

Discinesia ciliar primaria: tres nuevos casos

R.M. Busquets Monge^a, A. García López^a, E. Esteban Torné^a,
S. Herrero Pérez^a, R. Bagues Cardelus^b y J. Lloreta Trull^c

Servicios de ^aPediatría, ^bOtorrinolaringología y ^cAnatomía Patológica.
Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 513-517)

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad de origen congénito (herencia autosómica recesiva) que se caracteriza por una disfunción total o parcial de las células ciliadas o flageladas, y que se expresa clínicamente con sinusitis y/o bronquiectasias asociadas de forma ocasional a esterilidad en varones. Se presentan 3 casos de síndrome del cilio inmóvil con síntomas respiratorios crónicos (sinusitis, bronquitis y otitis). Dos de ellos se acompañaban de bronquiectasias y el tercero de atelectasia del lóbulo medio. El diagnóstico se estableció por estudio ultraestructural de muestras obtenidas de mucosa nasal, donde se observó ausencia de los brazos de la dineína y/o disposición anómala de los microtúbulos. En los 3 casos se obtuvo una gran mejoría clínica, controlando los síntomas y por lo tanto mejorando el pronóstico de estos niños. A pesar de que no es posible la curación, al igual que en otras neumopatías crónicas, el diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado reducen considerablemente la morbilidad.

Palabras clave:

Discinesia. Bronquiectasias. Síndrome de Kartagener. Cilio inmóvil.

PRIMARY CILIARY DYSKINESIA. REPORT OF THREE CASES

Primary ciliary dyskinesia is an autosomal recessive disorder, characterized by total or partial dysfunction of the ciliary or flagellated cells. It is clinically expressed by sinusitis and/or bronchiectasis occasionally associated with sterility in males. We report three cases of immotile cilia syndrome with chronic respiratory symptoms (sinusitis, bronchitis, otitis). The syndrome was associated with bronchiectasis in two cases and by half lobe atelectasis in the third. Diagnosis was established by ultrastructural study of samples from the nasal mucosa, in which the absence of the dynein arms and/or the anomalous disposition of the microtubules was observed. In all three pa-

tients great clinical improvement and symptom control were achieved, thereby improving the prognosis of these children. Although the syndrome cannot be cured, as in other chronic pneumopathies, early diagnosis and appropriate treatment can considerably reduce morbidity.

Key words:

Dyskinesia. Bronchiectasis. Kartagener's syndrome. Immotile cilia.

INTRODUCCIÓN

La discinesia ciliar primaria¹ es una enfermedad de origen congénito caracterizada por la disfunción total o parcial de las células ciliadas o flageladas, y que se expresa clínicamente con sinusitis y/o bronquiectasias asociadas ocasionalmente a esterilidad en varones.

En su forma completa tiene una prevalencia de 1/20.000-30.000 habitantes^{1,2} pero se cree que las formas incompletas o poco sintomáticas son más frecuentes. En el 50% de los casos se asocia al síndrome de Kartagener (bronquiectasias, sinusitis y *situs inversus*). Según Kroon et al³, la incidencia de discinesia ciliar primaria en la raza caucásica puede ser de 1/12.500 habitantes.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Niño de 3 años y medio que presentó fiebre, tos y rinorrea abundante de 24 h de evolución, sin antecedentes familiares y personales de interés. Entre los antecedentes patológicos, desde hacía 14 meses presentaba cuadros de tos y secreciones abundantes que no cedían con antibioticoterapia ni con fisioterapia respiratoria. En la exploración física, el paciente presentaba un regular estado general, y se encontraba febril, normohidratado y

Correspondencia: Dra. R.M. Busquets Monge.
Servicio de Pediatría. Hospital del Mar.
Pº Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: 7889rmb@terra.es

Recibido en julio de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.

normocoloreado. La auscultación cardíaca era normal y en la respiratoria se observaba disminución del murmullo vesicular con crepitantes y matidez a la percusión en hemitórax derecho. Amígdalas hipertróficas y moco en *cavum*. Exploraciones complementarias: determinaciones analíticas normales; test del sudor, negativo; la radiografía de tórax mostró imagen de condensación basal derecha y lóbulo medio. La orientación diagnóstica fue neumonía basal y del lóbulo medio y se instauró tratamiento con 1 g/24 h de cefonicid por vía intravenosa durante 8 días y fisioterapia respiratoria. Se consiguió mejoría clínica inicial sin normalización radiológica. Se produjo reagudización de los síntomas 4 meses después, por lo que se amplió el estudio. Una vez resuelto el cuadro agudo se realizaron tomografía computarizada (TC) torácica que mostró bronquiectasias cilíndricas en lóbulo medio y en ambos lóbulos inferiores; en la gammagrafía pulmonar de ventilación, en la fase de inhalación existía un déficit ventilatorio basal derecho y al finalizar la fase de lavado quedaban restos de trazador en parte del lóbulo inferior de ambos pulmones, en las zonas inicialmente mal ventiladas, compatibles con un cuadro de atrapamiento aéreo. En la gammagrafía pulmonar de perfusión se observaba déficit de perfusión que originaba una imagen hipoactiva, prácticamente fría, que ocupaba la mayor parte del lóbulo inferior derecho y raspado del epitelio nasal. Se observaban aproximadamente 100 cilios con adecuada orientación y preservación en los que se producía de manera repetida la pérdida de uno o los dos brazos de dineína de la mayor parte de dobletes de los túbulos. Dichas modificaciones, por su frecuencia y características, son propias de la discinesia ciliar primaria. Se inició tratamiento antibiótico, broncodilatador y con corticoides inhalados. A los 10 años de edad se realizó un funcionalismo respiratorio (espirometría forzada y prueba broncodilatadora) en el que se observó una alteración ventilatoria de predominio restrictivo de ligera-moderada intensidad. A los 11 años de edad, en el período de 1 mes y medio el paciente presentó tres reagudizaciones de los síntomas, con tos, expectoración, infección respiratoria y sinusitis maxilar bilateral. La radiografía de tórax mostró una imagen de neumonía del lóbulo medio. Se practicó una broncoscopia que descartó la presencia de cuerpo extraño, tumor, estenosis inflamatoria o compresión extrínseca. En los cultivos de catéter telescópado se observa crecimiento de *Haemophilus* y *Neumococcus*. Se realizó tratamiento antibiótico alterno según antibiograma (amoxicilina más ácido clavulánico, 10 días; cefixima, 10 días, y azitromicina, 6 días), antiinflamatorios inhalados y fisioterapia respiratoria, con buena evolución clínica (fig. 1).

Caso 2

Niña de 3 años y medio que ingresó por fiebre y tos de 72 h de evolución. Antecedentes familiares y personales sin interés. Como antecedentes patológicos, presen-

taba catarros persistentes. A los 2 años de edad, neumonía del lóbulo medio, otitis, rinitis y conjuntivitis. A los 3 años, neumonía del lóbulo medio. En la exploración física se observó regular estado general y fiebre. La exploración otorrinolaringológica reveló orofaringe hiperémica con moco en *cavum*; ambos tímpanos congestivos. La auscultación cardíaca resultó normal, en la respiratoria se observó hipofonesis derecha y crepitantes en cara anterior de hemitórax derecho. Exploraciones complementarias: leucocitos; 22.400/ μ l (neutrófilos, 85%; linfocitos, 19%), VSG 45; hemocultivos, negativos; test del sudor, negativo; inmunoglobulinas, normales; tinción de Ziehl y cultivo de micobacterias en jugo gástrico, negativos; prueba de tuberculina, negativa. En la radiografía de tórax se observó condensación del lóbulo medio. La orientación diagnóstica fue neumonía y síndrome del lóbulo medio. El tratamiento consistió en drenaje postural, nebulizaciones y eritromicina. Debido a los antecedentes de la niña y los síntomas que presentaba en ese momento se practicaron nuevos exámenes complementarios. La TC torácica mostró bronquiectasias cilíndricas que acompañaban a colap-

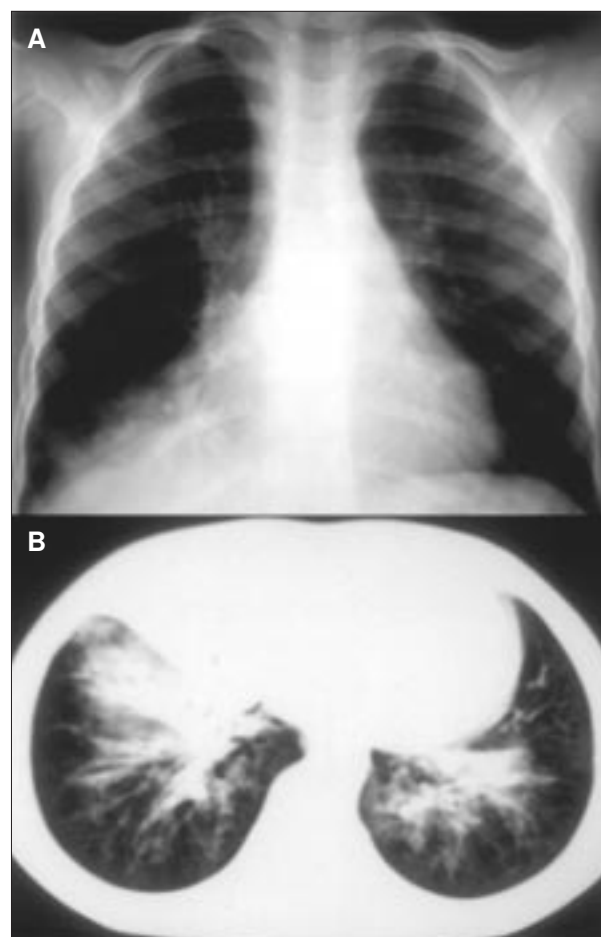


Figura 1. Caso 1. **A)** Radiografía de tórax: neumonía basal derecha y de lóbulo medio. **B)** TC torácica: bronquiectasias.

so del lóbulo medio. En el raspado de epitelio nasal se observaban más de 100 cilios con pérdida constante del brazo interno de dineína en todos los cilios y ocasional del brazo externo. Estos hallazgos eran muy indicativos de discinesia ciliar primaria (fig. 2). Se inició tratamiento con corticoides inhalados y salbutamol, presentando reagudizaciones. En la actualidad la paciente tiene 7 años y medio. Hace 14 meses que se interrumpió el tratamiento, presentando una correcta evolución clínica (fig. 3).

Caso 3

Varón de 10 meses de edad que fue visitado en consultas por crisis repetidas de asma. Entre sus antecedentes destacaban prematuridad (34 semanas), cesárea por rotura prematura de membranas, intolerancia secundaria a la lactosa y encefalopatía hipóxica perinatal. Había presentado el primer episodio de asma a los 3 meses de vida. En la exploración física se observó retraso psicomotor con bloqueo de la actividad normal, microrretrognatia, paladar ojival, hipertrofia del labio superior y soplo sistólico 2/6. En las exploraciones complementarias las pruebas analíticas fueron normales; cariotipo 46XY. La radiografía de tórax mostró lesiones parenquimatosas de tipo segmentario en el lóbulo superior derecho y de la llingula con pérdida de volumen y afectación segmentaria de lóbulo superior izquierdo. La ecografía abdominal practicada fue normal, así como el test del sudor. En la TC torácica se encontró atelectasia del lóbulo medio y en la cerebral, dilatación supratentorial de predominio en ventrículos laterales. Los resultados de la RM cerebral fueron angioma venoso cerebral frontal derecho, dilatación ventricular, leucomalacia periventricular a expensas de lóbulo occipital y linfagioma de labio superior. Raspado ciliar: pérdida del brazo interno de dineína en más del 70% de los microtúbulos de un 60% de los cilios con un tercer microtúbulo central (desplazado) en el 40% de éstos. El paciente presentó una evolución tórpida de la maduropatía y enfermedad respiratoria. Fue intervenido a los 6 años por hidrocele y hernia inguinal. En la actualidad persiste un asma leve persistente y retraso psicomotor moderado. Ha seguido tratamiento con corticoides inhalados, beta-2-agonistas en las crisis, fisioterapia respiratoria y habilitación precoz (fig. 4).

DISCUSIÓN

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad congénita caracterizada por la disfunción parcial o total de las células ciliadas y flageladas. En 1976, Afzelius⁴ descubrió que el origen del trastorno era la ausencia de brazos de dineína en los microtúbulos de los cilios bronquiales y de los flagelos de los espermatozoides. Los hallazgos anatomopatológicos más habituales son ausencia de los brazos de dineína, defectos de los puentes radiales y anomalías en la disposición de los microtúbulos. Para confirmar el diagnóstico de discinesia ciliar primaria debe existir algu-

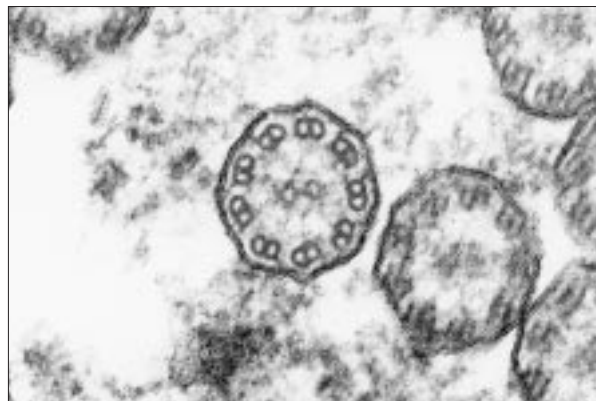


Figura 2. Sección transversal de cilio en el que todos los pares de túbulos periféricos muestran ausencia del brazo de dineína y siete de ellos muestran además pérdida del brazo externo (microscopio electrónico, $\times 120.000$).

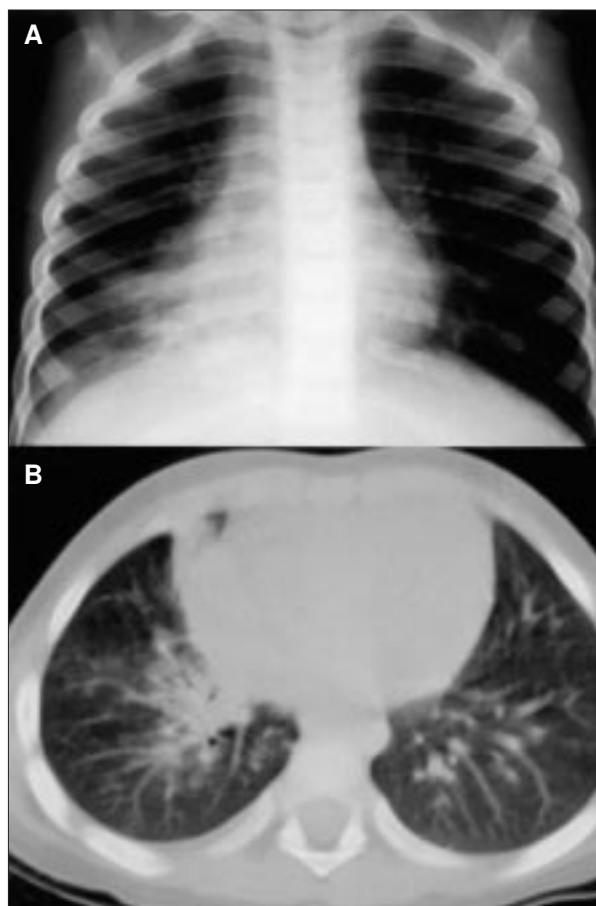


Figura 3. Caso 2. **A)** Radiografía de tórax: neumonía de lóbulo medio. **B)** TC torácica: bronquiectasias y colapso del lóbulo medio.

na de las anomalías descritas al menos en un 50-60% de los cilios estudiados. Si el grado de afectación es menor, el hallazgo podría corresponder a una discinesia ciliar secundaria o, incluso, tratarse de un hallazgo fisiológico⁵.

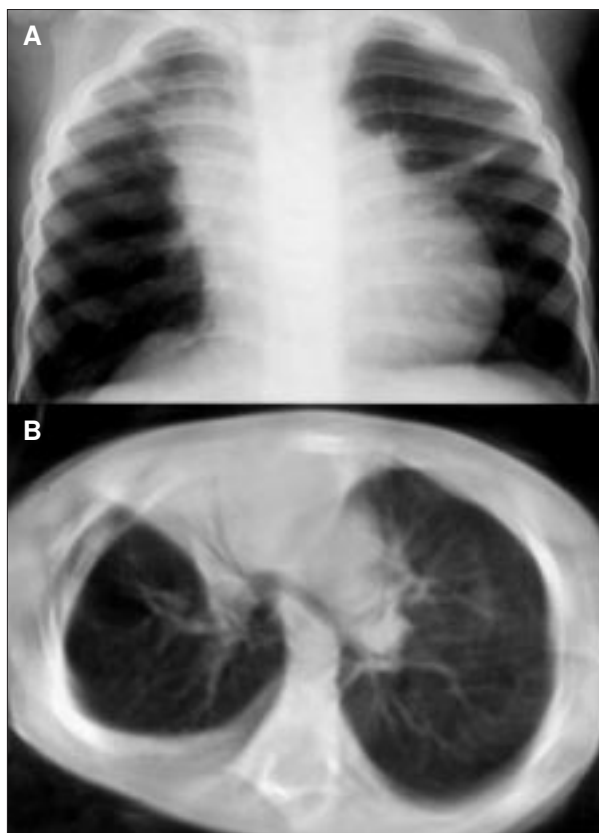


Figura 4. Caso 3. **A)** Radiografía de tórax: neumonía de lóbulo superior derecho y de la lingula con pérdida de volumen. Afectación segmentaria del lóbulo superior izquierdo. **B)** TC torácica: atelectasia del lóbulo medio.

Afzelius⁶, propone diferentes subgrupos dentro de discinesia ciliar primaria según las características de la afectación ciliar. En el subgrupo típico (el clásicamente conocido) se observa ausencia de los brazos de la dineína y/o disposición anómala de los microtúbulos. Otro subgrupo muestra un cilio con estructura aparentemente normal, pero que no funciona de forma correcta. En otros casos, el epitelio tiene células con microvellosidades, pero no se observan cilios (síndrome de acilia o aplasia ciliar)⁶.

El diagnóstico se basa en el estudio funcional y estructural de los cilios. El estudio estructural se realiza mediante muestras obtenidas de mucosa nasal. Las alteraciones estructurales de la morfología que se consideran aceptables como signo de una discinesia ciliar primaria hoy día son la pérdida de uno o dos brazos de dineína. Para que sea valorable, ésta debe observarse en la mayoría de los pares de túbulos de la mayoría de los cilios estudiados y la muestra debe estar constituida por unos 100 cilios orientados y seccionados de forma adecuada. Existen muchas otras alteraciones que, aunque con frecuencia se observan en pacientes con enfermedad respiratoria persistente, no ha sido posible establecer como al-

teraciones causales de dicho proceso y que podrían incluso ser secundarias a aquélla. Por ello, cuando la frecuencia de cilios afectados no es suficiente o las alteraciones observadas no son claras o afectan otras estructuras se aconseja repetir la toma en períodos diferentes o incluso de zonas diferentes, para obtener una información más consistente^{1,7,8}. En los casos presentados, el diagnóstico se estableció mediante el estudio estructural con microscopía, y la toma se repitió en períodos diferentes. No se practicó estudio funcional del aclaramiento ciliar por las dificultades que presenta la aplicación de estas técnicas en niños^{6,9}. Actualmente, se considera que la discinesia ciliar primaria es un trastorno muy heterogéneo en el que hay implicados múltiples genes y proteínas y que, por lo tanto, se manifiesta con una sintomatología muy variable⁶. Su frecuencia cada vez más elevada obliga a que ante un niño con síntomas respiratorios crónicos o recurrentes (sinusitis, otitis, catarros, bronquitis, etc.) asociados o no a otras enfermedades, se busque activamente una alteración en el epitelio ciliar^{10,11}. En los casos presentados se habían descartado otras causas de neumopatía crónica que expliquen la evolución tórpida respiratoria de estos niños. Aunque no se dispone de un tratamiento específico, el diagnóstico precoz permitirá un mejor pronóstico al utilizar los tratamientos actuales (fisioterapia, tratamiento antiinflamatorio inhalado y antibioticoterapia). En los 3 casos se ha obtenido una gran mejoría clínica, controlando los síntomas y por lo tanto mejorando el pronóstico de estos niños, a pesar de que no puede ofrecerse la curación, igual que en otras neumopatías crónicas. Por otro lado, el estudio de estos varones afectados podrá pronosticar si existe o no esterilidad. En conclusión, creemos que el diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado pueden reducir de manera considerable la morbilidad⁵. Ramet et al⁹ describen buenas respuestas en niños con discinesia ciliar primaria diagnosticada en el período neonatal. El tratamiento mantenido permitía largos períodos libres de síntomas.

Las investigaciones futuras deben basarse en el hallazgo de los genes implicados en el trastorno y en perfeccionar o descubrir nuevas técnicas de identificación de la disfunción ciliar¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sauret Valet J, Gómez Iglesias J, Romero Plaza A, Tárrega Camarasa J. Discinesia ciliar primaria. En: Caminero Luna J, Fernández Fau L, eds. Manual de neumología y cirugía torácica. Vol. 1. SEPAR. Madrid: Editores Médicos, 1998; 709-716.
2. Vázquez Cordero C, Gutiérrez Mazorriaga P, Landaluce Ugarte C, Burgos Bretones J, Salazar Leiva M. Síndrome del cilio inmóvil. Presentación de 3 casos. An Esp Pediatr 1988; 28: 39-42.
3. Kroon AA, Heij JM, Kuijper WA, Veerman AJ, Van der Baan S. Function and morphology of respiratory cilia in situs inversus. Clin Otolaryngol 1991; 16: 294-297.

4. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Scienc* 1976; 193: 317-319.
5. Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 307-316.
6. Afzelius BA. Genetics and pulmonary medicine. Immotile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future. *Thorax* 1998; 53: 894-897.
7. Senent Sánchez CJ, Piris Pinilla MA, González Gutiérrez ML, Panadero Sevilla P, Menéndez Lozano A. Procedimientos diagnósticos en la discinesia ciliar primaria. Utilidad de la biopsia nasal. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 263-268.
8. Mierau GW, Agostini R, Beals TF, Carlen B, Dardick I, Henderson DW et al. The role of electron microscopy in evaluating ciliary dysfunction: report of a workshop. *Ultrastructural Pathology* 1992, 16: 245-254.
9. Ramet J, Byloos J, Delree M, Sacre L, Clement P. Neonatal diagnosis of the immotile cilia syndrome. *Chest* 1986; 90: 138-140.
10. Holzmann D, Ott PM, Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 95-98.
11. Schidlow DV. Primary ciliary dyskinesia (the immotile cilia syndrome). *Ann Allergy* 1994; 73: 457-468; 468-470.