

Discinesia ciliar primaria. Una nueva variante fenotípica

J.A. Carretero Gracia^a, A. Uliarte Ranea^b y J.M. Martínez-Peñuela Virseda^c

^aServicios de Medicina Interna (Neumología) y ^bSección de Cuidados Intensivos. Hospital General de Soria.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra.

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno genético caracterizado por una incapacidad del batido ciliar, que cursa clínicamente con sinusitis y otitis de repetición, bronquitis crónica o recurrente e infertilidad en el varón. Aunque se han descrito diversas variantes fenotípicas, no es frecuente que el deterioro de la función pulmonar, secundario a la presencia de bronquiectasias, llegue a ser muy grave. Tampoco es conocido que las infecciones de las vías respiratorias altas pasen desapercibidas.

Presentamos un caso de DCP caracterizado por inmovilidad espermática, grave trastorno ventilatorio obstructivo, que requirió un trasplante bipulmonar secuencial, y ausencia objetiva de sinusitis u otitis recurrentes.

Palabras clave: *Discinesia ciliar primaria. Bronquiectasias. Trasplante pulmonar.*

(*Arch Bronconeumol* 2000; 36: 225-227)

Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP) o síndrome del cilio discinético es un trastorno genético, de patrón probablemente autosómico recesivo, descrito inicialmente por Afzelius¹, que afecta a uno de cada 40.000 individuos de raza blanca². Una ultraestructura ciliar anómala provoca un deficiente aclaramiento mucociliar en el tracto respiratorio, lo que da lugar a infecciones respiratorias repetidas de vías altas (sinusitis, otitis) y bajas (bronquitis), y a esterilidad en el varón. En un 40-50% de las ocasiones puede identificarse una dextrocardia, que junto con sinusitis de repetición y bronquiectasias, constituyen la tríada del denominado síndrome de Kartagener³. La ineficacia del aclaramiento mucociliar bronquial y el retraso diagnóstico que suele producirse desembocan en una alteración funcional pulmonar, generalmente de carácter leve-moderado^{4,5}.

Presentamos un caso de DCP cuyas particularidades son la ausencia de infecciones de las vías respiratorias altas y la presencia de una obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA), muy grave, que fue subsidiaria de un trasplante bipulmonar secuencial.

Correspondencia: Dr. J.A. Carretero Gracia.
Poeta León Felipe, 22, 3.º, 2.ª. 50015 Zaragoza.

Recibido: 2-9-1999; aceptado para su publicación: 19-10-1999.

Primary ciliary dyskinesia: a new phenotype

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a genetic disorder characterized by the inability of ciliated structures to beat effectively. Clinical course includes recurrent sinus and ear infections, chronic or recurrent bronchitis and infertility in men. Although several phenotypes have been described, lung function deterioration secondary to bronchiectasis becomes severe only rarely. That upper airway tract infections go unnoticed has not been reported.

We report a case of PCD characterized by immotile sperm, severe obstructive respiratory disorder that required a sequential double lung transplant with the absence of recurrent sinus and ear infections.

Key words: *Primary ciliary dyskinesia. Bronchiectasis. Lung transplantation.*

Observación clínica

Varón de 44 años de edad, fumador de 20 cigarrillos-día desde los 18 hasta los 30 años (momento en el que obtuvo la incapacidad laboral permanente absoluta por insuficiencia respiratoria secundaria a una obstrucción grave al flujo aéreo), con infecciones bronquiales de repetición desde la infancia y disnea progresiva hasta hacerse de mínimo esfuerzo. Ingresó en nuestro hospital por aumento de la tos productiva, edemas maleolares, hepatomegalia a la palpación y acidosis respiratoria (pH 7,33; PaO₂ 32 mmHg, PaCO₂ 60 mmHg, a una presión barométrica de 690 mmHg y Fi O₂ de 0,21).

La radiografía de tórax revelaba signos de insuflación pulmonar con imágenes de aspecto quístico en los campos medios e inferiores de ambos pulmones, áreas de panalización y signos de hipertensión pulmonar arterial. La tomografía axial computarizada (TAC) torácica confirmó la presencia de bronquiectasias difusas cilíndricas y quísticas, además de áreas bulosas incipientes (fig. 1). La radiografía de los senos paranasales puso de manifiesto únicamente una desviación del tabique nasal. En el análisis de sangre fue posible destacar un hematocrito del 51%, una hemoglobina de 16,6 g/dl y 15.900 leucocitos/μl con fórmula normal. La función renal y hepática fueron normales. El paciente recibió antibioterapia de amplio espectro, broncodilatadores, corticoides inhalados, diuréticos y oxigenoterapia.

En fase estable y libre de signos infecciosos se realizó una biopsia del tercio posterior del cornete inferior izquierdo, que objetivó un epitelio escamoso estratificado, en zonas queratinizado, con ausencia de cilios. Por fibrobroncoscopia se obtuvieron un aspirado bronquial selectivo, en el que se aisló *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter aerogenes*, y cuatro mues-

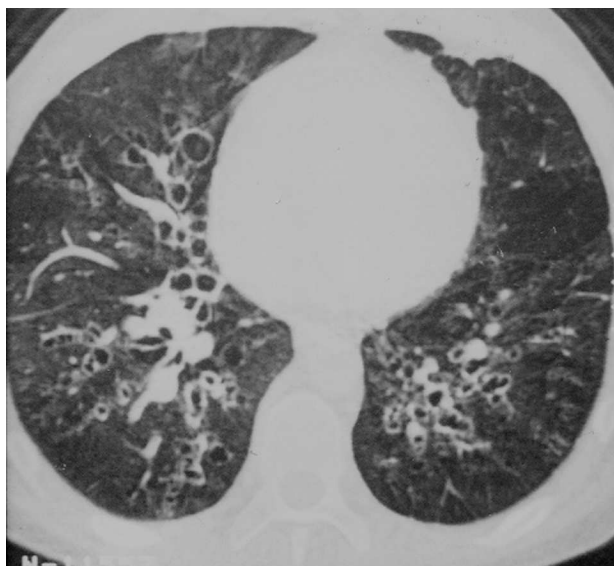


Fig. 1. Tomografía axial computarizada torácica en la que se aprecian bronquiectasias difusas cilíndricas y quísticas y áreas bullosas incipientes.

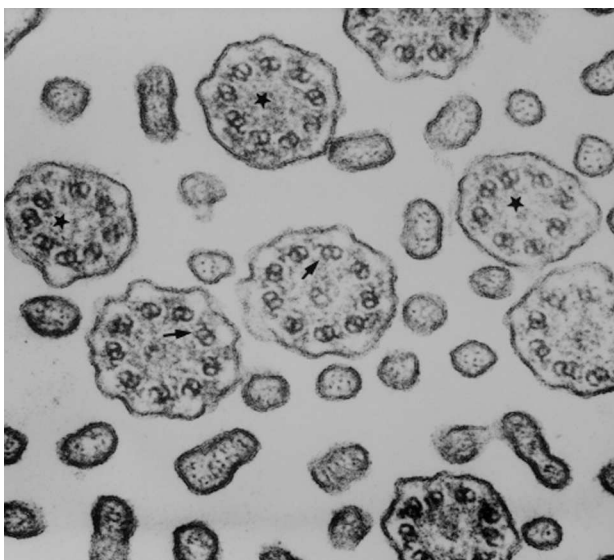


Fig. 2. Imagen de microscopía electrónica de transmisión en la que se aprecian las alteraciones de la ultraestructura ciliar: ausencia del brazo interno de dineína de los microtúbulos externos (→) y ausencia de los microtúbulos centrales (★). (ME, × 50.000).

tras de biopsia de grandes bronquios, para estudio mediante microscopía electrónica de transmisión. Las alteraciones ultraestructurales en al menos 100 cilios de las biopsias bronquiales consistieron en: a) ausencia del brazo interno de dineína de los pares externos en prácticamente todos los cilios explorados; b) ausencia de microtúbulos centrales en casos aislados, y c) ausencia o presencia incompleta de los rayos que unen los microtúbulos externos con el par central (fig. 2). Los valores de IgG, IgA, IgM e IgE séricas fueron normales. La determinación de alfa-1 antitripsina fue normal (153 mg/dl) y el test del sudor, realizado por iontoforesis con pilocarpina, fue repetidamente negativo. En el espermiograma se contaron 110 millones de espermatozoides, de morfología normal, con sólo un 15% de formas móviles, aunque de movilidad muy deficiente.

Los resultados del estudio funcional cardiorrespiratorio, también en fase estable, fueron: a) espirometría forzada: FVC 1.700 ml, FEV₁ 680 ml, FEV₁/FVC 40%; b) volúmenes pulmonares estáticos obtenidos por pletismografía en cabina de volumen constante: TLC 6.180 ml, RV 4.690 ml; c) gammagrafía cuantificada de perfusión pulmonar: pulmón derecho 65%, pulmón izquierdo 35%; d) test de 6 min de marcha con FiO₂ a 0,31: SaO₂ inicial 90%; al minuto y medio y habiendo andado 70 m, SaO₂ 82%, suspendiéndose la prueba; e) ecocardiograma: dilatación de cavidades derechas, con presión en arteria pulmonar calculada de 60 mmHg; f) ventriculografía isotópica: fracción de eyección del ventrículo derecho 0,15; fracción de eyección del ventrículo izquierdo 0,33, y g) cateterismo cardíaco: presión media en la aurícula derecha 9 mmHg, presión media en el ventrículo derecho 40 mmHg, presión en la arteria pulmonar 52/40 mmHg, presión pulmonar enclavada 18 mmHg, presión en la aurícula izquierda, índice cardíaco y arterias coronarias normales.

A la vista de estos resultados se llegó al diagnóstico de DCP con grave trastorno ventilatorio obstructivo secundario a bronquiectasias. El enfermo se incluyó en lista de trasplante pulmonar. Dos años más tarde se le practicó un trasplante bipulmonar secuencial, manteniendo un régimen de vida normal a los 30 meses de haberlo realizado. No ha logrado descendencia hasta la fecha.

Discusión

Según Afzelius⁶, en el diagnóstico de la DCP debe tenerse en cuenta la presencia de una infección bronquial crónica o recurrente y sinusitis, además de uno o más de los siguientes criterios: a) *situs inversus* o dextrocardia; b) espermatozoides de aspecto normal pero inmóviles; c) deficiente aclaramiento mucociliar traqueobronquial, y d) defectos ultraestructurales ciliares característicos. Aunque la tríada de tos productiva, sinusitis y otitis debe alertar al médico sobre la posibilidad de una DCP subyacente⁷, el espectro fenotípico, no obstante, es muy variable, debido probablemente a una gran heterogeneidad genética⁸. De esta manera, se han descrito pacientes con alteraciones ciliares en el tracto respiratorio, pero no espermático⁹, y viceversa¹⁰. Incluso hay casos de síndrome de Kartagener en los que la ultraestructura ciliar es normal¹¹⁻¹³.

Aunque hay pocos estudios al respecto y el seguimiento a largo plazo de la función pulmonar en los pacientes con una DCP revela el desarrollo de una OCFA de carácter leve-moderado, existen, sin embargo, casos en los que, a los 30 años, la alteración funcional era grave, pero por lo general con un patrón de función pulmonar estable, sin evidencia de evolución a cor pulmonale¹⁴. Este daño pulmonar puede ser menor si, tras un diagnóstico precoz, se mantienen un tratamiento anti-biótico y una fisioterapia regulares¹⁵.

El caso que presentamos merece varias consideraciones. En primer lugar, la ausencia de otitis y sinusitis de repetición. Aunque es conocido que algunos pacientes con una DCP pueden no presentar cilios en biopsias tomadas de áreas habitualmente ciliadas^{16,17}, como sucede en la biopsia nasal en nuestro paciente, no tenemos constancia de que, aun siendo diversas las variantes fenotípicas, haya casos en los que no se hayan documentado infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas, hecho

que no hemos sido capaces de identificar en este paciente. No tenemos otra explicación para ello que la posible prevención que haya podido significar la frecuente antibioterapia, que el paciente recibió a lo largo de su vida por las frecuentes exacerbaciones bronquiales.

En segundo lugar, la grave alteración al flujo aéreo, con desarrollo de una hipertensión pulmonar arterial secundaria, que condujo a una situación respiratoria límite subsidiaria de un trasplante pulmonar. A pesar de que existe el antecedente de tabaquismo (12 paquetes-año), creemos que el desarrollo de una OCFA de grado muy grave a los 30 años de edad, con una determinación de alfa-1 antitripsina normal, debe atribuirse, en este caso, a la presencia de múltiples bronquiectasias y no al efecto del humo del tabaco sobre la vía aérea y el parénquima pulmonar. Descartada la fibrosis quística, podría pensarse que las bronquiectasias fueran debidas a una deficiencia ciliar adquirida, reconocida tanto en fumadores¹⁸ como en diversos procesos inflamatorios de la vía aérea^{6,19}. En estos pacientes también hay alteraciones de la estructura ciliar, algunos de ellos similares a las descritas en la DCP. Sin embargo, el porcentaje de cilios afectados es generalmente inferior al 5%. Para un correcto diagnóstico ultraestructural de la DCP se requiere que, al menos, el 40% de los cilios examinados²⁰ presente una o varias de las siguientes alteraciones²⁰: a) ausencia o defectos en los brazos internos o externos de dineína; b) ausencia de rayos entre los microtúbulos centrales y periféricos; c) ausencia de microtúbulos centrales, y d) transposición de microtúbulos periféricos. En nuestro caso, tanto por el número de cilios alterados como por el tipo de anomalía que presentaban, no cabe duda de que se trata de una DCP.

Es práctica habitual que la presencia de una obstrucción al flujo aéreo en un fumador se catalogue de EPOC, máxime si no hay otros hallazgos clínicos que exacerbaciones bronquiales repetidas y disnea progresiva. No obstante, una historia detallada y unas técnicas complementarias adecuadas, como la TAC torácica, o tan sencillas como el test de sacarina, pueden poner sobre la pista de entidades con nombre propio²¹.

En resumen, se trata pues de un varón joven con bronquiectasias difusas, trastorno ventilatorio de tipo obstructivo muy grave y alteraciones espermiáticas, sin infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas, y con hallazgos en la ultraestructura ciliar propios de una DCP, que pudiera representar una variante fenotípica de esta enfermedad.

Debemos hacer hincapié, para concluir, en que es fundamental la correcta clasificación de las enfermedades que cursan con una OCFA, no sólo para conocer su incidencia real y pronóstico, sino también para instaurar

un tratamiento adecuado, en este caso una antibioterapia y una fisioterapia correctas, que eviten un deterioro grave e irreversible de la función pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193: 317-319.
2. Holmes LB, Blennerhasset JB, Austen KF. A reappraisal of Kartagener's Syndrome. *Am J Med Sci* 1968; 25: 13-28.
3. Kartagener M. Zur Pathologie der Bronchiektasien: Bronchiektasien bei *situs viscerum inversus*. *Beitr Klin Tuberk* 1933; 83: 489-501.
4. Mossberg B, Camner P. Impaired mucociliary transport as a pathogenic factor in obstructive pulmonary diseases. *Chest* 1980; 77: 265-266.
5. Kolberg H, Mossberg B, Afzelius BA, Phillipson K, Camner P. Cystic fibrosis compared with immotile cilia syndrome. *Scand J Respir Dis* 1978; 59: 297-306.
6. Afzelius BA. Immotile cilia syndrome and ciliary abnormalities induced by infection and injury. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 107-109.
7. Turner JAP, Corkey CWB, Lee JYC, Levison H, Sturgess JM. Clinical expressions of the immotile cilia syndrome. *Pediatrics* 1981; 67: 805-810.
8. Chao J, Turner JA, Sturgess JM. Genetic heterogeneity of dynein-deficiency in cilia from patients with respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 302-305.
9. Jonsson MS, McCormick JR, Gillies CG, Gondos B. Kartagener's syndrome with motile spermatozoa. *N Engl J Med* 1982; 307: 1131-1133.
10. Moryan A, Guay AT, Kurtz S, Nowak PJ. Familial ciliary dyskinesia. A cause of infertility without respiratory disease. *Fertil Steril* 1985; 44: 539-542.
11. Greenstone M, Dewar A, Cole PJ. Ciliary dyskinesia with normal ultrastructure. *Thorax* 1983; 38: 875-876.
12. Greenstone M, Rutman A, Pavia D, Lawrence D, Cole PJ. Normal axonemal structure and function in Kartagener's syndrome: an inexplicable paradox. *Thorax* 1985; 40: 956-957.
13. Escudier E, Escalier D, Thomasson JP, Pinchon MC, Bernardin JF. Unexpectedly normal cilia and spermatozoa in an infertile man with Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1987; 70: 180-186.
14. Corkey CWB, Levison H, Turner JAP. The immotile cilia syndrome. A longitudinal survey. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 544-548.
15. Ellerman A, Biggaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10: 2376-2379.
16. Barranco MJ, Armengot M, Cardá C, Císcar MA, Peris B, Ramón M et al. Síndrome de discinesia ciliar primaria. Una patología frecuente. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 19-22.
17. Jahrsdoerfer R, Feldman PS, Rubel EW, Guerrant JL, Eggleston PA, Selden RF. Otitis media and the immotile cilia syndrome. *Laryngoscope* 1979; 89: 769-778.
18. Smallman LA, Gregory J. Ultrastructural abnormalities of cilia in the human respiratory tract. *Hum Pathol* 1986; 17: 848-855.
19. Lungarella G, Fonzi L, Ermini G. Abnormalities of bronchial cilia in patients with chronic bronchitis. An structural and quantitative analysis. *Lung* 1983; 161: 147-156.
20. Rubin BK. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) and inflammatory lung disease. *Clin Chest Med* 1988; 9: 657-668.
21. Jolis R, Sauret J, Corominas J, Cornudella R. Determinación del aclaramiento mucociliar nasal mediante el test de la sacarina en diversas enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 217-220.