



## Puntos clave

Un 50% de los pacientes con discinesia ciliar primaria (DCP) tienen *situs inversus totalis*.

Las otitis medias, la rinorrea profusa desde el nacimiento y la tos productiva crónica son los síntomas predominantes en la infancia. Las bronquiectasias y la sinusitis están presentes en la mayor parte de adolescentes y adultos. Los varones suelen ser infértiles.

El diagnóstico precoz disminuye la morbilidad y la mortalidad, y mejora el pronóstico.

La medición del óxido nítrico nasal es un método útil de cribado en pacientes con sospecha clínica de DCP. Métodos alternativos serían los estudios radioisotópicos de aclaramiento mucociliar nasal o bronquial. Todos deben confirmarse con los tests diagnósticos definitivos.

El diagnóstico definitivo exige valorar la frecuencia y el patrón de batido ciliar, así como la ultraestructura del cilio. Una ultraestructura ciliar normal no excluye la DCP.

La terapia respiratoria es extrapolada de la fibrosis quística. Puntales básicos son la fisioterapia y el control de la infección bronquial.

# Discinesia ciliar primaria

AMPARO ESCRIBANO MONTANER<sup>a</sup> Y MIGUEL ARMENGOT CARCELLER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universitat de València. Valencia. España.

<sup>b</sup>Unidad de Rinología y de Discinesia Ciliar Primaria. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General Universitario. Universitat de València. Valencia. España.

ascribano@separ.es; miguel.armengot@gmail.com

## Introducción

Los cilios son organelas celulares muy ubicuas, presentes en algún momento del desarrollo en casi todas las células. Se han conservado durante la evolución de las especies, desde los protozoos hasta los vertebrados y, aunque en el pasado se consideraban estructuras vestigiales, en los últimos años se ha descubierto su papel fundamental en numerosos procesos fisiológicos.

Habitualmente, solo pensamos en el cilio como una organela móvil, pero una gran parte de los cilios son inmóviles y actúan como antenas receptoras de muchos procesos sensoriales y como receptores de membrana, manteniendo la homeostasis de diferentes órganos y sistemas. También desempeñan un papel importante en el adecuado desarrollo embrionario. El proceso de la ciliogénesis tiene implicaciones no solo en la morfogénesis ciliar, sino en procesos patológicos directamente relacionados con ellos.

que el cilio puede regular la proliferación celular a través de la modificación de distintas vías de señalización.

Los cilios son proyecciones celulares que surgen de centriolos perinucleares que emigran hacia la superficie celular o se forman allí de *novo*. Dan lugar al cuerpo basal, zona clave para la ciliogénesis, constituido por 9 tripletes de microtúbulos periféricos. La parte que emerge de la célula, o axonema, tiene la clásica estructura «9 + 2»: 9 pares de microtúbulos periféricos rodeando a un par central. Los flagelos, aunque de mayor tamaño, tienen una estructura similar y un papel más definido en el transporte de células y microorganismos.

El complejo tubular 9 + 2 posee una serie de conectores necesarios para la función ciliar: las uniones de nexina, que ensamblan los pares de microtúbulos entre sí y son las que mantienen al cilio intacto; los brazos radiales, que enlazan el par central, con su vaina, a los pares periféricos, y los brazos de dineína (externo e interno), que surgen de cada doblete periférico y que deslizan a los microtúbulos entre sí, y son los responsables de que el cilio se mueva (fig. 1).

Los cilios pueden clasificarse en 2 grandes tipos: móviles e inmóviles; estos últimos conocidos también como primarios o sensoriales. El cilio primario tiene una estructura 9 + 0 y es el que aparece en el nodo embrionario y en otros sistemas sensoriales, aunque se le ha considerado inmóvil y sensorial frente al 9 + 2, móvil y transportador de sustancias, no siempre se comporta así, dado que —en el embrión— estos cilios (9 + 0) son móviles y establecen la asimetría visceral (*situs solitus*), mientras que algunos cilios sensoriales —como los del oído interno— tienen una estructura 9 + 2 y son móviles, determinando la formación y posición de los otolitos<sup>1</sup>.

Los cilios intervienen en el desarrollo embrionario, en la polaridad de muchas células, en el mantenimiento de la homeostasis, en funciones sensoriales (oído, vista, olfato) y transportadoras, y en la división celular. Esta

## Funciones y estructura del cilio

Los cilios y los flagelos son estructuras posmitóticas que aparecen solamente en células en fases no proliferativas del ciclo celular (G0/G1 y comienzo de la fase S). Dado que la síntesis proteica no es posible en el interior del cilio, se han desarrollado proteínas de transporte intraflagelar (PTI) que, en sentido anterógrado y retrógrado, transportan las sustancias necesarias para construir el edificio ciliar. Una vez constituido, el cilio está constantemente regenerándose gracias a estas PTI. Cuando la célula va a entrar en fase G2 y M, el cilio se desmonta. Los centriolos emigran a las áreas perinucleares para formar el huso mitótico y, finalizada la división celular, vuelve a iniciarse el proceso de construcción ciliar. Es por ello

amplia capacidad funcional implica una gran complejidad morfológica y genética. La función transportadora imprime movilidad a la propia célula, como sucede con el espermatozoide, o a los materiales situados sobre la superficie celular, como ocurre en las células ciliadas del aparato respiratorio, transportadoras de moco; en las de las trompas de Falopio, transportadoras del óvulo, o en las de los ventrículos cerebrales, transportadoras de líquido cefalorraquídeo. Las funciones sensoriales visuales y las homeostáticas están ligadas a las proteínas de transporte intraflagelar, que en sentido anterógrado y retrógrado transportan moléculas y proteínas<sup>2</sup>. Además, pueden actuar como mecanorreceptores, en los cilios del oído interno, por ejemplo, o como quimiorreceptores en el olfato.

La amplia distribución ciliar y su implicación funcional explican que defectos primarios del cilio desencadenen una amplísima y, en ocasiones, enigmática, variedad de manifestaciones clínicas (tabla 1) y que la disfunción, tanto de los cilios móviles como de los primarios, se liguen a una amplia gama de enfermedades conocidas como «ciliopatías»<sup>3-5</sup>:

- Discinesia ciliar primaria (DCP).
- Hidrocefalia congénita.
- Ceguera progresiva (retinitis pigmentaria).
- Hipoacusia neurosensorial (síndrome de Usher).
- Cardiopatías congénitas complejas, especialmente si acompañan a desórdenes de la lateralidad.
- Asplenia o poliesplenia.
- Atresia biliar.
- Atresia esofágica, reflujo gastroesofágico grave.
- Riñón poliquístico, nefronoptosis.
- Síndrome de Senior-Loken.
- Amaurosis congénita de Leber.
- Síndrome de Merckel-Guber.
- Síndrome de Joubert (síndrome cerebelo-óculo-renal).

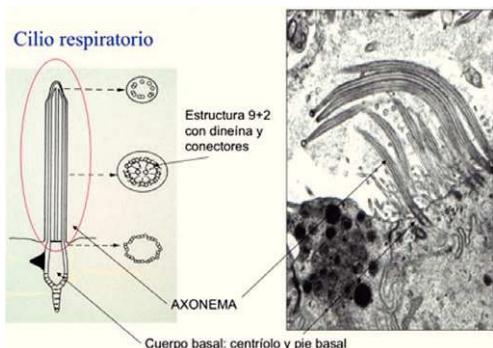


Figura 1. Estructura de los cilios respiratorios.

- Síndrome de Bardet Biedl (obesidad, hipogenitalismo, debilidad mental, defectos craneales, retinitis pigmentaria, sindactilia).
- Síndrome oro-facial-digital, tipo I.
- Síndrome de Alstrom.
- Síndrome de McKusick-Kaufman.
- Síndrome de Ellis van Creveld.
- JATD: condrodisplasia juvenil (distrofia torácica asfixiante).
- Displasia craneoectodérmica o síndrome de Sensenbrenner.
- Polidactilia.
- Heterotaxia.

De todas ellas, la DCP es el síndrome clínico más frecuente y con mayor repercusión clínica. Se conoce también como síndrome de inmotilidad ciliar y es un trastorno hereditario, autosómico recesivo, sin predilección de sexo o raza<sup>6</sup>, que afecta a 1/10.000-60.000 individuos<sup>7,8</sup>. La causa subyacente es una falta total de cilios

## Lectura rápida

La discinesia ciliar primaria (DCP), conocida también como síndrome del cilio inmóvil, incluye diversas anomalías ciliares: aplasia, inmovilidad y discinesia ciliar, y es la forma de expresión más común de un conjunto de enfermedades conocidas como ciliopatías, a las que muchas veces está asociada.

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, en la que se han identificado 12 genes asociados. Entre ellos, las mutaciones DNA11 y DNAH5, que codifican la dineína, se detectan en un 30-35% de los casos. Existen otros genes candidatos que codifican componentes del cilio y una variante de la DCP ligada a la retinitis pigmentaria, transmitida por el cromosoma X y causada por mutaciones del RPGR (gen regulador de la guanilato trifosfatasa de la retinitis pigmentaria). Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados tienen *situs inversus*.

Tabla 1. Cílios en el organismo: fisiología y patología

### Cílios móviles

- Apagato respiratorio: sistema mucociliar
- Trompas de Falopio: arrastre del óvulo
- Tracto cerebrospinal: circulación de líquido cefalorraquídeo
- Flagelo del espermatozoide: transporte del mismo hacia el óvulo
- Cílios nodales del embrión: posición visceral
- Patología asociada
  - Discinesia ciliar primaria
  - Embarazos ectópicos
  - Hidrocefalia
  - Esterilidad masculina
  - Malposiciones viscerales, *situs inversus*

### Cílios sensoriales/primarios

- Mecano sensores en los túbulos renales
- Receptores olfatorios
- Receptores retinianos (conos y bastones)
- Receptores del oído interno
- Señalización Hedgehog (regulador de la morfogénesis y del patrón de crecimiento de diferentes órganos y tejidos) y otras vías en el desarrollo
- Patología asociada
  - Riñón poliquístico y nefronoptosis
  - Anosmia
  - Degeneración retiniana: retinitis pigmentaria
  - Degeneración del oído interno: hipoacusia neurosensorial
  - Degeneración retiniana y oído interno: síndrome de Usher
  - Anosmia
  - Trastornos del desarrollo: obesidad, polidactilia, malformaciones del sistema nervioso central, craneofaciales, cardíacas, hepáticas, retraso mental...



## Lectura rápida

La alteración del aclaramiento mucociliar provoca un compromiso progresivo del tracto respiratorio superior e inferior, caracterizado por obstrucción de las vías aéreas e infecciones recurrentes del pulmón, oído medio y senos paranasales.

La forma de debut en el recién nacido es un distrés respiratorio sin causa aparente. La presencia de una rinorrea persistente desde el nacimiento, de una tos crónica, productiva, diaria o de otitis crónicas o recurrentes debe hacer sospechar esta enfermedad.

La medición del óxido nítrico exhalado nasal es un método de cribado útil en los pacientes con sospecha de DCP. Otros métodos alternativos son los estudios de aclaramiento mucociliar, nasal o bronquial, con marcadores radioisotópicos que, si son normales, excluyen la enfermedad. Ninguno de estos métodos es diagnóstico por lo que siempre, deberán ser corroborados con otros tests confirmatorios.

**Tabla 2. Manifestaciones de la discinesia ciliar primaria en los distintos órganos del cuerpo humano**

Órgano	Manifestación clínica
Pulmón	Distrés respiratorio neonatal Bronquitis recurrentes Bronquiectasias
Oído	Otitis media secretora Otitis media crónica
Fosas y senos	Sinusitis crónica Hipoplasia de senos, ante todo frontales
Tracto genitourinario	Infertilidad masculina Mujer: fertilidad disminuida, embarazo ectópico
Lateralidad orgánica	<i>Situs inversus totalis</i> <i>Situs ambiguus</i> (heteroataxia)
Sistema nervioso central	Hidrocefalia (rara)

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la discinesia ciliar primaria (DCP) según edad**

Órgano	Manifestación clínica
Prenatal	Detección por ecografía de <i>situs inversus totalis</i> (25% tienen DCP) o heteroataxia (prevalencia de DCP desconocida). El 40-50% de las DCP presentan <i>situs inversus totalis</i> Ventriculomegalia cerebral fetal leve
Neonatal	> 75% presentan distrés respiratorio precisando O <sub>2</sub> Rinorrea continua desde primer día de vida <i>Situs inversus</i> u otras formas de heteroataxia Hidrocefalia, en algunos individuos con DCP (reflejan disfunción de los cilios del epéndimo)
Infancia	Tos, productiva o húmeda, crónica, asociada, o no, a atelectasias o neumonías recurrentes Asma atípico, que no responde al tratamiento, especialmente si cursa con tos húmeda Bronquiectasias idiopáticas Rinitis diaria persistente. Pólipos nasales (raros a esta edad) Sinusitis crónica en niños mayores Otitis media secretora Pérdida de audición
Adolescencia y edad adulta	Como en la infancia Bronquiectasias más evidentes en el adulto Expectoración mucopurulenta crónica Dedos en palillo de tambor, en ocasiones Patrón espirométrico progresivo, obstructivo o mixto Poliposis nasal y halitosis Infertilidad en varones ( $\approx 50\%$ ) debida a la inmotilidad de los espermatozoides Embarazo ectópico y subfertilidad en mujeres

Tomado de Barbato et al<sup>14</sup>.

(aplasia ciliar), entidad muy rara, o una anomalía ciliar que, o bien impide su movilidad (síndrome del cilio inmóvil), o imposibilita una batida normal (discinesia ciliar)<sup>3,7,8</sup>.

Tanto la discinesia como la inmovilidad conducen a una ausencia de transporte mucociliar que, en el aparato respiratorio, provoca estasis de secreciones e infección crónica de las vías respiratorias altas y bajas<sup>7,9</sup>. El trastorno de movilidad afecta también al espermatozoide y a los cilios de la trompa de Falopio, por lo que es común la esterilidad en los varones y una fertilidad reducida en las mujeres. La ineficacia de los cilios nódulos embrionarios hace que la asimetría de los órganos internos se disponga al azar dando lugar, en un 50% de estos pacientes, a un *situs inversus* total. Su presencia, junto a sinusitis crónica y bronquiectasias, se conoce como síndrome de Kartagener, un subgrupo de la DCP con una prevalencia de 1/20.000-40.000 individuos<sup>7</sup>. En la actualidad, dado que las bronquiectasias no existen en el momento del nacimiento y que un diagnóstico precoz y la adopción de medidas terapéuticas adecuadas podrían retrasar su aparición, este síndrome podría quedar definido por la coexistencia de DCP y *situs inversus*<sup>10</sup>.

## Manifestaciones clínicas

El diagnóstico clínico precisa de un alto índice de sospecha y el pediatra general deberá estar alerta sobre esta enfermedad, ya que al cursar con manifestaciones bastante comunes en el niño sano<sup>4,11</sup> es fácil infravalorar su incidencia<sup>12</sup> y retrasar su detección<sup>13</sup>. Precisamente por ello, en 2006, la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), constituyó un grupo de trabajo (*Task Force on PCD*) con el fin de conocer la prevalencia y características de la DCP pediátrica, así como las actitudes diagnósticas y terapéuticas en los distintos países europeos. Sus conclusiones quedan reflejadas en 3 artículos. El primero es una normativa de consenso con las recomendaciones sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad<sup>14</sup>. El segundo recoge los factores que determinan la edad del diagnóstico en los niños europeos y corrobora que el síndrome se diagnostica escasa y tardíamente<sup>15</sup>. En el tercero, se valoran la concordancia entre la práctica clínica habitual y las recomendaciones del consenso, comprobando una gran heterogeneidad terapéutica y una pobre correspondencia con las recomendaciones de la *Task Force*<sup>16</sup>.

La DCP se caracteriza por una presentación precoz, desde el nacimiento, persistencia a lo

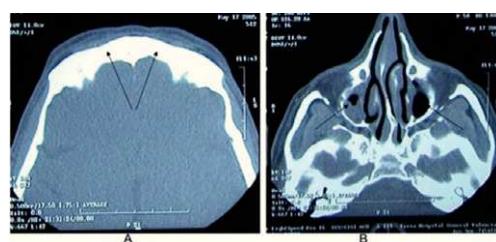
largo de toda la vida y afectación multisistémica (tabla 2). Las manifestaciones clínicas son variables (tabla 3)<sup>3,14</sup>.

En el período prenatal un *situs inversus*, detectado por ecografía, es indicio de DCP, dado que afecta al 50% de estos pacientes frente al 0,001% detectado en la población general.

En el período neonatal el comienzo clínico puede ser un distrés respiratorio, sin «causa aparente», con o sin neumonía<sup>12,13,17</sup>. La existencia de un *situs inversus*, o un antecedente familiar positivo para la enfermedad, deben orientar el diagnóstico. Una rinitis constante, desde el primer día de vida, es un signo tan significativo de DCP<sup>17</sup> que muchos padres indican que el niño «ha nacido resfriado».

En la infancia, es característica una rinitis humectante o productiva, crónica, diaria y con expectoración mucopurulenta. Los niños pueden ser diagnosticados de asma «atípica», que no responde al tratamiento habitual<sup>3</sup>. Las otitis medias secretoras y la presencia de moco en el oído medio, en ausencia de inflamación aguda, se dan en el 85% de los casos<sup>14</sup> y condicionan una pérdida de audición y retraso del lenguaje<sup>18</sup>. Los problemas óticos mejoran con la edad, sin desaparecer, y una hipoacusia de transmisión es la norma<sup>19,20</sup>.

En los niños mayores, es frecuente la sinusitis. La poliposis nasal es menos común que en la fibrosis quística (FQ) y en el 10% de los casos se detectan bronquiectasias<sup>14</sup>. En la adolescencia y en la edad adulta es habitual la ocupación —parcial o total— de todos los senos paranasales por tejido blando o secreciones, la aplasia de los senos frontales (fig. 2), consecuencia de la falta del estímulo eutrófico neumatizante en la mucosa enferma. La cefalea es común, posiblemente relacionada con reagudizaciones de la sinusitis crónica, aunque también puede deberse a problemas de drenaje del líquido cefalorraquídeo<sup>21</sup>.



**Figura 2.** TCAR maxilofacial correspondiente a un paciente afectado de discinesia ciliar primaria. A: aplasia de los senos frontales (flecha). B: hipoplasia y ocupación parcial de los senos maxilares (flecha). Estos hallazgos solo son valorables a partir de la adolescencia, dado el desarrollo cronológico de los senos paranasales.

## Lectura rápida

El diagnóstico definitivo incluye la valoración de la frecuencia y del patrón de batida ciliar, mediante video de alta resolución digital y alta velocidad, así como el estudio ultraestructural del cilio. Para ello se requiere una muestra de células ciliadas procedentes de la mucosa nasal o bronquial. La toma de la muestra nasal es sencilla y rápida (apenas 2-3 s) y, raramente, requiere anestesia o sedación. Se obtiene mediante raspado, o cepillado de la mucosa, en la cara medial del tercio medio del cornete inferior. Los pacientes deben estar libres de infección respiratoria aguda desde 4-6 semanas antes, para minimizar —en lo posible— tanto las muestras con escasos cilios, como las alteraciones ciliares secundarias que complican el análisis microscópico.



## Lectura rápida

Los defectos ultraestructurales se identifican en aproximadamente el 90% de los pacientes y afectan fundamentalmente a los brazos externos o internos de dineína, o a ambos. Existen defectos ciliares secundarios que pueden inducir a error y entre el 10-28% de los pacientes con DCP tienen una ultraestructura ciliar normal. Por ello, el simple análisis microscópico del cilio no es suficiente para asegurar el diagnóstico.

El diagnóstico suele ser tardío, lo que se traduce en una mayor morbilidad y peor pronóstico. El reconocimiento precoz y el inicio de un tratamiento otorrinolaringológico y pulmonar adecuado, pueden reducir y retrasar las potenciales secuelas.

Las personas afectadas de DCP pueden tener una vida normal. Aunque la infección y la inflamación bronquial son constantes y el daño pulmonar (bronquiectasias) está presente en la mayor parte de los adultos afectados, el grado de declinación de la función pulmonar es mucho más lento que en la fibrosis quística.

La auscultación es frecuentemente patológica, con subcrepitantes o sibilancias que pueden emular asma. La función pulmonar permanece relativamente estable, pero hacia la tercera década de la vida suele existir un patrón obstructivo<sup>22</sup>. La tomografía computarizada de alta resolución parece ser más sensible en la detección precoz del daño pulmonar que la espirometría, sobre todo en los pacientes de mayor edad, aunque no queda clara la posible correlación entre ambas, pues mientras que en algún estudio la función pulmonar no refleja el daño pulmonar existente<sup>23</sup>, en otro, realizado en niños, la evolución de ambos parámetros es paralela<sup>24</sup>. Las anomalías radiográficas incluyen engrosamiento peribronquial, atelectasias y atrapamiento aéreo y, en la mayor parte de casos, bronquiectasias<sup>12,25</sup>. La infección bronquial se inicia precozmente y es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la DCP. Las bacterias más comunes en niños y adolescentes son *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. En los pacientes mayores con enfermedad avanzada, se aísla más comúnmente *Pseudomonas aeruginosa* y micobacterias no tuberculosas<sup>12</sup>. La inflamación pulmonar es fundamentalmente neutrofílica, similar a la de la FQ, a pesar de que la expresión pulmonar es habitualmente más leve en la DCP<sup>26</sup>.

La mayoría de los varones tienen espermatozoides inmóviles y unos ductos eferentes testiculares sin actividad ciliar, por lo que son infériles. Una minoría (< 20%) puede fecundar porque, aunque la estructura del cilio y del espermatozoide es similar, su composición polipeptídica es diferente<sup>27</sup>. En la mujer, la deficiente actividad de los cilios en la trompa de Falopio entorpece el transporte del óvulo hacia el útero, lo que incrementa el número de embarazos ectópicos<sup>14,28</sup> y reduce un 50% su fertilidad.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la DCP se apoya en una clínica sospechosa, en la demostración objetiva de la disfunción o inmotilidad ciliar y en la existencia, o no, de alteraciones ultraestructurales en el cilio. Tanto la exploración funcional como el estudio ultramicroscópico del cilio exigen la utilización de técnicas específicas, no siempre al alcance de todos los centros, y la existencia de un equipo experimentado que sepa interpretarlas. En los lugares que no disponen de las mismas, se pueden plantear inicialmente unas pruebas de cribado, cuyos resultados podrían descartar ya la enfermedad, o apoyar la realización de la segunda línea de exploraciones, específicas y confirmatorias<sup>14</sup>.

### Tests de cribado

#### Medición del óxido nítrico exhalado nasal

En la actualidad se propugna como el test de primera elección para el diagnóstico de la DCP<sup>29</sup> (95% de sensibilidad y 90% de especificidad)<sup>30</sup>, ya que sus valores son muy bajos o están ausentes en estos pacientes<sup>12,31</sup>, incluso en aquellos cuyos cilios tienen una ultraestructura normal<sup>32</sup>. Las cifras elevadas excluyen habitualmente la enfermedad<sup>14,31</sup>, pero no ocurre así con los valores normales<sup>30</sup>. Los valores bajos requieren realizar tests de confirmación, dado que otras enfermedades (fibrosis quística, panbronquiolitis, sinusitis crónica y poliposis nasal) también los tienen<sup>3,14</sup>. Es necesario estandarizar su determinación en todos los grupos de edad, sobre todo en los niños pequeños<sup>33</sup>. Recientemente, se han publicado valores de referencia y puntos de corte para distintas edades, utilizando 3 métodos distintos de medición: retención de la respiración (BH-NNO), exhalación oral contra la resistencia (OE-R-NNO) y respiración corriente (TB-NNO), llegando a la conclusión de que el óxido nítrico exhalado nasal es una herramienta útil en todos los grupos de edad, siempre que el método aplicado se aadecue a la edad del paciente<sup>29</sup>.

#### Medida del aclaramiento mucociliar

Entre los métodos utilizados, el test de la sacarina es subjetivo, difícil de interpretar, no informativo en casos de batido discinético<sup>34</sup>, y no se recomienda en niños < 12 años<sup>14,32,35</sup>. El estudio del transporte mucociliar nasal con seroalbúmina marcada con <sup>99</sup>TC es un test objetivo, muy específico pero poco sensible, que puede utilizarse a cualquier edad<sup>36</sup>, incluso en el recién nacido<sup>37</sup>. Su mayor mérito es que se trata de una técnica de exclusión<sup>34,38</sup>, ya que un transporte normal permite descartar la DCP, pero un test alterado no la diagnostica, dado que otras enfermedades también pueden alterarlo (discinesias ciliares secundarias). Otros estudios con radioaerosoles permiten medir el aclaramiento mucociliar pulmonar, a partir de los 5 años de edad, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100%<sup>39</sup>.

### Test diagnósticos definitivos

No hay ningún «gold standard» para el diagnóstico de todos los fenotipos de DCP, por lo que es necesario, tal como recomienda la *Task Force on PCD*<sup>14</sup>, efectuar una rigurosa evaluación tanto de la frecuencia (FBC) y patrón de batido ciliar (PBC), mediante vídeo de alta resolución digital y alta velocidad (*digital high speed video* [DHSV]), como de la ultraestructura del cilio, mediante microscopía electrónica de transmisión (ME). Aunque la evaluación del PBC requiere un alto grado

de habilidad y experiencia, es necesario efectuarlo siempre, dado que existen casos con movimiento discinético y frecuencia de batida normal<sup>40</sup>, que no serían diagnosticados con la sola determinación de la FBC<sup>14</sup>. Además, cada vez se describen más casos atípicos de DCP con ultraestructura ciliar normal (entre un 10 y 28%)<sup>10,41,42</sup>, que serían pasados por alto en centros donde el diagnóstico depende sólo de la ME<sup>43</sup>.

Ambas técnicas requieren la toma de una muestra de células ciliadas del epitelio respiratorio, nasal (más accesible) o bronquial y, para ello, el cepillado o el raspado (más rentable), son los métodos recomendados.

Es imperativo que la muestra de células ciliadas sea correctamente manipulada para que los resultados sean fiables, ya que las células, tras su separación del epitelio, entran en apoptosis en muy poco tiempo<sup>43</sup>.

#### **Estudio de la batida ciliar mediante «Digital high speedy video»**

Se efectúa analizando la muestra, depositada en un medio de cultivo celular, inmediatamente después de su obtención. Permite examinar la batida ciliar en diferentes planos, a distintas velocidades, incluso imagen a imagen<sup>44</sup>, tras su grabación con una cámara digital de alta velocidad, y la aplicación de un programa informático que mide:

- La FBC, considerada normal si es  $\geq 9$  Hz (540 batidas por minuto).
- El PBC, con sus 2 ciclos: fase de extensión y fase de recuperación. Es el test diagnóstico con mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo<sup>45</sup>.

Una forma alternativa de determinar la eficacia de la batida es el test de rotación celular, que indica normalidad cuando las células son capaces de rotar sobre sí mismas en el medio de cultivo.

#### **Estudio de la ultraestructura ciliar (microscopía electrónica)**

En este caso, la muestra se sumerge en glutaraldehído y se procesa para su estudio mediante ME. Se examinan entre 10-100 cortes transversales por paciente y se analizan tanto la orientación de los cilios, como los distintos componentes del axonema ciliar. Requiere de personal experto y criterios específicos, cuantitativos y cualitativos, sobre las distintas estructuras ciliares que se estudiarán<sup>14,42,46</sup>. Se considera que existe ausencia de dineína cuando el número medio de brazos de dineína, contados por cada corte trasversal, es menor de 2. Se definen como déficits parciales tanto

a la ausencia de brazos internos (cuando el número medio es  $< 0,6$  por corte transversal), como a la de los externos (cuando es menor de 1,6); pocos brazos de dineína (externos o internos) cuando el valor medio es menor de 7 y 3, respectivamente, y brazos cortos de dineína cuando la proyección de los mismos es corta respecto a la de los cilios normales. La orientación ciliar se considera normal si la disposición de los túbulos centrales varía menos de 28°. Las alteraciones del patrón 9 + 2 se consideran significativas cuando afectan a más del 30% de los axonemas ciliares<sup>10,42,43</sup>.

Los defectos más frecuentes (80-95% de los casos) son la ausencia completa de dineína, que se asocia a inmovilidad ciliar, y la ausencia parcial (de brazos internos o externos, poca dineína o brazos cortos), que se liga a discinesia (fig. 3). Otras anomalías incluyen: la ausencia de brazos radiales, la transposición ciliar y la agenesia de túbulos centrales<sup>3,7,42</sup> aunque, desde un punto de vista exclusivamente morfológico, solo el déficit total de dineína se considera diagnóstico. La aplasia ciliar es un hallazgo extraordinariamente raro. En caso de duda, son útiles los cultivos celulares, pues los cilios neoformados reproducen las alteraciones congénitas, y no las adquiridas<sup>42</sup>. Una ultraestructura normal no descarta la DCP<sup>11,14</sup>.

## **Lectura rápida**

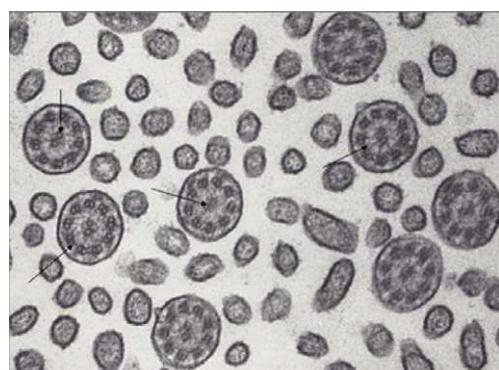
La fisioterapia respiratoria, la práctica deportiva y la instauración precoz de una antibioterapia agresiva frente a las infecciones respiratorias, son la base del tratamiento. El tabaquismo activo y pasivo debe ser evitado. El papel de otros fármacos (mucolíticos, broncodilatadores, corticoides, etc..) está cuestionado.

Las intervenciones quirúrgicas para tratar la afectación del oído medio, las sinusitis o las poliposis están discutidas, pero pueden ser necesarias en algunos pacientes.

Dado que la inmovilidad o discinesia ciliar se acompañan, habitualmente, de una motilidad anormal del espermatozoide, los pacientes varones deberían ser informados de su posible infertilidad y aconsejados sobre técnicas de fertilización *in vitro*.

## **Test genéticos**

Las pruebas genéticas en la DCP son todo un reto debido a la amplia heterogeneidad y el gran número de posibles genes causantes involucrados<sup>47</sup>. Actualmente, se está intentando a nivel internacional identificar y definir los genes y las mutaciones causantes de la enfermedad. Hasta ahora se conocen 12 genes asociados a la DCP: *DNAI1*, *DNAH5*, *TXND3*, *DNAH11*, *DNAI2*, *DNAAF2* [*C14orf104*],



**Figura 3.** Cílios nasales en un paciente afectado de DCP e inmovilidad ciliar. Ausencia de dineína. Entre los cílios se aprecian microvellosidades que indican que el corte de estudio es el adecuado.

## Bibliografía recomendada

Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child.* 2007;92:1136-40.

Excelente revisión del tema por un grupo de autores con amplia experiencia en el manejo de la discinesia ciliar primaria, pioneros en Europa en el desarrollo y validación de las técnicas diagnósticas actualmente vigentes.

Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Bakta G, et al. ERS Task Force. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J.* 2009;34:1264-76.

Consenso de expertos europeo que recoge las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas sobre la discinesia ciliar primaria.

*RSPH4A, RSPH9, DNAAF1 [LRRC50], CCDC39, CCDC40, y DNAL1.* Entre ellos, las mutaciones, DNAI1 y DNAH5, que codifican para las proteínas externas de los brazos de dineína, se detectan en un 30-35% de los casos<sup>6</sup> y son las únicas que podrían ser estudiadas en laboratorios especializados<sup>48</sup>. La mutación DNAH11 se ha identificado en pacientes con DCP y ultraestructura ciliar normal, mientras que mutaciones en el gen RPGR, localizado en el cromosoma X, han sido identificadas en varones con retinitis pigmentaria y DCP. Por ello, aunque las pruebas de ADN podrían ser útiles para establecer el diagnóstico en algunos casos, no pueden remplazar todavía a otras pruebas diagnósticas.

## Tratamiento

El manejo de la DCP no se apoya en evidencias científicas al carecer de estudios apropiados. La mayor parte de las recomendaciones terapéuticas extrapolan las pautas de tratamiento de la fibrosis quística<sup>3,11,14,18</sup>.

Se aconseja que el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con DCP sean realizados, total o complementariamente, en un centro especializado en esta enfermedad<sup>14,18,21</sup>. En cualquier caso, deben ser controlados cadastralmente por especialistas en neumología y otorrinolaringología.

La fisioterapia respiratoria y el ejercicio físico son puentes básicos del tratamiento, y la cobertura vacunal completa, incluidas las vacunas antigripal y antineumocócica, debe plantearse en todos los pacientes. El tabaquismo, activo y pasivo, debe ser firmemente desaconsejado.

Se recomienda practicar cultivos seriados de esputo ( $\geq 3$  meses) en orden a detectar precozmente patógenos respiratorios que exijan un tratamiento de erradicación<sup>14</sup>.

Las reagudizaciones infecciosas deben tratarse precozmente con ciclos orales, prolongados, de antibióticos, a altas dosis, según antibiograma, recurriendo a la vía intravenosa, en caso de pobre respuesta. En pacientes, con infección crónica por *P. aeruginosa* debe contemplarse la utilización de antibioterapia nebulizada, a largo plazo, para reducir las exacerbaciones<sup>3,14,18</sup>.

No hay datos sobre la efectividad de agentes que reduzcan la inflamación (corticoides inhalados o macrólidos)<sup>17</sup>. No se recomienda el uso de N-acetilcisteína, y la ADNasa nebulizada (mucolítico/antineutrofílico) podría ser considerada en pacientes seleccionados. El suero hipertónico salino nebulizado puede ser beneficioso para incrementar el aclaramiento del moco<sup>14</sup> y los broncodilatadores podrían ser utilizados en los casos en que existieran signos/

síntomas de asma/hiperreactividad bronquial (HRB) y una prueba confirmada de obstrucción reversible del flujo aéreo<sup>14,18</sup>.

Las infecciones agudas del oído medio requieren antibióticos. La actitud frente a las otitis secretoras es conservadora, con valoración audiológica regular y uso alternativo de audífonos. La colocación de drenajes transtimpánicos está muy discutida, ya que no mejora la otitis, persistiendo una otorrea permanente que los obstruye, por lo que el Consenso de la ERS<sup>14</sup> aconseja «evitarla en la medida de lo posible». Aun así, las evidencias en uno u otro sentido no están claras<sup>49</sup>.

La rinorrea crónica se trata con sonados nasales frecuentes y lavados con suero salino<sup>50</sup>. Los corticoides tópicos no parecen ser beneficiosos a no ser que exista rinosinusitis<sup>13</sup>. Las reagudizaciones sinusales son escasas y se tratan con antibióticos sistémicos. Raramente, se precisa tratamiento quirúrgico y los resultados son pobres en caso de practicarse.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Metanálisis

- Colantonio JR, Vermot J, Wu D, Langenbacher AD, Fraser S, Chen JN, et al. The dynein regulatory complex is required for ciliary motility and otolith biogenesis in the inner ear. *Nature.* 2009;457:205-9.
- Eley L, Yates L, Goodship A. Cilia and disease. *Curr Opin Genet Develop.* 2005;15:308-14.
- Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child.* 2007;92:1136-40.
- Cárdenas-Rodríguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151C:263-80.
- Ware SM, Aygun MG, Hildebrandt F. Spectrum of clinical diseases caused by disorders of primary cilia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:444-50.
- Zariwala M, Knowles M, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:423-50.
- Afzelius BA, Mossberg B. Immotile-cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia), including Kartagener syndrome. En: Scriver C, Beaudet AL, Sly W, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 7.a ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 3943-54.
- Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol.* 2006;50:571-3.
- Armengot Carceller M, Carda Batalla C. Rinosinusitis y enfermedades multisistémicas. Disquinesias mucociliares. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Medina J, Marco J, Ortega P, editores. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.* 2.a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2007. p. 753-64.
- Armengot Carceller M, Carda Batalla C, Escribano A, Samper GJ. Study of mucociliary transport and nasal ciliary ultrastructure in patients with Kartagener's syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:11-15.
- Stillwell PC, Wartchow EP, Sagel. Primary ciliary dyskinesia in children: a review for pediatricians, allergists, and pediatric pulmonologists. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2011;24:191-5.

12. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotyping features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:459-67.
13. Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr.* 2002;91:667-9. EPI
14. ●●● Barbat A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. ERS Task Force. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J.* 2009;34:1264-76.
15. ●●● Kuehni CE, Frischer T, Strippoli M-PF, Maurer E, Bush A, NielseN KG, et al, for the ERS TASK FORCE. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36:1248-58.
16. Strippoli M-PF, Frischer T, Barbat A, Snijders D, Maurer E, Lucas JSA, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in Europe: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J.* 2010;39:1482-91.
17. Ferkot T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol.* 2006;30:335-40.
18. ● Sagel SD, Davis SD, Campisi P, Dell SD. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:438-43.
19. Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia—a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69:1061-4.
20. Prulière-Escabasse V, Coste A, Chauvin P, Fauroux B, Tamalet A, Garabedian EN, et al. Otologic features in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:1121.
21. Greenstone MA, Jones RWA, Dewar, A, Neville BG, Cole PJ. Hydrocephalus and primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 1984;59:481-2.
22. ● Martin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3 decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181: 262-8.
23. Maglione M, Bush A, Montella S, Mollica C, Manna A, Esposito A, et al. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:498-504.
24. Magnin ML, Cros P, Beydon N, Mahloul M, Tamalet A, Escudier E, et al. Longitudinal lung function and structural changes in children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol.* 2012. doi: 10.1002/ppul.22577. [Epub ahead of print].
25. Santamaría F, Montella S, Tiddens HA, Guidi G, Casotti V, Maglione M, et al. Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2008;134:351-7.
26. Bush A, Payne D, Pike S, Jenkins G, Henke MO, Rubin BK. Mucus properties in children with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis. *Chest* 2006;129:118-23.
27. Wilton LJ, Teichtrahl H, Temple-Smith PD, De Kretser DM. Kartagener's syndrome with motile cilia and immotile spermatozoa: axonemal ultrastructure and function. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:1233-6.
28. Armengot M, Carda C, Basterra J. Axonema ciliar incompleto. ¿Otra causa de síndrome de inmotilidad ciliar? *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1998;49:57-9.
29. Martin JK, Nielsen KG. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2011;37:559-65.
30. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax*. 2002;57:586-9.
31. Karadag B, James AJ, Gultekin E, Wilson NM, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 1999;13:1402-5.
32. Pifferi M, Caramella D, Cangiotti AM, Ragazzo V, Macchia P, Boner AL. Nasal nitric oxide in atypical primary ciliary dyskinesia. *Chest.* 2007;131:870-3.
33. O'Callaghan C, Chilvers M, How C, Bush A, Lucas J. Diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2007;62:656-7.
34. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, De Santi MM, Gardi C, Lungarella G. The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol.* 1988;5:210-4.
35. Armengot M, Basterra J, Garín L. Valores normales de aclaramiento mucociliar nasal. Comparación de diferentes técnicas y sustancias. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1990;41:333-6.
36. De Boeck K, Proesmans M, Mortelmans L, Van Billoen B, Willems T, Jorissen M. Mucociliary transport using 99mTc-albumin colloid: a reliable screening test for primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2005;60:414-7.
37. Escribano A, Armengot M, Marco V, Basterra J, Brines J. An isotopic study of nasal mucociliary transport in newborns: preliminary investigation. *Pediatr Pulmonol.* 1993;16:167-9.
38. Armengot M, Escribano A, Carda C, Basterra J. Clinical and ultrastructural correlations in nasal mucociliary function observed in children with recurrent airways infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;32:143-51.
39. Marthin JK, Mortensen J, Pressler T, Nielsen KG. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Chest.* 2007;132:966-76.
40. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:518-24.
41. Carda C, Armengot M, Escribano A, Peydro A. Ultrastructural patterns of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Ultrastruct Pathol.* 2005;29:3-8.
42. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren, B, Verbeken E, De Boeck K. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorrinolaringol Belg.* 2000;54:343-56.
43. ● Armengot M, Milara J, Mata M, Carda C, Cortijo J. Cilia motility and structure in primary and secondary ciliary dyskinesia. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:175-80.
44. Chilvers MA, O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax.* 2000;55:314-7.
45. Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR, Williams CD, O'Callaghan C. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:307-14.
46. Carlen B, Stenram U. Primary ciliary dyskinesia: a review. *Ultrastruct Pathol.* 2005;29:217-20.
47. Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia: improving the diagnostic approach. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:320-5.
48. Morillas HN, Zariwala M, Knowles MR. Genetic causes of bronchiectasis: primary ciliary dyskinesia. *Respiration.* 2007;74:252.
49. Campbell RG, Birman CS, Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1630-8.
50. Jorissen M, Bertrand B, Eloy PH. Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses. *Acta Otorrinolaringol Belg.* 1997;51:353-66.

## Bibliografía recomendada

Kuehni CE, Frischer T, Strippoli M-PF, Maurer E, Bush A, NielseN KG, et al, for the ERS TASK FORCE. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36:1248-58.

Mil nueve pacientes < 20 años con discinesia ciliar primaria, aportados por 223 centros de 22 países europeos. Se valoran la prevalencia y los factores que influyen en la edad de diagnóstico.

Armengot M, Milara J, Mata M, Carda C, Cortijo J. Cilia motility and structure in primary and secondary ciliary dyskinesia. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:175-80.

Excelente información sobre los métodos clave de diagnóstico de la discinesia ciliar primaria.