

Diagnóstico Diferencial entre Fibrosis Quística y Disquinesia Ciliar Primaria

Ximena Fonseca y Luiz Vicente Ferreira da Silva Filho

Cuando un niño presenta infecciones rinosinuales a repetición, elaboramos una lista de causas probables para ésta situación. Entre ellas podemos citar, la alergia, la hiperplasia adenoidea, infección aguda o crónica, inmunodeficiencias, problemas anatómicos, el debatido reflujo gastroesofágico y otros diagnósticos poco frecuentes: la fibrosis quística (FC) y la disquinesia ciliar primaria (DCP). Se revisarán estos dos últimos diagnósticos.

La FC es una enfermedad autosómica recesiva, transmitida genéticamente. Se trata de una enfermedad multisistémica, progresiva y letal, con manifestaciones clínicas altamente heterogéneas. Por este motivo, el diagnóstico se hace tardíamente, durante la vida adulta, en 10-15 % de los casos. Cerca de 5 % de los individuos caucásicos son portadores del gene de la FC, y se estima que 1:2000 a 1:4000 nacidos vivos seran afectados por la enfermedad (en esta población). El gen de la FC fue identificado y está localizado en el cromosoma 7, codificando una proteína denominada CFTR cuya función es el transporte activo del cloro através de las membranas. Existen más de 900 mutaciones descritas en el gen de la FC, siendo la más frecuente la pérdida de residuo de fenilalanina en la posición 508 de la proteína (delección Phe508 o DF508).

Existen varias enfermedades que simulan la FC. El diagnóstico de FC se establece cuando están presentes alteraciones clínicas compatibles junto con la demostración de la disfunción del gen CFTR, dosificación del cloro en el sudor anormal o la identificación de mutaciones en ambos alelos. Existen además formas atípicas de la FC, cuando hay función variable del gen CFTR, con presentaciones clínicas diversas.

Con relación a las manifestaciones clínicas de la FC, se observa en la casi totalidad de los pacientes con alteraciones de grados variados en el sistema respiratorio, incluyendo síntomas de obstrucción bronquial, neumonías recurrentes, bronquiectasias y atelectasias. La prevalencia de la sinusitis entre los niños con FC es alta, y se estima que 100% de ellas tienen alteraciones radiológicas en las cavidades paranasales. Es necesario recordar que el moco es uno de los factores que pueden influenciar la patología rinosinusal y bronquial y que es cerca de 30-60 veces más espeso que el normal en los pacientes con FC. Frecuentemente se encuentran pólipos nasosinuales (32-50% de los pacientes con FC), de tal modo que frente a un niño con pólipos se debe considerar inicialmente el diagnóstico de FC.

Existen además manifestaciones gastrointestinales en la FC, fundamentalmente relacionadas a la esteatorrea y otros síntomas resultantes de la falta de enzimas pancreáticas. Otro aspecto importante es la colonización precoz de las vías aéreas de los niños con FC por el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*, los microorganismos más frecuentes en los pólipos nasales de estos pacientes. Se observa además altas concentraciones de electrolitos en el sudor. La confirmación diagnóstica se obtiene por medio del examen de dosificación del cloro en el sudor, considerándose normales los valores por debajo de 40 mEq/L, límites entre 40 y 60 mEq/L y alterados cuando >60 mEq/L. Dos exámenes de sudor alterados o, la identificación de mutaciones en el test genético son necesarios para el diagnóstico. Otra manera de confirmar el diagnóstico es la medida de la diferencia de potencial nasal transepitelial, importante para los casos atípicos de FC. En cuanto al óxido nítrico, habitualmente se encuentra disminuido, lo que puede deberse a la dificultad del paso y la difusión del óxido nítrico por el moco espeso.

La DCP también es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva con alteraciones en la ultraestructura ciliar que resultan en alteraciones en la motilidad ciliar. Esta patología se encuentra en 1:15.000 a 1:20.000 recién-nacidos. La alteración genética también fue identificada (locus 5p15-p14 para el gen que codifica los brazos de dineína). No existe consenso sobre los criterios diagnósticos.

Las manifestaciones clínicas de la DCP se caracterizan por rinitis y congestión nasal perenne desde el nacimiento, y puede variar de formas leves a graves. Generalmente los padres refieren que el niño tiene un resfriado desde que nació. También es posible identificar la enfermedad entre los recién-nacidos con manifestaciones respiratorias precoces, sin una causa evidente. Puede observarse el *situs inversus* en un 50% de los casos de DCP. Uno de los principales síntomas de la DCP es la tos productiva persistente, frecuentemente acompañada por neumonías y bronquiectasias. Los cuadros de rinosinusitis son extremadamente frecuentes en estos pacientes. La otitis media con efusión es una situación clínica frecuente en pacientes con DCP, pero poco común en pacientes con FC.

Cuando se colocan los tubos de ventilación, frecuentemente existe preocupación por la otorrea persistente. La infertilidad es otro problema para los pacientes, y el embarazo ectópico es común entre las mujeres con DCP. La tríada de sinusopatía crónica, bronquiectasias y *situs inversus totalis* caracteriza el síndrome de Kartagener.

El diagnóstico de DCP no es fácil, ya que el test de la sacarina (test de triaje para la DCP) es de difícil realización en niños y la medida del óxido nítrico nasal es inespecífica, pues los valores bajos como los observados en la DCP se encuentran en otras patologías respiratorias. El hallazgo de valores altos de óxido nítrico nasal, sin embargo, descarta el diagnóstico de DCP. La evaluación del movimiento ciliar puede auxiliar en el diagnóstico, pero 10% de los pacientes pueden presentar frecuencia de movimiento ciliar normal, pero con un patrón disquinético. La prueba de oro para el diagnóstico de la DCP es la microscopía electrónica de los cílios por medio de material obtenido de biopsia de la mucosa respiratoria (nasal o bronquial). Si hubiese duda en cuanto a la diferenciación

entre DCP primaria y secundaria, se puede realizar un cultivo celular y reevaluar al paciente posteriormente.

Con relación a la ultra-estructura, el aspecto normal es la presencia de un par central de microtúbulos e nueve pares de microtúbulos periféricos, con brazos internos y externos de dineína. La alteración estructural más frecuente en la DCP está en los brazos internos de dineína (ausencia o acortamiento). En un estudio realizado en Chile, 20% de los brazos internos de dineína estaban ausentes de los cilios.

En el estudio que actualmente está realizándose en la Universidad Católica de Chile, se estudian 30 pacientes con el diagnóstico de DCP (entre 1990 y 2002). Con relación a la condición clínica, solo 21 pacientes eran seguidos por el Otorrinolaringólogo o Neumólogo; 52% tenían rinosinusitis recurrente, 61% tenían otitis media recurrente u otitis con efusión, y 61% tenían neumonía. Con relación a la ultra-estructura, los brazos internos de dineína estaban ausentes en 100% de los casos (>50% de los cilios en 93%, 20-40% de los cilios en siete casos). Los brazos externos de dineína estaban ausentes en 46% y acortados en 13% de los cilios.

Comparando las dos patologías, se observan muchas similitudes, sin embargo, algunas diferencias fundamentales, como la presencia de otitis media recurrente y de efusión, ausentes en la FC y presentes en la DCP. La esteatorrea típicamente se encuentra en la FC, pero no en la DCP. El hallazgo de poliposis nasal también es más frecuente en la FC, pero puede también encontrarse en casos de DCP; el *situs inversus* no se encuentra en la FC y los niveles de óxido nítrico nasal son bajos en la DCP y menores todavía en la FC.

En resumen, son enfermedades poco frecuentes, pero es necesario resaltar la necesidad de investigarlas siempre que las manifestaciones clínicas como las descritas estén presentes.

Lecturas recomendadas

1. Prescott WA Jr, Johnson CE. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. *Pharmacotherapy*. 2005 Apr;25(4):555-73.
2. Sliker MG, Schilder AG, Uiterwaal CS, van der Ent CK. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Nov;128(11):1245-8.
3. Elborn JS. Managing cystic fibrosis. *Practitioner*. 2005 March;249(1668):151, 153-4, 157-8.