

Série de Casos

Discinesia ciliar primária: Considerações sobre seis casos da síndrome de Kartagener*

Primary ciliary dyskinesia: Considerations regarding six cases of Kartagener syndrome

Hugo Alejandro Vega Ortega¹, Nelson de Araujo Vega²,
Bruno Quirino dos Santos³, Guilherme Tavares da Silva Maia³

Resumo

A discinesia ciliar primária (DCP), anteriormente conhecida como síndrome dos cílios imóveis, é uma doença hereditária autossômica recessiva que inclui vários padrões de defeitos em sua ultra-estrutura ciliar. Sua forma clínica mais grave é a síndrome de Kartagener (SK), a qual é encontrada em 50% dos casos de DCP. A DCP causa deficiência ou mesmo estase no transporte de secreções em todo o trato respiratório, favorecendo a proliferação de vírus e bactérias. Sua incidência varia de 1:20.000 a 1:60.000. Como consequência, os pacientes apresentam infecções crônicas e repetidas desde a infância e geralmente são portadores de bronquite, pneumonia, hemoptise, sinusite e infertilidade. As bronquiectasias e outras infecções crônicas podem ser o resultado final das alterações irreversíveis dos brônquios, podendo progredir para cor pulmonale crônico e suas consequências. Somente a metade dos pacientes afetados pela DCP apresenta todos os sintomas, condição denominada SK completa; no restante, não ocorre situs inversus, condição denominada SK incompleta. O diagnóstico é feito com base no quadro clínico e confirmado por meio da microscopia eletrônica de transmissão. Como não há tratamento específico para a DCP, recomenda-se que, tão logo seja feito o diagnóstico, as infecções secundárias sejam tratadas com antibióticos potentes e medidas profiláticas sejam adotadas. Neste trabalho, relatamos seis casos de DCP (cinco casos de SK completa e um caso de SK incompleta) e revisamos a literatura sobre o assunto, tendo como foco os aspectos diagnósticos, terapêuticos e clínicos desta doença.

Descritores: Síndrome de Kartagener; Transtornos da motilidade ciliar; Bronquiectasia; Dextrocardia.

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD), previously known as immotile cilia syndrome, is an autosomal recessive hereditary disease that includes various patterns of ciliary ultrastructural defects. The most serious form is Kartagener syndrome (KS), which accounts for 50% of all cases of PCD. The incidence of PCD ranges from 1:20,000 to 1:60,000. Since PCD causes deficiency or even stasis of the transport of secretions throughout the respiratory tract, it favors the growth of viruses and bacteria. As a result, patients have lifelong chronic and recurrent infections, typically suffering from bronchitis, pneumonia, hemoptysis, sinusitis, and infertility. Bronchiectasis and other chronic conditions can be the end result of the irreversible bronchial alterations, leading to chronic cor pulmonale and its consequences. Only half of the patients affected by PCD present all of the symptoms, a condition designated complete KS, compared with incomplete KS, typically defined as cases in which situs inversus does not occur. The diagnosis is made clinically and confirmed through transmission electron microscopy. Since there is no specific therapy for PCD, it is recommended that, upon diagnosis, secondary infections be treated with potent antibiotics and prophylactic interventions be implemented. In this paper, we report six cases of PCD (five cases of complete KS and one case of KS) and review the related literature, focusing on the diagnostic, therapeutic and clinical aspects of this disease.

Keywords: Kartagener syndrome; Ciliary motility disorders; Bronchiectasis; Dextrocardia.

Introdução

A discinesia ciliar primária (DCP), anteriormente conhecida como síndrome dos cílios imóveis (SCI), pertence a um grupo relativamente pequeno de desordens genéticas que seguem um modelo de herança autossômica recessiva.⁽¹⁻³⁾

Os primeiros casos de DCP foram relatados por Siewert, em 1904, e por Gunther, em 1923, e foram descritos como bronquiectasias e situs inversus. Posteriormente, em 1933, Kartagener descreveu a tríade composta por dextrocardia,

* Trabalho realizado nos Serviços de Cirurgia Torácica da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP – e no Hospital Escola Imaculada Conceição da Sociedade Portuguesa de Beneficência de Ribeirão Preto.

1. Professor da Disciplina de Cirurgia Torácica. Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.

2. Membro Efetivo do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica. Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

3. Acadêmico de Medicina. Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Hugo Alejandro Vega Ortega. Rua Dr. Romeu Pereira, 250, Bairro Alto da Boa Vista, CEP 14025-550, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Tel 55 16 3623-2088. Fax 55 16 3623-4254. E-mail: shvega@terra.com.br

Recebido para publicação em 16/12/2005. Aprovado, após revisão, em 25/8/2006.

rinossinusopatia crônica e bronquiectasia como uma entidade clínico-patológica distinta. Kartagener deu ênfase ao caráter familiar e hereditário desta síndrome, a qual, atualmente, leva o seu nome, ou seja, síndrome de Kartagener (SK).^(1,4-9)

Segundo alguns autores,⁽⁴⁾ os primeiros a sugerirem a DCP como causa da SK foram Camner et al., os quais, em 1975, descreveram dois pacientes com SK que apresentavam disfunção ciliar e espermatozóides imóveis. A seguir, Afzelius e Eliasson, ao estudarem as alterações ultra-estruturais dos cílios decorrentes desta doença, observaram ausência dos braços da dineína no axonema tanto nos cílios respiratórios quanto na cauda dos espermatozóides humanos, o que torna estes últimos imóveis.^(1,10-15)

O termo SCL foi proposto e defendido por Afzelius em 1976,⁽¹⁶⁾ sendo efetivamente introduzido na literatura médica por meio da importante comunicação de Eliasson et al. em 1977.⁽¹¹⁾ Em 1980, Sleigh,⁽¹²⁾ juntamente com outros 23 pesquisadores, propôs a mudança do nome de SCL para DCP quando se tratasse de doença congênita e para 'discinesia ciliar secundária' quando se tratasse de quadro relacionado às doenças adquiridas.

A incidência de DCP varia de 1:20.000 a 1:60.000 em nascidos vivos, com base em diversos estudos populacionais. O situs inversus ocorre, aleatoriamente, em 50% dos pacientes com DCP.^(14,15,17)

O objetivo deste trabalho é relatar seis casos de DCP, sendo cinco casos de SK completa e um caso de SK incompleta. Os autores tecem considerações sobre a fisiopatologia, a hereditariedade, as manifestações clínicas e os métodos de diagnóstico e tratamento.

Relato dos casos

Com o propósito de determinar a frequência da SK e da DCP, foram revisados os prontuários de pacientes com diagnóstico de síndrome de supuração pulmonar crônica (bronquiectasias e sinusopatias), dextrocardia ou DCP atendidos durante um período de 22 anos (abril de 1982 a abril de 2004) nos serviços de Pneumologia e Cirurgia Torácica da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto e do Hospital Imaculada Conceição da Sociedade Portuguesa de Beneficência.

Foram encontrados seis casos de DCP, sendo cinco casos de SK completa e um caso de SK incompleta. Dos seis pacientes estudados, quatro eram do sexo

masculino e dois eram do sexo feminino e a idade média foi de 32,5 anos (intervalo de 20 a 37 anos). Todos os pacientes tinham história de infecções crônicas do trato respiratório, tanto superior (sinusopatias crônicas) quanto inferior (pneumonias de repetição). As otites crônicas também foram manifestações comuns. Os pacientes do sexo masculino relataram expectoração mucopurulenta abundante, algumas vezes acompanhada de escarros hemoptóicos, com evolução crônica. Os dois pacientes do sexo feminino, nos quais a expectoração não era tão intensa, relataram ser portadoras de "bronquite" desde a infância. Houve dois casos (Casos 5 e 6) de pacientes irmãos os quais também apresentavam hipocratismo digital.

Os dados clínicos dos pacientes são mostrados na Tabela 1.

A radiografia simples de tórax de cada paciente mostrou espessamento das paredes brônquicas, atelectasias e imagens radiológicas sugestivas de bronquiectasias, sendo que em cinco casos, também se observou situs inversus (Figura 1).

As radiografias de seios paranasais de todos os casos mostraram imagens sugestivas de sinusopatias, algumas das quais associadas a pólipos nasais, hipoplasia ou agenesia dos seios frontais, velamentos e/ou níveis hidroaéreos e hipertrofia dos cornetos nasais.

Nos quatro primeiros casos da série, foram realizadas broncografias em dois períodos: primeiro de um lado e, após um intervalo aproximado de 30 dias, do outro lado. Nos dois últimos casos, as broncografias foram substituídas pela tomografia axial computadorizada de alta resolução. Ambos os exames mostraram diversos tipos de bronquiectasias

Tabela 1 - Dados clínicos dos pacientes com discinesia ciliar primária.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Si	Ot	SPC	PR	HD	In
1	F	24	+	-	+	+	-	Ø
2	M	21	+	+	+	+	-	Ø
3	M	20	+	-	+	+	-	+
4	F	37	+	+	+	+	-	Ø
5	M	34	+	-	+	+	+	+
6	M	37	+	+	+	+	+	+

F: feminino; M: masculino; Si: sinusite; Ot: otites; SPC: síndrome de supuração pulmonar crônica; PR: pneumonia de repetição; HD: hipocratismo digital; In: infertilidade; e Ø: procedimento não realizado.

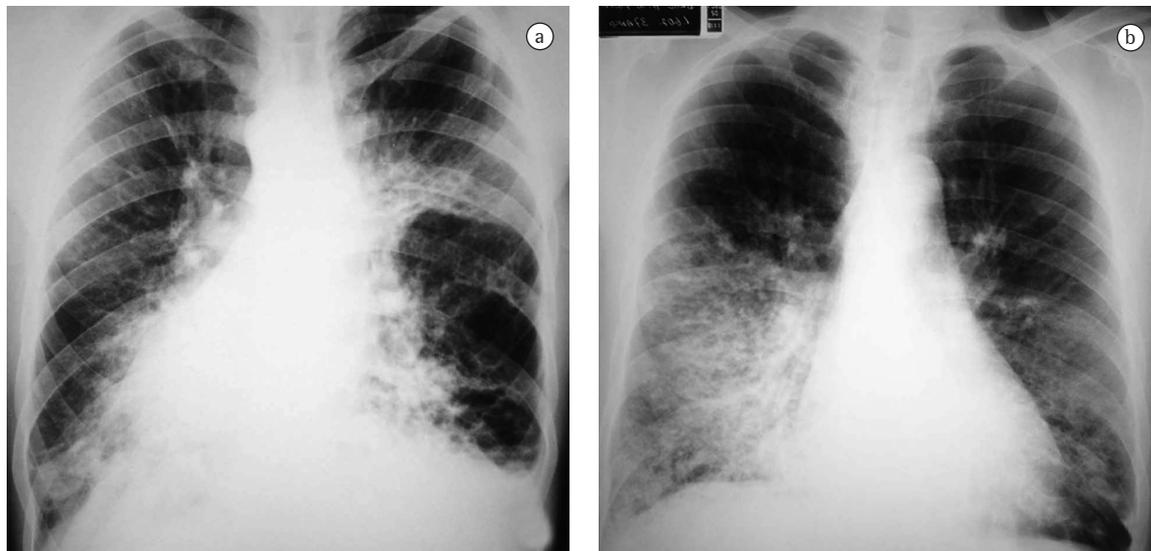


Figura 1 – Radiografia de tórax com imagens sugestivas de bronquiectasias. a) Presença de dextrocardia (Caso 3); e b) Silhueta cardíaca à esquerda (Caso 6).

(cilíndricas, císticas e varicosas) que se localizavam principalmente nos lobos inferiores, no lobo médio esquerdo e na língula direita devido ao situs inversus (Figuras 2, 3a, 3b e 3c).

Os cinco primeiros casos da série tinham dextrocardia, sendo que o Caso 5 apresentava também situs inversus totalis (Figura 3d). O Caso 6 foi o único que apresentou levocardia. Todos os seis pacientes apresentavam roncospasmos e estertores audíveis nas bases pulmonares, eram física e intelectualmente desenvolvidos e ocupacionalmente ativos (Tabela 1).

Os Casos 1 e 4, nos quais não se investigou a fertilidade, eram de pacientes adultos, do sexo feminino e sem filhos. Os quatro casos restantes eram de pacientes do sexo masculino, todos com fortes indícios clínicos de infertilidade. A investigação de infertilidade foi feita por meio de espermograma nos Casos 3, 5 e 6.

Nos seis casos, os resultados da espirometria mostravam graus variados de obstrução, com diminuição da capacidade vital forçada, sem resposta ao broncodilatador.

Somente um paciente (Caso 5) foi submetido a biópsias das mucosas nasal e brônquica; a biópsia nasal foi realizada no corneto inferior esquerdo sob anestesia local e a biópsia da mucosa brônquica foi realizada por broncofibroscopia, também sob anestesia local. O material foi fixado em glutaraldeído e, quando examinado por meio de microscopia eletrô-

nica de transmissão, mostrou-se compatível com DCP.

O tratamento foi paliativo, porém somente feito após a exclusão de outras síndromes de supuração pulmonar, tais como a fibrose cística. A evolução das infecções associadas foi satisfatória após a introdução de regimes terapêuticos com antibióticos, a imunização com vacinas, o uso de expectorantes, a hidratação, a drenagem postural e, esporadicamente, a realização de broncoscopia para aspiração das secreções.

Discussão

Infecções crônicas do trato respiratório superior como sinusites, rinosinusites e otites, assim como infecções crônicas do trato respiratório inferior, como bronquites, sinusobronquites, bronquiectasias infectadas ou pneumonias de repetição, são bastante freqüentes em nosso meio. Estas infecções podem ocorrer devido a múltiplos fatores como, por exemplo, fibrose cística do pâncreas, hipoproteinemias, avitaminoses, bronquiectasias congênitas ou secundárias e infecções virais ou bacterianas não tratadas eficientemente ou secundárias à aspiração de corpos estranhos.

Quando as diversas abordagens clínicas, laboratoriais e de imagem demonstrarem a negatividade dessas etiologias, outras entidades clínicas menos

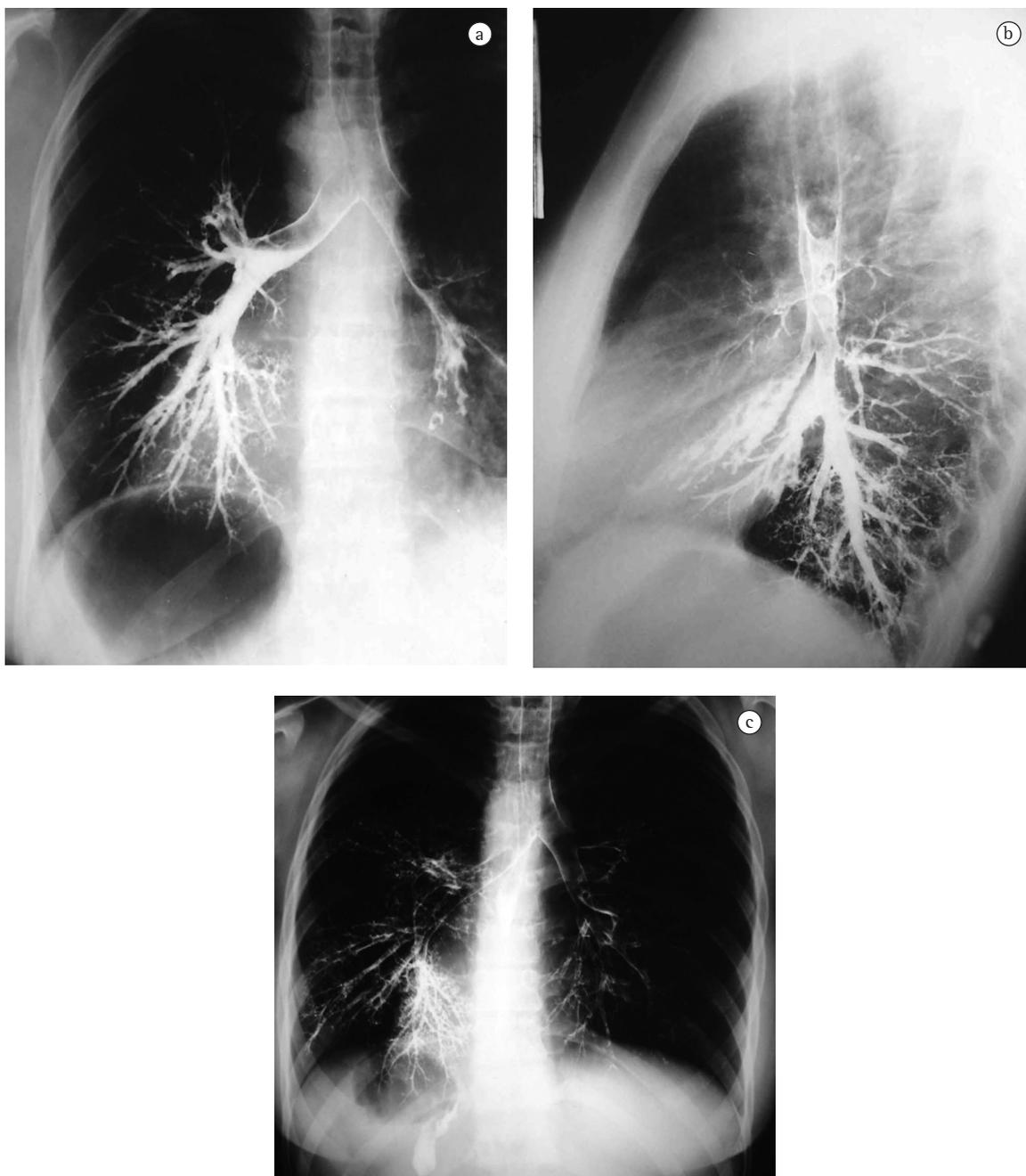


Figura 2 - Broncografias realizadas após administração de contraste iodado nas vias respiratórias. a) e b) Brônquios de calibre aumentado, contornos lobulados sugerindo bronquiectasias (Casos 1 e 3, respectivamente); e c) Brônquios subsegmentares em número reduzido, apresentando perda da dicotomização habitual e preservando seu calibre do centro até a periferia, consistente com bronquiectasias, e prevalecendo nas bases pulmonares (Caso 4).

prevalentes devem ser consideradas. Quando, além do quadro clínico, o paciente apresentar situs inversus, configura-se a SK, que atualmente é uma forma de apresentação da DCP.^(16,18,19)

Na presente comunicação, suspeitou-se de DCP e SK com base no quadro clínico e na radiografia de tórax. Todos os pacientes apresentaram sintomas respiratórios bem acentuados que evoluíram desde

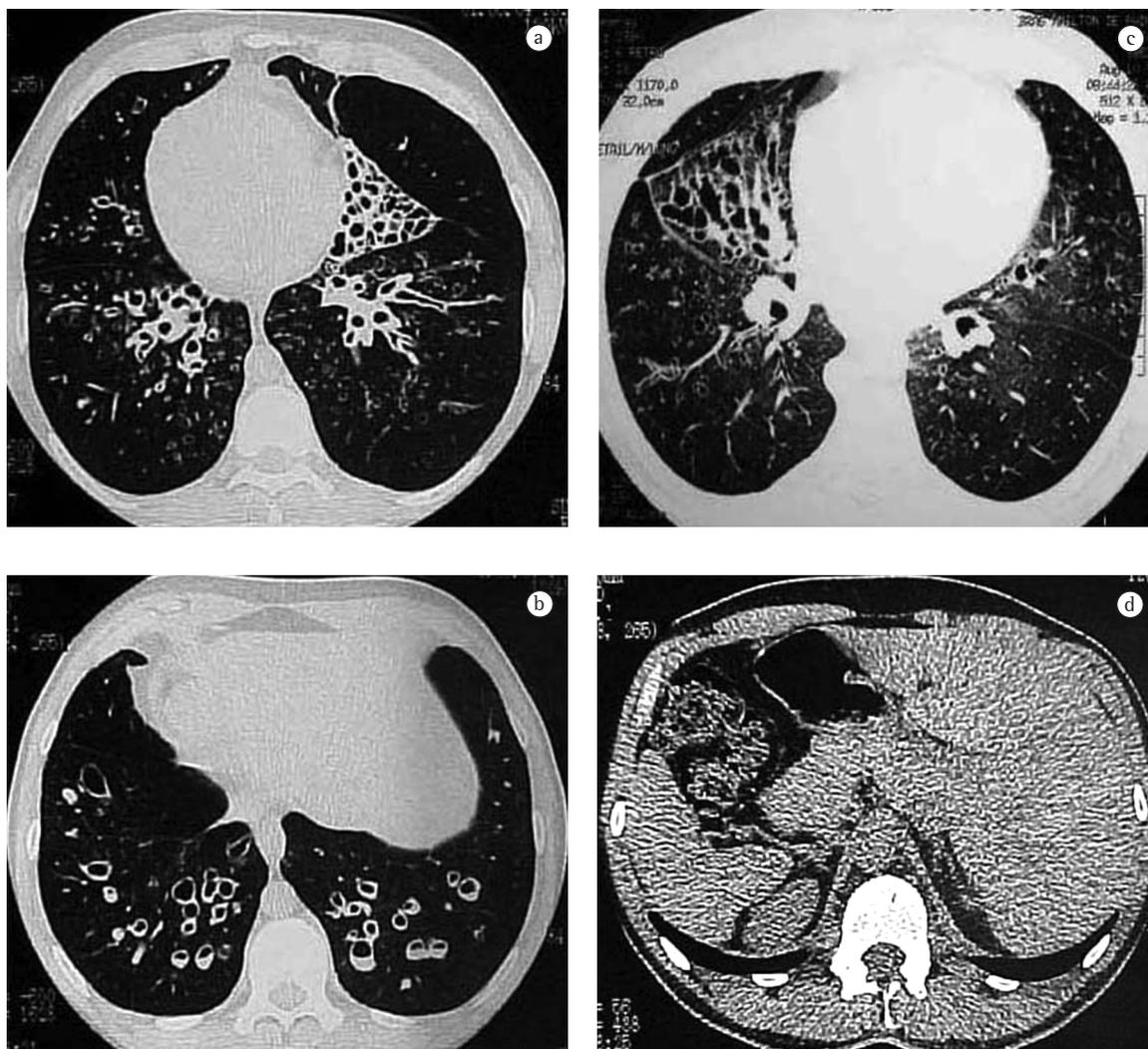


Figura 3 - Tomografia computadorizada de tórax evidenciando numerosas bronquiectasias císticas. a) Bronquiectasias com distribuição assimétrica, predominando em lobos inferiores e posteriormente com zonas de atelectasia no lobo inferior esquerdo junto à margem cardíaca, configurando aspecto em “cachos de uva” (Caso 5); b) Nota-se dextrocardia acompanhada de bronquiectasias com aspecto cístico associadas a níveis líquidos no seu interior, indicativo de infecção e/ou hemorragia (Caso 5); c) Coração no lado esquerdo do tórax acompanhado de bronquiectasias em lobo médio (Caso 6); e d) Tomografia computadorizada de abdome superior evidenciando o fígado locado no hipocôndrio esquerdo; estômago e ângulo esplênico do colo e baço localizados no hipocôndrio direito. Este quadro acompanhado de dextrocardia, também presente neste paciente (Caso 5), é compatível com *situs inversus totalis*.

a primeira infância. Essas síndromes crônicas de supuração pulmonar eram recidivantes, rebeldes ao tratamento e pioraram após a puberdade.

A hemoptise e a expectoração purulenta foram mais abundantes nos quatro pacientes do sexo masculino. Dos seis pacientes estudados, cinco apresentavam situs inversus. O único paciente sem situs

inversus apresentava quadro clínico semelhante aos outros pacientes.

Coube a Afzelius⁽¹⁶⁾ a elucidação da patogenia da SK e da DCP. Este autor mostrou, em 1976, que os pacientes com SK são portadores de defeitos na ultra-estrutura dos cílios e na cauda dos espermatozoides, alterações estas que acabam

por comprometer, irremediavelmente, sua função motora. Por isso, a infertilidade masculina é mais uma manifestação clínica nos portadores dessa doença.⁽²⁰⁾ Afzelius também sugeriu que, durante a embriogênese, a atividade ciliar é a responsável pela dextrorotação orgânica. Quando os cílios são deficientes, a rotação ocorre, porém, de forma aleatória, à direita ou à esquerda, de tal forma que, estatisticamente, é provável que metade dos pacientes com DCP tenha situs inversus.⁽²⁰⁾

A DCP é uma doença hereditária caracterizada por anormalidades ultra-estruturais ciliares as quais comprometem a atividade ciliar normal e têm conseqüências diretas sobre o *clearance* mucociliar, predispondo às infecções respiratórias repetidas, o que resulta em doença obstrutivo-supurativa crônica do trato respiratório.

A DCP é encontrada em todas as raças e em ambos os sexos, sendo caracterizada pela disfunção ciliar generalizada. Portanto, as alterações podem ser encontradas no epitélio dos ductos deferentes, nas tubas uterinas, no endométrio, no endotélio corneano, no epêndima, nos cílios das células mitraes do epitélio olfatório e cílios das cristas e nas ampolas e células de Corti do ouvido interno, bem como no epitélio do trato respiratório. Por isso, há necessidade de se avaliar a função dos cílios nesses órgãos.⁽²⁰⁾

No presente relato, quatro pacientes eram do sexo masculino. Destes, três foram confirmados como inférteis e um, de 21 anos, recusou-se a fazer o espermograma. Os outros dois casos eram de pacientes adultos, do sexo feminino e sem filhos.⁽¹¹⁾

Na literatura, os estudos sobre DCP mostram que são comuns os relatos de mulheres que tiveram filhos normalmente, porém, é raro encontrar relatos de homens que procriaram de forma natural.⁽¹⁸⁾

A DCP não apresenta predileção por sexo e ocorre em gêmeos univitelinos nascidos de pais geralmente saudáveis e freqüentemente consangüíneos. Em aproximadamente 25% dos irmãos, há uma ou várias manifestações clínicas da DCP. Por essas razões, acredita-se que a DCP seja uma alteração genética autossômica recessiva.⁽¹⁹⁾

Como ressaltado anteriormente, a hipótese diagnóstica inicial de DCP e SK, na presente casuística, foi feita com base na radiografia simples de tórax e na história e abordagem clínicas, complementadas pelos seguintes exames: radiografia de seios da face, broncografias bilaterais, tomografia computadori-

zada de alta resolução do tórax, abdome e crânio, provas de função pulmonar e espermograma. Em apenas um caso fez-se a microscopia eletrônica de transmissão.

Os achados radiológicos aqui reportados são também de grande valor para a suspeita de DCP e estão em concordância com os dados da literatura.^(17,19)

Dos seis pacientes estudados, quatro foram submetidos a broncografias bilaterais com um intervalo de tempo de 30 dias entre um e outro lado, naturalmente antes do surgimento da tomografia computadorizada.

Apesar da sua aceitação universal como o melhor método para o diagnóstico e avaliação cirúrgica das bronquiectasias, a broncografia descrita inicialmente por Sicard e Forestier, em 1922, tem sido menos utilizada ultimamente. Isso se deve a vários fatores: reação alérgica ao contraste; broncoespasmo (o procedimento provoca extremo desconforto no paciente); realização em um pulmão de cada vez (o estudo do outro pulmão só pode ser realizado após duas a quatro semanas de intervalo) e dificuldade de interpretação por radiologistas menos experientes. Porém, o fator mais importante foi o advento da tomografia computadorizada na década de 80, a qual constitui, hoje, o método de escolha para o estudo das bronquiectasias^(19,20) (Figuras 3a, 3b e 3c).

A literatura mostra que as sinusites, as bronquiectasias e o hipocratismo digital são complicações tardias da DCP as quais podem progredir para cor pulmonale crônico e suas conseqüências.

No presente estudo, os irmãos, um de 34 anos e outro de 37 anos, também apresentavam, além das alterações já citadas, hipocratismo digital bem evidente.⁽¹⁷⁾

Há relatos na literatura de que outras má-formações, tais como a hidrocefalia, a fenda palatina, as má-formações cardíacas, a polidactilia, a hipospádia, entre outras, podem acompanhar a DCP. Nenhuma dessas alterações foi observada nos casos aqui relatados.

O tratamento dos pacientes foi exclusivamente sintomático, ou seja, broncoaspiração e fisioterapia respiratória. Nas infecções do trato respiratório, que são comuns nestes pacientes, foi essencial a antibioticoterapia agressiva visando aos agentes mais freqüentemente isolados, a saber, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

Além dessas medidas, julga-se conveniente a imunização contra o hemófilo e o pneumococo.⁽¹⁷⁾

Concluindo, acredita-se que a DCP deva ser levada em consideração no diagnóstico diferencial de pacientes portadores de infecções crônicas do trato respiratório. A probabilidade da suspeita diagnóstica de DCP torna-se maior quando os pacientes são acometidos de infecções respiratórias crônicas desde o nascimento e apresentam, também, situs inversus.

Portanto, entende-se que o ideal é fazer o diagnóstico precocemente a fim de se prescrever tratamento paliativo adequado e, assim, evitar seqüelas permanentes como as rinossinusites crônicas e as bronquiectasias.

Referências

1. Afzelius BA, Eliasson R. Male and female infertility problems in the immotile-cilia syndrome. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983;127:144-7.
2. Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, Gehrig C, Maiti AK, Scamuffa N, et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(16):10282-6.
3. Biggart E, Pritchard K, Wilson R, Bush A. Primary ciliary dyskinesia syndrome associated with abnormal ciliary orientation in infants. *Eur Respir J.* 2001;17(3):444-8.
4. Bent JP, Smith RJ. Intraoperative diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(1):64-7.
5. Brauer MM, Viettro L. Aportes de la microscopia electrónica de transmisión al diagnóstico de la disquinésia ciliar. *Rev Med Urug.* 2003;19(2):140-8.
6. Porto Neto AC, Peixoto Filho AJ. Síndrome de Kartagener. *Rev Med Hosp São Vicente de Paulo.* 1993;5(12):43-5.
7. Berdon WE, Willi U. Situs inversus, bronchiectasis, and sinusitis and its relation to immotile cilia: history of the diseases and their discoverers-Manes Kartagener and Bjorn Afzelius. *Pediatr Radiol.* 2004;34(1):38-42.
8. Quagliato Junior R, Rezende SM, Acosta MIT, Barasnevicus EMA, Frazatto Junior C. Síndrome de Kartagener a propósito de três casos. *J Pneumol.* 1978;4(4):16-9.
9. Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J.* 1998;12(4):982-8.
10. Armengot Carceller M, Carda Batalla C, Escribano A, Samper GJ. [Study of mucociliary transport and nasal ciliary ultrastructure in patients with Kartagener's syndrome] *Arch Bronconeumol.* 2005;41(1):11-5. Spanish.
11. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med.* 1977;297(1):1-6.
12. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet.* 1981;2(8244):476.
13. Geremek M, Witt M. Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J Appl Genet.* 2004;45(3):347-61.
14. Miranda EG, Melo Valadares SMS, Souza CTCBC, Sousa Filho JF, Deus Filho A. Síndrome de Kartagener. *J Bras Med.* 1997;72(6):31-6.
15. Santos JWA, Waldow A, Figueredo CWC, Kleinubing DR, Barros SS. Discinesia ciliar primária. *J Pneumol.* 2001;27(5):262-8.
16. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science.* 1976;193(4250):317-9.
17. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci.* 2001;321(1):3-10.
18. Homma S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Narui K, Nakatani T, et al. Bronchiolitis in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1332-9.
19. Rubin BK. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) and inflammatory lung disease. *Clin Chest Med.* 1988;9(4):657-68.
20. Toledo MF, Adde FV. Discinesia ciliar primária na infância. *J Pediatr (Rio de J).* 2000;76(1):9-16.