

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Síndrome de Kartagener Disquinesia Ciliar

Primaria

Autor

Diego Mero Alvia

Curso & Paralelo

Cuarto "A"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

03-06-2017

Manta- Manabí - Ecuador



Resumen

El síndrome de Kartagener se lo considera un síndrome de disquinesia ciliar primaria, (DCP) enfermedad genéticamente recesiva fundamentada en la inmovilidad ciliar. (Gonzales Sendra 2015)

La Disquinesia Ciliar Primaria provoca en los pacientes afectados perturbaciones en el área de las vías respiratorias, trompas uterinas y del esperma. Los síntomas se manifiestan típicamente ya en una temprana infancia con rinorrea crónica, complicada con continuos brotes de infección y una sinusitis paranasal crónica. La esperanza de vida de un paciente de DCP es normal. (Suarez 2007)

Cuando los cilios no funcionan bien el musculo y el tejido elástico de los pulmones terminan por degradarse, lo que provoca dificultades para respirar e hinchazón en los senos nasales que obstruyen el drenaje de la nariz. Todos estos síntomas son el resultado de enfermedades genéticas causadas por los cilios y dejan de agitarse como deberían hacerlo. (Moalem 2016)

Abstrac

Kartagener's syndrome is considered a primary ciliary dyskinesia syndrome (DCP) genetically recessive disease based on ciliary immobility. (Gonzales Sendra 2015)

Primary Ciliary Dyskinesia causes disturbed patients in the area of the respiratory tract, uterine tubes and sperm. The symptoms typically manifest themselves early in childhood with chronic rhinorrhea, complicated by continuous outbreaks of infection and chronic paranasal sinusitis. The life expectancy of a PDD patient is normal. (Suarez 2007)

When the cilia do not work well, the muscle and elastic tissue of the lungs eventually degrade, causing breathing difficulties and swelling in the sinuses that obstruct the drainage of the nose. All these symptoms are the result of genetic diseases caused by cilia and stop shaking as they should. (Moalem 2016)

Palabras clave: Síndrome de Kartagener, Disquinesia Ciliar Primaria.

Introducción

Los cilios a nivel respiratorio cumplen una función importante porque baten hacia arriba en los pulmones y hacia abajo en la nariz para eliminar sustancias mucosas y partículas hacia la faringe para su posterior eliminación. (Hall 2011)

Fue descrita por Kartagener, de donde toma su nombre en 1962, de una triada caracterizada por dextrocardia, sinusitis crónica y bronquiectasias, La DCP se caracteriza por alteraciones estructurales de los cilios. Se han descrito múltiples alteraciones estructurales, pero las más frecuentes (70-80 % de los enfermos), se relacionan con mutaciones en los brazos externos de dineína, que son los que proveen la energía necesaria para el movimiento. (Reyna Portuondo Leyva 2014)

Entre otras manifestaciones se encuentran infecciones recurrentes de las vías aéreas, la gravedad del cuadro clínico va de casos muy leves a severos, incluso pueden no manifestar síntomas y presentar conjuntamente importantes alteraciones ultraestructurales y funcionales. (Carolina Grau 2009)

El diagnóstico de la DCP continúa siendo un reto, debido a la variada sintomatología y métodos diagnósticos complejos, pero debe estar entre los diagnósticos diferenciales de los niños con enfermedad crónica de las vías aéreas. (Reyna Portuondo Leyva 2014)

En el siguiente ensayo se relatara: Que es el Síndrome de Kartagener asociado a la Disquinesia ciliar primaria, La función de los cilios y su Histología, cuales con los factores que genéticos que permiten la anormalidad de la estructura ciliar, la Fisiología del movimiento ciliar, Fisiopatología y la clínica, sintomatología en todas las edades: recién nacido, niños mayores y adultos que puede sufrir el síndrome, su respectivos métodos de Diagnóstico y también se agrupa sus tratamiento que aunque no son específicos son fundamentales para detener posibles complicaciones.

Síndrome de Kartagener Disquinesia Ciliar Primaria

El Síndrome de Kartagener es uno de los denominados Síndromes de Disquinesia Ciliar (¹DCP), que son un grupo de entidades en las que existe una alteración, estructural y funcional de los cilios de cualquier etiología. Estas alteraciones afectan a todos los epitelios ciliados del organismo como los epitelios de las vías respiratorias, senos paranasales, trompas de Eustaquio y espermatozoides, originando un aclaramiento del moco y una retención del mismo. (Varela 2016). La prevalencia del síndrome de discinesia ciliar primaria (DCP) en los Países Occidentales es de 1/40.000 y entre los pacientes con bronquiectasias es del 13%. Se pretende conocer la prevalencia del DCP en pacientes con bronquiectasias y sinusitis y conocer si estos pacientes presentan características clínicas propias. (Juan 2015)

La Disquinesia Ciliar primaria se la ha descrito como una enfermedad autosómica recesiva, que es acompañada de un grupo heterogéneo caracterizado por defectos estructurales específicos de los cilios. Esta junto con la Fibrosis Quística y la deficiencia alfa 1 Antitripsina ha tomado lugar como una de las tres grandes causas genéticas de enfermedad pulmonar crónica en los humanos. Las características clínicas de la DCP son un reflejo de la distribución de los cilios móviles, en el transporte mucociliar que ocurre en el epitelio respiratorio es uno de los mecanismos importantes de protección del organismo contra las bacterias y otros agentes patógenos invasores. (Reyes 2006)

1.1 ¿Qué es el Síndrome de Kartagener?

Es el producto de una anomalía estructural que comprende la falta de brazos de dineína, falla el sistema de transporte mucociliar. Además el examen con el ²ME de los cuerpos basales de los pacientes con Síndrome de Kartagener con frecuencia permite descubrir pedículos basales mal orientados que apuntan en direcciones diferentes. (Pawlina 2013)

Es una enfermedad genética autosómica recesiva. Que incluye un grupo de enfermedades en la que los cilios respiratorios son inmóviles (Síndrome de inmovilidad ciliar). Tiene relación con situs inversus, sinusitis de repetición y bronquiectasias, con

¹ Según (Reyes 2006) DCP.- Síndrome de Disquinesia Ciliar primaria

frecuencia se presenta desde el nacimiento, con tendencia a la cronicidad y ausencia de respuesta a los tratamientos habituales. Distrés respiratorio en neonatos sin patología que lo justifique, infecciones recurrentes de vías aéreas superiores, infecciones recurrentes de vías aéreas inferiores, sinusitis recurrente, atelectasias, otitis media aguda recurrente (asociada a déficit auditivo y posible retraso del habla), otorrea, historia de asma atípica sin respuesta a tratamiento habitual, bronquiectasias no explicables por otras causas. Debido a la amplia distribución de las células ciliadas en el organismo, suelen aparecer varios síntomas en un mismo paciente. La función pulmonar puede ser normal durante la infancia permanece relativamente estable en un porcentaje de individuos, aunque suele empeorar con el tiempo. (Gonzales Sendra 2015)

1.2 Histología Ciliar de tejidos Epiteliales

Los cilios son modificaciones superficiales comunes que se encuentran en casi todas las células del organismo. Son prolongaciones de la membrana plasmática apical que tienen el aspecto de pestaña y poseen un axonema. En general los cilios se clasifican en móviles, primarios y nodales. Los móviles poseen una organización axonemica $9 + 2$ típica con propiedades motoras asociadas a los microtúbulos indispensables para la generación de fuerzas necesarias para inducir motilidad, estos cilios son capaces de mover líquido y partículas a lo largo y ancho de las superficies epiteliales. Los primarios se encuentran en casi todas las células eucariotas donde solo existe un solo cilio por célula mientras que los nodales se encuentran en el disco embrionario bilaminar durante la etapa de gastrulación. Los cilios le dan un aspecto de “corte de cabello militar” a la superficie epitelial y baten de manera sincrónica, tienen a su cargo la limpieza de la vía aérea. (Pawlina 2013)

Los cilios representan extensiones de células epiteliales son organelas que tienen de 4 a 6 micras de longitud dependiendo del nivel de la vía aérea y de 0.1 a 0.2 micras de diámetro, constituidos por nueve pares de microtúbulos periféricos y dos microtúbulos centrales separados. Cada par de microtúbulos está formado por subunidades A y B y cada una de estas compuesta por heterodímeros alfa y beta de la proteína tubulina, que se unen en 13 protofilamentos en el microtúbulo A y 11 Protofilamentos en el microtúbulo B. Los microtúbulos del par central están formados por 13 protofilamentos de tubulina y

están orientados con respecto a los pares centrales de las cilias adyacentes. (Reyes 2006)

1.3 Fisiología Ciliar de las vías respiratoria

Toda la superficie de las vías respiratorias, tanto en la nariz como en las vías inferiores, hasta los bronquiolos terminales, esta tapizado por un epitelio ciliado que tiene aproximadamente 200 cilios por cada uno de las células epiteliales. Estos cilios baten continuamente a una frecuente de 10 a 20 veces por segundo por un mecanismo dependiente de la disponibilidad del ATP y las condiciones iónicas apropiadas, en especial las concentraciones apropiadas de magnesio y calcio, la dirección del golpe de fuerza siempre se dirige hacia la faringe. Es decir los cilios de los pulmones baten hacia arriba, mientras que los de la nariz baten hacia abajo. Este batido continuo hace que la cubierta de moco fluya lentamente, a una velocidad de algunos milímetros por minuto, hacia la faringe. Después el moco y las partículas atrapadas en el mismo son deglutidos o se expulsan hacia el exterior con la tos. (Hall 2011)

1.4 Genética y causas del Síndrome de Kartagener

Análisis genéticos en pacientes con DCP han mostrado que esta enfermedad es genéticamente heterogénea aun dentro del grupo de familias con el mismo defecto estructural específico. Los defectos genéticos más frecuentes incluyen mutaciones de DNAH5 Y DNA11, que codifican componentes de los brazos externos de dineína. Se ha demostrado que los cilios con deficiencia completa de DNAH5 son inmóviles, mientras que cilios con deficiencia distal DNAH5 muestra algún grado de motilidad. También se han encontrado defectos en el DNAH11 aunque su función precisa no es aclarada. (Reyes 2006)

En los últimos años el conocimiento de las proteínas estructurales de los cilios y de los genes que codifican estas proteínas, ha permitido descubrir las alteraciones genéticas específicas asociadas a DCP, desarrollándose así nuevos métodos diagnósticos. Los brazos externos de la dineína son multiproteínas complejas que actúan como motores moleculares. En el estudio de su estructura se ha determinado que cada brazo externo se compone de 3 cadenas pesadas (α , R y γ), 2 cadenas intermedias y 8 cadenas

livianas. Se han identificado los genes que codifican las cadenas pesadas e intermedias del brazo externo, sin estudiar aún los genes que codifican las cadenas livianas. Los genes identificados hasta ahora son:

Cadenas pesadas: DNAH11, DNAH17, DNAH9, DNAH5, DNAH8.

Cadenas intermedias: DNAI1, DNAI2

DNAH5.- El gen DNAH5 se localiza en el cromosoma 5 y comprende 79 exones. Codifica una cadena pesada del BE de la dineína. La mutación de este gen produce alteraciones del BE, asociadas o no a situs inversus.

DNAI1.- Este gen se localiza en el cromosoma 9, comprende 20 exones. Corresponde a una cadena intermedia del brazo externo de la dineína. La mutación sólo ha mostrado defectos del BE.

DNAH11.- Se ubica en el cromosoma 7 y comprende de 82 exones. Codifica una cadena pesada del brazo externo de la dineína. La mutación de este gen se ha identificado en pacientes con clínica compatible, batido ciliar alterado, pero MET normal. (Carolina Grau 2009)

1.5 Fisiopatología

El defecto básico de la DCP es un transporte mucociliar ausente o disminuido, el cual lleva a retención de secreciones y por esta razón sinusitis crónica, otitis media crónica y en la vía aérea inferior a bronquitis bacteriana crónica, la cual puede llevar a ³neumonitis aguda y crónica. La bronquitis persistente puede llevar a bronquiectasias que a su vez hace que persistan la retención de secreciones en la vía aérea inferior facilitando la ocurrencia de neumonía y pudiendo permitir la formación de abscesos pulmonares y a distancia, llevando a fibrosis pulmonar y por este mecanismo a pérdida de superficie de recambio y lecho capilar que produce falla respiratoria o por lo menos hipoxemia, con hipertensión pulmonar y falla del ventrículo derecho. (Reyes 2006)

³ Según medline plus: Neumonitis.- Es la inflamación de los pulmones debido a la inhalación de una sustancia extraña

1.6 Historia clínica y manifestaciones

La DCP puede aparecer tempranamente en el periodo neonatal como síndrome de dificultad respiratoria. Los síntomas más comunes son tos, otitis y sinusitis. Afecta a los tractos superior e inferior.

○ Tracto Respiratorio superior

La nariz, senos paranasales y el oído están comprometidos generalmente. La rinorrea es frecuente con mínima o ninguna variación estacional: los niños pueden tener respiración oral y nasal. Los pólipos nasales son encontrados en un tercio de los pacientes. Ocasionalmente los niños mayores pueden presentar ⁴anosmia, la sinusitis y otitis media crónica con supuración son muy comunes. Como consecuencia estos pacientes pueden sufrir pérdida de audición. (Reyes 2006).

La aparición de manifestaciones de distrés neonatal, seguidas por otitis media y sinusitis crónica, son las más precoces. Puede aparecer hipoacusia conductiva, más frecuente cuando las mutaciones se producen en los dobletes centrales de los cilios (mutaciones más severas, pero menos comunes). La ⁵hipoacusia, de forma secundaria, puede provocar trastornos del lenguaje y del aprendizaje. En los casos más severos las bronquiectasias pueden aparecer en la edad pediátrica, como expresión de dilataciones bronquiales, primero transitorias y después permanentes. (Reyna Portuondo Leyva 2014)

○ Tracto respiratorio inferior

El síntoma predominante en la tos crónica, usualmente productiva. Las sibilancias no son comunes. Puede presentarse neumonía recurrente. En caso de compromiso pulmonar severo el examen físico puede revelar aumento del diámetro antero – posterior e hipocratismo digital. Cuando existen bronquiectasias, además de tos con expectoración puede encontrarse ⁶crepitos localizados en área comprometida. (Reyes 2006)

⁴ Según Manual MSD: La anosmia.- es la pérdida total del olfato.

⁵ Según medline plus: Hipoacusia.- es la incapacidad total o parcial para escuchar sonidos en uno o ambos oídos.

⁶ Según publicaciones medicina.uc: Crepito.- corresponden a un ruido crujiente similar al que se produce al despegar el velcro

- **Sistema cardiovascular**

Se encuentra situs inversus en aproximadamente el 50% de los pacientes con DCP también han sido reportadas otras cardiopatías. (Reyes 2006)

1.7 Manifestaciones clínicas por la edad

- En el periodo neonatal.- El diagnóstico de DCP se sugiere por la presencia de taquipnea inexplicable o neumonía en neonatos a término sin factores de riesgo. Otra presentación incluye el neonato con rinitis importante;⁷dextrocardia o imagen en espejo o con enfermedad cardíaca congénita compleja, desórdenes de lateralidad, también en recién nacidos con diagnóstico de atresia esofágica o defectos severos e la función esofágica, atresia biliar, hidrocefalia o historia familiar de DCP. (Reyes 2006)
- Lactante y niños mayores.- la DCP puede presentarse como asma típica o que no responde al tratamiento de tos crónica húmeda y protección de esputo en el niño que es capaz de expectorar, síntomas de rinosinusitis, bronquiectasias y otitis media secretora crónica. (Reyes 2006), En adolescentes y adultos se hace evidente la infertilidad y los embarazos ectópicos. (Reyna Portuondo Leyva 2014)
- En el adulto.- son semejantes a los encontrados en niños mayores pero la otitis media secretora es menos severa. (Reyes 2006) Otras manifestaciones son el situs inversus, el hígado poliquístico, las enfermedades renales, la retinopatía, la hidrocefalia, la atresia de vías biliares, los embarazos ectópicos y la infertilidad masculina por defecto en los flagelos. (Gonzales Sendra 2015)

1.8 Diagnostico

Se hace mediante una combinación de manifestaciones clínicas y estudios que incluyen medida de óxido nítrico nasal y exhalado, estudio de depuración mucociliar, estudios de motilidad ciliar mediante microscopia electrónica y ocasionalmente cultivo de células ciliadas. (Reyes 2006)

⁷ Según medline plus: Dextrocardia.- el corazón está apuntando hacia el lado derecho del tórax.

Ante la sospecha clínica, como pruebas de cribado se utilizan diferentes técnicas:

- ✓ **Prueba de la sacarina.-** Valora el aclaramiento mucociliar; su positividad indica el estudio de discinesia ciliar. Mide el tiempo de transporte mucociliar nasal.
- ✓ **Prueba del óxido nítrico (ON) nasal.-** Consiste en detectar la disminución de ON que se produce en la DCP.
- ✓ **Prueba de la microalbúmina marcada** con ⁸tecnecio 99 metaestable (Gonzales Sendra 2015)

La DCP es una enfermedad de diagnóstico difícil tanto por su clínica heterogénea como por la complejidad de los métodos diagnósticos. Lo anterior es de gran importancia ya que se ha podido determinar que el diagnóstico tardío empeora los resultados clínicos. Otro problema frecuente con las muestras es que se necesita un número mínimo de cilios en buenas condiciones, alrededor de 50, los cuales son difíciles de obtener dado el daño secundario a inflamación de la mucosa que casi todos los pacientes tienen. A estas técnicas se ha agregado últimamente el estudio genético, tanto como por medio de la identificación de mutaciones como por el estudio de expresión de proteínas mutadas mediante inmuno-fluorescencia de alta resolución. Con estos adelantos nuestra comprensión de la asociación entre los cambios ultraestructurales del cilio y el defecto genético de base en la DCP ha ido variando. (Carolina Grau 2009)

- ✓ Exámenes paraclínicos
 1. Rx tórax
 2. Estudios de senos paranasales
 3. Tomografía computarizada de alta resolución

1.9 Tratamiento

La DCP requiere un manejo integrado multidisciplinario con la intervención de diversos especialistas: pediatras, neumólogos otorrinolaringólogos, fisioterapeutas. Los dos aspectos básicos del tratamiento son el empleo regular y diario de la fisioterapia

⁸ Según salud ccm; Tecnecio.- Sustancia en estudio para encontrar cáncer en el cuerpo. También se usa para encontrar los ganglios linfáticos centinela en algunos tipos de cáncer de mama

respiratoria y el tratamiento agresivo de las infecciones respiratorias intercurrentes. Los antibióticos generalmente se utilizan durante las exacerbaciones agudas. (Reyes 2006)

Hay una gran controversia sobre el empleo de broncodilatadores, se recomienda el ejercicio como un potente estímulo y la limpieza bronquial más que el empleo de ⁹agonista beta2. La audición debe monitorearse cuidadosamente. Los niños deben ser controlados cada 2- 3 meses y los adultos cada 6 – 12 meses, el monitoreo regular debe incluir oximetría de pulso y pruebas de función pulmonar. Los niños deben recibir el esquema completo de inmunización, además de vacunas contra la influenza y neumococo, se debe evitar la exposición al cigarrillo y otros contaminantes, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son importantes para retrasar la evolución de la enfermedad y evitar lesiones pulmonares irreversibles. (Reyes 2006)

En algunos casos, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico:

- ✓ Segmentectomía o lobectomía: limitada a pacientes seleccionados con bronquiectasias graves localizadas, en los que falla el tratamiento médico.
- ✓ Trasplante pulmonar: es una opción para la enfermedad pulmonar en estadios graves con afectación bilateral, empeoramiento funcional intenso, dependencia de oxigenoterapia fallo del tratamiento médico o quirúrgico. (Gonzales Sendra 2015)

Por otro lado, aunque esta afección no tiene terapéutica específica, el diagnóstico temprano permite iniciar la fisioterapia respiratoria, que ayude al drenaje de las secreciones y a una terapia más intensiva contra las infecciones respiratorias altas, lo que puede mejorar el pronóstico. Los niños con formas más severas y tempranas, alrededor de la tercera parte, evolucionarán al daño pulmonar progresivo y la insuficiencia respiratoria. (Reyna Portuondo Leyva 2014)

⁹ Según (Lucas Ramos 2007) Agonistas beta2 broncodilatadores

Conclusión

El Síndrome de Kartagener es un trastorno autosómico recesivo e infrecuente que se va a asociar a la bronquiectasia, otitis media y a veces hasta la esterilidad en los hombres. Estas alteraciones de los cilios producen un deterioro de la limpieza de las vías respiratorias lo que nos puede llevar a infecciones persistentes y acumulación de secreciones como moco.

Presentan distintos síntomas de acuerdo a la edad neonatos, niños mayores y adultos los más complicados son los recién nacido aunque algunos pueden nacer con este trastorno y pueden expresarlo años más tarde

No existe un tratamiento específico contra este síndrome sin embargo el tratamiento empleado busca mejorar la vida del paciente librándolo de infecciones y con el drenaje de secreciones permanente. El diagnóstico precoz toma la fuerza como el principal aliado del médico para evitar y controlar futuras evoluciones del síndrome en el paciente.

Bibliografía

- Carolina Grau, Sergio González , Ximena Fonseca. *Scielo* . 2009.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071848162011000100011 (último acceso: 02 de 06 de 2017).
- Gonzales Sendra, Sanchez Garcia, Parra Gordo, Lagana, Luchsinger, Largo Flores. «Síndrome de Kartagener .» *Medicina General y de Familia* , 2015 : 136 - 139 .
- En *Tratado de Fisiología médica* , de Guyton y Hall, 473 . E.L.S.E.V.I.E.R, 2011.
- Juan, M.J. Barranco.A. Císcar. .R. Peris .M. Ramón. .G. *Science Direct* . 29 de 06 de 2015.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289615311455> (último acceso: 17 de 06 de 02).
- En *Herencia: Cómo los genes cambian nuestra vida, y la vida cambia nuestros genes*, de Sharom Moalem. Oceano, 2016.
- En *Histología*, de Ross Pawlina, 120. Panamericana, 2013.
- En *Neumología Pediátrica* , de Marco Antonio Reyes, 423. Panamericana, 2006.
- Reyna Portuondo Leyva, Dra. Carmen Adela Brito Portuondo,Dra.C. Gladys Abreu Suárez. *Scielo*. 2014.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400012 (último acceso: 02 de 06 de 2017).
- En *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, de Gil Carcedo, J. Marco, E. Medinca, P. Ortega, J . Trinidad Suarez, 504. Panamericana, 2007.
- En *Otorrinolaringología*, de Valles Varela, 50. Zaragoza: Univesidad de Zaragoza, 2016.