

# Discinesia ciliar primária

---

PEDRO CAMPOLINA NAHASS

RESIDENTE DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA DO HJPII

# Introdução

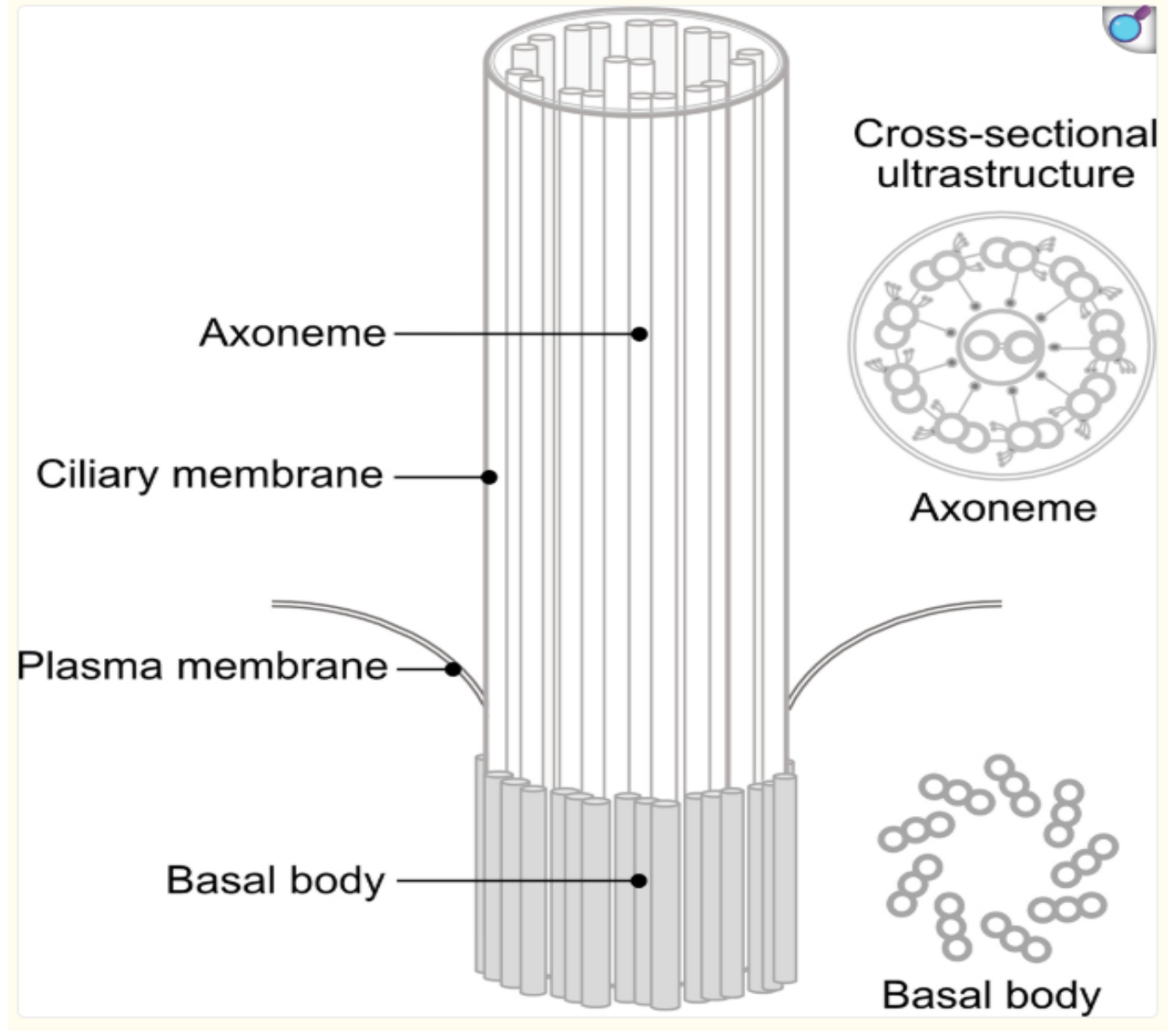
---

- ❑ Doença autossômica recessiva
- ❑ Múltiplas mutações genéticas
  - Mais de 50 genes identificados
  - Genes ainda não identificados
- ❑ Prevalência semelhante entre os sexos
  - Variaram de 1:10.000 a 1:30.000 indivíduos
    - ✓ Valores subestimados

Caracterizada por  
comprometimento congênito da  
depuração mucociliar.

Figura 1.

# Estrutura Ciliar



# Estrutura ciliar

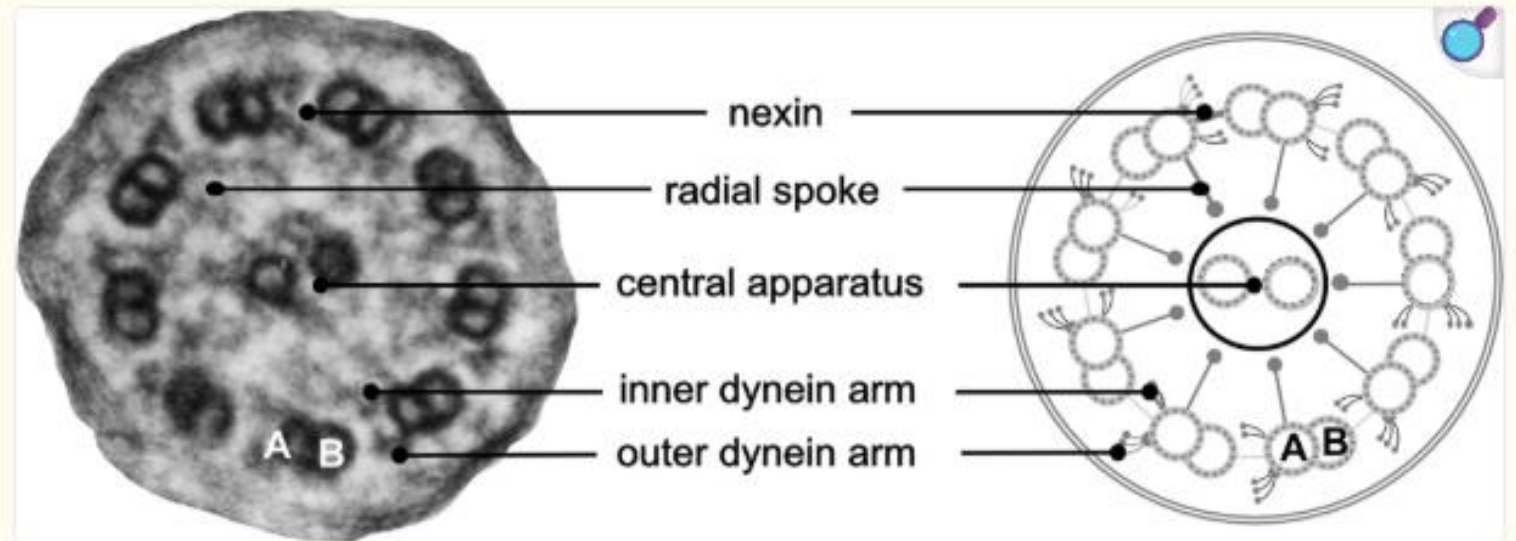
## Características dos Cílios Móveis

| Característica                                                                                                       | Descrição                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|  <b>Localização</b>               | Tratos respiratórios superiores e inferiores |
|  <b>Função</b>                    | Mover fluido, muco e bactérias               |
|  <b>Quantidade</b>                | Aproximadamente 200 por célula               |
|  <b>Importância</b>              | Defesa crítica do trato respiratório         |
|  <b>Frequência de Batimento</b> | 8-14 Hertz (normal)                          |

Made with  Napkin

# Estrutura Ciliar - Cílios Móveis

Figura 2.



# Estrutura ciliar - Cílio móveis

- ❑ Cílios nodais
  - Expresso apenas durante o desenvolvimento fetal
  - Monocílio
    - ✓ Não tem par central (9+0)
    - ✓ Movimento rotatório
      - ❑ Fluxo para esquerda de fluido extracelular através do nó embrionário
        - Estabelece lateralidade esquerda-direita e lateralidade corporal

**Nodal cilium (9+0)**

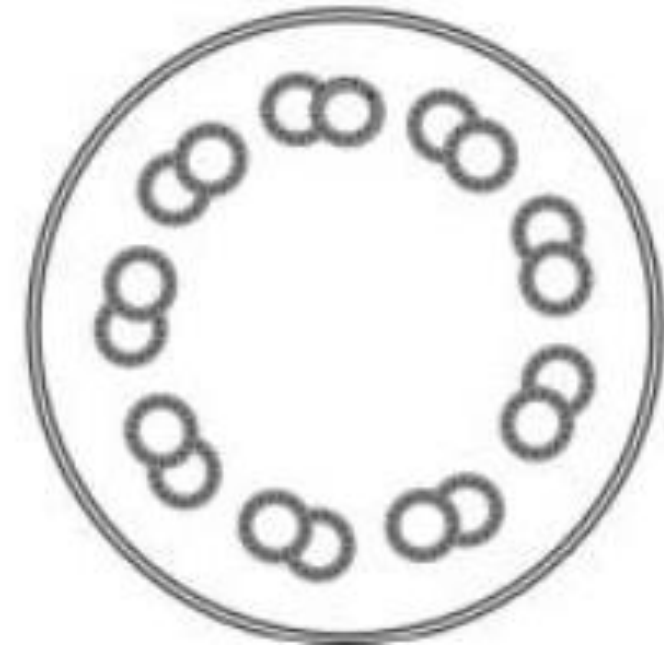


# Estrutura ciliar - Cílio imóvel



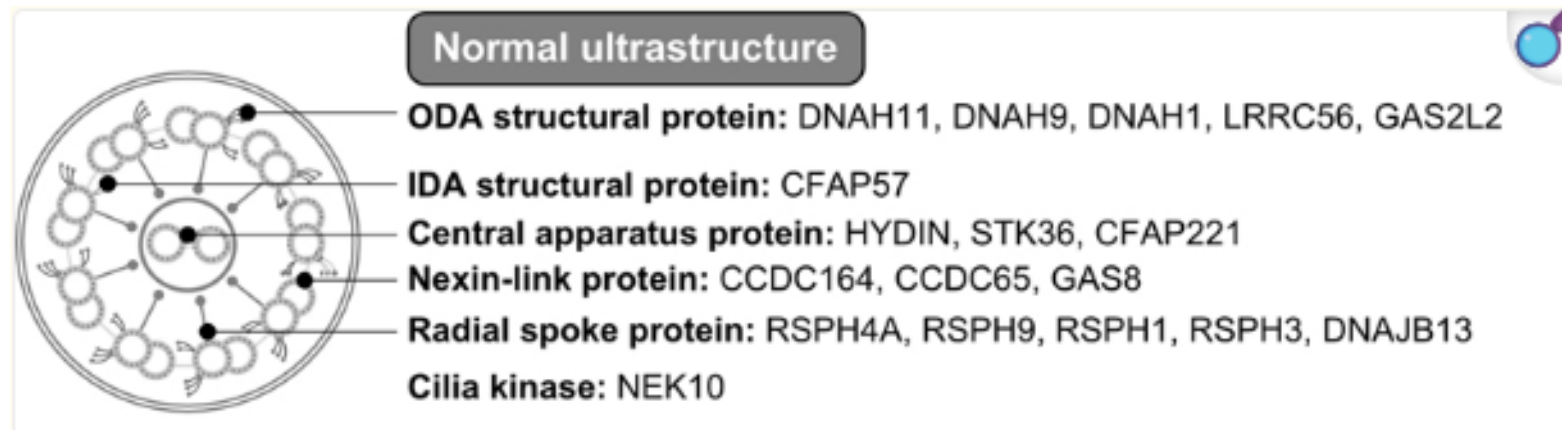
Made with Napkin

## Primary cilium (9+0)



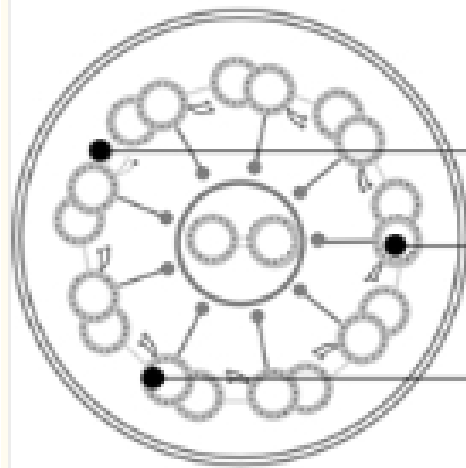
# Genética

- ❑ Geneticamente heterogênea
  - Grande número de proteínas envolvidas
  - Frequentemente autossômica recessiva
  - Herança autossômica dominante e herança ligada ao X relatadas
- ❑ Mais de 50 genes descobertos
- ❑ Cerca de 30% dos portadores de DCP e dismotilidade ciliar tem estrutura ciliar normal



# Genética

---



## Outer dynein arm defect

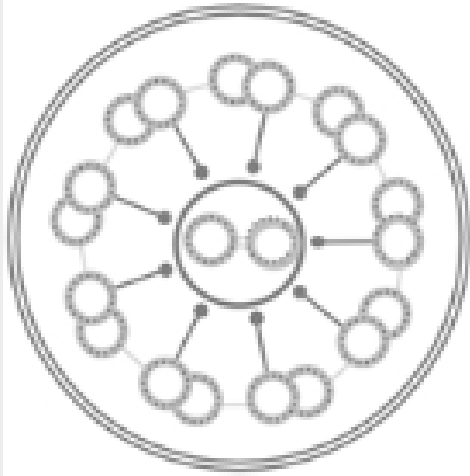
**ODA structural proteins:** DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAL1, NME8

**Docking protein:** CCDC114, CCDC151, ARMC4, TTC25

**Attachment factor:** CCDC103

# Genética

---

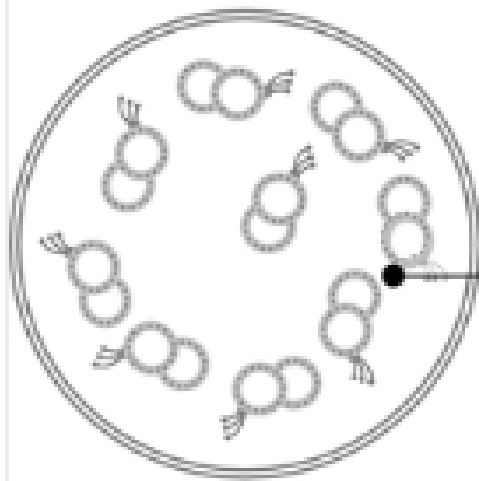


## Outer and inner dynein arm defects

**Cytoplasmic pre-assembly factors:** DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, HEATR2, ZMYND10, DYX1C1, SPAG1, PIH1D3, CFAP300, CFAP298, LRRC6

# Genética

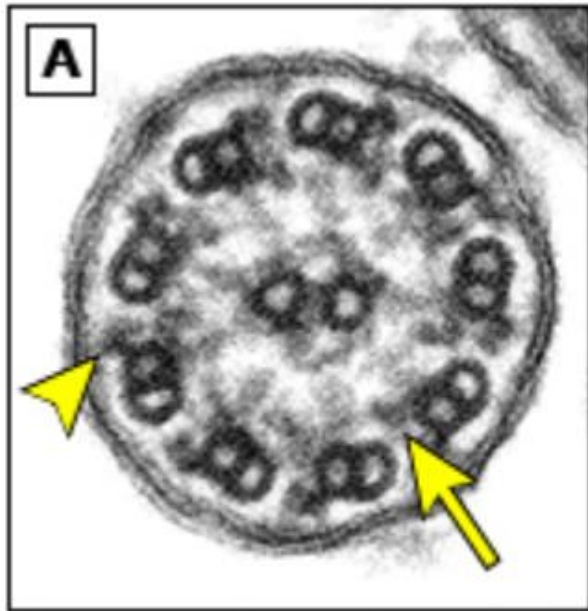
---



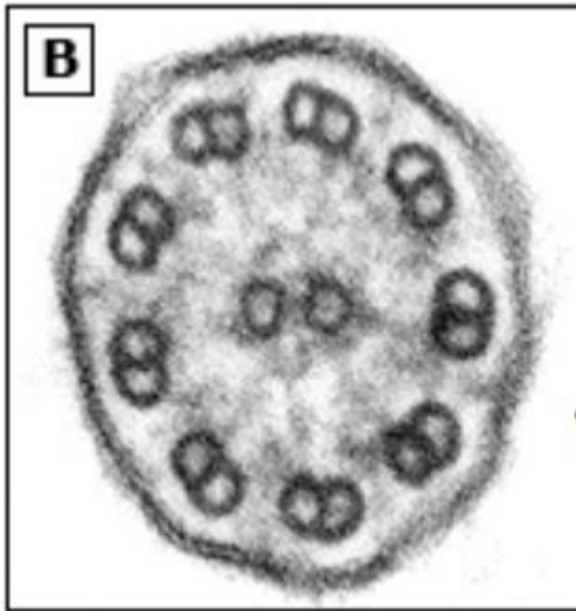
**Inner dynein arm defect and axonemal disorganization**

**Nexin-dynein regulatory complex: CCDC39, CCDC40**

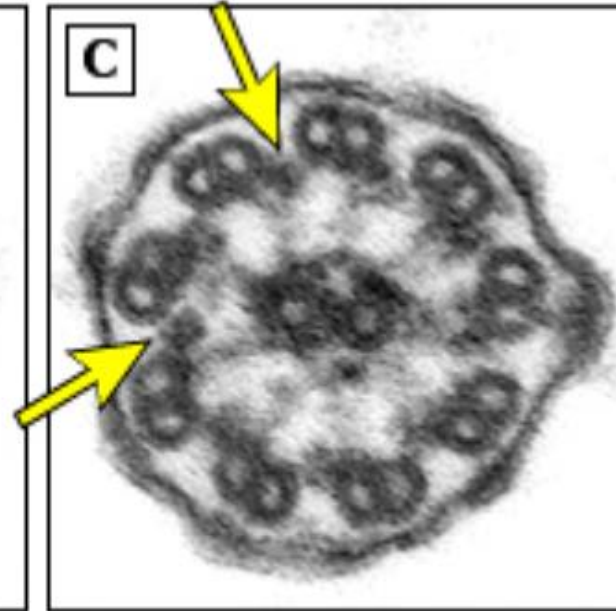
# Genética



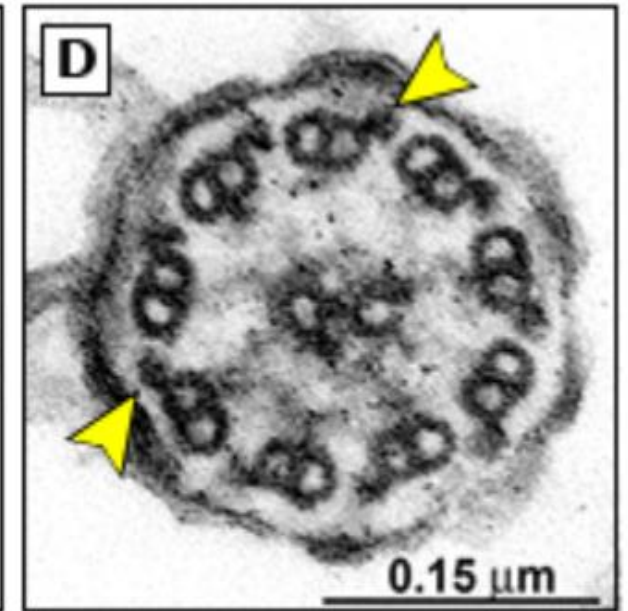
**Normal**



**Both arms absent**



**Absent ODA**



**Absent IDA**

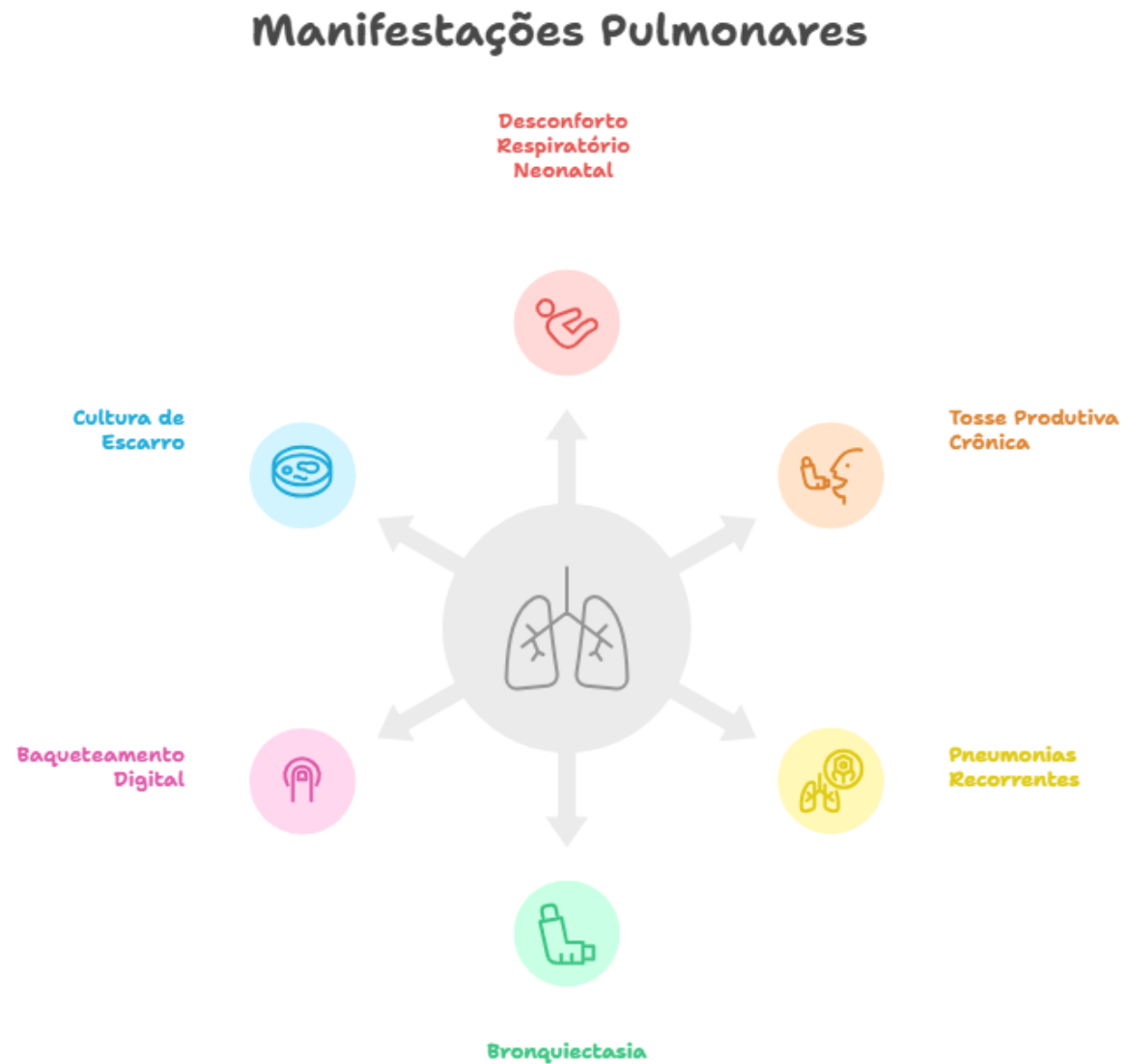
# Características clínicas

---

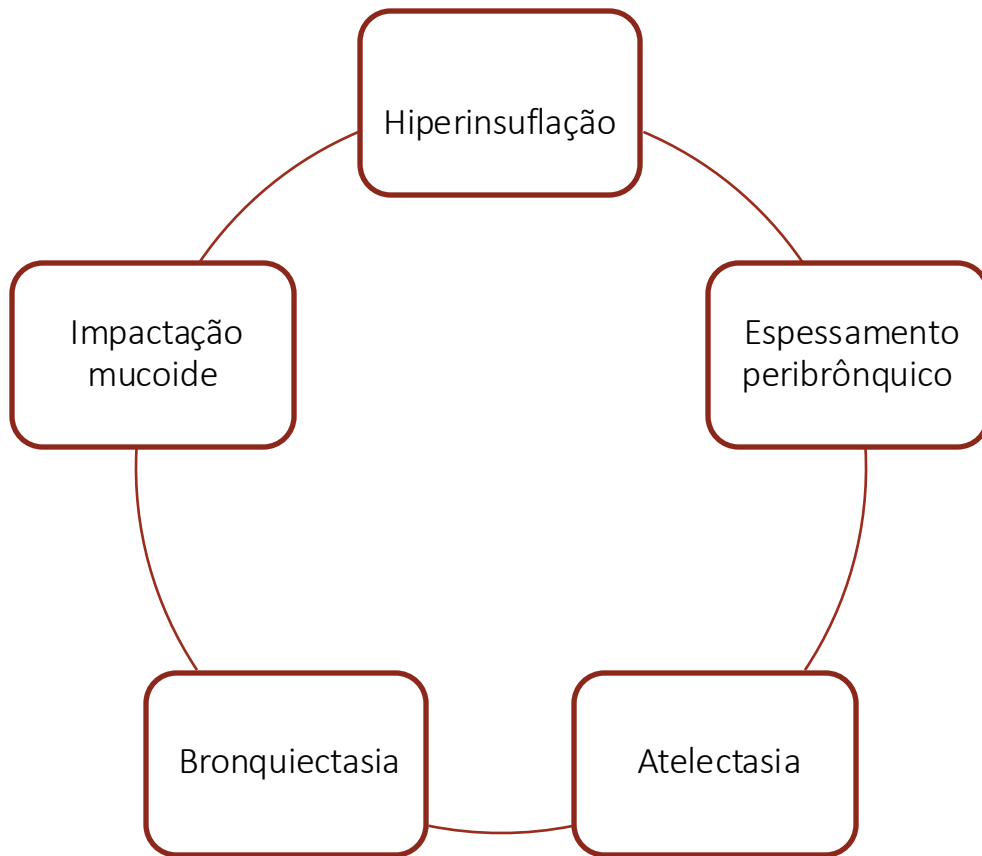
## Apresentação DCP

| Característica                                                                                                      | Descrição                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|  <b>Respiratório</b>               | Desconforto respiratório neonatal                             |
|  <b>Nasal</b>                      | Rinite crônica                                                |
|  <b>Auditivo</b>                   | Efusões persistentes no ouvido médio e otite média recorrente |
|  <b>Tosse</b>                     | Tosse produtiva diária desde a infância                       |
|  <b>Defeitos de lateralidade</b> | Cerca da metade dos pacientes                                 |
|  <b>Fenótipo clínico</b>         | Muitos sintomas comuns e inespecíficos                        |

# Manifestações clínicas



# Manifestações clínicas



# Manifestações clínicas

---

## Nasossinusal e Ouvido médio

Coriza  
constante  
e não  
sazonal

Congestão  
nasal  
persistente

Polipose  
nasal

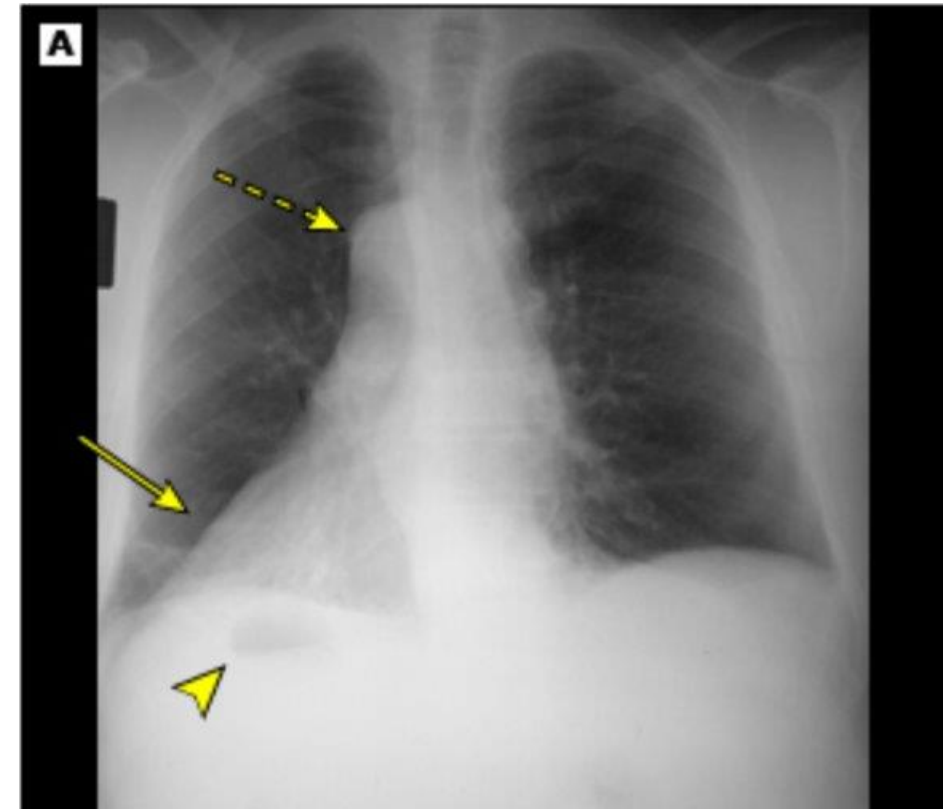
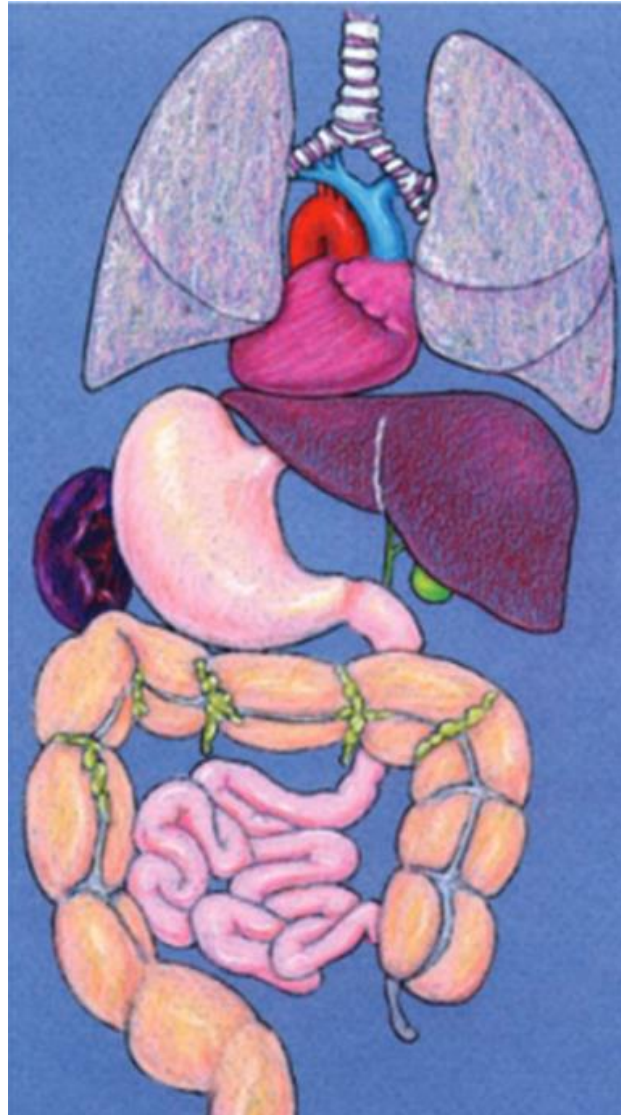
Sinusite  
crônica

Otite  
média  
crônica  
com  
efusão

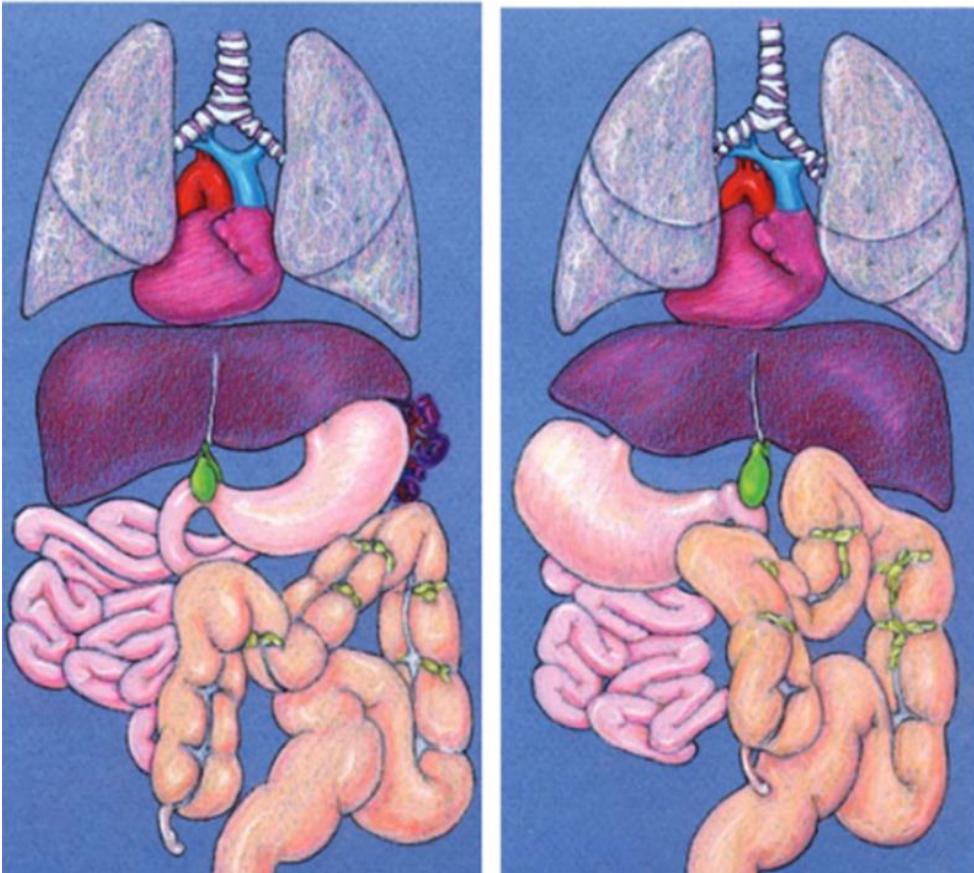
Otite  
média  
aguda  
recorrente

Perda  
auditiva

Manifestações  
clínicas:  
*Situs Inversus  
Totalis*



# Manifestações clínicas - Heterotaxia



- Órgãos internos não estão posicionados corretamente
- Piores resultados pulmonares e nutricionais
- Associado a cardiopatia congênita complexa

# Manifestações clínicas

---

| Síndrome de Kartagener |                  |                |
|------------------------|------------------|----------------|
| Situs Inversus         | Sinusite crônica | Bronquiectasia |

# Manifestações clínicas

---

- ❑ Maioria dos homens apresenta infertilidade
  - Espermatozoides imóveis
- ❑ Mulheres apresentam fertilidade diminuída
  - Atraso no trânsito do óvulo

# Manifestações clínicas



# Diagnóstico

---

- ❑ Não existe padrão ouro
- ❑ Uso de critérios clínicos validados
  - Identifica paciente com maior probabilidade
- ❑ Testes especializados

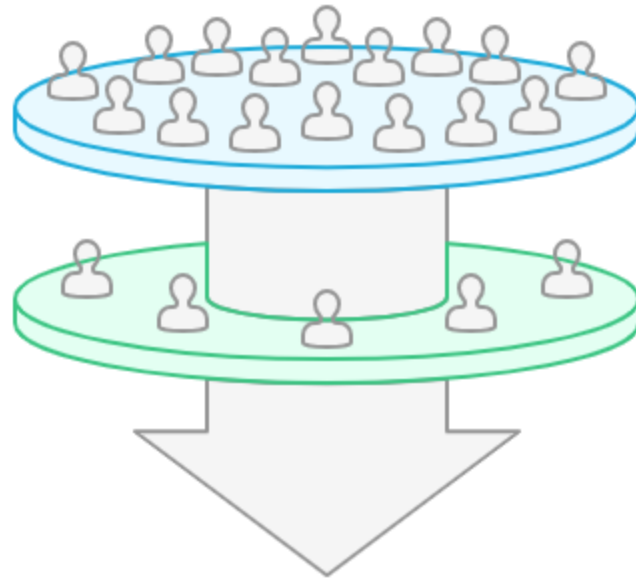
# Diagnóstico

---

|                                                                                                                                                       |                                                                                         |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|
| O paciente tem tosse úmida diária que começou na infância?                                                                                            | <b>Sim</b> – Complete o PICADAR.                                                        |   |
|                                                                                                                                                       | <b>Não – Pare</b> . PICADAR não foi desenvolvido para pacientes sem tosse com secreção. |   |
| 1. O paciente nasceu prematuro ou a termo?                                                                                                            | Prazo                                                                                   | 2 |
| 2. O paciente apresentou sintomas torácicos no período neonatal (por exemplo, taquipneia, tosse, pneumonia)?                                          | Sim                                                                                     | 2 |
| 3. O paciente foi internado em uma unidade neonatal?                                                                                                  | Sim                                                                                     | 2 |
| 4. O paciente tem alguma anormalidade de situs (situs inversus ou heterotaxia)?                                                                       | Sim                                                                                     | 4 |
| 5. O paciente tem algum defeito cardíaco congênito?                                                                                                   | Sim                                                                                     | 2 |
| 6. O paciente tem rinite perene persistente?                                                                                                          | Sim                                                                                     | 1 |
| 7. O paciente apresenta sintomas crônicos de ouvido ou audição (por exemplo, otite serosa, otite média serosa, perda auditiva, perfuração do ouvido)? | Sim                                                                                     | 1 |
| <b>Pontuação total</b>                                                                                                                                |                                                                                         |   |

# Diagnóstico

## Óxido nítrico nasal



PM2.5

Medição de nNO



Testes Confirmatórios

Made with Napkin

- ❑ Quantidade baixa ou ausente nos portadores de DCP
- ❑ Útil em pacientes com cinco ou mais anos de idade
- ❑ Mecanismo
  - Alteração na atividade da óxido nítrico sintetase
  - Aumento do consumo por ânions superóxido
  - Obstrução dos seios paranasais
  - Hipoplasia/agensia dos seios paranasais

# Diagnóstico

---

## Análise do movimento ciliar e ultraestrutura



**Videomicroscopia de alta velocidade**

Triagem inicial para  
movimento ciliar



**Microscopia eletrônica de  
transmissão**

Análise ultraestrutural  
detalhada

Made with  Napkin

DESPOTES, Katherine A et al, 2024.

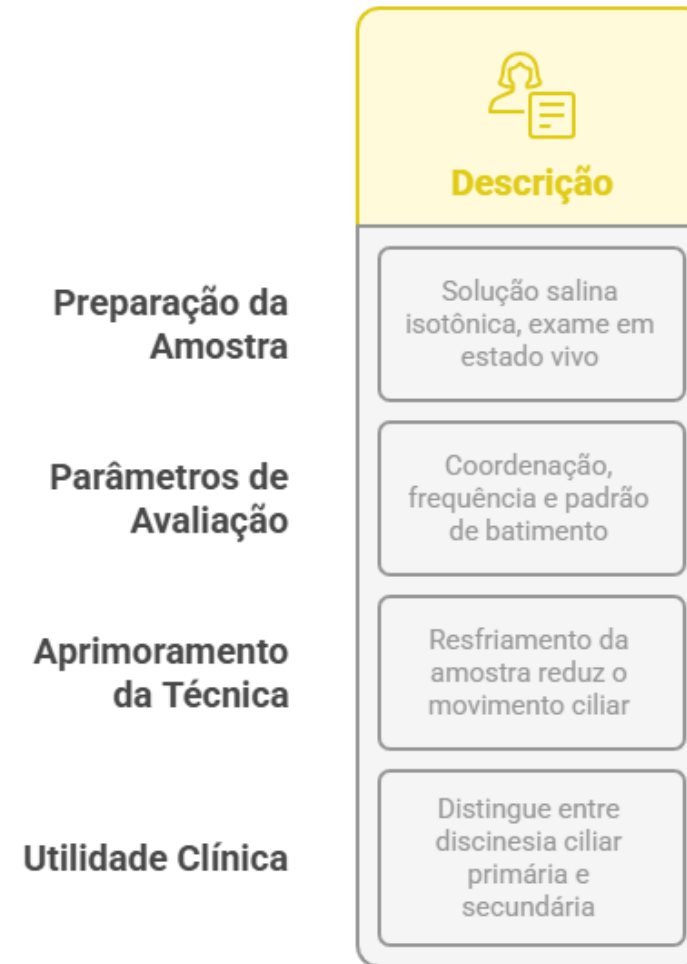
# Diagnóstico

---

- ❑ Análise do movimento ciliar e ultraestrutura
  - Coleta da amostra em momento distante da infecção
  - Escovação nasal
    - ✓ Método preferido
    - ✓ Menos invasivo
    - ✓ Escovação da concha nasal inferior

# Diagnóstico

## Análise de Videomicroscopia de Alta Velocidade



# Diagnóstico

---

## Limitações

Não há  
padronização  
na  
interpretação  
dos resultados

Amostras  
inadequadas e  
resultados  
inconclusivos

Equipamento  
caro

Pouco  
disponível na  
grande  
maioria dos  
centros

# Diagnóstico

---

- ❑ Microscopia eletrônica de transmissão
  - Realizado quando o diagnóstico é incerto após teste genético ou HSVMA
  - Identifica o tipo de anormalidade ciliar
  - Pode ser normal em 30% dos pacientes
    - ✓ Não deve ser considerado um teste único

# Diagnóstico

---

| Defeitos de classe 1: defeitos de diagnóstico característicos                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| Defeito de ODA                                                                     |
| Defeito de ODA e IDA                                                               |
| Desorganização microtubular e defeito IDA                                          |
| Defeitos de classe 2: indicam um diagnóstico de PCD com outras evidências de apoio |
| Defeito complexo central                                                           |
| Deslocalização de corpos basais com poucos ou nenhum cílio                         |
| Desorganização microtubular com IDA presente                                       |
| Ausência de ODA de 25 a 50% das seções transversais                                |
| Ausência combinada de IDA e ODA de 25 a 50% das seções transversais                |

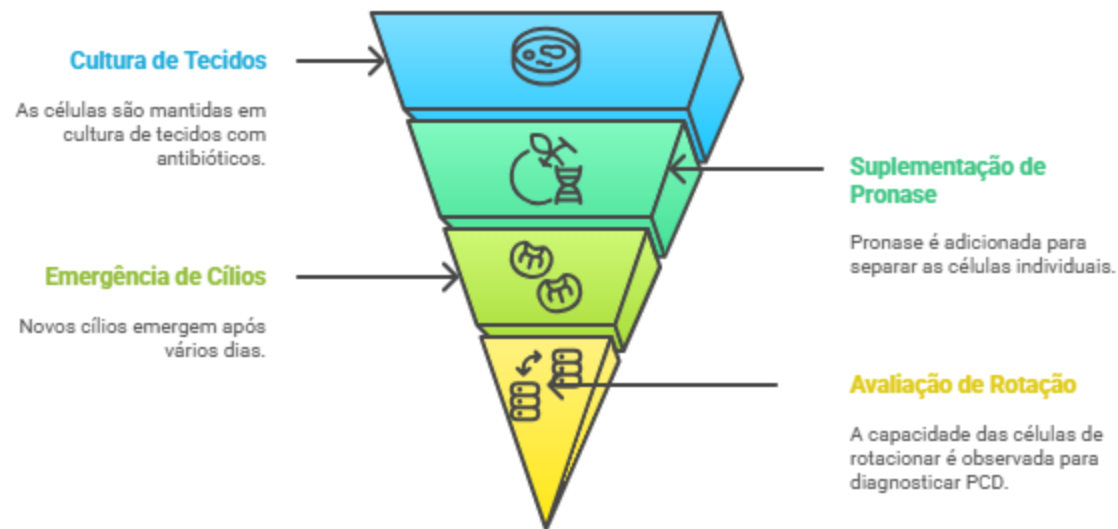
# Diagnóstico

## Microscopia de Imunofluorescência



# Diagnóstico

## Processo de Cultura de Células para Diagnóstico de PCD



- ☐ Fenótipos raros
  - Desorientação ciliar
  - Aplasia ciliar
  - Agenesia microtubular central
  - Defeitos no braço interno da dineína

# Diagnóstico

---

- ❑ Testes genéticos
  - Papel para o diagnóstico está evoluindo
    - ✓ Aumento da disponibilidade
  - Aumento no número de genes analisados

# Acompanhamento Clínico

---

- ❑ Consulta ambulatoriais de rotina
  - 4 vezes/ano
  - Realização de espirometria
- ❑ Cultura de microbiologia das vias aéreas
- ❑ Radiografia de tórax a cada 2 a 4 anos
- ❑ TC de tórax em momento oportuno
- ❑ Ecocardiograma e USG abdominal ao diagnóstico

# Tratamento

- ❑ Ausência de tratamento para correção ou restauração da função ciliar

## Objetivos do Tratamento



DESPOTES, Katherine A et al, 2024.

# Prognóstico

---

- ❑ Em geral tem um bom prognóstico
- ❑ Declínio da função pulmonar é mais lento
  - Infecções recorrentes ou crônicas pode afetar o prognóstico
- ❑ Associação com gene específico e/ou defeito ultraestrutural



Review

## Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia

Tamara Paff <sup>1</sup>, Heymut Omran <sup>2</sup>, Kim G. Nielsen <sup>3,4</sup> and Eric G. Haarman <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Paediatric Pulmonology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; t.paff@amsterdamumc.nl

<sup>2</sup> Department of General Pediatrics, University Children's Hospital Muenster, 48149 Muenster, Germany; heymut.omran@ukmuenster.de

<sup>3</sup> Danish PCD Centre, Danish Paediatric Pulmonary Service, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, DK-2100 Copenhagen, Denmark; kim.g.nielsen@regionh.dk

<sup>4</sup> Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, DK-2100 Copenhagen, Denmark

\* Correspondence: eg.haarman@amsterdamumc.nl

## Inhaled delivery of a lipid nanoparticle encapsulated messenger RNA encoding a ciliary protein for the treatment of primary ciliary dyskinesia

Caroline J. Woo <sup>a</sup> , Ayed Allawzi <sup>a</sup>, Nicholas Clark <sup>b</sup>, Neha Kaushal <sup>b</sup>, Tim Efthymiou <sup>b</sup>, Maike Thamsen <sup>a</sup>, Jane Nguyen <sup>a</sup>, Richard Wooster <sup>a</sup>, James C. Sullivan <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Formerly Translate Bio, A Sanofi Company, 29 Hartwell Ave, Lexington, MA, 02421, USA

<sup>b</sup> Translate Bio, A Sanofi Company, 200 West Street, Waltham, MA, 02451, USA

<sup>c</sup> enGene, Inc., 7171 Rue Frederick Banting, Saint-Laurent, QC, H4S 1Z9, Canada

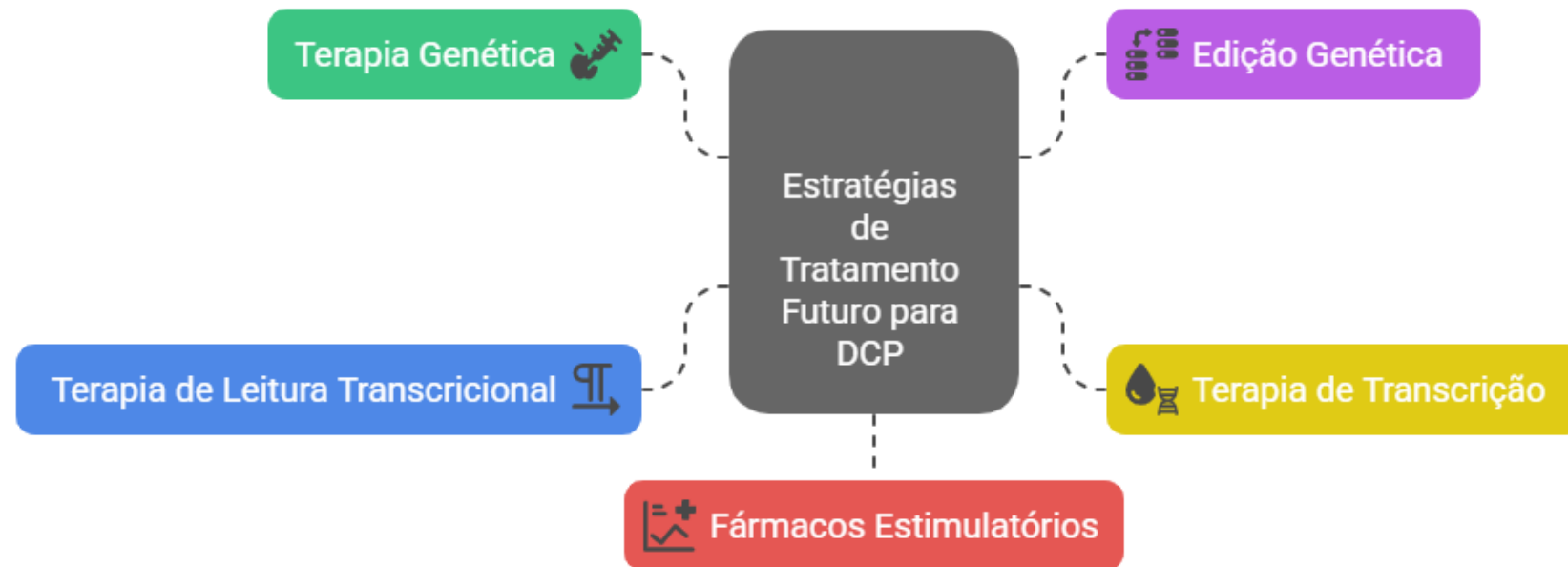
Received 14 January 2022, Revised 10 May 2022, Accepted 14 May 2022, Available online 22 May 2022, Version of Record 2 June 2022.

Perspectivas  
futuras

# Perspectivas futuras

---

## Estratégias de Tratamento Futuro para DCP

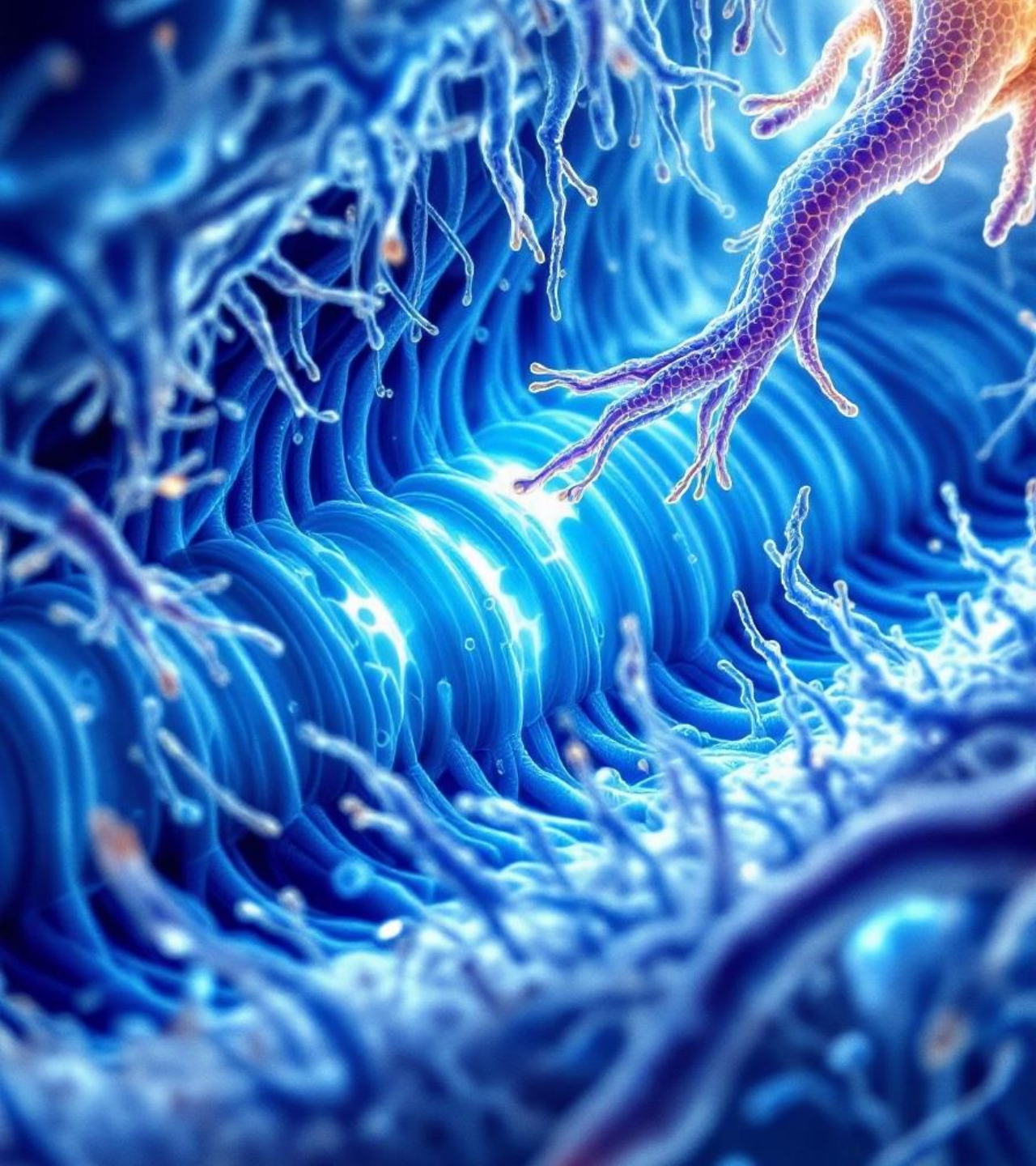


Made with Napkin

# Referências

---

- ✓ Lucas, J. S.; Paff, T.; Goggin, P.; Haarman, E. Diagnostic Methods in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 15, n. 4, p. 235-241, 2015. Disponível em: . Acesso em: 20 out. 2023.
- ✓ PAFF, Tamara; OMRAN, Heymut; NIELSEN, Kim G.; HAARMAN, Eric G. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 9834, 2021. Disponível em: . Acesso em: 11 set. 2021.
- ✓ Horani A, Ferkol TW. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *J Pediatr* 2021; 230:15.
- ✓ KNOWLES, Michael R. et al. Primary Ciliary Dyskinesia: Recent Advances in Diagnostics, Genetics, and Characterization of Clinical Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 188, n. 8, p. 913–922, 15 out. 2013. Disponível em: . Acesso em: 24 jun. 2013. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
- ✓ DESPOTES, Katherine A.; ZARIWALA, Maimoona A.; DAVIS, Stephanie D.; FERKOL, Thomas W. Primary Ciliary Dyskinesia: A Clinical Review. **Cells**, Basel, v. 13, n. 11, art. 974, 2024. DOI: 10.3390/cells13110974.
- ✓ ROZOV, Tatiana. Síndrome da discinesia ciliar. In: AMARAL, José Luiz; RIBEIRO, José Davi; BARBOSA, Carla Galvão; RIBEIRO, Márcia. *Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento*. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2021. cap. 58, p. 773–793.



OBRIGADO

---