MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DE LA DISQUINESIA CILIAR PRIMARIA

ENT MANIFESTATIONS OF PRIMARY CILIAR DYSKINESIA

Dr. Álvaro Pacheco Tejerina

Servicio de Otorrinolaringología Hospital Luis Calvo Mackenna.

ABSTRACT

Primary Ciliary Diskinesia (PCD) is a heterogeneous, rare genetic disease that can be present in up to 5% of the patients with recurrent respiratory infections. The underlying pathogenesis is disrupted ciliary function which results in delayed mucus transportation leading to chronic inflammation in the upper and lower respiratory tract. Almost all PCD patients have otolaryngologic manifestations, characterized by recurrent ear and sinus infections, chronic inflammation at this level, sensorineural and conductive hearing loss, and sleep-disordered breathing. This article reviews the diagnostic and therapeutic aspects of these manifestations.

Keywords: Primary Ciliary Dyskinesia, otitis, sinusitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, otitis media with effusion, sleep apnea.

RESUMEN

La Disquinesia Ciliar Primaria (DCP) es una enfermedad genética heterogénea rara que puede estar presente en hasta un 5% de los pacientes que presentan infecciones respiratorias a repetición. La patogenia es secundaria a una alteración de la función ciliar que a su vez provoca una alteración del transporte de moco, resultando en una condición inflamatoria crónica en la vía aérea superior e inferior. Las manifestaciones clínicas de la esfera otorrinolaringológica en los pacientes portadores de DCP están presentes prácticamente en la totalidad de los mismos, y se caracterizan por infecciones recidivantes de oídos y cavidades perinasales, inflamación crónica a este nivel, hipoacusia neurosensorial y conductiva, y alteraciones respiratorias durante el sueño. En este artículo se revisarán los aspectos diagnósticos y terapéuticos de dicho compromiso.

Palabras claves: Disquinesia ciliar primaria, otitis, sinusitis, rinosinusitis crónica, poliposis nasal, otitis media con efusión, apnea del sueño.

INTRODUCCIÓN

La Disquinesia Ciliar Primaria (DCP) es una enfermedad genética heterogénea rara con una prevalencia de 1:10.000 a 1:20.000 nacidos vivos, aunque se estima que es mucho mayor, ya que se calcula a partir de pacientes sintomáticos; y aunque se considera una enfermedad rara, puede estar presente en hasta un 5% de los pacientes que presentan infecciones respiratorias a repetición. Solo el 50% de los pacientes presenta situs inversus. La patogenia es secundaria a una alteración de la función ciliar que a su vez provoca una alteración del transporte de moco, resultando en una condición inflamatoria crónica principalmente en la vía aérea superior e inferior (1).

CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Las manifestaciones clínicas de la esfera otorrinolaringológica en los pacientes portadores de DCP están presentes prácticamente en la totalidad de los mismos, y se caracterizan por infecciones recurrentes de oídos y cavidades perinasales, inflamación crónica a este nivel, hipoacusia neurosensorial y conductiva, y alteraciones respiratorias durante el sueño (2).

Otitis Media Recidivante

La presencia de defectos en la motilidad ciliar produce alteraciones significativas en la ventilación del oído medio, ya sea por falla en el transporte mucociliar en la tuba auditiva, como por alteraciones inflamatorias rinosinuales crónicas (3). Esta disfunción tubaria favorece la presencia de infecciones bacterianas a repetición en el oído medio. Se estima que entre un 80% y un 90% de los pacientes con DCP son portadores de otitis media recidivante (OMAR) (4).

Los episodios agudos son secundarios a los mismos gérmenes que los que producen OMA en la población general, por lo que deben ser tratados de la misma manera.

La recomendación de la colocación de tubos de ventilación tras 4 episodios anuales o 3 episodios en menos de 6 meses se debe discutir caso a caso en los pacientes con DCP, ya que se ha encontrado una tasa de otorrea persistente post colocación de tubos de hasta un 50% (comparado con menos de un 10% en la población general). Se prefiere un tratamiento conservador inicialmente, aunque estos pacientes deben tener control otoscópico frecuente, ya que tienen mayor riesgo de progresión a patología inflamatoria crónica (Otitis Media con Efusión) y a presentar alteraciones estructurales timpánicas que podrían ser irreversibles a largo plazo (5).

Otitis Media con Efusión (OME)

La OME se define como la presencia de fluido mucoso o seroso en el oído medio por más de 12 semanas. Esta condición no es infecciosa, sino más bien inflamatoria, y secundaria habitualmente a la presencia de una disfunción tubaria crónica.

Correspondencia:

E-mail: drpachecot@gmail.com

Av. Antonio Varas 360, Providencia

Santiago

+5622575800

También se ha asociado a la presencia de biofilmes bacterianos en la mucosa del oído medio, de la rinofaringe, y del tejido adenoideo. Los síntomas más importantes de la OME son la hipoacusia y la sensación de oído tapado, que pueden pasar desapercibidos en los niños más pequeños.

Se ha visto que sobre el 85% de los pacientes portadores de DCP presentan OME en algún momento, y que esta tiene una peor evolución clínica, ya que puede incluso mantenerse hasta la edad adulta, a comparación de la población general, en que generalmente se resuelve espontáneamente alrededor de los 8 años (6, 7).

La hipoacusia secundaria a OME se asocia a peor desarrollo del lenguaje y mal rendimiento escolar en los niños que la padecen, por lo que se debe monitorizar frecuentemente en los pacientes portadores de DCP.

El tratamiento de la OME en estos pacientes se debe considerar caso a caso, ya que la colocación de tubos de ventilación se asocia a otorrea persistente en el 50% de los casos aproximadamente. Sin embargo, la mejoría en la audición es inmediata y significativa tras la cirugía, haciendo de esta una modalidad de tratamiento muy efectiva (7).

Hipoacusia sensorioneural

Se ha visto que los pacientes portadores de DCP presentan una mayor tasa de hipoacusia neurosensorial y mixta que la población general, agravando el problema auditivo y haciéndolo menos susceptible a tratamientos conservadores y/o quirúrgicos por la presencia del componente neural. La causa de esto se desconoce, pero se cree que es secundaria a compromiso de las células ciliadas del oído interno (sin embargo, no todos los pacientes con DCP presentan hipoacusia neurosensorial), o a compromiso tóxico del oído interno por las infecciones recidivantes ya que las toxinas bacterianas son capaces de penetrar al oído interno. Esta teoría parece más plausible (10, 11).

Esto obliga a hacer control audiométrico anual en estos pacientes además el control otoscópico.

Rinitis crónica

La congestión nasal y la rinorrea están presentes en más de un 80% de los pacientes portadores de DCP. Estos son síntomas que se inician muy precozmente y se mantienen hasta la edad adulta. Frecuentemente son confundidos por síntomas de rinitis alérgica, especialmente ante la respuesta parcial al tratamiento esteroideal tópico. Sin embargo, la sintomatología persistente a pesar del tratamiento adecuado deben hacer sospechar la presencia de una DCP. La mejor estrategia de tratamiento en estos casos es facilitar la fluidificación de las secreciones utilizando lavados frecuentes con solución salina hipertónica. No se ha demostrado ninguna diferencia significativa entre usar lavados de alto volumen/baja presión y lavados de bajo volumen/alta presión. Se recomienda su uso diario, idealmente 2 veces al día.

Los esteroides tópicos nasales se pueden utilizar para disminuir la inflamación local secundaria a la acumulación de secreciones y sobrecrecimiento bacteriano (12, 13).

Rinosinusitis a repetición

Alrededor de un 60% de los pacientes portadores de DCP presentan infecciones rinosinuales bacterianas a repetición. Esta situación es más frecuente en niños mayores. Los gérmenes no son los mismos que en la población general, ya que la presencia de reagudizaciones de una enfermedad crónica subyacente es la regla. Los gérmenes detectados en los cultivos son *Haemophilus influenzae*, seguido por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Estos últimos tres son más frecuentes en pacientes portadores de rinosinusitis crónica (14, 15).

Rinosinusitis crónica

La patología rinosinusal crónica es un rasgo prácticamente constante en los pacientes portadores de DCP. Se asocia a alteraciones significativas de la calidad de vida, a peores resultados del tratamiento del compromiso respiratorio bajo, y a patología obstructiva del sueño. Se considera que más del 80% de los pacientes portadores de DCP presentan sintomatología rinosinusal crónica, y que requieren múltiples tratamientos antibióticos por esta causa a lo largo de su vida (8).

Entre un 18 y un 33% presentan pólipos nasales que habitualmente empiezan en la adolescencia. Los síntomas incluyen congestión nasal, rinorrea, descarga posterior, algia facial e hiposmia/anosmia. Cuando esta sintomatología persiste por más de 12 semanas, y existe evidencia objetiva clínica o radiológica de compromiso rinosinusal, se habla de una rinosinusitis crónica. Si tomamos en cuenta los hallazgos radiológicos, prácticamente el 100% de los pacientes presentan cambios inflamatorios crónicos en la TAC de cavidades perinasales, y se pueden ver desde los 6 meses de edad. Un hallazgo radiológico frecuente en los niños portadores de DCP es la presencia de una hipoplasia de los senos frontales y esfenoidales, tanto que este hallazgo se considera de alta sospecha de la enfermedad (9). Además se ha demostrado que los pacientes que presentan hipoplasia de cavidades perinasales tienen un nivel más bajo de óxido nítrico, que es un marcador de la enfermedad, y que es uno de los mecanismos de defensa locales innatos de la vía respiratoria alta. El óxido nítrico regula señales intracelulares que aumentan la tasa de batido ciliar y tiene efectos citotóxicos directos sobre la membrana celular bacteriana, el ADN y otras enzimas bacterianas (10). Existe una correlación inversa entre los niveles de óxido nítrico medidos y la severidad de la patología rinosinusal, aunque todavía no se ha logrado establecer si los bajos niveles de óxido nítrico son una causa para la patología rinosinusal más severa, o una consecuencia de la misma.

El tratamiento del compromiso rinosinusal crónico en los pacientes portadores de DCP se ha realizado históricamente basándose en los resultados del tratamiento del compromiso rinosinusal crónico de los pacientes con fibrosis quística, y consiste principalmente en aplicar medidas preventivas para intentar disminuir las reagudizaciones bacterianas y fluidificar las secreciones. En este sentido, las inmunizaciones seriadas contra neumococo y virus influenza se recomiendan en todos los pacientes. Los lavados nasales con solución salina hipertónica y el uso de anticolinérgicos tópicos han mostrado utilidad en la mejoría de los síntomas, a pesar de no existir evidencia en la literatura que lo demuestre. De la misma manera se recomienda el uso de corticoides tópicos en todos los pacientes con el

fin de disminuir el compromiso inflamatorio local y mejorar la ventilación de las cavidades perinasales. Se ha demostrado que el uso prolongado de macrólidos inhibe la migración de neutrófilos, acelera la apoptosis de los mismos, modifica la liberación de citoquinas, inhibe la liberación de enzimas destructoras por parte de *P. aeruginosa*, altera la estructura de los biofilmes, mejora el transporte mucociliar, reduce la hipersecreción de las células caliciformes del epitelio, y mejora las propiedades viscoelásticas del moco. Se recomienda su uso en pacientes con mala respuesta al tratamiento inicial. El tiempo de uso es variable, pero habitualmente se empieza por 3 meses y se reevalúa la respuesta tras ese plazo (11).

Las reagudizaciones bacterianas deben tratarse prontamente con antibioterapia dirigida a cubrir los gérmenes más frecuentes (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*). Se recomienda realizar cultivos de esputo y de secreciones nasales por lo menos cada 3 meses. Si se detecta *P. aeruginosa*, se recomienda realizar un tratamiento similar al de los pacientes con fibrosis quística, pero la evidencia de su efectividad en los pacientes portadores de DCP todavía no se ha establecido.

En los pacientes en que el tratamiento médico fracasa, se recomienda el tratamiento quirúrgico. La cirugía funcional de cavidades perinasales (en que se amplían los orificios naturales de ventilación de los senos) ha demostrado mejoría sintomática significativa en los pacientes portadores de poliposis rinosinusal, en los pacientes con cefalea y algia facial recurrente, en las exacerbaciones pulmonares que se correlacionan con exacerbaciones rinosinuales, y en los pacientes en que hay un empeoramiento de la función pulmonar y un compromiso rinosinusal que no responde al tratamiento médico (12).

Alteraciones respiratorias durante el sueño

La obstrucción respiratoria alta es una manifestación prácticamente constante de la DCP. Se ha demostrado que los pacientes portadores de DCP presentan una mayor tasa de apnea/hipopnea obstructiva del sueño comparados con controles sanos. Esto se puede deber a la inflamación crónica de la mucosa rinosinusal, a la presencia de pólipos nasales, de secreciones espesas obstructivas, y a una mayor tasa de hiperplasia adenoidea vista en los pacientes portadores de DCP vs los controles. La hipoventilación nocturna secundaria a las apneas/hipopneas del sueño puede tener efectos sobre la evolución de la patología inflamatoria pulmonar, presente prácticamente en todos estos pacientes, por lo que es un hecho que se debe tener en cuenta en el momento de su evaluación (13).

CONCLUSIÓN

Los pacientes portadores de DCP presentan compromiso de la esfera otorrinolaringológica en prácticamente el 100% de los casos. Este compromiso es precoz, y su presencia debe despertar la sospecha del otorrino para dirigir prontamente el estudio y hacer un diagnóstico temprano para evitar secuelas irreversibles. No se debe olvidar que solo el 50% de los pacientes portadores de DCP tienen un síndrome de Kartagener. El tratamiento inicial es preventivo y se debe realizar en todos los pacientes en que se hace el diagnóstico.

Una vez que se ha establecido la patología inflamatoria crónica de oídos, nariz y cavidades perinasales, su tratamiento es complejo y multifactorial, y la literatura con evidencia es escasa, basándose en cohortes pequeñas y con opiniones de expertos.

Dada la baja frecuencia de la enfermedad se hace importante el desarrollo de una base de datos multicéntrica, y ojalá internacional para recolectar evidencia que module nuestro proceso diagnóstico y terapéutico en el futuro.

REFERENCIAS

1. Ferkol T, Leigh MW. 71 - Primary Ciliary Dyskinesia. Ninth Edit. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Elsevier Inc.; 2018. 1034-1043 p.
2. Sommer JU, Schäfer K, Omran H, Olbrich H, Wallmeier J, Blum A, et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;3(268):383-8.
3. Wolter NE, Dell SD, James AL, Campisi P. Middle ear ventilation in children with primary ciliary dyskinesia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012;76(11):1565-8.
4. Pruliere-Escabasse V, Costin A, Chauvin P, Faroux B, Tamalet A, Garabedian E, et al. Otologic features in children with primary ciliary dyskinesia. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 2010;136(11):1121-6.
5. Andersen TN, Alanin MC, von Buchwald C, Nielsen LH. A longitudinal evaluation of hearing and ventilation tube insertion in patients with primary ciliary dyskinesia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016;89:164-8.
6. Campbell RG, Birman CS, Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: A literature review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(12):1630-8.
7. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. Front Pediatr. 2017;5(June):1-13.
8. Fretzayas A. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. World J Clin Pediatr. 2016;5(1):57.
9. Fitzgerald DA, Shapiro AJ. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children. Paediatr Respir Rev. 2016;18:3-7.
10. Hariri BM, Cohen NA. New insights into upper airway innate immunity. Am J Rhinol Allergy. 2016;30(5):319-23.
11. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: Where is the evidence? A qualitative systematic review. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3(12):986-91.
12. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, 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.
13. Santamaria F, Esposito M, Montella S, Cantone E, Mollica C, De Stefano S, et al. Sleep disordered breathing and airway disease in primary ciliary dyskinesia. Respirology. 2014;19(4):570-5.