

Disquinesia ciliar primaria. Reporte de caso

Primary ciliary dyskinesia. Case report

Jorge Alejandro Trujillo Zea¹
Oscar Iván McEwen Tamayo¹
Jorge Andrés Hincapié Pineda¹
Francisco Javier Faraco Urrego¹
José Alberto Vélez Trujillo¹

Resumen

La Disquinesia Ciliar Primaria (también llamada Síndrome de Cilia Inmóvil) se caracteriza por tos crónica, rinitis y sinusitis crónica. Cuando *situs inversus*, sinusitis crónica y bronquiectasias ocurren al mismo tiempo, se conoce como Síndrome de Kartagener, el cual tiene una prevalencia de 1 en 40.000 a 60.000. La Disquinesia Ciliar Primaria se hereda de manera autosómica recesiva y es un síndrome altamente heterogéneo. El rasgo de *situs inversus* aparentemente tiene un elemento de determinación al azar.

Hay variaciones considerables en la presentación clínica, aunque lo más frecuente son infecciones respiratorias recurrentes y sinusitis; también se pueden presentar alteraciones en el Sistema Nervioso Central, y el aparato reproductor, entre otros. Actualmente, no están disponibles medidas terapéuticas específicas para corregir la disfunción ciliar. Es por esto que el manejo debe ser sintomático e incluir principalmente medidas preventivas. La progresión es variable y algunas personas viven una vida casi normal.

Se presenta el caso de una paciente con antecedentes de situs inverso, la cual presenta síntomas respiratorios con poca mejoría a tratamientos anteriores. Luego

¹ Estudiantes Facultad Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia

Correspondencia: Jorge Alejandro Trujillo Zea. Correo electrónico: jatz_jatz@hotmail.com

Fecha de recibido: Octubre 15 de 2007

Fecha de aprobación: Enero 30 de 2008

de hacerle los estudios hematológicos e imagenológicos se llega al diagnóstico de un síndrome de Kartager.

Palabras clave: Síndrome de Kartagener, *situs inversus*, bronquiectasias, desorden de motilidad ciliar.

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (also known as Syndrome of Ciliary Motility Disorders), is characterized by chronic cough, rhinitis and chronic sinusitis. When *situs inversus*, chronic sinusitis, and bronchiectasis are present at the same time, that triad is known as Kartagener syndrome. It has a prevalence of 1:40 000 to 1:60 000. The primary ciliary dyskinesia is inherited in an autosomic recessive form and it's a highly heterogeneous syndrome. The *situs inversus* feature apparently has a random determination.

There are variations in the clinical presentation, although the respiratory tract infections are the most common as well as sinusitis; it could also be found alteration in reproductive and central nervous system, among others. At present there are no specific therapeutic ways to correct the ciliary dysfunction. That's why the treatment is symptomatic and prophylactic. Progression is variable and some people with the syndrome could have an almost normal life.

Here is presented the case of a patient with *situs inversus*, who presents respiratory symptoms and little response to previous treatments. After some imaging and some hematological studies, the Kartagener syndrome diagnosis is made.

Key words: Kartagener syndrome, *situs inversus*, bronchiectasis, ciliary motility disorders

HISTORIA

Un médico suizo, Manes Kartagener, en 1933, advirtió un patrón de síntomas que incluía bronquiectasias, *situs inversus* y otitis media. La tecnología para entender el proceso que lleva a estos síntomas aparentemente sin relación no estaba disponible en esa época, así que se vio obligado a publicar sus hallazgos sin identificar la causa de base. El doctor

Kartagener de hecho, no fue el primero en publicar esta triada. Este honor recae en un doctor ruso, AK Siewert, quien reconoció las características distintivas del Síndrome Kartagener en 1904¹.

Björn Afzelius, un investigador suizo, notó que un número de hombres con espermatozoides inmóviles también tenían problemas respiratorios crónicos y otitis media. Algunos de ellos,

aproximadamente el 50% también tenían *situs inversus*. Fue él quien actualmente propuso que la disfunción ciliar era la responsable de los tres problemas y en 1976 acuñó el término “*Síndrome de Cilia Inmóvil*” para describir sus hallazgos¹.

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Se presenta un caso de disquinesia ciliar primaria, en un hospital de la ciudad de Medellín, Colombia.

Paciente de 11 años de edad, sexo femenino, nacida y residente en la ciudad de Medellín, quien es remitida por un cuadro clínico de neumonía, crisis asmática y *situs inversus* (diagnosticado en la infancia temprana). La madre de la niña relata que los cuadros de síntomas respiratorios, tos con esputo, disnea y fiebre intermitente se han venido repitiendo desde los nueve años de edad. Dicha sintomatología se agudizó una semana antes de la consulta de la paciente. Sus antecedentes relatan insuficiencia respiratoria luego del parto y estancia en incubadora por una semana, luego de lo cual inició con cuadros de neumonías a repetición que cesaron durante unos años; durante los dos años previos a la consulta estos cuadros reaparecieron de manera súbita. Antecedentes familiares: madre y hermanos asmáticos.

Al examen físico se encuentra paciente afebril, pálida, sin síndrome de dificultad respiratoria. Al auscultar el tórax hay hipoventilación generalizada con abundantes roncus y sibilancias

espiratorias. Se encuentra faringe congestiva, soplo holosistólico grado III/VI y tos que moviliza secreciones.

Es ingresada entonces con un diagnóstico presuntivo de neumopatía crónica. Se le ordena aislamiento respiratorio y se le solicitan paraclínicos cuyos resultados se ven reflejados en la Tabla 1 Hemocultivos, baciloscopias, gram y cultivo de faringe negativos.

Tabla 1. Exámenes Paraclínicos

Hematocrito (%)	39
Hemoglobina (gr/dl)	13,5
Leucocitos (mm ³)	4.000
Proteína C Reactiva (UI/l)	12,5
Eritrosedimentación (mm/h)	45

En los rayos X se observa atrapamiento de aire, infiltrados parahiliares y dextrocardia (Imagen 1). La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax y senos paranasales y ecocardiografía arrojan los siguientes resultados: *Situs Inversus Totalis*, bronquiectasias de lóbulo medio y llingula y proceso inflamatorio sinusal de senos maxilares y etmoidales. La ecocardiografía reporta dextrocardia sin defectos funcionales asociados.

Se inicia entonces tratamiento con antibióticos, terapia respiratoria y nebulizaciones con β_2 agonistas.

El área de otorrinolaringología la evalúa y diagnostica una sinusitis por hipersecreción de moco que es manejada con Beclometasona nasal y lavados nasales con suero fisiológico.

Imagen 1. Radiografía AP y Lateral de Tórax. Obsérvese la Dextrocardia (1) y los infiltrados parahiliares (2) Cámara gástrica (3).

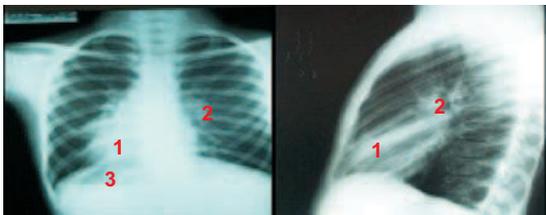
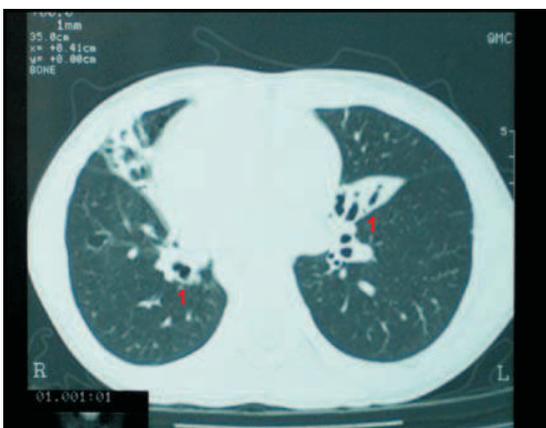


Imagen 2. TAC de Tórax. Obsérvese las Bronquiectasias (1).



La paciente evoluciona favorablemente por lo cual en días siguientes es llevada a cirugía donde se le practica lobectomía media izquierda.

Luego de la cirugía la paciente continúa con buena evolución por lo cual es dada de alta con orden de terapia respiratoria ambulatoria y mucolítico. Desde entonces la paciente ha progresado de manera normal y hasta la fecha no ha vuelto a consultar a la institución.

DISCUSIÓN

La Disquinesia Ciliar Primaria (también llamada Síndrome de Cilia Inmóvil) se caracteriza por tos crónica, rinitis y sinusitis crónica. La causa es un defecto tanto estructural como funcional de las cilia en la vía aérea, que hace que sean incapaces de batir (inmovilidad), normalmente (Disquinesia), o no estar presentes (agenesia). Esta es una enfermedad hereditaria que se ha descrito en todas partes del mundo y con igual prevalencia en hombres y mujeres de aproximadamente 1 en 20.000 a 30.000^{2,3}. Sin embargo, esta incidencia puede ser mayor si se tiene en cuenta la dificultad para realizar el diagnóstico⁴.

Embriológicamente, las cilia nodales también son defectuosas, dejando al azar la aparición de asimetría corporal de tal modo que 50% de los pacientes tiene situs inversus^{5,6}. Cuando *situs inversus*, sinusitis crónica y bronquiectasias ocurren al mismo tiempo, se conoce como *Síndrome de Kartagener*, el cual tiene una prevalencia de 1 en 40.000 a 60.000. Como se puede observar en la paciente presentada en este reporte de caso se da la triada clásica por la cual se llegó al diagnóstico.

Patrón de herencia

Disquinesia Ciliar Primaria se hereda de manera autosómica recesiva⁷. Es un síndrome altamente heterogéneo porque puede ser causado por un defecto en cualquiera de los polipéptidos en el axonema de la cilia o el flagelo del espermatozoide, en otras proteínas que están presentes en la membrana ciliar

y en la matriz, o en aquellas que se necesitan para el correcto ensamblaje de las cilias⁸. Es claro que en la paciente no había un antecedente de parientes con Síndrome de Kartagener, es por eso que esto nos orienta a que además de la genética debe haber otros factores que produzcan o predispongan a la enfermedad.

Un locus en el cromosoma 5p que codifica una proteína de cadena pesada del axonema llamada DNAH5 la cual fue aislada en 25 familias separadas⁹. De este grupo, cuatro mutaciones homocigóticas y seis heterocigóticas de DNAH5 fueron identificadas, todas en asociación con Disquinesia Ciliar Primaria y los brazos externos de dineína ultraestructuralmente anormales⁹.

El rasgo de *situs inversus* aparentemente tiene un elemento de determinación al azar². Más que tener un gen para *situs solitus* (órganos en su posición normal) y uno para *situs inversus*, las cilias nodales del embrión son las responsables de controlar la posición normal del corazón y las vísceras y sin ese control hay igual probabilidad de *situs inversus* y *situs solitus* (50:50).

Manifestaciones clínicas

Hay variaciones considerables en la presentación clínica, aunque lo más frecuente son infecciones respiratorias recurrentes y sinusitis.

- Pulmonar es frecuente encontrar en niños una incidencia cada vez mayor de infecciones respiratorias y tos con expectoración muco-purulenta^{10,11}.

Estos síntomas tienden a incrementar a lo largo del día más que ser peores en la mañana y también se asocian al ejercicio, algunos autores difieren de este concepto y describen una tos de predominio matutino⁴. Es frecuente además, encontrar poliposis nasal. En contraste, los resfriados comunes no parecen ser mas frecuentes ni tener un curso más severo que en el resto de la población. En nuestra paciente llama la atención que desde su nacimiento tuvo dificultad respiratoria (una semana en incubadora), y a medida que se fue desarrollando sufrió de diferentes afecciones pulmonares.

Adicionalmente pueden ocurrir bronquiectasias cilíndricas o saculares, incluso en la niñez y generalmente, afectan el lóbulo medio e inferior y la lingula, como sucede en este caso. Pacientes con bronquiectasias pueden tener crépitos y sibilancias que simulan asma, principalmente en niños. En los Rayos X y TAC es frecuente encontrar un grado moderado de hiperinflación, engrosamiento peribronquial, atelectasias y bronquiectasias, estas últimas afectando casi exclusivamente el lóbulo medio y están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes¹².

La espirometría en ocasiones revela obstrucción de la vía aérea leve a moderada con respuesta variable a broncodilatadores. Las bacterias más frecuentemente encontradas en infección son *H. influenzae*, *S.*

pneumoniae y *S. aureus*; menos frecuente, *P.aeruginosa*, que se presenta principalmente en pacientes mayores con enfermedad crónica. El incremento en la ocurrencia de infecciones en esta patología se explica además por la alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos por cambios en su polaridad y migración, sugiriendo daños en los microtúbulos citoplasmáticos.

- Senos paranasales– sinusitis está presente en los senos maxilar, etmoidal y frontal, aunque en ocasiones el seno frontal no se desarrolla, lo que hace que la voz del paciente sea de tipo nasal. La paciente presentada en este caso tenía compromiso de los senos maxilares y etmoidales, es importante tener en cuenta que los senos frontales no se neumatizan hasta entrada la pubertad y es por esto que no se ven afectadas inicialmente en estos pacientes. La otitis secretoria crónicas con exacerbaciones agudas está constantemente presente durante la niñez y adolescencia, pero este problema se vuelve mucho menos frecuente después de pasar la pubertad, aunque la pérdida de audición por daño conductivo es frecuente.
- *Situs inversus* cuando ocurre, es generalmente como un revés completo del sistema circulatorio y las vísceras. Esta condición no afecta la salud per se, y generalmente se detecta incidentalmente cuando se realiza unos Rayos X al paciente. *Situs inversus* aislado tiene una prevalencia de 1 en 10.000 en Escandinavia y

solo 20 a 25% de los pacientes tienen bronquitis y sinusitis crónica ¹³. La paciente fue diagnosticada con un *situs inversus totalis*, lo cual, como ya fue mencionado antes, es uno de los criterios utilizados para diagnosticar el Síndrome de Kartagener.

- Sistema nervioso central: fatiga y cefalea son quejas frecuentes y pueden ser causadas por sinusitis crónica. La función alterada de las cilias endimarias puede ser parcialmente responsable de hidrocefalia ^{14,15}.
- Fertilidad la mayoría de los hombres con este síndrome tienen espermatozoides vivos pero inmóviles y son infértiles. Las mujeres tienen disminución en la fertilidad con menos del 50% de éxito en completar el embarazo ³; además presentan una incidencia aumentada de embarazos ectópicos ⁴. A esta paciente no se le realizaron estudios de fertilidad pues a la fecha sólo tenía 11 años, pero es claro que a estas pacientes se les debe estudiar y asesorar en un futuro acerca de su fertilidad.

TRATAMIENTO

Actualmente, no están disponibles medidas terapéuticas específicas para corregir la disfunción ciliar. Es por esto que el manejo debe incluir entonces, medidas para mejorar la expulsión del moco, prevenir las infecciones respiratorias y tratar las infecciones bacterianas de vías aéreas, senos paranasales y oído medio en forma oportuna para prevenir los daños irreversibles ⁴.

Algunas medidas para mejorar la

expulsión de moco de las vías aéreas incluyen percusión del tórax, drenaje postural, estimulación de la tos, uso de broncodilatadores. Los corticoesteroides inhalados han sido usados, pero el papel de los agentes antiinflamatorios aún no es claro. Los pacientes también deben recibir inmunización contra los principales patógenos respiratorios, además evitar la exposición al humo del tabaco y otros irritantes que pueden lesionar la mucosa respiratoria ⁴.

Las intervenciones quirúrgicas pueden estar indicadas para complicaciones específicas. En el último estadio de la enfermedad la única opción es el trasplante ⁴.

PRONÓSTICO

Usualmente progresan a enfermedad pulmonar crónica con bronquiectasias y algún grado de disfunción pulmonar. La progresión es variable y algunas personas viven una vida casi normal. Hacen falta más estudios que proporcionen nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas permitiendo así mejorar el pronóstico.

CONCLUSIONES

Después de haber analizado y presentado el caso clínico de una paciente con Síndrome de Kartagener se concluye:

- Debido a la variedad de la presentación clínica se propone un manejo multidisciplinario para un mejor enfoque de las diferentes

alteraciones que estos pacientes presentan. Se propone un manejo por diferentes especialidades como neumología, medicina interna, pediatría, infectología, neurología y psicología.

- Actualmente no hay un tratamiento específico para la disfunción, sólo existen medidas que ayudan a mejorar la expulsión del moco, prevenir las infecciones respiratorias y tratar las infecciones bacterianas de vías aéreas, senos paranasales y oído medio en forma oportuna para prevenir los daños irreversibles.
- Algunos pacientes requieren de la administración de profilaxis antibiótica debido a la recurrencia de las infecciones pulmonares.
- La cirugía es una opción para estadios avanzados pero es el único tratamiento definitivo (trasplante).
- Hacen falta estudios con nuevas terapias para hacer un mejor enfoque y tratamiento de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Carlos E. Restrepo Lebrun, Médico Cirujano, Pediatra. Profesor Asociado Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín Colombia

Al personal del Hospital La María, en especial al que labora en el servicio de Pediatría, por su siempre atenta colaboración.

REFERENCIAS

1. Siewert AK. Ueber einen Fall von Bronchiektasie bei einem Patienten mit Situs inversus viscerum. *Berliner klinische Wochenschrift* 1904; 41: 139-41.
2. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317.
3. Afzelius BA, Mossberg B, Bergström SE. Immotile-cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) including Kartagener syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2000.
4. Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 653-62.
5. Nonaka S, Shiratori H, Saijoh Y, Hamada H. Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow. *Nature* 2002;418:96.
6. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:459.
7. Sturgess JM, Thomson MW, Czegledy-Nagy E, Turner JAP. Genetic aspects of immotile cilia syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 25:149.
8. Rosenbaum JL, Cole DG, Diener DR. Intraflagellar transport: The eyes have it. *J Cell Biol* 1999; 144:385.
9. Olbrich H, Haffner K, Kispert A, Volkel A. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat Genet* 2002; 30:143.
10. Bush A, Cole P, Hariri M, et al. Primary ciliary dyskinesia: Diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12:982.
11. Chapelin C, Coste A, Millepied M-C, et al. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:854.
12. Nadel HR, Stringer DA, Levison H, et al. The immotile cilia syndrome: Radiological manifestations. *Radiology* 1985;154:651.
13. Torgersen J. Transposition of viscera, bronchiectasis and nasal polyps. *Acta Radiol* 1947; 28:17.
14. Greenstone MA, Jones RWA, Dewar A, et al. Hydrocephalus and primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 1984; 59:481.
15. De Santi MM, Magni A, Valletta EA, et al. Hydrocephalus, bronchiectasis, and ciliary aplasia. *Arch Dis Child* 1990; 65:543.