

Síndrome de discinesia ciliar primaria. Una patología frecuente

M.J. Barranco, M. Armengot*, C. Cardá**, M.A. Císcar, R. Peris, M. Ramón y G. Juan

Servicio de Neumología. * Servicio de ORL. Hospital General. ** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico. Valencia.

La prevalencia del síndrome de discinesia ciliar primaria (SDCP) en los Países Occidentales es de 1/40.000 y entre los pacientes con bronquiectasias es del 13 %. Con este estudio se pretende conocer la prevalencia del SDCP en pacientes con bronquiectasias y sinusitis y conocer si estos pacientes presentan características clínicas propias. Se han estudiado 18 pacientes con bronquiectasias y sinusitis a lo largo de 2 años, procedentes de un área de 750.000 habitantes en Valencia (España). Se estudiaron clínica y radiológicamente y también se les midió el transporte mucociliar con albúmina marcada con tecnecio radiactivo y la ultraestructura de los cilios de la mucosa nasal. Catorce de los 18 pacientes (77 %) tenían abolido el transporte mucociliar y 13 tenían alteraciones ultraestructurales típicas del SDCP. Sólo la infertilidad en el varón y el *situs inversus* fueron más frecuentes en los pacientes con SDCP, mientras que el resto de manifestaciones clínicas fueron igual de severas y frecuentes en los pacientes con SDCP y en los que no se encontró causa para las bronquiectasias y sinusitis. Se concluye que: *a)* la prevalencia del SDCP en los pacientes con bronquiectasias y sinusitis es del 77 %; *b)* que en estos pacientes basta determinar el transporte mucociliar para diagnosticarlos y no es necesario el estudio ultraestructural; *c)* se sugiere que la prevalencia del SDCP en nuestra población es mayor a la descrita, y *d)* las manifestaciones clínicas son similares en los pacientes con SDCP y en los de causa criptogénica.

Primary ciliary dyskinesia. A frequent disease

The prevalence of primary ciliary dyskinesia syndrome (PCDS) in Western countries is of 1/40,000 but is 13 % in patients with bronchiectasis. The aim of this study was to determine the prevalence of PCDS in patients with bronchiectasis and sinusitis, including whether or not these patients present specific clinical signs. Eighteen patients with these two conditions from an area with 750,000 inhabitants in Valencia (Spain), were studied for 2 years. Radiologic and clinical information was recorded and mucociliary motility was measured with albumin marked with radioactive technetium. The structure of the nasal mucosa cilia was also studied. In 14 patients (77 %) mucociliary motility was suppressed and in 13 ultrastructural changes typical of PCDS were observed. Only male infertility and *situs inversus* were more frequent in patients with PCDS; other clinical signs were equally severe and frequent in patients with PCDS and in those in whom no cause for bronchiectasis and sinusitis could be found. We conclude that 1) the prevalence of PCDS in patients with bronchiectasis and sinusitis is 77 %; 2) in these patients a test of mucociliary motility is sufficient for diagnosis (structural study not being required); 3) the prevalence of PCDS in our population seems to be greater than that described; and 4) clinical signs are similar in patients with PCDS and in those with bronchiectasis of unknown genesis.

Arch Bronconeumol 1994; 30:19-22

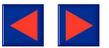
Introducción

La asociación de *situs inversus*, sinusitis y bronquiectasias fue descrita por primera vez por Siewert en 1904¹, aunque fue Kartagener² quien la describió con más detalle posteriormente y adquirió su epónimo. La precisa naturaleza de esta enfermedad no se conoció hasta 1975 en que Cammer³ sugiere que las múltiples publicaciones que hacen referencia a esta patología, particularmente a los criterios diagnósti-

cos⁴, frecuencia y tipos de alteraciones ciliares⁵, tipo de herencia, asociación a alteraciones de la motilidad espermática⁶, etc., son pocas las que hablan de su frecuencia en la población, que hasta ahora se le supone⁷ de 1/40.000⁷ aunque se acepta una prevalencia mayor en algunas poblaciones como polinesios⁸ o habitantes del Norte de África⁹. La frecuencia con que este síndrome es responsable de bronquiectasias difusas ha sido descrita recientemente, estimándose una cifra del 13 %⁹, sorprendentemente alta para la frecuencia con que se suele dar este diagnóstico. Con el fin de conocer la prevalencia de este síndrome en nuestra población y tener unos datos clínicos más selectivos que orienten con más certeza hacia el diagnóstico de síndrome de discinesia ciliar primaria

Correspondencia: Dra. M.J. Barranco.
Servicio de Neumología. Hospital General de Valencia.
Avda. Tres Cruces, s.n. 46014 Valencia.

Recibido: 1-2-1993; aceptado para su publicación: 13-4-1993.



(SDCP), se ha realizado un estudio seleccionando pacientes con bronquiectasias y sinusitis e investigando en ellos la presencia de SDCP o de otras enfermedades que también pueden producir bronquiectasias y sinusitis. Todos los pacientes proceden de un área sanitaria definida, en la costa mediterránea de España, con una población de 750.000 habitantes.

Material y métodos

Reclutamiento de pacientes. De enero de 1990 a diciembre de 1991 se estudiaron de forma prospectiva 18 pacientes. Todos ellos procedían de las áreas sanitarias del Hospital Clínico y del Hospital General de Valencia, que cubren una población de 750.000 habitantes. Todos eran referidos por el médico de cabecera por bronquitis o sinusitis de repetición. Después de un estudio clínico y radiológico eran incluidos en este estudio si se diagnosticaban de bronquiectasias difusas y sinusitis. Todos eran nacidos en el área de la costa mediterránea española. El estudio se hacía cuando el paciente estaba al menos 6 semanas sin sufrir reagudización de su enfermedad.

Estudio clínico. En la historia clínica se hacía hincapié en los antecedentes familiares, la existencia de infecciones respiratorias de repetición, cantidad de esputo producido al día, cuándo inició las manifestaciones clínicas, hábito tabáquico, infertilidad en el varón (definida como 2 años de infertilidad después de 2 años de vida sexual activa sin protección) y sinusitis. Se investigaron antecedentes de tuberculosis o neumonía sarampionosa.

Estudio funcional respiratorio. Se les practicó estudio funcional respiratorio que incluía volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) y capacidad vital forzada (CVF) por medio de un neumotacógrafo Jaeger Neumoscrin II. Los resultados se expresan en porcentaje de los valores predichos.

Estudio radiológico. Las bronquiectasias se estudiaron por medio de TAC con técnicas de alta resolución (cortes de 1,5 mm de grosor). Se interpretaba como diagnóstico de bronquiectasias los hallazgos de niveles hidroaéreos en bronquios dilatados, imágenes quísticas o bronquios dilatados con engrosamiento de la pared en la periferia del pulmón. Las bronquiectasias se diagnosticaban como difusas cuando afectaban a los 2 pulmones o a más de 2 lóbulos distintos de un mismo pulmón. También se hizo estudio por TAC de senos paranasales, y se diagnosticó de sinusitis cuando los senos tenían nivel hidroaéreo, tenían engrosamiento de la mucosa o estaban totalmente ocupados.

Estudio del transporte mucociliar. A los 18 pacientes incluidos en el estudio como paso siguiente se les hizo un estudio del transporte mucociliar usando albúmina marcada con $^{99}\text{Tc}^{10}$. Los macroagregados de albúmina usados en este estudio tenían un diámetro de 10-60 μ . La cantidad de sustancia aplicada era de 0,01 ml con un peso de menos de 100 μg . La radiactividad emitida por el isótopo fue de 25 microcuries en la superficie de la gota. Las mediciones se hicieron a temperatura ambiente de 25 °C y con una humedad relativa del 62 %. La velocidad de transporte se calculó midiendo la distancia recorrida por el isótopo en una película fotográfica impresionada en diferentes momentos.

Estudio ultraestructural de la mucosa ciliar. A todos los pacientes se les tomaron biopsias de mucosa nasal por curetaje del tercio posterior del cornete inferior con ayuda de un microscopio y con anestesia tópica de lidocaína al 2 %. Las muestras siempre se tomaron al menos 6 semanas después de la última reagudización, sin tomar ningún fármaco ni

TABLA I
Características clínicas de los pacientes con SDCP y en los que no se ha podido encontrar causa para las bronquiectasias y sinusitis (idiopática)

	SDCP (n = 14)	Idiopática (n = 4)
<i>Clínica</i>		
Varones	8	1
Edad	24 \pm 5	32 \pm 3
Edad de comienzo	5 \pm 2	7 \pm 3
Broncorrea	7	2
Infertilidad en varón	3	0
Bronquiectasias		
saculares	1	1
Cirugía sinusitis	3	1
<i>Situs inversus</i>	3	0
<i>PFR</i>		
CVF %	92 \pm 6	77 \pm 7
VEMS %	76 \pm 5	68 \pm 7

La edad, edad de comienzo, CVF y VEMS se expresan como media de los valores obtenidos con sus desviaciones estándar.

alcohol ni tabaco en las últimas 24 horas. Las muestras obtenidas se fijaron con glutaraldehído al 2,5 % en tampón fosfato 0,03 M, durante una hora. Posteriormente se lavaron con el mismo tampón y se volvieron a fijar con OsO_4 al 1 % durante una hora. Las piezas se deshidrataron con concentraciones crecientes de acetona e incluidas en EPON se practicaron cortes semifinos de todas las muestras y se tiñeron con azul de toluidina, seleccionándose las áreas más representativas para cortes ultrafinos (Ultrauwt, Reichert-Jung). Después de teñirlas con acetato de uranilo y citrato de plomo se estudiaron con un microscopio de 60 Kv Seol R00 B. Se magnificó la imagen hasta 60.000 veces y se estudiaron un mínimo de 25 cortes transversales y cinco longitudinales. Se estudiaron entre 50 y 90 cilios de cada sujeto con una media de 60 cilios por sujeto.

Otros estudios. A todos los pacientes se les determinaron las concentraciones de alfa-1-antitripsina, inmunoglobulinas y se les practicó un test del sudor¹¹, con el objeto de determinar otras patologías asociadas.

Análisis de los resultados. Los datos se expresan en media \pm EEM. Las comparaciones entre los grupos de pacientes se hicieron usando el test de Mann-Whitney, χ^2 y análisis de variancia.

Resultados

De los 18 pacientes incluidos en el estudio, 14 (77 %) cumplían criterios diagnósticos de DCP (definidos por Afzelius¹²). Ningún paciente tenía antecedentes familiares de interés. Las características clínicas y funcionales de los 2 grupos de pacientes vienen expresadas en la tabla I.

Salvo en lo referente a la infertilidad en el varón y al *situs inversus*, que sólo se dio en los pacientes con SDCP, no se observaron diferencias significativas respecto a la presentación clínica o a la afectación funcional entre los dos grupos de pacientes (tabla I). El transporte mucociliar estaba totalmente ausente en todos los pacientes con SDCP (velocidad de transporte 0 mm/min) (fig. 1), mientras que en los 4 pacientes

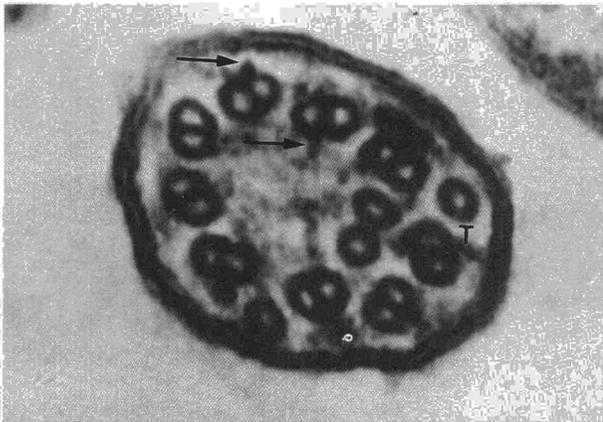
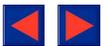


Fig. 1. Microfotografía de un cilio con ausencia de brazos cortos de dineína en los túbulos periféricos, aunque hay ocasionalmente algún brazo (flecha). Los túbulos centrales están desplazados. Hay túbulos supernumerarios (T) ($\times 60.000$). Barra: $0,1 \mu\text{m}$.

que no reunían criterios de SDCP estaba normal (mayor de $1 \text{ mm}/\text{min}$).

El estudio ultraestructural de los cilios (tabla II) mostró que la alteración más frecuente en los pacientes con SDCP fue la ausencia de brazos de dineína en 8 pacientes (fig. 2) seguida de la ausencia repetida de cilios en zonas donde habitualmente los hay y sin metaplasia escamosa en 3 pacientes, ausencia de microtúbulos centrales en 3 pacientes y transposición de microtúbulos periféricos en un paciente. Un paciente con criterios de SDCP (ausencia de transporte mucociliar y *situs inversus totalis*) mostró una estructura ciliar normal.

Todas estas alteraciones se daban en más del 50 % de los cilios estudiados. En los pacientes sin criterios de SDCP, 3 mostraban ausencia de cilios, pero con metaplasia escamosa y uno mostró una estructura ciliar normal (tabla II).

Las determinaciones de alfa-1-antitripsina, inmunoglobulinas y test del sudor fueron normales.

Discusión

Aunque raras en los pacientes occidentales¹³, la bronquiectasia sigue siendo una patología relativa-

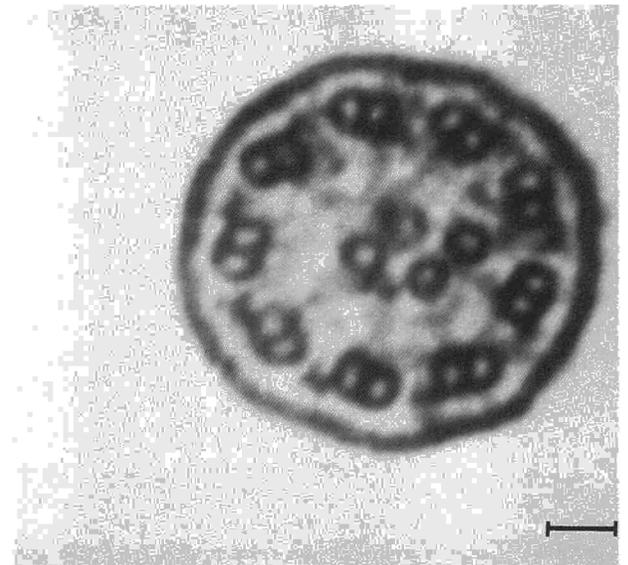


Fig. 2. Microfotografía de un cilio con 2 pares centrales. ($\times 60.000$). Barra: $0,1 \mu\text{m}$.

mente frecuente en nuestro país. En este estudio se ha intentado demostrar que con más frecuencia de la descrita se deben al trastorno congénito SDCP, y que la prevalencia de este trastorno es muy alta (77 %) si se trata de pacientes con bronquiectasias y sinusitis. El hecho de que se hayan diagnosticado 14 casos a lo largo de 2 años para una población de 750.000 habitantes sugiere que la prevalencia de esta patología en nuestra población es superior a la aceptada de $1/40.000$. En este sentido la prevalencia de nuestra población estaría más cercana a la del Norte de África⁹ y Polinesia⁸, donde se acepta que la prevalencia es mayor. Por otra parte la alta prevalencia en el caso de bronquiectasias y sinusitis (77 %) indicaría la conveniencia de hacer un estudio de transporte mucociliar en período estable de la enfermedad ya que con ello el diagnóstico se asegura y no es necesario hacer otras exploraciones sofisticadas y costosas como la microscopía electrónica. De hecho pensamos que la escasez de diagnósticos de SDCP en nuestro medio se debe a la dificultad de las técnicas requeridas para el diagnóstico¹⁴.

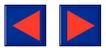
El criterio seguido para el diagnóstico fue el de Afzelius¹² de: signos de bronquitis y sinusitis desde la infancia combinados con uno de estos hechos: a) *situs inversus* o dextrocardia; b) espermatozoides vivos pero inmóviles; c) aclaramiento traqueobronquial ausente; y d) cilios en mucosa bronquial o nasal con alteraciones propias de esta patología. De hecho, en nuestra serie todos los que tuvieron ausencia de transporte mucociliar con bronquitis y sinusitis tuvieron alteraciones ultraestructurales propias de SDCP, salvo en una ocasión, precisamente en una paciente con síndrome de Kartagener, en la que la estructura ciliar fue normal. Este hecho está descrito¹⁰ y se supone que la lesión está localizada a nivel molecular y no puede ser detectada por las técnicas habituales.

TABLA II

Tipos de alteraciones ultraestructurales de los cilios

	SDCP	Idiopática
Ausencia de brazos de dineína	8	0
Ausencia de cilios sin metaplasia	3	0
Alteración de los microtúbulos centrales	3	0
Trasposición de microtúbulos periféricos	1	0
Cilios normales	1	1
Ausencia de cilios con metaplasia escamosa	0	3

En 2 pacientes existían 2 tipos de alteraciones simultáneas.



La frecuencia de *situs inversus* en nuestra serie fue del 21 %, inferior a la descrita del 50 %¹². Aunque el síndrome de Kartagener se ha asociado siempre a defectos en los brazos de dineína¹⁵, esta relación en nuestra serie no aparece ya que uno de los pacientes con síndrome de Kartagener tiene estructura ciliar normal y otros pacientes tiene defectos en los brazos de dineína y no tienen *situs inversus*.

Salvo la infertilidad, que sólo se dio en 3 varones con SDCP, y el *situs inversus totalis*, que se dio en 3 pacientes con SDCP y en ninguno de los que el trastorno se supone criptogenético, el resto de las características clínicas: edad de comienzo, gravedad de la bronquitis y sinusitis, producción de moco y afectación pulmonar fueron idénticas, por lo que por estas características no se pueden diferenciar.

Aunque la esterilidad se considera un signo de SDCP, no aparece en todos los casos. En publicaciones previas se acepta que el 20 % de los varones son fértiles¹⁶. En nuestra serie únicamente 3 varones adultos de los cinco que formaron parte del estudio son estériles y tiene ausencia de la motilidad de sus espermatozoides (60 %). La ultraestructura del axón del espermatozoide y de los cilios es idéntica, pero es diferente su composición polipeptídica. Hay casos en los que persiste la motilidad de los espermatozoides y no la de los cilios de la mucosa nasal y al revés, sugiriendo que el control genético de ambas estructuras es diferente^{17, 18}.

El no encontrar ningún caso de síndrome de Young, mucoviscidosis o déficit de inmunoglobulinas o déficit de alfa-1-antitripsina, nos hace pensar que estos trastornos congénitos son poco frecuentes en nuestro país.

El estudio de SDCP debe hacerse paso a paso, de tal manera que después del estudio clinicorradiológico se debe estudiar el transporte mucociliar a través de técnicas radioisotópicas. Si el transporte está abolido y el paciente tiene bronquiectasias y sinusitis, como sucede en nuestra serie, el diagnóstico es ya seguro y no es necesario hacer estudio ultraestructural de cilios. Si sólo tiene estasis ciliar y bronquiectasias, otros estudios apuntan a una prevalencia del 26 %⁹, por lo que hay que completar el estudio con microscopía electrónica.

El estudio de la ultraestructura ciliar es difícil. Aunque no está claramente fijado el número mínimo de cilios que es preciso estudiar, en general se acepta que por lo menos deben ser 50, aunque hay otros autores que exigen 100 cilios¹⁵. De los cilios estudiados, al menos el 40 % deben tener la alteración que da el diagnóstico de SDCP⁷. En nuestra serie se estudiaron al menos 50 cilios (media de 60 cilios) y más del 60 % mostraban la alteración motivo del diagnóstico. Se aceptan como alteraciones el SDCP únicamente los defectos en los brazos externos de dineína, ausencia de radios, ausencia de brazos internos de dineína, ausencia de microtúbulos centrales y transposición de microtúbulos periféricos. El resto de alteraciones se consideran adquiridas y se han puesto en relación con el consumo del tabaco e infecciones virales sobre todo.

Se puede concluir, a partir de este trabajo, que la prevalencia del SDCP es alta en pacientes con sinusitis y bronquiectasias (77 %), que la prevalencia de esta patología en nuestra población es probablemente mayor a la descrita (1/40.000), no existiendo características clínicas diferenciales en el grado de afectación de bronquiectasias y sinusitis entre el SDCP y las de tipo criptogenético, debiéndose investigar esta patología paso a paso; y es suficiente demostrar la ausencia de transporte mucociliar en el caso de bronquiectasias y sinusitis (una vez excluido el síndrome de Young, fibrosis quística e hipogammaglobulinemia), mientras que hay que completarlo con microscopía electrónica en el caso de que el paciente sólo tenga bronquiectasias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siewert AK. Uber einen Fall von Bronchektasie bei einem Patient mit Situs inversus viscerorum. Berl Klin Wochenschr 1904; 41:139-141.
2. Kartagener M. Zur Pathologie der Bronchiektasien: Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. Beitr Klin Tuberk 1933; 83:489-501.
3. Cammer P, Mossberg B, Afzelius B. Evidence for congenitally Nonfunctioning Cilia in the Tracheobronchial Tract in two subjects. Am Rev Respir Dis 1975; 112:807-809.
4. Rubin BK. Immotile Cilia Syndrome (Primary Ciliary Dyskinesia) and inflammatory Lung Disease. Clinics in Chest Medicine 1988; 9:657-668.
5. Rossman CM, Lee RM, Forrest JB, Newhouse MT. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects with various respiratory diseases. Am Rev Respir Dis 1984; 129:161-167.
6. Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD, Kretser DM. Kartagener's Syndrome with Motile Cilia and Immotile Spermatozoa: Axonemal Ultrastructure and Function. Am Rev Respir Dis 1986; 134:1.233-1.236.
7. Holmes LB, Blennerhasset JB, Austen KF. A reappraisal of Kartagener's Syndrome. Am J Med Sci 1968; 255:13.
8. Wakefield SJ, Waite D. Abnormal Cilia in Polynesians with Bronchiectasis. Am Rev Respir Dis 1980; 121:1.003-1.010.
9. Verra F, Escudier E, Bignon J, Pinchon MC, Boucherat M, Bernardin JF et al. Inherited factors in diffuse bronchiectasis in the adult: a prospective study. Eur Respir J 1991; 4:937-944.
10. Escudier E, Boucherat M, Pinchon M, Bernardin JF, Peynegre R, Meury J. Des anomalies ciliaires son-elles toujours presents dans le syndrome de Kartagener? Ann Oto-Laryng (Paris) 1989; 106:302-305.
11. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959; 23:545-549.
12. Afzelius BA. Immotile-cilia syndrome and ciliary abnormalities induced by infection and injury. Am Rev Respir Dis 1981; 124:107-109.
13. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: Update of an Orphan Disease. Am Rev Respir Dis 1988; 137:969-978.
14. Martín F, Ramos J, Liménez V, Zabala I, Burgos J, Vara F. Síndrome de disquinesia ciliar: a propósito de un caso. Arch Bronconeumol 1987; 23:136-138.
15. Vevaina JR, Teichberg S, Buschman D, Kirkpatrick MD. Correlation of Absent Inner Dynein Arms and Mucociliary Clearance in a Patient with Kartagener's Syndrome. Chest 1987; 91:91-95.
16. Afzelius BA. Disorders of ciliary motility. Hospital Practice 1986; 21:73-80.
17. Link RW. Chemical and structural differences between cilia and flagella from lamellibranch mollusc *Aequioecten irradians*. J Cell Sci 1973; 12:951-981.
18. Jonsson MS, Cormick JR, Gillies CG, Gondos B. Kartagener's syndrome with motile spermatozoa. N Engl J Med 1982 307:1.131-1.133.