

SINDROME DE DISQUINESIA CILIAR: UNA NUEVA PERSPECTIVA DIAGNOSTICA EN NEUMOLOGIA

F. MARTIN SANTOS, J. RAMOS GONZALEZ y F. VARA CUADRADO

Hospital Santa Marina. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza. Bilbao.

El sistema mucociliar del aparato respiratorio está constituido por una capa de moco y por el estrato ciliar subyacente. Sobre el moco se depositan las partículas inhaladas de 5 a 10 micras de diámetro, para ser posteriormente eliminadas por acción del movimiento ciliar. Para que este sistema mucociliar funcione eficazmente es imprescindible que exista una buena función ciliar así como una capa de moco íntegra en su volumen y composición¹⁻³. La mayoría de los estudios efectuados sobre el sistema mucociliar como mecanismo defensivo pulmonar se han centrado en la capa mucosa y sólo desde hace una década se ha comprobado que, para que dicho sistema sea eficaz, es necesario que el estrato ciliar conserve su estructura y función indemnes⁴.

Los cilios, igual que los flagelos, participan de la misma ultraestructura en toda la escala biológica^{5,6}. Básicamente se componen de dos partes: la porción motora o axonema y el cuerpo basal o cinetosoma (figs. 1 y 2).

El axonema está constituido por un sistema de parejas de microtúbulos, nueve de ellas en situación periférica y otra en localización central. Cada pareja periférica está dotada de dos cortas proyecciones lineales, los brazos de dineína, y una larga proyección radial, el puente radial. Las parejas periféricas están unidas entre sí por unas bandas, denominadas eslabones de unión (*nexin links*). La pareja central está rodeada por la denominada vaina central, desde donde parten los puentes radiales para unirse con las respectivas parejas periféricas. El esquema numérico de orden microtubular es 9 + 2 (iniciada la numeración a partir de las 6 horas y rotando en el mismo sentido que las agujas de un reloj).

El cuerpo basal se encuentra en la base de cada cilio o flagelo, si se trata de espermatozoides. Está constituido por 9 tripletes periféricos de microtúbulos y tienen la misma estructura que un centriolo. Existen unas fibras (radículas) que par-

tiendo del cuerpo basal penetran en el citoplasma, y que quizá se comporten como un sistema de fijación del cilio. Por otra parte, en el pie del cuerpo basal existe una estructura en «rueda de carreta».

Las vibraciones de los cilios son de tipo pendular y constan de un golpe activo, anterógrado, seguido de un golpe lento, retrógrado, de recuperación, ofreciendo un movimiento coordinado y metacrónico: coordinado, porque, en un momento dado, parte de los cilios de una célula, dispuestos en hileras o cinetias, están en la fase de golpe activo, mientras que otras hileras están en fase de recuperación. Las vibraciones son metacrónicas porque, en una misma hilera, cada cilio empieza su vibración poco después del que le precede y poco antes del que le sigue^{5,6}. El moco

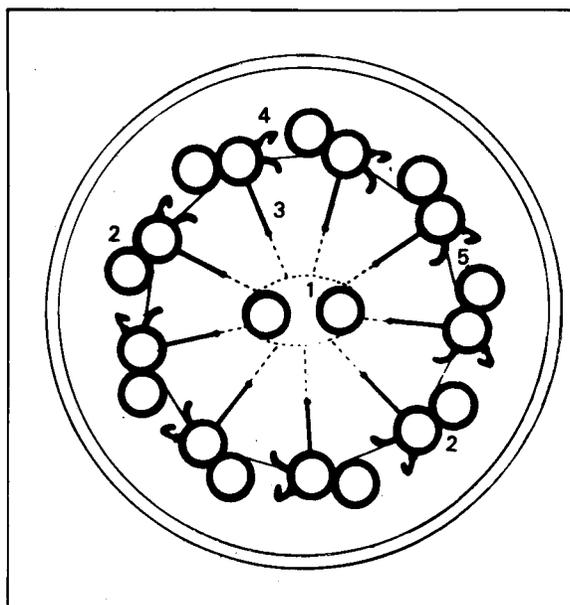


Fig. 1. Sección transversal de un cilio (axonema) y/o parte central de un flagelo de espermatozoide (según Berkalooff et al). 1. Pareja tubular central; 2. Parejas tubulares periféricas; 3. Puentes radiales; 4. Brazos de dineína; 5. Eslabones de unión (*nexin links*).

Recibido el 22-4-1986 y aceptado el 23-9-1986.

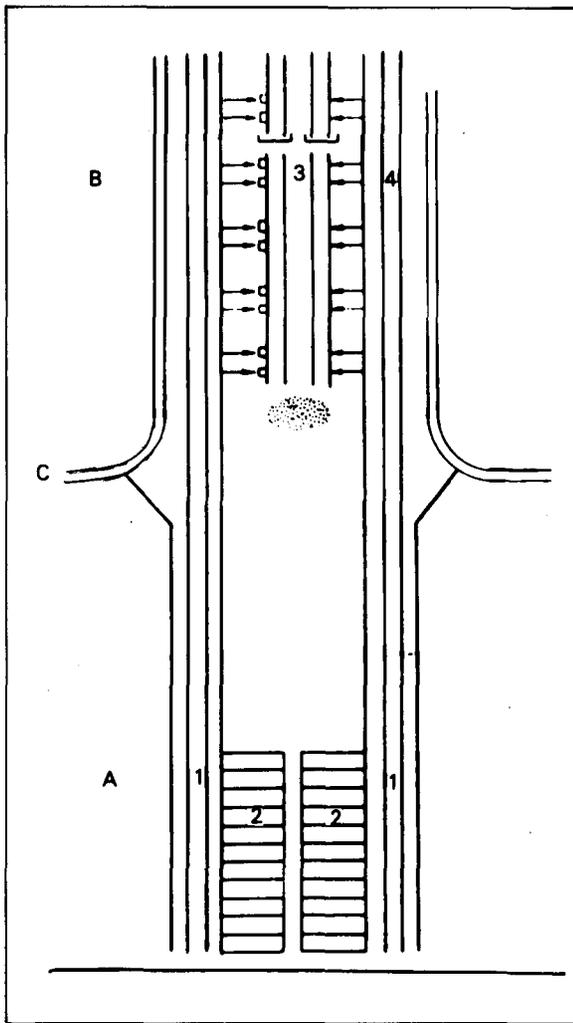


Fig. 2. Sección longitudinal de un cilio (según Berkaloff et al): a) cuerpo basal con (1) triplete de microtúbulos y (2) estructura en rueda dentada; b) axonema con (3) par central y (4) pares periféricos; c) zona de transición.

de la vía aérea es desplazado merced a las oscilaciones ciliares a razón de 12 a 14 ciclos/seg, siendo menor la frecuencia vibracional en las vías aéreas más distales^{7,8}. De esta forma, la velocidad lineal de transporte del moco en la pequeña vía aérea es de 0,5 a 1 mm/minuto, mientras que en tráquea y gruesos bronquios es de 5 a 20 mm/minuto².

En 1975, Camner, Mossberg y Afzelius⁴, relacionaron la esterilidad masculina de tres pacientes afectados de síndrome de Kartagener con la inmovilidad de sus espermatozoides por carecer sus flagelos de los denominados brazos de dineína (imprescindibles para la movilidad). Al mismo tiempo, estos mismos autores, estudiando a los mismos pacientes con procedimientos radioisotópicos, demostraron cómo el aclaramiento mucociliar traqueobronquial era deficitario. En 1977, Eliason et al⁹ denominaron por primera vez sín-

drome del cilio inmóvil (SCI) al constituido por un defecto congénito en la estructura de los cilios y flagelos —pérdida de los brazos de dineína— causante de infecciones de repetición en toda la vía aérea y de esterilidad masculina. La mitad de tales sujetos presentaban situs inversus. El diagnóstico se basó en el estudio al microscopio electrónico de muestras de cilios —nasales o traqueo-bronquiales— y flagelos de espermatozoides. En 1979, Sturgess et al¹⁰ descubrieron otra causa específica del SCI: el defecto de los puentes radiales de cilios y flagelos. En 1980, también Sturgess et al¹¹ descubrieron una tercera causa específica del SCI: la ausencia del par central con transposición central de una pareja periférica (la pareja situada en la posición número uno). También en 1980, Rossman et al¹² y Pedersen et al¹³, utilizando procedimientos microfotocinematográficos y microfotoscilográficos, respectivamente, demostraron que una parte de los cilios en este síndrome disponían de movilidad, aunque ésta fuera incoordinada y anómala. Por esta razón Rossman¹² propuso la denominación de síndrome de disquinesia ciliar (SDC). En 1981, Rossman et al¹⁴ demostraron que existía un tipo de movimiento anómalo y específico para cada uno de los tres defectos ultraestructurales específicos de este síndrome anteriormente descritos. En 1984, de nuevo Rossman et al⁸ remarcaron la especificidad del SDC resaltando la importancia de efectuar una evaluación porcentual del número de cilios anómalos, analizando al microscopio el mayor número posible de cortes ciliares longitudinales y transversales. De este modo, apreciaron que, en un grupo de sujetos sanos así como en otro de enfermos respiratorios (afectos de mucoviscidosis, bronquitis crónica, o bronquiectasias asociadas a hipogammaglobulinemia) sin SDC, un 5 % de los cilios evaluados, presentaban anomalías ultraestructurales, pero el aclaramiento mucociliar, la frecuencia de las oscilaciones ciliares y la morfología del movimiento de los cilios en estos dos grupos de individuos eran normales. Por el contrario, en un grupo de pacientes con SDC, la proporción de cilios con anomalías ultraestructurales era significativamente superior a los otros dos grupos anteriores ($p < 0,0001$) y, además, la frecuencia de las oscilaciones ciliares estaba reducida, la morfología del movimiento ciliar era groseramente anormal y el aclaramiento mucociliar nasal y pulmonar estaba virtualmente ausente.

En el momento actual de nuestros conocimientos sobre el tema, el diagnóstico del SDC se ha de apoyar en los siguientes criterios:

a) Sospecha clínica: se pensará en este síndrome en pacientes que refieran historia de infecciones crónicas y recurrentes a lo largo de toda la vía aérea, especialmente si se descartan otras causas de infecciones repetitivas (mucoviscidosis, defectos inmunitarios, déficit de α_1 -antitripsina,



defectos del cartilago bronquial, etc.) y mucho más si presentan situs inversus y las infecciones aparecen desde la infancia, incluso, desde el período neonatal¹⁵.

b) Examen al microscopio electrónico de muestras de epitelio ciliado: las muestras pueden ser de mucosa nasal o de mucosa bronquial. Sabiendo que todos los cilios del organismo participan de la misma ultraestructura^{5,6} pueden ser perfectamente válidas las muestras de mucosa nasal^{8,9} obtenidas por cepillado o por curetaje. Las muestras de mucosa traqueobronquial, se obtendrán por fibrobroncoscopia con toma de biopsia o cepillado de tráquea o primeras divisiones bronquiales^{4,7,9-11}, pero cualquiera que fuera su procedencia es preceptivo el estudio con microscopio electrónico. Tras realizar una evaluación porcentual ciliar⁸ se buscarán los tres defectos ultraestructurales específicos —defecto de los brazos de dineína, defecto de los puentes radiales y pérdida del par central con transposición central de una pareja periférica— así como un grupo de anomalías menores que afectan al número y orden de las parejas periféricas y del par central^{8,9}, que son las que habitualmente aparecen en el 5 % de cilios anómalos de sujetos sanos o con otras enfermedades respiratorias⁸.

c) Métodos radioisotópicos de medida del aclaramiento mucociliar nasal o bronquial⁹⁻¹² que demostrarán un aclaramiento mucociliar casi inexistente.

d) Métodos microfotografías¹³ y microfotografías¹² que apreciarán unas oscilaciones ciliares/seg reducidas, con un movimiento anómalo.

Es evidente que lo ideal sería verificar todas las investigaciones señaladas, pero dadas las dificultades técnicas que encierran los métodos citados en los apartados c y d, el diagnóstico del SDC podrá establecerse si se comprueban fehacientemente los hechos señalados en los apartados a y b; especialmente si, tratándose de pacientes varones adultos, existe esterilidad por la presencia de las alteraciones descritas en el flagelo de sus espermatozoides.

Por lo que respecta al tratamiento, éste se debe centrar en combatir las infecciones respiratorias agudas —otitis, sinusitis, bronquitis y neumonías— con un tratamiento de antibióticos bien reglado y con fisioterapia respiratoria, especialmente si se hubieran desarrollado bronquiectasias, ya que hasta el momento presente no existe tratamiento específico y sólo Forrest et al¹⁶ han vislumbrado la posibilidad de utilizar el ATP o ATP-asa con fines terapéuticos al comprobar cómo los cilios de pacientes con SDC recuperaban su movilidad si se añadía, in vitro, ATP o ATP-asa a las muestras ciliares, obteniendo al mismo tiempo idéntico resultado, in vivo, con los cilios de un paciente. Pero se requieren efectuar más estudios en el fu-

turo en tal sentido para conocer la validez de esa terapéutica.

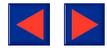
En cuanto al pronóstico, no se pueden sentar, aún, conclusiones definitivas. No obstante, Corkey et al¹⁷ realizaron un seguimiento longitudinal de siete sujetos (en períodos de 4 a 14 años) diagnosticados posteriormente de SDC, apreciando que presentaban patrones funcionales de limitación crónica al flujo aéreo que permanecían bastante estables a lo largo del seguimiento, y que el pronóstico de estos enfermos era más halagüeño que el de sujetos con mucoviscidosis.

Finalmente se debe remarcar que dentro del SDC podría incluirse el síndrome de Kartagener de ciertos individuos que, presentando situs inversus desde el nacimiento, desarrollarían sinusitis y bronquiectasias secundariamente a infecciones repetitivas de la vía aérea por una defectuosa función del sistema mucociliar, subsiguiente a una anomalía estructural ciliar¹⁸. En este sentido, es muy atractiva la hipótesis de Camner, Mossberg y Afzelius⁴ con la que pretenden explicar el situs inversus por un déficit de la función ciliar durante la gestación. Según estos autores, el movimiento direccional normal de los cilios durante la gestación es fundamental para determinar la posición de las vísceras. En ausencia de tal actividad, es el azar el que únicamente determina la posición normal o invertida de las mismas. Esta hipótesis podría explicarnos la existencia de síndromes de Kartagener incompletos en familiares de sujetos afectados de dicho síndrome.

Es cierto que, hoy en día, el SDC es una realidad aún cuando todavía nos movemos en el terreno de la investigación y de las hipótesis, y que el trabajo de los autores suecos⁴, publicado en 1975, no sólo ha resaltado la importancia de la función ciliar en los mecanismos de defensa del aparato respiratorio sino que ha abierto nuevas perspectivas para la explicación de ciertas incógnitas en el diagnóstico neumológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Wanner A. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:73-125.
2. Harada RN, Repine JE. Pulmonary host defense mechanisms. *Chest* 1985; 87:247-252.
3. Green GM, Jakab GJ, Low RB, Davis GS. Defense mechanisms of the respiratory membrane. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:479-508.
4. Camner P, Mossberg B, Afzelius BA. Evidence for congenitally nonfunctioning cilia in the tracheobronchial tract in two subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 112:807-809.
5. Novikoff AB, Holtzman E. Estructura y dinámica celular. Nueva Editorial Interamericana, 1.ª ed. SA México 1972; 134-143.



6. Berkaloff A, Bourguet FJ, Favard P, Guinnebault M. *Biología y fisiología celular*. Ediciones Omega SA, Barcelona, 1975; 156-167.
7. Rutland J, Griffin WM, Cole PJ. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:100-105.
8. Rossman CM, Lee RM, Forrest JB, Newhouse MT. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with the normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 129:161-167.
9. Eliason R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 1977; 297:1-6.
10. Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner PJ. Cilia with defective radial spokes. A cause of human respiratory disease. *N Engl J Med* 1979; 300:53-56.
11. Sturgess JM, Chao J, Turner PJ. Transposition of ciliary microtubules. Another cause of impaired ciliary motility. *N Engl J Med* 1980; 303:318-322.
12. Rossman CM, Forrest JB, Lee RM, Newhouse MT. The dyskinetic cilia syndrome. Ciliary motility in the immotile cilia syndrome. *Chest* 1980; 78:580-582.
13. Pedersen M, Mygind N. Ciliary motility in the immotile cilia syndrome. First result of microphoto-oscillographic studies. *Br J Dis Chest* 1980; 74:239-244.
14. Rossman CM, Forrest JB, Lee RM, Newhouse AF, Newhouse MT. The dyskinetic cilia syndrome. Abnormal ciliary motility in association with abnormal ciliary ultrastructure. *Chest* 1981; 80 (suppl):860-864.
15. Canet E, Bernaudin JF, Pinchon MC, Canet J. Maladie des cils immoviles, à révelation néo-natale. Etude ultrastructurale. *Presse Méd* 1984; 13:1607-1611.
16. Forrest JB, Rossman CM, Newhouse MT, Ruffin R. Activation of nasal cilia in immotile cilia syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:511-515.
17. Corkey CW, Levison H, Turner JA. The immotile cilia syndrome. A longitudinal survey. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:544-548.
18. Afzelius BJ, Mossberg B. Immotile cilia. *Thorax* 1980; 35:401-404.