

REVISIÓN

Actualización en discinesia ciliar primaria: manejo actual y perspectivas de futuro

M. Penín¹, A. López Neyra², S. Albi³, E. Alonso⁴, A. Gimeno³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. ²Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Sección de Neumología y Alergia infantil. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles.

Rev Patol Respir. 2018; 21(1): 17-24

Resumen

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad rara, heterogénea desde el punto de vista clínico, que se transmite con una herencia principalmente autosómica recesiva y se engloba dentro de los trastornos de la motilidad ciliar. Es causa de patología tanto a nivel de las vías respiratorias superiores como inferiores –que comienza en el primer año de vida y evoluciona a un daño pulmonar progresivo–, infertilidad y alteraciones de la posición de los órganos internos. El propósito de esta revisión es proporcionar una actualización sobre las manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la DCP para que exista un mayor nivel de alerta sobre esta enfermedad e incidir en la necesidad de crear registros de pacientes que nos hagan entender mejor la fisiopatología y progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Discinesia ciliar primaria; Síndrome de Kartagener; Ciliopatías; Bronquiectasias.

PRIMARY CLILARY DYSKINESIA: CURRENT MANAGEMENT AND FUTURE PERSPECTIVES

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare and heterogeneous from the clinical point of view disease, mostly autosomal recessive inherited, characterized by motile ciliary dysfunction. It causes chronic upper and lower respiratory tract disease, starting in the first year of life and resulting in progressive lung damage, infertility and situs anomalies. The aim of this review is to provide an update on the diagnosis and treatment of PCD to increase the clinician's awareness of this disorder and highlight the need to create patient registries that give us a better understanding of the physiopathology and disease's progression.

Key words: Primary ciliary dyskinesia; Kartagener's syndrome; Bronchiectasis; Ciliopathy.

Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad rara y heterogénea desde el punto de vista clínico y genético, con una herencia principalmente autosómica recesiva. Se engloba dentro de los trastornos de la motilidad ciliar y es causa de otitis de repetición, sinusitis y tos crónica productiva de inicio precoz tras el nacimiento y que puede progresar a fallo respiratorio en la edad adulta¹.

Fue descrita por primera vez en el año 1933 por Kartagener², quién publicó un síndrome que incluía la tríada de sinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus*. Cuarenta años después Afzelius publicó una serie de cuatro sujetos con bronquitis, neumonías, infecciones recurrentes de la vía aérea superior y la mitad de ellos *situs inversus*, que pre-

sentaban una reducción en la motilidad de los cilios tanto en las vías respiratorias como en los flagelos de los espermatozoides³.

La prevalencia estimada de esta enfermedad se encuentra entre 1:10.000 y 1:20.000 recién nacidos vivos, aunque podría ser mayor por los diferentes métodos diagnósticos empleados en los estudios, la ausencia de *gold standard* y la falta de reconocimiento de este síndrome, que en algunos casos puede ser fácilmente confundido con infecciones comunes recurrentes en niños sanos⁴.

El propósito de esta revisión es proporcionar una actualización sobre las manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos así como el tratamiento de los pacientes con DCP, para que exista un mayor nivel de alerta sobre esta enfermedad en los clínicos e incidir en la necesidad de crear registros

Correspondencia: María Penín Antón. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

E-mail: maria.penin@salud.madrid.org

Recibido: 18 de enero de 2018; *Aceptado:* 18 de febrero de 2018

nacionales, con distintos fenotipos de pacientes, que nos hagan entender mejor la fisiopatología y progresión de la enfermedad y ayuden a proporcionar un diagnóstico temprano y un mejor manejo.

Estructura y función de los cilios

La célula cilada respiratoria es parte fundamental del mecanismo de defensa de las vías respiratorias, protegiéndolas frente a patógenos, alérgenos y partículas inhaladas nocivas. El cilio normal es una estructura compleja formada por cientos de proteínas que forman microtúbulos, constituidos por un par central y otros 9 pares externos formando la organización característica "9 + 2" (Fig. 1). Otras proteínas forman los complejos de dineína, que se asocian a los dobletes periféricos formando los brazos internos y externos; los puentes de nexina, que sostienen los dobletes periféricos entre sí y los rayos radiales, que unen el par central con los periféricos. Se clasifican en 3 grandes tipos: nodales, móviles e inmóviles; estos últimos conocidos también como primarios o sensoriales⁵. Los cilios móviles se encuentran principalmente en la superficie de las vías respiratorias y mediante un batido coordinado y rítmico consiguen un movimiento continuo del fluido por el tracto respiratorio, facilitando el aclaramiento de secreciones y la eliminación de desechos de la vía aérea. Sin embargo, también existen células ciliadas móviles en los senos paranasales, oído medio, epéndimo cerebral, espermatozoides, conductos deferentes y trompas de Falopio, entre otras localizaciones, lo que explica la gran variabilidad fenotípica de esta patología. El cilio primario, con algunas excepciones, tiene una estructura "9 + 0", no es móvil y se encuentra en la superficie de las células de los órganos sensoriales, como retina, bulbo olfatorio y cóclea. Los cilios nodales aparecen de forma transitoria en el embrión, tiene también una configuración "9 + 0", son móviles y establecen la asimetría visceral y lateralidad del cuerpo⁶.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la DCP varían con la edad y comienzan de forma temprana. Antenatalmente la existencia de *situs inversus totalis* (SIT) o *situs ambiguus* (SA), asociado o no a malformaciones cardíacas graves, sugeriría la existencia de una disfunción ciliar. En el período neonatal inmediato, más del 80% de los recién nacidos presentan un distrés respiratorio no explicado por otras causas, que se caracteriza por ser tardío (a partir de las 12-24 horas de vida), con alteraciones radiográficas (infiltrados o atelectasias lobares) y requerir asistencia respiratoria prolongada⁷. Esta forma de presentación parece indicar que los cilios tienen una función fundamental en el aclaramiento del líquido pulmonar fetal al nacimiento⁸. La tos productiva y la congestión nasal pueden aparecer de forma muy precoz y ser patognomónico a estas edades. En el lactante y niño en edad preescolar es frecuente la existencia de rinorrea persistente, otitis media aguda (OMA) supurada recurrente o persistente y la tos productiva

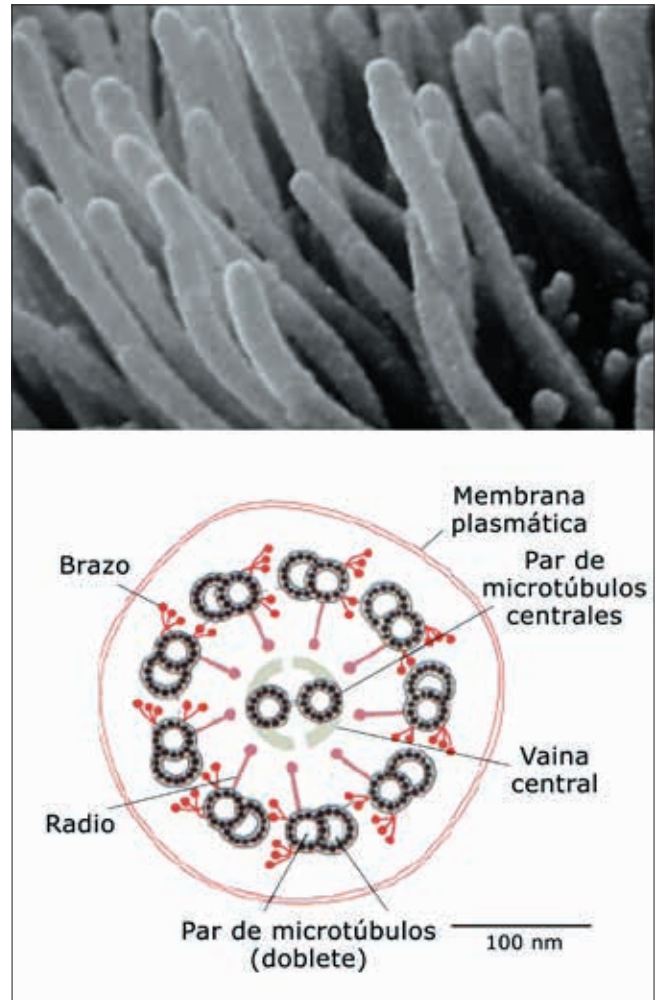


Figura 1. Estructura del cilio (corte transversal del axonema).

diaria con frecuentes exacerbaciones asociadas a bronquitis y neumonías. La tos persiste y es muy prevalente en el niño mayor, siendo diagnosticado en muchas ocasiones de asma de control difícil. La rinosinusitis crónica, especialmente si se acompaña de pólipos nasales, nos debe poner en alerta para hacer un despistaje, entre otras enfermedades, de la DCP⁹. Las bronquiectasias como secuela de la infección-inflamación crónica de las vías respiratorias, pueden verse de forma temprana. Según diferentes series, el 30% de pacientes con DCP presentan bronquiectasias a una edad media de 6,4 años¹⁰ y la DCP es causa de entre el 1 y el 17% de las bronquiectasias diagnosticadas en la infancia⁴.

La OMA es una manifestación muy frecuente en la infancia de tal forma que hasta el 80-85% de los niños con DCP presenta OMA recurrentes y el 38% de ellos necesitan en su vida más de 30 ciclos antibióticos por este motivo¹¹. La presencia de moco retrotimpánico de forma crónica, en ausencia de inflamación aguda, se da en aproximadamente el 50% de los casos y condiciona pérdida de audición y retraso del lenguaje. Los procesos de otitis media crónica mejoran con la edad sobre todo a partir de los 18 años, pero la hipoacusia de transmisión persiste, afectando al 25% de los pacientes¹². Además, en estos pacientes se observan con mayor frecuencia que en la población sana complicaciones

Tabla 1. PICADAR: herramienta diagnóstica basada en obtener una puntuación respondiendo a siete preguntas para predecir la probabilidad de padecer DCP.

Preguntas

| ¿Tiene el paciente tos húmeda diaria que comenzó a temprana edad? | SÍ: completar PICADAR | |
|--|-----------------------|---|
| ¿Nació el paciente de forma prematura o a término? | A término | 2 |
| ¿Tuvo distrés respiratorio al nacimiento? | Sí | 2 |
| ¿Necesitó ingreso en Unidad Neonatal? | Sí | 2 |
| ¿Tiene el paciente SIT o heterotaxia? | Sí | 4 |
| ¿Tiene el paciente una cardiopatía congénita? | Sí | 2 |
| ¿Tiene el paciente rinitis persistente? | Sí | 1 |
| ¿Tiene el paciente otitis crónica, hipoacusia o perforación timpánica? | Sí | 1 |

otológicas como perforaciones timpánicas permanentes, colesteatomas, etc.

La función pulmonar es sustancialmente inferior en comparación con niños sanos y suelen desarrollar un patrón obstructivo según avanza la enfermedad¹³. Entre los 6 y 8 años se observan volúmenes espiratorios forzados en el primer segundo (FEV₁) inferiores a los niños con fibrosis quística (FQ)¹⁴⁻¹⁶, sin embargo, conforme aumenta la edad la función pulmonar se estabiliza.

La mitad de los pacientes con DCP presenta SIT como reflejo de la función defectuosa de los cilios durante la embriogénesis y al menos el 12% de los pacientes tienen SA. Todos los pacientes con SA carecen de lateralización y simetría de órganos en las cavidades abdominal y torácica y se considera clínicamente como una forma de heterotaxia, con un riesgo muy aumentado de cardiopatía congénita (en torno al 50-80% de los pacientes con SA)⁹. Estas características clínicas marcan una fuerte asociación entre el defecto de los cilios y la enfermedad cardiaca congénita. Además, en los pacientes que asocian cardiopatía se objetivan más complicaciones respiratorias tras la corrección quirúrgica^{17,18}.

Todos los varones con DCP son estériles secundariamente a la mala movilidad de los espermatozoides y la azoospermia es más rara¹⁹. Las mujeres presentan mala movilidad en las trompas de Falopio, por lo que su fertilidad se ve reducida y sufren con más frecuencia embarazos ectópicos²⁰.

Existen otras asociaciones fenotípicas en pacientes con DCP: el 10% de los pacientes con DCP presentan *pectus excavatum* frente al 0,3% de la población general. Se ha descrito una mayor prevalencia de escoliosis en estos enfermos (5-10%)²¹ y una asociación positiva con la retinitis pigmentaria y la hidrocefalia¹⁴.

Diagnóstico

En la actualidad no existe ningún método que, de forma aislada, pueda ser considerado *gold standard* para el diagnóstico de la DCP. Recientemente se ha publicado un documento de consenso europeo sobre el diagnóstico de la DCP donde se detallan las distintas técnicas disponibles²²; muchas de ellas son costosas, difíciles de realizar y no están disponibles en todos los centros. Por ello es importante seleccionar

adecuadamente los pacientes con más probabilidades de tener un resultado positivo. La tos húmeda como síntoma aislado es muy inespecífica y se recomienda que se asocien otros datos clínicos (otitis y/o rinitis crónica, afectación respiratoria neonatal en recién nacidos a término, cardiopatías congénitas, SIT o, en adultos, infertilidad). Aunque tiene limitaciones, se ha validado una herramienta diagnóstica basada en algunos de estos datos clínicos ("PICADAR") en la que una puntuación superior a 5 ofrece una sensibilidad del 86% y una especificidad del 73% para el diagnóstico final de DCP²³ (Tabla 1). Una vez sospechado el cuadro, será necesario combinar los resultados de distintas pruebas (óxido nítrico nasal -ONn-, estudio de la estructura ciliar por microscopía electrónica -ME- y del movimiento de los cilios por videomicroscopía de alta velocidad -VMAV-, técnicas de inmunofluorescencia y estudios genéticos).

El ONn está muy disminuido en la mayoría de los pacientes con DCP y puede ser un método de cribado adecuado. Lo ideal es medir sus niveles en un analizador fijo y mediante quimioluminiscencia. La maniobra debe hacerse con cierre del velo del paladar y a un flujo determinado^{24,25}. Con este método estandarizado de medida del ONn se ha objetivado una sensibilidad entre el 88,7 y 98,9% y una especificidad entre 85,1 y 99,2% en pacientes mayores de 5 años con alta probabilidad preprueba de tener DCP²⁶. Estos resultados podrían ser similares con otras técnicas, aunque hay que ser cautos con su interpretación; especialmente en niños menores de 6 años y/o cuando se hacen mediciones a volumen corriente o con analizadores portátiles^{23,27}.

Para estudiar la motilidad y la ultraestructura de los cilios se pueden obtener muestras mediante cepillado, cureta o pinzas de biopsia tanto del epitelio nasal como del bronquial. En un metaanálisis que los compara, el curetaje es el método más efectivo. Las muestras nasales son óptimas para estudio de microscopía electrónica en un 76% (Intervalo de confianza al 95% [IC₉₅]: 64 a 86) y las bronquiales en un 66% (IC₉₅: 62 a 69) aunque existe una gran heterogeneidad entre los estudios agrupados en el metaanálisis²⁸.

La ME permite estudiar la ultraestructura de los cilios y durante tiempo fue considerado el *gold standard* para el diagnóstico de la DCP. Sin embargo, se ha demostrado que existen mutaciones que producen DCP sin que se afecte la morfología en el estudio por ME. Esta técnica puede, por

tanto, confirmar el diagnóstico, pero no excluirlo. El estudio de la frecuencia y morfología del batido ciliar mediante VMAV permite diagnosticar al 30% de los pacientes con estudio normal de ME²⁹, pero es necesario un alto nivel de experiencia para saber distinguir adecuadamente el movimiento normal del anormal²³. La inflamación, la infección y el daño del epitelio en el proceso de obtención de la muestra pueden alterar tanto la estructura normal de los cilios como el batido ciliar. Esto puede subsanarse realizando un cultivo de las células epiteliales antes de su análisis, aunque no existe consenso sobre el mejor método para procesar y analizar las muestras y se ha observado que el fenotipo del batido ciliar puede verse modificado durante el proceso de cultivo³⁰. Se están desarrollando técnicas de tomografía electrónica que pueden llegar a ser de gran valor para optimizar los resultados obtenidos con la tecnología disponible en la actualidad³¹.

Otro método aun carente de suficiente validación para el diagnóstico clínico es la inmunofluorescencia. Shoemark y colaboradores han obtenido resultados prometedores con un protocolo con dos paneles de anticuerpos en una muestra de sujetos estudiados por sintomatología compatible con DCP³². El test de aclaramiento mucociliar pulmonar con radioaerosol es una prueba diagnóstica también pendiente de una adecuada validación que permitiría estudiar la capacidad global del pulmón para eliminar un marcador previamente inhalado^{33,34}.

Con todo este arsenal de pruebas diagnósticas disponibles, no hay evidencia suficiente para establecer un protocolo diagnóstico en DCP. El consenso europeo propone un algoritmo que comienza por el ONn y VMAV. En casos dudosos o negativos con alta sospecha clínica se pasaría a la ME y, en caso de persistir las dudas, se haría el estudio genético. El estudio genético también debería solicitarse en casos altamente probables, pero sin diagnóstico definitivo en cualquiera de los pasos anteriores. En caso de clínica muy compatible, la DCP no puede ser descartada con total seguridad, incluso con todos estos estudios negativos. Se debería considerar realizar otro tipo de estudios (inmunofluorescencia, aclaramiento mucociliar con radioaerosol) o al menos seguir estrechamente a los pacientes, hasta que haya otras pruebas diagnósticas disponibles²³.

Tests genéticos

La DCP se debe a una mutación en uno de los genes responsables de la estructura y función ciliar y presenta habitualmente un patrón de herencia autosómica recesiva. Se han descrito también casos de herencia autosómica dominante o ligada al X (aunque estos son infrecuentes) e incluso algunas mutaciones únicas, que se presentan exclusivamente en algunas familias.

La formación de los cilios y su estructura es compleja. Existen unas 250 proteínas en cada cilio, además de otras proteínas implicadas en el pre-ensamblaje en el citoplasma y posterior transporte. La mayoría de las mutaciones resultan en proteínas truncadas con falta de función. El estudio de modelos animales, junto con la posibilidad de secuenciación

completa del ADN, ha permitido ampliar el conocimiento y actualmente están descritas aproximadamente unas 30 mutaciones asociadas al desarrollo de DCP, que podrían explicar el 65% de los casos³⁵ (Tabla 2). De forma tradicional, cada mutación se describe según la alteración ultraestructural asociada (y no según la proteína/gen afecto).

El estudio genético es complejo porque se han encontrado múltiples genes implicados en la enfermedad, además de diferentes mutaciones en el mismo gen. En muchos de los estudios que investigan nuevas mutaciones es difícil demostrar causalidad, tanto en las mutaciones de los nuevos genes estudiados (candidatos), como en las nuevas mutaciones descubiertas en genes ya conocidos como causantes de la enfermedad. A nivel clínico, se pueden encontrar alteraciones en el mismo gen con variaciones fenotípicas, así como pacientes con un mismo fenotipo causado por diferentes alteraciones genéticas. Cada nueva mutación encontrada en los genes que codifican el componente estructural del axonema ciliar o de las proteínas citoplasmáticas y reguladoras, se intenta relacionar con el fenotipo clínico, la función y estructura ciliar y los valores de ONn, aunque esto no es fácil dada la heterogeneidad en la clínica³⁶. La experiencia adquirida en centros especializados en la interpretación de las pruebas diagnósticas, junto con los nuevos avances en el análisis de esas pruebas, mejora nuestro conocimiento sobre algunas mutaciones: el análisis de la ultraestructura del cilio mediante un método tridimensional ha permitido encontrar alteraciones sutiles en pacientes con mutaciones como DNAH11, GAS8, HYDIN³⁷. Existen diversas mutaciones en genes, que codifican proteínas concretas con alteraciones definidas^{6,38}. Las mutaciones más frecuentes son las relacionadas con los brazos de dineína, mientras que las relacionadas con los pares centrales y las proteínas reguladoras lo son menos⁸. Estas últimas, entre las que se encuentran las mutaciones CCD39 y CCD40, se asocian a una edad más temprana al diagnóstico y enfermedad pulmonar más grave con una mayor alteración en la función pulmonar y alteraciones radiográficas¹¹.

Los estudios genéticos disponibles actualmente, aunque presentan una especificidad estimada del 100%, con relevancia respecto al fenotipo, no permiten descartar la presencia de DCP ya que hasta ahora aproximadamente en el 20-35% de casos no se ha encontrado mutación conocida. Aunque no son herramientas habituales, se van añadiendo poco a poco a los protocolos diagnósticos y se usan generalmente para confirmar el diagnóstico de una forma dirigida una vez conocida la alteración ultraestructural³⁹. En caso de presencia de 2 mutaciones en genes ya conocidos, el diagnóstico se obtiene así de forma rápida y segura. A pesar de que faltan estudios sobre el coste (que incluyan comparaciones con otras pruebas diagnósticas) y las propias limitaciones del estudio genético, este nos permite superar los condicionantes técnicos que tiene el estudio ciliar y será cada vez más útil para diagnosticar a pacientes con clínica leve, en los que no se detecten alteraciones estructurales o de la función ciliar claras y en diagnósticos no concluyentes o equívocos. Por ejemplo, como en el caso de mutaciones en el gen RSPH1, que cursa con alteraciones sutiles tanto de la función ciliar

Tabla 2. Mutaciones genéticas asociadas al desarrollo de DCP.

| Gen | Locus | Proteína afectada | Alteración estructural |
|----------|--------------|-------------------|---------------------------|
| DNAH5 | Cromosoma 5 | BDE | BDE truncado |
| TXNDC3 | Cromosoma 7 | BDE | BDE truncado |
| DNAI1 | Cromosoma 9 | BDE | BDE truncado |
| DNAI2 | Cromosoma 17 | BDE | BDE truncado |
| DNAL1 | Cromosoma 14 | BDE | BDE truncado |
| CCDC114 | Cromosoma 19 | BDE | BDE truncado |
| ARMC4 | Cromosoma 10 | BDE | BDE truncado |
| CCDC151 | Cromosoma 19 | BDE | BDE truncado |
| CCDC103 | Cromosoma 17 | BDE | BDE truncado |
| LRRC6 | Cromosoma 8 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| HEATR2 | Cromosoma 7 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| DYX1C1 | Cromosoma 15 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| DNAAF1 | Cromosoma 16 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| DNAAF3 | Cromosoma 19 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| DNAAF2 | Cromosoma 14 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| SPAG1 | Cromosoma 8 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| C21orf59 | Cromosoma 21 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| ZMYND10 | Cromosoma 3 | Citoplasma | BDE/BDI truncado |
| CCDC164 | Cromosoma 2 | CRD | Normal/defecto CRD |
| CCDC39 | Cromosoma 3 | CRD | Normal/defecto CRD |
| CCDC40 | Cromosoma 17 | CRD | Normal/defecto CRD |
| HYDIN | Cromosoma 16 | Par central | Normal |
| RSPH4A | Cromosoma 6 | Rayos radiales | Normal/par central |
| RSPH9 | Cromosoma 6 | Rayos radiales | Normal/par central |
| RSPH1 | Cromosoma 21 | Rayos radiales | Normal/par central |
| CCNO | Cromosoma 5 | Transcripción | Número de cilios reducido |
| MCIDAS | Cromosoma 5 | Transcripción | Número de cilios reducido |
| DNAH11 | Cromosoma 7 | BDE | Normal |
| CCDC65 | Cromosoma 12 | BDE | Normal |

BDE: brazo dineína externo, BDI: brazo dineína interno; CRD: complejo regulador de dineína

como de su estructura, con valores de ONn normales⁴⁰. En un futuro se espera mejorar sus resultados con la incorporación progresiva de nuevos genes en los paneles y optimización de su coste.

En general el estudio genético aún no está implementado para su uso habitual, ya que en enfermedades tan heterogéneas a nivel genético como la DCP, hacer un barrido estudiando cada uno de los posibles genes implicados no sería eficiente. Las nuevas técnicas de secuenciación del exoma completo permiten ya el estudio de forma rápida y a un precio razonable, con la posibilidad futura de su uso de forma rutinaria. Los paneles actuales incluyen el estudio de los genes más habituales (DNAH5, DNAI1, DNAH11)⁴¹, aunque la tendencia será incluir el análisis de los casi 30 genes conocidos relacionados con la DCP e incluso diseñar técnicas de cribado y hacer tratamientos personalizados restaurando la función ciliar. El futuro es prometedor, las nuevas técnicas permitirán disponer de pruebas más accesibles y con mayor cobertura, de manera que la aproximación diagnóstica genética será efectiva y coste-eficiente (permitiendo incluso estudiar el estado de portador y hacer consejo genético). Como en cualquier estudio genético habrá que tener cuidado en la interpretación de los resultados, sobre todo ante la

presencia de variantes genéticas de significado desconocido, y valorar todas las pruebas diagnósticas de forma global.

Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento etiológico para la DCP. Las medidas terapéuticas están encaminadas a prevenir la aparición de las exacerbaciones respiratorias y enlentecer la progresión de la enfermedad¹³. Tampoco existen grandes series ni ensayos clínicos específicos de esta enfermedad, por lo que la mayoría de las recomendaciones tienen un bajo nivel de evidencia y se extrapolan de las guías de práctica clínica para FQ, a pesar de que las dos enfermedades tienen una fisiopatología diferente⁴. Por estos motivos, es recomendable ser flexible y probar nuevos tratamientos que potencialmente puedan ser beneficiosos en pacientes que no vayan bien, así como suspender las terapias que no demuestren efectividad en el paciente¹³.

Todos los pacientes deben evitar la exposición al humo del tabaco, por lo que debe aconsejarse y apoyar a la familia para que abandone el hábito tabáquico. Los pacientes deben recibir las vacunas sistemáticas del calendario, así

como vacunarse frente a neumococo con las vacunas 13 y 23-valente y anualmente frente a la gripe^{39,42}.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar

El tratamiento de la DCP está encaminado a restablecer el aclaramiento mucociliar y controlar las infecciones, por lo que la fisioterapia respiratoria es uno de sus pilares fundamentales⁴³. Aunque la experiencia clínica apoya su uso, no existen estudios que hayan valorado su utilidad específica en la DCP¹³. Al igual que en la FQ, en la que no parece que una técnica de fisioterapia sea superior a otra⁴⁴, se debe tener en cuenta la edad y las preferencias del paciente y la experiencia del equipo de rehabilitación respiratoria a la hora de elegir una u otra técnica⁴³. El ejercicio físico puede mejorar el aclaramiento mucociliar y en niños con DCP tiene un efecto broncodilatador incluso superior al uso de agonistas β adrenérgicos⁴⁵, por lo que es recomendable la combinación de ejercicio físico seguido de fisioterapia respiratoria⁴³.

El uso de agentes osmóticos, como el suero salino hipertónico, ha demostrado efectividad y buena tolerancia tanto en el tratamiento de la FQ⁴⁶ como en las bronquiectasias no FQ⁴⁷, aconsejándose su uso en la DCP. El uso de otros agentes como la dornasa alfa es más controvertido, ya que la evidencia de su utilidad en las bronquiectasias no FQ es escasa e incluso podría ser perjudicial⁴⁸.

El otro pilar del tratamiento es el control efectivo, energético y precoz de las infecciones respiratorias. Es fundamental una vigilancia frecuente de las colonizaciones bronquiales, realizando cultivos de esputo o aspirado nasofaríngeo con asiduidad (cada 3-4 meses), y empleando los antibióticos adecuados en función del resultado de los mismos. Aunque predominan bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Staphylococcus aureus*, la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* puede llegar hasta el 47%⁴⁹, motivo por el cual es recomendable procesar los cultivos como si se tratara de una FQ¹. El uso de antibióticos nebulizados no está tan estandarizado como en la FQ, pero podría recomendarse en pacientes con colonizaciones crónicas y/o mala evolución clínica y para el tratamiento erradicador de la primoinfección por *Pseudomonas*^{4,13,39}. La azitromicina administrada de forma crónica, por su efecto antiinflamatorio, ha demostrado utilidad en las bronquiectasias no FQ⁵⁰, aunque deben tenerse en cuenta los posibles efectos adversos y la aparición de resistencias antibióticas. La utilidad específica en la DCP está siendo evaluada en un ensayo clínico⁵¹, ya que hasta ahora ningún estudio había abordado esta cuestión en esta población. No está indicado el uso de antiinflamatorios no esteroideos, corticoides sistémicos o inhalados, mucolíticos como la N-acetilcisteína, inmunoglobulinas intravenosas o la lobectomía^{1,43}. En la enfermedad pulmonar terminal puede indicarse el trasplante pulmonar, aunque no se han desarrollado criterios específicos de derivación para la DCP y debe prestarse especial atención a los pacientes con problemas de lateralidad, por las dificultades técnicas que presentan^{4,43}.

Tratamiento de la enfermedad extrapulmonar

Los pacientes deben ser controlados también por el otorrinolaringólogo. Prácticamente la totalidad de los niños con

DCP presenta una otitis media con derrame permanente, que puede condicionar una pérdida de audición en ocasiones irreversible y cuyo tratamiento es controvertido. Aunque clásicamente se ha descartado la utilidad de la colocación de drenajes transtimpánicos en estos pacientes, debido a la otorrea permanente que puede aparecer y el riesgo de infección, los estudios más recientes indican que la otorrea se puede controlar con tratamiento tópico de manera similar a los pacientes sin DCP, y que los pacientes intervenidos recuperan en su mayoría los déficits de audición^{1,42}.

Los pacientes con problemas de lateralidad tienen más riesgo de presentar malformaciones en otros órganos o sistemas, por lo que se les debe hacer una ecografía abdominal y ser evaluados por un cardiólogo en busca de malformaciones cardíacas. Todos los pacientes con deseos de tener hijos deben recibir consejo acerca de las técnicas de reproducción asistida y consejo genético^{39,43}.

Otras consideraciones en el seguimiento de los pacientes con DCP

En general los pacientes deben ser vistos 2-4 veces al año, para realizar un control clínico y recoger una muestra para cultivo. Los pacientes mayores de 4-5 años deben realizar una espirometría en cada visita, aunque la sensibilidad de la espirometría para detectar la progresión de la enfermedad puede ser baja¹⁴. El índice de aclaramiento pulmonar, que ha demostrado su utilidad como marcador precoz de enfermedad pulmonar en la FQ, no tiene una buena correlación ni con la espirometría ni con la tomografía computarizada (TC) en la DCP, por lo que no está clara su utilidad en la monitorización de la enfermedad respiratoria⁵². La realización de TC de alta resolución tiene una alta sensibilidad, pero está limitada por la cantidad de radiación. La radiografía de tórax no está recomendada de rutina en el seguimiento de los pacientes⁴³.

Conclusiones

La DCP es una enfermedad rara y que requiere un alto grado de sospecha, ya que en algunos casos puede ser confundida con infecciones comunes recurrentes y es muy heterogénea tanto a nivel fenotípico como genotípico. Además, no existe ningún método diagnóstico que pueda ser considerado *gold standard* de forma aislada. Gracias a los avances realizados en los últimos años, cada vez disponemos de más herramientas tanto *scores* clínicos como aquellas que estudian la motilidad, ultraestructura ciliar y el estudio genético que hacen más efectivo el diagnóstico. En general la DCP tiene un mejor pronóstico que la FQ. Aunque se ha considerado que una vez diagnosticada e instaurado el tratamiento (restableciendo el aclaramiento mucociliar y controlando las infecciones) se detiene la progresión de la enfermedad pulmonar y no existe una disminución de la esperanza de vida, la realidad es que algunos pacientes presentan una enfermedad progresiva¹³. El mejor conocimiento de la enfermedad, junto con la creación de registros y de iniciativas para la investigación, está permitiendo mejorar la atención de los pacientes con

D^{CP}. En el futuro, el tratamiento con técnicas de edición de genes, que ya ha sido aplicado con éxito *ex vivo* en células con mutaciones en el gen DNAH11⁵³, permitirá seguramente el tratamiento definitivo de estos pacientes.

Bibliografía

1. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51: 115-32.
2. Kartagener M. Zur pathogenese der bronkiektasien. *Bronkiektasien bei situs viscerum inversus*. Beitr Klein Fuber Spezif Tuberkuloseforsch. 1933; 83: 489-501.
3. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*. 1976; 193: 317-9.
4. Mirra V, Werner C, Santamaría F. Primary ciliary dyskinesia: An update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr*. 2017; 5: 135.
5. Horani A, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 569-76.
6. Escribano A, Armengot M. Discinesia ciliar primaria. *An Pediatr Contin*. 2013; 11: 38-45.
7. Mallowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*. 2014; 134: 1160-6.
8. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2016; 37: 449-61.
9. Fitzgerald DA, Shapiro AJ. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2016; 18: 3-7.
10. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J Pediatr Child Health*. 2015; 51: 722-6.
11. Sommer JU, Schäfer K, Omran H, Olbrich H, Wallmeier J, Blum A, et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268: 383-8.
12. Coren ME, Meeks M, Morrison I, Coren ME, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 667-9.
13. Lobo J, Zariwala MA, Noone PG. Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36: 169-79.
14. Maglione M, Bush A, Montella S, Mollica C, Manna A, Esposito A, et al. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT?. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47: 498-504.
15. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patient with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 1262-8.
16. Hellinckx J, Demedts M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 422-6.
17. Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguous and heterotaxy. *Chest*. 2014; 146: 1176-86.
18. Harrison MJ, Shapiro AJ, Kennedy MP. Congenital heart disease and primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*. 2016; 18: 25-32.
19. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994; 49: 684-7.
20. Halbert SA, Patton DL, Zarutskie PW, Soules ML. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod*. 1997; 12: 55-8.
21. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR. High resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188: 1232-8.
22. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017; 49: pii: 1601090.
23. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016; 47: 1103-12.
24. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 912-3.
25. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10: 574-81.
26. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, Yilmaz O, Davis SD, Polineni D, et al. Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14: 1184-96.
27. Kouis P, Papatheodorou SI, Yiallourou PK. Diagnostic accuracy of nasal nitric oxide for establishing diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 153.
28. Adil EA, Kawai K, Dombrowski N, Trace AL, Cunningham MJ. Nasal versus tracheobronchial biopsies to diagnose primary ciliary dyskinesia: A meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017; 127: 6-13.
29. Lucas JS, Paff T, Goggin P, Haarman E. Diagnostic Methods in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*. 2016; 18: 8-17.
30. Hirst RA, Jackson CL, Coles JL, Williams G, Rutman A, Goggin PM, et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9: e89675.
31. Liu L, Chu KK, Houser GH, Diephuis BJ, Li Y, Wilsterman EJ, et al. Method for quantitative study of airway functional microanatomy using micro-optical coherence tomography. *PLoS One*. 2013; 8: e54473.
32. Shoemark A, Frost E, Dixon M, Olsson S, Kilpin K, Patel M, et al. Accuracy of immunofluorescence in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 94-101.
33. Marthin JK, Mortensen J, Pressler T, Nielsen KG. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Chest*. 2007; 132: 966-76.
34. Walker WT, Young A, Bennett M, Guy M, Carroll M, Fleming J, et al. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2014; 44: 533-5.
35. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 913-22.
36. Raidt J, Wallmeier J, Hjejij R, Onnebrink JG, Pennekamp P, Loges NT, et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1579-88.
37. Dougherty GW, Loges NT, Klinkenbusch JA, Olbrich H, Pennekamp P, Menchen T, et al. DNAH11 Localization in the Proximal Region of Respiratory Cilia Defines Distinct Outer Dynein Arm Complexes. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016; 55: 213-24.

38. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, Lee HS, Dell SD, Sagel SD, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: 316-24.
39. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J.* 2009; 34: 1264-76.
40. Knowles MR, Ostrowski LE, Leigh MW, Sears PR, Davis SD, Wolf WE. Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 707-17.
41. Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, Brody SL. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev.* 2016; 18: 18-24.
42. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 850-6.
43. Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev.* 2016; 18: 39-45.
44. Morrison L, Innes S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD006842.
45. Phillips GE, Thomas S, Heather S, Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J.* 1998; 11: 1389-91.
46. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD001506.
47. Hart A, Sugumar K, Milan SJ, Fowler SJ, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: CD002996.
48. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *rhDNase Study Group. Chest.* 1998; 113: 1329-34.
49. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, Skov M, Aanaes K, Hoiby N, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 1093 e1-e7.
50. Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir Med.* 2014; 108: 1397-1408.
51. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, et al. Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med.* 2016; 16:104.
52. Irving SJ, Ives A, Davies G, Donovan J, Edey AJ, Gill SS, et al. Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 545-49.
53. Lai M, Pifferi M, Bush A, Piras M, Michelucci A, Di Cicco M, et al. A. Gene editing of DNAH11 restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia. *J Med Genet.* 2016; 53: 242-9.