

ALTERACIÓN CILIAR CON AUSENCIA DE LOS BRAZOS DE DINEINA EN EL SÍNDROME DE KARTAGENER

P. MELGAREJO MORENO, X. GALINDO ORTEGO, L. MARQUÉS AMAT*, G. TORRES CORTADA**, D. HELLIN MESEGER***, B. GARCÍA GONZÁLEZ

*UNITAT D'AL-LERGOLOGIA. **SERVEI MEDICINA INTERNA. SERVICIO DE ORL. HOSPITAL DE SANTA MARÍA DE LLEIDA.

***SERVEI D'ORL. HOSPITAL VEGA BAJA. ALICANTE.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 33 años diagnosticada de síndrome de Kartagener. La paciente refiere una historia de rinitis crónica y de tos acompañada de expectoración mucopurulenta. En TC de senos paranasales se aprecia una mucosa sinusal

hipertrófica. En TC de tórax se observa un *situs inversus* y bronquiectasias. El tiempo del test de la sacarina fue de 55 minutos. El estudio ciliar con microscopio electrónico mostró una ausencia completa de los dos brazos del doblete número nueve en más de 100 cilios estudiados. No se observaron otras alteraciones ultraestructurales.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Kartagener. Alteración ciliar. Disnea.

ABSTRACT

CILIARY CHANGES WITH ABSCENCE OF DYNEIN ARMS IN KARTAGENER'S SYNDROME

A 33 years-old female with a diagnosis of Kartagener's syndrome was studied. She had a clinical history of chronic sinusitis with nasal obstruction and rhinorrhea, and a chronic cough with mucopurulent sputum. A paranasal sinus CT showed hypertrophic mucosa. A thoracic CT showed a *situs inversus* and chronic

bronchitis with bronchiectasis. The saccharin test lasted 55 minutes. The electron microscopy study showed in a cross-sectional axoneme a total absence of the outer and inner arm of the 9th outer doublet in over a 100 cilia studied. No other ultrastructure abnormalities were observed.

KEY WORDS: Kartagener's syndrome. Ciliary changer. Dynein.

Correspondencia: Dr. P. Melgarejo Moreno. Servei d'ORL. Hospital de Santa María. Avda. Alcalde Rovira Roure, 44. 25006 Lleida

Fecha de recepción: 13-12-2001

Fecha de aceptación: 28-8-2003

INTRODUCCIÓN

El flujo mucociliar es un mecanismo de defensa fundamental en las vías respiratorias, este mecanismo se ve alterado en la discinesia ciliar primaria (DCP). La DCP es un trastorno congénito de los cilios de las vías respiratorias que se caracteriza por una actividad ciliar anormal. En la DCP existen con frecuencia alteraciones en la ultraestructura ciliar y ausencia del transporte mucociliar, lo cual permite el desarrollo de infecciones respiratorias crónicas¹.

La DCP es una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de aproximadamente 1 caso de cada 16.000 habitantes. De estos, la mitad presentan la triada de Kartagener (sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*). La DCP parece ser un grupo heterogéneo de trastornos con diferentes y variadas alteraciones ultraestructurales de los cilios, siendo la más frecuente la deficiencia de los brazos de dineina. En pacientes con DCP familiar se ha identificado una alteración en el cromosoma 5p15-p14, y más concretamente en el gen DNA H5^{2,3}.

El síndrome de Kartagener que se caracteriza por la triada bronquiectasias, sinusitis crónica y *situs inversus* es una parte de la DCP. No está claro porque al menos el 50% de los pacientes con DCP presentan *situs inversus*, y poco se ha estudiado la actividad ciliar en pacientes con *situs inversus* y sin problemas respiratorios⁴.

Presentamos un caso de síndrome de Kartagener en el cual hemos estudiado el transporte mucociliar mediante el test de la sacarosa y la ultraestructura ciliar con microscopía electrónica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años, con diagnóstico de *situs inversus totalis* desde la infancia que presenta obstrucción nasal de larga evolución acompañada de rinorrea mucopurulenta y episodios de cefalea frontal. También refiere tos persistente con frecuente expectoración de larga evolución. La TC de senos paranasales muestra una hipertrofia de la mucosa sinusal con ocupación del seno maxilar derecho y celdas etmoidales (Fig. 1). En la TC de tórax se aprecian abundantes bronquiectasias y *situs inversus* (Fig. 2). El hemograma y la bioquímica general no mostraron hallazgos de interés incluida la α_1 -antitripsina. En la espirometría se encontró una alteración obstructiva leve con prueba broncodilatadora (salbutamol) positiva. Los cul-

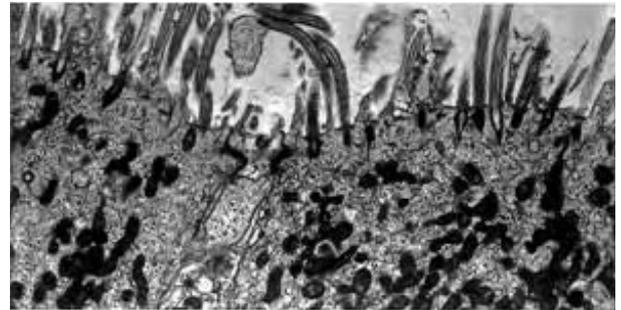
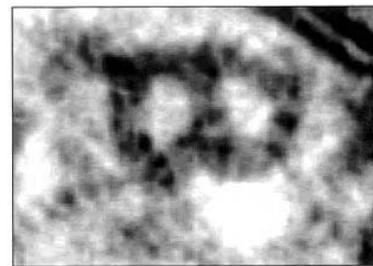
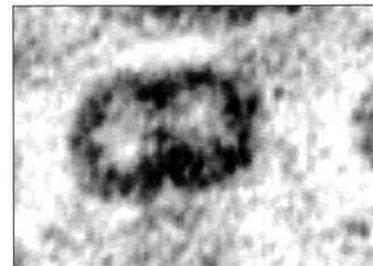


Figura 1. Cilios de la mucosa nasal de la paciente (MEx10.000).



Control



Probl.

Figura 2. Doblete nº 9: comparación entre el control y la muestra de la paciente (ME x50.000).

tivos de los esputos muestran abundantes colonias de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilinas.

El test de la sacarosa realizado en consulta mostró un tiempo de 55 minutos.

Se tomó una biopsia de la mucosa nasal de la pared medial en el meato medio y que se procesó en glutaraldehído para su estudio en el laboratorio de microscopía electrónica de la Facultad de Medicina de Lleida. El estudio de las muestras mostró unos cilios de longitud y morfología normal y que en el corte transversal del axonema presentaban la pérdida de los brazos externo e interno del doblete número nueve en más de cien cilios estudiados. No se observaron otras alteraciones de la ultraestructura ciliar.

DISCUSIÓN

En la DCP las alteraciones ultraestructurales más frecuentes son la pérdida total o parcial de los brazos de dineína⁵⁻⁷, en el estudio microscópico de nuestra paciente hemos observado sólo la alteración en los brazos de dineína del doblete número nueve. Sin embargo hay que tener en cuenta que por razones técnicas en el proceso de tinción el brazo interno de los dobletes no siempre es visible⁸. Otras alteraciones frecuentes son la pérdida de los microtubulos centrales, defectos de los puentes radiales (*defective radial spokes*), transposición de microtubulos y desorientación ciliar superior a los 30°.

En ocasiones pueden encontrarse cilios sin alteraciones ultraestructurales demostrables por las técnicas convencionales y que probablemente presentan alteraciones a nivel molecular. Asimismo, pueden encontrarse alteraciones, como los megacilios, microtubulos supernumerarios, *blebs* (cilios con morfología de vesículas), que suelen ser alteraciones adquiridas bien por el tabaco entre otros agentes ambientales o bien por infecciones sobre todo las virales, y que sin embargo, en la DCP también son frecuentes, de ahí la importancia de la cuantificación de las alteraciones halladas por lo que deben analizarse al menos 100 cilios^{3,9}.

Debido a que el origen de la DCP radica en el comportamiento defectuoso de los cilios, las mani-

festaciones dependen de aquellos órganos o sistemas que presentan cilios como son las vías respiratorias, oído medio, y tracto genital. Además podrán presentar alteraciones corneales (la córnea tiene células monociliadas) y alteraciones del sistema nervioso central en forma de cefaleas, depresión e hidrocefalia, quizás debidas a una inadecuada circulación del líquido cefalorraquídeo¹⁰⁻¹².

El análisis ultraestructural de las muestras de biopsia nasal es un método sencillo y mínimamente invasivo. En ocasiones no se encuentran células ciliadas por cambios metaplásicos de la mucosa, secundarios entre otros a procesos infecciosos crónicos, por lo que es aconsejable localizar la presencia de cilios mediante microscopía convencional antes del examen para microscopía electrónica. La muestra de mucosa nasal del meato medio puede obtenerse mediante forceps de biopsia o cepillado. Las muestras por cepillado son de menor calidad en caso de rinorrea y por otro lado, son menos fiables en la evaluación de la orientación ciliar, que en algunos casos era la única alteración ultraestructural detectada. Se pueden estudiar indistintamente muestras de mucosa nasal o bronquial¹³⁻¹⁶.

En conclusión, presentamos un caso raro de síndrome de Kartagener en el que tras el estudio mediante microscopía electrónica de la mucosa nasal hemos encontrado una alteración de los brazos de dineína del doblete número nueve.

REFERENCIAS

- Nielsen MA, Pedersen M, Bente C, Myging N. Blind quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and from normal subjects. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (Supl.127): 19-30.
- Omran H, Haffner K, Volkel A, Kuehr J, Ketelsen UP, Ross UH, et al. Homozygosity mapping of a gene locus of primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 696-702.
- 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.
- Kroon AA, Heij JMH, Kuijper WA, Veerman AJP, Van der Baan S. Function and morphology of respiratory cilia in situs inversus. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 294-7.
- Gregg S, Mehlun H, Backer-Wetmore B. Ciliary dyskinesia: The immotile cilia syndrome. *Laryngoscope* 1983; 93: 573-577.
- Escudier E, Boucherat M, Pichon M, Bernandin JF, Peynegre R, Meury J. Des anomalies ciliaires sont-elles toujours presents dans le syndrome de Kartagener? *Ann Oto-Laryng (Paris)* 1989; 106: 302-305.
- Afzelius B. Disorders of ciliary motility. *Hospital Practice* 1986; 21: 73-80.
- Afzelius BA, Gargani G, Romano C. Abnormal length of cilia as a possible cause of defective mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis* 1985;66:173-180.
- Rubin EK. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) and inflammatory lung disease. *Clin Chest Med* 1988; 9: 657-668.
- Schidlow DV. Primary ciliary dyskinesia (the immotile cilia syndrome). *Ann Allergol* 1994; 73: 457-469.
- Roth Y, Braum GL, Tadmor R. Brain dysfunction in primary ciliary dyskinesia? *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 353-357.
- Domingo Ribas C, Roig Cutillas J. Discinesia ciliar primaria. *Med Clin* 1991; 97: 30-32.
- Senent Sánchez CJ, Piris Pini-la MA, González Gutiérrez ML, Pá-nadero Sevilla P, Menéndez Lozano A. Procedimientos diagnósticos en la discinesia ciliar primaria. Utilidad de la biopsia nasal. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 263-268.
- Rossmann CM, Forrest JB, Lee RMKW, Newhouse MT. The dyskinetic cilia syndrome. Ciliary motility in immotile cilia syndrome. *Chest* 1980; 78: 580-582.
- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 18: 1383-1393.
- Reed W, Carson JL, Moats-Staats BM, Brighton LE, Gambling TM, Hu SC, et al. Characterization of an axonemal dynein heavy chain expressed early in airways epithelial ciliogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 734-741.