

Patología Ciliar en Niños

Ximena Fonseca Arrieta

El epitelio respiratorio está recubierto por una mucosa cilíndrica ciliada pseudoestratificada. Es de todos conocido el rol fundamental que cumplen los cilios en la movilización de las secreciones en la vía aérea respiratoria, tanto en la vía respiratoria superior como en la vía respiratoria inferior, protegiendo así al individuo de la entrada de partículas y gérmenes, esta función es el llamado clearance mucociliar. Otros elementos fundamentales para el adecuado funcionamiento del clearance mucociliar son las células caliciformes, que constituyen la fuente fundamental de capa de moco donde se desplazan los cilios. A su vez las células columnares están recubiertas por gran cantidad de microvellosidades que aumentan la superficie celular, contribuyendo a retener la humedad que es esencial para la función ciliar. El moco nasal está constituido por dos fases, una superficial de tipo gel y una fase llamada sol, la cual está en contacto con los cilios.

Los cilios tienen un patrón rítmico de batido. Cada ciclo tiene dos componentes activos, el movimiento efectivo durante el cual el cilio totalmente extendido en un plano perpendicular a la superficie celular, y un movimiento de recuperación durante el cual el cilio inclinado se mueve paralelo a la superficie celular hacia su posición original. La duración de esta fase depende de la frecuencia de batido ciliar.

Los cilios de varias células vecinas se coordinan para batir en forma simultánea y sincrónica, produciéndose de este modo un movimiento ciliar que produce la propulsión del moco. La frecuencia de batido ciliar es de 13 a 27 Hz a nivel de la mucosa nasal. Es importante mencionar que pueden haber algunas diferencias entre zonas vecinas y por otro lado se sabe que existen múltiples factores como temperatura, humedad y efectos farmacológicos que influyen en la movilidad ciliar. Para que este movimiento sea eficiente es fundamental que se cumplan algunas condiciones, entre ellas, las más importantes son la estructura ciliar, la cantidad y calidad de las secreciones donde se desplazan los cilios, la sincronía del movimiento ciliar y la frecuencia de batido ciliar.

El estudio del movimiento ciliar se realiza actualmente a través de:

- Estudio del clearance mucociliar este último es equivalente a la velocidad de transporte mucociliar, es decir la velocidad con la que se transporta el moco hacia la faringe para ser luego deglutido, que es de 12 a 15 minutos siendo influenciada por múltiples factores. Esto se puede lograr a través del test de la sacarina, o a través de mediciones con tecnecio y gammacámara.
- Medición de la frecuencia de batido ciliar directamente de un trozo de mucosa respiratoria mediante el uso de técnicas especiales.
- Medición de la frecuencia de batido ciliar que se analiza en un trozo de mucosa que previamente es cultivado con estos propósitos y que sirve para propósitos experimentales por lo demás, al probar en ellos el efecto de distintos fármacos y situaciones sobre la función ciliar.

Como se ha mencionado, para que los cilios funcionen adecuadamente es fundamental que su estructura sea normal, si no, su movilidad y coordinación van a ser deficientes, lo que se traducirá en un clearance mucociliar anormal. La forma de estudiar la estructura ciliar se realiza analizando los cilios bajo microscopía electrónica ha permitido conocer su estructura. Existe un par de microtúbulos centrales rodeados por 9 pares de microtúbulos periféricos que se encuentran unidos a los microtúbulos centrales por espículas radiales. A su vez los microtúbulos periféricos están unidos entre sí por nexina y poseen brazos externos e internos de dineína.

La estructura ciliar puede presentar distintos tipos de alteraciones morfológicas, entre ellas ausencia de brazos de la dineína internos, brazos externos, alteraciones de las espículas radiales, fusión de cilios, etc. El valor de estas alteraciones estructurales es conocido en algunos casos, asignándosele un rol muy importante a la ausencia de los brazos internos y externos de la dineína ya que ellos se han asociado a entidades clínicas relevantes.

Es sabido que frente a infecciones virales y bacterianas se producen en forma secundaria alteraciones en la estructura ciliar que producirían a su vez alteraciones en la función ciliar, contribuyendo a la dificultad en que el paciente mejore su cuadro clínico; pero estas alteraciones secundarias son diferentes de las encontradas en disquinesias ciliares primarias.

El análisis bajo microscopía electrónica permite contabilizar la cantidad de cilios analizados que presentan una determinada anomalía y clasificar de esta manera el porcentaje de alteraciones existe se considera significativo una ausencia de brazos de la dineína internos de 20% para clasificar el caso como una disquinesia ciliar primaria.

El cuadro clínico llamado disquinesia ciliar primaria es una entidad clínica que se asocia fuertemente a patología respiratoria recurrente.

Se trata de un defecto hereditario de tipo autosómico recesivo de la ultraestructura ciliar que lleva a una mala motilidad ciliar. Su frecuencia de presentación es de 1/15000 a 1/20000 nacidos vivos. Se ha identificado la ubicación del gen que codifica los brazos de la dineína en el cromosoma 5 en locus p14- p15.

No hay un completo consenso en el criterio diagnóstico de la disquinesia ciliar primaria.

El cuadro clínico se caracteriza por:

- Congestión nasal permanente desde el período de recién nacido, que puede no ser tan severa y por eso a veces no ser tan evidente.
- Es frecuente el antecedente de un distress respiratorio en el período neonatal cuya causa no fue clara.
- Presencia de tos persistente y húmeda.
- Antecedente de neumonías previas, en ocasiones recurrentes.
- Antecedente de bronquiectasias.
- Rinosinuitis frecuentes.
- La otitis media con efusión es un cuadro que se encuentra frecuentemente entre los antecedentes de la historia clínica. A este respecto es importante mencionar que en la literatura se dice que estos niños al ser intervenidos, presentan frecuentemente otorreas persistentes a través de los tubos de ventilación. Esto último no ha sido lo que hemos visto en nuestros casos clínicos.

- En un 50% de los pacientes con situs inverso se encuentran alteraciones propias de una disquinesia ciliar primaria. La entidad clínica conocida como Síndrome de Kartagener se caracteriza por disquinesia ciliar primaria, bronquiectasias y situs inverso.
- Se asocia también a un mayor porcentaje de embarazos ectópicos en las mujeres y un mayor porcentaje de infertilidad en los hombres.
- En ocasiones atresia esofágica o biliar, reflujo gastroesofágico alteraciones cardíacas e hidrocefalia.

¿Cómo hacer el diagnóstico de disquinesia ciliar primaria?

Primero que nada el cuadro clínico será el que nos haga sospechar de esta patología. El paciente debe estudiarse en forma exhaustiva para descartar la presencia de otras causas de infecciones respiratorias recurrentes antes de realizar este tipo de estudios que en general presentan un costo más elevado.

-Uno de los exámenes más frecuentemente utilizados como screening ante la sospecha diagnóstica es el Test de la sacarina, que se considera debe ser menor de 30 minutos el tiempo que demora el paciente en sentir el sabor de la sacarina desde que se coloca en la entrada de la fosa nasal. Este es un examen poco preciso y depende de gran cantidad de variables, por lo que no es el examen ideal, menos aún en niños.

- Medición de la frecuencia de batido ciliar como se describió anteriormente, la frecuencia de batido ciliar se encuentra disminuída; pero es un examen que no se realiza en muchos lugares.
- Biopsia de mucosa respiratoria para estudio de ultraestructura con microscopía electrónica, al respecto no hay consenso respecto a la mejor técnica para tomar la muestra, es decir con biopsia o con cepillado de la mucosa, y al mejor lugar para tomar la biopsia, si mucosa nasal o bronquial. Esto último puede subsanarse complementando la técnica con cultivos celulares. En nuestro centro se considera que se trata de una disquinesia ciliar primaria si el 20 % de los cilios estudiados tiene una ausencia de los brazos de dineína interna. En otros centros el porcentaje que se considera positivo es 10 % de los cilios con esta anomalía
- Otro hecho que apunta al diagnóstico de disquinesia ciliar primaria es la presencia de óxido nítrico muy bajo en la mucosa nasal de estos pacientes. Si bien esto no es exclusivo de esta patología, cabe destacar que la presencia de niveles de óxido nítrico elevados hace pensar que no se trataría de una disquinesia ciliar primaria.

Nuestra experiencia en la Universidad Católica de Chile, se refiere a un grupo de 39 pacientes con un promedio de edad de 7.3 años (1- 24 años) en los cuales hemos hecho el diagnóstico de disquinesia ciliar primaria a través de estudio de ultraestructura con microscopía electrónica entre los años 1990 y 2003.

En estos 39 pacientes el diagnóstico se hizo mediante una biopsia de mucosa nasal en el 85 % de los casos y mediante mucosa bronquial en el 15 % de los casos.

El 63% de los pacientes correspondió a sexo masculino y el 37 % a sexo femenino. Se incluyó un grupo control formado por 12 niños en los cuales se sospechaba el diagnóstico de disquinesia ciliar primaria por el cuadro clínico; pero este fue descartado mediante el estudio de ultraestructura ciliar.

Respecto al antecedente de sinusitis este estuvo presente en el 77 % de los pacientes con disquinesia ciliar primaria y en el 33 % de los pacientes incluidos en un grupo control.

El antecedente de patología ótica estuvo presente en el 61% de los pacientes con disquinesia ciliar primaria y en el 16 % de los pacientes del grupo control.

Los casos sometidos a estudio de ultraestructura ciliar corresponden a pacientes en los cuales se realizó además un exhaustivo análisis para investigar la causa de estas infecciones recurrentes y cabe mencionar que en varios casos coexistió la disquinesia ciliar primaria con una alteración inmunológica de la línea humoral, como déficit de subclases de IgG.

El análisis de la ultraestructura ciliar demostró ausencia del brazo de dineína interna en el 100% de los pacientes incluidos en este estudio. Es decir todos ellos tuvieron 20 % o mas de los cilios con esta alteración. En nuestros pacientes encontramos que 2 pacientes (de 39) tuvieron ausencia del brazo interno de la dineína en el 20 % de los cilios estudiados, y 2 pacientes tuvieron esta alteración en el 40 % de los estudiados, es decir 35 de los 39 pacientes tuvo 50% o más de los cilios con ausencia de los brazos internos de la dineína (10 casos con 50%, 7 con 60%, 5 con 70%, 7 con 80%, 3 con 90%, 2 pacientes con 100% de los cilios afectados).

Respecto a la ausencia de brazos externos de la dineína en nuestros 39 pacientes, encontramos que el 38 % de ellos tenía una ausencia de ellos en mas del 50 % de los cilios analizados, 24 % tenía una ausencia parcial de ellos, un 35 % los tenía presentes y en un 3 % esto no era evaluable.

Como conclusión se podría decir que este es una patología poco frecuente; pero frente a un cuadro clínico como el descrito debemos sospecharla y debe estudiarse de la forma antes descrita.

Referencias bibliográficas

- 1-BUSH A,CALLAGHAN C. *Primary ciliary dyskinesia*. Arch Dis Child, 87 (5): 363- 69. 2002
- 2-BUCHADAHL RM, REISER J ET AL. *Ciliary abnormalities in respiratory disease*. Arch Dis Child, 63(3):238- 43. 1988
- 3-FRIEDMAN N, PACHIGOLLA R et al.*Optimal Technique to diagnose Primary Ciliary Dyskinesia*.Laryngoscope 110(9).1548-1551. 2000.
- 4-COWAN M,, GLLADWINN M, ET AL. *Disorders of ciliary motility*. Am J Med Sciences 321(1):3-10,2001.
- 5-JORISEN M, WILLEMS T, ET AL. *Nasal ciliary beat frequency is age independent*. Laryngoscope 108(7).1042-1947. 1998.
- 6-BUSCH A, COLE P, et al. *Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care*. Eur Respir J; 12: 982-998. 1998