estrutura (ausência de braços de dineína, transposição dos microtúbulos, presença de pares de microtúbulos supranumerários) levam ao prejuízo do batimento ciliar, com conseqüente diminuição da depuração das secreções respiratórias e da motilidade dos espermatozoides.⁷

O paciente com DCP caracteriza-se, clinicamente, por apresentar uma história de infecção de repetição do trato respiratório superior e inferior, otite média, bronquite e rinosinusite, que foram encontrados no paciente.¹

Nos primeiros anos de vida, o acometimento da via aérea superior e do ouvido médio predominam, variando clinicamente desde rinorréia leve a sinusite e otite de repetição, com acometimento usualmente recorrente.^{9,10} Com a progressão, surgem sintomas de infecção do trato respiratório inferior e o desenvolvimento de complicações como bronquiectasias, existentes neste caso, além de hipocratismo digital e déficit de crescimento.¹

Em alguns pacientes do sexo masculino, a infertilidade pode ser a queixa predominante, em razão da diminuição da motilidade dos espermatozoides, na presença ou não de sintomatologia respiratória.⁷ No caso exposto, havia diminuição do número dos espermatozoides e presença de necroespermia.

Também é descrita a associação da DCP com malformações congênitas da gravidade variável (anomalias cardiovasculares, fístula traqueo-brônquica, atresia das vias biliares, hidrocefalia), além de *situs inversus*.⁷

As alterações radiológicas são pouco específicas. À radiografia dos seios da face, evidenciam-se alterações como pansinusite, pólipos nasais, opacificação e níveis hidroaéreos. Quando estudado com radiografia de tórax, pode-se observar maior evidência da trama broncovascular, espessamento brônquico, hiperinsuflação, consolidação e atelectasias.^{1,11}

O diagnóstico da DCP é estabelecido pela análise ciliar ultra-estrutural de espécimes respiratórias, após a exclusão inicial de outras doenças, como fibrose cística, deficiência de alfa-1-antitripsina, imunodeficiências (IgG, neutrófilos, complemento), Síndrome de Young e outras enfermidades que causem bronquiectasias e sinusite crônica.¹

A partir da suspeita clínica, alguns exames com valor presuntivo podem ser realizados, como o teste de sacarina, a dosagem de óxido nítrico exalado e a frequência do batimento ciliar, porém, como já dito anteriormente, o diagnóstico somente será confirmado com o estudo ultra-estrutural ciliar sob microscopia eletrônica.^{1,14}

Acerca das alterações estruturais observadas na microscopia eletrônica, podemos citar: defeitos nos braços de dineína, defeitos nos filamentos radiais, defeitos microtubulares e outros, como desorientação ciliar, frequência dos batimentos reduzidos, aplasia ciliar completa e anormalidades no pé basal.¹ No caso descrito, o exame ultra-estrutural revelou alguns cílios com estrutura preservada e outros cílios com alterações heterogêneas, correspondendo a desarranjo espacial dos microtúbulos em algumas estruturas ciliares e ausência ocasional do braço externo do braço externo dineínico.¹

Para a avaliação ultra-estrutural, devem ser obedecidos alguns critérios, como: o material deve ser obtido, preferencialmente, através de biópsias do trato respiratório inferior e os pacientes com infecção bacteriana deverão receber antibioticoterapia por 4-6 semanas, antes da coleta do material.^{1,9}

Alguns pacientes podem apresentar ao estudo alterações secundárias, que constituem em defeitos microtubulares, podendo ocorrer em 10% dos indivíduos normais, conseqüentes de processos infecciosos, tabagismo ou inalação de poluentes.^{1,15-17}

Há descrito na literatura a cultura de cílios *in vitro*, tendo este valor importante na diferenciação entre anormalidades secundárias e DCP, principalmente na presença de avaliação ultra-estrutural inconclusiva.^{18,19}

O DCP não possui tratamento específico. O objetivo do tratamento é o de prevenir e diagnosticar, precocemente, os episódios infecciosos das vias aéreas, de modo a prevenir o desenvolvimento de complicações, como déficit auditivo e bronquiectasias.^{1,8,13,15,20}

Como medidas gerais, podemos citar: acompanhamento permanente, imunização na infância (como também para pneumococo e influenza), tratamento prolongado com antibióticos para infecção por pneumococo, *H. influenza*, *Staphylococcus aureus*, fisioterapia respiratória através de drenagem postural.¹

Acerca do acometimento do ouvido médio, podem ser necessários procedimentos como timpanotomia, para inserção de tubos de ventilação, tonsilectomia, adenoidectomia e, ainda, trepanação dos seios da face, o que melhoraria a drenagem, a aeração e o acesso às medicações.¹

No caso de pacientes com bronquiectasias e doença grave refratária ao tratamento clínico das infecções, a ressecção dos segmentos acometidos é uma alternativa.²⁰

O prognóstico é dependente do diagnóstico precoce e do tratamento clínico adequado.¹

REFERÊNCIAS

1. Santos JWA, Waldow A, Figueiredo CWC, Kleinubing RD, Barros SS. Discinesia Ciliar Primária. *J Pneum* 2001;27(5):262-8.
2. Siewert A. Über einen Fall von Bronchiectasie bei einem patienten mit situs inversus viscerum. *Berl Klin Wochenschr* 1904;41:139-41.
3. Kartagener M. Bronchiectasien bei situs viscerum inversus. *Beitr Klin Tuberk* 1933;83:489-501.
4. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193 (4250):317-9.
5. Rutland J, De longh RU. Random ciliary orientation. A cause of respiratory tract disease. *N Engl J Med* 1990;323(24):1681-4.
6. 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(1):800-4.
7. Balbani PSA, Sanches GT, Marone SAM, Butugan O. Fibrose cística, imunodeficiências e discinesia ciliar primária: causas de infecções de repetição das vias aéreas superiores. *Arq Fund Otorrinolaringol* 1998;2(1):31-6.
8. Alan F, Baker MD. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346(18):1383-92.
9. Bush A, Cole P, Hariri M, Phillips G. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of the care. *Eur Respir J* 1998; 12(4):982-8.
10. Ernston S, Afzelius BA, Mossberg B. Otologic manifestation of the immotile cilia syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97 (1-2):83-92
11. Tsang KW, IP M, Ooi CG, Wong MP. Kartagener's syndrome: a revisit with Chinese perspectives. *Respirology* 1998; 3(2):107-12.
12. 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(1):47-52.
13. Jorissen M, Bertrand B. Ciliary dyskinesia in the nose and the paranasal sinuses. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51(4):353-66.
14. Corbell R, Bringolf-Isler B., Sasse BM, Spycher M., Hammer J. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2004; 126(4):1054-9.
15. longh RUD, Rutland J. Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis and primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1559-67.
16. Boat TF, Carson JL. Ciliary dysmorphology and dysfunction - primary or acquired? *N Engl J Med* 1990; 323(24):1700-2.
17. 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(8):463-8.
18. Jorissen M, Willems T, van der Scheren B, Verbeken E. Secondary ciliary dyskinesia is absent after ciliogenesis in culture. *Acta. Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):333-42.
19. Jorissen M, Willems T, Van der Scheren B, Verbeken E, De Boek K. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):343-56.
20. Smit HJM, Schreurs AJM, van den Bosh JMM, Westermann CJJ. Is resection of bronchiectasis beneficial in patients with primary ciliary dyskinesia? *Chest* 1996;109(6):1541-5.