



CARTA CIENTÍFICA

Discinesia ciliar primaria: diagnóstico adicional en una paciente con síndrome cardioespondilocarpofacial

Primary ciliary dyskinesia: Additional diagnosis in a patient with cardioespondylorcarpal syndrome

Sra. Editora,

La discinesia ciliar primaria (DCP) y el síndrome cardioespondilocarpofacial (SCECF) pertenecen al grupo de enfermedades raras, dada su muy baja prevalencia en la población (1/7.554 para la DCP y <1/1.000.000 para el SCECF). Presentamos el caso de una niña con diagnóstico genético inicial de SCECF que, por la mala evolución respiratoria y la presencia de bronquiectasias, se diagnosticó posteriormente de DCP.

Niña con edad actual de 3 años que al nacimiento presentó fenotipo peculiar (frente abombada, *filtrum* plano, orejas de implantación discretamente bajas, cuello ancho) y síntomas de hipotonía generalizada, dificultades de alimentación, taquipnea, rinitis crónica y acidosis respiratoria. Permaneció ingresada los 3 primeros meses de vida, durante los cuales presentó una atelectasia parcial de lóbulo superior derecho en la radiografía de tórax y una estenosis del agujero magno con compresión de la unión bulbomedular en la resonancia magnética cerebral, por lo que precisó de intervención quirúrgica a los 2 meses de vida.

Se amplió el estudio en este periodo con ecocardiografía, en la que se detectó insuficiencia tricúspide leve, y un análisis genético de tipo exoma trío dirigido a la sintomatología neurológica, que fue informado con presencia de una variante *de novo* probablemente patogénica (c.821G>A) en el gen *MAP3K7* asociada al SCECF y que engloba retraso del crecimiento, dismorfias faciales, hipotonía, dificultades de alimentación, enfermedad cardíaca y de vértebras cervicales¹.

Durante el primer año de vida presentó sintomatología respiratoria crónica consistente en tos húmeda diaria y rinitis, con infecciones respiratorias recurrentes en forma de bronquitis, catarros y otitis serosa crónica bilateral. A la exploración física destacaba la auscultación pulmonar patológica de forma persistente con crepitantes húmedos bilaterales, tiraje intercostal y taquipnea, con saturación

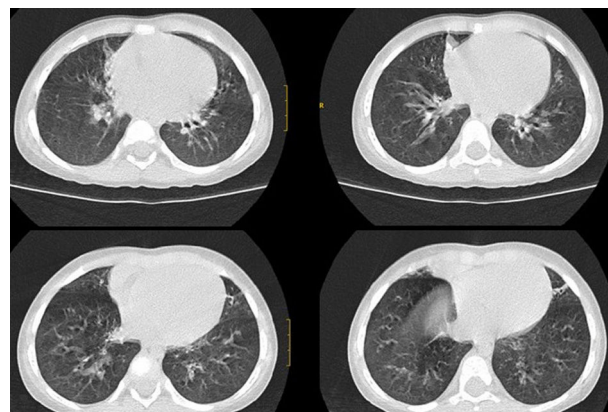


Figura 1 Tomografía computarizada pulmonar con atelectasias y bronquiectasias en lóbulo medio y llingula.

de oxígeno normal. Asociaba disfagia orofaríngea diagnosticada por videofluoroscopia con alteración en la eficacia de la deglución y retraso ponderal (percentil 2), por lo que precisó de alimentación por sonda nasogástrica hasta los 5 meses de vida.

Ante la sospecha de síndrome aspirativo crónico por disfagia y posible reflujo gastroesofágico asociado (descartado posteriormente con pHmetría), se realizó tomografía computarizada pulmonar en la que se apreciaron atelectasias subsegmentarias en el lóbulo medio y la llingula con pequeñas bronquiectasias y discreto engrosamiento intersticial peribroncovascular de predominio en lóbulos inferiores (fig. 1). Ante dichos hallazgos se realizó broncoscopia flexible en la que se observó abundante mucosidad en todo el árbol bronquial, con lavado broncoalveolar positivo a *Haemophilus influenzae*. Como tratamiento recibió budesonida inhalada y nasal, suero salino hipertónico nebulizado, fisioterapia respiratoria y azitromicina oral 3 días por semana.

Dada la mala evolución respiratoria y las escasas complicaciones respiratorias asociadas al SCECF, se plantearon diagnósticos adicionales que cursan con bronquiectasias, como la fibrosis quística o la DCP. A pesar de cribado neonatal con tripsina inmunorreactiva normal, se hizo la prueba del sudor, que también fue normal. Se reanalizó el estudio genético de exoma trío y se informó de la presencia en homocigosis de la mutación c.246+1G>C en el gen *ODAD4* o *TTC25* asociado a DCP, que codifica el brazo externo de

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.002>

1695-4033/© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: P. Morte Coscolín, S. Rovira Amigo and C. Martín de Vicente, Discinesia ciliar primaria: diagnóstico adicional en una paciente con síndrome cardioespondilocarpofacial, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.002>

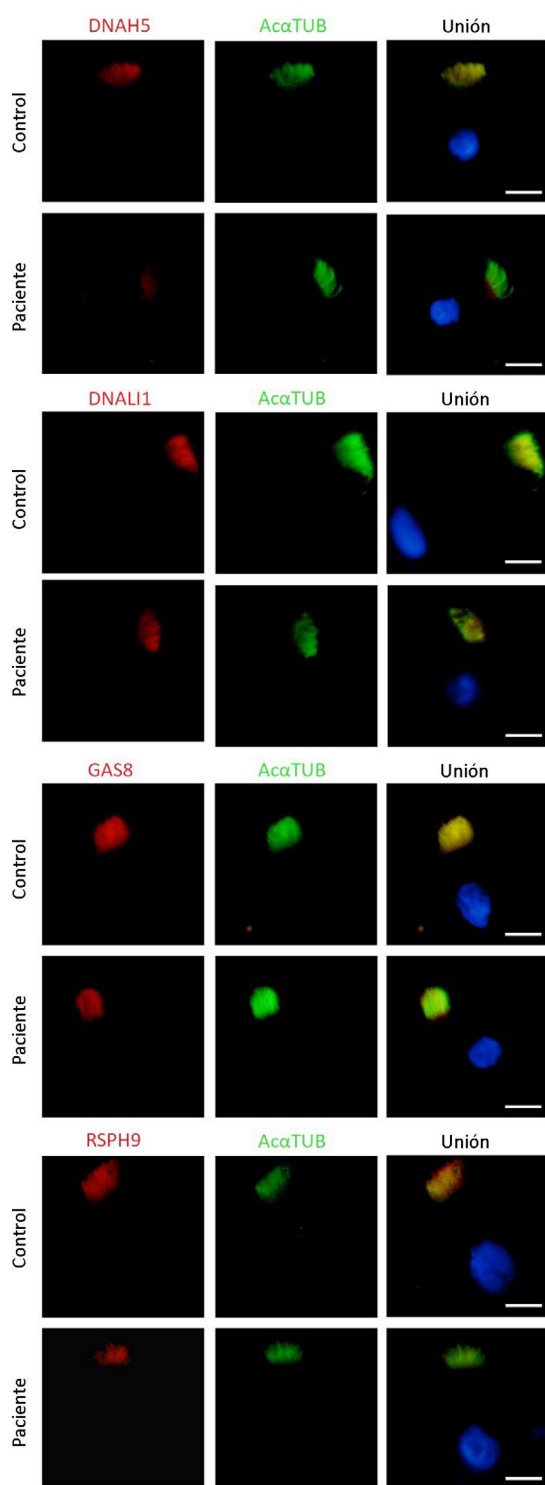


Figura 2 Análisis de inmunofluorescencia de las proteínas del axonema ciliar en una muestra de epitelio ciliado respiratorio de la paciente y en una muestra control. Localización subcelular de proteínas en el axonema ciliar DNAH5, DNALI1, GAS8 y RSPH9 (en rojo), y α -tubulina acetilada (Ac α TUB, en verde). La tercera columna muestra la imagen conjunta con el núcleo marcado con DAPI (en azul). DNAH5 está ausente en el axonema ciliar de la muestra de la paciente comparando con el control. Escala bar, 5 μ m.

la proteína dineína y ocasiona una disminución grave de la motilidad ciliar².

La niña fue derivada al centro de referencia de DCP en el que confirmaron la ausencia de motilidad ciliar (cilios estáticos) mediante videomicroscopía óptica, un resultado bajo de óxido nítrico nasal (ONn) de 13,2 nl/min medido a volumen corriente y una inmunofluorescencia en células ciliadas con el marcador DNAH5 ausente en la mayoría de las células analizadas (fig. 2).

La DCP consiste en un defecto estructural de las células ciliadas, situadas en el tejido respiratorio y gonadal, que altera la motilidad ciliar y disminuye el aclaramiento mucociliar, lo que aumenta el riesgo de infecciones respiratorias. Es un defecto de herencia autosómica recesiva en la mayoría de los casos, con más de 50 mutaciones descritas³ y que asocia síntomas respiratorios, otorrinolaringológicos, esterilidad, embarazo ectópico y, en el 50%, *situs inversus* con dextrocardia. Desde el punto de vista radiológico presenta engrosamientos peribronquiales con atelectasias o bronquiectasias⁴.

El diagnóstico se basa en el cribado con el ONn (generalmente disminuido) y se confirma mediante microscopía electrónica (alteraciones ultraestructurales), inmunofluorescencia, videomicroscopía óptica (frecuencia y batido ciliar) y genética⁵. El tratamiento se basa en la mejora del aclaramiento mucociliar mediante fisioterapia respiratoria, ejercicio aeróbico y agentes mucolíticos (suero salino hipertónico nebulizado); en el control de las infecciones respiratorias (antibioterapia oral o intravenosa en exacerbaciones respiratorias y antibióticos nebulizados) y en terapias antiinflamatorias, como la azitromicina oral⁶.

Como conclusiones, los autores queremos destacar la importancia de descartar la existencia de otras enfermedades adicionales en todo paciente con un diagnóstico sindrómico confirmado que, por su evolución o sintomatología, no encaje en el fenotipo clínico típico de esa enfermedad, tal y como pasó en nuestra paciente.

Colaboración de los autores

Todos los autores han participado en la elaboración del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

1. Van Woerden GM, Senden R, de Konink C, Trezza RA, Baban A, Bassetti JA, et al. The MAP3K7 gene: Further delineation of clinical characteristics and genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2022;43:1377–95.
2. Wallmeier J, Shiratori H, Dougherty GW, Edelbusch C, Hjejij R, Loges NT, et al. TTC25 deficiency results in defects of the outer dynein arm docking machinery and primary ciliary dyskinesia with left-right body asymmetry randomization. *Am J Hum Genet.* 2016;99:460–9.

3. Keicho N, Morimoto K, Hijikata M. The challenge of diagnosing primary ciliary dyskinesia: a commentary on various causative genes and their pathogenic variants. *J Hum Genet.* 2023;68:571–5.
4. Raidt J, Loges NT, Olbrich H, Wallmeier J, Pennekamp P, Omran H. Primary ciliary dyskinesia. *Presse Med.* 2023;52:104171.
5. Dalrymple RA, Kenia P. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: A guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104:265–9.
6. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and future treatments in primary ciliary dyskinesia. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 11;22:9834.

Patricia Morte Coscolín^{a,*}, Sandra Rovira Amigo^{b,c}
y Carlos Martín de Vicente^d

^a *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

^b *Sección de Alergología Pediátrica, Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona, España*

^c *CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España*

^d *Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmortec@salud.aragon.es
(P. Morte Coscolín).