

# Dlaczego i jak chorujemy w PCD?

Ruchomość rzęsek

zaburzenia śluzowo – rzęskowe

obraz kliniczny:

przewlekłe zapalenia zatok obocznych nosa

przewlekłe zapalenia oskrzeli

Henryk Mazurek



Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy  
IGiChP OT w Rabce - Zdroju



# Ponizej strun głosowych bakterie bardzo nieliczne

## Mechanizmy oczyszczania:

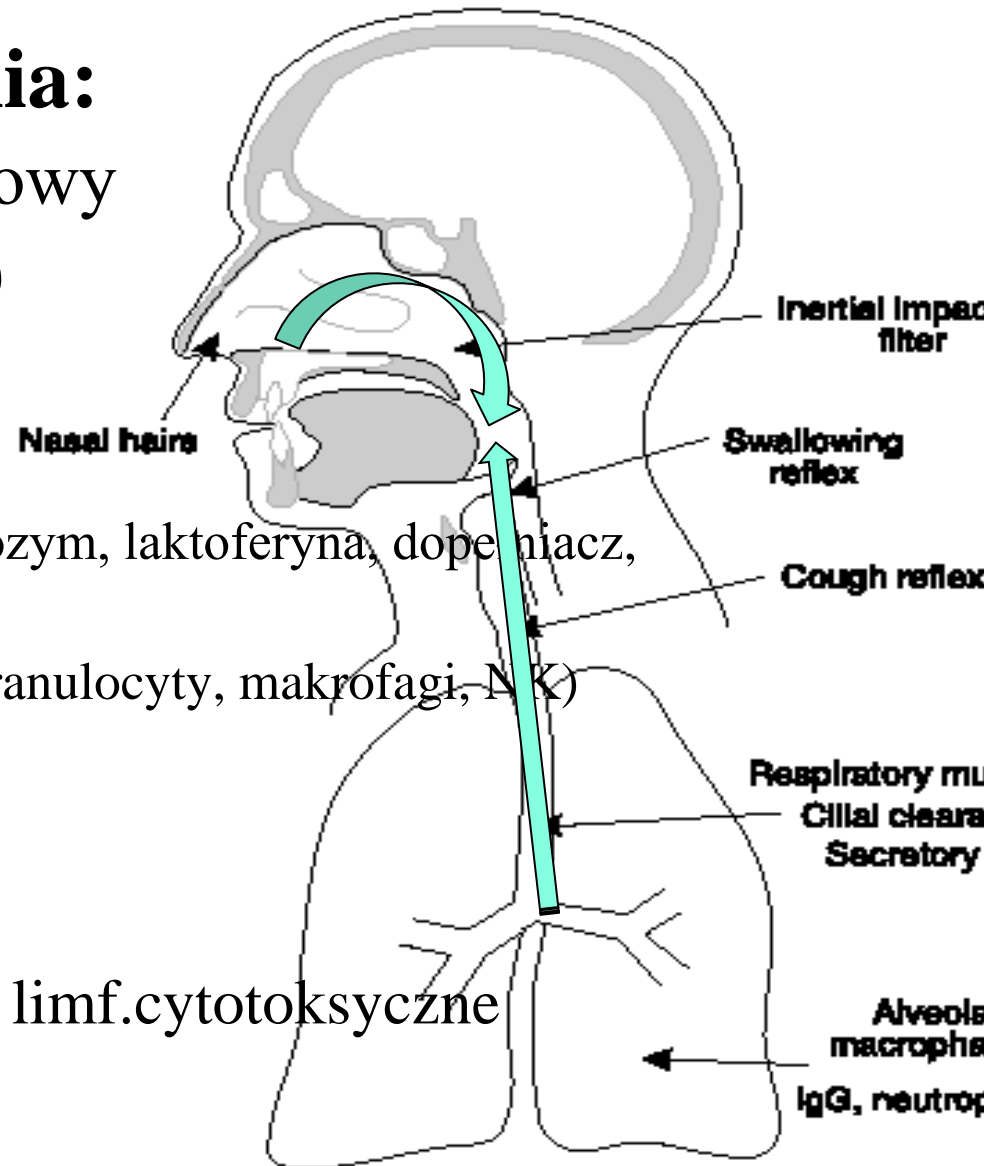
- Klirens śluzowo – rzęskowy
- Odruchy (kaszel; kichanie)

## Odporność nieswoista:

- Ciągłość nabłonka
- Mechanizmy humoralne (lizozym, laktoferyna, dopełniacz, kolektyny, receptory Toll-like)
- Mechanizmy komórkowe (granulocyty, makrofagi, NK)
- Flora fizjologiczna (g.d.o)

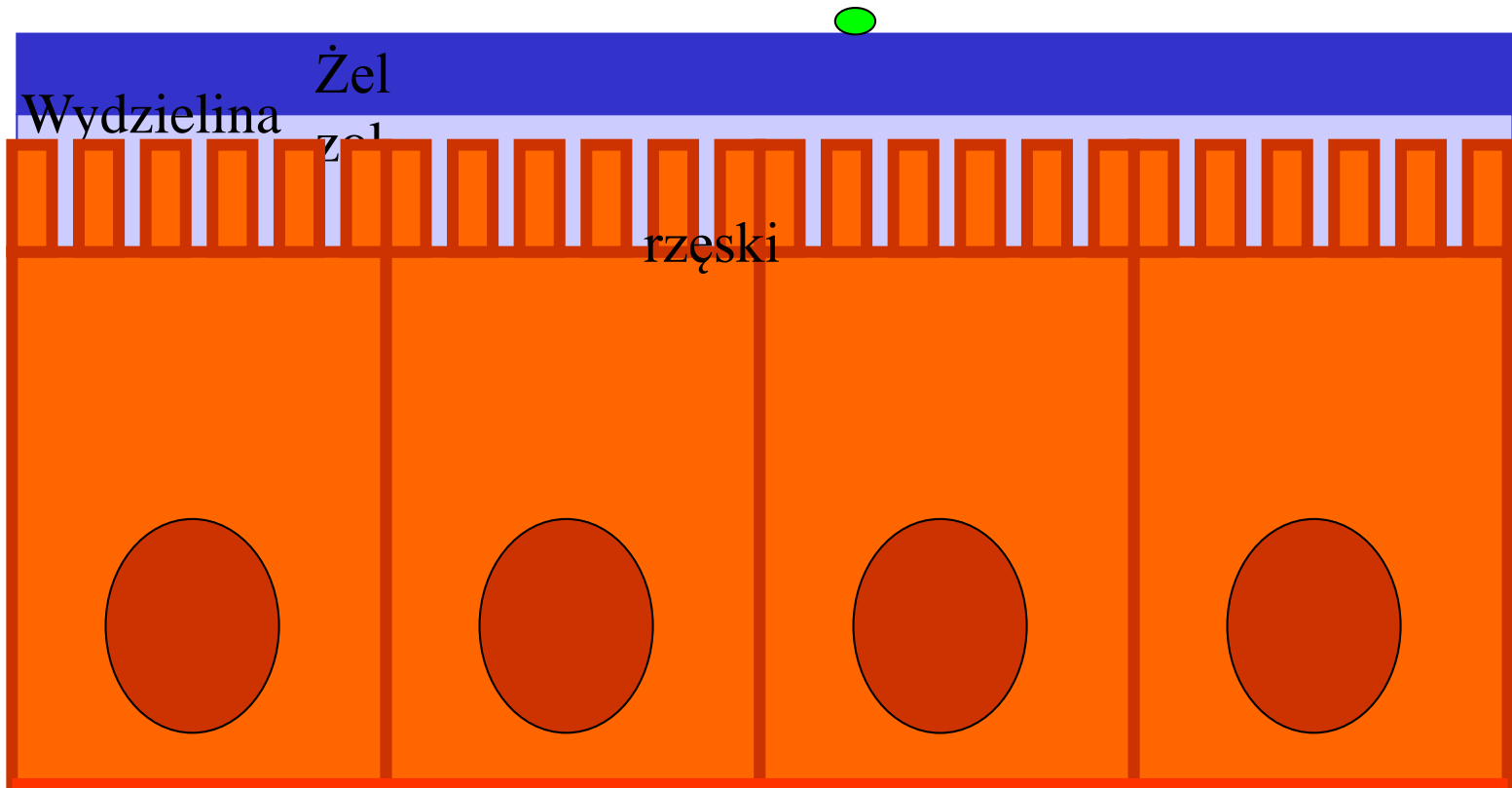
## Odporność swoista:

- . sIgA; IgG, IgM
- . limf. Th  $\Rightarrow$  IF, TNF, Il-1, MAF; limf.cytotoksyczne



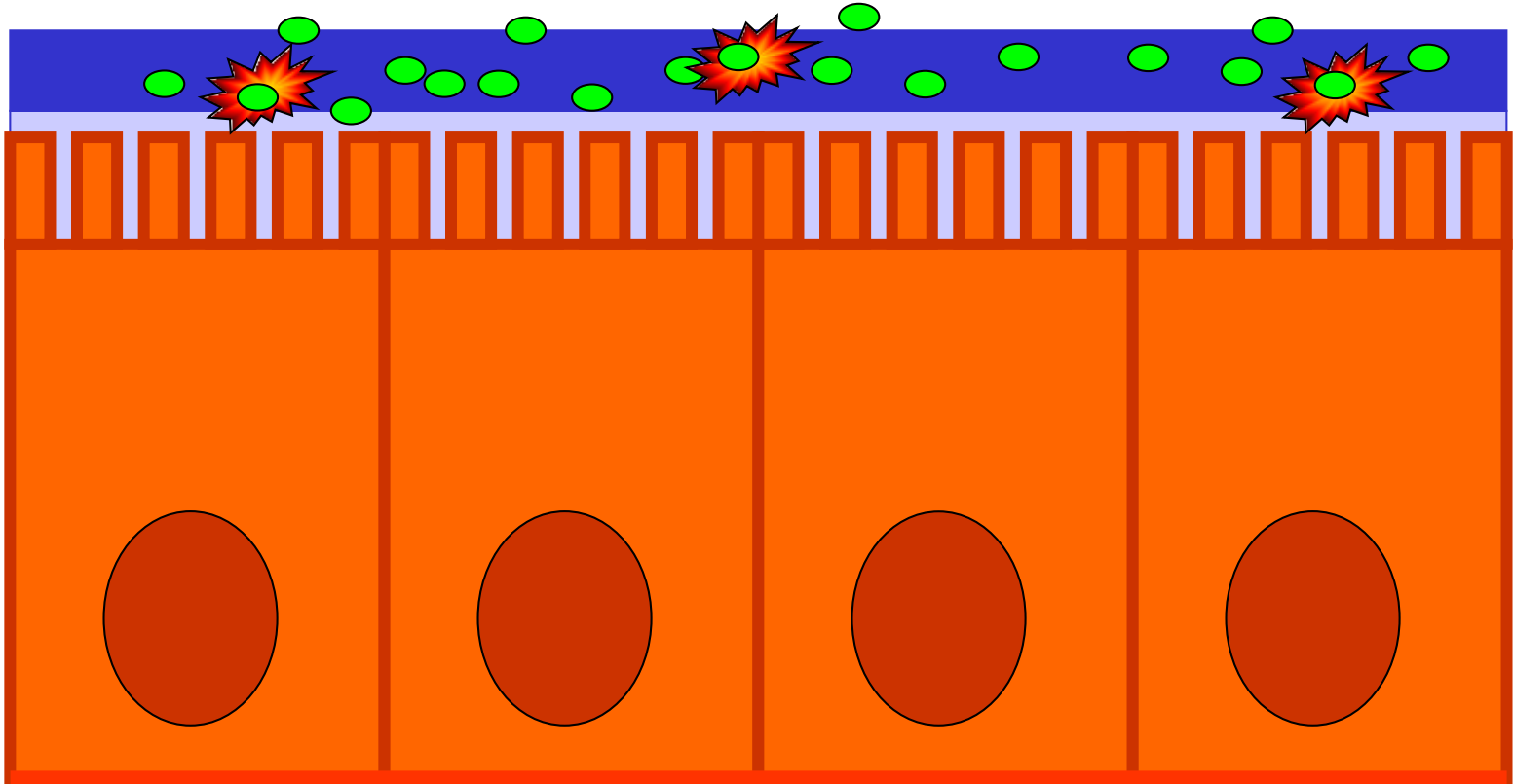
## Transport śluzowo - rzęskowy:

- $\sim 3,6$  mm/min
  - w oskrzelikach 2 mm/min
  - w tchawicy 10 - 15 mm/min



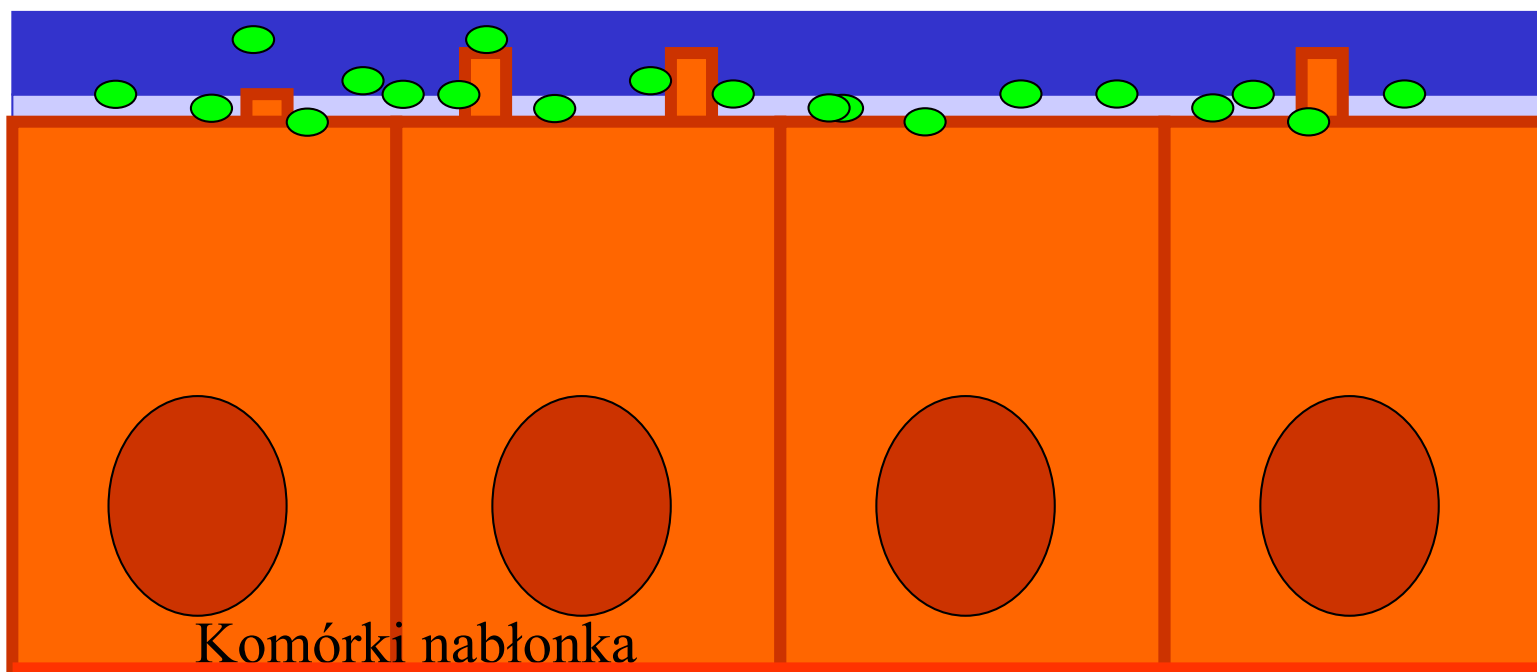
# Kolonizacja

Uwalnianie enzymów/toksyn



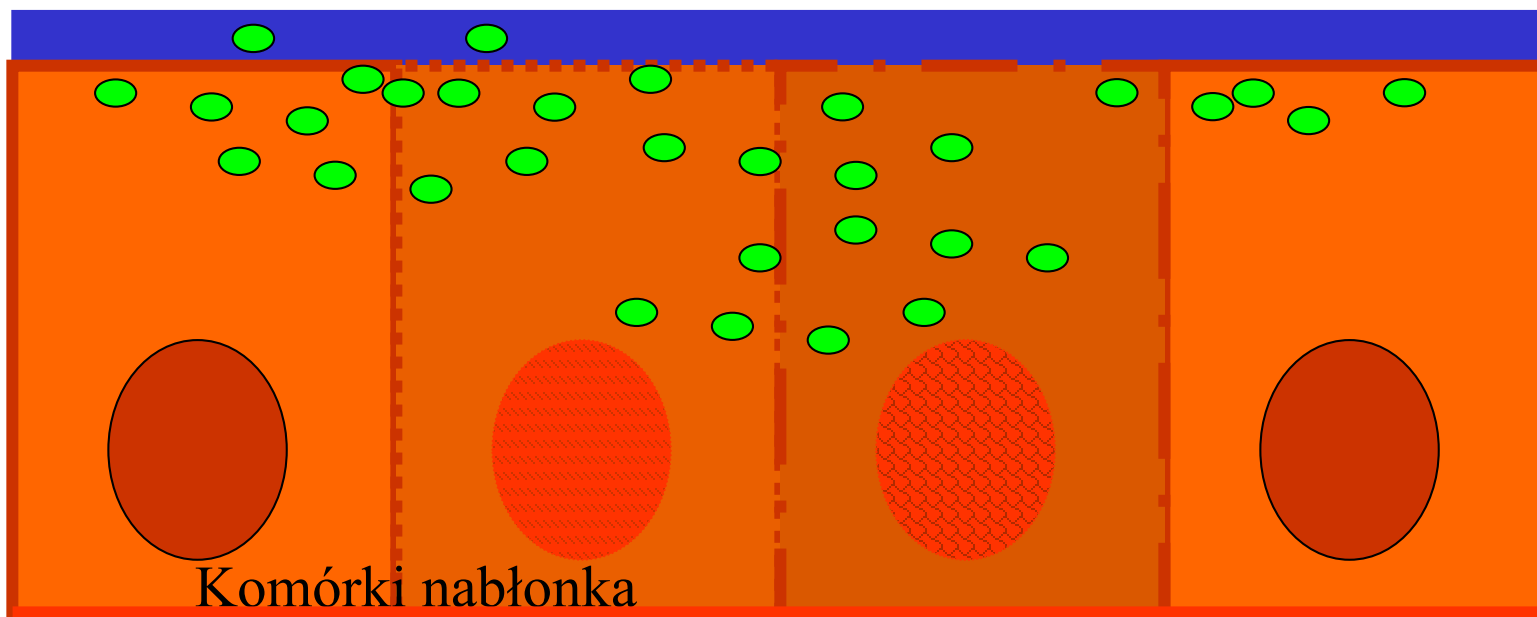
# Adhezja

Uszkodzenie



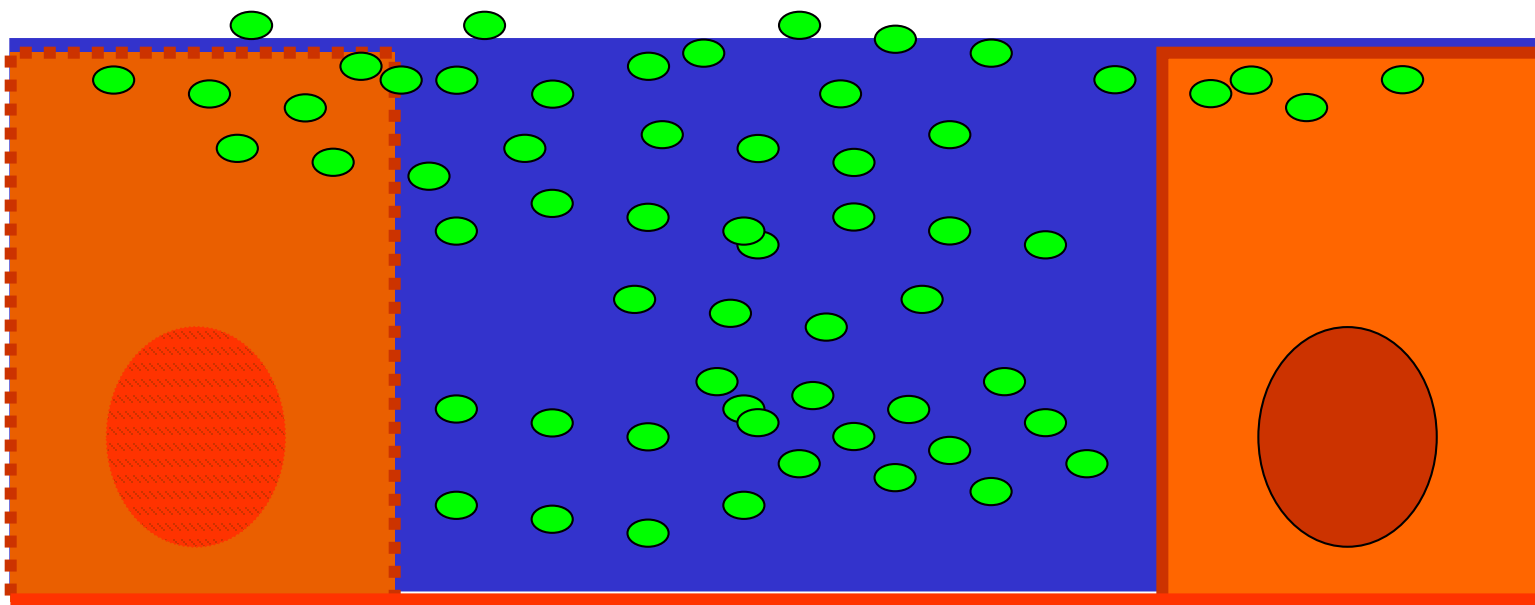
# Inwazja

Obumieranie nabłonka



# Inwazja – cd.

Destrukcyjna nabłonka



# Warunki skutecznego oczyszczania śluzowo – rzęskowego („klirensu”)

## Prawidłowy skład wydzieliny:

- prawidłowa grubość i właściwości fazy żelowej (faza żółta) - Odwodnienie  
- Mukowiscydoza
- grubość i właściwości fazy żelowej

## Dobry stan nabłonka rzęskowego:

- prawidłowa ruchomość rzęsek - Pierwotne i wtórne
- integralność nabłonka oskrzelowego - dyskinezy rzęsek



## Ruch rzęsek:

- zmienny
- synchroniczny / sekwencyjny
- metachronalny (różnica fazy ruchu)

## Prawidłowy ruch rzęsek:

Faza efektywna (*stroke phase*)

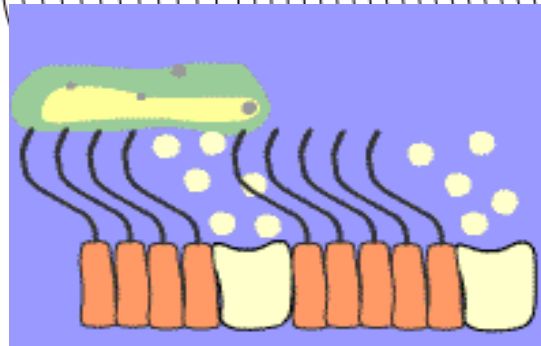
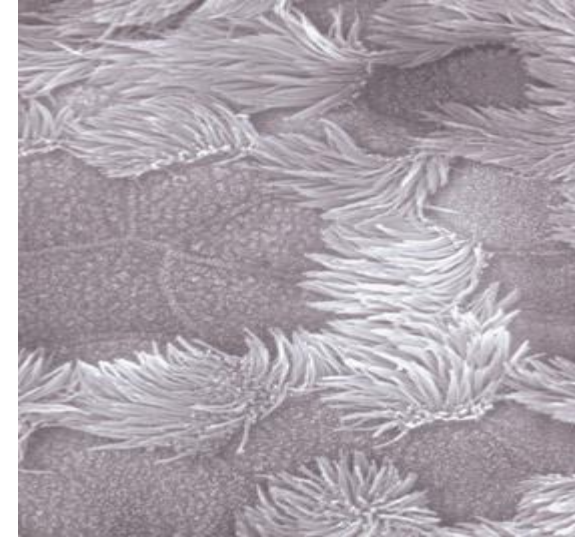
Faza powrotna (*recovery phase*)

## Ruch rzęsek u osoby zdrowej (w 37°C!)

- częstotliwość ruchu: 8-15 Hz, śr.  $12 \pm 1$  Hz

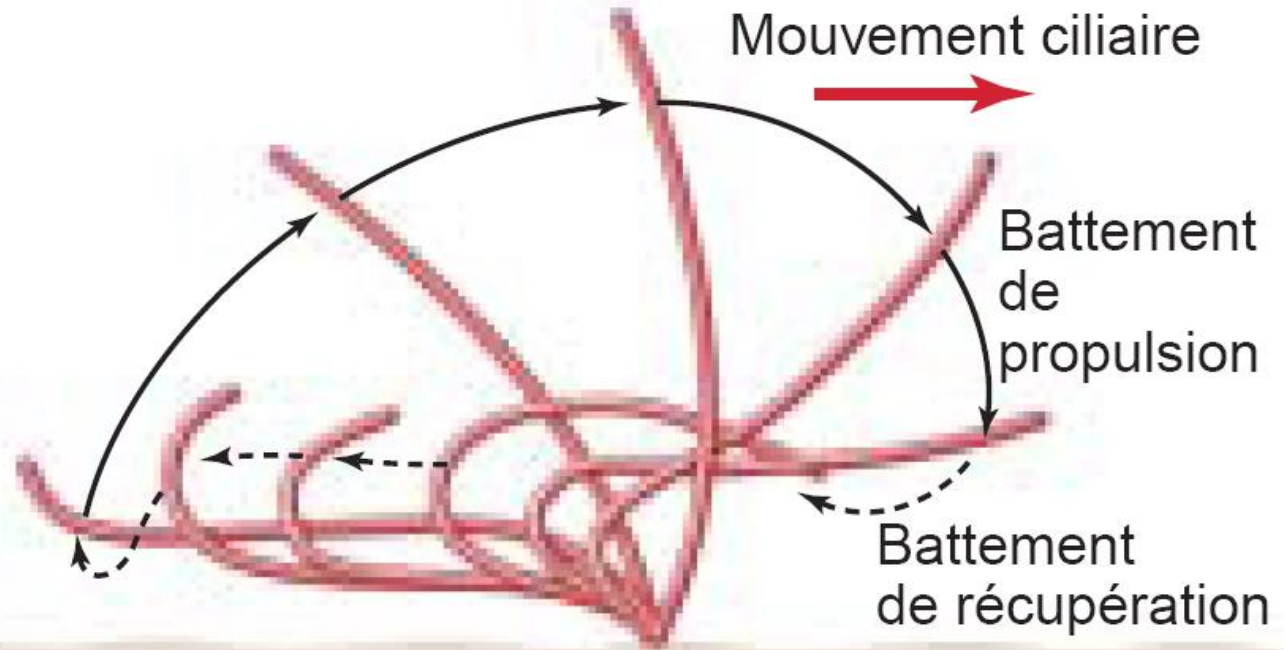
**nos i tchawica: 12 Hz    oskrzeliki: 8 Hz**

- dorośli: 11,5 Hz                      dzieci: 13 Hz
- szybkość transportu śluzowo-rzęskowego  
20 – 30 mm/min  
0,5 mm/s
- skuteczność transportu liniowo zależna od częstości ruchu



# Ruchomość rzęsek

## B. Cils

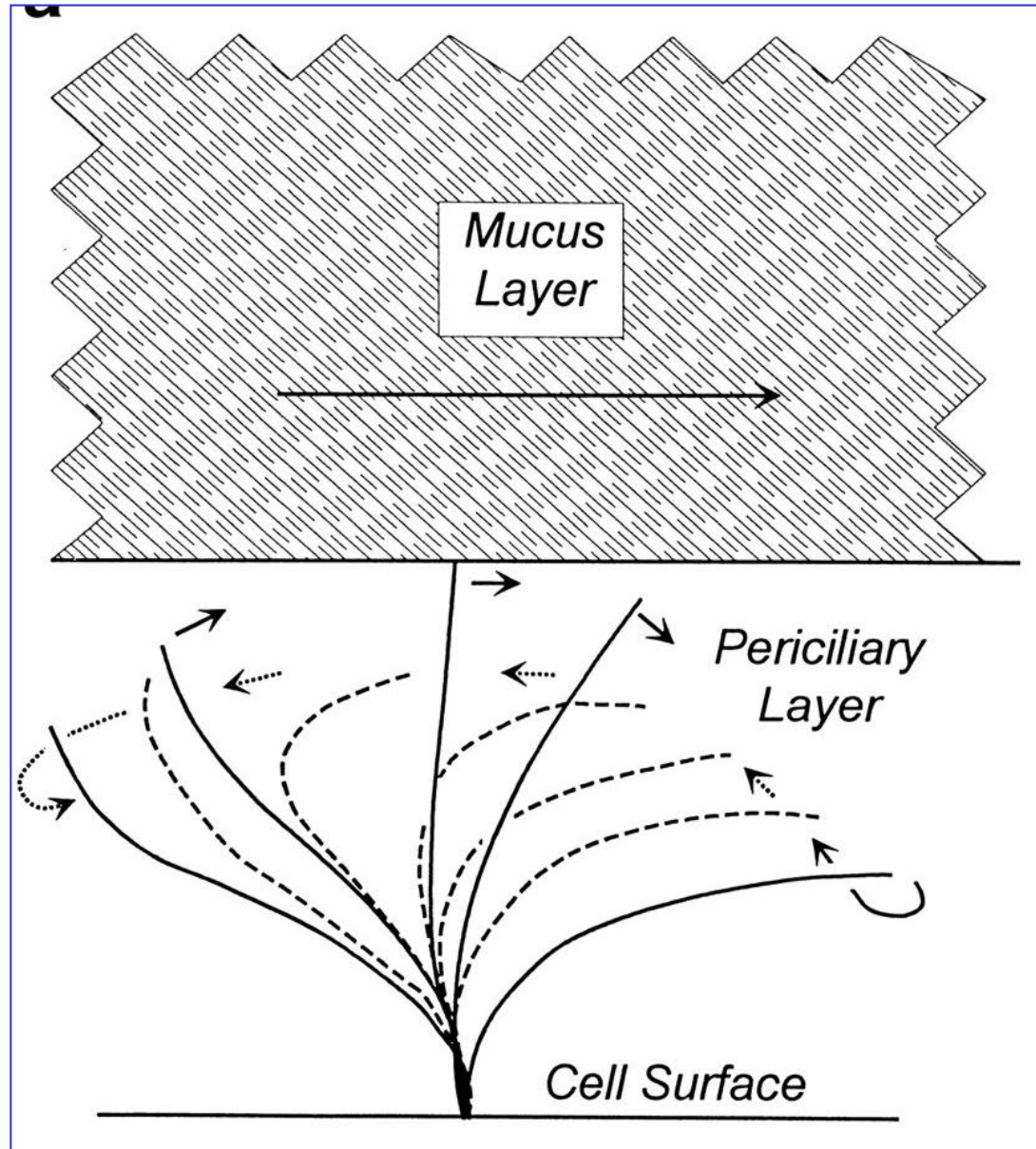


## C. Onde métachronique



Adapted from P. Satir

# Ruchomość rzęsek



# Dysfunkcje rzęsek

- Pierwotne (wrodzone, uwarunkowane genetycznie) -  
Zespół dyskineetycznych rzęsek (*Primary Ciliary Dyskinesia, PCD*)
  - Zespół Kartagenera (~44-50% chorych z PCD: *situs inversus*, rozstrzenie oskrzeli, przewlekłe zapalenie zatok)
- Wtórne (nabyte: infekcje, zanieczyszczenia powietrza, ...) – *Secondary Ciliary Dyskinesia (SCD)*: zaburzona ruchomość / koordynacja
- Związane z zaburzeniami PCL (odwodnienie / obrzęk płuc, jatrogenne, CF, ...)

# Konsekwencje zaburzenia ruchomości rzęsek

Płód:

- Ruch rzęsek w węźle zarodkowym (Hensena) wymusza kierunek przepływu płynu ku tyłowi  $\Rightarrow$  określa kierunek zwrotu cewy
- Brak ruchu rzęsek  $\Rightarrow$  zwrot losowy

Okres postnatalny:

- W warunkach prawidłowych eliminacja bakterii z oskrzeli do 6 h.
- Po podaniu atropiny: do 24 h

# Zakażenia bakteryjne w PCD

	PCD
<i>Haemophilus influenzae</i>	50%
<i>Staph.aureus</i>	40%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 – 25%
<i>Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans, Pandorea apista, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae</i>	??
<i>NTM</i>	?

- Zastój wydzieliny predysponuje do kolonizacji
- Większość zakażeń ma charakter środowiskowy (pozaszpitalny), a wywołuje je ograniczona grupa patogenów
- Kolonizacja => przewlekła kolonizacja => przewlekłe zapalenie (oskrzeli / zatok)=> rozstrzenie oskrzeli / polipy zatok

# Następstwa kolonizacji bakteryjnej

Nadprodukcja  
śluzu

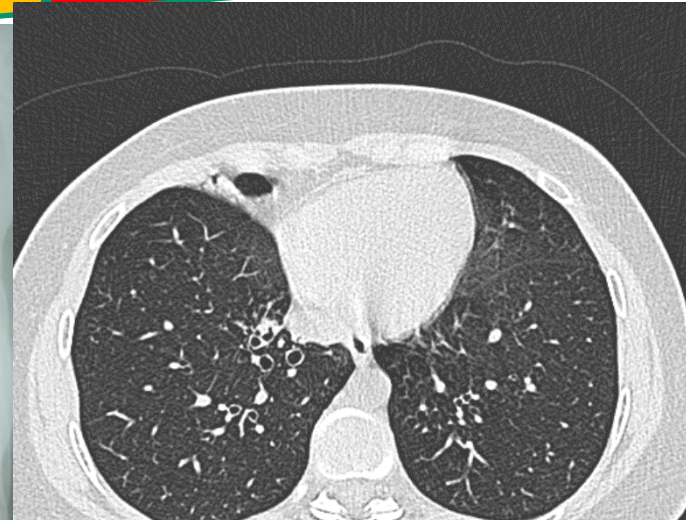
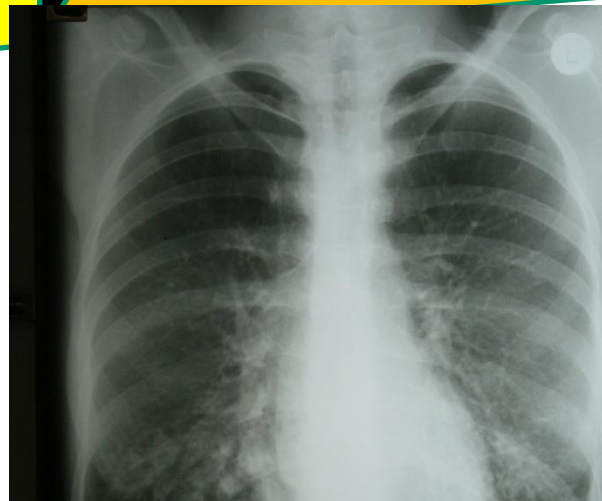
jw.+ objawy  
miejscowe

jw.+ zmiany w  
HRCT

Przewlekłe  
zapalenie  
(bakteryjne)

Przewlekłe  
zapalenie  
ropne  
(bakterie +  
neutrofile)

Uszkodzenie  
tkanek  
(rozstrzenie, polipy)

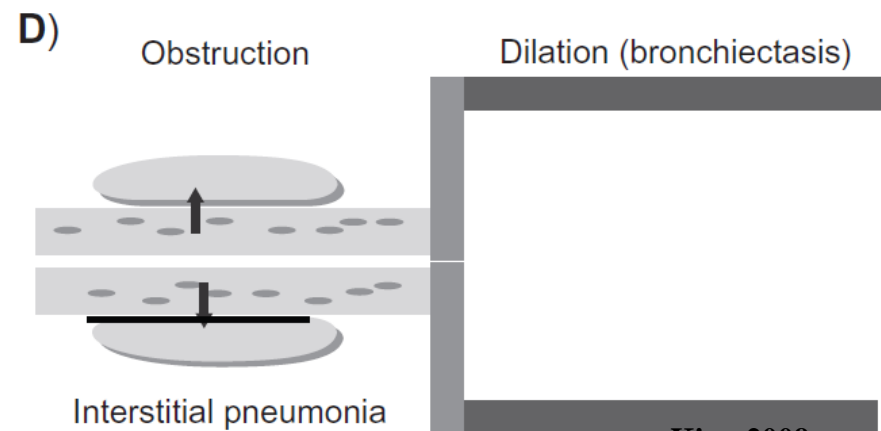
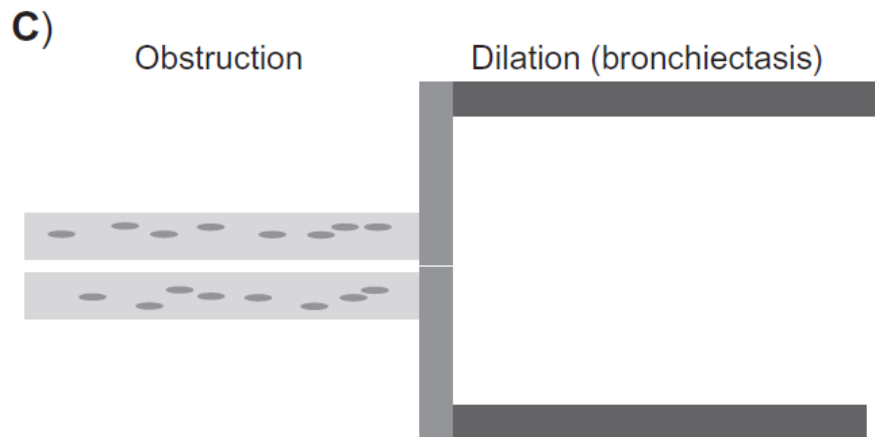
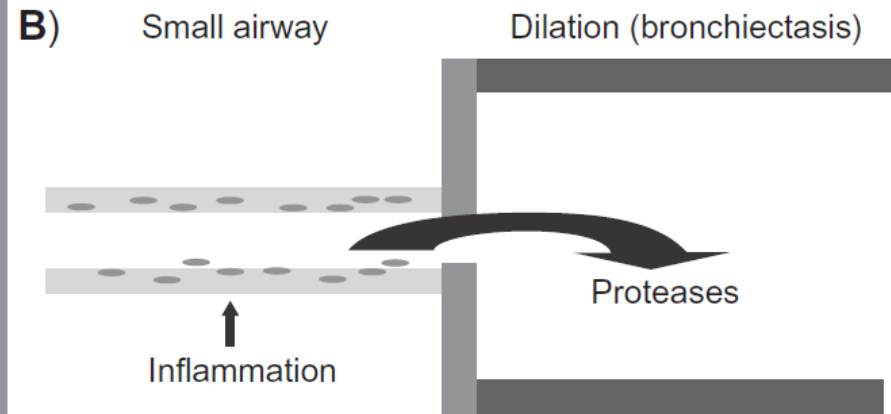
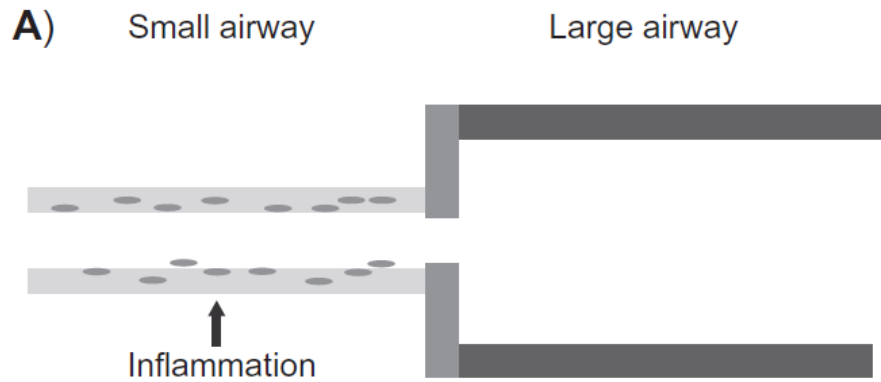


Zmiany

odwracalne

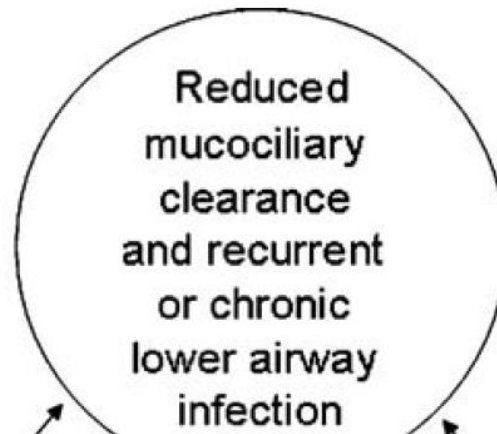
nieodwracalne

# Patogeneza rozstrzeni (1)

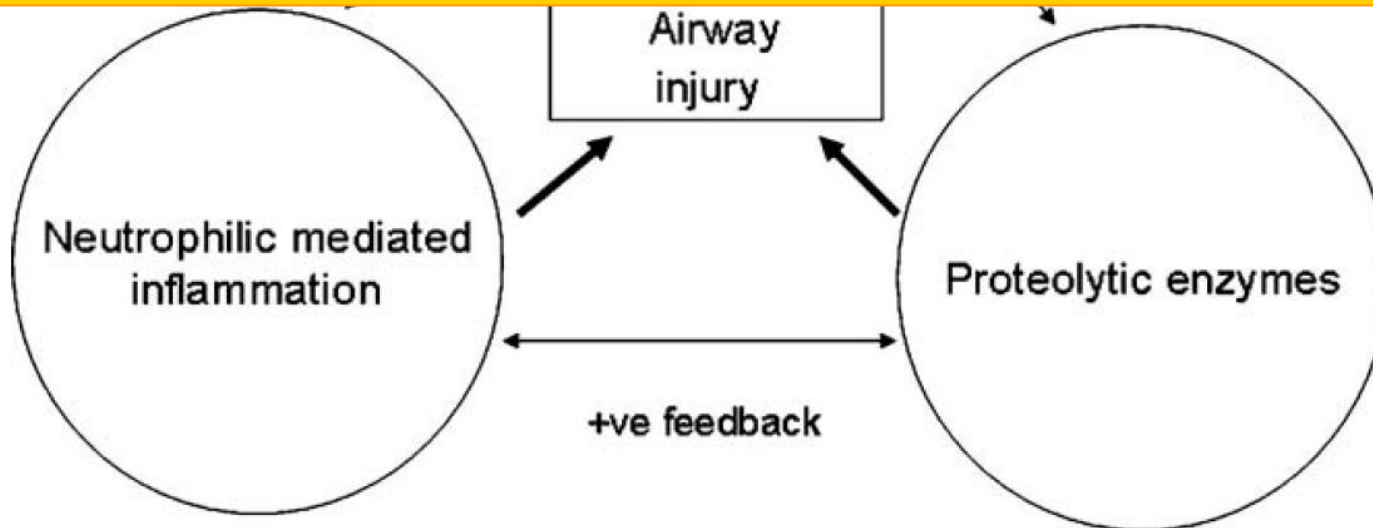




# Patogeneza rozstrzeni (2)



**Kluczowa rola neutrofila w patogenezie rozstrzeni, ich progresja wymaga mechanizmu „błędneho koła”**



# Patogeneza zmian płucnych w przebiegu PCD

Inne geny  $\Leftrightarrow$  Mutacja genu  $\Leftrightarrow$  środowisko

Brak / nieprawidłowy ruch rzęsek

Zaburzenie transportu wydzieliny

Infekcje bakteryjne

Zaburzony klirens śluzowo – rzęskowy

Infekcja

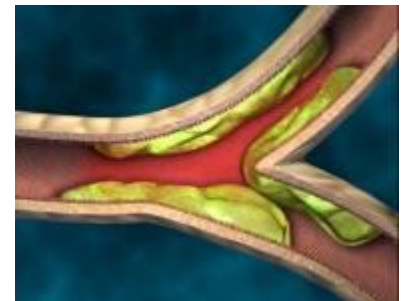
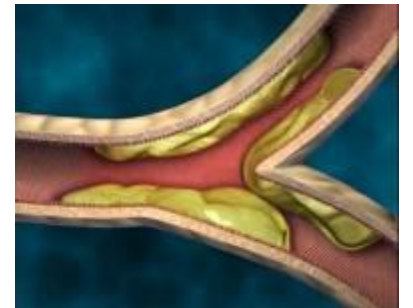
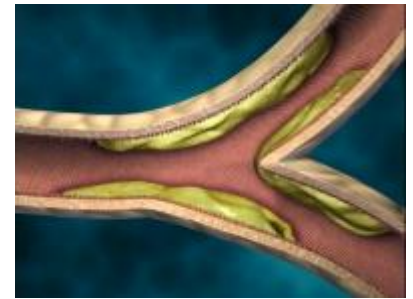
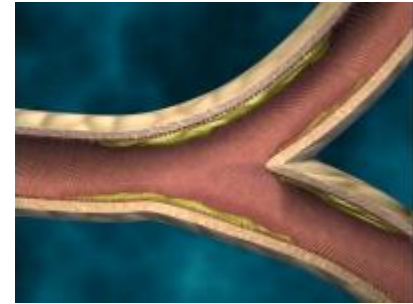
Zapalenie

Obturacja oskrzeli

Uszkodzenie płuc (Rozstrzenie oskrzeli, ...)

Niewydolność oddechowa

Zgon



# Wiek a objawy kliniczne PCD

Zaburzenia  
oddychania

situs invers

Katar (prz

Wady rozwoj



# Okres noworodkowy

- Zaburzenia oddychania (w kilka godz. po urodzeniu),

niedodma

- *Situs inversus* (~40 – 50%)
- Wady wrodzone

# Związek zaburzeń oddychania u noworodków z PCD

- Badanie case-control
- Ocena 46 noworodków z PCD urodzonych w latach 1994-2014
- Kontrola: noworodki donoszone z zaburzeniami oddychania, bez PCD
- Dzieci z PCD:
  - **Dłuższa tlenoterapia (15,2 vs 0,8 dnia,  $p < 0,05$ )**
  - **Późniejszy początek objawów (mediana = 12h)**
  - **Większa częstość niedodmy płatowej (70% vs 0%)**
  - **Większa częstość *situs inversus* (48% vs 0%)**

## Primary Ciliary Dyskinesia and Neonatal Respiratory Distress



**WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT:** Primary ciliary dyskinesia presents in infancy with unexplained neonatal respiratory distress, yet diagnosis is often delayed until late childhood. Earlier diagnosis facilitates earlier onset of therapy, which may help to reduce long-term pulmonary morbidity and mortality.



**WHAT THIS STUDY ADDS:** A diagnostic workup for primary ciliary dyskinesia should be considered in a term infant presenting with unexplained respiratory distress and either lobar collapse, situs inversus, or a prolonged oxygen therapy requirement ( $>2$  days).

**AUTHORS:** Tara Mallowney, MD,<sup>1,2</sup> David Manson, MD,<sup>1,4</sup> Raymond Kim, MD,<sup>5,6</sup> Derek Stephens, MSc,<sup>1</sup> Vibhuti Shah, MD,<sup>4,7,8</sup> and Sharon Dell, MD<sup>1,9,10</sup>

*Divisions of <sup>1</sup>Respiratory Medicine and <sup>2</sup>Clinical and Metabolic Genetics, <sup>3</sup>Department of Diagnostic Imaging, and <sup>4</sup>Child Health Evaluative Sciences, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; <sup>5</sup>Departments of <sup>6</sup>Post Graduate Medical Education and <sup>7</sup>Pediatrics, <sup>8</sup>Medical Imaging, and <sup>9</sup>Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and <sup>10</sup>Department of Paediatrics, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada*

### KEY WORDS

ciliary motility disorders, Kartagener syndrome, PCD, pulmonary atelectasis, respiratory distress syndrome, infant

### ABBREVIATIONS

CI—confidence interval

OR—odds ratio

PCD—primary ciliary dyskinesia

Dr Mallowney contributed to the conceptualization and design of the study, designed the data collection instruments, collected and interpreted the data, and drafted the initial manuscript; Dr Manson contributed to acquisition and interpretation of radiological data and reviewed the initial manuscript; Dr Kim contributed to the acquisition of data and reviewed the initial manuscript; Mr Stephens contributed to the analysis and interpretation of the data and reviewed the initial manuscript; Dr Shah contributed to the conception and design of the study and reviewing and revising the initial manuscript; Dr Dell conceptualized and designed the study, contributed to the data analysis and interpretation, and reviewed and revised the initial manuscript; and all authors approved the final manuscript as submitted.

[www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-0808](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-0808)

doi:10.1542/peds.2014-0808

Accepted for publication Sep 12, 2014

Address correspondence to Sharon Dell, MD, Division of Respiratory Medicine, The Hospital for Sick Children, 555 University Ave, Toronto, ON, Canada M5G 1X8. E-mail: sharon.dell@sickkids.ca

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2014 by the American Academy of Pediatrics

**FINANCIAL DISCLOSURE:** The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**FUNDING:** Sharon Dell is supported by US National Institutes of Health (NIH) research grant 5 US4 HL096458-06, funded by the Office of the Director, and supported by Office of Rare Diseases Research (ORDR) and National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Funded by the National Institutes of Health (NIH).

**POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST:** The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.

## abstract



**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare inherited disease affecting motile cilia lining the respiratory tract. Despite neonatal respiratory distress as an early feature, diagnosis is typically delayed until late childhood. Our objective was to identify characteristics that differentiate PCD from common causes of term neonatal respiratory distress.

**METHODS:** This was a case-control study. Patients with PCD born after 1994 attending a regional PCD clinic who had a history of neonatal respiratory distress ( $n = 46$ ) were included. Controls ( $n = 46$ ), term neonates with respiratory distress requiring a chest radiograph, were randomly selected from hospital birth records and matched on gender, birth month/year, and mode of delivery. Multiple logistic regression was used to determine the association between neonatal characteristics and PCD diagnosis. The diagnostic performance of the best predictive variables was estimated by calculating sensitivity and specificity.

**RESULTS:** PCD cases required more oxygen therapy (39 cases, 29 controls,  $P = .01$ ), longer duration of oxygen therapy (PCD mean = 15.2 days, control mean = 0.8 days,  $P < .01$ ), had later onset of neonatal respiratory distress (PCD median = 12 hours, control median = 1 hour,  $P < .001$ ), and higher frequency of lobar collapse and situs inversus (PCD = 70% and 48% respectively, control = 0% for both,  $P < .001$ ). Situs inversus, lobar collapse, or oxygen need for  $>2$  days had 87% (95% confidence interval: 74–94) sensitivity and 96% (95% confidence interval: 85–99) specificity for PCD.

**CONCLUSIONS:** When encountering term neonates with unexplained respiratory distress, clinicians should consider PCD in those with lobar collapse, situs inversus, and/or prolonged oxygen therapy ( $>2$  days). *Pediatrics* 2014;134:1160–1166

# Okres niemowlęctwa / małego dziecko

- Stały katar (od pierwszych tygodni życia)
- Przewlekły kaszel (produktywny, zwykle nasilenie po południu; przewlekłe zapalenie oskrzeli →→ rozstrzenie oskrzeli)
- Nawrotowe zakażenia układu oddechowego
  - Zapalenia oskrzeli / płuc
  - Zapalenia uszu (~83%)
  - Zapalenia zatok
  - Kolonizacja bakteryjna dróg oddechowych
    - *Haemophilus influenzae* (~50%, bezooczkowe)
    - *Staphylococcus aureus* (~40%)
    - *Pseudomonas aeruginosa* (~15%)



# Rola drenażu jamy bębenkowej w leczeniu nawracających wysiękowych zapaleń uszu u chorych z PCD

- Sprzeczne dane dotyczące skuteczności drenów wentylacyjnych
- Wytyczne ERS (2009): **drenaż jamy bębenkowej jednoznacznie przeciwwskazany** z uwagi na dużą częstość przedłużającego się wycieku z ucha oraz niewielką poprawę słuchu

## Middle ear ventilation in children with primary ciliary dyskinesia<sup>\*</sup>

Nikolaus E. Wolter<sup>a\*</sup>, Sharon D. Dell<sup>b</sup>, Adrian L. James<sup>c</sup>, Paolo Campisi<sup>d</sup>

<sup>a</sup>University of Toronto, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

<sup>b</sup>University of Toronto, Department of Respiratory Medicine, Hospital for Sick Children, 555 University Ave., Toronto, Ontario, Canada M5G 1X8

<sup>c</sup>University of Toronto, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hospital for Sick Children, 555 University Ave., Rm 6131, Toronto, Ontario, Canada M5G 1X8

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 February 2012

Received in revised form 4 July 2012

Accepted 5 July 2012

Available online 9 August 2012

#### Keywords:

Primary ciliary dyskinesia

Ventilation tubes

Otitis media

### ABSTRACT

**Objective:** Otitis media with effusion (OME) in children with primary ciliary dyskinesia (PCD) is recurrent and persistent and presents a complex clinical problem for otolaryngologists. We sought to review the otological presentation of children with PCD treated medically and surgically and to compare audiological outcomes and complications of surgical and medical management in children with PCD and correlate these findings with known PCD ultrastructural ciliary phenotype.

**Methods:** A retrospective review was performed of all patients with PCD and OME presenting from 1991 to 2009. Patients were grouped into "medical management" and "ventilation tube (VT) insertion" groups to observe changes in hearing and post-operative complications.

**Results:** Of 31 patients with PCD and OME, 20 received VTs and 11 were treated by medical management strategies. A median of one set of VTs (range 1–5) were inserted per patient. Hearing thresholds improved to normal (<25 dB HL) in 80% ears with VTs (mean improvement from 27.1 dB to 22.1 dB ( $p = 0.034$ )), whereas patients managed medically had stable thresholds (22.7–23.6 dB ( $p = 0.397$ )) over the study period. At least one episode of post-operative otorrhea occurred in eight (42.1%) VT insertion patients during the study period, and four had multiple episodes. We could not demonstrate any differences in post-surgical outcomes between patient groups based on ultrastructural ciliary phenotype. Otorrhea was well controlled with medical therapy with only one requiring tube removal. Bilateral cholesteatoma was found in two patients.

**Conclusions:** Our data support the use of VT insertion as an option for patients with PCD and OME with mild to moderate hearing loss. Patients should be counseled on the possibility of multiple insertions and the likelihood of post-operative otorrhea, although this was not very troublesome in our group. Ultrastructural ciliary phenotype did not appear to alter the likelihood of post-operative otorrhea in our series. Cholesteatoma should be considered as a potential cause of otorrhea in PCD.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## ERS TASK FORCE

Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children

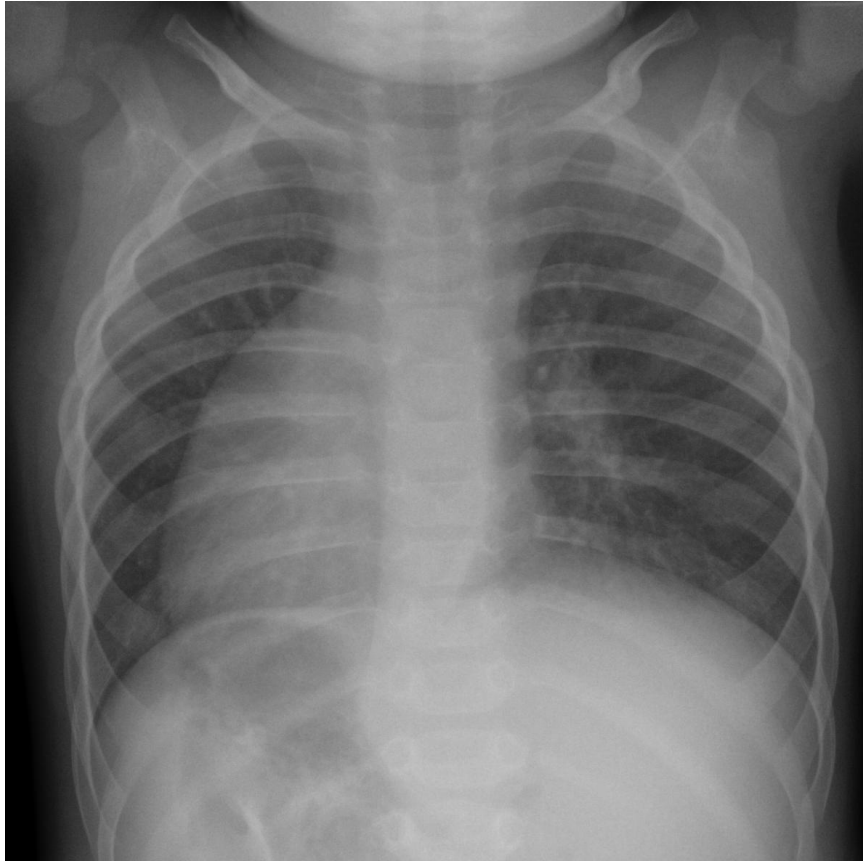
A. Barbato, T. Frischer, C.E. Kuehni, D. Snijders, I. Azevedo, G. Baktai, L. Bartoloni, E. Eber, A. Escribano, E. Haarman, B. Hesselmar, C. Hogg, M. Jorissen, J. Lucas, K.G. Nielsen, C. O'Callaghan, H. Omran, P. Pohunek, M-P.F. Strippoli and A. Bush



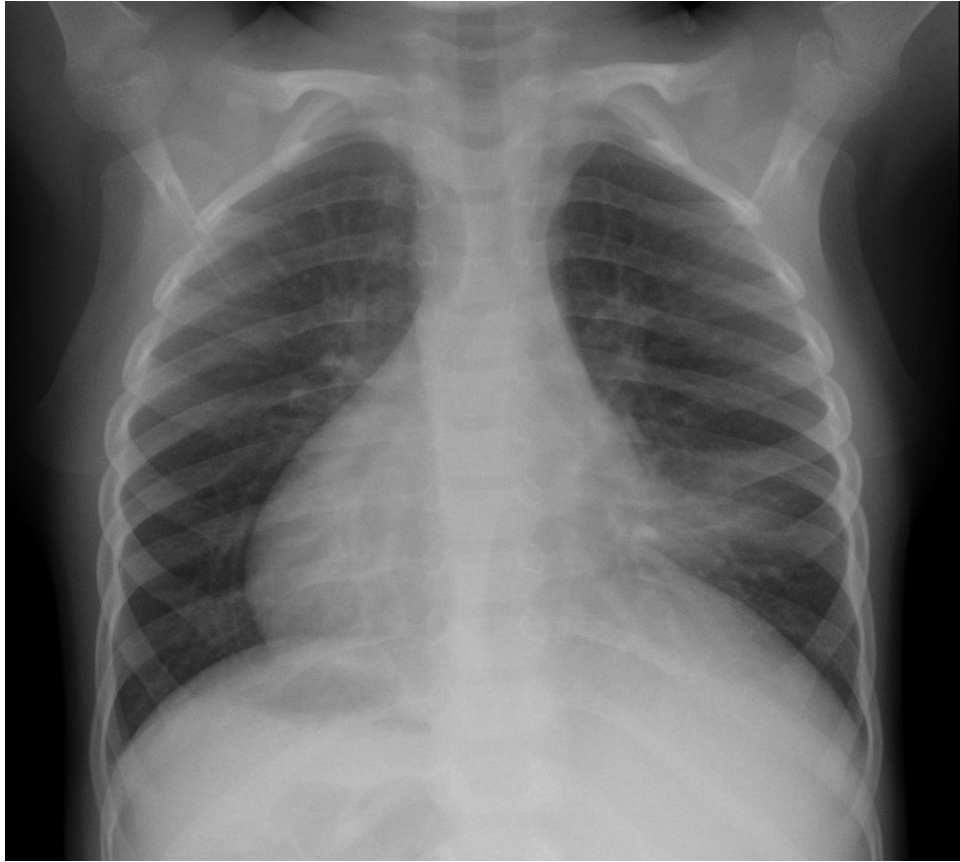
# Powikłania uszne PCD

	Bez drenu (n=12)	Z drenem (n=19)
Bez wycieku	7	13
Wyciek 1x	1	1
Wyciek 2 - 3x	1	3
Wyciek $\geq 4x$	1	4
Błona bębenkowa wciągnięta	0	1
Perforacja błony bębenkowej	0	1

*Conclusions:* Our data support the use of VT insertion as an option for patients with PCD and OME with mild to moderate hearing loss. Patients should be counseled on the possibility of multiple insertions and the likelihood of post-operative otorrhea, although this was not very troublesome in our group.



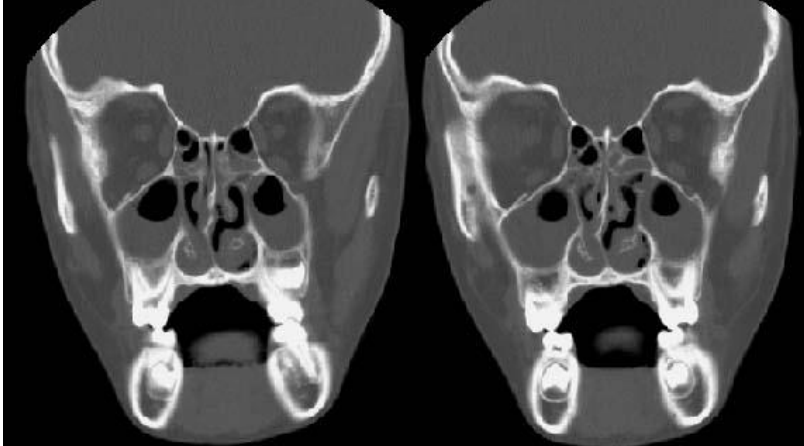
14 m-cy

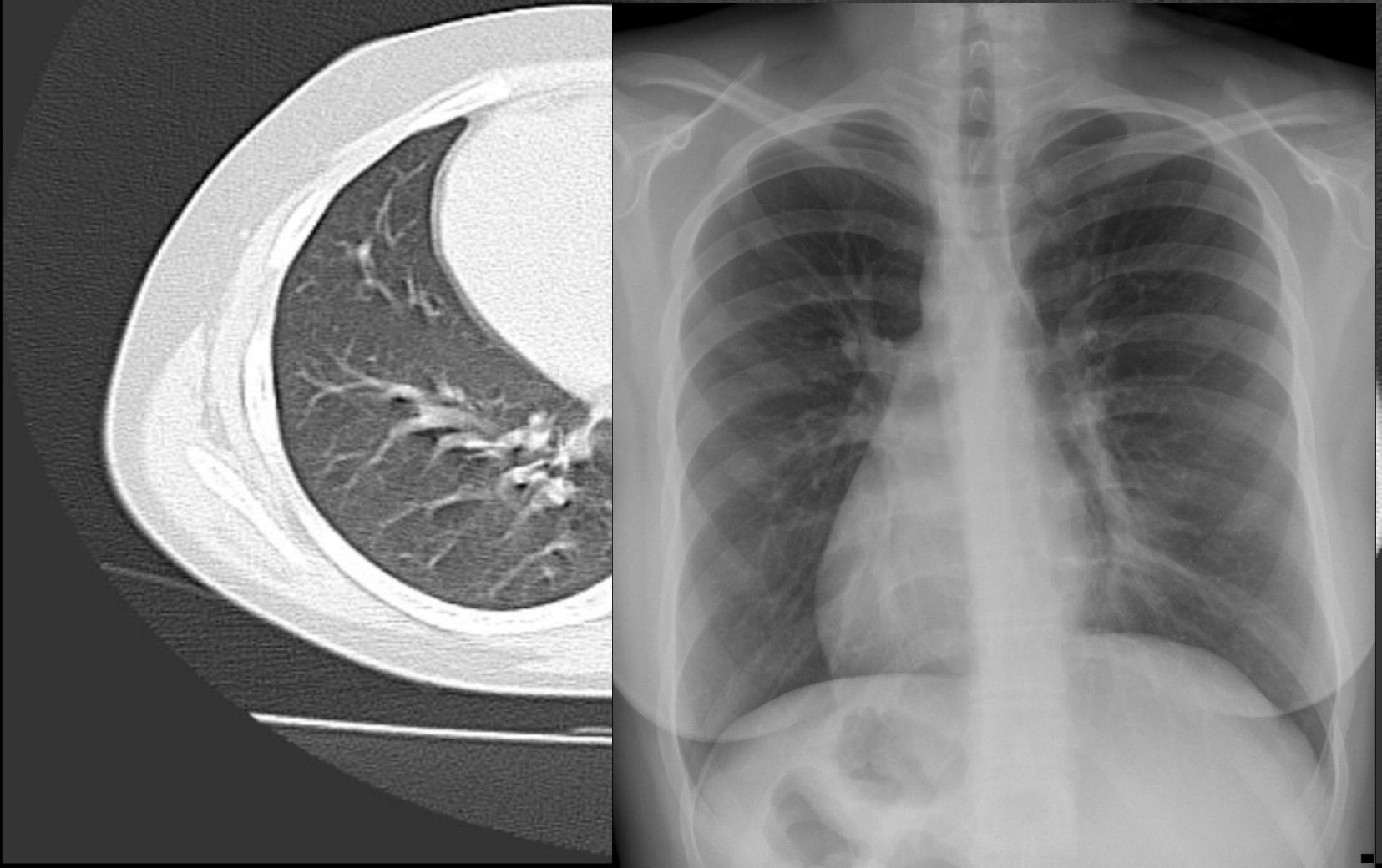


3 lata

# Wiek szkolny / młodzieńczy → dorosły

- Przewlekły kaszel (produktywny, zwykle nasilenie po południu, wydzielina śluzowo - ropna)
- Nawrotowe / przewlekłe zakażenia układu oddechowego
  - przewlekłe zapalenie oskrzeli → rozstrzenie oskrzeli (>50% powyżej 10 r.ż.)
  - Zapalenia uszu → niedosłuch
  - Zapalenia zatok → polipy (~30%)
  - Kolonizacja bakteryjna dróg oddechowych
    - *Haemophilus influenzae* (~50%, bezooczkowe)
    - *Staphylococcus aureus* (~40%)
    - *Pseudomonas aeruginosa* (~15%)
- Zaburzenia płodności

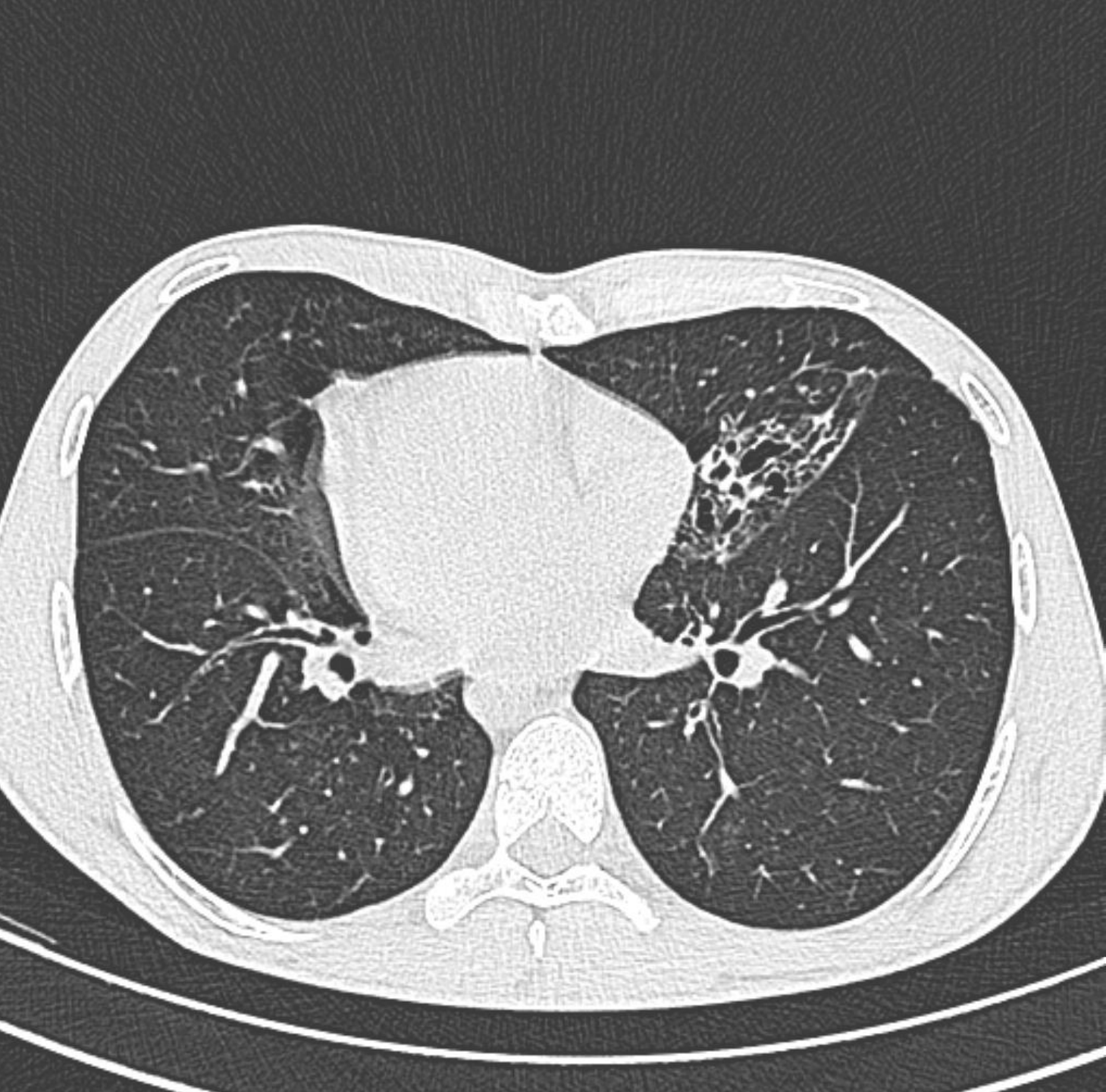




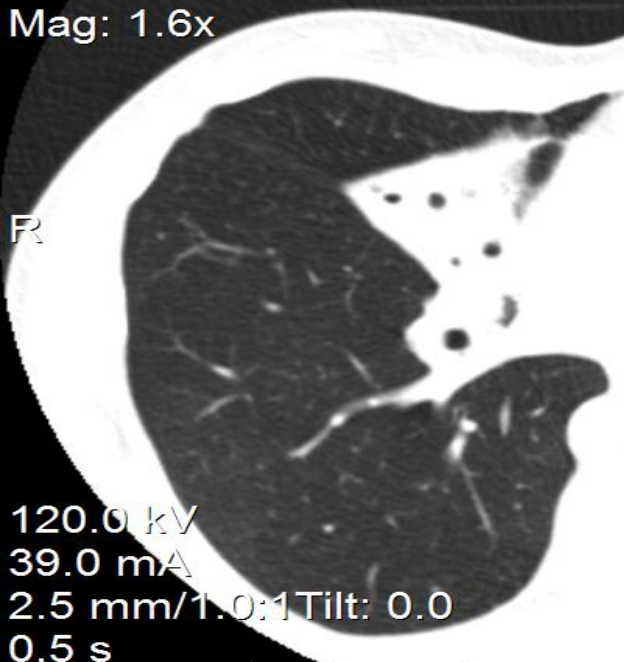
(*ss*) CT - lat 10; p-a lat 15

R

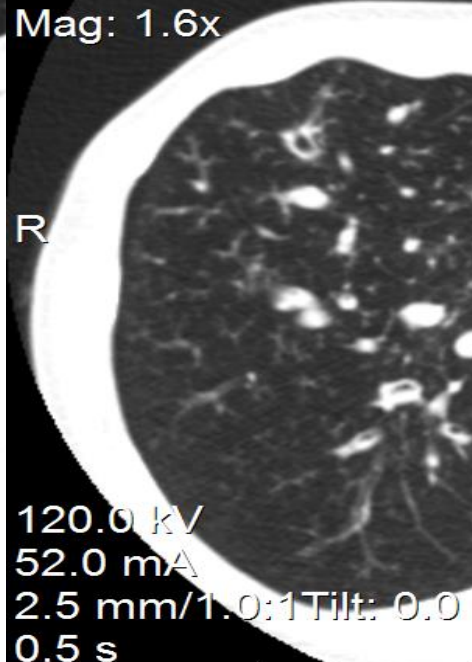




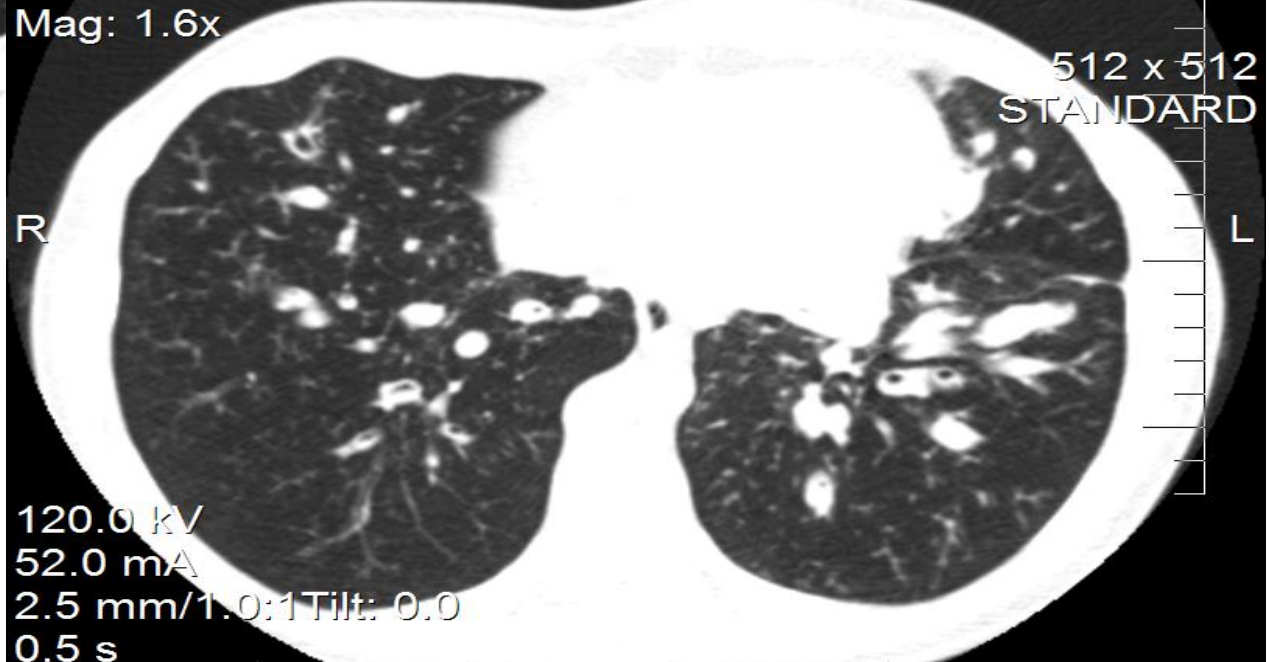
BrightSpeed  
Ex: 11193  
Se: 2/8  
Im: 76/135  
Ax: F164.5  
Mag: 1.6x  
R  
120.0 kV  
39.0 mA  
2.5 mm/1.0:1Tilt: 0.0  
0.5 s  
Lin:DCM / Lin:DCM / Id:ID  
W:1082 L:-624



LUX MED BrightSpeed  
Ex: 11193  
Se: 2/8  
Im: 94/135  
Ax: F209.5  
Mag: 1.6x  
R  
120.0 kV  
52.0 mA  
2.5 mm/1.0:1Tilt: 0.0  
0.5 s  
Lin:DCM / Lin:DCM / Id:ID  
W:1082 L:-624



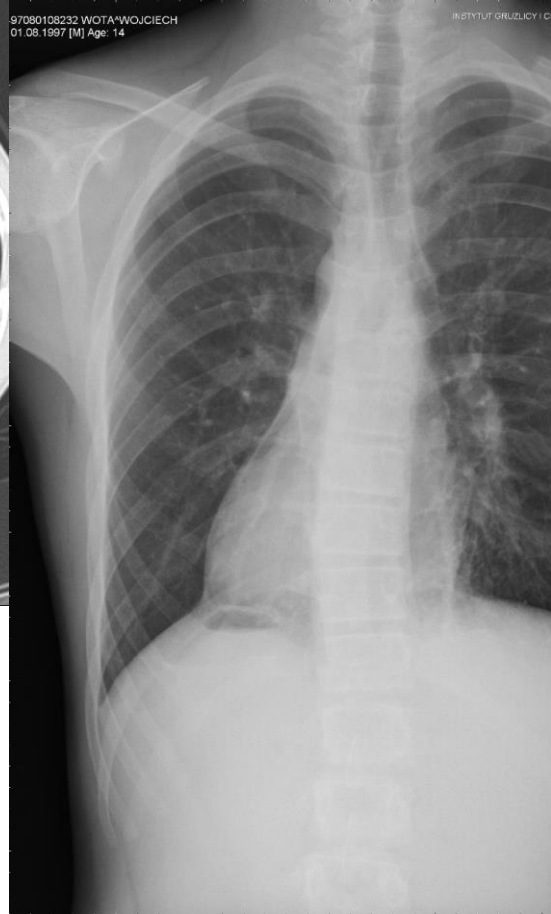
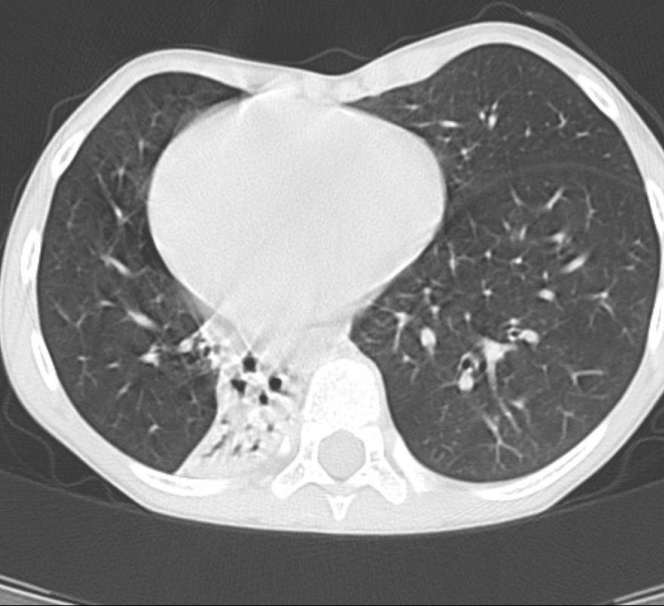
LUX MED Diag. TK ul.PCK 7 Czest.  
1993 Oct 05 F 93100507649  
Acc: 7896/14/CT  
2014 Sep 04  
Acq Tm: 10:38:41.456961  
512 x 512  
STANDARD  
L  
P  
DFOV: 29.8 x 29.8cm



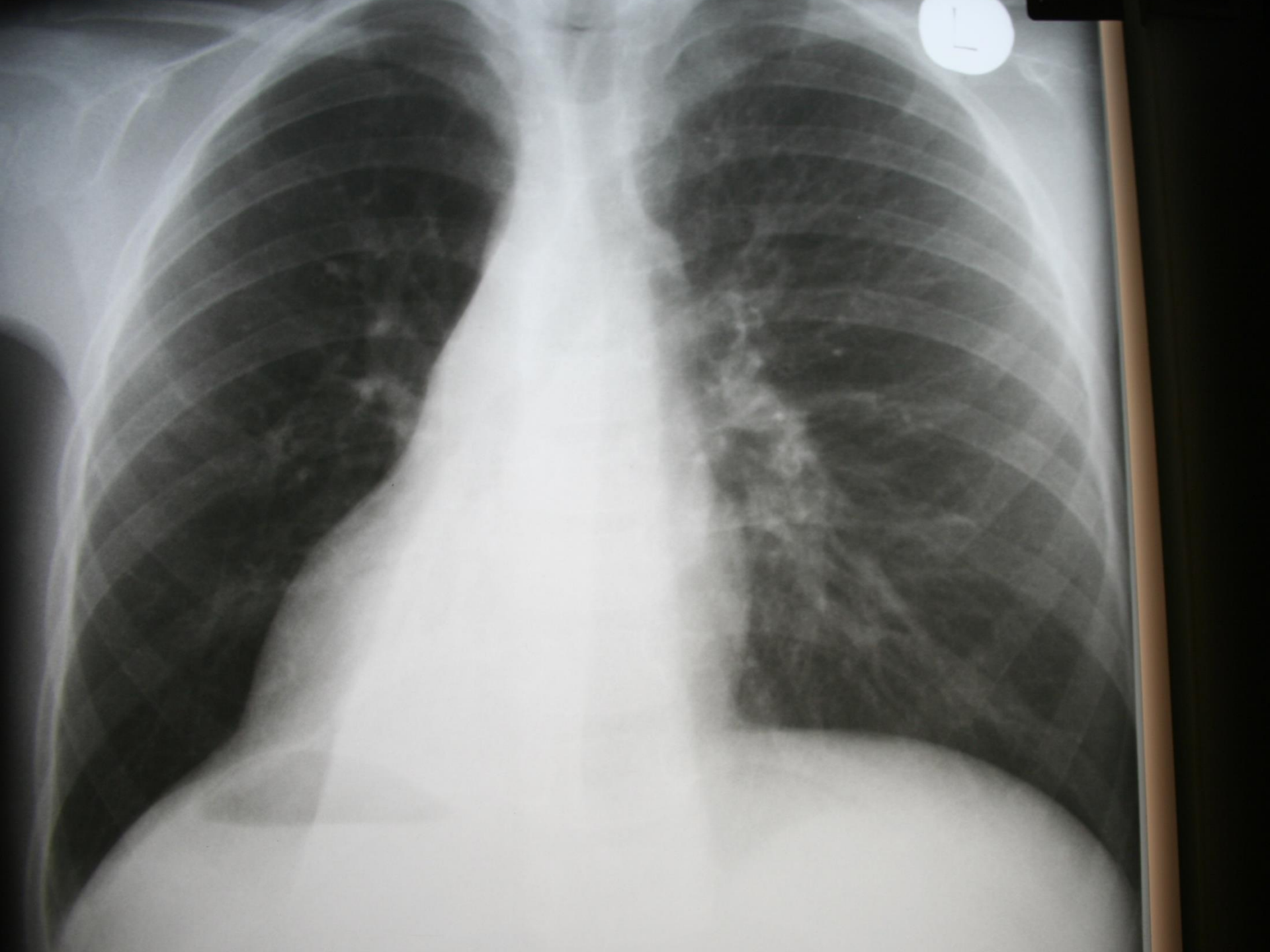
(ss), lat 21

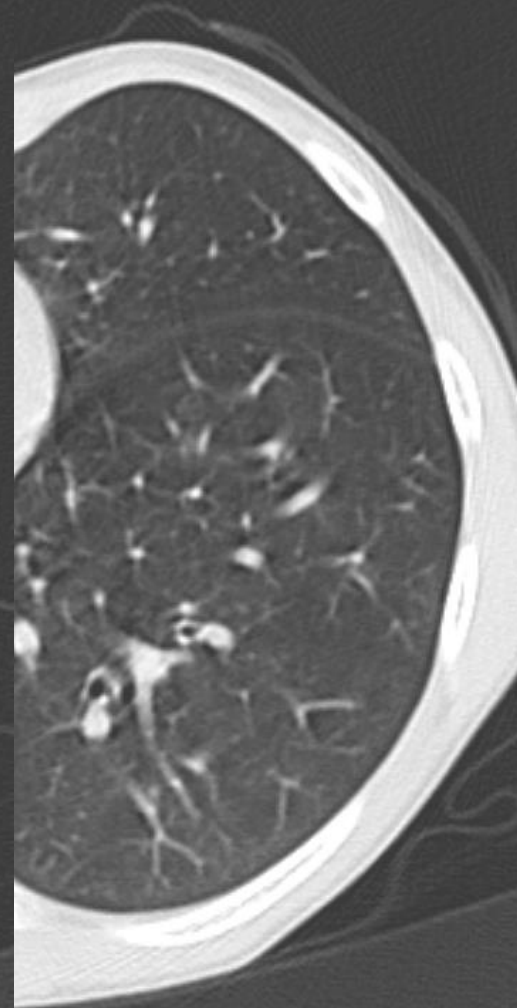
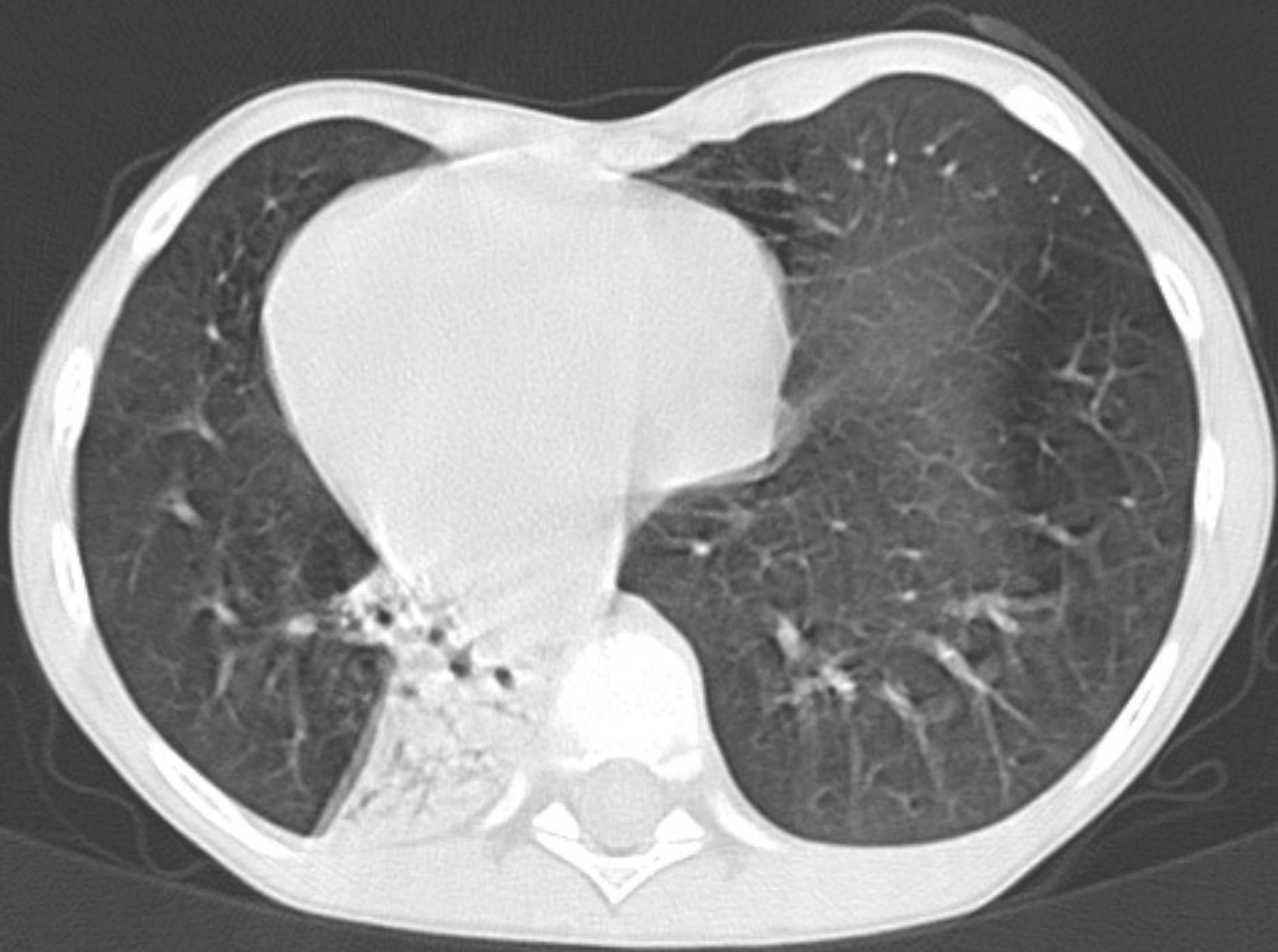






(*si*); CT i p-a - lat 15; p-a2 lat 18





# Płodność

- **Analiza genetyczna członków 8 rodzin dotkniętych PCD z miejscowości Volendam (Holandia)**
- **N = 16**
- **Szacunkowa częstość PCD w populacji Volendam: 1:400**
- **56 osób z PCD wśród 22 000 populacji**
- **W przypadku niektórych mutacji (np. CCDC114) nie stwierdza się istotnych zaburzeń płodności**

## REPORT

### Splice-Site Mutations in the Axonemal Outer Dynein Arm Docking Complex Gene *CCDC114* Cause Primary Ciliary Dyskinesia

Alexandros Onoufriadis,<sup>1,10</sup> Tamara Paff,<sup>2,3,4,10</sup> Dinu Antony,<sup>1</sup> Amelia Shoemark,<sup>5</sup> Dimitra Micha,<sup>2</sup> Bertus Kuyt,<sup>2</sup> Miriam Schmidts,<sup>1</sup> Stavroula Petridi,<sup>1</sup> Jeanette E. Dankert-Roelse,<sup>6</sup> Eric G. Haarman,<sup>3</sup> Johannes M.A. Daniels,<sup>4</sup> Richard D. Emes,<sup>7</sup> Robert Wilson,<sup>8</sup> Claire Hogg,<sup>5</sup> Peter J. Scambler,<sup>1</sup> Eddie M.K. Chung,<sup>9</sup> UK10K,<sup>11</sup> Gerard Pals,<sup>2,\*</sup> and Hannah M. Mitchison<sup>1,\*</sup>

Defects in motile cilia and sperm flagella cause primary ciliary dyskinesia (PCD), characterized by chronic airway disease, infertility, and left-right laterality disturbances, usually as a result of loss of the outer dynein arms (ODAs) that power cilia/flagella beating. Here, we identify loss-of-function mutations in *CCDC114* causing PCD with laterality malformations involving complex heart defects. *CCDC114* is homologous to DCC2, an ODA microtubule-docking complex component of the biflagellate alga *Chlamydomonas*. We show that *CCDC114* localizes along the entire length of human cilia and that its deficiency causes a complete absence of ciliary ODAs, resulting in immotile cilia. Thus, *CCDC114* is an essential ciliary protein required for microtubular attachment of ODAs in the axoneme. Fertility is apparently not greatly affected by *CCDC114* deficiency, and qPCR shows that this may be explained by low transcript expression in testis compared to ciliated respiratory epithelium. One *CCDC114* mutation, c.742G>A, dating back to at least the 1400s, presents an important diagnostic and therapeutic target in the isolated Dutch Volendam population.



*Am J Hum Genet* 2013;92:88-98

**Table 1. Clinical Phenotype of the PCD Cases from the Volendam and UK Population**

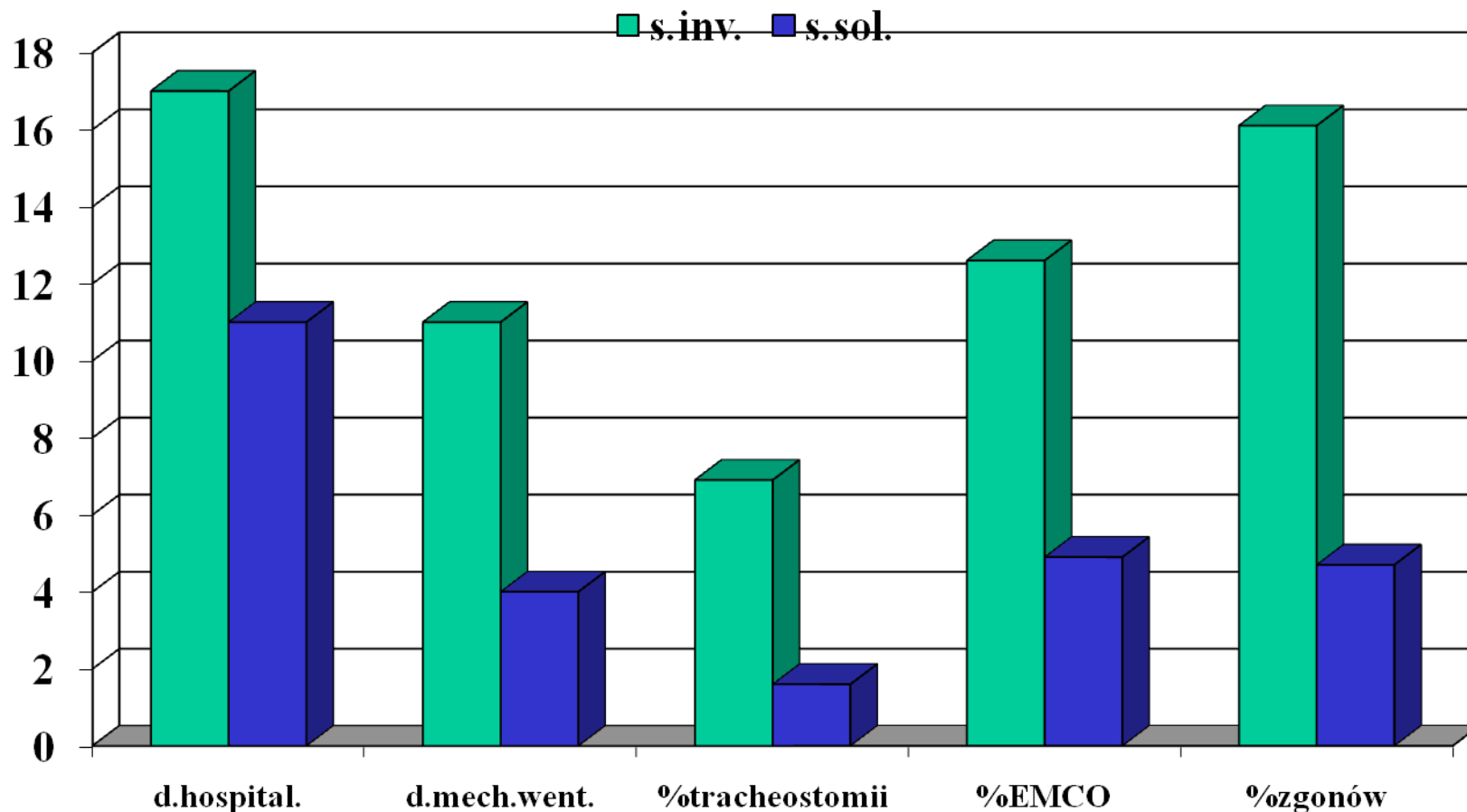
ID	Cilia Dystotile	Neonatal Symptoms	Situs	CHD	Chronic Wet Cough	Serous Otitis Media	Sinusitis	BX on CT	Chronic Abnormalities on CXR	Lobectomy	Hemoptysis	Recurrent Bacterial Presence	Recurrent Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	Fertility Defect
PCD-01 II:3	n.a.	dyspnoea, feeding problems	situs solitus	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	n.a.	Y	N	n.a.	n.a.
PCD-01 II:4	n.a.	n.a.	isolated dextrocardia	N	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y; 3 children
PCD-01 II:7	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	N; 3 children
PCD-01 III:1	n.a.	RDS, atelectasis	situs solitus	Y <sup>a</sup>	Y	Y	Y	n.a.	n.a.	N	Y	no cultures obtained	N	no cultures obtained	n.a.
PCD-01 III:2	n.a.	dyspnoea	situs inversus totalis	N	N	Y	Y	n.a.	n.a.	N	Y	no cultures obtained	N	no cultures obtained	untested, too young
PCD-01 III:3	n.a.	N	situs inversus totalis	N	Y	Y	N	n.a.	n.a.	N	N	no cultures obtained	N	no cultures obtained	untested, too young
PCD-01 III:5	n.a.	wet cough	situs solitus	N	Y	Y	N	Y	Y	LLL	Y	Y	Y	Y	N; 2 children
PCD-01 III:8	n.a.	pneumonia	situs solitus	N	Y	Y	N	n.a.	n.a.	N	N	N	N	N	N
PCD-02 II:2	Y	pneumonia	situs solitus	N	Y	Y	Y	Y	Y, signs of BX	MRL, LLL	Y	Y	Y	N	N; 2 children
PCD-03 I:1	n.a.	n.a.	situs solitus	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	yes, recurrent	N; 2 children
PCD-04 II:1	Y	pneumonia	situs solitus	N	Y	Y	N	n.a.	Y, signs of BX	N	N	Y	N	Y, 1 × 2007, cleared	untested, too young
PCD-04 II:2	Y	pneumonia	abdominal situs inversus	N	Y	Y	N	n.a.	Y, signs of BX	N	N	Y	N	N	untested, too young
PCD-05 II:1	Y	wet cough	situs solitus	N	Y	Y	n.a.	n.a.	Y, signs of BX	N	N	Y	Y	Y, 1 × 2010, cleared	untested, too young
PCD-06 II:1	Y	rhinorrhoea	situs solitus	N	Y	Y	Y	n.a.	Y, recurrent atelectasis, wall thickening	N	Y	Y	N	Y, 1 × 2006, cleared	untested, too young
PCD-07 II:1	Y	sputum during feedings	situs inversus totalis with medial heart position	Y <sup>b</sup>	Y	Y	N	n.a.	Y, moderate wall thickening	N	N	Y	Y	N	untested, too young
PCD-08 II:1	n.a.	RDS, atelectasis	situs inversus totalis	N	Y	N	N	n.a.	n.a.	N	N	N	N	N	untested, too young
PCD-09 II:1	Y	dyspnoea	situs inversus totalis	Y	n.a.	Y	Y	Y	Y	Y	n.a.	Y	n.a.	Y	Y; has children

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; CHD, congenital heart disease; BX, bronchiectasis; CT, computed tomography; CXR, chest X-ray; LLL, left lower lobe; MRL, middle right lobe; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; fertility defect: i.e., ectopic pregnancy, unable to conceive, ever received in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection.

<sup>a</sup>double outlet right ventricle, ventricular septal defect, aortic stenosis, persistent left vena cava superior, tricuspid valve insufficiency, pulmonary arterial hypertension.

<sup>b</sup>atrial situs inversus with double discordance, pulmonary artery stenosis, ventricular septal defect.

# Powikłania zabiegów kardiochirurgicznych: *87 x situs inversus, 634 x situs solitus*



## Ryzyko okołooperacyjne

- Wysoka śmiertelność w ciągu 30 dni po operacji Fontana u chorych z zespołami heterotaksji (23%)

*Bartz PJ et al. JACC 2006*

- W grupie 96 operowanych dzieci 11 z 16 które zmarły do dzieci z zespołem heterotaksji

*Takeuchi K, Ann Thorac Surg, 2006*

- Dwukrotnie większa częstość zgonów w okresie pooperacyjnym wśród dzieci z zespołem heterotaksji (4,8% vs 2,4%)

*Kim SJ, J Thorac Cardiovasc Surg, 2008*



# Powikłania oddechowe w okresie pooperacyjnym a zaburzenia ruchomości rzęsek

- **Porównanie przebiegu pooperacyjnego u dzieci z zespołem heterotaksji:**
  - 13 dzieci z zaburzeniami ruchomości rzęsek
  - 14 bez zaburzeń
- **Wyniki**
  - **Powikłania oddechowe: 76% vs 37% (p<0,05)**
  - **Konieczność zastosowania tracheostomii: 16% vs 0% (p=0,04)**
  - **Częstość stosowania wziewnych beta-agonistów: 64% vs 11% (p<0,05)**
  - **Brak różnic w długości hospitalizacji, śmiertelności okołoperacyjnej**
  - **Trend w kierunku większej śmiertelności odległej w grupie z zaburzeniami ruchomości rzęsek**

## Increased postoperative respiratory complications in heterotaxy congenital heart disease patients with respiratory ciliary dysfunction

Brandon Harden, MD,<sup>a</sup> Xin Tian, PhD,<sup>b</sup> Rachel Giese, MD,<sup>c</sup> Nader Nakhleh, DO,<sup>d</sup> Safina Kureshi, MD,<sup>d</sup> Richard Francis, PhD,<sup>c</sup> Sridhar Hanumanthaiah, MS,<sup>a</sup> You Li, PhD,<sup>c</sup> Matthew Swisher, MD,<sup>c</sup> Karen Kuehl, MD, MPH,<sup>a</sup> Iman Sami, MD,<sup>d</sup> Kenneth Olivier, MD, MPH,<sup>f</sup> Richard Jonas, MD,<sup>a</sup> Cecilia W. Lo, PhD,<sup>e</sup> and Linda Leatherbury, MD<sup>a</sup>

**Objective(s):** Congenital heart disease (CHD) and heterotaxy patients have increased postoperative and respiratory complications. We recently showed CHD-heterotaxy patients can have respiratory ciliary dysfunction (CD) similar to that associated with primary ciliary dyskinesia, including low nasal nitric oxide and abnormal ciliary motion. In this study, we investigated whether CHD-heterotaxy patients with CD may have worse postsurgical outcomes.

**Methods:** We examined postsurgical outcome in 13 heterotaxy-CHD patients with CD (25 surgeries), compared with 14 heterotaxy-CHD patients without CD (27 surgeries). Outcome data were collected for each surgery, including respiratory complications, tracheostomy, use of inhaled  $\beta$ -agonists or nitric oxide, length of hospital stay, days on ventilator, and death.

# Powikłania PCD

- Niedosłuch
- Polipy nosa / zatok (18 - 30%)
- Zwapnienia w obrębie dróg oddechowych
- Palce pałeczkowate
- Przerost prawego serca
- Refluks żołądkowo - przełykowy
- Krwioplucie
- Niedodma
- Odmy
- Nadciśnienie płucne
- Niewydolność oddechowa (~25%)

# Historia naturalna

- Przeżycie ~jak w populacji
- Gorsza jakość życia
- Spadek FEV1 ~0,8%/rok (CF: ~3,6%)