

Discinesia ciliar primaria

Primary ciliary dyskinesia

MSc. Reyna Portuondo Leyva,¹ Dra. Carmen Adela Brito Portuondo,¹¹
Dra.C. Gladys Abreu Suárez¹

¹Hospital Pediátrico Centro Habana. La Habana, Cuba.

¹¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 7 años con el síndrome de Kartagener, con manifestaciones clínicas desde el nacimiento características de las afectaciones primarias de la motilidad ciliar: distrés respiratorio neonatal, rinosinusitis, otitis y bronquitis crónica, así como atelectasias y neumonía recurrente. Se destaca el carácter hereditario autosómico recesivo, la posibilidad de manifestaciones o malformaciones en otros aparatos o sistemas, en el niño o sus familiares. Como el diagnóstico temprano tiene un efecto significativo en la calidad de vida, y es una afección de difícil diagnóstico, se enfatiza en la necesidad de una sospecha clínica ante las manifestaciones características de una discinesia ciliar primaria, sobre todo, en niños con *situs inversus*.

Palabras clave: síndrome de Kartagener, discinesia ciliar primaria, ciliopatías.

ABSTRACT

A seven-year old patient with Kartagener syndrome and clinical manifestations at birth that characterize the primary effects of ciliary motility such as neonatal respiratory distress, rinosinusitis, otitis and chronic bronchitis, atelectasis and recurrent pneumonia. It was underlined that this disease has autosomal recessive inheritance, the possible occurrence of symptoms or malformations in other apparatuses or systems, in the child or his/her relatives. Since the early diagnosis has a significant impact on the quality of life of the individual and this is a difficult-to-diagnose disease, emphasis was made on the need of clinically suspecting the

existence of primary ciliary dyskinesia if there are characteristic manifestations of the disease, mainly in children with *situs inversus*.

Keywords: Kartagener syndrome, primary ciliary dyskinesia, ciliopathies.

INTRODUCCIÓN

La descripción por *Kartagener*, en 1962, de una triada caracterizada por dextrocardia, sinusitis crónica y bronquiectasias, con la posterior identificación por *Afzelius* de anomalías en la ultraestructura de los cilios, posibilitaron el conocimiento de la afección conocida hoy como discinesia ciliar primaria (DCP),^{1,2} afección casi siempre de carácter autosómico recesivo y de muy baja prevalencia.^{3,4}

La DCP se caracteriza por alteraciones estructurales de los cilios que afectan la motilidad ciliar, y con ello, el mecanismo de aclaramiento del mucus en las vías aéreas, tanto altas como bajas. Cada célula del epitelio respiratorio posee como promedio 200 cilios. El movimiento ciliar en forma de batido sincrónico (8-20 Hz), provee la fuerza necesaria para aclarar las secreciones hacia la glotis, y constituye este mecanismo una barrera defensiva.¹⁻³ Cuando se observan los cilios en un corte transversal por microscopía electrónica, estos están constituidos por un par de dobletes centrales y 9 pares de dobletes periféricos, estos últimos unidos por enlaces de dineína.^{1,2,5}

Se han descrito múltiples alteraciones estructurales, pero las más frecuentes (70-80 % de los enfermos), se relacionan con mutaciones en los brazos externos de dineína,³ que son los que proveen la energía necesaria para el movimiento.^{2,5,6}

Aunque las manifestaciones respiratorias aparecen desde el nacimiento, el diagnóstico se hace difícil por lo inespecífico de los síntomas.²⁻⁴ El diagnóstico tardío empeora el pronóstico, ya que aparecen cambios estructurales permanentes en las vías aéreas.^{6,7}

La presencia en una niña con el síndrome de Kartagener, con manifestaciones respiratorias desde el nacimiento, nos motiva a presentar este caso, sus dificultades diagnósticas y la importancia de favorecer el drenaje de las secreciones para preservar la función respiratoria y evitar el daño pulmonar irreversible.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina, que nace a término, con buen Apgar y peso, que a las 6 horas de nacida presenta distrés respiratorio transitorio que requirió oxigenoterapia por 4 días. Se realiza radiografía de tórax, en la que se encuentra dextrocardia; posteriormente se describe *situs inversus totalis* mediante ultrasonografía (Fig. 1 A y B).

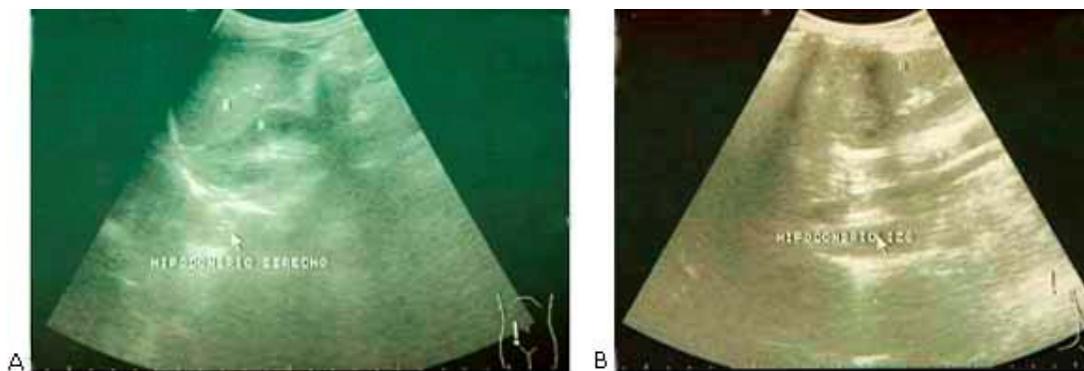


Fig. 1 A y B. Ultrasonido abdominal. Se observa el bazo en el hipocondrio derecho (A); y en el hipocondrio izquierdo, el hígado (B).

A los 6 y 9 meses de nacida se diagnostica otitis media aguda, y aparece posteriormente una tos seca esporádica. A partir del año de edad presenta cuadros de neumonía recurrente, con atelectasia en el tercio inferior del hemitórax izquierdo, y a los 3 años se diagnostica sinusitis maxilar bilateral (Fig. 2). Presenta posteriormente tos húmeda frecuente, de predominio matinal y expectoración verde. A los 6 años se realiza tomografía axial computarizada de tórax, en la que se aprecia imagen hipodensa con broncograma aéreo y dilataciones bronquiales en hemitórax izquierdo (Fig. 3 A y B). Actualmente se encuentra con tratamiento de fisioterapia respiratoria y medidas generales, pendiente de estudio por microscopía electrónica.

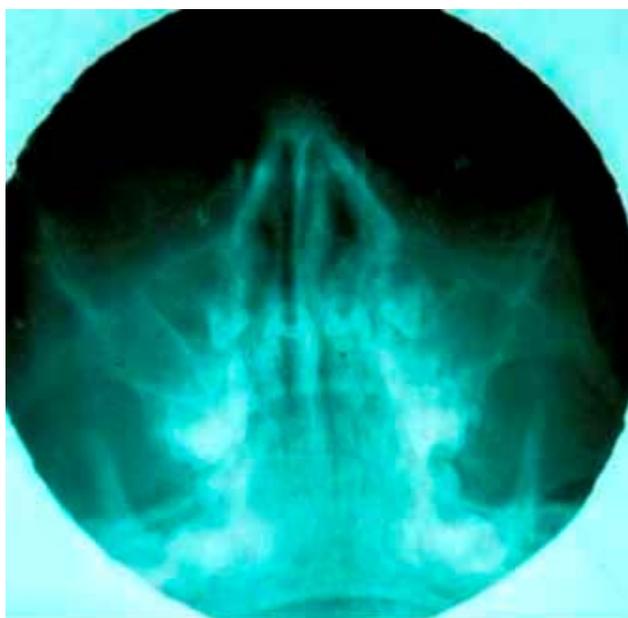


Fig. 2. Radiografía de los senos maxilares, que muestra opacidad de ambos senos.

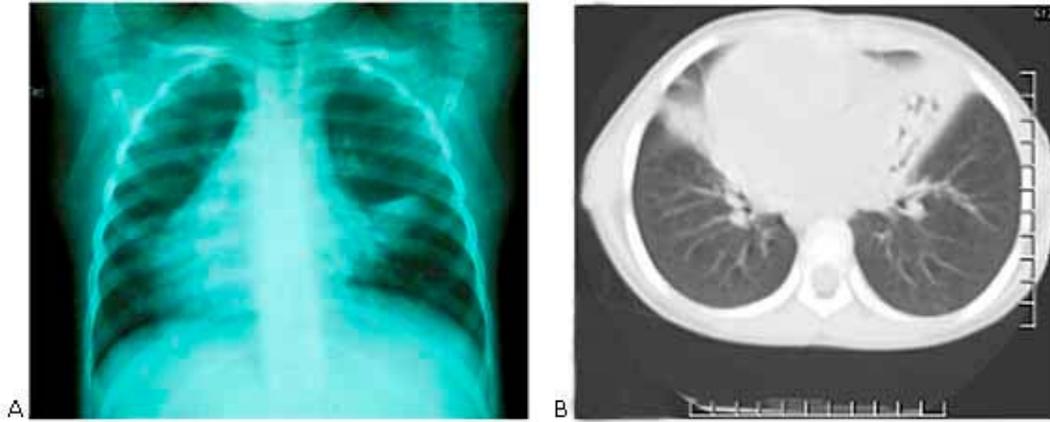


Fig. 3 A y B. Radiografía simple y corte tomográfico, en los cuales se observa atelectasia en ambas bases, sobre todo en el lóbulo medio, el broncograma aéreo y las dilataciones bronquiales.

DISCUSIÓN

Aunque pueden existir casos de síndrome de Kartagener que no correspondan a la DCP en un 10-14 %, ⁸ la paciente que se describe presenta toda la sintomatología clínica que acompaña a las alteraciones del mecanismo de depuración mucociliar por alteraciones estructurales de carácter hereditario, en el epitelio ciliado de las vías aéreas. ²

La aparición de manifestaciones de distrés neonatal, seguidas por otitis media y sinusitis crónica, son las más precoces. Puede aparecer hipoacusia conductiva, más frecuente cuando las mutaciones se producen en los dobletes centrales de los cilios (mutaciones más severas, pero menos comunes). ⁴ La hipoacusia, de forma secundaria, puede provocar trastornos del lenguaje y del aprendizaje. ⁴ En etapas más tardías, la rinosinusitis crónica puede dar lugar a pansinusitis, poliposis nasal (30 %) y al pobre desarrollo de los senos paranasales.

La tos crónica -seca al inicio pero después húmeda, con esputos purulentos- es la expresión del acúmulo de secreciones que se infectan secundariamente. En los pulmones aparecen bronquitis y neumonía recurrentes asociada a la atelectasia. En los casos más severos las bronquiectasias pueden aparecer en la edad pediátrica, como expresión de dilataciones bronquiales, primero transitorias y después permanentes. ^{5,6} En adolescentes y adultos se hace evidente la infertilidad y los embarazos ectópicos. ^{1,4,5}

Como los cilios también se encuentran en otros aparatos y sistemas, tanto en el niño, como en sus familiares, pueden aparecer otras manifestaciones: ⁵

- Cardiopatías complejas, sobre todo, cuando existe *situs inversus*.
- Enfermedad renal poliquística, nefronoptisis y displasia renal.
- Enfermedad retiniana, retinitis pigmentosa.
- Displasias esqueléticas.
- Hidrocefalia, síndrome de Dandy Walker, hipoplasia del vermis cerebeloso.

- Enfermedad fibroquística del hígado, atresia biliar.
- Poliesplenía, asplenia.
- Síndromes complejos, como el síndrome de Usher (ceguera y sordera), síndrome oro-facial-digital tipo 1, entre otros.

En el caso de esta niña se recoge el antecedente de madre epiléptica y abuelo paterno con 3 riñones.

El diagnóstico se hace difícil por lo inespecífico de los síntomas, por ser una enfermedad de baja prevalencia (1 x 20-40 000 nacimientos), con menos del 10 % de los casos con historia familiar.²⁻⁴ Por otro lado, son necesarios estudios complejos y costosos no siempre disponibles.

Pruebas diagnósticas:

- Determinación de óxido nítrico nasal (NO), que aunque no es específica,^{5,7,8} valores por encima de 250 partes por billón (ppb) descartan la DCP, así que es útil como pesquisa.
- Pruebas que miden motilidad ciliar:^{2,6,9}

- Prueba de la sacarina: puede realizarse en niños que colaboren, muchos falsos positivos y negativos.

- Grabación del movimiento ciliar con videocámara, epitelio nasal o bronquial.

Todas estas pruebas pueden tener falsos positivos por daño de la mucosa y alteraciones secundarias. En ocasiones, puede que sea necesario tomar repetidas muestras en pacientes que lleven más de un mes sin infecciones virales para llegar a un diagnóstico, o incluso, hacer cultivo de tejido para descartar la afectación secundaria del epitelio ciliado.⁶

- Estudios genéticos: se estudian las mutaciones en 3 genes que codifican cadenas de dineína (DNAI1, DNAH5, DNAH11).^{5,8}
- Estudios de ultraestructura por microscopía electrónica (demuestran la alteración estructural). Puede ser normal en un grupo de pacientes.^{3,5,6,9}

Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con infecciones respiratorias recurrentes y alteración mucociliar secundaria, como fibrosis quística y asma bronquial.^{2,8} Las sinusitis y las infecciones virales en lactantes también pueden afectar secundariamente el mecanismo mucociliar.⁸ La presencia de *situs inversus*, ya sea total o parcial, se observa en el 50 % de los casos, y eleva la sospecha diagnóstica, lo cual permite diagnósticos más tempranos.^{2,10}

En un estudio europeo, que reporta 1 009 pacientes menores de 20 años de edad, procedentes de 223 centros especializados en 26 países, encuentran una edad media al diagnóstico de 5,3 años. En los niños con síndrome de Kartagener, el diagnóstico fue más temprano, con una media de 3,5 años ($p < 0,001$). Ellos consideran que existe subregistro y diagnósticos tardíos, particularmente en países donde el gasto en salud es más bajo.¹⁰

Por otro lado, aunque esta afección no tiene terapéutica específica, el diagnóstico temprano permite iniciar la fisioterapia respiratoria, que ayude al drenaje de las secreciones y a una terapia más intensiva contra las infecciones respiratorias altas, lo que puede mejorar el pronóstico.^{5,7,8} Los niños con formas más severas y tempranas, alrededor de la tercera parte, evolucionarán al daño pulmonar progresivo y la insuficiencia respiratoria.⁵

Teniendo en cuenta lo inespecífico de los síntomas iniciales y las dificultades para llegar a un diagnóstico confirmado, como es el caso de esta paciente, es legítimo hacer un diagnóstico clínico e iniciar un tratamiento adecuado,⁵ mientras se pueda realizar el estudio de la ultraestructura. Lo ideal es que estos enfermos se atiendan en centros especializados⁷ con un enfoque multidisciplinario.

El diagnóstico de la DCP continúa siendo un reto, debido a la variada sintomatología y métodos diagnósticos complejos, pero debe estar entre los diagnósticos diferenciales de los niños con enfermedad crónica de las vías aéreas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stilwell PC, Wartchow EP, Sagel SD. Primary Ciliary Dyskinesia in children: a review for pediatricians, allergists and pediatric pulmonologists. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;24(4):191.
2. González JA. Discinesia Ciliar Primaria. En: De la Torre E, Pelayo EJ. *Pediatría.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 1065-8.
3. Milara J, Armengot M, Mata M, Morcillo EJ, Cortijo J. Role of adenylate kinase type 7 expression on cilia motility: possible link in Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:181-5.
4. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of Primary Ciliary Dyskinesia in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:32-8.
5. Bush A, Hogg C. Primary Ciliary Dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(6):663-82.
6. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary Ciliary Dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J.* 2009;34:1264-76.
7. Sagel SD, Daris SD, Campin P, Dell SD. Update of respiratory tract disease in children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:438-43.
8. Rutland J, Morgan L, de Jongh R. Respiratory ciliary dysfunction. In: Taussig LM, Landau LI. *Pediatric Respiratory Medicine.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 979-87.

9. Flight WG, Jones AM. Cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Thorax [serie en Internet]. 2011 [citado 4 de agosto de 2011];20467(1). Disponible en:
<http://thorax.bmj.com/content/early/2011/06/15/thoraxjnl-2011-200467.full.html>

10. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MPF, Mourer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia in European children. Eur Respir J. 2010;36:1248-58.

Recibido: 8 de abril de 2014.

Aprobado: 23 de abril de 2014.

Reyna Portuondo Leyva. Hospital Pediátrico Centro Habana. Calle Benjumeda y Morales, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico:
reinap@infomed.sld.cu