

# El intersticio pulmonar y sus enfermedades en la infancia y adolescencia. Disquinesia ciliar primaria

Dres Eduardo R Lentini,<sup>1</sup> Sergio Scigliano,<sup>2</sup> Lic Adriana López Millán<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neumólogo pediatra. Exjefe del Centro Respiratorio y de Fibrosis Quística. Hospital H. J. Notti. Mendoza, Argentina.

<sup>2</sup> Especialista en Disfunciones Ciliares. Médico principal del Centro Respiratorio. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Licenciada en Administración. Excoordinadora del Centro Respiratorio. Hospital H. J. Notti. Mendoza, Argentina.

## Resumen

**Introducción.** Sobre la base de un caso clínico, se presenta la descripción del cuadro intersticial por disquinesia ciliar primaria de una paciente, desde los dos meses de edad (conforme el relato de la familia) hasta los 16 años, cumplidos en el año 2021. **Método.** Se realizó una evaluación clínica con extensos estudios para descartar otras patologías similares. El diagnóstico definitivo fue determinado por el estudio genético para disquinesia ciliar primaria (DQCP) y otros defectos genéticos informados por el laboratorio Ambrygen, Estados Unidos. **Objetivos.** Describir detalladamente la evolución de la paciente durante quince años, con énfasis en los estudios mencionados. Presentar la evolución desde el nacimiento hasta el año 2021 de una recién nacida con distress respiratorio (asistencia respiratoria mecánica durante diez días), con neumonía a los pocos días de nacer y con otitis, sinusitis y neumonías recurrentes, que llega a la fecha con una calidad de vida óptima, sin

sinusitis, otitis ni neumonías y con espirometría normal. Su capacidad física para realizar cualquier actividad deportiva de esfuerzo importante señala la extraordinaria respuesta a los tratamientos. Presentar los hallazgos de genética, microscopía electrónica y estudios de barrido ciliar. **Resultados.** Confirmado su diagnóstico de DQCP, presentamos su seguimiento actualizado hasta el año 2021. La DQCP debe ser sospechada en recién nacidos y lactantes ante la persistencia de neumonías, otitis, sinusitis y bronquitis recurrentes.

**Palabras claves.** Patología intersticial pulmonar, genética, disquinesia ciliar primaria (DQCP).

## Pulmonary Interstitium Illnesses During Infancy and Adolescence. Primary Ciliary Diskinesia

### Summary

**Introduction.** On the basis of a clinical case, a description of the interstitial picture due to primary ciliary dyskinesia of a patient from two months of age (according to the family's report) to 15 years of age, completed in the year 2021 is presented. **Methodology.** Clinical evaluation based on multiple studies to rule out another similar pathology. Final diagnosis was established through genetic studies for primary ciliary dyskinesia (PCDK). (Ambrygen-USA). **Objective.** To describe clinical, laboratory and spirometric evolution of this patient during fifteen years. Also to bedescribe evolution since birth up to the year 2021. The patient was born with respiratory distress (needed mechanical ventilation for ten days), with pneumonia a few days after delivery, and with sinusitis and recurrent pneumonia. Finally, she has now a high quality of life. No sinusitis, otitis or pneumonia and normal spirometry. She's able to perform heavy physi-

**Correspondencia.** Dr Eduardo R Lentini  
Paso de los Andes 55 (5500). Mendoza, Argentina  
Tel.: 54-9-261-2052011  
Correo electrónico: doclentini@gmail.com

*cal efforts. We present the genetic and electron microscopy (video) studies to observe ciliary beating. Results. After confirming your DQCP diagnosis, we present your updated follow-up until 2021. DQCP should be suspected in newborns and infants in the presence of recurrent pneumonia, otitis sinusitis and bronchitis.*

**Key words.** *Interstitial pulmonary pathology, genetics, primarily ciliary dyskinesia (PCDK).*

## Introducción

Ampliando con ejemplos de nuestra casuística<sup>1, 2</sup> en evaluación y seguimiento de pacientes con patología pulmonar intersticial, completaremos aquí otro de los ejemplos de cuadros intersticiales<sup>3</sup> de origen genético. Presentamos a una paciente de 15 años de edad con diagnóstico genético de DQCP. A continuación se detallan los hitos principales de su evolución y seguimiento por los autores, y se hacen consideraciones sobre la genética avanzada, necesaria para confirmar el diagnóstico. **Lo que no se conoce no se diagnostica.** Debemos conservar la mente abierta a la existencia de estudios genéticos avanzados para que estas patologías no pasen sin ser detectadas.

## Objetivos

Presentar las características clínicas, de función pulmonar, los distintos resultados de laboratorio, genéticos, de tomografías computadas y biopsia nasal de cilias para determinar la indemnidad del barriido ciliar. Destacar los síntomas, signos y resultados de laboratorio que hacen sospechar este cuadro, así como los posibles diagnósticos diferenciales.

## Metodología

Presentamos la evolución clínica, sintomatológica, diversos tests de laboratorio y espirometrías para descartar patologías semejantes. Cabe destacar que los estudios de barriido ciliar y genéticos fueron determinantes para confirmar el diagnóstico.

## Discusión

En un centro neumonológico muy activo, seguramente la DQCP no es la enfermedad con mayor demanda, como sí lo son las muy frecuentes: patología obstructiva, asma, fibrosis quística y displasias broncopulmonares, entre otras.

Un cuadro intersticial debe sospecharse, según la definición de la American Thoracic Society, en presencia de tres de los siguientes cuatro criterios y en ausencia de otros síndromes conocidos: **a)** síntomas respiratorios (tos, disnea o disnea de ejercicio); **b)** signos respiratorios (taquipnea, rales, tiraje, hipocratismo digital); puede sumarse la dificultad en la progresión de peso; **c)** hipoxemia; **d)** anomalías difusas en radiografías de tórax o tomografía axial computada. Como observamos,

nuestra paciente satisface ampliamente los requisitos anteriores (salvo el hipocratismo digital).

## Cuadro anátomo-patológico

La evolución histórica de la clasificación clínica anátomo-patológica de los cuadros pulmonares intersticiales ha pasado de una primera etapa centrada en el adulto, que comenzó con Liebow, siendo luego clasificada en cuatro entidades anátomo-patológicas por Katzenstein.<sup>4</sup> Clasificaciones de procesos que se denominaban simplemente fibrosis pulmonar idiopática o alveolitis fibrosante criptogenética han probado ser de escasa utilidad en la infancia. El término “intersticial” es algo limitado, dado que actualmente se reconoce que la afectación puede abarcar además las vías aéreas, los alvéolos, los vasos sanguíneos pulmonares linfáticos y la pleura. Es por eso que algunos autores prefieren llamarla “enfermedad pulmonar difusa infrecuente”. Dentro de las enfermedades pulmonares difusas de la infancia, en menores de dos años, que abarcan múltiples estructuras del pulmón, y descartando las más frecuentes (fibrosis quística, aspiración a vía aérea, displasia broncopulmonar etc.), queda un grupo que en la literatura inglesa se ha dado en llamar “chILD” (*childhood interstitial lung disease*), dentro de las cuales se destacan los defectos del surfactante B-C y el ABCA3 que causan patología crónica, así como la DQCP.

## La genética en la DQCP

El diagnóstico de la DQCP es un desafío debido al gran número de posibles genes involucrados y el gran tamaño de estos genes. En este momento hay ocho genes involucrados. Las mutaciones de dos genes que controlan los brazos externos de dineína, DNAH11 y DNAH5, constituyen aproximadamente el 30 a 35% de los diagnósticos confirmados de DQCP. El estudio de estos dos genes constituye la base del diagnóstico molecular disponible comercialmente. Debe hacerse notar que se han identificado mutaciones en el gen DNAH11 sin alteraciones de la ultraestructura de las cilias.

## Evolución del cuadro clínico según la literatura

Ver Tabla 1.

## Signos y síntomas que deben hacer sospechar DQCP

**a)** Presencia de líquido en oído medio, otorrea y cicatrices de tímpano debido a perforaciones.

**b)** Anormalidades nasales, incluyendo congestión mucosa, edema, drenaje mucopurulento y, ocasionalmente, pólipos.

**c)** Las anormalidades de la auscultación son va-

riables y pueden no estar presentes en el recién nacido: sibilancias intermitentes, roncus, crepitantes. En los que presentan *situs inversus* la auscultación cardíaca es más intensa a la derecha y el hígado puede ser palpable a la izquierda.

d) El hipocratismo digital puede ser evidente en pacientes mayores con bronquiectasias.

**Tabla 1.** Características sintomáticas de la DQCP por grupos etarios.

### Neonatos y lactantes

- Distress respiratorio del recién nacido, especialmente en niños a término, sin causa obvia (pulmón húmedo, atelectasia).
- Rinitis neonatal (nació con resfrío).
- Situs inverso total.
- Síndromes de heterotaxia, incluyendo malformaciones cardíacas congénitas.

### Niños y niños mayores

- Tos crónica húmeda.
- Atelectasia y bronquiectasias del lóbulo medio.
- Otitis media secretoria crónica.
- Pérdida de audición de conducción.
- Pansinusitis crónica.
- Poliposis nasal.

### Niños mayores y adultos

- Bronquiectasias idiopáticas no fibroquísticas.
- Producción crónica de esputo.
- Presencia de *Pseudomonas Aeruginosa* o micobacterias no tuberculosas.
- Infertilidad masculina debido a inmovilidad de espermatozoides.
- Embarazo ectópico y disminución de la fertilidad femenina.
- Pansinusitis crónica.

**Tests de función pulmonar:** pueden ser normales durante los primeros años de vida pero muchos

niños tendrán grados variables de obstrucción de flujo aéreo a edades mayores. Los datos de evolución espirométrica a largo plazo en la DQCP se mantienen relativamente estables en un gran número de pacientes.

**Anomalías radiológicas:** incluyen engrosamiento peribronquial, atelectasias, atrapamiento aéreo, que se encuentran típicamente en lóbulos medio e inferiores.

**Tratamiento de la DQCP:** comprende a) kinesioterapia respiratoria; ninguna modalidad técnica se ha demostrado particularmente eficaz; b) debe estimularse al paciente a toser; c) debe estimularse la actividad física, ya que esta seguida de tos moviliza secreciones; d) no se sabe si son efectivos la Deneasa, la solución salina hipertónica o el manitol.

**Estudios de motilidad ciliar:** se desaconseja el estudio de la motilidad ciliar con el microscopio convencional. Su estudio debería hacerse por medio de videomicroscopía digital de alta velocidad. La necesidad de aparatología especial y de células vivas hacen que esta metodología no se utilice frecuentemente.<sup>6</sup>

**Microscopía electrónica:** fue imprescindible para el estudio del barrido ciliar, que fue anómalo en esta paciente –según el informe del Dr. Scigliano–. Se analizó una muestra de cepillado nasal de ambas fosas nasales, obtenida de la región posterior de los cornetes inferiores, la cual fue observada viva e incubada a 37°C al microscopio de contraste de fase **en medio de cultivo Médiu 199**, para determinar morfología, frecuencia y patrón de batido ciliar, constatándose movilidad ciliar conservada, con una frecuencia de batido ciliar de 9Hz y **patrón totalmente rígido sin incurvación ciliar en todos los campos observados.**

Con microscopía electrónica se analizaron **10 cortes ciliares transversales** perfectos, de cinco células ciliadas diferentes, encontrándose la ultraestructura ciliar con patrón 9+2, con presencia de brazo externo, visualizándose 7 de los 9 BED e internos escasos y que apenas captan el contraste, visualizándose en promedio solo 2 de los 9 BID, rayos radiales conservados, ligamentos de nexina evidentes y orientación ciliar paralela.

**Diagnóstico:** funcionalidad ciliar alterada, con cilios de movimiento con frecuencia normal pero rígidos, con cilios de ultraestructura con defecto de rayos radiales y de brazos internos de dineína. **Se confirma disquinesia ciliar primaria.**

### Presentación de la paciente

Resultados de estudios realizados.

Espirometrías: **2017:** VEF1; 1,95 (82% de lo teórico).

**2018:** VEF1; 2,71 (105% de lo teórico).

ORL: sinusitis confirmada; se trata agresivamente y se normaliza.



**Se envía muestra a los Estados Unidos para estudios genéticos.** El resultado muestra dos genes para DQCP, uno de patogenia dudosa, pero dada la clínica y los antecedentes familiares (abuela con patología pulmonar crónica y *situs inversus*) se confirma el diagnóstico de DQCP. **Genes encontrados: (Ambry genetics), mutación patogénica p.Q116, Variante de significación desconocida: p.T2700M.**

**2019:** Espirometría normal: CVF 3,79 (107% del teórico), VEF1 2,98 (95% del teórico). FMF 25-75 2,7 (70% del teórico). Todos los valores se expresan en litros.

Saturaciones de O<sub>2</sub>: 2017 - 95%. 2018; 97% - 2019, 97%.

Laboratorio: 2017 IgE. 63 UI- PPD (-) IgG e IgA normales.

Cultivos de expectoración: flora normal, no BAAR, no hongos.

Test del sudor: normal.

### Evolución clínica

**2017:** pérdida de dos kilogramos de peso. Desde que nació presentó otitis y sinusitis, y tos frecuente. Once años con tos crónica y secreciones bronquiales (según relato de la familia). En su primera consulta al autor,<sup>1</sup> en el año 2017, presentaba: tos de 40 días de duración, febrícula de 20 días, dolor sinusal a la compresión. Aportó radiografía en la que se comprueba que no hay dextrocardia. Radiografía de senos: sinusitis maxilar izquierda.

Hallazgos físicos: disminución del murmullo vesicular a izquierda, *roncus*, sibilancias escasas bilaterales. Se constata una neumonía durante ese año.

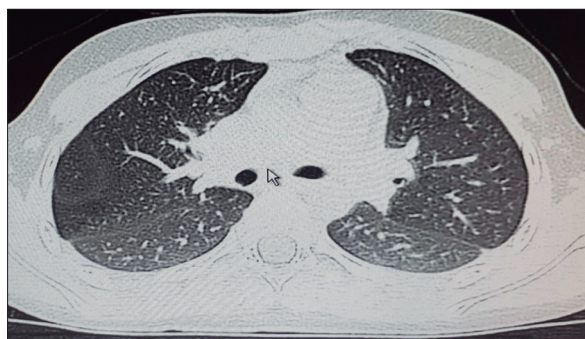
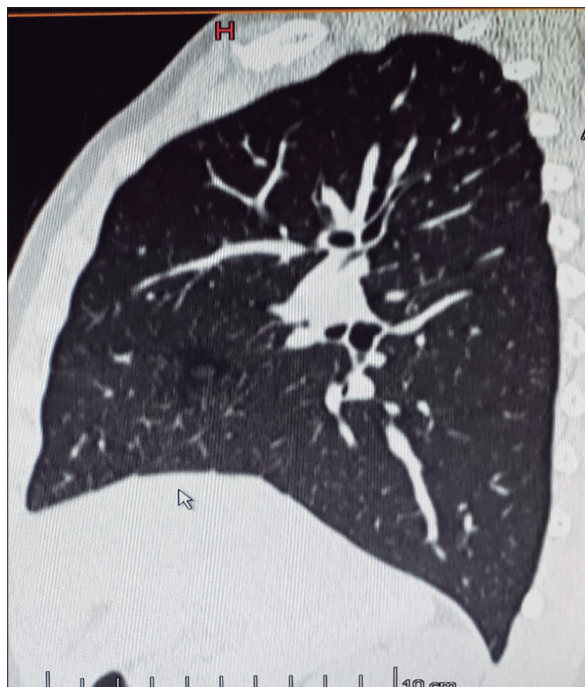
**2018:** semiología con cada consulta: mucosidad nasal, leve expectoración verdosa. Se presentó también neumonía.

**Evolución 2019:** actividad física normal.

### Tratamientos

Tratamiento: antibióticos varios por períodos pro-longados debido a las neumonías, la sinusitis y la otitis. Se usaron: omalizumab en el año 2017, Salmeterol -fluticasona, ciclesonida, solución salina hipertónica en nebulizaciones, deneasa en nebulizaciones, budesonida-formoterol y kinesioterapia respiratoria intensiva, que mantiene hasta la fecha. En retrospectiva los tratamientos para asma fueron innecesarios ya que el cuadro sibilante recurrente que presentaba indudablemente era por el exceso de secreciones en vía aérea. La función pulmonar se normalizó y mejoró notablemente su calidad de vida.

**Figura 1.** Tomografías computadas.



**Informe de las tomografías computadas** (se destacan solamente los hallazgos significativos): “los cortes finos ponen en evidencia sutiles bronquiectasias y bronquioloectasias en segmentos basales del lóbulo inferior izquierdo. En cortes en espiración se muestran áreas mal definidas, de menor atenuación en lóbulo superior izquierdo y en forma parcheada en el pulmón derecho y lóbulo inferior izquierdo, posiblemente por atrapamiento aéreo asimétrico”.

**Conclusión:** el hallazgo de genes anormales, de batido ciliar anómalo y, en tomografía, de bronquiectasias con zonas de atrapamiento aéreo asimétrico (zonas más afectadas y otras no) confirman el diagnóstico de DQCP. El pronóstico de la DQCP es variable, pero queremos hacer notar la rápida y total recuperación de esta paciente, que alcanzó una calidad de vida óptima.

**Conflicto de intereses.** No hay conflicto de intereses.

**Bibliografía**

1. Lentini E, López Millán A. El intersticio pulmonar y sus enfermedades en la infancia. Confusión diagnóstica en el recién nacido. Enfermedades genéticas del surfactante. A propósito de un caso clínico: clínica, radiología, estudios y diagnóstico diferencial. *Rev Asoc Méd Argent.* 2019;132(1).
2. Lentini E, Oliva J, López Millán A. Enfermedad pulmonar en la niñez. Ocho años de experiencia. *Rev Asoc Médica Arg.* 2014;127:8-13.
3. Noguee LM. Genetic basis of Children's Interstitial Lung disease. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology.* 2010;23(1).
4. Katzenstein AL, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am Respir Crit Care Med.* 1998;157:1301-15.
5. Stillwell PC, Watchow EP, Sagel SD. B Primary Ciliary Dyskinesia in Children: A review for Pediatricians, Allergists, and Pediatric Pulmonologists. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology.* 2011;24(4).
6. Stillwell PC, Wartchow EP, Sagel SD. Primary Ciliary Dyskinesia in Children: A Review for Pediatricians, Allergists, and Pediatric Pulmonologists. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2011;24(4):191-6.