

## Neonatale respiratoire problemen door primaire ciliaire dyskinesie

H.van Laerhoven, J.C.van Nierop, M.K.Sanders, M.A.van den Bergh Weerman en M.B.van Veenendaal

Twee pasgeborenen, beiden jongens, werden gepresenteerd met onverklaarde respiratoire problemen. Eén had recidiverende pneumonieën vanaf de eerste weken na de geboorte; op de leeftijd van 2,5 jaar werd de diagnose 'primaire ciliaire dyskinesie' gesteld. De ander had naast respiratoire symptomen een situs inversus totalis, waardoor al vroeg aan primaire ciliaire dyskinesie werd gedacht. Van de kinderen met primaire ciliaire dyskinesie presenteert 65-90% zich in de neonatale periode met respiratoire problemen. Toch wordt de diagnose vaak laat gesteld. Primaire ciliaire dyskinesie moet worden overwogen bij pasgeborenen met onverklaarde respiratoire problemen of bij kinderen met recidiverende respiratoire problemen. De diagnose wordt gesteld door een slijmvliesbiopsie te nemen en dit onder de elektronenmicroscopie of onder de fasecontrastmicroscopie te bekijken. Vroege diagnose en adequate behandeling kunnen verdere longschade mogelijk voorkomen.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:858-62

Primaire ciliaire dyskinesie is een autosomaal recessief overervende aandoening, gekenmerkt door een gestoorde motiliteit van de cilieën, meestal door een afwijking in hun ultrastructuur.<sup>1</sup> De geschatte frequentie van de aandoening is 1 op 20.000 pasgeborenen, zonder predispositie van ras of geslacht.<sup>2,3</sup>

Het klinische beeld kenmerkt zich door recidiverende of chronische bovenste- en ondersteluchtweginfecties. Op de voorgrond staan sinusitiden, productieve hoest, rinorroe en otitis media met effusie (tabel). In het beloop van de ziekte kunnen bronchiëctasieën ontstaan.<sup>4</sup> Van de patiënten met primaire ciliaire dyskinesie heeft 50% een situs inversus. De trias situs inversus, bronchiëctasieën en chronische sinusitis staat bekend als het syndroom van Kartagener.

De diagnose 'primaire ciliaire dyskinesie' wordt meestal gesteld op de kinderleeftijd.<sup>4</sup> Een groot deel van de patiënten (65-90%) blijkt in de neonatale periode al symptomen te hebben gehad.<sup>4-6</sup> Meestal hebben zij onverklaarde tachypneu/of dyspneu met zuurstofbehoefte.<sup>5,7</sup> Herkenning van de neonatale symptomen lijkt van belang om morbiditeit door primaire ciliaire dyskinesie te verminderen. Op het moment van de diagnose heeft 20-30% van de patiënten reeds bronchiëctasieën en is er niet zelden een longfunctiestoornis.<sup>4,8,9</sup> Tijdige behandeling kan achteruitgang van de longfunctie voorkómen en de kwaliteit van leven vergroten.<sup>5,9</sup>

In dit artikel beschrijven wij aan de hand van 2 casussen de klinische presentatie van primaire ciliaire dyskinesie, met nadruk op de neonatale periode. Daarna gaan wij in op diagnostiek, behandeling en prognose.

### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een jongen, werd aterm thuis geboren na een ongecompliceerde zwangerschap. Hij had een goede start en zijn geboortegewicht bedroeg 2990 g. Hij was het eerste kind van niet-consanguïene ouders. Tien dagen na de geboorte had hij een snelle ademhaling. Bij presentatie zagen wij een bleke, cyanotische zuigeling met een transcutane zuurstofsaturatie van 85% en een niet-afwijkende lichaamstemperatuur. Hij vertoonde neusvleugelen, subcostale intrekkingen en een tachypneu van 65/min. Auscultatie van hart en longen leverde geen bijzonderheden op. Met extra zuurstof normaliseerde de saturatiewaarde. Op de thoraxfoto werden beiderzijds infiltraten gezien met atelectase van de rechter bovenkwab (figuur 1). De pneumonie werd behandeld met intraveneuze toediening van antibiotica. Hiermee verdwenen alle symptomen en na 14 dagen toonde de thoraxfoto geen afwijkingen meer.

Drie dagen na ontslag werd patiënt heropgenomen met tachypneu, forse intrekkingen, een bleke, cyanotische kleur en koorts. Op de thoraxfoto werden opnieuw beiderzijds infiltratieve afwijkingen gezien. Wederom werden intraveneuze antibiotica gegeven. Na behandeling toonde de thoraxfoto opnieuw geen restafwijkingen.

In de periode van 6 maanden tot 2,5 jaar had patiënt frequent luchtweginfecties met recidiverende klachten van purulente rinorroe en otitis media met effusie. De infecties reageerden onvoldoende op antibiotica en ook adenotomie gaf geen verbetering. Na middenoortrainage ontstond chronische otorroe. Aanvullend onderzoek naar

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, locatie Emma Kinderziekenhuis, Postbus 22.660, 1100 DD Amsterdam.

Mw.H.van Laerhoven, assistent-geneeskundige; hr.J.C.van Nierop, kinderlongarts; hr.M.A.van den Bergh Weerman, elektronenmicroscopist; mw.M.B.van Veenendaal, kinderarts-neonatoloog.

Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.

Mw.M.K.Sanders, kinderarts.

Correspondentieadres: mw.H.van Laerhoven (h.vanlaerhoven@amc.uva.nl).

Symptomen van primaire ciliaire dyskinesie en daarmee samenhangende afwijkingen

#### algemeen

chronisch productief hoesten  
recidiverende bovenste- en ondersteluchtweginfecties  
situs inversus (abdominalis, cardialis of totalis)  
atelectasen  
bronchiëctasieën  
hartafwijkingen

#### neonaten (0-4 weken oud)

onverklaarde respiratoire problemen bij aterm neonaten  
vroeg rinitis

#### zuigelingen (ouder dan 4 weken, jonger dan 1 jaar)

hardnekkige rinorroe  
gastro-oesofageale reflux

#### grotere kinderen/adolescenten

chronische rinitis  
chronische otitis media met effusie  
sinusitis/agenesie van de sinus frontalis  
persisterende otorroe na het plaatsen van trommelvliesbuisjes  
astma niet reagerend op medicatie  
hardnekkige gastro-oesofageale reflux  
neuspoliepen  
infertiliteit

#### zelden

oesofagusafwijking  
epispadie  
galgangatresie  
pylorusstenose  
hydrocefalus

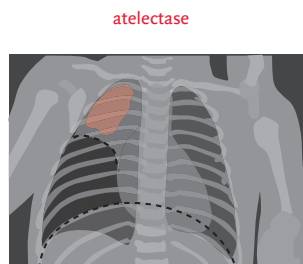
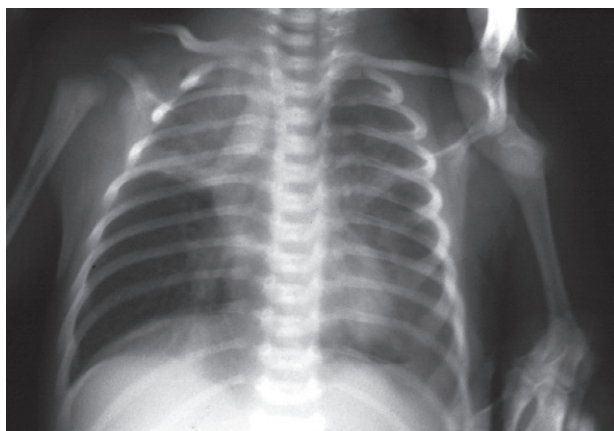
cystische fibrosis, allergie, immuundeficiënties en congenitale afwijkingen van de luchtwegen, dat laatste door middel van bronchoscopie, bracht geen afwijkingen aan het licht.

Vanwege het chronische en recidiverende karakter van de luchtwegproblemen werd aan primaire ciliaire dyskinesie gedacht. Op de leeftijd van 2,5 jaar werd daarom een neusslijmvliesbiopsie afgenomen. Door middel van elektronmicroscopisch onderzoek kon de diagnose 'primaire ciliaire dyskinesie' worden bevestigd. De patiënt werd behandeld met antibiotica in profylactische dosering en dagelijks fysiotherapie.

Bij de laatste follow-up was patiënt 12 jaar oud. Hij had in de afgelopen jaren frequent otitiden met chronische otorroe en lagereluchtweginfecties doorgemaakt. Longfunctieonderzoek liet zowel een restrictieve als een obstructieve stoornis zien. Een recente CT-scan van de longen toonde bronchiëctasieën in de rechter onderkwab.

Patiënt B, een aterm geboren jongen, werd 2 h post partum opgenomen vanwege dyspneu en centrale cyanose. Hij was het tweede kind van consanguïene ouders en werd geboren na een ongecompliceerde graviditeit en spontane partus met goede apgarscores. Zijn geboortegewicht bedroeg 3310 g. Bij opname was hij hypoxisch met een transcutate zuurstofsaturatie van 75%. Met extra zuurstof steeg deze naar 85%. Bij het lichamelijke onderzoek werd een cardiale soufflé gehoord en forse crepitaties over beide longen. Er was geen organomegalie. De thoraxfoto toonde een niet-afwijkend longbeeld en een eivormig hart met een prominente rechter hartschaduw. De punt van de maagsonde liep naar de rechter bovenbuik.

Omdat werd gedacht aan een cor vitium met afhankelijkheid van de ductus arteriosus (Botalli), werd intraveneus



FIGUUR 1. Thoraxröntgenfoto van patiënt A. Er is volumeverlies (atelectase) van de rechter bovenkwab met compensatoire hyperinflatie van de rechter middenkwab, evenwel zonder verplaatsing van het normaal geproportioneerde mediastinum.

prostaglandine-E<sub>1</sub> gegeven om de ductus open te houden. Dit gaf echter geen verbetering van de saturatie. De patiënt werd daarop geïntubeerd en beademd. De thoraxfoto na intubatie toonde naast de reeds genoemde bevindingen een relatieve hyperinflatie van de rechter onderkwab met een atelectase links, suggestief voor een drielobbige linker long (figuur 2). Met echocardiografie werd inderdaad een ductusafhankelijk cor vitium vastgesteld met situs inversus van de atria en de ventrikels. Echografisch onderzoek van het abdomen bevestigde de situs inversus van de buikorganen. Patiënt had derhalve een situs inversus totalis.

In de eerste levensdagen had patiënt een persisterende hypercapnie ondanks beademing en produceerde hij veel taai slijm aan de beademing. Op de thoraxfoto werden beiderzijds gebieden met atelectase gezien. Vanwege de combinatie van situs inversus totalis en onverklaarde respiratoire problemen, werd aan primaire ciliaire dyskinesie gedacht en werd een borstelbiopt van het neusslijmvlies afgenomen. Voordat de uitslag bekend was, kreeg de patiënt een dubbelzijdige pneumonie, die met intraveneus toegediende antibiotica werd behandeld. Vanwege de atelectasegebieden vond dagelijks sputumevacuatie plaats door middel van thoraxcompressies. Het trilhaarbiopt van het neusslijmvlies toonde bij elektronenmicroscopisch onderzoek een opvallende vermindering en verkorting van de dyneïnearmpjes van de trilharen (figuur 3c en d).

Twee weken na de geboorte vond de eerste chirurgische correctie van het cor vitium plaats en korte tijd later kon de patiënt worden gedetubeerd. Na het staken van het antibioticagebruik kreeg patiënt opnieuw een pneumonie, die

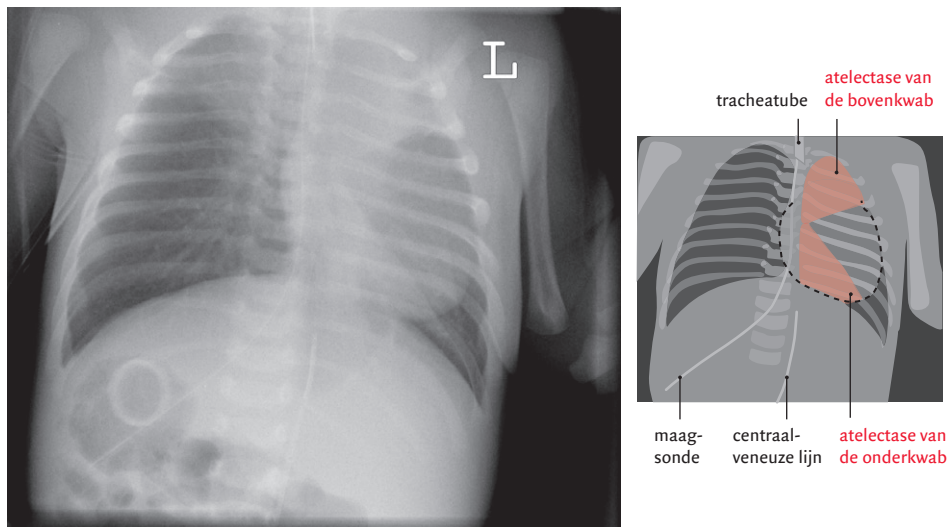
werd behandeld met intraveneuze antibiotica en fysiotherapie. Vanwege de diagnose 'primaire ciliaire dyskinesie' en de recidiverende luchtweginfecties werd gedurende enkele maanden antibiotische profylaxe gegeven.

#### BESCHOUWING

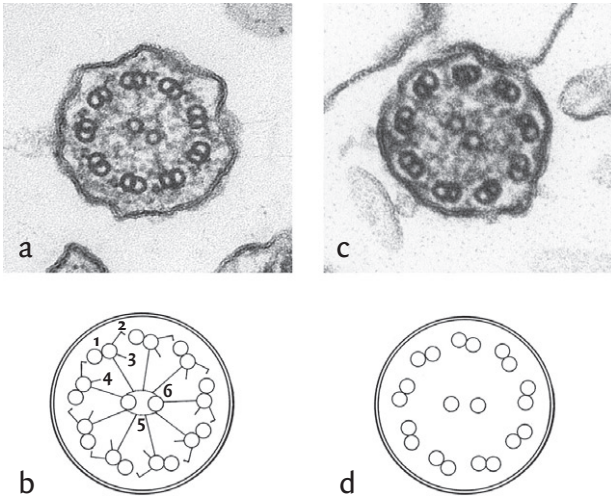
Een groot deel van de patiënten met primaire ciliaire dyskinesie heeft in de neonatale periode symptomen.<sup>4-6</sup> Als bij een pasgeborene met respiratoire problemen oorzaken als sepsis, 'wet lung', idiopathisch respiratoir distressyndroom (IRDS) en congenitale hart- of longafwijkingen zijn uitgesloten, moet men primaire ciliaire dyskinesie overwegen. Bij patiënt B werd direct aan primaire ciliaire dyskinesie gedacht, vanwege de combinatie van situs inversus met respiratoire problemen. Patiënt A had alleen onverklaarde respiratoire problemen. Aanvullend onderzoek naar cystische fibrose, allergie, immuundeficiënties en congenitale afwijkingen van de luchtwegen bracht geen afwijkingen aan het licht. Achteraf gezien pasten de neonatale respiratoire symptomen bij primaire ciliaire dyskinesie.

In de literatuur worden verschillende, deels specifieke symptomen bij primaire ciliaire dyskinesie beschreven (zie de tabel).<sup>2 4-7 10 11</sup> In de neonatale periode kan er tachy- of dyspneu zijn met zuurstofbehoefte, overmaat aan mucus en neonatale pneumonie.<sup>12</sup> De combinatie van onverklaarde respiratoire symptomen in de neonatale periode en recidiverende bovenste- en ondersteluchtweginfecties op de kinderleeftijd wijst op primaire ciliaire dyskinesie.

Primaire ciliaire dyskinesie is een klinisch heterogene



FIGUUR 2. Thoraxröntgenfoto van patiënt B met een endotracheale tube in situ. Er is een relatieve hyperinflatie van de rechter onderkwab. Distributie van atelectasevelden links suggereert een drielobbige linker long. Het hart is eivormig met een prominente rechter hartschaduw. De punt van de maagsonde bevindt zich in de rechter bovenbuik.



FIGUUR 3. Dwarse aansnijdingen van een cilium met daarin microtubuli en dyneïnearmpjes en met aan het oppervlak van de microtubuli gepaarde armpjes, die bestaan uit het eiwit dyneïne; (a) elektronenmicroscopische en (b) schematische weergave van een normaal cilium met daarin aangegeven: 1: paar van microtubuli; 2: buitenste dyneïnearm; 3: binnenste dyneïnearm; 4: spaak; 5: centrale schede ('sheath'); 6: centraal microtubulipaar; (c) elektronenmicroscopische en (d) schematische weergave van een cilium van patiënt B met verminderde en verkorte dyneïnearmpjes.

aandoening door de diversiteit van afwijkingen aan de cilia. Bij een anatomische afwijking is de bouw van de cilia abnormal. Bij een functionele afwijking is er een verkeerde oriëntatie van de cilia ten opzichte van elkaar. Beide verschijnselen resulteren in een abnormale of afwezige beweeglijkheid. Door een infectie kunnen trilharen tijdelijk een abnormale beweeglijkheid vertonen. Er is dan sprake van passagère secundaire ciliaire dyskinesie.<sup>13-15</sup>

De diagnose 'primaire ciliaire dyskinesie' wordt gesteld door microscopisch onderzoek van een biopt van het slijmvlies van de trachea of de neus.<sup>16</sup> Voor een biopt van het neusslijmvlies wordt met een cytoborstel slijmvlies afgeschraapt ter plaatse van de concha nasalis inferior. Indien mogelijk worden de cilia in vivo bekeken onder de fasecontrastmicroscop, waarbij de beweging van de cilia kan worden beoordeeld. Met de fasecontrastmicroscop kan geen onderscheid worden gemaakt tussen primaire en secundaire ciliaire dyskinesie.<sup>15</sup> Bij een afwijkend bewegingspatroon tijdens infectie of indien fasecontrastmicroscopie niet beschikbaar is, wordt het biopt in 2% glutaraaldehyde of karnovsky-fixatief geplaatst en worden de cilia bekeken onder de elektronenmicroscop om anatomische afwijkingen uit te sluiten (zie figuur 3c en 3d).<sup>17</sup>

Ten gevolge van een slechte functie van de trilharen ontstaan er frequent bacteriële luchtweginfecties. Een keelwat

geeft geen informatie over de aanwezige pathogene micro-organismen in de lagere luchtwegen. Indien sputum kan worden verkregen, worden op geleide van de daaruit gekweekte micro-organismen antibiotica voorgeschreven. Bij frequente luchtweginfecties kunnen profylactisch antibiotica gegeven worden.<sup>11</sup> Tijdige, laagdrempelige behandeling met antibiotica zorgt voor een stabilisering van de longfunctie, doordat recidiverende luchtweginfecties en bronchiëctasieën worden voorkomen.<sup>8 18</sup>

Om slijm te mobiliseren en af te voeren worden diverse technieken toegepast, waaronder fysiotherapie. Het gebruik van dornase en acetylcysteïne is mogelijk effectief voor sputumevacuatie.<sup>11 19</sup> Behandeling met bronchusverwijders is alleen zinvol bij reversibele bronchusobstructie.<sup>9 11</sup> Trommelvliesbuisjes leiden bij patiënten met primaire ciliaire dyskinesie vaak tot chronische otorroe, zoals ook gezien werd bij patiënt A. Middenoordrainage moet daarom vermeden worden.<sup>20</sup>

Bij het vervolgen van de longafwijkingen en bij problemen tijdens de behandeling kan een thoraxfoto geïndiceerd zijn. Hierop kunnen infiltratieve afwijkingen, atelectasen en soms bronchiëctasieën worden gezien. Het verrichten van CT is alleen zinvol bij blijvende pulmonale klachten die bronchiëctasieën doen vermoeden. Voor het vervolgen van de longfunctie wordt gebruikgemaakt van spirometrie. Ter controle van het gehoor moeten regelmatig gehoortests plaatsvinden. Bij een verminderd gehoor kan een hoortoestel geïndiceerd zijn.<sup>11</sup> Op de adolescentenleeftijd moeten patiënten, zowel jongens als meisjes, worden voorbereid op een mogelijk verminderde fertiliteit.<sup>21 22</sup>

## CONCLUSIE

Primaire ciliaire dyskinesie wordt vaak pas laat herkend, doordat de symptomen specifiek zijn. Bij onverklaarde neonatale respiratoire problemen, recidiverende luchtwegklachten of situs inversus moet onderzoek naar primaire ciliaire dyskinesie plaatsvinden. De diagnose kan relatief eenvoudig met een neusslijmvliesbiopt worden gesteld. Primaire ciliaire dyskinesie kan recidiverende infecties en bronchiëctasieën met irreversibele longschade tot gevolg hebben. Bij vroege diagnostiek en tijdige behandeling kan de longschade mogelijk worden beperkt.

Dr.R.R.van Rijn, radioloog, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, beoordeelde de röntgenfoto's en prof.dr.W.M.C.van Aalderen, kinderlongarts, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, gaf commentaar op het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 december 2005

---

## Literatuur

- 1 Sturgess JM, Thompson MW, Czegledy-Nagy E, Turner JA. Genetic aspects of immotile cilia syndrome. *Am J Med Genet.* 1986;25:149-60.
- 2 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;12:982-8.
- 3 Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:307-16.
- 4 Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr.* 2002;91:667-9.
- 5 Boode WP de, Collins JM, Veerman AJ, Baan S van der. Primaire ciliaire dyskinesie; een enquêteonderzoek naar het klinische beeld. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1989;133:2338-41.
- 6 Holzmann D, Ott PM, Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. *Eur J Pediatr.* 2000;159:95-8.
- 7 Holzmann D, Felix H. Neonatal respiratory distress syndrome – a sign of primary ciliary dyskinesia? *Eur J Pediatr.* 2000;159:857-60.
- 8 Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 1997;10:2376-9.
- 9 Hellinckx J, Demedts M, de Boeck K. Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function. *Eur J Pediatr.* 1998;157:422-6.
- 10 Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 2002;87:363-5.
- 11 Dankert-Roelse JE, Oosterkamp RF. Primaire ciliaire dyskinesie. In: Brand PLP, Hoekstra MO, Merkus PJFM, Schilte PPM, redacteuren. *Werkboek kinderlongziekten.* Amsterdam: VU Uitgeverij; 2001. p. 196-8.
- 12 Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;169:459-67.
- 13 Biggart E, Pritchard K, Wilson R, Bush A. Primary ciliary dyskinesia syndrome associated with abnormal ciliary orientation in infants. *Eur Respir J.* 2001;17:444-8.
- 14 Chin GY, Karas DE, Kashgarian M. Correlation of presentation and pathologic condition in primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1292-4.
- 15 Jorissen M, Willems T. Cilia, ciliaire functie en dysfunctie. *Ned Tijdschr Allergie.* 2004;11:4-9.
- 16 MacCormick J, Robb I, Kovesi T, Carpenter B. Optimal biopsy techniques in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Otolaryngol.* 2002;31:13-7.
- 17 Baan S van der. *Transmissie elektronenmicroscopie [proefschrift].* Amsterdam: Vrije Universiteit; 1985. p. 68-71.
- 18 Corkey CWB, Levison H, Turner JA. The immotile cilia syndrome. A longitudinal survey. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124:544-8.
- 19 Berge M ten, Brinkhorst G, Kroon AA, Jongste JC de. DNase treatment in primary ciliary dyskinesia – assessment by nocturnal pulse oximetry. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:59-61.
- 20 Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A, Mackay IS. Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997;22:302-6.
- 21 Bleau G, Richer CL, Bousquet D. Absence of dynein arms in cilia of endocervical cells in a fertile woman. *Fertil Steril.* 1978;30:362-3.
- 22 Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax.* 1994;49:684-7.

---

## Abstract

**Neonatal respiratory distress caused by primary ciliary dyskinesia.** – Two newborns, both boys, presented with unexplained respiratory distress. One developed recurrent pneumonias in the first neonatal week and was diagnosed with primary ciliary dyskinesia at the age of 2.5 years. The other had respiratory problems besides a situs inversus totalis and was diagnosed with primary ciliary dyskinesia in the neonatal period. Although 65-90% of children with primary ciliary dyskinesia present with neonatal respiratory distress, the disease is often diagnosed after a considerable delay. Primary ciliary dyskinesia should be considered in newborns with unexplained respiratory problems and in children with recurrent respiratory problems. The disease is diagnosed by taking a nasal brush biopsy of the cilia and examining it using electron microscopy or using phase contrast microscopy. Early diagnosis and adequate treatment may prevent further lung damage. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150:858-62