

Estudio del transporte mucociliar y de la ultraestructura ciliar nasales en pacientes con síndrome de Kartagener

M. Armengot Carceller^a, C. Carda Batalla^b, A. Escribano^c y G.J. Samper^d

^aServicio de Otorrinolaringología. Hospital General Universitario. Facultad de Medicina. Valencia.

^bDepartamento de Patología. Facultad de Medicina. Valencia.

^cServicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Valencia.

^dServicio de Neumología. Hospital General Universitario. Facultad de Medicina. Valencia. España.

OBJETIVO: El síndrome de Kartagener (SK) es una variante clínica de la discinesia ciliar primaria que asocia a las infecciones crónicas de las vías respiratorias un *situs inversus*. La ausencia de brazos de dineína ha sido el defecto ciliar asociado a este síndrome. El objeto de este trabajo es el estudio del transporte mucociliar y de la ultraestructura ciliar en 14 pacientes con SK.

PACIENTES Y MÉTODOS: Hemos estudiado el transporte mucociliar nasal, mediante una técnica radioisotópica, y la ultraestructura ciliar en 14 pacientes con SK.

RESULTADOS: En 13 pacientes había estasis mucociliar y en uno, un transporte muy enlentecido (1,3 mm/min). Mostraban cilios con brazos de dineína normales 4 pacientes (29%); brazos internos de dineína cortos, 2 pacientes (14%), y ausencia completa de brazos internos y externos de dineína, 8 casos (57,1%).

CONCLUSIONES: Concluimos que la presentación clínica típica junto con un transporte mucociliar alterado, objetivado con una técnica isotópica, es diagnóstica del SK, aunque la ultraestructura ciliar sea normal. El SK es clínicamente homogéneo y morfológicamente heterogéneo.

Palabras clave: *Discinesia ciliar primaria*. *Situs inversus*. *Función mucociliar*.

Study of Mucociliary Transport and Nasal Ciliary Ultrastructure in Patients With Kartagener's Syndrome

OBJECTIVE: Kartagener's syndrome (KS) is a clinical variant of primary ciliary dyskinesia involving *situs inversus* associated with chronic airway infections. The ciliary defect associated with this syndrome is the absence of dynein arms. The aim of this study was to evaluate mucociliary transport and ciliary ultrastructure in 14 patients with KS.

PATIENTS AND METHODS: We studied nasal mucociliary transport using a radioisotopic technique and ciliary ultrastructure in 14 patients with KS.

RESULTS: Thirteen patients had mucociliary stasis and 1 had severely slowed transport (1.3 mm/min). Four patients (29%) had cilia with normal dynein arms, 2 patients (14%) had short inner dynein arms, and 8 patients (57.1%) had total absence of inner and outer dynein arms.

CONCLUSIONS: We conclude that the typical clinical presentation, together with altered mucociliary transport as identified by an isotopic technique, is diagnostic of KS, even when the ciliary ultrastructure is normal. KS is clinically homogenous and morphologically heterogenous.

Key words: *Primary ciliary dyskinesia*. *Situs inversus*. *Mucociliary function*.

Introducción

La tríada clínica consistente en sinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus* se conoce como síndrome de Kartagener (SK)¹. Descrita a principios del siglo XX^{2,3}, actualmente se sabe que es una variante clínica de la discinesia ciliar primaria (DCP). El concepto actual de DCP se corresponde con un trastorno determinado genéticamente, autosómico recesivo, que se caracteriza por un movimiento ciliar ineficaz o por su ausencia⁴. Cuando la DCP se acompaña de *situs inversus* se denomina SK, que

representa el 50% de los casos de DCP⁵. El *situs inversus* viene condicionado, probablemente, por una disposición al azar de los órganos internos durante la embriogénesis, consecuencia de la falta de actividad ciliar determinante de la localización orgánica normal⁵.

Clínicamente la DCP se caracteriza por infecciones crónicas de las vías respiratorias altas y bajas, que incluyen el oído medio, desde el nacimiento. Las bronquiectasias están presentes en más del 80% de los pacientes, pero hay una correlación entre su presencia y la edad, de manera que en los sujetos más jóvenes aún no se han desarrollado⁶. La sinusitis crónica es constante, así como la hipoplasia de los senos paranasales, sobre todo del frontal, consecuencia del defecto eutrófico de una mucosa enferma⁴. Otra manifestación es la infertilidad masculina, que afecta al 80% de los varones con DCP, por inmovilidad de los

Correspondencia: Dr. M. Armengot Carceller.
Mediterrani, 33, 46134 Foios. Valencia. España.
Correo electrónico: miar@eresmas.net

Recibido: 23-1-2004; aceptado para su publicación: 24-5-2004.



Fig. 1. Corte transversal de axonema cilial en el que se observa la ausencia de brazos de dineína. La flecha indica el punto vacío en el que deberían estar los brazos de dineína. Se trataría de un caso con inmovilidad cilial total. Corresponde al caso 14 de la tabla I.

espermatozoides, cuyo flagelo tiene una ultraestructura similar al axonema del cilio respiratorio. Hay casos, sin embargo, de varones fértiles, ya que la composición polipeptídica de cilios y flagelos es distinta⁷. La fertilidad femenina también está disminuida, aunque en menor grado que la masculina^{8,9}, debido a la disfunción cilial en la trompa de Falopio. Ésta puede ser también la causa de algunos embarazos ectópicos entre estas pacientes¹⁰⁻¹¹.

La ausencia de brazos de dineína fue la primera alteración cilial descrita en esta entidad¹¹, y afecta al 70-80% de los pacientes¹². El déficit puede ser de los brazos internos de dineína, de los externos o de ambos. Otros defectos de la ultraestructura cilial asociados al síndrome son: ausencia de brazos radiales, desorientación cilial y transposición cilial⁶. Esta gran variedad morfológica es debida a que el axonema cilial es una construcción biológica que tiene, al menos, 130 especies polipeptídicas diferentes³. Sin embargo, se han comunicado casos de pacientes con DCP y SK que presentan una ultraestructura cilial normal¹³⁻¹⁶.

El objeto de este trabajo es presentar un estudio de 14 pacientes con SK en el que se analizan el transporte mucociliar nasal y la ultraestructura cilial.

Pacientes y métodos

Hemos incluido en este estudio a 14 pacientes diagnosticados de SK, de entre 1 y 49 años de edad (media: 21 años), 5 de ellos mujeres. La tomografía axial computarizada de alta resolución maxilofacial y pulmonar se utilizó para diagnosticar la enfermedad en dichas regiones. A los varones adultos se les había practicado un espermiograma. Entre los pacientes había 2 hermanas (casos 2 y 3) que no tenían otros hermanos. Había también 3 hermanos varones (casos 11, 12 y 13) que tenían una hermana sana.

El transporte mucociliar nasal se estudió mediante la técnica de la seroalbúmina marcada con tecnecio 99 metaestable, de acuerdo con el siguiente protocolo estandarizado¹⁷: se utilizó 0,01 ml (una gota) de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio 99 metaestable como trazador, con una radiactividad de 25 Ci

en la superficie de la gota, que se depositaron con una micropipeta en la región posterior de la cabeza del cornete inferior. El 80% de estos agregados tiene un diámetro de entre 60 y 80 μ m, y ninguno excede las 100 μ m. La cantidad total depositada fue de menos de 3,5 mg. El test se efectuó a temperatura ambiente (25 °C) con una humedad relativa del 64%. La duración de la prueba fue de 15 min, tras los cuales la cavidad nasal se limpiaba mediante un lavado con suero fisiológico. Todos los tests se llevaron a cabo tras al menos 5 semanas sin signos de sobreinfección. La velocidad de transporte mucociliar nasal se calculó según los siguientes parámetros: a) posición inicial del trazador; b) posición final del trazador; c) tiempo consumido, y d) velocidad igual a la distancia recorrida dividida por el tiempo consumido. Una velocidad de transporte mucociliar nasal por encima de 4 mm/min se considera normal¹⁸.

Las muestras biópsicas se obtuvieron mediante curetaje del cornete medio, tras aplicación de anestesia tópica con lidocaína y bajo visión endoscópica. Se fijaron por inmersión durante 1 h en glutaraldehído diluido al 2,5% en tampón fosfato 0,03 molar. A continuación se lavaron durante 30 min en el mismo tampón para luego fijarlas en tetróxido de osmio al 1% durante 1 h. Deshidratadas las piezas en concentraciones crecientes de acetona, se incluyeron en Epon. Se tiñeron con azul de toluidina cortes semifinos de todas las muestras y con ellos se eligieron las áreas más representativas para realizar los cortes ultrafinos. Tras teñirlos con acetato de uranilo y citrato de plomo se estudiaron con un microscopio electrónico.

Los componentes y parámetros del axonema cilial analizados incluyeron: brazos de dineína (internos y externos), par central de microtúbulos (presencia o ausencia y situación), brazos radiales (presencia o ausencia), microtúbulos periféricos (posición y número), complejos ciliares, orientación cilial (según la disposición del par central) y otros aspectos (evaginaciones de la membrana cilial y axonemas incompletos).

Hemos analizado al menos 100 cortes transversales de cilios por paciente. Consideramos ausencia de brazos de dineína (internos, externos o ambos) cuando la media de brazos de dineína contados en todos los cortes era menor de 2 por sección¹⁹. La orientación cilial se estimó normal si la variación del eje cilial²⁰ estaba por debajo de 28°.

Resultados

Trece pacientes presentaban la tríada clínica clásica: sinusitis crónica, bronquitis crónica con bronquiectasias y *situs inversus*. El caso 14, por su temprana edad, no tenía bronquiectasias. El espermiograma practicado a todos los adultos varones (casos 5, 7, 10 y 11) puso en evidencia una inmovilidad espermática del 100%. Nueve pacientes referían antecedentes familiares de enfermedad respiratoria crónica, 4 de ellos sin *situs inversus*. Los otros 5 corresponden a los casos 2 y 3, que son 2 hermanas únicas, y 11, 12 y 13, que corresponden a 3 hermanos que tienen una hermana sana.

El transporte mucociliar era anormal en todos los pacientes: en 13 de ellos había estasis mucociliar (ausencia de transporte mucociliar) y en uno, un transporte muy enlentecido (1,3 mm/min) (tabla I).

En 8 pacientes (57,1%) la ausencia de brazos de dineína era completa (fig. 1), pero en 4 de ellos (28%) la dineína era normal (fig. 2) y en 2 (14%) los brazos

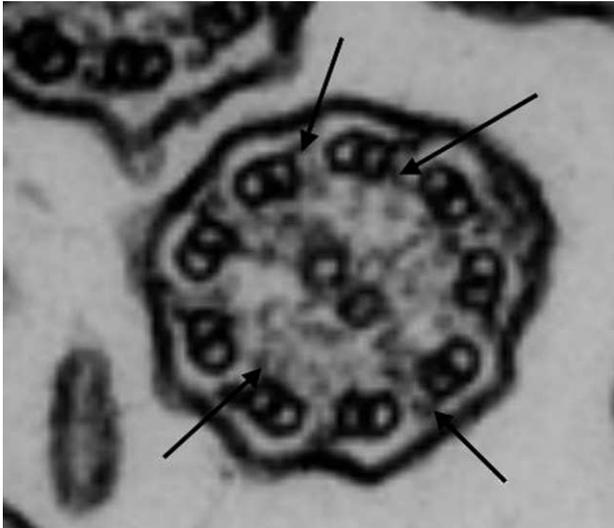


Fig. 2. Corte transversal de axonemas ciliares con dineína normal. Véanse flechas. Caso atípico. Alteración molecular o enzimática. Corresponde al caso 1 de la tabla I.

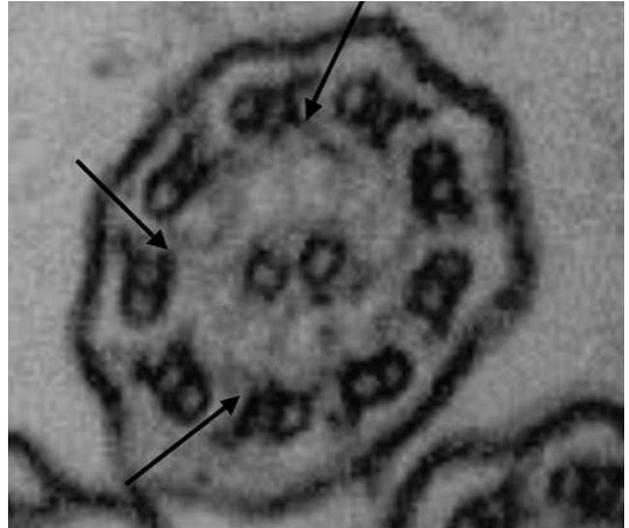


Fig. 3. Corte transversal en el que se aprecia un déficit de brazos internos de dineína. Véanse flechas. Se trataría de un caso con movimiento ciliar ineficaz (discinesia). Corresponde al caso número 9 de la tabla I.

externos eran normales, no así los internos, que eran anormalmente cortos (fig. 3). Las alteraciones del par de microtúbulos periféricos (microtúbulos supernumerarios) eran un hallazgo común en casi todos los pacientes, pero su incidencia cuantitativa era muy baja. Idéntica consideración debemos hacer sobre los complejos ciliares. La orientación ciliar era normal en todos los casos. Las alteraciones del par central, las evaginaciones de la membrana ciliar (fig. 4) y los axonemas incompletos estaban presentes en un reducido número de pacientes. Los brazos radiales eran visibles en todos los pacientes (tabla I).

Discusión

La DCP debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con infecciones crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores desde el

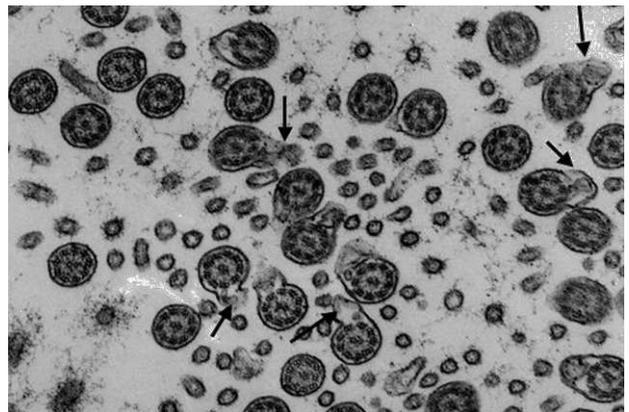


Fig. 4. Corte transversal de axonemas ciliares con presencia de dineína y evaginaciones de la membrana ciliar secundarias a la infección crónica. Hallazgo típico de una discinesia ciliar secundaria. Véanse flechas. Corresponde al caso número 7 de la tabla I.

TABLA I
Transporte mucociliar nasal y ultraestructura ciliar en pacientes con síndrome de Kartagener

Caso	Edad/sexo	Transporte mucociliar	Brazos de dineína	Par central	Brazos radiales	Microtúbulos periféricos	Cilios compuestos	Orientación ciliar	Otros hallazgos
1	49/F	Estasis	N	N	N	S < 2%	< 1%	N	No
2	16/F	Estasis	A	N	N	S < 1%	No	N	No
3	18/F	Estasis	A	N	N	S < 1%	No	N	EC < 1%
4	13/M	Estasis	A	N	N	S = 8%	< 1%	N	No
5	41/M	Estasis	A	E = 20%	N	S = 20%	4%	N	EC < 1%; IA < 1%
6	17/F	1,3 mm/min	N	N	N	S < 1%	< 1%	N	No
7	38/M	Estasis	N	N	N	S < 1%	10%	N	EC = 2%
8	13/M	Estasis	N	N	N	No	No	N	EC < 1%
9	13/F	Estasis	C/I	N	N	S < 1%	< 1%	N	No
10	38/M	Estasis	C/I	N	N	S = 2%	< 1%	N	No
11	32/M	Estasis	A	N	N	S < 1%	10%	N	No
12	12/M	Estasis	A	N	N	S < 1%	5%	N	No
13	15/M	Estasis	A	N	N	S < 1%	5%	N	No
14	1/M	Estasis	A	E = 1%	N	S = 2%	14%	N	No

F: femenino; M: masculino; N: normal; A: ausente; C: corto; I: brazos internos de dineína; S: supernumerario; E: excéntrico; EC: evaginaciones de la membrana ciliar; IA: axonema ciliar incompleto.

nacimiento⁴. Si este cuadro infeccioso se asocia a *situs inversus*, la sospecha diagnóstica será mayor, pero necesitaremos su confirmación para iniciar el tratamiento de forma temprana, con el fin de evitar las secuelas permanentes, sobre todo sinusitis crónica y bronquiectasias. La obstrucción de las vías respiratorias periféricas por las secreciones retenidas desencadena neumonitis recurrentes y microatelectasias asociadas que progresarán hasta bronquiectasias y, al final, hasta fibrosis pulmonar, con todas sus consecuencias negativas sobre las funciones pulmonar y cardíaca²¹. Actualmente, con la instauración temprana del tratamiento adecuado, las bronquiectasias pueden aparecer más tarde, ya que no son una manifestación intrínseca de la enfermedad, sino una consecuencia de la infección bronquial crónica⁶, y así lo reflejan los hallazgos de nuestros pacientes. Asimismo, ya no hablamos de sinusitis crónica sino de rinosinusitis crónica, de acuerdo con las definiciones recientemente consensuadas²². Por lo tanto, la tríada clásica que define el SK debería modificarse, aceptando que la coexistencia de infecciones crónicas de las vías respiratorias altas y bajas desde el nacimiento y el *situs inversus* tienen el mismo significado fisiopatológico y clínico que la tríada.

Los defectos ultraestructurales del axonema ciliar que hemos valorado en este estudio son los que con más frecuencia se observan en la DCP⁶: ausencia de brazos internos y/o externos de dineína, defecto de los brazos radiales, transposición ciliar y desorientación ciliar. En algunos casos atípicos la ultraestructura ciliar es normal⁶. La ausencia de microtúbulos centrales²³ y de uniones de nexina²⁴ se han comunicado como posibles defectos ciliares congénitos, pero está pendiente de confirmación su pertenencia a esta categoría. La ausencia completa de brazos de dineína se asocia a cilios inmóviles, en tanto que el resto de defectos ciliares está correlacionado con patrones anormales e ineficaces de batida ciliar²⁵. La consecuencia de la inmovilidad o de la batida ineficaz será la misma: estasis de las secreciones respiratorias.

Los resultados aportados en este estudio indican que en aproximadamente el 30% de los pacientes con SK la ultraestructura ciliar es normal. Este importante dato ya ha sido comunicado por otros autores^{13-16,26}, pero en series más pequeñas de pacientes y afectando a un menor porcentaje de ellos, en torno a un 3%²⁷. En estos casos el déficit que originaría la mala función ciliar sería de localización molecular o enzimática⁴. Es por ello que grupos de consenso sobre esta enfermedad son de la opinión de que las alteraciones ultraestructurales ciliares deben excluirse de la definición del síndrome²⁷.

Las alteraciones que hemos observado en los microtúbulos periféricos, así como los cilios compuestos y las evaginaciones de la membrana ciliar, son propias de la discinesia ciliar secundaria a la infección crónica del epitelio. El par central excéntrico es la manifestación de un déficit de brazos radiales y se corresponde, probablemente, al grupo de alteraciones primarias o congénitas, aunque los 2 pacientes de nuestra serie que lo muestran lo hacen en un porcentaje poco significativo de axonemas y coincidiendo con una

ausencia de dineína, por lo tanto, con dudoso significado patológico²⁸⁻³⁰.

Así pues, los defectos de la ultraestructura ciliar, bajo la forma de déficit de dineína, deben considerarse diagnósticos del SK en pacientes con infecciones crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores y *situs inversus*. Sin embargo, la normalidad ultraestructural no descarta el SK.

La toma de muestras para el estudio ciliar mediante curetaje permite obtener una muestra celular amplia y elegir las zonas concretas de la mucosa nasal donde sabemos que la densidad ciliar es alta, preferentemente el cornete medio. Es por ello que muchos autores la utilizan⁶.

La técnica radioisotópica con macroagregados de albúmina, que permanecen sobre la capa de gel del moco, es de gran interés para el diagnóstico y el diagnóstico temprano de la DCP³¹. Puede llevarse a cabo incluso en recién nacidos³², ya que la dosis radiactiva no supone riesgo alguno para el organismo. Es objetiva, precisa y reproducible¹⁸. Un resultado negativo no diagnostica por sí mismo la DCP, pero sí con la clínica y el estudio ultraestructural. Un resultado normal descarta la DCP⁴. El test de la sacarina, de uso más extendido, aun conservando su valor, tiene importantes desventajas: es un test subjetivo, no puede llevarse a cabo en niños y la solubilidad de esta sustancia permite su difusión en la capa de sol del moco, donde el transporte es lento e irregular¹⁸.

En conclusión, la coexistencia, desde el nacimiento, de infecciones crónicas de las vías respiratorias altas, de las vías respiratorias bajas y de *situs inversus* con estasis mucociliar nasal confirmada con un método radio-isotópico debe considerarse definitiva para el diagnóstico de SK, aunque la ultraestructura ciliar sea normal. El SK es clínicamente homogéneo y ultraestructuralmente heterogéneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kartagener M. Zur pathologie der bronchiectasien bei situs viscerum inversus. Beitrage Zur Klinik Der Tuberkulose Und Spezifischen. 1933;83:489-501.
2. Oeri R. Bronchiectasis in *situs inversus*. Franfurter Zeitschrift fur Pathologie. 1901;3:393-8.
3. Siewert A. Uber einen fall von bronchiectasie bei einen patienten mit *situs inversus viscerum*. Berliner Klinische Wochenschrift. 1904;41:139-41.
4. Armengot M, Carda C, Basterra J. Disquinesias mucociliares. En: Gil Carcedo LM, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J, editores. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Guadalajara: Proyectos Médicos; 1999. p. 638-46.
5. Afzelius B. *Situs inversus* and ciliary abnormalities. What is the connection? Int J Dev Biol. 1995;39:839-44.
6. Noone P, Leigh M, Sannuti A, Minnix S, Carson J, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:457-9.
7. Munro N, Currie D, Lindsay K, Ryder T, Rutman A, Dewar A, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infections. Thorax 1994;49:684-7.
8. Halbert S, Patton D, Zarutskie P, Soules M. Function and structure of cilia of the Fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. Human Reprod. 1997;12:55-8.
9. Greenstone M, Rutman A, Dewar A, Mackay I, Cole P. Primary ciliary dyskinesia: cytological and clinical features. Q J Med. 1988;67:405-30.
10. Armengot M, Carda C, Basterra J. Axonema ciliar incompleto: ¿otra causa de discinesia ciliar primaria? Acta Otorrinolaringol Esp. 1998;49:57-9.

ARMENGOT CARCELLER M, ET AL. ESTUDIO DEL TRANSPORTE MUCOCILIAR Y DE LA ULTRAESTRUCTURA CILIAR NASALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE KARTAGENER

11. Afzelius B. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*. 1976;193:317-9.
12. Jorissen M, Bertrand B. Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses. *Acta Otorhinolaringol Belg*. 1997;51:353-66.
13. Bounty O, Machillot D, Bellon G, Massonnet B, Dumontel C, Dutailly G, et al. Heterogeneite ultrastructurale dans le syndrome de dyskinesie ciliaire primitive. *Ann Pediatr (Paris)*. 1990;37:432-6.
14. Herzon F, Murphy S. Normal ciliary ultrastructure in children with Kartagener's syndrome. *Ann Otol*. 1983;89:81-3.
15. Greenstone M, Dewar A, Cole P. Ciliary dyskinesia with normal ultrastructure. *Thorax*. 1983;38:875-6.
16. Armengot M, Juan G, Barona R, Garin L, Basterra J. Immotile cilia syndrome: nasal mucociliary function and nasal ciliary abnormalities. *Rhinology*. 1994;32:109-11.
17. Armengot M, Ruiz G, Romero de Ávila C, Carda C, Basterra J. Utilidad diagnóstica del estudio del transporte mucociliar nasal con isótopos radiactivos en pacientes con infecciones respiratorias recidivantes. *Rev Esp Med Nucl*. 1998;17:21-6.
18. Armengot M, Basterra J, Garin L. Valores normales de aclaramiento mucociliar nasal. Comparación de diferentes técnicas y sustancias. *Acta Otorrinolaring Esp*. 1990;41:333-6.
19. Lurie M, Rennert G, Goldberg S, Rivlin J, Greenberg E, Katz I. Ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia and other chronic conditions: the relevance of microtubular abnormalities. *Ultrastruct Pathology*. 1992;16:547-53.
20. Nielsen M, Pedersen M, Christensen B, Mygind N. Blind quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and from normal subjects. *Eur J Respir Dis*. 1983;64 Suppl 127:19-30.
21. Rossman C. Primary ciliary dyskinesia: evaluation and management. *Pediatr Pulmonol*. 1998;5:36-50.
22. Benninger M. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:S1-S32.
23. Stannard W, Rutman A, Wallis C, O'Callaghan C. Central microtubular agenesis causing primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:634-7.
24. Carlen B, Lindberg S, Stenram U. Absence of nexin links as a possible cause of primary ciliary dyskinesia. *Ultrastruct Pathol*. 2003;27:123-6.
25. Chilvers M, 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.
26. Brauer M, Vietto L. Aportes de la microscopía electrónica de transmisión al diagnóstico de la disquinesia ciliar. *Rev Med Uruguay*. 2003;19:140-8.
27. Sleight M. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet*. 1981;2:476.
28. Carson J, Collier A, Shih-Chin S. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med*. 1985;312:463-8.
29. Afzelius B, Camner P, Mossberg B. Acquired ciliary defects compared to those seen in the immotile cilia syndrome. *Eur J Respir Dis*. 1983;64 Suppl 127:5-10.
30. Pizzi S, Cazzato S, Bernardi F, Mantovani W, Cenacchi G. Clinicopathological evaluation of ciliary dyskinesia: diagnostic role of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol*. 2003;27:243-52.
31. Armengot M, Basterra J, Castillo J, Marco V. Diagnóstico precoz del síndrome de inmotilidad ciliar mediante la técnica de la seroalbúmina marcada con Tc99m. *Acta Otorrinolaring Esp*. 1989;40: 137-40.
32. Armengot M, Basterra J. Nasal mucociliary function in the normal newborn. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991;22:109-13.