

Primaire Ciliaire Dyskinesie

S. van der Baan (1985)

Samenvatting en beschouwingen.

Primaire ciliaire dyskinesie is een aangeboren afwijking, waarbij trilharen en spermatozoën niet of afwijkend beweeglijk zijn. De afwijking is voor het eerst beschreven in 1975 bij patiënten met het syndroom van Kartagener: chronische luchtweginfecties, bronchiëctasieën en een situs inversus. Later is gebleken dat ongeveer 50% van alle patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie een situs inversus vertoont. Het overervingspatroon is waarschijnlijk autosomaal-recessief. Door deze afwijking ontbreekt het mucociliair transport in de luchtwegen en is de fertiliteit van mannelijke patiënten sterk verminderd of afwezig.

Het mucociliair transport is het belangrijkste reinigingsmechanisme van de luchtwegen. De neusbijholten en het middenoor zijn voor een belangrijk deel afhankelijk van het mucociliair transport; in de longen wordt slijm daarnaast ook nog verplaatst door de differentiële luchtstroming tijdens de in- en expiratie. Bij afwezig mucociliair transport hoopt het slijm zich in de luchtwegen op; dit predisponert tot luchtweginfecties en blijvende beschadigingen.

Primaire ciliaire dyskinesie wordt gekenmerkt door een overvloedige productie van slijm in de bovenste en onderste luchtwegen, reeds optredend tijdens de eerste levensdagen. Er is sprake van chronische en recidiverende rhino-sinusitiden, chronische otitis media serosa en recidiverende pneumonieën; vaak treedt atelectase in de longen op. Na de eerste levensjaren raken de klachten van de bovenste luchtwegen veelal op de achtergrond; er resteert vaak een atelectatisch middenoor met een geleidingsverlies. De longproblemen gaan dan vooral het klinisch beeld bepalen: chronische bronchitis met chronisch obstructieve longafwijkingen en een kans op het ontstaan van emfyseem en bronchiëctasieën.

In deze studie werd onderzoek verricht naar de aanwezigheid van een primaire ciliaire dyskinesie verricht bij patiënten met chronisch recidiverende luchtweginfecties, na uitsluiting van frequenter voorkomende aandoeningen zoals allergie, mucoviscoïdose, immuundeficiënties en een α_1 -antitrypsine deficiëntie.

Onderzoek van het respiratoir epitheel met de lichtmicroscop laat bij primaire ciliaire dyskinesie géén specifieke afwijkingen zien. De meeste patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie vertonen echter wel specifieke ultrastructurele veranderingen in de trilharen (hoofdstuk 4). Het gaat hierbij om een tekort aan buitenste dyneïne armen en/of een tekort aan binnenste dyneïne armen. Bij patiënten met een dyneïne deficiëntie zijn in de trilharen minder spaken aanwezig dan bij patiënten zonder een dyneïne deficiëntie. Bij een aantal patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie op basis van een deficiëntie van de binnenste dyneïne armen worden in veel trilharen afwijkende axonemata gezien met transpositie, veroorzaakt door een tekort aan nexine verbindingen en spaken. Een tekort aan dyneïne armen en de betekenis van de besproken afwijkingen kan slechts worden vastgesteld na een vergelijkend kwantitatief onderzoek van de ultrastructuur bij patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie, patiënten met andere luchtweginfecties en gezonde personen (hoofdstuk 4). Ultrastructurele afwijkingen zoals een desoriëntatie van de trilharen, een verlies van de centrale schede en het voorkomen van transpositie in enkele trilharen komen bij patiënten met primaire ciliaire dyskinesie wel vaker voor dan bij patiënten met andere luchtweginfecties; deze afwijkingen worden echter veroorzaakt door de infecties van het slijmvlies, zij zijn niet specifiek voor primaire ciliaire dyskinesie. Een aantal patiënten met primaire ciliaire dyskinesie vertoont een normale ultrastructuur van de trilharen. Met behulp van het beschreven onderzoek van de ultrastructuur onder de transmissie elektronenmicroscop kunnen richtlijnen worden opgesteld waarmee een primaire ciliaire dyskinesie kan worden vastgesteld.

De scanning elektronenmicroscop blijkt niet van belang bij het vaststellen van een primaire ciliaire

dyskinesie (hoofdstuk 5).

Alle patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie hebben een abnormale trilhaaractiviteit. Het blijkt mogelijk een afwijkende trilhaaractiviteit in biopten van het neusslijmvlies vast te stellen met behulp van de semi-kwantitatieve methode, zoals beschreven in dit proefschrift (hoofdstuk 6). Met deze methoden wordt een score toegekend aan de slagfrequentie van de trilharen, de coördinatie tussen de trilharen en de amplitude van de trilhaarslag. Voor deze methode is wel enige expertise vereist. De methode blijkt reproduceerbaar en generaliseerbaar.

Het mucociliair transport in de neus is in dit onderzoek bepaald met een druppel radioactief albumine (hoofdstuk 7). De stralingsbelasting van dit onderzoek blijkt erg laag. De gebruikte methode bezit een hoge sensitiviteit: bij patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie kan geen mucociliair transport in de neus worden aangetoond. De methode heeft een geringe specificiteit: bij ruim één-derde van de patiënten met onverklaarde luchtweginfecties kan geen mucociliair transport in de neus worden aangetoond, ondanks een normale ultrastructuur en een normale activiteit van de trilharen in het neusslijmvlies.

Op basis van de resultaten, beschreven in dit proefschrift, kunnen voor de diagnostiek van een primaire ciliaire dyskinesie de volgende richtlijnen worden opgesteld:

1. De patiënten worden geselecteerd op basis van de anamnese, familiegegevens en voorafgaand onderzoek.
2. Met behulp van radioactief albumine wordt het mucociliair transport in de neus bepaald. Bij een aantoonbaar mucociliair transport in de neus, in eerste of in tweede instantie, is geen primaire ciliaire dyskinesie aanwezig. Er kan worden afgezien van biopsie van het slijmvlies.
3. Is nasaal mucociliair bij herhaling niet aantoonbaar dan wordt een biopt van het neusslijmvlies afgenomen voor een semi-kwantitatieve beoordeling van de trilhaaractiviteit door een ervaren onderzoeker.
4. Zou na de beoordeling van de trilhaaractiviteit nog onzekerheid over de diagnose bestaan dan kan kwantitatief onderzoek van de ultrastructuur met de transmissie elektronenmicroscopie worden overwogen.

Het moet worden benadrukt dat bij sommige patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie een volstrekt normale ultrastructuur van de trilharen wordt gevonden.

Voor de beschreven diagnostiek kan in principe ook de mucociliaire klaring van de longen en het slijmvlies van trachea of bronchi worden gebruikt.

Bij een aangetoonde primaire ciliaire dyskinesie kunnen blijvende beschadigingen van de luchtwegen worden voorkomen door infecties adequaat te bestrijden en door de afvoer van slijm zo veel mogelijk te bevorderen. Het plaatsen van trommelvliesbuisjes moet worden ontraden, het aanleggen van een ruime rhino-antrastomie onder de concha inferior valt te overwegen. Er zijn aanwijzingen dat geluidsgolven met een frequentie van 8-20 Hz de verwijdering van slijm uit de neus kunnen bevorderen. Verwijdering van de abnormale hoeveelheid slijm uit de lagere luchtwegen kan worden bevorderd door fysiotherapie, houdingsdrainage en een goede hoesttechniek. Periodieke ademhaling via een masker met positieve expiratoire druk (PEP) kan hierbij mogelijk een ondersteunende rol spelen. Toediening van ATP en ATPase aan trilhaarepitheel van patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie doet in vitro de activiteit van de trilharen toenemen. Het is echter niet bewezen dat de coördinatie tussen de trilharen hiermee ook verbetert; mucociliair transport is na toediening van deze farmaca bij patiënten met een primaire ciliaire dyskinesie nooit aangetoond. Door de verwijdering van slijm zo goed mogelijk te laten verlopen vermindert de kans op luchtweginfecties en kunnen bronchiëctasieën worden voorkomen.