

Bases genéticas y alteraciones en el desarrollo embriológico en la discinesia ciliar primaria

Genetic bases and alterations in embryologic development of primary ciliary dyskinesia

David Andrés Mejía y Melina González ¹

Resumen

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad congénita-genética de carácter autosómico recesivo, en la cual hay disfunción parcial o total de las células ciliadas y flageladas. Como consecuencia de estos trastornos en torno a los cilios y flagelos, se dan diferentes síntomas clínicos que cardinalmente se han conocido como una tríada: sinusitis crónica, bronquiectasias y situs inversus parcial o total (conocido como síndrome de Kartagener). Pero las manifestaciones clínicas son variadas, y se destacan los embarazos ectópicos por la mala motilidad de los cilios a nivel de los oviductos, hidrocefalias por mala movilización del LCR, bronquitis obstructivas recurrentes, atelectasias a repetición, entre otros. Las manifestaciones funcionales del síndrome se deben a defectos de la movilidad de los cilios del epitelio que recubre el árbol bronquial, la cavidad nasal, los senos paranasales, el oído medio, los oviductos, las células del plexo coroideo, entre otros. La impresión diagnóstica se realiza con base en la clínica, y el diagnóstico definitivo con base en las pruebas de la microscopía electrónica y el estudio de la movilidad ciliar mediante video de alta resolución digital y alta velocidad.

Palabras clave: Sinusitis; bronquiectasias; situs inversus; síndrome de Kartagener.

¹ Facultad de medicina, IX semestre, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia.

Abstract

Primary ciliary dyskinesia is a congenital-genetic autosomal recessive disease consisting of partial or total dysfunction of ciliated and flagellated cells. As a result of these conditions around the cilia and flagella different clinical symptoms appear, which are known as a triad —chronic sinusitis, bronchiectasis, and partial or total situs inversus (also known as Kartagener Syndrome). But its clinical manifestations are varied, particularly ectopic pregnancies by poor motility of cilia at oviduct level, poor mobility of hydrocephalus by cerebrospinal fluid (CSF), recurrent obstructive bronchitis, recurrent atelectasis, etc. Functional manifestations of the syndrome are due to defects in the mobility of the cilia of the epithelium lining bronchial tubes, nasal cavity, paranasal sinuses, middle ear, oviducts, choroid plexus cells, etc. A diagnostic impression is made based on clinical and definitive diagnosis is based on electron microscopy tests and ciliary mobility studies through digital high-resolution and high-speed video.

Key words: Sinusitis; bronchiectasis; situs inversus; Kartagener Syndrome.

Introducción

Las enfermedades genéticas son condiciones patológicas causadas por una alteración del genoma, las cuales se pueden clasificar en monogénicas, cromosómicas o multifactoriales (Santos & Morizon, 2000).

Un trastorno monogénico, también llamado comúnmente trastorno mendeliano, es aquel que es dado o determinado por un solo locus genético, de los cuales hay cuatro patrones: Autosómico dominante; Autosómico recesivo; Dominante ligado al cromosoma X y Recesivo ligado al cromosoma X (Thomas & Langman, 2007).

Los trastornos cromosómicos abarcan todo el contenido genético de los cromosomas, y se pueden presentar: deleciones, translocaciones, duplicaciones, inversiones y mutaciones (Santos & Morizon, 2000).

Estos desórdenes del material genético pueden llevar a síndromes graves como también a defectos no tan agresivos, en los cuales se adopta un patrón característico para la enfermedad equivalente al daño genético.

Un ejemplo de estos trastornos es el síndrome de discinesia ciliar primaria (DCP), pues es una entidad genética autosómica recesiva que afecta

aproximadamente a 1/10.000-60.000 personas (Afzelius & Mossberg, 1995), en la cual hay una alteración en el gen que codifica para la proteína dineína (Afzelius & Mossberg, 1995). Dicha alteración origina una variación en la conformación estructural de los brazos de dineína en los cilios y flagelos que da como resultado una disfunción parcial o total de las células ciliadas y flageladas, y ocasiona un cuadro clínico que se caracteriza por la tríada de sinusitis crónica, bronquiectasias y situs inversus parcial o total (Geremek & Uit, 2004).

El cilio interviene en el desarrollo embrionario, en funciones sensoriales (oído, vista, olfato), en el transporte, en la división celular, etc. (Thomas & Langman, 2007). La función transportadora puede darle movilidad a la propia célula, como en los espermatozoides, o ayuda en el barrido de materiales situados en la superficie, como el moco del aparato respiratorio, el óvulo en las fimbrias y los oviductos, el líquido cefalorraquídeo en los ventrículos cerebrales y el epéndimo y las células en la segunda semana del desarrollo embrionario para dar la lateralidad (Thomas & Langman, 2007).

Bases estructurales de la DCP

El cilio responsable del barrido en el árbol bronquial brota como una especialización de la membrana apical de la célula de la mucosa. Este cilio

nace desde un cuerpo basal al que está unido (centríolo) que consiste en 9 tripletes de microtúbulos periféricos, los microtúbulos están formados por dímeros de tubulinas y estos forman unidades elementales llamadas protofilamentos (Figura 1).

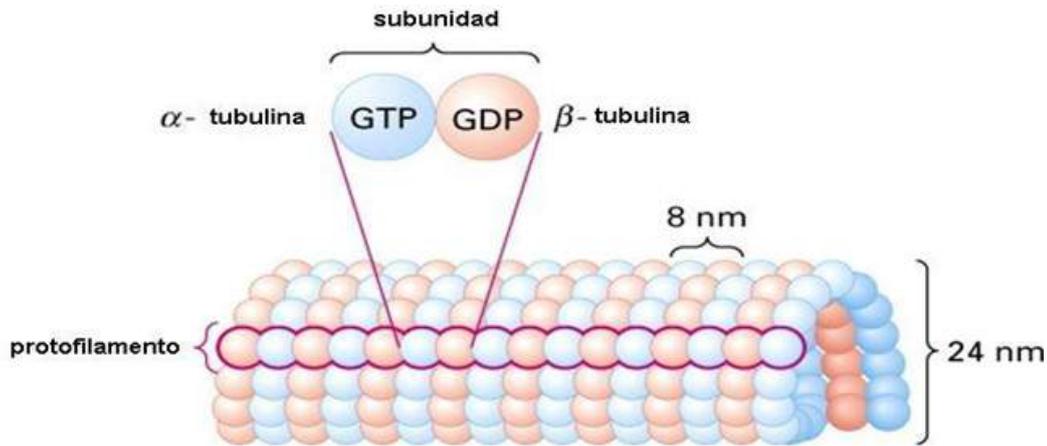


Figura 1. Estructura del cilio, se indica su tamaño y conformación proteica.

Fuente. tomado de: http://web.educastur.princast.es/proyectos/biogeno_ov/2BCH/B2_CELULA/t23_CITOESQU/informacion.htm

Los microtúbulos se forman a partir de estos dímeros de tubulinas (alfa-tubulina y beta-tubulina) que se van agregando y elongan así la estructura. La porción de microtúbulos que emerge de la superficie, conocida como axonema, tiene una estructura de 9 dobletes (subunidad A y subunidad B) de microtúbulos periféricos que rodean a un par central, y todo esto envuelto por la membrana celular (Gartner & Hiatt, 2008). Cada doblete de microtúbulos que se encuentra en la periferia tiene dos brazos de dineína (uno externo y uno interno), que es la proteína motriz del cilio. Esta dineína es la responsable de que los microtúbulos se deslicen unos sobre otros y el cilio tenga movilidad, pues tienen actividad ATP-asa y se irradia desde la subunidad A (microtúbulo formado por 13 protofilamentos de manera circular) de un doblete hasta la subunidad B (microtúbulo formado por 10 protofilamentos que tienen un perfil circular incompleto que comparte tres protofilamentos

de la subunidad A del doblete siguiente. También los microtúbulos poseen uniones de nexinas, una proteína estructural cuya función es mantener el cilio íntegro durante el movimiento (Gartner & Hiatt, 2008; Vogel et al., 2010).

Los dos microtúbulos centrales están rodeados por una vaina central que se une con los dobletes periféricos mediante los brazos radiales, que también actúan como las nexinas, como un esqueleto que salvaguarda la estructura del cilio (Gartner & Hiatt, 2008).

En el organismo encontramos también unos cilios 9+0 en los cuales no hay un par de microtúbulos centrales, pero las demás estructuras están presentes. Estos cilios son inmóviles, con excepción de los cilios nodales del embrión presentes en el epiblasto en la segunda semana del desarrollo (Thomas & Langman, 2007).

La diferencia entre los cilios 9+2 y 9+0 es que los primeros tienen un movimiento de barrido, y

los últimos tienen un movimiento cónico girando sobre su propio eje (Tabla 1).

Tabla 1 Cilios u organelas derivadas de cilios en el organismo humano				
Categoría	Patrón	Móvil	Tamaño	Localización
Cilios propulsores de moco	9+2 DY	Sí Batida ciliar	6 μ \times 2 μ (200/célula)	Cilios respiratorios de las vías aéreas altas y bajas, oído medio
Cilios propulsores de agua	9+2 DY	Sí Batida ciliar	10–15 μ (1 o más/célula)	Epéndimo ventrículos cerebrales ductos testiculares, trompas de Falopio
Cilios nodales	9+0 DY	Sí En vórtice	5 μ (1/célula)	Embrión, 7–8 días postcoito
Monocilios	9+2/9+0 DY	Sí	1/célula	Endotelio córnea foliculos tiroides
Cilios rudimentarios	9+0 No DY	Improbable	2–3 μ (varios /célula)	Células gliales, condrocitos, fibroblastos, casi todas las células
Cilios olfatorios	9+2 No DY	No	50 μ (20/célula)	Epitelio olfatorio
Cilios fotorreceptores	9+0 No DY	No	1/célula	Retina: conos y bastones
Flagelo espermatozoide	9+2 DY DY	Sí Flagelar	45 μ (1/célula)	Espermatozoide
Kinocilio	9+2 DY DY	?	1/célula	Oído interno

DY: dineína.

Tabla 1. Características y ubicación de cilios 9+2 y 9+0 (Armengot, Mata, Milara & Cortijo, 2010).

Bases genéticas de la DCP

La DCP tiene un patrón hereditario autosómico recesivo, sin predilección por el sexo y la raza (Afzelius & Mossberg, 1995), aunque se han descrito casos con una posible herencia ligada al cromosoma X (Geremek & Uit, 2004).

Los defectos de la ultra estructura de los cilios pueden ser variados: afectar los brazos de dineína y las proteínas radiales (ausencia o alteraciones); alterar el número de microtúbulos o su disposición en el axonema, y ocasionar defectos mayores como la ausencia o alteraciones del axonema o membrana plasmática de los cilios y flagelos (Geremek & Uit, 2004; Bush et al., 2007). Cada una de estas anomalías está asociada a un defecto

molecular de proteínas que conforman las estructuras mencionadas, y debido a esta gran variedad de proteínas involucradas en el trastorno ciliar, los genes responsables del cuadro clínico de DCP son también varios y se encuentran localizados en diferentes cromosomas, por lo tanto la DCP es genéticamente muy heterogénea (Afzelius & Mossberg, 1995; Geremek & Uit, 2004; Bush et al., 2007). Hasta ahora se han presentado mutaciones entre genes que codifican la dineína (DNAI1 en el cromosoma 9p13–21, DNAH5 en el cromosoma 5p15–5p14 y DNAH11 en el cromosoma 7p15.3–21) en el 30% de los pacientes con DCP (Geremek & Uit, 2004). Estas alteraciones son posibles causas de esta enfermedad, pero se ha encontrado otra variedad de genes que intervienen en la formación de la dineína o en su estructura con relación de los túbulos y también para la formación de otros com-

ponentes del cilio, y por ende es una enfermedad ligada a varios alelos y genes que se manifiestan con diferentes afecciones que desembocan en la DCP.

Estos son algunos genes candidatos que codifican componentes del cilio: DNAH7, DNAH9, DNLI2, AK7 (Morillas, Zariwala & Knowles, 2007; Geremek & Uit, 2004; Bush et al., 2007).

Embriología en el establecimiento de los ejes del cuerpo y el situs inversus y situs ambiguus

El establecimiento de los ejes corporales se da antes y durante el periodo de gastrulación (formación y establecimiento de las capas germinativas en un embrión). El eje antero posterior es dado por un grupo de células ubicadas en la región cefálica del disco embrionario. Esta región, el endodermo visceral anterior, expresa unos genes esenciales para la formación de la cabeza como: OTX2, LIM1, HESX1 y el factor cerberus. Estos genes establecen la región cefálica o el extremo craneal del feto antes de la gastrulación (Thomas & Langman, 2007).

La formación y el mantenimiento de la estría primitiva se dan por la expresión nodal de un gen que pertenece al grupo de genes del factor de crecimiento transformador TGF- β . Luego de formarse la línea primitiva, otro miembro de la familia TGF- β , la BMP-4 (una proteína morfogénica del hueso) se expresa en todo el disco embrionario, y con el Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF) hacen que el mesodermo que está en formación se ventralice para que se forme el riñón a partir del mesodermo intermedio (Thomas & Langman, 2007).

Gracias a la formación del nódulo y de la expresión de algunos genes, estos dos genes se inactivan para evitar la ventralización de todo el mesodermo. La regulación de la formación del mesodermo dorsal en la región media y caudal del embrión está dada por la expresión del gen Brachyury, el cual inhibe la acción de la BMP-4

en las regiones del rombencéfalo y de la médula espinal para dorsalizar el mesodermo, y formar así la notocorda, los somitómeros y los somitas (Thomas & Langman, 2007).

El nodo primitivo cumple un papel muy importante, y es el de organizar y desplazar las células para su ubicación. La diferenciación derecha-izquierda es orquestada por una cascada de genes. El FGF-8 es secretado por células del nodo y de la línea primitiva, lo que hace que se exprese el gen nodal y el gen Lefty-2 en el lado izquierdo del embrión, los cuales regulan al PITX2 que establece la definición del lado izquierdo, al tiempo que los genes Lefty-1 y SHH son expresados para evitar el paso de señales del lado izquierdo al lado derecho, y así se regula todo el proceso de diferenciación del lado izquierdo. La diferenciación del lado derecho no está bien definida, pero se sabe que el factor de transcripción NKX 3.2 está limitado al mesodermo lateral derecho y probablemente regule la cascada de genes para este lado del cuerpo (Thomas & Langman, 2007).

La razón por la cual la cascada de genes empieza en el lado izquierdo es que en el epiblasto, a nivel del nódulo primitivo, se encuentran unas células ciliadas cuya constitución ciliar con respecto a los microtúbulos es 9+0. Estos cilios, que tienen un movimiento cónico, al moverse crean un gradiente de fluidos regulados por FGF-8 hacia el lado izquierdo, lo cual desencadena hacia este lado el inicio de la cascada de genes para la diferenciación del lado izquierdo.

En esta etapa de diferenciación de los ejes derecho-izquierdo, la alteración en la estructura de la dineína en la DCP es la responsable del situs inversus o la dextrocardia, pues al verse afectada también afecta los cilios 9+0 ubicados en el epiblasto cerca del nódulo primitivo, y por tanto no se da un movimiento correcto de estos y se crean gradientes de fluidos y de FGF-8 erróneos, los cuales, consecuentemente, irán a desencadenar una serie de expresiones genéticas a lados contrarios cuyo resultado será la ubicación anómala o contraria de los órganos del cuerpo (Thomas & Langman, 2007).

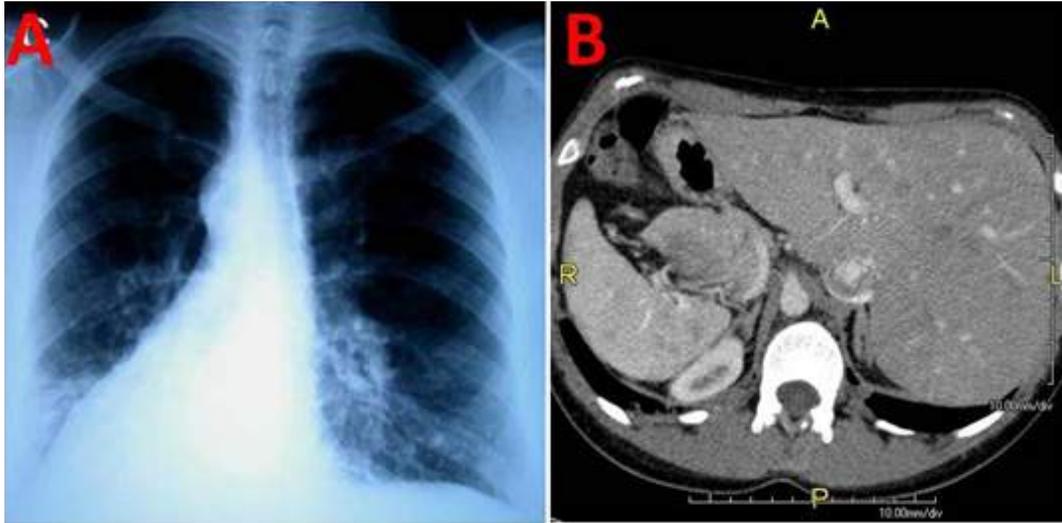


Figura 2. Hallazgos radiológicos. A) Dextrocardia y bronquiectasias; B) Situs inversus.
Fuente: Armengot et al. (2010).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la DCP se caracterizan por que se manifiesta desde el nacimiento no solo con el situs inversus sino con las enfermedades que se van haciendo crónicas que afectan a todos los órganos en los que los cilios ejercen su función. Las afecciones más características y más comunes presentes desde el nacimiento son las afecciones del sistema respiratorio.

Afección del sistema respiratorio: El trastorno de DCP es el responsable del 5 al 10% de los casos de bronquiectasias dado, que en la enfermedad se presentan anomalías estructurales de los brazos de dineína, de las proyecciones radiales y de los microtúbulos. En las vías aéreas, los cilios se tornan discinéticos, disminuyen su acción propulsora coordinada y se altera la eliminación bacteriana. Los efectos clínicos consisten en infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores como sinusitis, otitis media y bronquiectasias (Fauci et al., 2008).

La sinusitis es una inflamación de la mucosa de los senos paranasales (mucoperiostio) generalmente subsecuente a infecciones por agentes bacterianos, virales u hongos. Se caracteriza por do-

lor e inflamación en la zona del seno inflamado, pudiendo o no aparecer fiebre (Fauci et al., 2008). Los pacientes con DCP presentan una hiposmia como consecuencia de la rinosinusitis crónica o como consecuencia, en algunos pacientes, de la aplasia ciliar.

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios que se deben generalmente a retención de secreciones bronquiales con destrucción secundaria de la pared, debilitamiento y ulterior dilatación (Fauci, et al., 2008). Pueden ser focales si se afectan los bronquios que airean una región limitada del parénquima pulmonar, o difusas cuando afectan bronquios en una distribución más amplia. Esta se asocia con la enfermedad de DCP porque en esta hay tanto acumulación de secreción como infecciones a repetición, lo que promueve las bronquiectasias. Ectasia es el estado de dilatación de un órgano hueco (Mosby, 2005).

La otitis media se presenta como consecuencia de la sinusitis, pues la inflamación de la mucosa y la acumulación de moco en estas cavidades permiten el paso de la infección por la tuba auditiva hasta el oído medio y promueven la inflamación de las estructuras presentes allí.

La función pulmonar puede ser normal, pero a menudo hacia la tercera década de la vida hay una deficiente función ventilatoria pulmonar que va desde leve a severa, consecuencia de las elevadas concentraciones de mediadores inflamatorios generados por la infección permanente (Martínez et al., 2002).

Afección del sistema nervioso: La cefalea se presenta comúnmente en estos pacientes ya sea por la agudización de la sinusitis crónica o por una hidrocefalia, que se ha descrito en algunos casos, a causa de la mala movilidad del líquido cefalorraquídeo por una afección en las células ciliadas del plexo coroideo y el conducto endodiarquiano, las cuales están presentes en el sistema de drenaje y son la principal forma en que se moviliza el líquido cefalorraquídeo después de actuar las diferencias de presiones, que no permiten su acumulación y el aumento de la presión intracraneal (Gartner & Hiatt, 2008; Vieira, Lopes & Silva, 2012).

Afección del sistema reproductor: En los hombres, hasta un 80% son infértiles, y es debido a la alteración en la estructura del flagelo del espermatozoide. Estos pacientes tienen espermatozoides vivos pero inmóviles lo que los hace infértiles. Hay además otro factor que contribuye a esta infertilidad, y es la ausencia de motilidad ciliar en los conductos eferentes testiculares que dificultan la salida de los espermatozoides (Vogel et al., 2010).

En la mujer, hasta un 50% son infértiles, debido a la deficiente actividad de los cilios en las trompas de Falopio u oviductos, lo cual impide el transporte del óvulo a través de estos hacia el útero y genera también un alto porcentaje de riesgo de embarazos ectópicos (Marqués et al., 2004; Vogel et al., 2010).

Diagnóstico

El diagnóstico puede hacerse por el test de sacarina, que se realiza poniendo una tableta de sacarinato de sodio justo detrás de la cara anterior del cornete inferior. El tiempo necesario para que el

paciente note un sabor dulce después de la colocación de la tableta debe ser registrado. El tiempo máximo es normalmente de 30 minutos en la población normal. El resultado de la prueba puede ser influenciado por muchas variables y no se identifica una etiología específica de los síntomas con este examen. Una prueba adicional consiste en la investigación citológica de células ciliares viables recogidas de la nariz con pequeños cepillos (Stavinoha & McCaffrey, 2010).

El diagnóstico para la discinesia ciliar primaria se fundamenta en el análisis de la motilidad ciliar, su estructura y su forma de batida. Este estudio se realiza por microscopía electrónica y las muestras son tomadas de células ciliadas del epitelio respiratorio (Schidlow, 1994).

El estudio de la batida ciliar se hace mediante video de alta resolución digital y alta velocidad, y se considera normal una frecuencia de batida mayor a 540 batidas por minuto. La forma y el patrón de la batida ciliar deben ser en sus dos ciclos normales: una batida eficaz en la que el cilio se extiende en toda su longitud, y una de recuperación en la que el cilio se dobla y vuelve a la posición normal (Bush et al., 1998).

También se puede diagnosticar haciendo una placa radiológica de tórax en la cual puede aparecer un situs inversus o una dextrocardia y unas bronquiectasias (Schidlow, 1994).

El diagnóstico con microscopía electrónica y el estudio de batida ciliar son muy costosos, y muchos factores, como las infecciones virales, pueden alterar los resultados. Por esto en los últimos años, una gran variedad de autores han propuesto medir los niveles de óxido nítrico nasal como parte del diagnóstico de la DCP, pues en estos pacientes está disminuido (Karadag et al., 1999; Struben et al., 2005). Se considera que un óxido nítrico nasal menor de <112 ppb es altamente sugestivo de la enfermedad (Bush et al., 1998; Bodini et al., 2008; Moreno et al., 2010) (Tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos de la ultraestructura ciliar y valores de óxido nítrico (NO) nasal en pacientes con DCP (Moreno et al., 2010).

Se han planteando diferentes hipótesis que justifican la disminución de los niveles de óxido nítrico nasal en la DCP. Por ejemplo, se ha implicado al óxido nítrico en la regulación positiva de la frecuencia de batido ciliar, lo que ha hecho que se especule que los niveles bajos de NO en la enfermedad estén relacionados con el defecto ciliar primario (Li et al., 2000). Otra de las hipótesis es que la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) está localizada cerca de la base de los cilios. Esta enzima en el endotelio se activa por el estrés. El movimiento de inclinación de los cilios podría ser el “estrés” que activa la eNOS y estimula la producción de óxido nítrico, que cumple un papel en la regulación del movimiento ciliar. La falta de este estímulo se asociaría con la ausencia o la disminución de la activación de la eNOS y la reducción consecuente de la producción de óxido nítrico en el epitelio de la vía aérea (Leigh, 2003). Por eso se ha tratado de implementar la medición de óxido nítrico nasal en los pacientes con DCP, pues es mejor en cuestiones de costos, y podría llegar a usarse como un *screening test* para identificar sistemáticamente a pacientes con sinusitis crónicas o infecciones crónicas de la vía respiratoria.

Diagnóstico diferencial

Se debe hacer un diagnóstico diferencial entre la DCP y la discinesia ciliar secundaria (DCS). Esta última se da por afección de la estructura de los cilios, pero por factores externos ambientales como gases nocivos e irritantes, virus, bacterias y agentes físicos como frío, calor y variaciones en la humedad ambiental. En la DCP cerca del 90% de los pacientes tiene una alteración estructural de la dineína, y en la DCS son más comunes las alteraciones numéricas de los microtúbulos (Bertrand et al., 2000).

Tratamiento

Se deben tratar las infecciones respiratorias con antibióticos que penetren eficazmente el tracto

respiratorio y que permanezcan de manera estable y bioactivos en presencia de bacterias (Lucas et al., 2011).

Los aerosoles salinos son eficaces ya que mejoran el aclaramiento del moco. Se debe recomendar una vida saludable: evitar el consumo de tabaco y sobre todo realizar ejercicio físico han demostrado ser factores favorecedores en la estabilización de la enfermedad pulmonar (Lucas et al., 2011).

La rinorrea mucoide y mucopurulenta se trata con lavados con solución salina y sonadas nasales frecuentes. La fisioterapia respiratoria y los broncodilatadores en aerosol ayudan en la remoción de moco de las vías respiratorias, como también lo hace el drenaje postural.

Se debe vacunar de rutina contra la tos ferina, el sarampión, el *Haemophilus influenzae* tipo b y el *Streptococo pneumonie* (Pifferi et al., 2010).

Conclusiones

Los cilios son estructuras complejas de la especialización apical de las células, involucradas en múltiples funciones biológicas como el transporte de los espermatozoides, el barrido de secreciones mucosas, la lateralidad a nivel embrionario, entre otras muchas funciones. Un defecto estructural de estos cilios genera numerosos trastornos corporales, en la etapa embrionaria, con el situs inversus, así como en las vías respiratorias, con afecciones como las bronquiectasias y la sinusitis.

La discinesia ciliar primaria es una ciliopatía compleja que genera un trastorno a nivel de varios sistemas del cuerpo humano, pero hasta ahora no se han descubierto todas las implicaciones patológicas que genera, lo que hace de este síndrome un blanco de múltiples investigaciones con interés clínico y académico.

Referencias bibliográficas

Afzelius B. A. & Mossberg B. (1995). Immobile-cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia), including Kartagener syndrome. In Sriver C. R.,

- Beaudet A. L., Sly W. S. and Valle D. (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited diseases (pp. 3943-3954). 7.^a ed. New York: McGraw-Hill.
- Armengot, M., Mata, M., Milara X. & Cortijo J. (2010). Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías. *Acta Otorrinolaringol Esp.*, 61(2), 149-159.
- Bertrand B., Collet S., Eloy P. & Rombaux P. (2000). Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg.*, 54(3), 309-316.
- Bush A., Chodhari R., Collins N., Copeland F., Hall P., Harcourt J., Hariri M., Hogg C., Lucas J., Mitchison H., M., O'Callaghan C. & Phillips G., (2007). Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child.*, 92, 1136-1140.
- Bush, A., Cole P., Hariri M., Mackay I., Phillips G., Callaghan C. O., Wilson R. & Warner J., O. (1998, Oct.). Primary ciliary dyskinesia: Diagnosis and standards of care. *Eur Resp J.*, 12(4), 982-988.
- Bodini A., Rugolotto S., Pradal U., Zanotto G., Peroni D. (2008). Nasal nitric oxide for early diagnosis of familial primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.*, 93, 452-453.
- Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper D.L., Hauser S., Longo, D.L., Jameson, J. & Loscalzo, J. (2008). *Harrison Principios de Medicina interna*. 16.^a ed. Vol. 2. McGraw-Hill.
- Gartner, L.P. & Hiatt, J.L. (2008). *Texto y atlas de Histología*. 3.^a ed. Madrid: McGraw-Hill.
- Geremek M., Uit M. (2004). Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J. Appl Genet.*, 45, 347-361.
- Karadag B., James A.J., Gültekin E., Wilson N.M. & Bush A. (1999). Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, 13(6), 1402-1405.
- Leigh M.W. (2003). Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med.*, 24, 653-662.
- Li D., Shirakami G., Zhan X. & Johns R.A. (2000). Regulation of ciliary beat frequency by the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in rat airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 23, 175-181.
- Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. (2011). Primary ciliary dyskinesia. In J-F. Cordier (Ed.). *Orphan Lung Diseases*, Vol. 54 (pp. 201-217). Chapter 12. European Respiratory Society Monograph.
- Marqués L., Torres G., Hellin D., Melgarejo P., Galindo X. y González, B. (2004). Alteración ciliar con ausencia de los brazos de dineína en el síndrome de kartagener. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 55(3), 145-147.
- Martínez, M., Pignatelli, F., Orts, C., De la Torre Á., J. y Berlinches P. (2002). Discinesia ciliar primaria, a propósito de un caso atípico. *An. Med. Interna*, 19, 460-462.
- Moreno A.; Vizmanos G.; Reverte C.; Gartner, S.; Cobos N.; Rovira S.; Liñán S.; Lloreta J.; Busquets R. (2010). Valor del óxido nítrico nasal en el diagnóstico de la discinesia ciliar primaria. *An Pediatr (Barc)*, 73(02), 88-93.
- Morillas H., Zariwala M. & Knowles M. (2007). Genetic causes of bronchiectasis: Primary ciliary dyskinesia. *Respiration*, 74, 252-263.
- Mosby (2005). *Diccionario Mosby Pocket de Medicina, Enfermería y Ciencias de la salud*. 4.^a ed.
- Pifferi M., Bush A., Di Cicco M., Pradal U., Ragazzo V., Macchia P., Boner A., L. (2010, April). Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia. *ERJ*, 35(4), 787-794.
- Santos M. y Morizon G. (2000). Enfermedades genéticas en el RN: enfoque clínico. En Tapia J.L. y Ventura-Juncá P. (Eds.). *Manual de Neonatolo-*

gía (pp. 113-120). 2.^a ed. Santiago: Publicaciones Técnicas Mediterráneo.

Schidlow D., V. (1994). Primary ciliary dyskinesia (the immotile cilia syndrome). *Annals of Allergy*, 73(6), 457-468; quiz 468-470.

Stavinoha R. & McCaffrey T.V. (2010). Nasal Manifestations of Systemic Diseases, Cummings Otolaryngology. In Flint Paul W. et al. (Eds.). *Head and Neck Surgery*. 5th ed. Chapter 43.

Struben V., Wieringa M.H., Mantingh C.J., Bommeijé C., Don M., Feenstra L. et al. (2005). Nasal NO: Normal values in children age 6 through to 17 years. *European Respiratory Journal*, 26, 453-457.

Thomas, W. S. & Langman, J. (2007). *Embriología médica: con orientación clínica*. Ed. Médica Panamericana.

Vieira J. P., Lopes P. & Silva R. (2012). Primary Ciliary Dyskinesia and Hydrocephalus with Aqueductal Stenosis. *J Child Neurol.*, 27(7), 938-941.

Vogel P., Hansen G., Fontenot G. & Read R. (2010, July). Tubulin Tyrosine Ligase-Like 1 Deficiency Results in Chronic Rhinosinusitis and Abnormal Development of Spermatid Flagella in Mice. *Veterinary Pathology*, 47(4), 703-712.