

Discinesia ciliar primaria en niños. Rol de la microscopia electrónica en países de medianos recursos económicos

Primary ciliary dyskinesia in children. Role of electron microscopy in countries with medium economic resources

Héctor Nuñez-Paucar^{a,b}, Carlos Valera-Moreno^a, Mariela Katherine Zamudio-Aquise^a, Alex Untiveros-Tello^a, Juan Carlos Torres-Salas^a, Roxana Lipa-Chancolla^c, Julia Fuentes-Torres^a, Noé Atamari-Anahui^{a,b}

^aInstituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú.

^bUniversidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud. Lima, Perú.

^cInstituto Nacional de Salud del Niño-San Borja. Lima, Perú.

Recibido: 14 de mayo de 2021; Aceptado: 01 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad genética autosómica recesiva poco frecuente, que produce defectos funcionales y estructurales en los cilios, con infecciones sinopulmonares recurrentes. Para el diagnóstico es necesario una combinación de pruebas de laboratorio, algunas de las cuales no están disponibles en países de bajos y medianos recursos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Reportamos los primeros 5 casos de discinesia ciliar primaria en pediatría, en un país de medianos recursos económicos, describiendo las características clínicas, radiológicas y de ultraestructura ciliar. En países de medianos recursos económicos la microscopia electrónica asociada a las características clínicas y radiológicas juegan un rol importante en el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Resumen

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad genética poco frecuente que produce defectos funcionales y estructurales en los cilios. En Perú, no se han reportado casos de esta enfermedad en la población pediátrica. **Objetivo:** Describir las características clínicas, radiológicas y de ultraestructura ciliar en niños con DCP, en un país de medianos recursos económicos. **Caso Clínico:** Reportamos 5 pacientes con DCP en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña (Perú). El rango de edad al diagnóstico fue de 1 a 5 años (mediana 3 años). Tres pacientes fueron varones. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron tos húmeda crónica, roncus y crepitaciones gruesas, síndrome obstructivo bronquial recurrente y neumonías a repetición. Todos los pacientes tenían atelectasia, tres tenían bronquiectasias y dos presentaban dextrocardia con situs inversus. En dos pacientes se había practicado lobectomía. Se descartaron otras causas de neumonías a repetición con estudio de inmu-

Palabras clave:

Discinesia Ciliar
Primaria;
Niños;
Ciliopatías;
Bronquiectasia;
Atelectasia

nodeficiencias, test de cloro y aspiración pulmonar. En la microscopía electrónica se encontró a la ausencia del brazo interno de la dineína como el patrón más frecuente. Todos fueron tratados con antibioticoterapia, nebulizaciones con solución salina hipertónica y fisioterapia respiratoria con buena adherencia. **Conclusión:** En países de medianos recursos económicos la microscopía electrónica asociada a las características clínicas y radiológicas juegan un rol importante en el diagnóstico temprano de esta enfermedad. Este es el primer reporte peruano que aporta a la casuística y epidemiología de esta patología poco frecuente.

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease that produces functional and structural defects in the cilia. In Peru, no cases of this disease have been reported in the pediatric population. **Objective:** To describe the clinical, radiological and ciliary ultrastructure characteristics in children with PCD, in a country with medium economic resources. **Clinical Case:** We report 5 patients with PCD treated at the Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña (Peru). Age range 1 to 5 years (median 3 years). Three patients were male. The most frequent clinical manifestations were chronic wet cough, rhonchi, coarse crackles, recurrent bronchial obstructive syndrome, and recurrent pneumonia. All patients had atelectasis, three had bronchiectasis, and two had dextrocardia with situs inversus. Two patients had undergone lobectomy. Other causes of recurrent pneumonias were ruled out with immunodeficiency study, chlorine test and pulmonary aspiration. The electron microscopy showed absence of the inner arm of dynein as the most frequent pattern. All patients received treatment with antibiotics, nebulization with hypertonic saline, and respiratory physiotherapy with good adherence. **Conclusion:** In medium income countries, electron microscopy associated with clinical and radiological characteristics plays an important role in the early diagnosis of this disease. This is the first Peruvian report that contributes to the casuistry and epidemiology of this rare pathology.

Keywords:

Primary Ciliary Dyskinesia; Ciliopathies; Children; Bronchiectasis; Atelectasis.

Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad genética autosómica recesiva que ocasiona defectos funcionales y/o estructurales de los cilios¹⁻³. Se estima una prevalencia de 1/10.000-20.000 nacidos vivos, siendo elevada en ciertos grupos étnicos con altas tasas de consanguinidad; sin embargo, las cifras estarían subestimadas debido a que muchos pacientes permanecen sin diagnóstico^{1,2,4}.

La alteración de la función ciliar da como resultado inflamación e infección crónica de las vías respiratorias superiores e inferiores como rinitis persistente, sinusitis, otitis media, enfermedad supurativa pulmonar, entre otras⁵⁻⁷. Los síntomas con frecuencia empiezan en el periodo neonatal caracterizados por dificultad respiratoria neonatal, secreción nasal crónica y tos húmeda. Estos síntomas progresan en la infancia a infecciones sinopulmonares recurrentes y eventualmente a bronquiectasias afectando predominantemente los lóbulos medio, lingular e inferiores⁸. Asimismo, puede presentarse infertilidad en varones y subfertilidad en mujeres debido a la alteración de la función ciliar de los flagelos de los espermatozoides y las trompas de Falopio⁹.

No existe un *gold standard* para el diagnóstico de DCP; sin embargo, es necesario una combinación

de pruebas como la medición del óxido nítrico nasal (nON) asociado a pruebas altamente sugerentes como el análisis de función de los cilios mediante videomicroscopía de alta velocidad (HSVA), y si está disponible algunas pruebas confirmatorias como el defecto de la ultraestructura ciliar visualizada mediante microscopía electrónica de transmisión (MET), estudios genéticos^{10,11}, y recientemente sugerido para países de limitados recursos económicos, el análisis de inmunofluorescencia (IF) de la expresión de proteínas¹². Sin embargo, alrededor del 30% de pacientes no son diagnosticados mediante estudios genéticos y MET, siendo muy necesarias las demás pruebas^{4,5}.

Desde el 2006, se han formado grupos focales internacionales que agrupan a médicos y expertos con interés para avanzar en investigaciones sobre esta enfermedad estableciéndose cohortes internacionales de DCP¹. Al ser considerada como enfermedad rara o huérfana debido a la limitada cantidad de casos (prevalencia inferior a 5 casos/10.000 habitantes) y al no tener un programa de seguimiento o estudio en el sistema de salud peruano¹³, puede ocasionar dificultades para el diagnóstico oportuno. El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas, radiológicas y de ultraestructura ciliar en niños con DCP, en un país de medianos recursos económicos.

Caso Clínico

Reportamos cinco pacientes con diagnóstico de discinesia ciliar primaria atendidos en el servicio de neumología del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña (Lima-Perú) durante el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña (Lima, Perú) (N°107-2021-CIEI-INSN); además, se obtuvo el consentimiento informado de los familiares.

Los cinco casos fueron diagnosticados estando hospitalizados, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue 3 años (rango 1 a 5 años) y 3 fueron del sexo masculino. Todos los pacientes procedían de distintas regiones de Perú y de familias distintas sin ningún grado de parentesco. Los casos 1 y 5 fueron diagnosticados equivocadamente como asma con pobre respuesta terapéutica; mientras que los casos 2, 3 y 4 como tos crónica. Ninguno de los pacientes tenía historia parental de asma. Los casos 4 y 5 tenían un familiar (padre) con rinitis alérgica en tratamiento. Solo el caso 1 tenía un hermano fallecido a los 2 meses de edad por una cardiopatía congénita en su hospital de origen. Ninguno de los pacientes tenía dismorfias, ni cirugías recientes al momento del diagnóstico.

Dentro de las manifestaciones clínicas, todos los pacientes tenían antecedentes de infecciones crónicas del tracto respiratorio (tos húmeda crónica, síndrome obstructivo bronquial recurrente, neumonías recurrentes) con una mediana de edad de inicio de 4 meses (rango 1 a 10 meses) y roncus/crepitaciones gruesas persistentes en ambos hemitórax al examen clínico. Cuatro tenían como antecedente distrés respiratorio neonatal y sinusitis (caracterizado por secreción nasal persistente asociado a alteraciones en la radiografía de senos paranasales). Sólo dos pacientes (caso 1 y 3) presentaron otitis media recurrente; sin embargo, no hubo pérdida auditiva en el seguimiento (tabla 1).

En el cultivo de secreción bronquial en el caso 1 y el cultivo de secreción nasofaríngea en el caso 5, se obtuvo resultado positivo a *Pseudomonas aeruginosa*, que fueron erradicados con tratamiento antibiótico. Ningún paciente tuvo resultado de hemocultivo positivo a algún microorganismo.

Dentro de las manifestaciones radiológicas, cuatro mostraron alteración en los senos paranasales tipo engrosamiento mucoperiosteico u opacidad de los senos. Todos los pacientes presentaron atelectasia crónica y acentuación pulmonar hiliobasal (figura 1). Dos pacientes tenían dextrocardia con situs inversus y tres pacientes bronquiectasias (figura 2).

Previo al diagnóstico de DCP como parte del estudio de tos húmeda crónica se realizó fibrobroncoscopia en los casos 1 y 3, donde se observó imagen en

espejo del árbol bronquial derecho e izquierdo (situs inversus) y broncorrea purulenta bilateral.

Debido a la presencia de tos con expectoración amarillenta verdosa a predominio nocturno con evolución mayor a tres meses, dificultad respiratoria, pobre respuesta a la terapia antibiótica y limpieza de las vías respiratorias, asociado a las bronquiectasias crónicas infectadas, se decidió en el caso 1 realizar una lobectomía del lóbulo inferior derecho y en el caso 5 lobectomía del lóbulo inferior izquierdo, en ambos a los 2 años de seguimiento.

El diagnóstico en todos los pacientes se realizó después de la exclusión de fibrosis quística, pues todos los pacientes tenían test de cloro en sudor negativos (promedio 20 mmol/L, método iontoforesis con pilocarpina). Además, se realizaron estudios de recuento celular (citometría de flujo) e inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgE, IgA), resultando normal para su edad en todos los pacientes, al igual que la ecocardiografía que resultó normal a excepción del caso 1 y 3 que se corroboró la dextrocardia con situs inversus. Solo en el caso 1 y 5, se realizaron estudios serológicos IgE específica e inmunodifusión para *Aspergillus*, resultado indetectable en ambos casos.

En todos los pacientes se realizó endoscopia digestiva alta y estudio de anatomía patológica, resultando en el caso 2 y 4 esofagitis por reflujo por lo que recibieron omeprazol y en el caso 5 esofagitis y gastritis antral crónica superficial. Solo en los casos 2 y 5 se pudo realizar el estudio de pH-metría impedanciometría y evaluación fibroendoscópica de la deglución (FEES) ante la posibilidad de aspiración pulmonar crónica, resultado sin alteraciones en el caso 5; mientras que, en el caso 2 se encontró una hendidura laríngea interaritenoides. El índice de macrófagos cargados de lípidos en el lavado broncoalveolar fue positivo en el caso 2 (238), por lo que se realizó estudio de salivograma isotópico resultando normal. Solo se pudo realizar estudio de gammagrafía de perfusión pulmonar en el caso 1 obteniendo una función pulmonar relativa con perfusión derecha 43% e izquierda 57%.

Todos los pacientes fueron sometidos a cepillado nasal obteniéndose la muestra que fue fijada en glutaraldehído. Posteriormente fue llevada al Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (Lima-Perú), donde se realizó la evaluación por medio de la microscopia electrónica, evidenciándose en todos los casos imágenes compatibles con discinesia ciliar primaria (figura 3).

El estudio de ultraestructura ciliar por MET (Microscopio Electrónico de Transmisión marca Tecnai, modelo G2 Spirit BioTwin) se realizó en todos los pacientes. Se evaluaron un mínimo de 100 cilios de acuerdo con recomendaciones internacionales en secciones transversales, considerándose dentro del rango

Tabla 1. Características clínicas, morfológicas y radiológicas de pacientes con Discinesia Ciliar Primaria

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad (años) al diagnóstico	5a 8 m	3a 9 m	3a 5 m	1a 8 m	4a 8 m
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Número de gestación	7, hermano fallecido a los 2 meses por cardiopatía congénita	1 (hijo único)	1 (hijo único)	2	2
Procedencia	Piura	Lima	Ica	Lima	San Martín
Estado nutricional al diagnóstico (Z score)	IMC 12,2 (-3,36)	P/T -2,62 P/E -0,61 T/E 1,83	P/T -2,38 P/E 0,05 T/E 2,78	P/T 2,31 P/E 0,5 T/E -2,64	P/T -0,75 T/E -0,21 T/E 0,37
Inicio de síntomas respiratorios (meses)	4	6	1	10	3
Manifestaciones clínicas					
Tos húmeda crónica	+	+	+	+	+
Roncus y estertores	+	+	+	+	+
Distrés respiratorio neonatal	+	-	+	+	+
Otitis media recurrente	+	-	+	-	-
Sinusitis	+	-	+	+	+
Síndrome obstructivo bronquial recurrente	+	+	+	+	+
Neumonía recurrente	+	+	+	+	+
Características de la ultraestructura ciliar	Ausencia del brazo interno de dineína	Ausencia del brazo interno de dineína	Ausencia del brazo interno y externo de dineína	Ausencia del brazo interno. Presenta cilio con disposición "8+1"	Ausencia parcial de brazo interno de dineína
Características radiológicas					
Senos paranasales	Engrosamiento mucoperióstico	Sin alteraciones	Opacidad periférica de senos maxilares y celdas etmoidales	Opacidad de senos maxilares y celdas etmoidales	Opacidad periférica de senos maxilares bilaterales y de celdas etmoidales
Atelectasia crónica*	+	+	+	+	+
Acentuación pulmonar hiliobasal*	+	+	+	+	+
Dextrocardia con situs inversus*	+	-	+	-	-
Bronquiectasias**	+	-	+	-	+

*Radiografía de tórax. **Tomografía de tórax.

de normalidad, hasta 10% de cilios defectuosos¹⁴. Además se tomaron en cuenta los criterios cuantitativos de Carlén et al. donde se establece como DCP una media de < 1,6 brazos externos de dineína/cilio (normal: 7,5-9,0), y una media de < 0,6 brazos internos de dineína/cilio (normal: 3,0-5,0)¹⁵.

Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente luego de que se instaló los regímenes terapéuticos como azitromicina 10 mg/kg/día 3 veces por semana por su rol inmunomodulador, nebulizaciones (con B2 agonistas y suero hipertónico al 3%), mucolíticos

por vía oral (N-acetilcisteína) y fisioterapia respiratoria 1 a 2 veces por semana obteniéndose buena adherencia al tratamiento y sin reporte de reacciones adversas (tabla 2). Asimismo; todos alcanzaron un adecuado estado nutricional, a excepción del caso 1 que a pesar del tratamiento establecido continuo con desnutrición aguda (tabla 1). Además, todos cumplieron estrictamente con el esquema de vacunación peruano. Durante el seguimiento, todos los pacientes se encontraron estables con tratamiento de fisioterapia respiratoria y cuidados generales.

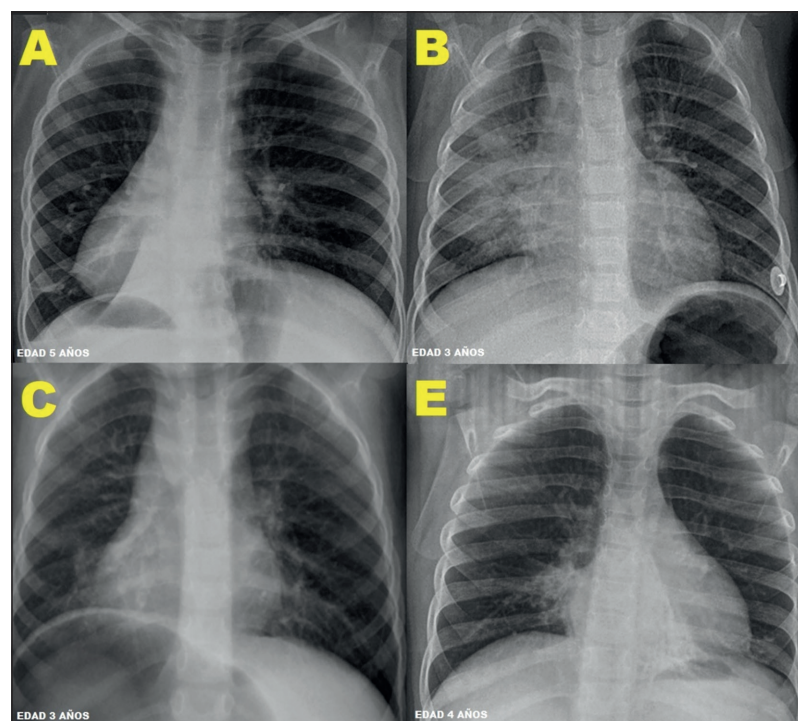


Figura 1. **A** (caso 1, edad 5 años): Radiografía de tórax muestra situs inversus, acentuación del hilio pulmonar derecho, con engrosamiento de paredes bronquiales parahiliar derecho y atelectasia basal derecha. **B** (caso 2, edad 3 años): Radiografía de tórax muestra opacidades consolidativas en región hiliar y parahiliar derecha, con leve elevación de diafragma derecho. **C** (caso 3, edad 3 años): Radiografía de tórax muestra situs inversus, tenue consolidación paracardíaca derecha, opacidades lineales paracardíaca izquierda. **E** (caso 5, edad 4 años): Radiografía de tórax muestra consolidado paracardíaco derecho, atelectasia retrocardíaca basal izquierda.

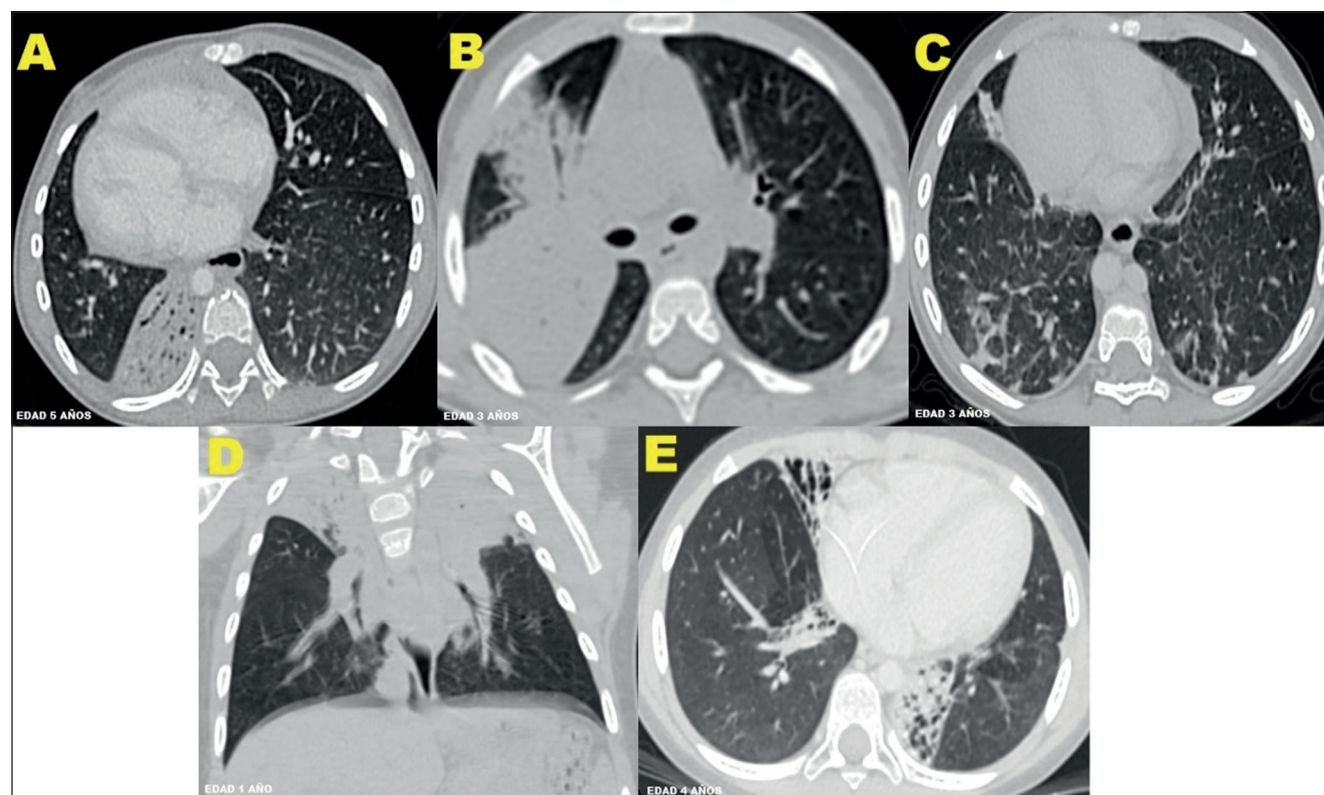


Figura 2. **A** (caso 1, edad 5 años): La tomografía de tórax muestra dextrocardia, atelectasia segmentaria del lóbulo inferior derecho asociado a bronquiectasias cilíndricas en su interior y patrón en vidrio deslustrado a predominio de segmentos basales bilaterales. **B** (caso 2, edad 3 años): La tomografía de tórax muestra área de consolidación en lóbulo superior anterior y atelectasia en segmento apical del lóbulo inferior derecho. **C** (caso 3, edad 3 años): La tomografía de tórax muestra atelectasia subsegmentaria de lóbulo superior derecho y bandas fibrosas parenquimales en segmentos posteriores a predominio derecho. **D** (caso 4, edad 1 año): Tomografía de tórax muestra atelectasia del lóbulo superior derecho y atelectasia segmentaria del lóbulo superior izquierdo. **E** (caso 5, edad 4 años): Tomografía de tórax muestra bronquiectasias asociadas a atelectasia del lóbulo medio, del lóbulo inferior medial derecho y del lóbulo inferior posterior izquierdo y parénquima pulmonar bilateral con patrón en mosaico.

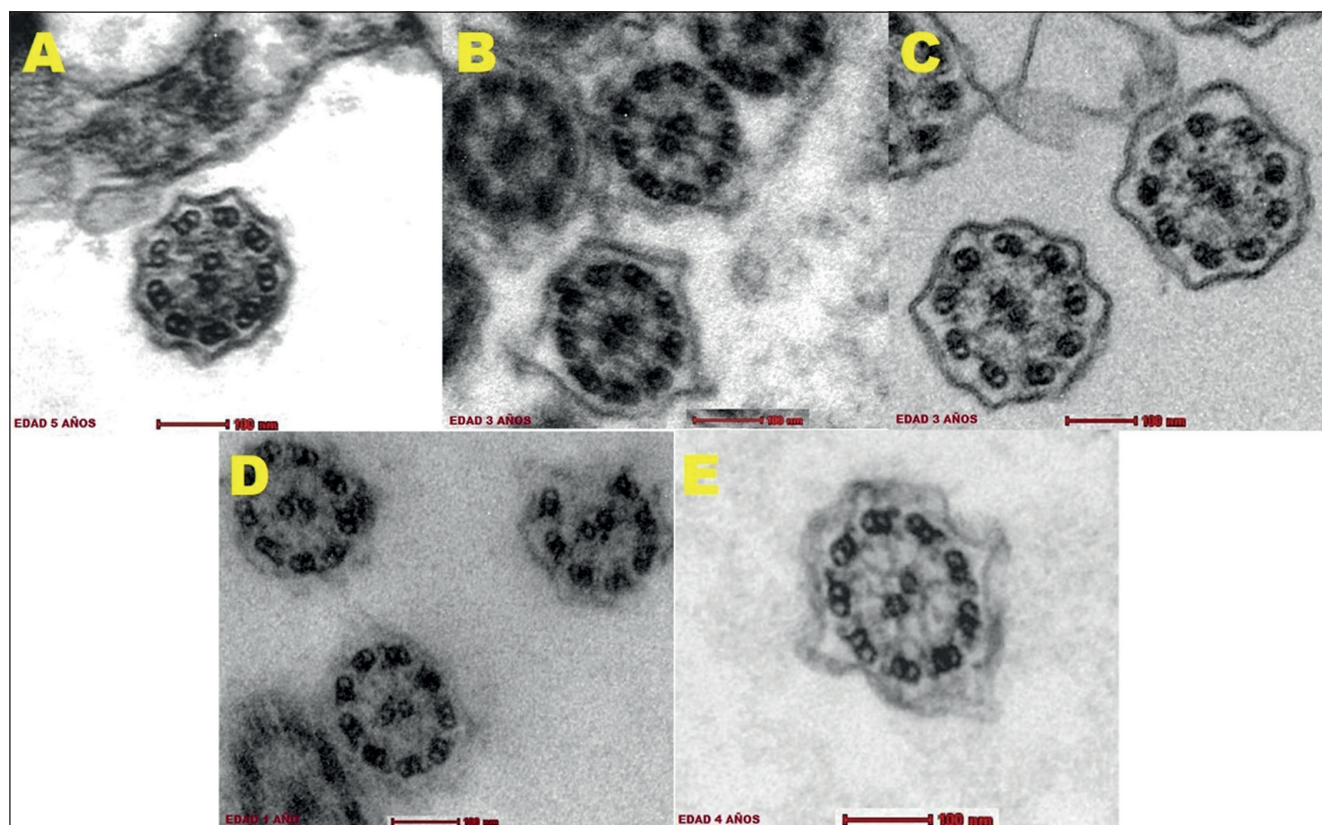


Figura 3. **A** (Caso 1, edad 5 años): Corte transversal de cilio respiratorio con ausencia del brazo interno de dineína (aumento x 85.000). **B** (Caso 2, edad 3 años): Corte transversal de cilio respiratorio con ausencia del brazo interno de dineína (aumento x 85.000). **C** (Caso 3, edad 3 años): Corte transversal de cilio con ausencia del brazo interno y externo de dineína (aumento x 85.000). **D** (Caso 4, edad 1 año): Corte transversal de cilio con ausencia del brazo interno, se observa un cilio con una disposición “8+1” (aumento x 60.000). **E** (Caso 5, edad 4 años): Corte transversal de cilio con ultraestructura con ausencia parcial de brazo interno de dineína (aumento x 85.000).

Tabla 2. Características del tratamiento en pacientes con Discinesia Ciliar Primaria

Tratamiento	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Antibióticos	Azitromicina 10 mg/kg/día 3 veces por semana.	Azitromicina 10 mg/kg/día 3 veces por semana.	Azitromicina 10 mg/kg/día 3 veces por semana.	Azitromicina 10 mg/kg/día 3 veces por semana.	Azitromicina 10 mg/kg/día 3 veces por semana.
Mucolíticos	N-acetilcisteína 100 mg c/8 hrs	N-acetilcisteína 100 mg c/8 hrs	N-acetilcisteína 100 mg c/8 hrs	N-acetilcisteína 100 mg c/8 hrs	N-acetilcisteína 200 mg c/8 hrs
Nebulizaciones	B2 agonista (salbutamol 0,5%) más solución hipertónica 3% a necesidad	B2 agonista (salbutamol 0,5%) más solución hipertónica 3% a necesidad	B2 agonista (salbutamol 0,5%) más solución hipertónica 3% a necesidad	B2 agonista (salbutamol 0,5%) más solución hipertónica 3% a necesidad	B2 agonista (salbutamol 0,5%) más solución hipertónica 3% a necesidad

Nota: Adicionalmente se administraba amoxicilina/ácido clavulánico en episodios respiratorios agudos.

Discusión

En nuestra serie de casos evaluados, la mediana de edad de diagnóstico fue de 3 años. Este resultado fue inferior a la mediana de edad de 5,3 años de lo reportado por centros de tratamiento de DCP en Europa, siendo 3,5 años en pacientes con situs inversus y 4,1

años, en niños diagnosticados en centros con mayor capacidad resolutive¹⁶.

Todos los pacientes tenían antecedentes de infecciones respiratorias a repetición similar a lo encontrado en revisiones de pacientes con DCP. Se observó otitis media recurrente en dos pacientes de 3 y 5 años, de estos ninguno llegó a la pérdida auditiva hasta el se-

guimiento, resultado similar a lo reportado en un estudio en Inglaterra donde encontró al grupo etario de 3 a 4 años como los más afectados¹⁷. Además, de los cinco pacientes, dos tuvieron situs inversus. Este hallazgo es proporcional a lo estimado en estos pacientes, pues se ha reportado esta presentación alrededor del 50% en pacientes con DCP¹⁸.

Se encontró como microorganismos patógenos en un paciente a *Pseudomona aeruginosa* similar a lo encontrado en otros estudios, donde reportaron como agentes aislados en diferentes medios de cultivo a *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomona aeruginosa* y *Pseudomona aeruginosa* tipo mucoides^{4,19}.

Todos los pacientes tuvieron atelectasias y bronquiectasias, que en dos casos requirieron lobectomía debido a bronquiectasias quísticas crónicas basales, siendo focos probables de infección recurrente. La resección quirúrgica como la lobectomía o segmentectomía para disminuir el riesgo de progresión de la infección hacia tejido pulmonar sano es controversial^{20,21}; sin embargo, se consideró esta medida terapéutica debido a la condición socioeconómica baja de los pacientes, pues vivían en zonas rurales con difícil acceso al sistema de salud, además de tener bronquiectasias localizadas que no respondían a terapia antibiótica y limpieza de la vía respiratoria²². Asimismo, se encontró en todos los pacientes algunas alteraciones en la ultraestructura de los cilios características de esta enfermedad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que alrededor del 3 a 30% de los pacientes con DCP muestran una ultraestructura incierta o normal, por lo que una ultraestructura normal no descarta DCP y en estos casos ante la sospecha clínica son necesarios otros estudios complementarios como la prueba de óxido nítrico nasal, estudios de motilidad ciliar o estudio genético^{9,23}.

No hay un consenso general sobre el diagnóstico de DCP; sin embargo, un consenso europeo clasifica en tres categorías diagnósticas: positivo, altamente probable y altamente improbable¹⁰. En nuestros pacientes, no pudimos realizar la prueba de óxido nítrico nasal y videomicroscopía por no tenerlo disponible en el país; sin embargo, si se obtuvo la microscopia electrónica que encontró defecto en los cilios por lo que, asociado al historial clínico del paciente, nos brindaría un diagnóstico positivo.

Por otro lado, el consenso norteamericano sobre DCP, propone criterios diagnósticos según tres grupos de edad: a) cero a un mes de edad, situs inversus totalis y distrés respiratorio inexplicable al nacer, más al menos uno de los siguientes: ultraestructura ciliar alterada, mutaciones bialélicas en un gen asociado a DCP o anomalías de la función ciliar, b) 1 mes a 5 años, dos o más criterios clínicos principales (distrés respiratorio neonatal inexplicable, defectos de lateralidad orgánica,

tos húmeda crónica o bronquiectasias, congestión nasal crónica o pansinusitis), más al menos uno de los siguientes: ultraestructura ciliar alterada, mutaciones bialélicas en un gen asociado a DCP o anomalías de la función ciliar, y c) 5 a 18 años y adultos, dos o más criterios clínicos principales más al menos uno de los siguientes: óxido nítrico nasal bajo, ultraestructura ciliar alterada, mutaciones bialélicas en un gen asociado a DCP o anomalías de la función ciliar¹¹. En nuestros pacientes, en el grupo de edad de 1 mes a 5 años, se cumplieron con dos criterios clínicos (tos húmeda, distrés respiratorio neonatal) asociado a la alteración ciliar en la microscopia electrónica, lo cual cumple con el diagnóstico de DCP.

En todos los casos se realizó el estudio de inmunodeficiencias y test de cloro en sudor resultando sin alteraciones, además de estudios para descartar otras causas de neumonías recurrentes, como la aspiración pulmonar. El caso 2, se decidió incluir en esta serie clínica por el resultado alterado en la microscopia electrónica. Existe la duda si el compromiso pulmonar pudo ser por DCP o un síndrome de aspiración pulmonar crónico por la elevada cantidad de macrófagos cargados de lípidos encontrado; sin embargo, los estudios FEES, pH impedanciometría, salivograma resultaron sin alteraciones. A pesar de ello, se brindó tratamiento para DCP, el cual favoreció clínicamente al paciente encontrándose actualmente estable.

En Perú, solo se tiene disponible la microscopia electrónica que identifica la ausencia parcial o completa de brazos externo e internos de dineína, defectos mixtos y defectos de desorganización microtubular. Sin embargo, los defectos de los enlaces de nexina, defectos de la biogénesis ciliar y defectos causados por mutación de *DNAH11* no son identificados por la microscopia electrónica. Para mejorar el rendimiento de la MET en el estudio de DCP se requiere obtener escobillas nasales o bronquiales para la toma de muestras y buena calidad de las muestras, para garantizar la evaluación de un número adecuado de secciones transversales ciliares²⁴.

En todos los pacientes prescribimos terapias basadas en consensos y opinión de expertos de centros europeos y norteamericanos, dado la variabilidad en las manifestaciones clínicas y la escasez de datos de ensayos clínicos, lo cual dificulta un plan de manejo estandarizado. El aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias mediante nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% se considera en el manejo de DCP, siendo significativamente más económico que otros agentes mucolíticos; sin embargo, se requieren ensayos controlados para estimar el beneficio y seguridad de la terapia prolongada.

No está claro si los broncodilatadores y corticosteroides inhalados serían útiles durante los perio-

dos de exacerbación pulmonar de DCP, o si deben considerarse en pacientes que tienen DCP y asma. En nuestra serie, los corticoesteroides inhalados que se utilizaron ante la sospecha de asma fueron retirados de manera segura una vez diagnosticado DCP. La N-acetilcisteína con propiedades mucolíticas y antioxidantes actualmente no se recomienda universalmente en DCP; sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados actuales podrían proporcionar nueva evidencia para su uso²⁵. Asimismo, el uso de macrólidos (azitromicina) en bronquiectasias no fibrosis quística ha mostrado múltiples beneficios, menor número de exacerbaciones pulmonares, volumen de esputo mejorado, atenuación de la disminución de VEF1 y mejor calidad de vida por lo que se espera evidencia de ensayos clínicos de la utilidad a largo plazo de la azitromicina en DCP^{10,11}.

En el seguimiento, las inmunizaciones en pacientes con DCP son muy importantes, de tal manera que los centros vacunan contra *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae* e influenza de manera habitual²⁶⁻²⁸. En nuestro estudio todos los pacientes cumplieron estrictamente el esquema de vacunación nacional que incluyen las vacunas para estos microorganismos. Asimismo, los consensos recomiendan que los pacientes sean evaluados varias veces al año en centros de DCP por un equipo multidisciplinario especializado²⁹. En nuestra institución los pacientes fueron evaluados cada dos a tres meses considerando el contexto económico-social de cada paciente, pues provenían de diferentes partes de Perú.

En países de limitados recursos económicos es posible que la enfermedad esté infra diagnosticada; sin embargo, las características clínicas o escalas predictivas pueden ayudar a sospechar en esta entidad asociado a algunos exámenes. Para aumentar las posibilidades de diagnóstico de DCP, los centros con recursos limitados podrían solicitar colaboración internacional y envío de muestras para estudio genético¹². Si se tiene disponible la microscopia electrónica, se podría complementar los estudios y hacer un diagnóstico de esta

enfermedad como en los casos presentados. Algunos países como Chile ya disponen de pruebas de óxido nítrico nasal y la videomicroscopía de alta velocidad³⁰, lo cual permitiría realizar estudios colaborativos que ayuden a diagnosticar precozmente a estos pacientes.

Conclusión

En esta serie de niños, la microscopia electrónica junto con las características clínicas (tos crónica, sinusitis a repetición y neumonías recurrentes) y radiológicas (atelectasias y bronquiectasias) juegan un rol importante en el diagnóstico de DCP, debido a que las otras pruebas (nON, HSVA, IF) no están disponibles en países de bajos y medianos recursos como el nuestro.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601181.
- Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170023.
- Lucas JS, Alanin MC, Collins S, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(10):779-90.
- Damseh N, Quercia N, Rumman N, et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017;10:67-74.
- Shoemark A, Burgoyne T, Kwan R, et al. Primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure: three-dimensional tomography detects absence of DNAH11. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701809.
- Strippoli M-PF, Frischer T, Barbato A, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1482-91.
- Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr*. 2017;5:135.
- Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med*. 2018;6(9):715-26.
- Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2014;99(9):850-6.
- Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601090.
- Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, 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(2):115-32.
- Rumman N, Jackson C, Collins S, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: potential options for resource-limited countries. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160058.
- Lizaraso Caparó F, Fujita R. Enfermedades Raras o Huérfanas, en Perú más huérfanas que raras. *Horiz Méd*. 2018;18(2):4-5.
- Olm MAK, Caldini EG, Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):251-63.
- Carlén B, Stenram U. Primary ciliary dyskinesia: a review. *Ultrastruct Pathol*. 2005;29(3-4):217-20.
- Kuehni CE, Frischer T, Strippoli M-PF, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1248-58.
- Majithia A, Fong J, Hariri M, et al. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia-a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(8):1061-4.
- Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol*. 2006;50(6):571-3.
- Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, 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(1):104.
- Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):45.
- Dettmer S, Ringshausen F, Vogel-Claussen J, et al. Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0191457.
- Sendon CS, Cowles RA, Worhunsky DJ, et al. Pediatric unilobar resection in primary ciliary dyskinesia. *Minerva Pediatr*. 2020.
- Armengot Carceller M, Carda Batalla C, Escribano A, et al. Study of mucociliary transport and nasal ciliary ultrastructure in patients with Kartagener's syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(1):11-5.
- Werner C, Kouis P. Should transmission electron microscopy and ultrastructural cilia evaluation remain part of the diagnostic work-up for primary ciliary dyskinesia? *Ultrastruct Pathol*. 2017;41(6):386-9.
- Paff T, Omran H, Nielsen KG, et al. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9834.
- Dehlink E, Richardson C, Marsh G, et al. Are inhaled corticosteroids prescribed rationally in primary ciliary dyskinesia? *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702221.
- Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68(3):256-62.
- Levine H, Cohen-Cymbberknoh M, Klein N, et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: Common, but not associated with characteristics of asthma. *J Cyst Fibros*. 2016;15(5):652-9.
- Lucas JS, Davis SD, Omran H, et al. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):202-16.
- Herrera Gana AM. Diagnóstico de la Discinesia Ciliar Primaria. *Neumol Pediatr*. 2019;14(2):76-80.