

## *Patologia Ciliar em Pediatria*

*Ximena Fonseca Arrieta*

O epitélio respiratório está recoberto por uma mucosa cilíndrica ciliada pseudoestratificada. É conhecido por todos o papel fundamental que cumprem os cílios na mobilização das secreções na via aérea respiratória, tanto da via respiratória superior como da inferior, protegendo as pessoas da entrada de partículas e germes. Esta função é denominada clearance mucociliar.

Outros elementos fundamentais para o adequado funcionamento do clearance mucociliar são as células caliciformes, que constituem a fonte fundamental da capa de muco onde se mobilizam os cílios. As células colunares estão recobertas por grande quantidade de microvilosidades que aumentam a superfície celular, contribuindo para reter a umidade que é fundamental para a função ciliar. O muco nasal está constituído por duas fases, uma superficial do tipo gel e uma fase denominada sol, que está em contato com os cílios.

Os cílios têm um padrão de batimento rítmico. Cada ciclo tem dois componentes ativos: o movimento efetivo durante o qual o cílio se encontra totalmente estendido em um plano perpendicular à superfície celular; e um movimento de recuperação durante o qual o cílio inclinado se movimenta paralelo à superfície celular para sua posição original. A duração desta fase depende da frequência do batimento ciliar.

Os cílios de várias células vizinhas se coordenam para que o batimento seja de forma simultânea e sincrônica, produzindo desta forma um movimento ciliar que permita a propulsão do muco. A frequência do batimento ciliar é de 13 a 27 Hz ao nível da mucosa nasal. É importante destacar que podem existir algumas diferenças entre zonas vizinhas e por outro lado se conhece que existem múltiplos fatores como temperatura, umidade e efeitos farmacológicos que influenciam a motilidade ciliar. Para que este movimento seja eficiente é fundamental que se cumpram algumas condições, como: estrutura ciliar, quantidade e qualidade das secreções onde se deslocam os cílios, sincronia do movimento ciliar e a frequência do batimento ciliar.

O estudo do movimento ciliar se realiza atualmente através de:

- Estudo do clearance mucociliar, o qual é equivalente à velocidade de transporte mucociliar, ou seja, a velocidade com que se transporta o muco da narina até a faringe para depois ser deglutido. Esta velocidade é de 12 a 15 minutos sendo influenciada por múltiplos fatores. Isto se consegue através do teste da sacarina ou através de medições com tecnécio e gamacâmara.
- Medição direta da frequência de batimento ciliar de uma parte da mucosa respiratória mediante uso de técnicas especiais.
- Medição da frequência de batimento ciliar que se analisa em uma parte da mucosa que previamente é cultivada com este propósito e que serve para trabalhos experimentais, ao comprovar neles o efeito de diferentes fármacos e situações sobre a função ciliar.

Como foi mencionado, para que os cílios funcionem adequadamente é fundamental

que sua estrutura seja normal, ou sua motilidade e coordenação vão ser deficientes, o que se traduz num clearance mucociliar anormal.

Estuda-se a estrutura ciliar através da microscopia eletrônica, o que tem permitido conhecer sua estrutura. Existe um par de microtúbulos centrais rodeados por 9 pares de microtúbulos periféricos que estão unidos aos microtúbulos centrais por espículas radiais. Os microtúbulos periféricos estão unidos entre eles por nexina e possuem braços externos e internos de dineína.

A estrutura ciliar pode apresentar diferentes tipos de alterações morfológicas, como ausência de braços internos de dineína, braços externos, alterações das espículas radiais, fusão dos cílios, etc. A importância destas alterações estruturais é conhecida em alguns casos, sendo a ausência dos braços internos e externos de dineína as alterações mais importantes, pois estão associadas a entidades clínicas relevantes. Além disso, a função ciliar é alterada frente a infecções virais e bacterianas, podendo produzir alterações secundárias na estrutura ciliar; estas alterações secundárias são diferentes das encontradas nas discinesias ciliares primárias.

A análise sob microscopia eletrônica permite contabilizar a quantidade de cílios analisados que apresentam uma determinada anomalia e classificar desta forma a porcentagem de alterações existentes. Considera-se significativo uma ausência de braços internos de dineína de 20% para classificar um caso como discinesia ciliar primária.

A discinesia ciliar primária é uma entidade clínica associada a patologia respiratória recorrente. Trata-se de um defeito hereditário do tipo autossômico recessivo da ultraestrutura ciliar que leva a uma alteração da motilidade ciliar. Sua frequência de apresentação é de 1/15000 a 1/20000 nascido vivos. O gene que codifica os braços da dineína foi identificado no cromossomo 5 no locus p14-p15.

Não existe um consenso no critério diagnóstico da discinesia ciliar primária.

O quadro clínico caracteriza-se por:

- congestão nasal persistente desde o nascimento, que pode não ser tão evidente
- é freqüente o antecedente de desconforto respiratório no período neonatal cuja causa não foi esclarecida.
- presença de tosse persistente e úmida.
- antecedente de pneumonias prévias, sendo em alguns casos recorrentes.
- presença de bronquiectasia
- rinossinusites freqüentes.
- a otite média com efusão é um quadro que se encontra freqüentemente entre os antecedentes da história clínica. É importante mencionar que a literatura relata que estas crianças, ao serem submetidas a tratamentos cirúrgicos, apresentam freqüentemente otorreias persistentes através dos tubos de ventilação.
- em 50% dos pacientes com *situs inversus* encontram-se alterações próprias de discinesia ciliar primária. A entidade clínica conhecida como Síndrome de Kartagener caracteriza-se por discinesia ciliar primária, bronquiectasia e *situs inversus*.
- risco aumentado de gravidez ectópica nas mulheres e de infertilidade nos homens.
- em algumas ocasiões: atresia esofágica ou biliar, refluxo gastresofágico, alterações cardíacas e hidrocefalia.

Como fazer o diagnóstico de discinesia ciliar primária?

Primeiramente, o quadro clínico fará suspeitar desta patologia. Outras causas de infecções respiratórias recorrentes devem ser descartadas, antes de realizar estudos

mais sofisticados, que geralmente apresentam um custo mais elevado.

- Uns dos exames mais freqüentemente utilizados como screening diante da suspeita diagnóstica é o Teste da sacarina, no qual se avalia que o tempo para o paciente sentir o sabor da sacarina, após a colocação da mesma na entrada das fossas nasais. Este tempo é habitualmente inferior a 30 minutos. Trata-se de um exame pouco preciso e depende de uma série de variáveis, não sendo considerado o exame ideal, principalmente em crianças.
- Medição da freqüência de batimento ciliar como descrito anteriormente: a freqüência de batimento ciliar encontra-se diminuída; porém é um exame pouco disponível.
- Biópsia da mucosa respiratória para o estudo da ultraestrutura com microscopia eletrônica: Não existe consenso em relação à melhor técnica para colher a amostra, biópsia ou raspado da mucosa, e qual é o melhor local para a coleta da biópsia, se a mucosa nasal ou brônquica. Este último pode ser complementado com a técnica com cultivos celulares. Em nosso centro considera-se discinesia ciliar primária se 20% dos cílios estudados têm ausência dos braços internos de dineína. Em outros centros a porcentagem considerada como diagnóstica é de 10% dos cílios com esta anomalia.
- Outro fato que sugere o diagnóstico de discinesia ciliar primária é a presença de valores baixos de óxido nítrico na mucosa nasal desses pacientes. Apesar de não se tratar de achado exclusivo desta patologia, cabe destacar que a presença de níveis muito elevados de óxido nítrico torna improvável o diagnóstico de discinesia ciliar primária.

Nossa experiência na Universidade Católica do Chile, inclui um grupo de 39 pacientes com uma média de 7.3 anos (1 – 24 anos), nos quais temos realizado o diagnóstico de discinesia ciliar primária através do estudo da ultraestrutura com microscopia eletrônica entre os anos 1990 e 2003.

Nestes 39 pacientes o diagnóstico foi realizado mediante biópsia de mucosa nasal em 85% dos casos e mucosa brônquica em 15% dos casos.

63% dos pacientes eram ao sexo masculino e 37% do sexo feminino.

Incluiu-se um grupo controle formado por 12 crianças com suspeita de discinesia ciliar primária pelo quadro clínico, diagnóstico descartado mediante estudo da ultraestrutura ciliar.

Em relação ao antecedente de sinusite, estava presente em 77% dos pacientes com discinesia ciliar primária e em 33% dos pacientes do grupo controle.

Antecedente de patologia ótica estava presente em 61% dos pacientes com discinesia ciliar primária e em 16 % dos pacientes controle.

Os casos submetidos a estudo da ultraestrutura ciliar correspondem aos pacientes submetidos à exaustiva investigação da causa destas afecções recorrentes e cabe mencionar que em vários casos coexistiu a discinesia ciliar primária com uma alteração imunológica da linha humoral, como déficit de subclasses de IgG.

A análise da ultraestrutura ciliar demonstrou ausência do braço interno de dineína em 100% dos pacientes incluídos no estudo, ou seja, todos eles tiveram 20% ou mais dos cílios com esta alteração. Entre nossos pacientes encontramos 2 (entre 39) com ausência do braço interno de dineína em 20% dos cílios estudados e 2 pacientes com esta alteração em 40% dos estudados. Dos 39 pacientes estudados, 35 tiveram 50% ou mais dos cílios com ausência dos braços internos de dineína (10 casos com 50%, 7 com 60%, 5 com 70%, 7 com 80%, 3 com 90% e 2 pacientes com 100% dos cílios afetados).

Em relação à ausência de braços externos de dineína, encontramos 38% deles com ausência dos braços externos em mais de 50% dos cílios analisados; 24% tinham ausência parcial e 35% apresentavam os braços externos; em 3% não foi possível avaliar.

Conclui-se que esta é uma patologia pouco freqüente, porém frente a um quadro clínico suspeito deve ser investigada de maneira adequada, como descrito acima.

### Referencias bibliográficas

- 1-BUSH A,CALLAGHAN C. *Primary ciliary dyskinesia*. Arch Dis Child, 87 (5): 363- 69. 2002
- 2-BUCHADAHL RM, REISER J ET AL. *Ciliary abnormalities in respiratory disease*. Arch Dis Child, 63(3):238- 43. 1988
- 3-FRIEDMAN N, PACHIGOLLA R et al. *Optimal Technique to diagnose Primary Ciliary Dysquinesia*.Laryngoscope 110(9).1548-1551. 2000.
- 4-COWAN M,, GLLADWINN M, ET AL. *Disorders of ciliary motility*. Am J Med Sciences 321(1):3-10,2001.
- 5-JORISEN M, WILLEMS T, ET AL. *Nasal ciliary beat frequency is age independent*. Laryngoscope 108(7).1042-1947. 1998.
- 6-BUSCH A, COLE P, et al. *Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care*. Eur Respir J; 12: 982-998. 1998