

**Revista UNILUS**  
**Ensino e Pesquisa**

v. 7, n. 12, jan./jun. 2010

ISSN 1807-8850

**ANA L PASCHUALINOTO**

**MARIZIA AMARAL-TOMA**

marizamara@yahoo.com

*Centro Universitário Lusíada*  
*(UNILUS)*

*Rua Armando Salles de*  
*Oliveira, 150 – 11050-071 –*  
*Santos/SP – Brasil*

*(13) 3235-1311*

---

## **DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA, UM CASO ATÍPICO**

---

### **RESUMO**

Discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença rara classicamente transmitida como autossômica recessiva e caracterizada por infecções devido a estrutura e função ciliar anormal. Nós investigamos uma família não consanguínea onde três homens apresentaram sintomas de DCP e um deles teve o caso confirmado. A história da família sugere herança recessiva ligada ao cromossomo X e o provável gene envolvido é gene OFD1. A investigação desse gene será importante, pois poderá confirmar uma outra mutação envolvida na doença genética Discinesia Ciliar Primária.

Palavras-chave: Discinesia ciliar primária. Herança ligada ao X. Gene OFD1. Gene RPGR.

---

### **ABSTRACT**

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare disease classically transmitted as an autosomal recessive and characterized by infections due to abnormal ciliary structure and function. We investigated a consanguineous family where three men did not show symptoms of PDD and had one confirmed case. Family history suggests recessive inheritance X-linked gene involved and the likely gene is OFD1. The investigation of this gene is important because it may confirm another mutation involved in genetic disease primary ciliary dyskinesia.

Keywords: Primary ciliary dyskinesia. X-linked inheritance Gene OFD1. RPGR gene.

## 1 INTRODUÇÃO

Discinesia ciliar Primária (DCP), (MIM 242650), tem sido caracterizada geneticamente como uma herança autossômica recessiva com grande heterogeneidade genética [1] que geralmente requer atenção médica por causa das infecções constantes no trato respiratório (sinusites, bronquites, e bronquiectasias) ou, em homens adultos, por causa da infertilidade. Em 50% dos pacientes com DCP há dextrocardia, com ou sem situs inversos totais; neste caso a desordem é chamada Síndrome de Kartagener (MIM 244400). A prevalência de DCP tem sido estimada 1 em 20.000-60.000. Apesar da herança na maioria dos casos ser autossômica recessiva, outros heredogramas mostram padrão de herança ligada ao cromossomo X, autossômica dominante ou autossômica dominante com penetrância incompleta [2, 3 e 4]. Este trabalho avaliou o estudo de caso de uma família com um indivíduo diagnosticado com DCP, para avaliar o padrão de herança e o possível gene envolvido.

## 2 RELATO DE CASO

O probando (Fig. 1, indivíduo III 1) está com 26 anos de idade, e em 1991 foi diagnosticado com Discinesia Ciliar Primária. Seus problemas médicos começaram cedo na sua vida. Nasceu com lábio leporino e fenda palatina unilateral. Desde criança apresentou problemas visuais e crises repetitivas de sinusites intensas que se mantêm até hoje. Com dois anos de vida apresentou uma pneumonia de difícil recuperação, que foi diagnosticada erroneamente como tuberculose por um pediatra. Após uma broncoscopia, foi diagnosticado bronquiectasias, logo após foi realizado o teste do suor, cujo resultado foi negativo e a hipótese de fibrose cística foi descartada. As radiografias de tórax e abdome não indicaram a presença de situs inversos. Neste intervalo de tempo foram realizadas duas lobectomias para ressecção dos lobos pulmonares afetados pela doença. Em 1991, aos 10 anos, foi feita uma biópsia da mucosa nasal na Universidade de Campinas, na qual detectou-se fortes indícios de Discinesia Ciliar Primária, pois a análise da microscopia eletrônica mostrou os aparelhos basais dos cílios, com orientação anômala, com 2 pés ou portadores de raízes excessivamente desenvolvidas (Figuras 2 e 3). Esse resultado foi confirmado após o espermiograma que apresentou 100% dos espermatozoides imóveis.

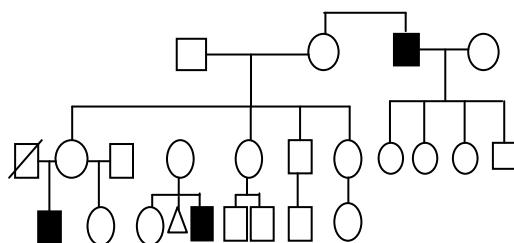


Figura 1 - Heredograma familiar. Indivíduos afetados estão representados em preto.

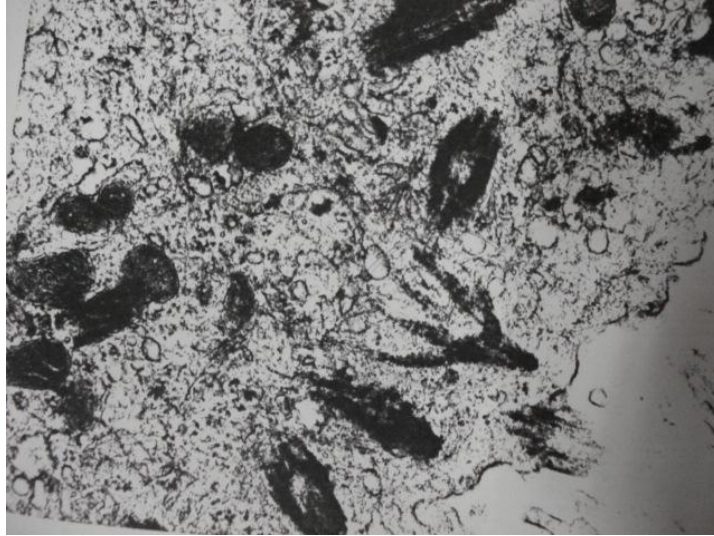


Figura 2 - A microscopia eletrônica mostra aparelho basal com 5 raízes, raízes múltiplas.

A história familiar indicou um tio-avô, que faleceu aos 34 anos com bronquiectasias que causaram a perda de um pulmão e grande parte do outro (Figura 1, indivíduo I.3). Na mesma família a mãe do indivíduo III.3 sofreu um aborto de um menino aos 8 meses de gestação (III.4), e um primo materno (III.5), 23 anos, apresenta pneumonia de repetição, há 3 anos foi detectada em uma radiografia bronquiectasias.



Figura 3 - Microscopia eletrônica aponta no interior de uma célula ciliada alguns aparelhos basais portadores de raízes excessivamente desenvolvidas.

### 3 DISCUSSÃO

Discinesia ciliar primária é considerada como uma herança autossômica recessiva [5]. Entretanto existe um pequeno número de relatos de famílias que tem padrões de herança que não são compatíveis com herança autossômica recessiva [6]. O heredograma desta família sugere um padrão de herança ligado ao X recessivo com expressão variável (Fig. 1)

Isso é possível verificar, pois a incidência da característica está presente apenas nos homens e o gene parece ser transmitido por mulheres portadoras, pois elas não apresentam o fenótipo. Essa herança apresenta uma expressão variável, pois verificou-se na análise do espermograma que o indivíduo III.1 é infértil e o indivíduo I.3 teve filhos; outra característica que mostra expressão variável, é que o indivíduo III.5 não manifestou a doença na infância, diferente dos indivíduos I.3 e III.1.

Na investigação dos genes, descarta-se a possibilidade do envolvimento dos genes mais comumente afetados que são o DNAH1 e DNAH5, já que os mesmos são autossômicos. Dentre os genes candidatos a DCP da família em questão, dois genes foram investigados. Existem dois genes relacionados à DCP e ao cromossomo X que são os genes OFD1 (síndrome oral-facial-digital tipo 1) e o gene RPGR (Retinite pigmentosa Gtpase reguladora) [6].

Um dos genes presente no cromossomo X que está associado à DCP é o gene RPGR. A retinite pigmentar é uma rara desordem genética heterogênea que afeta os fotorreceptores no epitélio da retina e leva a perda da visão. RPGR facilita o transporte de proteínas ao longo dos cílios conectores dos fotorreceptores cones e bastonetes e é expresso nas células epiteliais dos brônquios e seios nasais [7]. No estudo de Morilas et al [8], dois irmãos com Retinite pigmentar e sintomas de DCP, tais como doença otosinopulmonar tinham a função e estrutura ciliar anormal. Ambos os pacientes tinham alguns cílios com estruturas parecendo normal e outros cílios sem braços internos ou externos.

Como o indivíduo III.1 tem problemas de visão desde a infância havia uma hipótese que esse gene poderia estar envolvido. Para confirmar essa hipótese o oftalmologista que cuida do caso há 20 anos realizou uma revisão de caso descartando a hipótese de retinite pigmentar.

Uma segunda hipótese foi investigar a função do gene OFD1, que está presente no cromossomo X e está envolvido na DCP. Mutações neste gene são responsáveis pela síndrome oral-facial-digital tipo 1, que é uma herança dominante ligada ao X. Essa síndrome é caracterizada por desordem no desenvolvimento, anormalidades digitais e retardo mental, essa síndrome geralmente é letal em machos [9]. Apesar das características apresentadas acima descartarem a possibilidade da presença dessa síndrome, mesmo o indivíduo apresentando lesões lábio-palatinas e que a proteína codificada pelo gene OFD1 está localizada no centrôssomo e corpo basal dos cílios primários.

Observou-se que na análise de microscopia eletrônica do indivíduo III.1 os braços internos e externos de dineína apresentam-se normais. Entretanto ao observar os aparelhos basais dos cílios, existem várias deficiências.

Analisando as possíveis mutações relacionadas à DCP verifica-se que a única mutação que observa-se deficiência no aparelho basal é a mutação do gene OFD1, que é causador da síndrome oral-facial-digital tipo 1, essa síndrome faz parte de um grupo de desordens do desenvolvimento que causam malformação da face, cavidade oral e digitais, rim policístico e as vezes malformação do cérebro [10]. A proteína OFD1 contém uma região N-terminal, que tem sido postulada como função na dinâmica do microtúbulo [11]. Existem evidências que OFD1 está co-localizado com a  $\gamma$ -tubulina nas células embriológicas humana. Romio et al. [12] mostrou que

OFD1 localiza-se no corpo basal, um centróssomo modificado na base do cílio primário o que corrobora os dados encontrados no indivíduo III.1.

Como o indivíduo III.1 tem DCP, com problemas no corpo basal dos cílios (FOTO 2 e 3) e fenda lábio palatina sem alterações renais e digitais, sugere-se uma nova mutação no gene OFD1, causando um fenótipo diferente daquele causado pela síndrome oral-facial-digital tipo 1 e provavelmente o tipo de transmissão é do tipo recessiva ligada ao X, já que as mulheres da família tem fertilidade normal.

#### 4 CONCLUSÕES

De acordo com os dados acima conclui-se que a família em questão provavelmente tem um padrão de herança ligada ao X recessiva, com expressão variável. Apesar das evidências apontarem para o gene OFD1, sugere-se uma nova mutação, em uma região distinta do gene, pois o fenótipo é diferente do apresentado pela síndrome oral-facial-digital tipo 1. A investigação desse gene será de suma importância, pois poderá confirmar uma outra mutação envolvida na doença genética Discinesia Ciliar Primária e para acompanhamento genético da família em questão.

#### REFERENCIAS

- [1]. BARTOLINI, L. et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. PNAS, vol. 99, n. 16, p. 10282-10286, 2002.
- [2]. NARAYAN, D. et al. Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener' s syndrome) J. Med. Genet, vol. 31, p. 493-496, 1994.
- [3]. KRAWCZYNSKI, M.R. e WITT, M. PCD and RP: X-linked inheritance of both disorders? Pediatr Pulmonol. Vol. 38, p. 88-89, 2004.
- [4]. KRAWCZYNSKI, M.R. et al. Apparent X-linked primary ciliary dyskinesia associated with retinitis pigmentosa and a hearing loss. J. Appl Genet. Vol.45, p.107-110, 2004.
- [5]. ROTT, H. Genetics of Kartagener's syndrome. Eur. J. Resp. Dis, vol.64, suppl. 127, p. 1-4, 1983.
- [7]. HONG, D. H. et.al. A retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR)-deficient mouse model for X-linked retinitis pigmentosa (RP3). Proc Natl Acad Sci, n.97, USA 2000.
- [8]. Morillas, H. N.; Zariwala, M.; Knowles. M. R. Genetic Causes of Bronchiectasis: Primary Ciliary Dyskinesia. Thematic Review Series. n.74, p.252-263, 2007.
- [9]. BUDNY, B. et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. Hum Genetics, vol.120, n.2, p.171-178, September 2006.
- [10]. Toriello, H.V: Oral-facial-digital syndromes. Clin Dymorphol vol.2: p. 95–105, 1993
- [11]. Emes, R.D; Ponting, C.P; A new sequence motif linking lissencephaly, Treacher Collins and oral-facial-digital type 1 syndromes, microtubule dynamics and cell migration. Hum Mol Genet. n.10, p.2813–2820, 2001.
- [12]. ROMIO, L. et al. OFD1 is a centrosomal;basal body protein expressed during mesenchymal-epithelial transition in human nephrogenesis. J. AM. Soc. Nephrol. Vol. 15, p. 2556-2568, 2004.

