

Hospital Neumológico Benéfico Jurídico

Síndrome de kartagener: bases genéticas y hallazgos clínicos. Reporte de un caso

Kartagener syndrome: genetic bases and clinical findings. A case report

Sergio Fernández García¹, Hilda Roblejo Balbuena², Hilda de la C. Balbuena Díaz³

¹Especialista Primer Grado en Medicina General Integral y Neumología. Instructor. Master en Enfermedades Infecciosas. Camarera núm.104, entre Venus y Bertemati. Guanabacoa. La Habana. Teléfono: 8639949. sergiofdez@infomed.sld.cu

²Especialista Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Instructor. Master en Atención Integral al Niño. Centro Nacional de Genética Médica. San Nicolás núm. 220, apto 6, entre Concordia y Virtudes. Centro Habana. La Habana. hilda.roblejo@infomed.sld.cu

³Especialista Primer Grado en Medicina Interna y Segundo Grado en Medicina General Integral. Auxiliar. Master en Longevidad Satisfactoria. Policlínico Lidia y Clodomira. 5ta. núm. 6403, entre Central y Pasaje López, Vía Blanca. Guanabacoa. La Habana. balbuena@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 26 años, con cuadros respiratorios altos y bajos a repetición, que cedían con tratamiento sintomático o con el uso de antibióticos por vía oral desde la infancia. A los 25 años de edad, comenzó con episodios de expulsión de sangre roja, areada y rutilante por la boca de diferente cuantía, los que se hicieron cada vez más frecuentes. Por tal motivo, fue ingresada en el Servicio de Neumología del Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. En esta ocasión, se le realizó una radiografía simple de tórax postero-anterior, en la que se visualizó una dextrocardia acompañada de una acentuación de la trama broncovascular bibasal. Una historia de infertilidad referida por la paciente, los episodios de pansinusitis recurrentes, los cuadros respiratorios bajos y los hallazgos imagenológicos despertaron la sospecha clínica de una discinesia ciliar primaria y, en especial, de un Síndrome de Kartagener. Nuestro propósito, al presentar este

caso, es reflexionar en que, a pesar de ser una enfermedad poco frecuente, en nuestro país y a nivel internacional, es un diagnóstico posible cuando se asocian cuadros de hemoptisis e historia de infertilidad.

Palabras clave: Síndrome de Kartagener, dextrocardia, discinesia ciliar primaria.

ABSTRACT

This article is a case report of a 26 years old woman with history of high and low respiratory problems to repetition, which yielded with symptomatic treatment or the antibiotic use by oral route from the childhood. When she was 25 years old, she began with episodes of expulsion of red blood, brilliant and bubble by the mouth of different quantity; these were made frequent more and more. By such reason she was hospitalized in the service of pneumology of the Benefico Juridico Hospital. In this occasion a simple x-ray of thorax was made to her, in which visualized dextrocardia accompanied of an accentuation of the bibasal broncho-vascular pattern. A history of infertility referred by the patient, the episodes of recurrent pansinusitis, respiratory pictures and the radiologic findings made diagnose of a primary ciliary dyskinesia, specifically Kartagener's syndrome. Our intention with this case is to reflect in that it is a possible diagnosis when pictures of hemoptisis and history of infertility are associated, although in our country and in the rest of the world the frequent of this disease is low.

Key words: Kartagener's syndrome, dextrocardia, primary ciliary dyskinesia.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Kartagener (SK) se caracteriza por la asociación de situs inversus, bronquiectasias y sinusitis crónica.¹ Fue descrito por Siewert, en 1904, y por Oeri, en 1909. Kartagener, en 1933, fue el primero en plantear que esta asociación de patologías no era una simple coincidencia, presentó 4 casos ese año y llegó a reportar 216 casos, hasta 1956.^{2,3}

Las manifestaciones funcionales del Síndrome son debidas a defectos de la movilidad de los cilios (por la ausencia total o parcial de los brazos de dineína) del epitelio que recubre el árbol bronquial, cavidad nasal, senos paranasales, oído medio, entre otros.⁴

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 26 años de edad, de piel blanca, con antecedentes desde la infancia de presentar cuadros respiratorios altos: rinitis y sinusitis a repetición, asociados a catarros frecuentes. A los 19 años, se hace más frecuente su seguimiento por la especialidad de Otorrinolaringología por el agravamiento de la

sinusitis y se le diagnostica entonces la presencia de pólipos nasales. Durante todo este tiempo, la paciente presentó infecciones respiratorias que cedían con tratamiento sintomático o con el uso de antibióticos por vía oral; no requirió ingresos en estas etapas.

En 2008, con 25 años, tuvo sus primeros esputos hemoptoicos, los cuales cedieron de manera espontánea, pensando ella que se había lastimado al toser. En 2009, tras un esfuerzo físico importante, aparece la expulsión por la boca de sangre roja, rutilante, areada, de pequeña cuantía, acudiendo en esta oportunidad al Cuerpo de Guardia del Hospital Neumológico Benéfico Jurídico y se decide su ingreso. Se verificó, entonces, la tos con expulsión de sangre con las características descritas.

Datos positivos al examen físico

Peso: 60Kg, Talla: 167cm.

Aparato respiratorio: -Inspección: Tórax infundibular, FR: 24'

-Palpación: Vibraciones vocales disminuidas en ambas bases pulmonares.

-Percusión: Matidez en las bases pulmonares.

-Auscultación: Murmullo vesicular disminuido globalmente, estertores roncocalados en ambos campos pulmonares y subcrepitantes hacia las bases.

Estudios complementarios

Hemograma con diferencial: Hb: 12.1 gm% leuco: 5,000 mm³, diferencial: normal. Eritrosedimentación: 36 mm/h.

Estudio de la función hepática: TGP 12.7 U/I, TGO 14.6 U/I, GGT 26.0 U/L, Fosfatasa Alcalina: 98U/L.

Glicemia: 3,4mmol/l, Creatinina: 76mmol/l, Conteo de eosinófilos: 167mm³.

Ultrasonido abdominal: No alteraciones en órganos de hemiabdomen superior. Ultrasonido ginecológico por vía abdominal y transvaginal: Anejos libres sin alteraciones.

Estudio bacteriológico y micológico del esputo: No se obtuvo crecimiento bacteriano.

El examen de las muestras para BAAR directo y cultivo fue negativo.

Prueba de Mantoux: 4 mm.

Estudio Funcional Ventilatorio: Disfunción ventilatoria de tipo obstructiva de ligera intensidad poco reversible al aerosol con salbutamol y Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono: Normal.

Oximetría de pulso con una saturación de Oxígeno: 98% al reposo y sin ejercicio, que descendía a 96 % a la marcha ligera.

EKG: Eje eléctrico a la derecha y microvoltaje de cavidades izquierdas.
Fibrobroncoscopía: Tráquea y carina sin alteración. En árbol bronquial derecho, se visualiza área de sangrado proveniente de la pirámide basal sin evidencia de lesión endobronquial. En árbol bronquial izquierdo se observan escasas secreciones mucosas (Figura 1).

Imagenología



Figura 1. Radiografía de tórax con vista postero-anterior (Rx de tórax P-A).

Dextrocardia. Acentuación de la trama broncovascular de forma bilateral con predominio en las bases sugestivas de bronquiectasias (Figura 2).



Figura 2. Radiografía de senos perinasales.

Engrosamiento mucoso de ambos senos maxilares, más marcado en el izquierdo. Engrosamiento mucoso de los cornetes nasales e imagen más acentuada que nos impresiona pólipo nasal. Agenesia de los senos frontales (Figura 3).



Figura 3. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR): Bronquiectasias quísticas en ambos campos pulmonares. Test de la Sacarina: Positivo (Sabor gustativo demorado superior a los 40 minutos).

DISCUSIÓN

El Síndrome de Kartagener es el tipo de discinesia ciliar primaria (DCP) más frecuente. La prevalencia es de 1/60.000. El situs inversus viene condicionado, probablemente, por una disposición al azar de los órganos internos durante la embriogénesis, consecuencia de la falta de actividad ciliar determinante de la localización orgánica normal. Al ser también defectuosos los cilios nodales embrionarios, la migración de células que participan en la formación de los órganos asimétricos torácicos y abdominales es aleatoria, lo que origina la asimetría invertida (situs inversus).⁴

Se caracteriza por infecciones crónicas de las vías respiratorias altas y bajas, que incluyen el oído medio, desde el nacimiento. Las bronquiectasias están presentes en más de 80% de los pacientes, pero hay una correlación entre su presencia y la edad, de manera que en los sujetos más jóvenes aún no se han desarrollado.⁴

La sinusitis crónica es constante, así como la hipoplasia de los senos paranasales, sobre todo, del frontal, consecuencia del defecto eutrófico de una mucosa enferma. Otra manifestación es la infertilidad masculina, que afecta 80% de los varones con DCP, por inmovilidad de los espermatozoides, cuyo flagelo tiene una ultraestructura similar al axonema del cilio respiratorio. Hay casos, sin embargo, de varones fértiles, ya que la composición polipeptídica de cilios y flagelos es distinta. La fertilidad femenina también está disminuida, aunque en menor grado que la masculina, debido a la disfunción ciliar en la Trompa de Falopio, lo que pudiera ser la causa de algunos embarazos ectópicos entre estas pacientes.⁵

La ausencia de brazos de dineína fue la primera alteración ciliar descrita en esta entidad y afecta 70-80% de los pacientes. El déficit puede ser de los brazos internos de dineína, de los externos o de ambos. Otros defectos de la ultraestructura ciliar asociados al Síndrome son: ausencia de brazos radiales, desorientación ciliar y transposición ciliar.⁴ Esta gran variedad morfológica es

debida a que el axonema ciliar es una construcción biológica que tiene, al menos, 130 especies polipeptídicas diferentes.

Bases genéticas

Es una enfermedad genética en la que se plantea un patrón de herencia autosómico recesivo en la mayoría de las familias. La diversidad clínica apoya la heterogeneidad genética dada por la complejidad molecular del sistema ciliar implicado, en el que hay un gran número de genes candidatos. Dos de los genes más caracterizados en esta entidad son el DNAH5, cuyo locus es 5p15.2 y el DNAH11 en 9p13.3. El primero codifica la cadena pesada de dineína y el segundo, la cadena intermedia. Individuos homocigóticos para mutaciones en el gen DNAH11, localizado en el cromosoma 7; tienen situs inverso pero no tiene alteraciones de la estructura ciliar.^{6,7}

Estudios de ligamiento han demostrado además asociación estadísticamente significativa entre esta entidad y los siguientes loci 15q13-15, 15q24-q25, 16p y 19q.^{8,9} En estos casos, no se han identificado aún los alelos asociados con la enfermedad por lo que no se pueden establecer correlaciones genotipo-fenotipo.

Estructura y función de los cilios

Los cilios y los flagelos son proyecciones celulares alargadas, protegidas por una prolongación de membrana plasmática y dotada de motilidad intrínseca. Las células ciliadas se encuentran en la mucosa nasal, senos perinasales, oído medio, Trompa de Eustaquio, tráquea, bronquios (hasta los bronquios terminales), epidídimo, oviducto y la mucosa endocervical.¹⁰

Cada cilio tiene una longitud media de 6 micras y un diámetro de 0,3 micras. Si se examinan al microscopio electrónico se comprueba que tienen una estructura interna similar: nueve pares de microtúbulos dispuestos en la periferia concéntricamente con respecto a una pareja de microtúbulos centrales. Su composición es proteica (tubulinas alfa y beta) y de cada uno de los microtúbulos más internos parte una prolongación radial hacia los centrales, por lo que adquiere todo el conjunto un aspecto de rueda dentada. Además de cada microtúbulos interno parten unas prolongaciones laterales de estructura proteica (dineína) que tienen un papel importante en la motilidad ciliar.¹⁰

Los mecanismos de producción del cilio inmóvil son:

- Ausencia de dineína de los brazos externos y/o internos.
- Brazos externos e internos reducidos en número.
- Brazos externos cortos e internos desaparecidos.
- Desaparición de brazos internos y/o externos.
- Desaparición de los radios.
- Desaparición de los puentes de nexina, radios y brazos internos.
- Desaparición de los tubos centrales.

- El cilio tiene estructura normal, pero falla la movilidad. Se considera un subgrupo y se denomina discinesia ciliar primaria.
- Ausencia de cilios. Se considera un subgrupo y se denomina aplasia ciliar.

Medios diagnósticos para el estudio del movimiento ciliar

La biopsia del epitelio nasal es una técnica que proporciona algunos datos sobre todo si se utiliza la microscopía electrónica para visualizar las características y el movimiento de la ultraestructura ciliar. Sin embargo, tiene valor limitado porque las alteraciones observadas no son siempre específicas y porque además no informa sobre la función ciliar que es el aspecto más importante.

El estudio de la frecuencia del batido ciliar precisa de laboratorios especializados para realizar diferentes técnicas: estroboscopia, microcinematografía, fotooscilografía y videmicroscopía.

Cuando no se dispone de estos complicados y costosos procedimientos, lo habitual es proceder a la medida del aclaramiento mucociliar mediante la inhalación de un radioaerosol (coloide radioactivo con Te99) y posterior cuantificación con gammacámara de Anger del porcentaje de partículas eliminadas en un período de 2 horas (mm/minuto) o por el cociente entre el óxido nítrico exhalado e inhalado. La relación entre el óxido nítrico en aire nasal y exhalado es una test inocuo y eficaz que se puede realizar a cualquier edad y por ello se ha incluido como otro proceder útil para el diagnóstico. También se coloca una gota de una sustancia colorante (azul de metileno) y se mide el tiempo por inspección visual en que tarda en aparecer en la faringe.¹⁰

En pacientes masculinos es prudente la indicación del espermograma.

En nuestro caso, para confirmar el diagnóstico se realizó el Test de la Sacarina, método más sencillo y práctico, que consiste en colocar una partícula de sacarina de 1mm de diámetro en la superficie del cornete nasal inferior y medir el tiempo en minuto que tarda el paciente en notar un sabor dulce característico. En los sujetos sanos, la partícula tarda de 10 a 12 minutos, en enfermos es a partir de los 40 minutos cuando se considera diagnóstico.¹¹

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta el antecedente de procesos respiratorios infecciosos altos y bajos desde la infancia, observando la dextrocardia y la acentuación de la trama broncovascular bibasal por bronquiectasias en los estudios imagenológicos del tórax, el engrosamiento manifiesto de la mucosa de los senos maxilares de forma bilateral en la radiografía de senos perinasales y el antecedente de una infertilidad no estudiada, se planteó el diagnóstico de una discinesia ciliar primaria y dentro de estas, el Síndrome de Kartagener.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiectasien. *B Letr Klin Tuberk.* 1993; (83): 489-501.
2. Siewert A. Über einen fall von bronchiectasie bei einen patienten mit situs inversus viscerum. *Berliner Klinische Wochenschrift.* 1904; (41): 139-41.
3. Oeri R. Bronchiectasis in situs inversus. *Francfurter Zeitschrift fur Pathologie.* 1909; (3): 393-8.
4. Noone P, Leigh M, Sannuti A, Minnix S, Carson J, Hazucha M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; (169): 457-9.
5. Halbert S, Patton D, Zarutskie P, Soules M. Function and structure of cilia of the Fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Human Reprod.* 1997; (12): 55-8.
6. Geremek M, Schoenmaker F, Zietkiewicz E, Pogorzelski A, Diehl S, Wijmenga C and Witt M. Sequence analysis of 21 genes located in the Kartagener syndrome linkage region on chromosome 15q. *European Journal of Human Genetics.* 2008; (16): 688-95.
7. Bush A, Chodhari R, Collins N. et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Chile.* 2007; (92): 1136-40.
8. Geremek M, Witt M. Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J Appl Genet.* 2004; (3): 347-61.
9. Wang PC, Tiao WM, Tseng GY. Kartagener Syndrome. *Am J Med Sci.* 2010; 340(1): 84-8.
10. Liote H. et al. Role of mucus and cilia in nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *A Rev Respir Dis.* 1989; (140): 132-136.
11. Joles R. et al. Determinación del aclaramiento mucociliar mediante el Test de la Sacarina en diversas enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol.* 1992; (28): 217-220.