

Síndrome dos cílios imóveis. Abordagem diagnóstica e terapêutica de um caso raro de infertilidade

Vitor Oliveira^a, Mário Sousa^b, Helena Figueiredo^c, Luís Costa^a, José Amaral^a, Manuel Pereira^a y Luís Ferraz^a

^aUnidade de Andrologia, Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

^bBiologia Celular. ICBAS-UP.

^cUnidade de Medicina da Reprodução. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

RESUMO

A síndrome dos cílios imóveis é uma causa rara de infertilidade, em que a motilidade dos espermatozoides está muito reduzida ou ausente. Os pacientes com esta afecção apresentam tipicamente história de infecções crónicas do tracto respiratório. A causa da imobilidade dos espermatozoides é a ausência dos braços de dineína do axonema na cauda dos espermatozoides e dos cílios presentes nas células do epitélio respiratório. Aproximadamente 50% destes pacientes apresentam concomitantemente *situs inversus*, patologia denominada por Síndrome de Kartagener. No caso da infertilidade, o diagnóstico é feito pela microscopia electrónica dos espermatozoides. Em suma, na avaliação de um paciente infértil cujo espermograma revele a presença de espermatozoides com motilidade muito baixa ou nula, e vitalidade normal, deve ser solicitada a realização de microscopia electrónica. Actualmente, as técnicas de reprodução assistida (FIV/ICSI) fornecem a única opção terapêutica para este tipo de infertilidade.

Palavras-chave: Cílios imóveis. Dineína. Microscopia electrónica. ICSI.

ABSTRACT

Immotile cilia syndrome. Diagnostic and therapeutic approach of a rare infertility case

Immotile Cilia Syndrome is a rare cause of infertility, where sperm motility is reduced or absent. Patients with this affection usually have a long history of chronic respiratory tract infections. The explanation for this is the lack of dynein arms of the axonem in the tail of the spermatozoa and in cilia present in respiratory epithelium. About 50% of these patients have also *situs inversus*, a disease known as Kartagener's Syndrome. Electronic microscopy of spermatozoa makes the diagnosis.

In conclusion, electronic microscopy should be considered in the evaluation of infertile patients in which the spermogram reveals very low motility or none. The medically assisted reproduction techniques, with IVF and ICSI, give us today the possibility to help successfully these infertile couples.

The authors present a clinical case of this rare pathology.

Key words: Immotile cilia. Dynein. Electronic microscopy. ICSI.

CASO CLÍNICO

Homem de 25 anos de idade, caucasiano, com infertilidade primária conhecida desde há 4 anos. O exame ginecológico da esposa não revelou qualquer anorma-

lidade. O espermograma solicitado pelo Ginecologista mostrava 100% de espermatozoides (Ez) imóveis, com número, morfologia e viabilidades normais. Repetiu o espermograma na nossa Unidade de Medicina da Reprodução (UMR) que confirmou a ausência completa de formas móveis. A concentração de Ez foi de 25×10^6 /ml, o volume de sêmen foi 1,7 ml, com 60% dos Ez viáveis. O doente não referia outros antecedentes médicos para além de problemas respiratórios na infância sem sequelas actuais.

Correspondência: Vitor Nuno de Magalhães Oliveira.

Unidade de Andrologia, Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Avenida Beira Mar, 3307 1.º Esq. 4400-382 Vila Nova de Gaia. Portugal.

Correio electrónico: vitorolive@gmail.com

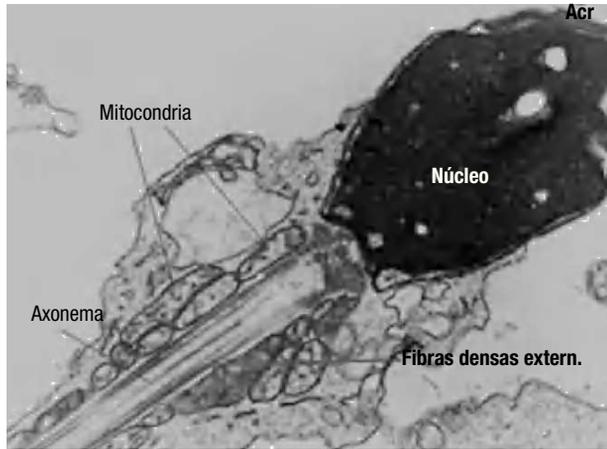


Figura 1. Um espermatozóide em corte longitudinal, revelando normalidade dos constituintes da cabeça (núcleo e acrossoma) e das peças intermédia e principal. Destaca-se, nesta última, as mitocôndrias que produzem o ATP, as fibras densas externas, e o axonema.

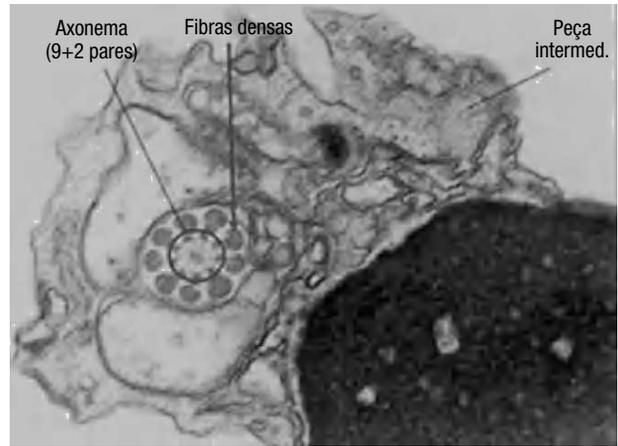


Figura 2. Corte transversal ao nível do núcleo e peça intermédia de um espermatozóide. É possível observar o arranjo circular das estruturas microtubulares do axonema, rodeado pelas fibras densas.

Negava antecedentes de criptorquidia, cirurgia inguinal, patologias infecciosas ou a utilização regular de fármacos ou drogas.

Nos antecedentes familiares destaca-se o caso de um irmão também com infertilidade e *dextrocardia* (Síndrome de Kartagener).

No exame físico o paciente apresentava características sexuais secundárias normais, canais deferentes palpáveis, epidídimos sem alterações, ausência de varicocele clínico, e ambos os volumes testiculares eram normais.

O estudo complementar revelou: Radiografia do tórax – normal; Estudo hormonal, com FSH, LH e TT – dentro dos parâmetros habituais; Cariótipo – 46XY; Estudo Molecular do Cromossoma Y – sem microdelecções.

Foi requerida a avaliação dos Espermatozóides por Microscopia Electrónica de Transmissão (ME). As cabeças dos Ez apresentavam núcleos e regiões acrossómicas intactos (fig. 1). Contudo, em 85 a 90% dos espermatozóides faltavam ambos os braços de dineína (figs. 2 a 5). A figura 3 representa esquematicamente um corte transversal do axonema presente na cauda dos espermatozóides, e mostra as proteínas e os locais de ligação existentes entre os pares de microtúbulos periféricos e os centrais.

O casal foi submetido a 2 ciclos de tratamento com ICSI, utilizando-se Ez do ejaculado. Nos dois casos foram fertilizados 3 em 12 ovócitos, mas a implantação não foi bem sucedida.

DISCUSSÃO

O uso da Microscopia Electrónica permitiu o estudo ultra-estrutural dos espermatozóides. Os defeitos

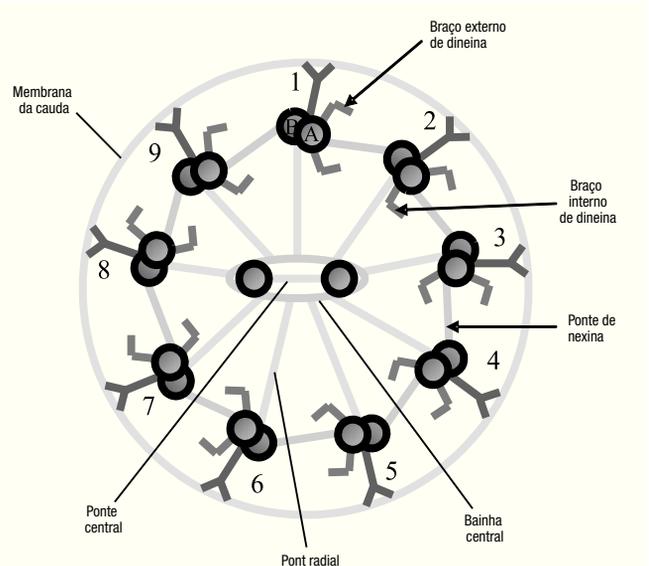


Figura 3. Representação esquemática do axonema de um flagelo, composto por 9 pares de microtúbulos periféricos e 2 simples centrais. Os microtúbulos periféricos estão ligados ao par central por pontes radiais. Os 2 microtúbulos centrais estão conectados entre si por uma ponte central, dentro da bainha central. Os pares de microtúbulos periféricos conectam entre si por pontes de nexina. O microtúbulo A possui 2 braços de dineína, interno e externo, com actividade ATPásica (*vide* texto).

grosseiros da cauda, como a curvatura ou o enovelamento, podem ser identificados com a Microscopia Óptica, mas para detectar anomalias das mitocôndrias, das fibras densas ou dos microtúbulos é necessária a ME¹⁻³.

Os defeitos mais comuns do axonema envolvem números anormais de microtúbulos e dos seus elementos associados³⁻⁵. O axonema é um círculo de

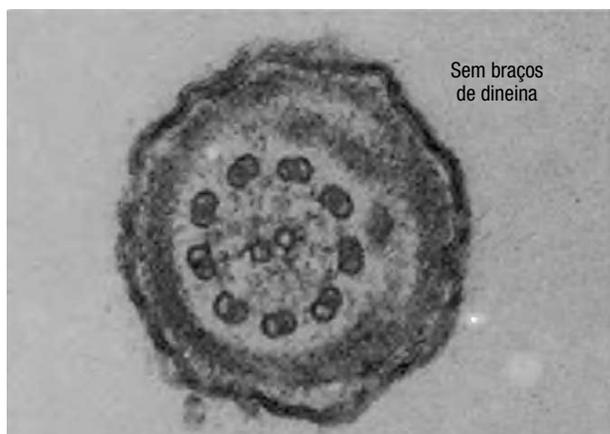


Figura 4. Cauda de um espermatozóide em corte transversal, onde se observa a ausência completa de braços de dineína no axonema.

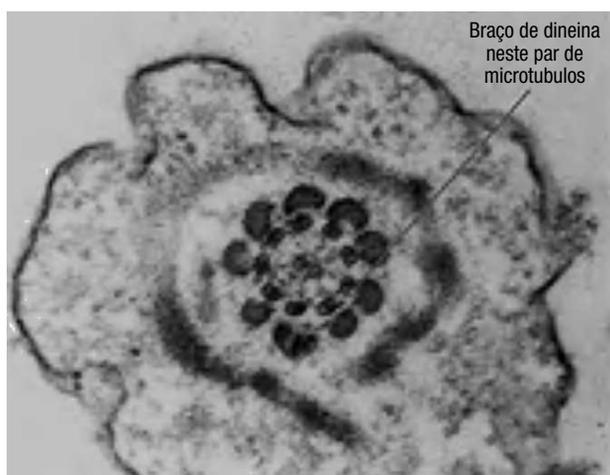


Figura 5. Neste espermatozóide é possível observar braços de dineína em alguns dos microtúbulos periféricos.

microtúbulos, composto por 9 pares periféricos (fundidos entre si) e 2 simples centrais (independentes) (figs. 2 a 6). Cada par é constituído por um microtúbulo mais interno (A) e outro mais externo (B) (fig. 3). Os pares estão unidos entre si por pontes de nexina (entre o A e o B de pares adjacentes). Os pares ligam-se aos 2 centrais pelos filamentos radiais. De cada microtúbulo A saem 2 braços de dineína, que são ATPases responsáveis pelo deslizamento entre os pares periféricos de microtúbulos e que originam o movimento flagelar (o ATP vem das mitocôndrias). Assim, alterações da organização standard 9+2 microtúbulos podem resultar em espermatozóides imóveis. Os defeitos destes elementos do citoesqueleto não foram ainda completamente caracterizados^{3,5-7}.

O defeito mais frequente envolve a ausência completa de ambos os braços de dineína, interno e externo^{1,3,5}. Outros padrões consistem na ausência de um dos braços⁵. No mesmo doente podemos encontrar espermatozóides com diferentes defeitos (mosaicismo da dineína)^{4,6,8}.

A ultra-estrutura dos cílios do tracto respiratório é similar à da cauda dos espermatozóides. Ambas têm 9 microtúbulos periféricos *doublet* e um par de microtúbulos centrais. Assim, os defeitos ultra-estruturais do axonema estão muitas vezes, mas não sempre, associados a defeitos idênticos nos cílios do tracto respiratório³⁻⁵. Quando isso acontece, estamos perante uma condição conhecida como Síndrome dos Cílios Imóveis (SCI) [Eliasson et al, 1977]. As infecções crónicas do tracto respiratório são comuns nestes pacientes. Aproximadamente 50% destes pacientes demonstram *dextrocardia* com ou sem *situs inversus*, patologia que se designa por Síndrome de Kartagener²⁻⁹.

Estudos genéticos demonstram um padrão de hereditariedade autossómica recessiva, com um gene ligado a determinados haplótipos HLA (Bianchi et al, 1992)^{3,5,6}. Outros estudos confirmaram tratar-se de uma patologia autossómica recessiva com heterogeneidade extensa de *locus*, e com cerca de 90% de penetrância^{7,10}. Contudo, nenhuma sequência completa de ADN dos genes humanos da cadeia pesada de dineína foram publicados nem qualquer mutação deletéria foi encontrada⁷. O axonema ciliar é constituído por aproximadamente 250 polipeptídeos, pelo que há muitos genes candidatos que podem contar para a heterogeneidade genética da SCI^{3,7,10}. Esta patologia afecta igualmente homens e mulheres e foi diagnosticada em indivíduos de todas as raças^{7,9}.

A incidência de SCI é de 1:20000 nascimentos. A Síndrome de Kartagener descrita em 1933, uma variante clínica desta patologia, tem uma incidência de 1:40000. A forma clássica de apresentação é a tríade clínica de sinusite crónica, bronquiectasias e *situs inversus* (Afzelius, 1976)^{3-5,9}.

A maioria dos casos de Cílios Imóveis é diagnosticada na infância devido às dificuldades respiratórias e à sinusite^{3,4}.

Os cílios presentes na retina e no ouvido podem também ser deficientes e levar à Retinite Pigmentosa e surdez na Síndrome de Usher^{3,7}.

Nestes pacientes foram encontrados outros defeitos ultra-estruturais nos flagelos. Por exemplo, anomalias dos filamentos radiais, transposição de microtúbulos, ausência do par central e displasia das fibras densas^{4,6}. Assim, esta síndrome é heterogênea e a motilidade pode ser mantida por alguns espermatozóides (Sturges et al, 1979; Jouannet et al, 1983)^{3,5-7}. Por causa

da diversidade destes achados, alguns investigadores consideram incorrecto o termo Síndrome dos Cílios Imóveis e acreditam que esta condição seria melhor classificada como Síndrome de Discinesia Ciliar (Rossmann et al, 1981)^{3,5}.

A Discinesia Ciliar Primária é uma patologia congénita com um fenótipo de variabilidade clínica reconhecida⁷. Um exemplo é que apenas metade dos pacientes de uma dada família têm *situs inversus*, facto que se confirma no nosso caso clínico.

Os microtúbulos são elementos do cito-esqueleto essenciais para muitos processos cruciais em todas as células. No que às células germinativas diz respeito, eles são responsáveis pela separação dos cromossomas durante a mitose e a meiose, bem como pela migração do espermatozóide e núcleo do ovo durante a fertilização. Considera-se que um ou mais defeitos dos microtúbulos podem ser prejudiciais ao movimento ciliar e/ou às divisões mitótica ou meiótica, prejudicando assim a fertilização. Assume-se que para a fecundação ter sucesso necessita da restauração do centróssoma (em que o Ez tem o papel central) e da motilidade mediada pelos microtúbulos de cromossomas emparelhados na primeira mitose. Estudos demonstraram que os defeitos na organização microtubular resultam na incapacidade de fertilizar^{5,6}.

Em 1996 foi relatado o primeiro caso de uma gravidez conseguida através da ICSI e, desde essa data, esta técnica tem sido usada com algum sucesso nos casos de infertilidade por Síndrome de Kartagener^{2,5,6,8,10}.

A ICSI no nosso caso resultou em fertilização de 25% dos ovócitos aspirados e embriões clivados. A injeção de Ez completamente imóveis implica o risco de injectar um espermatozóide morto. Alguns autores, tal como fizemos no nosso caso, recomendam a utilização do teste hipoosmótico para a selecção de Ez viáveis para ICSI¹¹. Alguns autores advogam a utilização de Ez testiculares referindo obter melhores resultados de fertilização e gravidez¹¹. Outros investigadores, porém, não encontraram benefício no uso de Ez testiculares, defendendo por outro lado o uso de Ez após 3 ou 4 ejaculações repetidas e sem abstinência sexual (Tournaye e tal, 1996)^{2,8}.

O nascimento de crianças clinicamente saudáveis sem *situs inversus*, através do uso da ICSI, parece justificar eticamente o uso destas tecnologias em casos de Síndrome dos Cílios Imóveis. Como em todas as doenças hereditárias em que a natureza do defeito é desconhecida e os sintomas são heterogéneos, o resultado da intervenção reprodutiva é, em última análise,

desconhecido. Em pacientes com SCI, a ICSI e outros procedimentos que levam à concepção podem resultar no nascimento de crianças perfeitamente saudáveis, mas há a possibilidade de problemas de fertilidade e outros problemas médicos virem a ser diagnosticados mais tarde. Todos os pacientes devem ser informados acerca destes riscos e receber aconselhamento e estudo genético apropriados antes do uso da ICSI ser considerado^{5,6,10}.

CONCLUSÕES

A Microscopia Electrónica deve ser considerada em pacientes cujo espermograma revele muito baixa motilidade dos espermatozoides, mas com vitalidade razoavelmente alta, ou em casos esporádicos de infertilidade inexplicada.

Apesar de não haver cura para estas alterações ultra-estruturais, os espermatozoides podem ser usados para FIV com Injecção Intracitoplasmática de Espermatozoides.

O tratamento da infertilidade nesta população deve ser recomendado com cautela, uma vez que algumas destas condições têm base genética.

Bibliografia

1. Papadimas J et al. Therapeutic approach of immotile cilia syndrome by intracytoplasmic sperm injection: a case report. *Fertility and Sterility*. 1997;67:562-5.
2. Ron-El R et al. Repetitive ejaculation before intracytoplasmic sperm injection in patients with absolute immotile spermatozoa. *Human Reproduction*. 1998;13:630-3.
3. Sigman M, Howards S. Male infertility. *Campbell's Urology*, Saunders (eds), Philadelphia, 1998. p. 1300, 1315-6.
4. Baccetti B et al. Notulae seminologicae. 1. New combinations of Kartagener's syndrome. *Andrologia*. 1993;25:325-9.
5. von Zumbush A et al. Birth of healthy children after intracytoplasmic sperm injection in two couples with male Kartagener's syndrome. *Fertility and Sterility*. 1998;70:643-6.
6. Kay V, Irvine C. Successful in-vitro fertilization pregnancy with spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome. *Human Reproduction*. 2000;15:135-8.
7. Blouin JL et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *European Journal of Human Genetics*. 2000;8:109-18.
8. Munro NC et al. Fertility in man with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49:684-7.
9. Ferraz L. Distúrbios da motilidade ou da função espermática. *Andrologia Clínica*, SPA Press, Porto, 2000. p. 63.
10. Brugo Olmedo S et al. Successful intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa from a patient with dysplasia of the fibrous sheath and chronic respiratory disease. *Human Reproduction*. 1997;12:1497-9.
11. Westlander G, Barry M, Petrucco O, Norman R. Different fertilization rates between immotile testicular spermatozoa and immotile ejaculated spermatozoa for ICSI in men with Kartagener's syndrome: case reports. *Human Reproduction*. 2003; 18:1286-8.