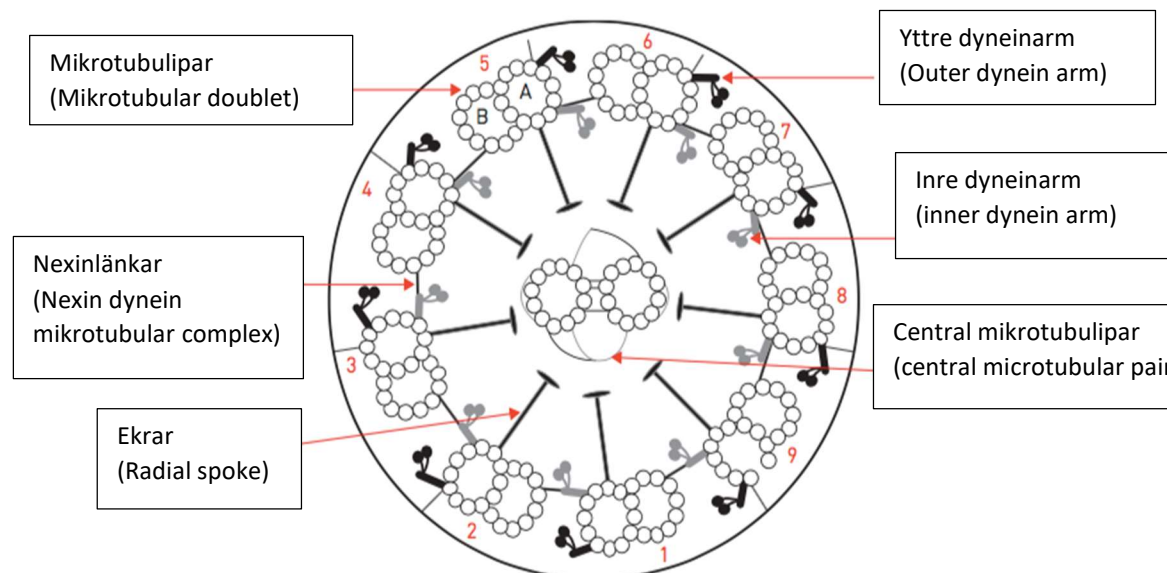


**Författare: Christina Kavouridou, Christina Krantz, 2022**  
**Riktlinjen reviderades av Christina Kavouridou, Christina Krantz**  
**Granskad och godkänd av Barnläkarförbundets delförening för allergi och lungmedicin**

### Bakgrund

Cilier utgörs av mikrometerstora hårliknande utskott på cellytan 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 (takypné, syrgasbehov som inte kan förklaras av prematuritet eller infektion) 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, kan återkommande sinuiter 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 inversus. De flesta patienter med situs inversus har dock inte PCD (1). Ungefär 3,5-6% av patienter med PCD har medfödda hjärtfel.



## Diagnostik

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.

Patienter som skall utredas för PCD skall ha minst 2 av 4 följande kliniska tecken (3):

- 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

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 nässlemhinna 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.

## PICADAR score

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.

PICADAR SCORE		
<b>Har patienten daglig produktiv hosta sedan tidig barndom?</b>	Ja – Fortsätt formuläret	
	Nej- Fortsätt ej, formuläret enbart utformat för de med produktiv hosta	
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



Område  
**Primär ciliär dyskinesi**

Rev: 2025

Giltig 3 år



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. Nackdelen är att det är svårt att genomföras på barn <5 år och att det saknas konsensus över vilken gräns som är en positiv eller negativ cut-off i denna åldersgrupp. nNO ska enligt gold standard mätas via chemiluminiscence, men ett flertal billigare och mindre kemiska analysatorer finns nu på marknaden. 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 plattå. Hos barn <5 år kan mätning av nNO göras under tidalandning. nNO mäts i parts per billion (ppb) och skall helst rapporteras i nL/min som oftast används i internationell litteratur. nNO koncentration kan konverteras från ppb till nL/min genom följande ekvation:  $nL/min = ppb \times sampling\ rate$ . Nya guidelines (5) rekommenderar sampling rate på 0,3–0,33 L/min. När mätningen görs under stängning av mjuka gommen anses ett värde <77 nL/min = ca 260 ppb som lågt och ytterligare diagnostik är indicerat. Cut-off är lägre när mätning görs under tidalandning.

nNO kan vara lågt i samband med luftvägsinfektioner därför är det viktigt att mätningen görs i ett infektionsfritt intervall (gärna 2-4 veckor efter en exacerbation). 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 i GAS8, RSPH9, CCNO (som endast orsakar subtila förändringar i ciliernas rörlighet) som är kopplade till normalt nNO. Så ett normal nNO utesluter inte PCD.

*Sammanfattning:* nNO är ett bra screeningstest men metoden kan inte utesluta eller bekräfta PCD. Mätning hos barn <5 år skall helst genomföras på NHV-enheter med erfarenhet i genomförandet och tolkning av resultat. Om nNO är lågt bör 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



Område

## Primär ciliär dyskinesi

Rev: 2025

Giltig 3 år



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

### **Genanalys**

Rollen av genanalys i PCD diagnostik har blivit viktigare de senaste åren då nya sjukdomsorsakade varianter identifieras varje år. Patogena mutationer kan för närvarande identifieras hos cirka 70–80% av PCD patienter och är lokaliserade i mer än femtio gener. De vanligaste förekommande PCD-associerade gener är DNAH5, DNAH11, CCDC39 och DNAI1 (7)

Genanalys kan bekräfta PCD-diagnosen hos barn med typiska kliniska symptom och ytterligare diagnostiska tester behöver inte göras om man hittar patogen bialleliska mutationer. Gendefekten ska överensstämma med fenotypen som ses vid TEM enligt tabellen nedan.



Område

## Primär ciliär dyskinesi

Rev: 2025



Giltig 3 år

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 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.



Område

## Primär ciliär dyskinesi

Rev: 2025



Giltig 3 år

### 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/avvikande rörlighet av flimmerhåren, vilket resulterar i minskad spontan slemevakuering 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 och regelbunden kontakt med fysioterapeut för genomgång av slemmobilisering rekommenderas.

Även om inhalation av hypertont 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 svärmobiliserat, effekten av insatt behandling ska utvärderas. 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 allergi/hyperreaktivitet finns.

#### *Sammanfattning:*

1. Alltid fysisk aktivitet och slemmobilisering
2. Om segt, svärmobiliserat 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*

Peroral 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 mukolytika 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. Barn som följer grundvaccinationsprogrammet



Område

## Primär ciliär dyskinesi

Rev: 2025



Giltig 3 år

från 2009 skall boostervaccineras mot pneumokocker med en dos PPV23 (23-valent okonjugerat polysackaridvaccin, Pneumovax®) efter 5 år, dvs oftast vid 6 års ålder.

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 symtom* på luftvägsinfektioner eller vid växt av luftvägspatogener i screeningsodlingar bör 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 *S. aureus*. Det finns en ökad risk även för *P. aeruginosa* och andra gramnegativa bakterier som bör, i samråd med NHV-enheter, behandlas vid förekomst, i försök till eradikering. Inga specifika studier på eradikeringsbehandling vid *P. aeruginosa* finns för PCD, men av rutin används ofta samma regim som vid CF med inhalationsantibiotika oftast i kombination med peroral eller intravenös antibiotikabehandling. Kontrollodling en tid efter avslutad antibiotikakur rekommenderas för att bekräfta eradikering. Hos barn med kronisk pseudomonasinfektion bör antibiotikastrategi vid exacerbationer diskuteras med NHV-enheter.

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 *A. fumigatus*. 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.

### Övrig behandling

#### Övrig behandling av övre luftvägar/öron vid PCD

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.



Område

## Primär ciliär dyskinesi

Rev: 2025

Giltig 3 år



- 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 rinitsymptomen, 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

Strukturerad transition till vuxenvården skall eftersträvas med till exempel gemensam mottagning med barn- och vuxenteamet.

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 inte bör röka eller vistas i rökiga miljöer då tobaksrök kan påverka ciliernas funktion.

### Referenser

1. The genetics of situs inversus without primary ciliary dyskinesia Merel C Postema et al Scientific Reports | (2020) 10:3677
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 Dyskinesia. 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. Beyton N., Kouis P, Marthin JK , et al. Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: European Respiratory Society technical standard. Eur Respir J 2023;61:2202031
6. 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



Område

## Primär ciliär dyskinesi

Rev: 2025



Giltig 3 år

7. Raidt J, Pennekamp P, Riepenhausen S et al. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur Respir J* 2024 Aug 8;64(2):2301769.
8. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia J. Lucas et al *Eur Respir J* 2017; 49:1601090
9. 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