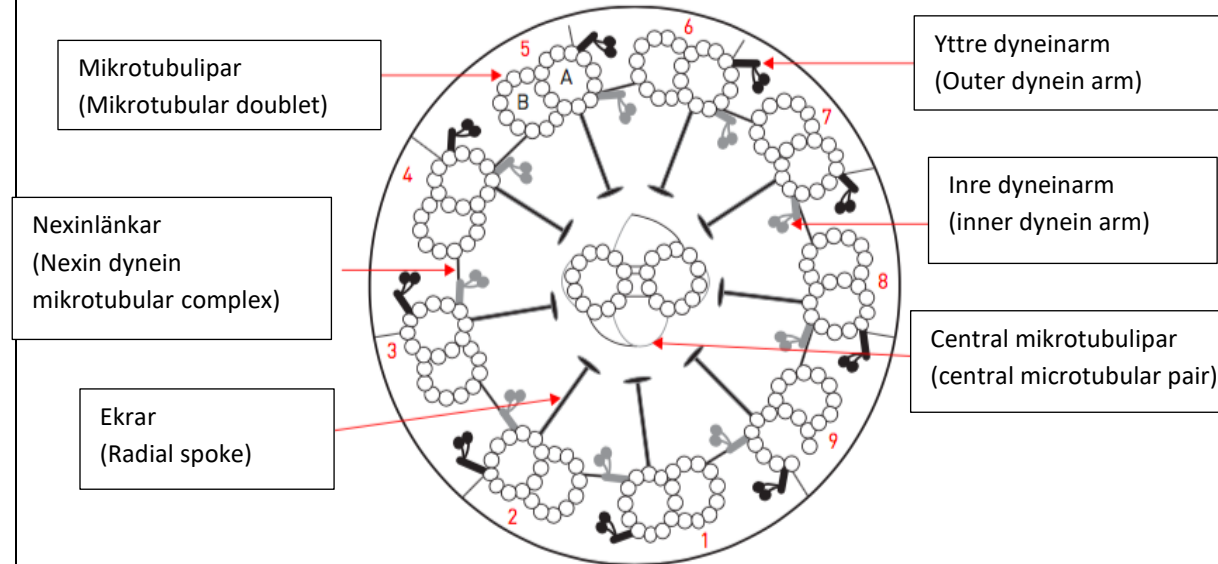




Bakgrund

Cilier utgörs av mikrometerstora hårliknande utskott som finns på många ställen i kroppen. I luftvägarna har cilier en viktig roll i transport av slem. Cilier påverkar även placering av inre organ i kroppen under den tidiga fosterutvecklingen. Primär ciliär dyskinesi (PCD) är en ärftlig sjukdom (ärvs som regel autosomt recessivt) som orsakas av en skada i ciliernas rörlighet och/eller struktur. Vid PCD påverkas samtliga av kroppens rörliga cilier som blir antingen helt orörliga eller rör sig för svagt och/eller okoordinerat vilket bland annat medför att slem ansamlas i luftvägarna och ger ökad risk för infektioner. Nästan alla strukturer i cilierna kan vara förändrade. (Figur 1) Avsaknad av yttre och/eller inre dyneinarmar är en av de vanligaste avvikelserna.



Figur 1: Normal ciliestruktur i tvärsnitt (modifierad efter figur 1 ref. 6)

Symtom

Symtomen vid PCD kan variera mycket mellan individer. Redan vid födelsen har barn med PCD ofta problem med andningen som vanligen är övergående. Persisterande produktiv hosta, upprepade otiter och kronisk rinit (ibland endast i form av nästäppa) debuterar oftast under första levnadsåret. I puberteten när bihålorna får sin slutliga storlek återkommande sinuiter kan förekomma. Luktsinnet och hörsel kan vara nedsatt. Upprepade luftvägsinfektioner kan leda till bronkiektasier och sämre lungfunktion.

Hos män ger cilierna spermerna simförmåga och hos kvinnor transporterar cilier ägget genom äggledaren. Män är vanligtvis sterila eller har nedsatt fertilitet och kvinnor med PCD har en måttligt nedsatt fruktsamhet. Ungefär hälften av patienter med PCD har situs



Område
Primär ciliär dyskinesi



Rev: 2022

Giltig 3 år

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

	<p>inversus De flesta patienter med situs inversus har dock inte PCD (1). Ungefär 3,5-6% av patienter med PCD har medfödda hjärtfel.</p>				
Diagnostik	<p>PCD diagnostik är en utmaning, då det inte finns ett gold standard test eller en standardiserad kombination av tester som kan användas vid misstänkta fall. Symtom kan lätt förväxlas med andra sjukdomar (astma, cystisk fibros, immunbrist) och det är inte ovanligt att det dröjer tills diagnosen kan ställas. Tidig diagnos är viktig för att ge möjlighet till behandling och därigenom undvika lungskada.</p> <p>Patienter som skall utredas för PCD skall ha minst 2 av 4 följande kliniska tecken (3):</p> <ul style="list-style-type: none">- Andningsbesvär utan annan förklaring hos nyfödd (fullgånget)- Kronisk hosta som började före 6 månaders ålder- Kronisk rinit som började före 6 månaders ålder- Situs anomali eller heterotaxi <p>Diagnosen baseras på anamnes (PICADAR score) och en kombination av resultat från flera undersökningar: nasalt NO (nNO), elektronmikroskopi (Transmission Electron Microscopy-TEM), genanalys, slaghastighet (High Speed Video Analysis-HSVA) och immunfluorescence (IF). De tester man kan använda sig av i kliniskt bruk i Sverige är nNO, TEM och genanalys. Borstprov till TEM kan tas från näslemhinna och/eller bronker. Bronkoskopi kan ha en roll i den differentialdiagnostiska processen och även ge en makroskopisk bild av inflammationen. BAL-vätska kan skickas för odling vilket kan underlätta för yngre barn som inte kan lämna sputumodling</p>				
PICADAR score	<p>PICADAR score är ett frågeformulär och kan användas som hjälpmedel i utredningen av patienter med suspekt PCD. En förutsättning för användning av PICADAR score är att patienten har kronisk produktiv hosta. PICADAR score predikterar sannolikheten att en patient med kronisk produktiv hosta har PCD. Man kan få 0 till 14 poäng. En score > 5 har sensitivitet på 90% och specificitet på 75%. (4) Observera att det i sällsynta fall förekommer patienter med PCD som inte har kronisk produktiv hosta, åtminstone inte under de första åren.</p> <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">PICADAR SCORE</th></tr></thead><tbody><tr><td>Har patienten daglig produktiv hosta sedan tidig barndom?</td><td>Ja – Fortsätt formuläret Nej- Fortsätt ej, formuläret enbart utformat för de med produktiv hosta</td></tr></tbody></table>	PICADAR SCORE		Har patienten daglig produktiv hosta sedan tidig barndom?	Ja – Fortsätt formuläret Nej- Fortsätt ej, formuläret enbart utformat för de med produktiv hosta
PICADAR SCORE					
Har patienten daglig produktiv hosta sedan tidig barndom?	Ja – Fortsätt formuläret Nej- Fortsätt ej, formuläret enbart utformat för de med produktiv hosta				



Område
Primär ciliär dyskinesi



Giltig 3 år

Rev: 2022

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

1. Fullgången eller prematur	Fullgången	2
2. Neonatala andningsbesvär (ex. takypné, hosta, lunginfektion)	Ja	2
3. Vårdad på neonatalavdelning	Ja	2
4. Situs anomali (situs inversus eller heterotaxi)	Ja	4
5. Medfött hjärtfel	Ja	2
6. Persisterande/perenn rinit	Ja	1
7. Kroniska öron eller hörselbesvär (glue ear, serös otitis media, hörselnedsättning, trumhinneperforation)	Ja	1
	Total poäng=	

Nasalt NO

Nasalt NO (nasal nitric oxide, kväveoxid, nNO) är lågt hos patienter med PCD jämfört med friska individer av skäl som ännu inte är fullt klarlagda. nNO kan fungera som ett screeningstest. Metoden är relativt enkel att genomföra, snabb, icke-invasiv och billig. Nackdelarna är dels att metoden inte är helt tillförlitlig och dels är svår att genomföra på barn <6 år. Dessutom saknas konsensus över vilken gräns som är en positiv eller negativ cut-off. nNO mäts i parts per billion (ppb). Ett värde <100 ppb stöder diagnos PCD medan ett värde >300 ppb talar emot PCD. nNO ska enligt gold standard mätas via chemiluminescence, men ett flertal billigare och mindre kemiska analysatorer finns nu på marknaden. Dock saknas valideringsstudier för dessa. För att erhålla så tillförlitliga värden som möjligt ska nNO mätas med aspiration från näsborren under stängning av mjuka gommen (hålla andan eller andas genom munnen mot motstånd) och mätning görs tills det att NO värdet når en stabil platå. Hos barn < 6 år kan mätning av nNO göras under tidalandning. nNO ppb kan konverteras till nL/min som ofta används i internationell litteratur genom följande ekvation: $nL/min = ppb \times \text{sampling rate}$. ATS guidelines rekommenderar sampling rate på 0,25-3 L/min.

nNO kan vara lågt i samband med luftvägsinfektioner därför är det viktigt att mätningen görs i ett infektionsfritt intervall. Upprepade undersökningar är av värde. 30% av CF patienterna har lågt nNO liksom patienter med näspolypos även om värdena i dessa fall sällan ligger under 100 ppb.

Det finns enstaka genetiska mutationer, tex GAS8 som endast orsakar subtila förändringar i ciliernas rörlighet och som är kopplade till normalt nNO. Så ett normal nNO utesluter inte PCD.



Område
Primär ciliär dyskinesi



Rev: 2022

Giltig 3 år

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

Sammanfattning : nNO är ett bra screeningstest men metoden kan inte utesluta eller bekräfta PCD. Om nNO är lågt får undersökningen upprepas minst en gång till i infektionsfritt intervall. Om nNO fortfarande är lågt eller om det är normalt men den kliniska misstanken är stark ska man gå vidare med de övriga diagnostiska metoderna.

TEM

Transmissionselektronmikroskopi - TEM (Transmission electron microscopy -TEM)

Hos majoriteten av patienter med PCD finns defekter i ciliernas struktur vilka kan upptäckas med hjälp av TEM. Borstprov tas i regel från näsans slemhinna genom att rotera och samtidigt föra fram och tillbaka en liten mellanrumsborste för tänder i den nedersta näsmusslan. OBS! Kontrollera med mottagande laboratorium att rätt fixeringsvätska används. De vanligaste strukturella defekterna rör de yttre dyneinarmar (26-59%) och kombinationen yttre- och inre dyneinarmar(6-39%). Fel på de centrala mikrotubuliparen eller inre dyneinarmarna kan vara svåra att identifiera på EM.

Elektronmikroskopiska defekter delas in i två klasser, klass 1 och klass 2 defekter. TEM kan bekräfta diagnosen PCD hos patienter som har klass 1 defekter medan klass 2 defekter är för ospecifika för att bekräfta PCD diagnos även om patienten har typiska symptom. (5) Här krävs ytterligare diagnostik.

Class 1 defects: Hallmark diagnostic defects

- Outer dynein arm defect
- Outer and inner dynein arm defect
- Microtubular disorganisation and inner dynein arm defect

Class 2 defects: Indicate a PCD diagnosis with other supporting evidence

- Central complex defect
- Mislocalisation of basal bodies with few or no cilia
- Microtubular disorganisation defect with inner dynein arm present
- Outer dynein arm absence from 25%-50% cross sections
- Combined inner and outer dynein arm absence from 25-50% cross sections

Cirka 30% av patienter med PCD har normal elektronmikroskopisk bild.

TEM är en relativt dyr metod och tolkning av resultaten kräver stor expertis.

Luftvägsinfektioner, kroniska inflammatoriska luftvägssjukdomar (t.ex. astma), miljöfaktorer (t.ex. rökning) och gastroesofageal reflux kan ge sekundära och övergående strukturella ciliedefekter som kan förväxlas med PCD. Därför är det viktigt att borstprov tas i ett infektionsfritt intervall och att testet upprepas vid tveksamma resultat. Ett bra tillfälle att utföra detta är vid ex sövning för rörinsättning.

Sammanfattning : TEM är en viktig del i PCD diagnostik. TEM kan i många fall bekräfta



Område
Primär ciliär dyskinesi



Rev: 2022

Giltig 3 år

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

PCD diagnosen (klass 1 defekter) men normal TEM kan inte utesluta PCD.

Genanalys

Patogena mutationer kan förnärvarande identifieras hos cirka 65% av PCD patienter och är lokaliserade i mer än trettio gener. Genanalys kan bekräfta PCD-diagnosen hos barn med typiska kliniska symptom. Gendefekten ska överensstämja med fenotypen som ses vid TEM/IF/HSVA. Om inte måste diagnosen omprövas.

Gendefekter och Elektronmikroskopi fynd

Elektronmikroskopi	Gendefekter
Yttre dyneinarmsdefekter	DNAH5, DNAI1, DNAI2, NME8, DNAL1, CCDC151, CCDC114, ARMC4
Yttre-och inre dyneinarmsdefekter	CCDC103, DYX1C1, SPAG1, LRRC6, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAAF5, ZMYND10, SPAG1
Inre dyneinarmsdefekter + Microtubular disorganisation	CCDC39, CCDC40
Normal elektronmikroskopi	DNAH11, HYDIN
Defekter i centrala paret	RSPH1, RSPH3, RSPH9, RSPH4A
Defekter i nexinlänkar	DRC1 (CCD164) , DRC2 (CCDC65)
Mindre antal cilier	CCNO, MCIDAS
Microtubular disorganisation eller normal	GAS8 (DRC2)

Sammanfattning: Gentest kan bekräfta PCD-diagnosen men ett normalt genetiskt test utesluter inte PCD.

**Övrig
diagnostik**

Slaghastighet (High Speed Video Analysis-HSVA)

HSVA är en metod som bedömer ciliernas funktion genom analys av slaghastighet och slagmönster i ett speciellt mikroskop. Metoden kan inte användas för att bekräfta diagnosen, då den inte är standardiserad, men avvikelser stödjer diagnosen. Metoden finns ej tillgänglig i Sverige.

Immunfluorescens (IF)

Specifika antikroppar med *secondary fluorescent tags* binder till proteiner i



Område
Primär ciliär dyskinesi



Giltig 3 år

Rev: 2022

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

Luftvägsepitelet som sedan kan visualiseras med fluoroscensmikroskopi. Med IF kan man identifiera nästan alla ultrastrukturella defekter som kan detekteras med TEM, men även vissa defekter som inte kan identifieras med TEM. Metoden kan inte användas för att bekräfta eller utesluta PCD eftersom det saknas tillräcklig evidens för detta. Dock stödjer avvikelser diagnosen. Metoden är inte tillgänglig i Sverige.

Mucociliär clearance

Har tidigare används i diagnostiken men bättre metoder ersätter numera undersökning med mucociliär clearance.

Behandling

Det finns mycket få studier gällande behandling vid PCD och mycket av behandlingsrutinerna utgår från behandlingsrutiner som används vid cystisk fibros och icke-CF bronkiektasier.

Vad gäller specifika doser av mukolytika, inhalationer och antibiotika hänvisas till: *PM Bronkiektasier – utan association till cystisk fibros.*

Profylax och behandling av infektioner

Då återkommande infektioner i luftvägarna hos patienter med PCD leder till strukturella förändringar i lungorna och lungfunktionsnedsättning är det viktigt att förebygga och behandla uppkomna infektioner.

Slemmobiliserande behandling/fysioterapi

Patienter med PCD har nedsatt rörlighet av flimmerhåren, vilket resulterar i minskad spontan slemvakuering från luftvägarna. Det finns flera studier som styrker vikten av slemmobilisering och fysisk aktivitet hos patienter med PCD. Fysisk aktivitet och slemmobilisering är därför en grundpelare i behandlingen av PCD.

Även om inhalation av hyperton koksalt ofta används vid PCD i likhet med vid CF, finns det inga studier av den behandlingen med visad effekt. Erfarenheten är dock i många fall god, behandlingen får ske individualiserat om slemmet upplevs segt och svårmobiliserat, effekten av insatt behandling ska utvärderas. En del patienter kan uppleva effekt av inhalation med *acetylcystein* medan inhalation med *dornas alfa* (DNA's) anses vara kontraindicerat. Viss effekt av luftrörsvidgande inhalationer har visats, framför allt hos patienter med bevisad reversibilitet. Ingen bevisad effekt av behandling med inhalationssteroider hos patienter med PCD har setts i studier, om inte samtidig



Område
Primär ciliär dyskinesi



Giltig 3 år

Rev: 2022

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

allergi/hyperreaktivitet finns.

Sammanfattning:

1. Alltid fysisk aktivitet och slemmobilisering
2. Om segt, svårmobiliserat slem prova isotont/hypertont koksalt och utvärdera effekt
3. SABA enbart vid bevisad reversibilitet eller innan hypertont koksalt.
4. Ej ICS om inte samtidig allergi/astma/hyperreaktivitet
5. Ej *dornas alfa*

Per oral slemlösande behandling (*acetylcystein* eller *bromhexin*) används ibland, ofta då i samband med förkylningar eller exacerbationer. Det finns inga studier som visar effekt av per orala mucolytika vid PCD och om behandlingen sätts in bör effekten utvärderas och indikationen omprövas om patienten inte upplever effekt av behandlingen.

Vaccinationer

Vaccinationer rekommenderas enligt allmänna vaccinationsprogrammet, där pneumokockvaccin ingått sedan 2009. Se över pneumokockvaccination till de äldre barnen. Årlig influensavaccination. RS profylax under första levnadsåret kan övervägas om diagnos ställts tidigt.

Antibiotika

Det finns få studier om behandling med *profylaktisk antibiotika* vid PCD, men en dubbelblind multicenter RCT-studie publicerad 2020 i Lancet visar minskat antal exacerbationer vid behandling med azithromycin tre dagar per vecka under 6 mån period jämfört med placebo. Studier vid CF och icke-CF bronkiektasier visar effekt av azithromycinbehandling på lungfunktion och exacerbationer. Sammantaget talar detta för att azithromycin kan användas i utvalda fall vid PCD ffa under vinterhalvåret. Annan profylaktisk antibiotika under förskoleålder används vid vissa centra, men det finns inga studier som ger belägg för att detta minskar infektioner eller påverkar lungfunktion på sikt hos patienter med PCD.

Behandling med antibiotika vid symptom på luftvägsinfektioner eller vid växt av luftvägspatogener i screeningsodlingar kan övervägas för att minska risk för progression av lungsjukdomen på sikt. Behandlingstid rekommenderas till 10-14 dagar (i linje med behandling vid CF och icke-CF bronkiektasier, även om specifika studier om behandlingens längd vid PCD saknas). Dosen antibiotika är i enlighet med FASS och ePed (således inte en högre dos som ges vid CF). Hos barn med PCD ses oftast vanliga luftvägspatogener i sputumodlingar som *S. pneumococcus*, *H. influenzae*, *Moraxella* och



Område
Primär ciliär dyskinesi



Giltig 3 år

Rev: 2022

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

	<p><i>S. aureus</i>. Det finns en ökad risk även för <i>P. aeruginosa</i> och andra gramnegativa bakterier som bör behandlas i samråd med centra vid förekomst, i försök till eradikering. Inga specifika studier på eradikeringsbehandling vid <i>P. aeruginosa</i> finns för PCD, men av rutin används ofta samma regim som vid CF. Kontrollodling en tid efter avslutad antibiotikakur rekommenderas för att bekräfta eradikering. Hos barn med kronisk pseudomonaskolonisation kan antibiotikastrategi vid exacerbationer behöva diskuteras med centra.</p> <p>Patienter med PCD har en viss ökad förekomst av ABPA (allergic bronchopulmonell aspergillosis) och även om det är ovanligt, bör man ha det i beaktande vid nytillkomna obstruktiva andningsbesvär utan annan förklaring, och kontrollera blodstatus med diff, total IgE samt specifikt IgE och IgG mot <i>A. fumigatus</i>. Växt av aspergillus i sputum förekommer inte alltid vid ABPA och negativ odling utesluter således inte ABPA. Vid misstanke om ABPA bör CT thorax göras för att se om radiologiska förändringar finns.</p>
Övrig behandling	<p><i>Övrig behandling av övre luftvägar/öron vid PCD</i></p> <p>Det är viktigt med ett bra samarbete med ÖNH-specialist med tanke på att co-morbiditet med otiter/otosalpingiter, nedsatt hörsel, rinosinuit med eller utan näspolypos är vanlig.</p> <ul style="list-style-type: none">• Nässköljning med isotont alternativt hypertont koksalt har bevisad effekt vid kronisk rinit samt kronisk rinosinuit och rekommenderas vid PCD. Behandlingen kan ske via spruta eller kanna enligt lokala traditioner och vad patienten upplever enklast, en volym överstigande 100 ml har visat sig mer effektiv än mindre volymer.• Nasala steroider används ibland för att minska rinitssymptomen, men även här saknas evidens för effekten av den behandlingen vid PCD om inte det finns samtidig förekomst av nasala polyper.• Vid uttalade rinosinuitbesvär ev med näspolypos är ibland operation med FESS-kirurgi indicerad. Recidivrisken av nasala polyper är dock stor.• Då barn med PCD relativt ofta har en konduktiv hörselnedsättning är det ibland indicerat med operation med rör för att minska ledningshindret alternativt att använda hörhjälpmedel. (Behandling av hörselnedsättning vid PCD skiljer sig mellan länder och i en del länder väljer man att i stället behandla hörselnedsättningen med hörhjälpmedel). Vid förekomst av hörselnedsättning viktigt att skolbarn får sitta långt fram i klassrummet.
Övergång till vuxen	<p>Inför överföring till vuxenvården rekommenderas att man diskuterar med patienter om fertilitetsproblem som kan vara kopplade till PCD. Det är även viktigt att informera om att personer med PCD bör inte röka eller vistas i rökiga miljöer då tobaksrök kan påverka</p>



Område
Primär ciliär dyskinesi



Giltig 3 år

Rev: 2022

Författare: Christina Kavouridou, Chritina Krantz

Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

ciliernas funktion.

Referenser

1. The genetics of situs inversus without primary ciliary dyskinesia Merel C Postema et al Scientific Reports | (2020) 10:3677 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60589-z>
2. Congenital Heart Disease and Primary Ciliary Dyskinesia M J Harrison, A J. Shapiro M P Kennedy Paediatric Respiratory Reviews 18 (2016) 25-32
3. Shapiro Aj et al Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesiaa. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:e24-e39
4. Behan L., Dimitrov BD, Kuehni CE, et al PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2016; 47: 1103-1112
5. Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM criteria). European Respiratory Journal 2020 55: 1900725
6. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia J. Lucas et al ERJ 2017; 49 1601090
7. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. Bruna Rubbu Jane S. Lucas ERJ 2017 26: 170023; DOI: 10.1183/16000617.0023-2017