

Register



2021

**NASJONALT MEDISINSK KVALITETS-
OG FORSKNINGSREGISTER FOR
PRIMÆR CILIÆR DYSKINESI**

ÅRSRAPPORT

INNHALDSFORTEGNELSE

FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER	2
LISTE OVER TABELLER OG FIGURER	3
FORORD	4
FAGRÅD FOR NORSK PCD-REGISTER	5
OPPSUMMERT STATISTIKK	6
DEMOGRAFI	7
PCD DIAGNOSTIKK	10
LUNGEFUNKSJON	12
MIKROBIOLOGI	13
KOMPLIKASJONER	14
PROSJEKTER	14
OPPSUMMERING	15
TAKK TIL	15
REFERANSER	16

FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER

ABPA	Allergisk bronkopulmonal aspergillose
AF	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Barn	< 18 år
BEAT-PCD	Europeisk PCD-nettverk og database
Cystisk fibrose	CF
FEV1	Forsert ekspiratorisk volum på ett sekund
Heterotaxi	Feil plassering av organer, manglende organer, hjertefeil
Heterozygot	De to mutasjonene i PCD-genet er ulike
Homozygot	Begge mutasjonene i PCD-genet er like
HTS	High-throughput sekvensering
IDA	Indre dyneinarm, en komponent av ciliærmotoren
NSCF	Norsk senter for cystisk fibrose
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCD	Primær ciliær dyskinesi
Situs inversus	Speilvendte organer
TEM	Transmisjonelektronmikroskopi
Voksen	> 18 år
VUS	Genetisk variant eller mutasjon av ukjent signifikans som ikke kan brukes til å bekrefte en PCD-diagnose
YDA	Ytre dyneinarm, en komponent av ciliære motoren

LISTE OVER TABELLER OG FIGURER

Tabell 1: Oppsummert statistikk

Tabell 2: Forekomst av PCD etter fylke

Tabell 3: PCD genetikk i Norge (5 vanligste gener og antall VUS)

Tabell 4: Lungefunksjon hos PCD barn i Norge sammenliknet med andre land

Figur 1: Aldersfordeling, 5 kategorier

Figur 2: Aldersfordeling, barn og voksne

Figur 3: Kjønnfordeling

Figur 4: Antall PCD-pasienter etter fylke

Figur 5: Oversikt over PCD gener i Norge

Figur 6: Transmisjonselektronmikroskopibilder av defekter som finnes ved PCD

Figur 7: Lungefunksjonsbane ($zFEV_1$) hos barn

Figur 8: *Pseudomonas aeruginosa* infeksjon hos barn

FORORD

Dette er første årsrapport om Norsk PCD-register. Den presenterer oppsummerte tverrsnittsdata ved utgangen av 2021.

Norsk PCD-register har per desember 2022 totalt 100 registrerte pasienter med en estimert dekningsgrad på 83% av diagnostiserte pasienter. Norge er et av bare 6 europeiske land som har eget nasjonalt register. Foreløpig inneholder Norsk PCD-register bare demografisk informasjon om pasienter, mens kliniske data sendes til iPCD database i Sveits og Internasjonalt PCD-register i Tyskland. Dette gjøres for å kunne være med i samarbeidsprosjekter om kliniske utfall av norske pasienter. Data fra mange andre land inkludert USA sendes også til disse internasjonale databasene som ble opprettet for mindre enn 10 år siden, noe som betyr at de er fremdeles i en oppbyggingsfase. Likevel kan vi gjennom disse databasene og registrene sammenligne mange aspekter av PCD-omsorgen i Norge med andre land for å se hvordan vi ligger an i forhold til dem. Vi kan sammenligne for eksempel, vekt, høyde og lungefunksjon hos personer med samme alder og kjønn som norske pasienter og vi kan sammenligne lungefunksjon hos personer med samme genfeil etter alder ved diagnose, noe som varierer mye fra land til land. Fullstendig datainntasting er ikke enda komplett og rapporten inneholder derfor hovedsakelig data om demografi og diagnostikk.

Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF)-PCD har i 2022 blitt akseptert som medlem av ERN-lunge (European Reference Network) og ERN-CTN (Clinical Trials Network), noe som betyr at Norsk PCD-register kan brukes aktivt for å finne pasienter som kan delta i kliniske forsøk og for å synliggjøre behovet for ny og god behandling til nytte for pasienter og behandlere. NSCF-PCD deltar i to europeiske prosjekter gjennom iPCD databasen, EPIC og FOLLOW-PCD, som handler om ØNH komplikasjoner og kliniske funn hos barn og voksne med PCD.

NSCF og Norsk PCD-register vil takke alle som har gitt sitt samtykke til å delta i registeret.

Med hilsen

Suzanne Crowley, Leder for Norsk PCD-register

FAGRÅD FOR NORSK PCD-REGISTER

Knut Øymar	Leder av fagrådet Professor i pediatri, Stavanger universitetssykehus og representant for Helse Vest
Iren Matthews	Barnelege og avdelingsleder, Oslo universitetssykehus, representant for OUS
Audun Os	Lungelege, Oslo universitetssykehus, representant for NSCF og lungemedisinsk avdeling Oslo universitetssykehus
Synne Kennelly	Barnelege, Oslo universitetssykehus, representant for NSCF
Gea Restad	Representant for Norsk forening for cystisk fibrose
Kari Risnes	Professor i pediatri, St. Olavs sykehus, representant for Helse Midt-Norge
Maria Vollsæter	Barnelege, Haukeland sykehus, representant for Helse Vest

OPPSUMMERT STATISTIKK

Tabell 1

	2021	%
Inkludert med sikker diagnose	75	87
Inkludert med klinisk diagnose	11	13
Antall med genetisk bekreftet diagnose	51	59
Antall med VUS	18	21
Antall med TEM diagnose (VUS eller neg genetikk)	21	24
Antall med situs inversus	30	35
Antall med heterotaxy	1	1
Antall barn med kronisk PA infeksjon	4	8
Antall barn med ABPA	1	2
Median alder (år)	15.5	
Barn	52	60
Kvinner	37	43
Antall barn < 1 år	0	0

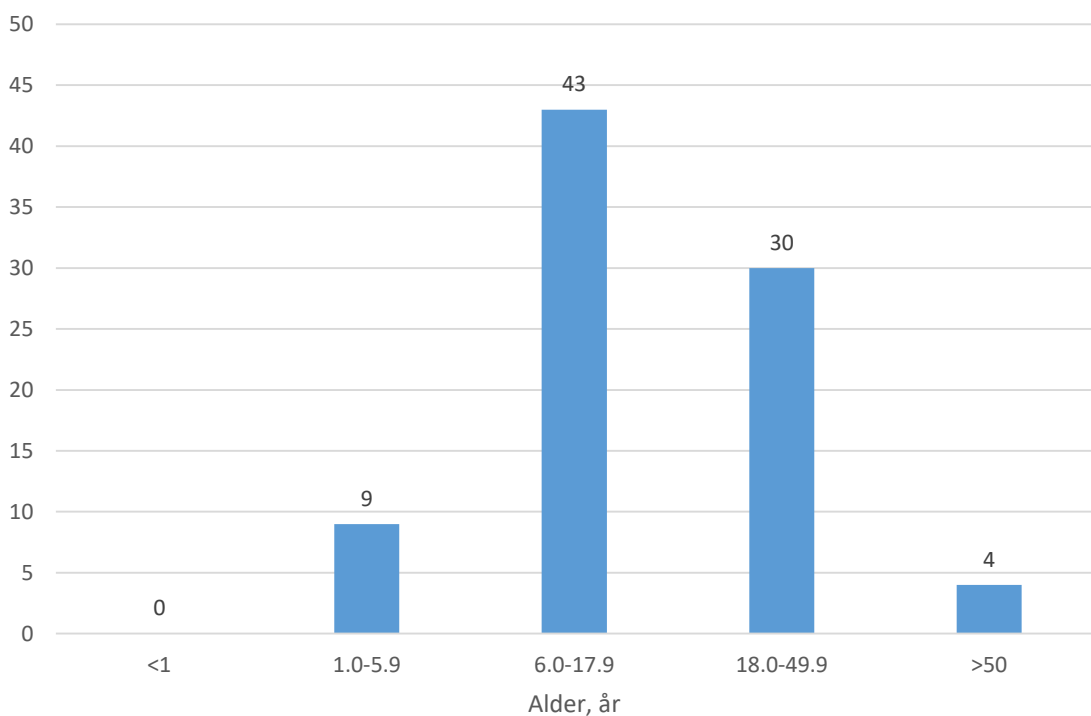
DEMOGRAFI

86 pasienter var registret i Norsk PCD-register ved utgangen av 2021. Antall diagnostiserte pasienter på dette tidspunkt var 121. 35 (26 voksne, 9 barn) hadde ikke gitt samtykke til deltagelse i registeret, enten fordi de hadde takket nei (1 barn) eller ikke ble fulgt opp ved OUS (3 voksne), hadde flyttet fra Norge (n=3), hadde blitt «lost to follow-up» (n=1) eller ikke hadde blitt spurt (n=27).

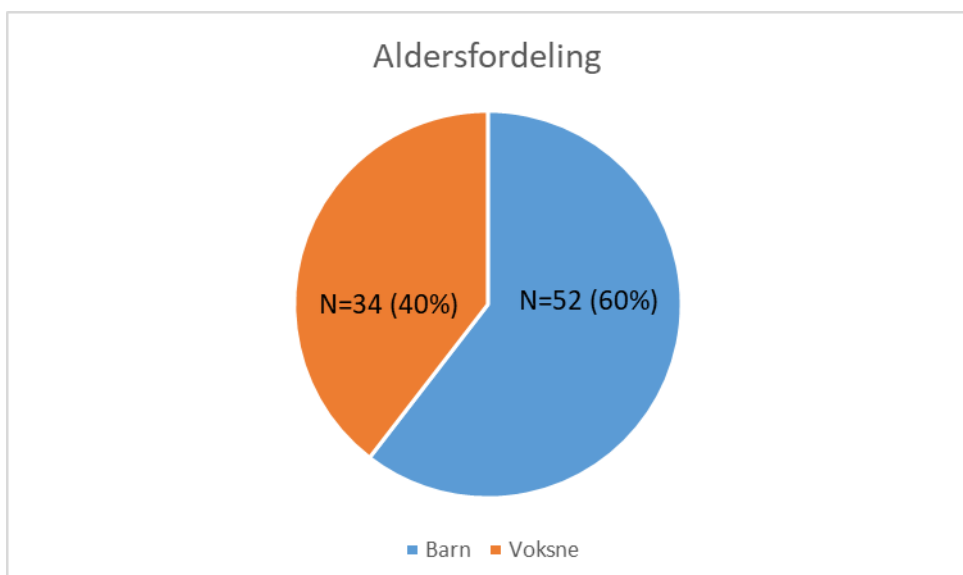
Av de 86 var 40% 18 år eller eldre, noe som tyder på underdiagnostisering hos denne aldersgruppen (Fig 1, 2). Under 6 år var det bare 9 barn med PCD, som er få når man ville forvente at omkring 8 barn hvert år blir født med PCD (1) og de fleste vil ha symptomer fra fødsel. Forventet levealder er ukjent, men tidlig dødsfall er ikke forventet hos de fleste pasienter, i motsetning til ved CF.

Figur 1

Aldersfordeling, N=86



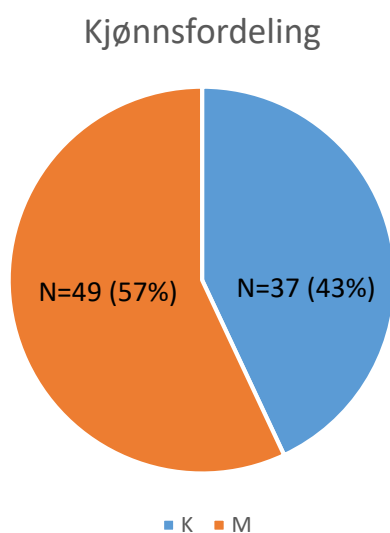
Figur 2



Kjønnfordeling viser at prosent antall diagnostisert kvinner er lavere enn forventet. Forekomsten av PCD er den samme hos menn og kvinner, noe som tyder på at PCD er underdiagnostisert hos kvinner (Fig 3).

Forventet prosent antall med situs inversus er rundt 50%, og heterotaxi rundt 6-12%. Hos norske PCD-pasienter er disse tallene henholdsvis 35% og 1%, en annen indikator på underdiagnostisering.

Figur 3



Prevalens av PCD ved slutten av 2021

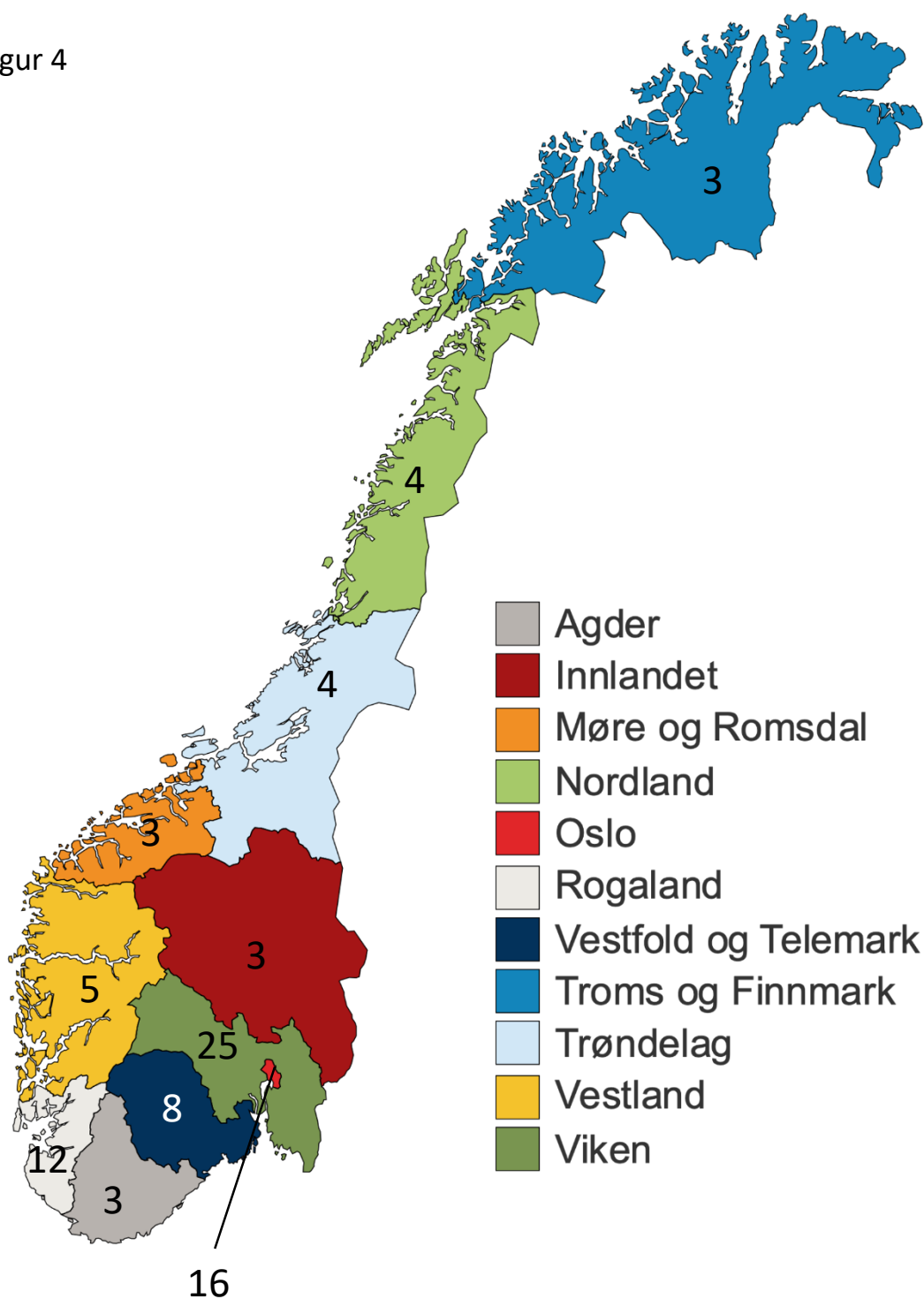
Forventet prevalens av PCD er rundt 1:7,500. Tabellen på side 9 viser prevalensen i Norges fylker estimert fra antall kjente diagnostiserte pasienter. Disse tallene tyder på at PCD er underdiagnostisert i hele Norge og at det finnes en 3,5 gangers variasjon mellom fylkene med høyeste og laveste forekomst. Forekomsten for hele Norge er ca 1:64.000.

Forekomst av PCD ved slutten av 2021 etter fylke

Tabell 2

Fylke	Prevalens
Agder	1:103 711
Innlandet	1:74 251
Møre&Romsdal	1:88 616
Nordland	1:48 038
Oslo	1:41 166
Rogaland	1:37 369
Vestfold&Telemark	1:47 204
Troms&Finnmark	1:80 579
Trøndelag	1:79 022
Vestland	1:128 258
Viken	1:48 817

Figur 4

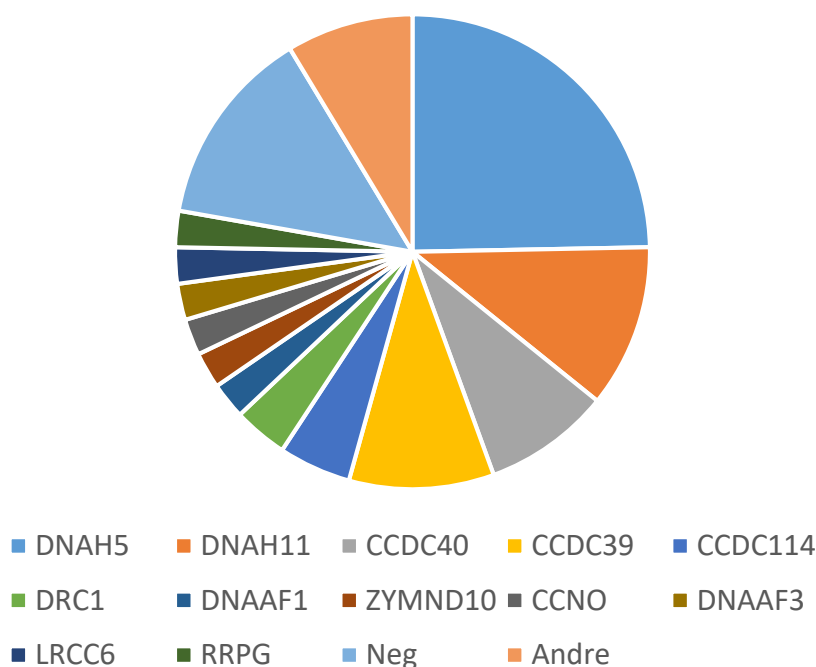


PCD-DIAGNOSTIKK

Genetikk

Det finnes minst 57 gener hvor mutasjoner kan forårsake PCD. For å bekrefte en PCD-diagnose, bruker OUS HTS av et panel som inneholder 34 gener hvor mutasjoner er kjent for å forårsake PCD. Dersom det avdekkes mutasjoner som er klassifisert som klasse 4 eller 5, det vil si sannsynlige eller sikre sykdomsgivende mutasjoner, kan diagnosen bekreftes. Klasse 3 mutasjoner kalles for VUS; disse mutasjonene har ukjent betydning og kan ikke alene brukes til å diagnostisere PCD. 59% av norske PCD-pasienter har klasse 4, 5 mutasjoner, hvorav 69% er homozygote, 25% er compound heterozygote, 3 har X-bundet og 21% har VUS.

Figur 5: De vanligste PCD-gener i Norge



Tabell 3: Forekomsten av de 5 vanligste genene som forårsake PCD i Norge

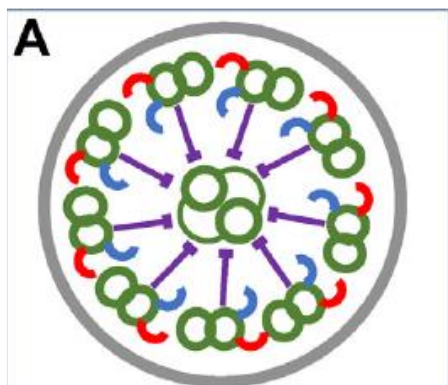
Gen	Prosent antall
<i>DNAH5</i>	23
<i>DNAH11</i>	10
<i>CCDC39</i>	9
<i>CCDC40</i>	8
<i>CCDC114</i>	5
VUS	21
Negativ	13

PCD-DIAGNOSTIKK

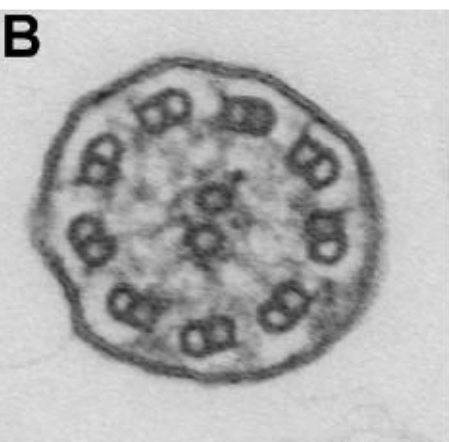
Transmisjonselektronmikroskopi

Hos 21 pasienter hvor gentesting var negativ, kunne PCD-diagnosen bekreftes ved bruk av TEM. TEM kan avdekke ultrastrukturelle forandringer i ciliene som vil hindre cilienes slagmønster og slagfrekvens. Dyneinarmen er viktige for cilienes evne til å slå.

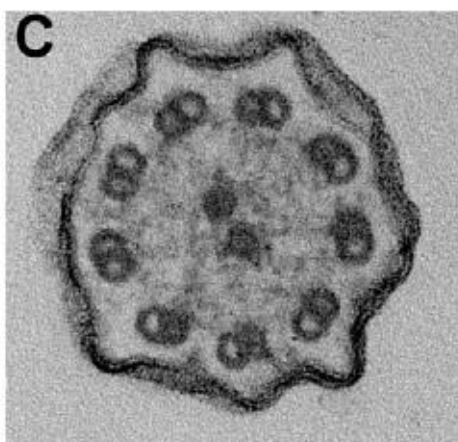
Figur 6: Tegning av cilietsvernsnitt som viser den normale internstrukturen



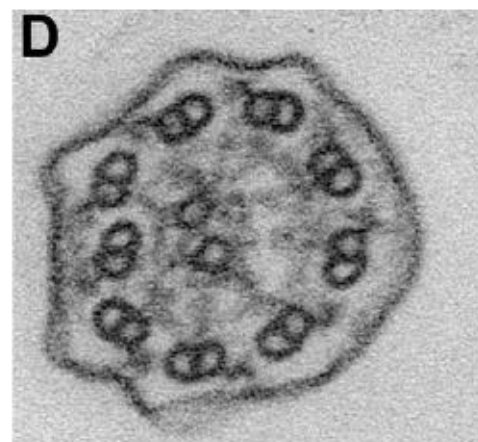
Ytre dyneinarmen (YDA) i rødt
Indre dyneinarmen (IDA) i blått
Radiale eiker i lilla
Sentral par i midten i grønt



B viser manglende YDA



C viser manglende YDA og IDA



D viser uorganisering og manglende IDA

Mønster på defekter som finnes ved TEM er avhengig av hvilket gen som er mutert. TEM ser normalt ut ved mutasjoner i *DNAH11*, men viser manglende YDA ved mutasjoner i *DNAH5*, *CCDC114* (B) eller YDA og IDA ved mutasjoner i *DNAAF1*, *LRRC6* (C) eller manglende IDA og uorganisering ved mutasjoner i *CCDC39* og *CCDC40* (D). TEM er særlig nyttig når det ikke finnes klasse 4 eller 5 genmutasjoner og kan i tillegg gi indikasjon om sannsynligheten for at VUS er årsaken til PCD. Hos norske PCD-pasienter, fikk 21 (24%) en bekreftet diagnose basert på kliniske funn og TEM, på linje med European Respiratory Society's diagnostiske retningslinjer.¹

LUNGEFUNKSJON

Lungefunksjonsmålinger over tid på norske PCD-barn viser noe forverring hos 46%, stabile verdier hos 38% og bedring hos 15%. Lungefunksjon hos norske barn ligger på gjennomsnitt av alle land og vises under.²

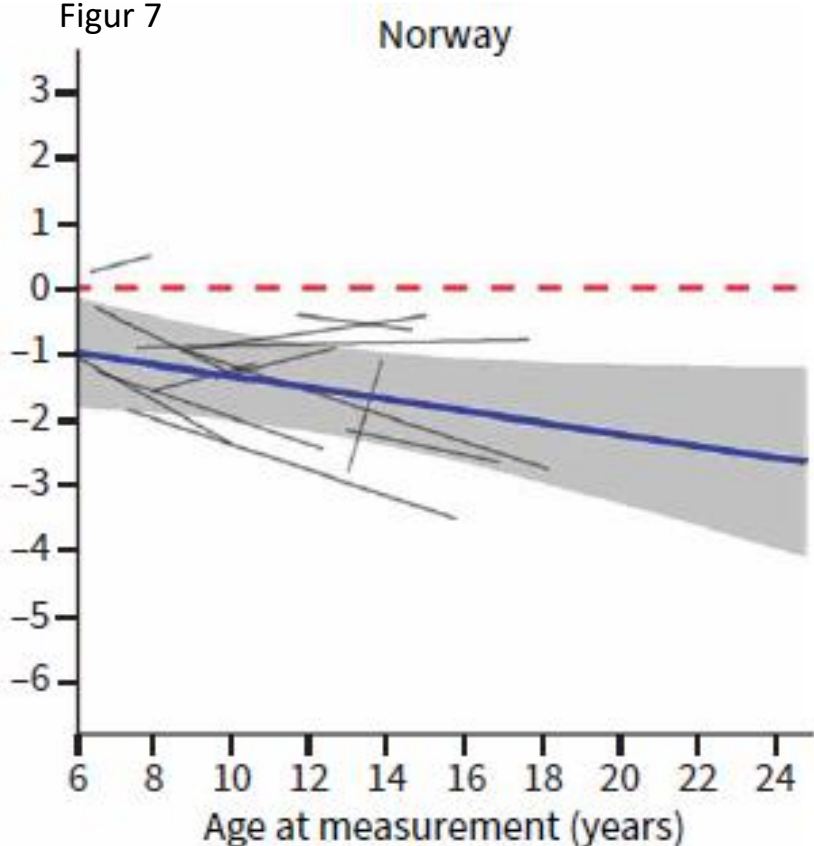
Tabell 4:

TABLE 2 Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia (PCD) from the international PCD cohort by forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) trajectories (lung function improving, stable or decreasing over time) (n=486)

	Lung function trajectories [#]		
	Improving	Stable	Decreasing
Total	99 (21)	196 (40)	191 (39)
Country			
Australia	3 (19)	5 (31)	8 (50)
Belgium	2 (14)	6 (43)	6 (43)
Cyprus	3 (20)	9 (60)	3 (20)
Czech Republic	6 (22)	13 (48)	8 (30)
Denmark	7 (12)	26 (44)	26 (44)
France	5 (13)	9 (24)	24 (63)
Germany	14 (23)	21 (35)	25 (42)
Greece	2 (66)	0 (0)	1 (33)
Israel	6 (15)	18 (44)	17 (41)
Italy	6 (19)	14 (44)	12 (37)
The Netherlands	5 (13)	16 (42)	17 (45)
Norway	2 (15)	5 (38)	6 (46)
Poland	6 (29)	9 (42)	6 (29)
Switzerland	3 (13)	11 (48)	9 (39)
Turkey	21 (43)	16 (33)	12 (24)
UK	10 (27)	16 (43)	11 (30)

Lungefunksjonsbane (FEV1) vises som z-skår under.² Hakket røddlinje viser gjennomsnittsbane hos normale barn. Det var 13 barn som var > 6 år gamle med i studien; data til og med februar 2019 ble brukt.

Figur 7



INFEKSJON med *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (PA)

Antall barn med vekst av PA minst en gang i ekspektoratprøve = 17 av 52, 32,7%.

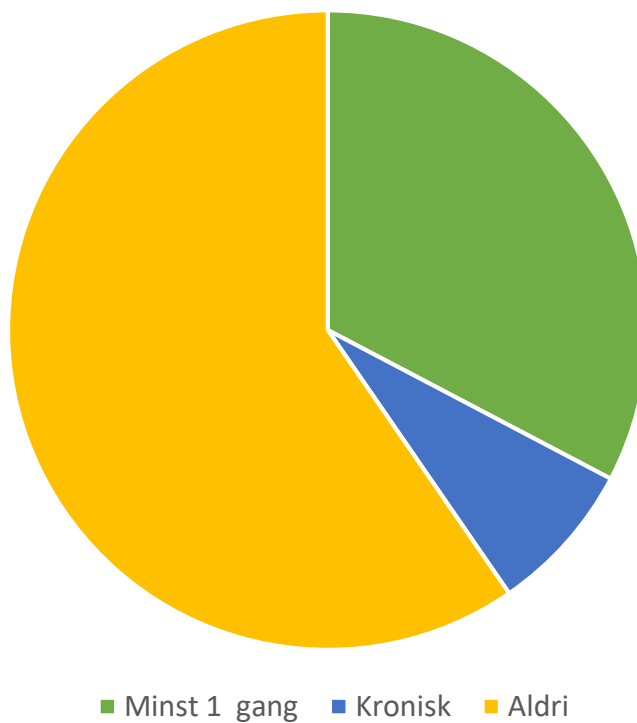
Antall barn med kronisk PA infeksjon = 4 av 52, 7,7%.

Antall barn som aldri har hatt vekst av PA = 31, 59,6%.

Det finnes få publikasjoner om prevalensen av PA infeksjon hos PCD-pasienter, og prevalensen av kronisk PA infeksjon hos norske barn er ikke høyere enn barn fra andre land.³

Figur 8

PA infeksjon hos barn



KOMPLIKASJONER

Allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA)

ABPA er en sjelden og alvorlig luftveis- og lungesykdom forårsaket av en kompleks immun hypersensitivitetsreaksjon mot soppen *Aspergillus fumigatus* (AF). Hos personer med PCD er det bare ett tilfelle blant voksne og to tilfeller blant barn som er rapportert i verdenslitteraturen. AF er allestedsnærværende, men finnes særlig i råtnende vegetasjon slik som kompost eller råtnende blader, eller i støv. Kjente risikofaktorer for ABPA inkluderer astma og bronkiektasier inkludert cystisk fibrose (CF). Ytterligere risikofaktorer blant CF-pasienter inkluderer tidligere infeksjon med PA og atopi. Obligatoriske diagnostiske kriterier hos CF-pasienter inkluderer umiddelbar kutan reaktivitet til AF eller forhøyet spesifikk IgE mot AF pluss total IgE > 1000 IU/ml. Det finnes ikke enda tilsvarende retningslinjer for PCD-pasienter. Blant PCD-pasienter i Norge, er det registrert ett tilfelle ABPA diagnostisert i 2020, og med stadige tilbakefall.

PROSJEKTER

Siden 2014, har data om norske PCD-pasienter blitt sendt til iPCD kohort database i Sveits, initialt som BESTCILIA prosjekt og senere som BEAT-PCD prosjekt som har fokus på øvre luftveissymptomer og komplikasjoner (EPIC-prosjekt) og nedre luftveissymptomer, lungefunksjon og mikrobiologi (FOLLOW-PCD).

Samarbeidsprosjektene har ført til flere publikasjoner og viser at norske PCD-pasienter har lungefunksjon og kroppsmasse indeks og diagnosealder som ligger på gjennomsnitt sammenlignet med andre europeiske land.

Sent i 2020 begynte dr. Synne Kennelly som stipendiat i 50% stilling på et PhD prosjekt med mål om å tidlig-diagnostisere PCD ved å bedre karakterisere luftveissymptomer hos barn med PCD og hos barn med kronisk våt hoste, som senere viser seg å skyldes PCD.

Publikasjoner som inneholder informasjon relatert til norsk PCD-register finnes på side 16.

OPPSUMMERING

Ved slutten av 2021, var det 86 PCD-pasienter som hadde samtykket til deltagelse i norsk PCD-registeret. Foreløpige data tyder på at PCD fremdeles er underdiagnostisert; dette sees fra antall barn under 1 år (0), andel kvinnelige pasienter (43%), andel pasienter med situs inversus (35%) og den betydelige variasjonen i PCD-prevalens etter fylke. Det mangler dybde data om kroppsmasseindeks, lungefunksjon, antall pasienter med bronkiektasier, mikrobiologi og sammenligning av data mellom de forskjellige genotyper som skal importeres ila 2023, og det er forventet mer fullstendige dataanalyse ved neste års rapport.

I tillegg til denne årsrapporten har vi laget et mer kortfattet og lettleselig informasjonsskriv. Dette sendes ut til alle pasienter som har samtykket til deltagelse i PCD-registeret, og du finner det også på våre nettsider:

<https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/avdeling-for-sjeldne-diagnoser/norsk-senter-for-cystisk-fibrose>

TAKK

Vi ønsker å rette en spesiell takk til hver og en med primær ciliær dyskinesi samt foresatte som har samtykket til å dele informasjon om sin eller sine barns helse med Norsk PCD-register.

REFERANSER

1. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601090. PMID: 27836958.
2. Halbeisen FS, Pedersen ESL, Goutaki M, Spycher BD, Amirav I, Boon M, Cohen-Cymbberknoh M, Crowley S, Emiralioglu N, Haarman EG, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Latzin P, Loebinger MR, Lucas JS, Mazurek H, Morgan L, Marthin J, Pohunek P, Santamaria F, Schwerk N, Thouvenin G, Yiallourous P, Nielsen KG, Kuehni CE. Lung function from school age to adulthood in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2101918. PMID: 35301251.
3. Maglione M, Bush A, Nielsen KG, Hogg C, Montella S, Marthin JK, Di Giorgio A, Santamaria F. Multicenter analysis of body mass index, lung function, and sputum microbiology in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Dec;49(12):1243-50. doi: 10.1002/ppul.22984. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24420929.
4. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, Amirav I, Barbato A, Behan L, Boon M, Casaulta C, Clement A, Crowley S, Haarman E, Hogg C, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Leigh MW, Loebinger MR, Mazurek H, Morgan L, Nielsen KG, Omran H, Schwerk N, Scigliano S, Werner C, Yiallourous P, Zivkovic Z, Lucas JS, Kuehni CE; PCD Italian Consortium; Swiss PCD Group; French Reference Centre for Rare Lung Diseases; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601181. PMID: 28052956.
5. Goutaki M, Halbeisen FS, Spycher BD, Maurer E, Belle F, Amirav I, Behan L, Boon M, Carr S, Casaulta C, Clement A, Crowley S, Dell S, Ferkol T, Haarman EG, Karadag B, Knowles M, Koerner-Rettberg C, Leigh MW, Loebinger MR, Mazurek H, Morgan L, Nielsen KG, Phillipsen M, Sagel SD, Santamaria F, Schwerk N, Yiallourous P, Lucas JS, Kuehni CE; PCD Israeli Consortium; Swiss PCD Group; French Reference Centre for Rare Lung Diseases. Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir J.* 2017;50(6):1701659. PMID: 29269581.
6. Halbeisen FS, Goutaki M, Spycher BD, Amirav I, Behan L, Boon M, Hogg C, Casaulta C, Crowley S, Haarman EG, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Loebinger MR, Mazurek H, Morgan L, Nielsen KG, Omran H, Santamaria F, Schwerk N, Thouvenin G, Yiallourous P, Lucas JS, Latzin P, Kuehni CE. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: an iPCD Cohort study. *Eur Respir J.* 2018;52(2):1801040. PMID: 30049738.
7. Halbeisen FS, Shoemark A, Barbato A, Boon M, Carr S, Crowley S, Hirst R, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Loebinger MR, Lucas JS, Maitre B, Mazurek H, Özçelik U, Martinů V, Schwerk N, Thouvenin G, Tschanz SA, Yiallourous P, Goutaki M, Kuehni CE. Time trends in diagnostic testing for primary ciliary dyskinesia in Europe. *Eur Respir J.* 2019;54(4):1900528. PMID: 31273043.
8. Ardura-Garcia C, Goutaki M, Carr SB, Crowley S, Halbeisen FS, Nielsen KG, Pennekamp P, Raidt J, Thouvenin G, Yiallourous PK, Omran H, Kuehni CE. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020;6(2):00005-2020. PMID: 32494577.