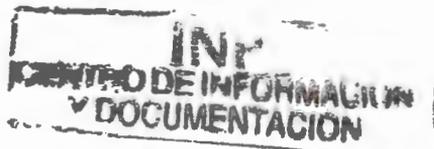




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA EN EL DIAGNOSTICO DE
DISCINECIA CILIAR PRIMARIA EN NIÑOS
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

**TRABAJO DE TESIS
QUE PRESENTA EL**

DR. AMBROCIO AGUILAR ARANDA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

TUTOR DE TESIS

DR. LORENZO F. PEREZ FERNANDEZ



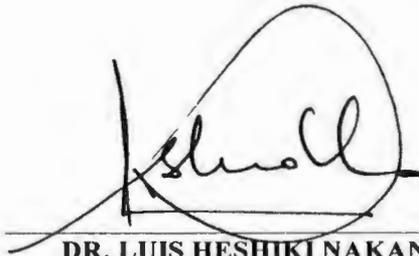
MÉXICO, D.F.

2004

**LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA EN EL DIAGNOSTICO DE
DISCINECIA CILAR PRIMARIA EN NIÑOS
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**



DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. LORENZO F. PEREZ FERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA
Y
CIRUGIA DE TORAX PEDIATRICA
TUTOR DE TESIS

LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA EN EL DIAGNOSTICO DE DISCINECIA CILIAR PRIMARIA EN NIÑOS (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)

Aguilar Aranda Ambrocio*, Pérez Fernández Lorenzo**, Alva Chaire Adriana. ***
Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

Resumen

Objetivo: Señalar los conocimientos actuales sobre Disquinecia Ciliar Primaria en niños reportados en la literatura medica. En relacion con antecedentes históricos, aspectos genéticos, cuadro clínico, diagnostico, curso clínico y lineamientos del tratamiento y pronostico. Proporcionar al personal medico un informe actualizado, claro y completo sobre esta patología para su mayor sensibilidad tanto para el diagnostico y manejo de estos pacientes.

Diseño: Revisión de la literatura.

Material y Métodos: Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliografica utilizando la base de datos de Internet: Medline, EMBASE, Lilacs, Artemisa y material impreso, nacional e internacional de los últimos 50 años, limitado a la edad pediátrica. Los datos obtenidos fueron organizados en función de definición, antecedentes históricos, aspectos genéticos, cuadro clínico, tratamiento y pronostico.

Resultados: Fueron incluidos 35 artículos de texto completo. La disquinecia ciliar primaria es una enfermedad genética caracterizada por afección crónica del tracto respiratorio alto y bajo, infertilidad masculina y en el 50% de los casos situs inversus. Consiste en una alteración estructural y funcional del cilio que determina trastornos en la motilidad y consecuentemente en la depuración mucociliar; su espectro clinico es amplio dependiendo de la edad por lo que se debe sospechar el diagnostico en todo paciente con neumopatía crónica con supuración broncopulmonar, enfermedad sinobronquial, sinusitis, tos crónica, y otitis de repetición. En la literatura especializada se informa que el diagnostico definitivo se establece por criterios ultraestructurales en estudios de microscopia electrónica de transmisión, en el 5 a 6% del total de pacientes con neumopatía crónica de difícil diagnostico con una especificidad del 80% y sensibilidad 92%. En el momento actual no existe ninguna modalidad terapéutica disponible que pueda corregir la disfunción ciliar. El objetivo del tratamiento es prevenir el daño pulmonar crónico y el desarrollo de bronquiectasias. En líneas generales la personas con disquinecia ciliar primaria que son diagnosticadas oportunamente y reciben un manejo preventivo e integral disfrutan de una vida activa con una esperanza de vida normal, la tasa de declive de la función pulmonar es mucho mas lenta que para aquellos pacientes afectados de fibrosis quística y el situs inversus, generalmente no esta asociado a otras malformaciones congénitas; si embargo existen subgrupos de pacientes que muestran deterioro rápidos y progresivos.

*Residente de Neumología Pediátrica, **Profesor titular del Curso de Especialización en Neumología y Cirugía de Tórax Pediátrica, Medico Neumólogo Pediatra Adscrito al Departamento de Neumología y Cirugía de Torax.

STUDY CLINICAL OF THE PRIMARY CILIARY DYSKINESIA IN CHILDREN

Aguilar Aranda Ambrocio *, Pérez Fernández Lorenzo **, Alva Chaire Adriana. ***
National institute of Pediatrics. Department of Pneumology and Surgery of Thorax.

Summary

Objective: To point out the current knowledge on Primary Ciliary Dyskinesia in children reported in the literature prescribes. In connection with historical antecedents, genetic aspects, feature clinical, diagnosis, study clinical and limits of the treatment and prognosis. To provide to the clinicians current review, clear and complete so much on this pathology for their major sensibility for the diagnosis and management of these patients.

Design: Review of the literature.

Material and Methods: The MEDLINE database, EMBASE, Lilacs, Artemisa and bibliographies, of review article and book chapters were searched for relevant article national and international material of the last 50 years, limited to the pediatric age. The obtained data were organized in definition function, historical antecedents, genetic aspects, features clinical, treatment and prognosis.

Results: 35 articles of complete text were included. The primary ciliary dyskinesia is a genetic illness characterized by chronic affection of the high and low breathing tract, masculine infertility and in 50% of the cases situs inversus. It consists on a structural and functional alteration of the cilia that determines dysfunctions in the motilite and consequently in the clearance mucociliar; their clinical spectrum is wide depending on the age for what should be suspected the diagnosis in all patient with chronic neumopathy with chronic sputum production, sinusitis, chronic cough, and repetition otitis. In the specialized literature it is informed that the one diagnosis definitive he/she settles down for approaches ultrastructural in studies of electronic microscopy of transmission, in the 5 to 6% of the total of patient with chronic neumopathy of difficult diagnose with a specificity of 80% and sensibility 92%. In the current any available therapeutic modality that can correct the ciliary disfunction doesn't exist. The objective of the treatment is to prevent the chronic lung damage and the bronchiectasis development, In general lines people with primary ciliary dyskinesia that are diagnose appropriately and they receive a preventive handling and integral they enjoy an active life with a hope of normal life, the rate of decline of the lung function is a lot but slow that for those affected patients of cystic fibrosis and the situs inversus, generally not this associated to other congenital malformations; if I levy patients' subgroup that show deterioration rapids and progress.

*Residente of Pediatric Pneumology. **Director of the Course of Specialization in Pneumology and Pediatric Surgery of Thorax.*** M.D Pneumology.

INDICE

RESUMEN	3
INDICE	4
INTRODUCCION	5
JUSTIFICACION	7
OBJETIVO	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	10
Antecedentes	11
Genética	12
Ultraestructura ciliar	13
Cuadro clínico	17
Diagnostico	19
Tratamiento	21
DISCUSION	22
BIBLIOGRAFIA	23

DISCINECIA CILIAR PRIMARIA

INTRODUCCIÓN.

La discinecia ciliar primaria es una enfermedad genética caracterizada por una afección crónica del tracto respiratorio alto y bajo, infertilidad masculina y situs inversus o de vísceras en el 50% de los pacientes afectados (Síndrome de Kartagener); con un defecto estructural y funcional que provoca alteraciones tanto de la movilidad del cilio como de la depuración mucociliar del tracto respiratorio.²

Es una enfermedad poco frecuente pero no excepcional. Se estima su prevalencia en un caso por cada 15 000 a 30 000 nacidos vivos en las últimas décadas. La dextrocardia ocurre en el 50% del total de los pacientes con discinecia ciliar primaria. En el caso del síndrome de Kartagener se ha calculado que se presenta en uno de cada 68 000 nacimientos. Se reporta situs inversus en los Estados Unidos, en 1 de 11 000 nacidos vivos. La discinecia ciliar primaria ocurre en 5.6% de los niños que sufren infecciones recurrentes del tracto respiratorio y son considerados como neumopatas crónicos.^{3,4,5,18.}

El barrido mucociliar es un mecanismo de defensa muy eficiente y las consecuencias en la salud de los enfermos con esta alteración son irreparables, por lo que es deseable un diagnóstico temprano que debe traducirse en mejores medidas terapéuticas, así como por las implicaciones genéticas que esto genera ya que es una enfermedad autosómica recesiva multifactorial.^{6,30}

El diagnóstico de certeza de la discinecia ciliar requiere la demostración de anomalías ultraestructurales ciliares mediante la utilización de microscopía electrónica de transmisión. Las muestras para el examen ultraestructural incluyen biopsia de mucosa nasal, de la superficie de los cornetes o bien mediante la biopsia de mucosa bronquial con una especificidad y sensibilidad de 80 y 92% respectivamente.^{13,21,23} Si bien existen otros métodos diagnósticos como la depuración mucociliar (sacarina), así como la determinación de óxido nítrico en la espiración por quimioluminiscencia, la búsqueda de dincina mediante electroforesis en gel en muestras de epitelio nasal, uso de marcadores génicos para la dincina y/o análisis de la ciliogénesis obtenida mediante cultivo celular de epitelio respiratorio *in vitro*; valorando costos, sensibilidad y especificidad la microscopía electrónica de transmisión es al momento la mejor herramienta para el diagnóstico de este padecimiento.^{5,13,21,23}

JUSTIFICACIÓN.

La discinecia ciliar primaria es una enfermedad genética autosómica recesiva heterogénea; que se caracteriza por una afección crónica del aparato respiratorio alto y bajo cuyo espectro clínico es amplio dependiendo de la edad por lo que la sospecha fundada se establece en todo paciente con Neumopatía crónica con predominio de supuración broncopulmonar, así como en pacientes con enfermedad sinubronquial crónica, sinusitis y otitis de repetición, ya que esta enfermedad se informa en el 5.6 % de los pacientes con problemas respiratorio crónico como diagnóstico etiológico.

El diagnóstico definitivo se realiza con la demostración o confirmación de anomalías ultraestructurales ciliares mediante la utilización de microscopía electrónica de transmisión con una buena especificidad y alta sensibilidad; si bien existen otros métodos diagnósticos, no son aplicables a la población pediátrica de forma estandarizada por lo que la microscopía electrónica es la mejor herramienta para el diagnóstico de este padecimiento. La microscopía electrónica de transmisión es un recurso disponible en nuestro medio pero por su elevado costo consideramos que conocer los resultados en el diagnóstico de estos pacientes es importante para precisar la indicación de este procedimiento. Si bien, no se dispone de un tratamiento específico, el diagnóstico precoz permitirá utilizar los tratamientos actuales que controlan la sintomatología, mejoran el pronóstico y la calidad de vida de estos niños. Por lo que se justifica la realización de una revisión dirigida a la edad pediátrica para el diagnóstico oportuno de esta enfermedad.

OBJETIVOS.

- Señalar los conocimientos actuales sobre Discinecia Ciliar Primaria en niños reportados en la literatura.
- Describir las características del cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y curso clínico.

MATERIAL Y METODOS.

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica.

Material Objetivo

Todos los artículos reportados en la literatura mundial sobre discinecia ciliar primaria en niños en los últimos 50 años.

Material de Estudio

Todos los artículos originales sobre discinecia ciliar primaria en niños en los últimos 50 años de texto completo impresos presentes en los sitios de recolección de la muestra.

Ubicación

Centro de información y documentación, Biblioteca – Hemeroteca del Instituto Nacional de Pediatría y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Sistema de intercambio bibliotecario, Base de datos de Internet: Medline, EMBASE, Lilacs, Artemisa.

Criterios de inclusión

Artículos de texto completo sobre Discinecia ciliar primaria en los idiomas ingles y español, en los últimos 50 años. Fuentes electrónicas: Medline, EMBASE, Gateway como fuentes internacionales, Lilacs como fuente latinoamericana y Artemisa como fuente nacional, fuentes impresas: Index Medicus, Currents, Anuarios de estadística de Salud, Textos de Neumología Pediátrica.

Criterios de Exclusión

Los artículos incompletos.

Se procedió a recoger la información presente en los centros de recolección de la fuentes electrónica utilizando la base de datos de internet de gateway, EMBASE, Medline para la bibliografía internacional. se introdujo la búsqueda de “Primary Ciliary Dyskinesia and child” y “Inmotile Cilia Syndrome” limitando la búsqueda en los últimos 50 años, primero en idioma ingles y posteriormente en español, de las referencias obtenidas se seleccionaron los artículos de texto completo, o bien si no se encontró el mismo en la fuente electrónica, se tomo la referencia para su búsqueda en forma directa en las hemeroteca de los sitios de recolección. El mismo procedimiento se realizo con la base de datos Lilacs para las publicaciones latinoamericanas. Así como en Artemisa que recoge la información medica nacional.

Se realizo la búsqueda de la información sobre Discinecia Ciliar Primaria en niños en los medios impresos Index Medicus, Currentes, Anuarios de Estadística de salud de la Secretaria de Salud y en los Textos de Neumología Pediátrica.

El material obtenido se clasifico inicialmente de acuerdo a el nivel de evidencia, Organizando los resultados de acuerdo a: Definición, antecedentes históricos, genética, Cuadro clínico, tratamiento, pronostico.

RESULTADOS.

De la investigación inicial se obtuvieron 264 referencias de las fuentes internacionales (medline, gateway) en Lilacs 3 y no se obtuvo ninguna referencia de Artemisa, obteniendo un total de 35 artículos impresos de texto completo. De la totalidad de los artículos 13 correspondieron al mas bajo nivel de evidencia siendo opiniones de expertos y revisiones de casos, 15 artículos nivel de evidencia III dados por estudios descriptivos analíticos, y solo 8 artículos de nivel de evidencia II.

I.-ANTECEDENTES.

La discinecia ciliar primaria antes llamada síndrome de Cilio Inmóvil, es conocida desde principios del siglo XX, ya que Siewert en 1904 describe la asociación entre *situs inversus*, bronquiectasias, tos crónica y broncorrea purulenta en un hombre joven con síntomas desde la niñez.² En 1933 Kartagener es el primero en reconocer la tríada clínica de *situs inversus*, sinusitis crónica, y bronquiectasias como una entidad clínico patológica distinta y postula que la debilidad congénita de la pared bronquial es la causa de las bronquiectasias.⁷

En 1960 Arge reporto la asociación de infertilidad masculina, inmovilidad de los espermatozoides, y síntomas respiratorios crónicos, 15 años después Afzelius demostró los defectos estructurales de los cilios y del espermatozoide. En 1977 Elliason confirma las anomalías descritas por Afzelius en los cilios y los espermatozoides y acuña por primera vez el término de Síndrome de Cilio Inmóvil, ya que las anomalías descritas podían encontrarse sin dextrocardia. Así mismo Elliason, Sturgess, y otros investigadores describieron varias anomalías ciliares.^{1, 8, 9}

En 1980 Rossman y Pedersen demostraron que los cilios de pacientes con el síndrome de cilio inmóvil no eran totalmente inmóviles sino que presentaban una movilidad anormal de tipo rotacional y oscilante por lo cual lo llamo Síndrome de disquinecia ciliar. La detección posterior de cambios estructurales y funcionales en los cilios secundarios tanto a infección como a toxicidad, llevo a que al defecto primario se le dominara "SÍNDROME DE DISCINECIA CILIAR PRIMARIA", que junto con la Fibrosis quística y la deficiencia de alfa 1 antitripsina ha tomado lugar como una de las tres grandes causas de la enfermedad pulmonar crónica en los humanos caucásicos.^{2, 16}

Actualmente se utiliza el término de discinecia ciliar primaria, ya que describe más apropiadamente la disfunción ciliar y distingue a los defectos ciliares genéticos de los adquiridos, provocados por el daño al epitelio como resultado de infecciones-inflamación de la vía aérea superior e inferior que de forma característica, es generalmente reversible y focal.^{10,22}

II.- GENETICA.

La discinecia ciliar primaria es una enfermedad genética autosómica recesiva heterogénea sin predilección de sexo. Aunque todavía no se han demostrado los genes responsables algunos autores mencionan que involucran el gen TCET3 que se localiza en cromosoma 6q25-27 el cual se expresa en tejidos que contienen cilios y flagelos, sin embargo recientemente (Blouin y col)³⁰ han demostrado la heterogeneidad en el locus de este gen en los siguientes cromosomas 9p13, 21, 19q13.3, 5p15, 14, sin embargo estas mutaciones no son la principal causa de la discinecia ciliar primaria; con una asociación significativa de la discinecia ciliar primaria con el HLA DR27.^{11,28,30} Esta enfermedad se caracteriza por una afección crónica del aparato respiratorio alto y bajo cuyo espectro clínico es amplio dependiendo de la edad por lo que la sospecha fundada se establece en todo paciente con Neumopatía crónica con predominio de supuración broncopulmonar, así como en pacientes con enfermedad sinubronquial crónica, sinusitis, tos crónica con expectoración mucopurulenta y otitis de repetición.

III.- ULTRAESTRUCTURA CILIAR.

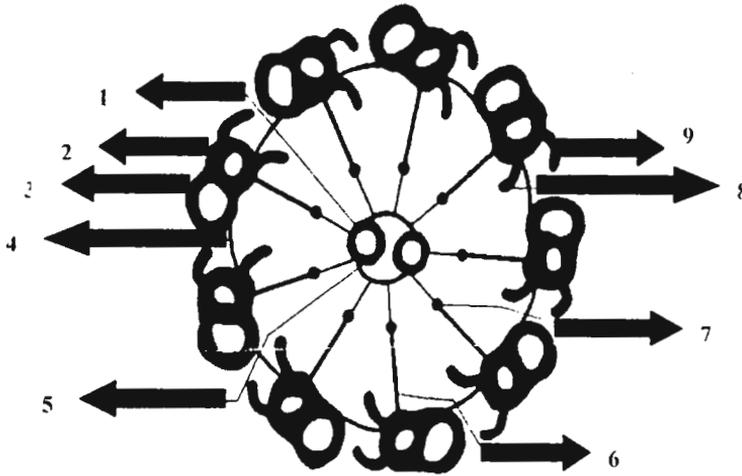
En condiciones normales los cilios están presentes en varias partes del cuerpo: Espermatozoides, epitelio que recubre las trompas de Falopio, epéndimo cerebral, sistema nervioso central y el aparato respiratorio. En el tracto respiratorio el epitelio pseudoestratificado columnar ciliado esta presente desde las 16^{va} semana de gestación con una diferenciación y función adecuada.^{2, 12}

En el aparato respiratorio el epitelio ciliado recubre tanto el tracto superior e inferior incluyendo la cavidad nasal, senos paranasales, el oído medio y las vías aéreas de conducción (bronquíolos). En los mamíferos cada célula ciliada del tracto respiratorio tiene alrededor 200 cilios de tamaño uniforme.

Los cilios son organelos que tiene de 4 a 6 micras de longitud, dependiendo del nivel de la vía aérea de 0.1 a 0.2micras de diámetro. Están constituidos cada uno de ellos de nueve pares de microtubulos periféricos unidos entre sí por brazos de dincina y dos microtubulos centrales cada par de microtubulos periféricos esta formado por las subunidades A y B de la proteína tubulina y los pares centrales están formados por 13 protofilamentos de tubulina; existen otras proteínas estructurales importantes son las conocidas como "proteínas asociadas a los microtubulos". Ellas incluyen la Nexina, las proyecciones radiales.²⁻¹⁻²⁷⁻²⁹

Figura 1: (Esquema modificado de Dr. B Tandler. Ultrastructural Pathology of the Cell and Matriz)

- | | |
|--------------------------|--------------------------------|
| 1.- Microtubulo central. | 6.- Haz o Prolongación radial. |
| 2.- Microtubulo A | 7.- Cabeza del haz radial. |
| 3.- Microtubulo B | 8.- Brazo interno. |
| 4.- Cadena de nexina. | 9.- Brazo Externo. |
| 5.- Cadena central. | |



Los cilios se encuentran sumergidos en una capa profunda llamada líquido periciliar o sol de baja viscosidad; por sus características el líquido periciliar permite que los cilios se muevan libremente. Este capa está cubierta por una capa superficial o gel de alta viscosidad de 5 a 10 micras de grosor, producida por las células caliciformes del epitelio.¹⁴

Los cilios conforman junto con el sistema de secreción del moco el llamado "Sistema de transporte mucociliar", el cual tiene la función de la remoción del moco y es un importante mecanismo de defensa pulmonar. Los cilios se mueven libremente de forma rítmica y que sigue una sola dirección hacia el exterior y con una frecuencia aproximada de 12 barridos por segundo en la tráquea y ocho por segundo en los bronquios; la velocidad de transporte variara de tres a 25mm/min., independiente de la edad del paciente.^{2, 14}

La discinecia mucociliar provoca alteraciones en la propiedad reológica del moco, actividad anormal de los cilios incremento de infecciones, cambios en el epitelio nasal, defectos en la presión secretoria y obstrucción mecánica.¹⁵

Las anomalías de la estructura ciliar pueden ser divididas en defectos primarios y secundarios a infección y contaminantes. Los defectos estructurales del cilio en la disqueneia ciliar primaria se clasifican de la siguiente manera:^{15, 27, 28, 29}

1. - Defectos en los brazos de la dineína; representa el defecto mas frecuentemente encontrado en pacientes portadores de Disqueneia ciliar primaria.

- a) Ausencia total o parcial de brazos de la dineína.
- b) Ausencia total o parcial de brazos internos de la dineína.
- c) Ausencia total o parcial de los brazos externos de la dineína.
- d) Acortamiento de los brazos de la dineína.

2. - Defectos radiales.

- a) Ausencia total de los brazos radiales.
- b) Ausencia de las cabezas radiales.

3. - Transposición de microtubulos.

- a) Ausencia del par central de los tubulos con o sin transposición de un doblete externo de microtubulos hacia el centro.

4.- Conexiones de nexina.

- a) Ausencia de conexiones de nexina.

5. - Otras

- a) Desorientación ciliar.
- b) Aplasia ciliar.
- c) Anormalidades del cuerpo.
- d) Ultraestructura normal pero función alterada.
- e) Anormalidades de la longitud.
- f) Microtubulos supernumerarios.

Los defectos secundarios pueden ser causados por inflamación, infección y contaminantes, estas anormalidades ciliares secundarias consisten principalmente de defectos microtubulares y pueden encontrarse en mas del 10% de los cilios de los individuos normales.⁴

IV.- CUADRO CLINICO.

La sospecha fundada de Discinecia Ciliar Primaria se establece por criterios clínicos que si bien su espectro es amplio o variado dependiendo de la edad. Existen hallazgos que son universales como son pacientes con Neumopatía crónica con predominio de la supuración broncopulmonar (tos productiva mucopurulenta, por bronquiectasias,) así como la presencia de rinosinusitis crónica, grados variables de obstrucción de la vía aérea, esterilidad masculina y en 50% la presencia de dextrocardia.^{16,17,18,21}

Debido a que existe una considerable heterogenicidad es la presentación clínica con respecto a las diferentes edades; y sin embargo siendo una enfermedad pediátrica en la mayoría de los casos el diagnostico no se realiza de forma oportuna, por lo que se debe tener conocimiento de su cuadro clínico en cada uno de los grupos etarios.

En el neonato se describe que al menos la mitad de los pacientes con discinecia ciliar primaria manifiestan síntoma al nacer la presencia de obstrucción nasal que puede estar relacionada con las variaciones estacionales y que se manifiesta por rinorrea y descarga nasal posterior en forma recidivante; así como la presencia de insuficiencia respiratoria por taquipnea, neumonía y atelectasias en neonatos a termino sin factores de riesgo o en neonatos con rinitis importante y aquellos con defectos de lateralidad (*situs inversus*) o con enfermedad cardiaca congénita compleja, también debe sospecharse en recién nacidos con diagnostico de atresia esofágica, atresia biliar hidrocefalia o historia familiar positiva para discinecia ciliar.^{2,16,17,21,33}

En Lactantes y niños mayores esta enfermedad se puede manifestar como asma sin respuesta al tratamiento, tos crónica con expectoración continua o Neumopatía crónica con síndrome de supuración broncopulmonar que aumenta durante la mañana, así como infecciones de repetición de la vía aérea. Otras manifestaciones frecuentes en este grupo son sinusitis crónica, pólipos nasales, otitis media crónica; Se puede acompañar de fatiga y cefalea secundarias a la sinusitis crónica. Cuando esta presente la otitis media secretora crónica, con exacerbaciones agudas los pacientes puede desarrollar una sordera de conducción; se ha considerado que estos hallazgos del oído medio son característicos de la discinecia ciliar primaria que la distingue de otras enfermedades pulmonares crónicas, como la fibrosis quística. Cuando coexiste *situs inversus*, sinusitis crónica y bronquiectasias, nos encontramos ante la triada de Kartagener.

Las bronquiectasias pueden desarrollarse en personas de corta edad pero nunca están presentes al nacimiento; la manifestación más característica de esta enfermedad en este grupo etario es la supuración broncopulmonar que es secundaria al desarrollo de las bronquiectasias, en estos pacientes la tolerancia al ejercicio puede ser normal, pero se ve afectada conforme aumenta el grado de obstrucción bronquial, a la exploración física los signos son variables de acuerdo a la cronicidad de la enfermedad en tórax se pueden encontrar estertores localizados que se modifican con la tos o bien integrarse el síndrome de rarefacción pulmonar bilateral. ^{2, 16, 21}

En los adultos la presentación clínica es similar a la del niño mayor siendo menos frecuente la otitis media secretora, se añade a este grupo la infertilidad masculina y la subfertilidad de la mujer. ^{2, 16}

Con lo anterior se establece el término de sospecha fundada de discinesia ciliar primaria en los pacientes con Neumopatía crónica con predominio de supuración broncopulmonar; así mismo en todo paciente con enfermedad sinobronquial, sinusitis y tos crónica mucopurulenta, otitis media de repetición, infertilidad masculina; en los cuales se han descartado las entidades nosológicas más frecuentes que cursan con este complejo sindrómico como son: Fibrosis quística, Inmunodeficiencias humerales, y celulares, alergia respiratoria, tuberculosis. ^{2, 16, 17, 18}

Desde el punto de vista radiológico puede sospecharse el diagnóstico por engrosamiento de mucosa, borramiento y opacificación de los senos paranasales. hallazgos que pueden ser vistos por radiografía de senos paranasales o mediante tomografía computarizada ¹⁶⁻²¹ los hallazgos más frecuentes de la radiografía de tórax y de la tomografía axial computarizada de alta resolución son: un grado variable de hiperinsuflación, engrosamiento peribronquial, atelectasias y bronquiectasias. ^{16, 17, 29}

Las pruebas de función pulmonar pueden ser normales en edades tempranas de la vida, pero lo mas frecuente es que muestren un patrón obstructivo de intensidad leve- moderada con respuesta variable al broncodilatador, los hallazgos característicos incluyen disminución del FEVI, aumento del volumen residual e incremento de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total.³⁵

V.- DIAGNOSTICO.

Para la confirmación diagnostica de pacientes con sospecha fundada de Discinecia ciliar primaria se requiere:

- Historia clínica detallada y una exploración física minuciosa.
- Exclusión de otras enfermedades sinopulmonares crónicas.
- Valoración del aclaramiento mucociliar (test de sacarina).
- Estudio de la función ciliar (Frecuencia y patrón de barrido ciliar).
- Análisis de la ultraestructura del epitelio ciliado microscopia electrónica de transmisión para confirmación.^{6, 13, 21, 27}

Si bien existen varios métodos diagnósticos como la depuración mucociliar (Test de sacarina), así como la determinación de oxido nítrico en la espiración por quimioluminiscencia, estudio de la función ciliar, la búsqueda de dineina mediante electroforesis en gel en muestras de epitelio nasal, uso de marcadores génicos para la dineina y/o análisis de la ciliogenesis obtenida mediante cultivo celular de epitelio respiratorio *in vitro*; valorando costos, sensibilidad y especificidad la microscopia electrónica de transmisión de mucosa respiratoria es al momento la mejor herramienta para él diagnostico de este padecimiento en la edad pediátrica.^{5, 13, 21, 23}



Ya que tanto la técnica de aclaración mucociliar con el test de sacarina así como el estudio de la función ciliar tienen importantes limitaciones en la edad pediátrica ya que la primera no es posible aplicar de forma estandarizada en menores de 12 años y el estudio de la función ciliar por medio de frecuencia de batido ciliar no es método disponible fácilmente ya que requiere de métodos complejos y costosos como la microcinematografía, así mismo los demás estudios antes mencionados no son específicos y no existe a la fecha consenso de los mismos; por lo cual en nuestro medio el método diagnóstico es el estudio ultraestructural del epitelio respiratorio por microscopía electrónica de transmisión.^{6,13,21,24,34}

El estudio estructural se realiza mediante muestras obtenidas por biopsias de mucosa respiratoria (mucosa nasal, mucosa bronquial). Las alteraciones estructurales de la morfología que se consideran aceptables como signo de una disquinesia ciliar primaria hoy día son la pérdida de uno o dos brazos de dineína. Para que sea valorable, esta debe observarse en la mayoría de los cilios estudiados mínimo del 50% al 60% y la muestra debe estar constituida por unos 100 cilios orientados y seccionados en forma adecuada.^{19, 20,21}

Para la obtención de la muestra ciliar el paciente debe haber estado libre de infección en la vía aérea superior en las 4 a 6 semanas previas. Este detalle puede representar un problema en los niños y especialmente, en aquellos que padecen rinitis crónica no infecciosa, pues ellos pueden llegar a ser imposible determinar el momento oportuno, la obtención de la muestra se realiza mediante biopsia endoscópica de la nasofaringe o bronquial. Existen indicaciones para realizar nuevamente los estudios para confirmar el diagnóstico de disquinesia ciliar primaria siendo estas la sospecha de disquinesia ciliar primaria con un estudio de microscopía no definitivo, así como una probable disquinesia ciliar secundaria, un cuadro clínico atípico y la posibilidad de un trastorno orientación ciliar primario. La segunda muestra de epitelio debe ser obtenida meses después de la primera para evitar la confusión entre hallazgos primarios y secundarios. Antes de conseguir esta segunda muestra se debe realizar un tratamiento energético y prolongado de la inflamación e infección respiratoria y si es posible debería obtenerse otra muestra a otro nivel del tracto respiratorio mediante broncoscopio ya que este estudio con una adecuada muestra presenta una especificidad y sensibilidad de 80 y 92% respectivamente.^{6,13,19,20,21-23,24,27}

Muchas son las clasificaciones que han sido realizadas para definir los cambios ultraestructurales específicos en disquinecia ciliar primaria. La ausencia total o parcial de los brazos de dineína (internos y externos) representan los cambios estructurales más frecuentes; implicando hasta el 80% de los defectos ultraestructurales encontrados. La ausencia del par central en 10%, la deficiencia de rayos radiados con 6% y el resto de defectos en menos del 3% que incluyen las conexiones de nexina, desorientación ciliar, anomalías del cuerpo, anomalías de longitud y microtubulos supernumerarios.^{21,24}

VI.- TRATAMIENTO

En el momento actual no existe ninguna modalidad terapéutica disponible que pueda corregir la disfunción ciliar. El objetivo del tratamiento es prevenir el daño pulmonar crónico y el desarrollo de bronquiectasias.

La terapéutica integral del paciente debe incluir aspectos preventivos, vacunación para la prevención de enfermedades que eventualmente son causas de daño pulmonar, como *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae* y la vacunación anual antigripal;^{2,21} así mismo medidas higiénicas, ambientales y del entorno de manera de evitar agentes que determinen inflamación bronquial crónica. La implementación de una rehabilitación pulmonar efectiva con fisioterapia pulmonar, drenaje postural, ejercicios respiratorios y de la tos asistida con el objetivo de evitar el desarrollo de bronquiectasias. Se recomienda un tratamiento precoz y enérgico de las infecciones respiratorias puede prevenir o, al menos retrasar el desarrollo de bronquiectasias y minimizar con ello la pérdida progresiva de la función pulmonar; el tratamiento antimicrobiano en base idealmente a estudios bacteriológicos del esputo de su drogossensibilidad, o bien en forma empírica considerando los gérmenes más frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*.^{2,21,29}

El diagnóstico precoz permitirá un mejor pronóstico y calidad de vida al utilizar los tratamientos actuales (fisioterapia pulmonar, esteroide tópico inhalado como antiinflamatorio, broncodilatador y antibioticoterapia cuando sea necesario) En conclusión el diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado pueden reducir de manera considerable la mortalidad.^{19, 20}

El trasplante pulmonar bilateral es tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia respiratoria avanzada en situación terminal. Los pacientes con *situs inversus* necesitan de un trasplante cardiopulmonar.^{2,21}

VII.- PRONÓSTICO

En líneas generales la personas con disquinencia ciliar primaria que son diagnosticadas oportunamente y reciben un manejo preventivo e integral disfrutan de una vida activa con una esperanza de vida normal, la tasa de declive de la función pulmonar es mucho mas lenta que para aquellos pacientes afectados de fibrosis quística y el *situs inversus* generalmente no esta asociado a otras malformaciones congénitas; si embargo existe subgrupos de pacientes que muestran deterioro rápidos y progresivos.^{2,21,29}

Las investigaciones futuras deben basarse en el hallazgo de los genes implicados en el trastorno como son (TCTE3, LC2, 5'UTR) con polimorfismos en diferentes cromosomas 6q25-27, 9p13, p21, 19q13.3, 5p15 en perfeccionar o descubrir nuevas técnicas de identificación de la disfunción ciliar.^{20, 30}

VIII. – CONCLUSION.

La revisión de la literatura realizada presenta un bajo nivel de evidencia ya que por las características propias de la patología se dificultó la realización de estudios clínicos controlados.

Aunque se tiene conocimiento de la discinesia ciliar primaria desde el inicio de la investigación médico científica, sigue siendo un problema de diagnóstico definitivo en la edad pediátrica. Si bien existen datos bien definidos en esta enfermedad genética autosómica recesiva heterogénea; que se caracteriza por una afección crónica del aparato respiratorio alto y bajo cuyo espectro clínico es amplio dependiendo de la edad por lo que la sospecha fundada se establece en todo paciente con Neumopatía crónica con predominio de supuración broncopulmonar, así como en pacientes con enfermedad sinubronquial crónica, sinusitis y otitis de repetición, ya que esta enfermedad se informa en el 5.6 % de los pacientes con problemas respiratorio crónico como diagnóstico etiológico. Con defecto de la motilidad ciliar así como de la ultraestructura de los cilios, la cual conduce patología crónica del tracto respiratorio en el 50% de los casos cursa con *situs inversus*. Aunque es poco frecuente, el médico debe tener en cuenta este diagnóstico en todo paciente con historia de larga de Neumopatía crónica con supuración broncopulmonar de problemas, sinusales y de oído medio. Los diagnósticos diferenciales incluyen la fibrosis quística, las inmunodeficiencias y las enfermedades alérgicas. Las pruebas de transporte mucociliar pueden emplearse para detectar la enfermedad, pero el diagnóstico definitivo requiere el examen de la mucosa respiratoria o del espermatozoide mediante microscopía electrónica transmisión.

El tratamiento es primariamente sintomático aunque en ocasiones se requiere cirugía conservadora, dado que los síntomas mejoran en la vida adulta con tratamiento adecuado y abstinencia del cigarrillo. Deberá haber más centros especializados en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad. La identificación de los genes que causan Discinesia Ciliar Primaria, junto con la biología molecular, adquiere un papel muy importante en los nuevos adelantos médicos y en el futuro de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.



- 1.- Eliason R, Björn M, Camnfr P, Afzelius B. The immotile - Cilia – Syndrome. *N. Engl J Med.* 1977; 297:1-5.
- 2.- Hilman BC: *Pediatric Respiratory Disease. Diagnosis And Treatment.* W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1994 550-562.
- 3.- Carson JC, Coller AM, Huss: Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med* 1985; 312: 463 – 468.
- 4.- Chapelin C, Coste A, Reinert P, Boucherat M, Millepied MC, Poron F: Incidence of primary ciliary dyskinecia in children with recurrent respiratory diseases. *Annals of Otolaryngology, Rhinology y Laryngology.* 1997; 106: 854 – 858.
- 5.- Rookin AR, Mc Geady SJ, Mikaelian DO et al.: The inmotile cilia syndrome: A cause of recurrent Pulmonary disease in children. *Pediatrics* 1980: 66 526 531.
- 6.- Holzmann D, Ott PM, Felix H: Diagnostic Approach To Primary ciliary Dyskinesia: A ravier. *Eur J Pediatr* 2000, 159: 95-98
- 7.- Kartagener M: Stucki P: Bronchiectasis with situs inversus. *Arch. Pediatr* 1979, 79: 193- 207.
- 8.- Aflius B. “Inmotilice- Cilia” syndrome and ciliary abnormalities induced by infection and injury. *Am Rev Respir Dis.* 1981, 124: 107 – 109.
- 9.- Arge E: Transpóition of the viscera and sterility in men. *Lancet* 1960. 278: 412 – 414.

- 10.- Rossman C, Lee Forrest J, Ruffin R y Col. Inmotile cilia Syndrome in persons with and without Kartagener's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 1011- 1116.
- 11.- Sturgess JM, Thompson MW, Czegledy – Nagy E. Et al: Genetic aspect of inmotile cilia syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 25 (1) 149 – 160.
- 12.- Sleing MC: Ciliary Function in Mucus Transport. *Chest* 198, 80 (6 suppl) 791 – 795.
- 13.- Bush A, Cole P, Hariri M, Mackary I. O, Callaghan C, Wilson R, Wamer JO, Primary ciliary Dyskinesia; Diagnosis and standards of care. *Eur. Respir J* 1998; Oct 12 (4) 982 – 988.
- 14.- Barlocco EG, Vaileta EA, Canciani M et al.: Ultrastructural ciliary defects in children with recurrent infections of the quantitative study of respiratory tract. *Pediatric Pulmonol* 1991; 10: 11-17.
- 15.- Sturgess JM, Turner JAP: Ultrastructural Pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol* 1984, 8: 133- 161.
- 16.- Turner JAP, Corkey CWB, Lee Et al: Clinical expressions of immotile cilia Syndrome. *Pediatric* 1981; 67: 805 – 810.
- 17.- Taussig LM: *Pediatric Respiratory Medicine, Ciliary dysfunction*, Mosby, 1999; 1171-1778.
- 18.-Pérez-Fernández L, Gamboa LA: Guía para el estudio del niño Neumopata crónico. Análisis de 273 casos consecutivos. *Acta Pediatr Méx* 1988; 9: 119 – 126.

19.- Riechelmann H, Hafner B, Maurer J, Mann W. Diagnostic procedure in primary ciliary dyskinesia Laryngo, rhinootologie 1999 Apr; 78 (4) 194 – 149.

20.- Busquet MR, Garcia LA, Torne E, Herrero PR. Disquinesia ciliar Primaria. An Esp Pediatr 2001; 54: 513- 515.

21. - Bush A, Primary ciliary dyskinesia. Acta Otorhinolaryngol Bel 2000; 54: 317-24.

22. - Jorissen M, Willems T, Van de Schueren Secondary ciliary dyskinesia is absent after ciliogenesis in culture. Acta Otorhinolaryngol Bel 2000; 54: 333-42.

23. - Noone PG. Primary ciliary Dyskinesia a report from ATS 2001, May 18-23 San Francisco Respir Res 20001.

24.- Jorissen M, Willems T, Van der Schueren. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. Acta Otorhilar yngol Bel 2000; 54: 343- 56.

25. - Ho JC, Chan KN, Hu Wll, Lam WK, Zheng L, Tiope GL. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat, Frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 983-8.

26.- Bertrad B, Collet S, Eloy Ph, Rombaxus, Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. Acta Otorhinolaryngol Bel :2000; 54: 309-16.

- 27.- Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH, Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 2001; 321: 3- 10.
- 28.- Meeks M, Bush A. Primary ciliary Dyskinesia. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 307 – 16.
- 29.- Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. *Kendigs disorders of the respiratory tract in children*. En: Chernick V, Boat TF, Kendig Jr (eds). 6th ed. Pennsylvania; 1998. 1819- 25.
- 30.- J. Neesen^a, J.-D. Drenckhahn^a, S. Tiede^a, P. Burfeind^a, M. Grzmil^a, J. Konietzko^a, C. Dixkens^a, J. Kreuzberger^a, F. Laccone^a, H. Omran^b. Identification of the human ortholog of the t-complex-encoded protein TCTE3 and evaluation as a candidate gene for primary ciliary dyskinesia. *Cytogenetic and Genome Research*; Vol. 98, No 1 2002. 38-44.
- 31.- Tandler B. Cap 16 Endolytic Structures and Cell Processes. *Ultrastructural Pathology of the Cell and Matrix Fourth Edition Vol. Two* Ferozen N. Ghadially.
- 32.- Chemes H, Turgant A. *Disquinecia Ciliar Primaria*, Teper A, Macri NC, *Enfermedades Respiratorias Pediatricas 1^{ra} ed. Argentina* ; 2003.
- 33.- Bromiker R, Neeman Z, Bar-Oz B, Avital A. Early diagnosis of primary ciliary dyskinesia in newborn without situs inversus. *Acta Paediatric* 2002; 91(9) 1002-5.

34.- Pizzi S, Cazzato S, Bernardi F, Mantovani W, Cenacchi G. Clinico-pathological evaluation of ciliary dyskinesia: diagnosis role of electron microscopy. *Ultrastruc Pathol.* 2003 Jul – Aug 27(4) 243-52.

35.- Hellinckx J, Demendts M, De Bocck K. Primary ciliary dyskinesia: Evolution of pulmonary function. *Eur J Pediatric* 1988 May; 157 (5) 422-6.