





Discinesia ciliar primaria: caracterización clínica y tomográfica utilizando una estrategia diagnóstica combinada

Juan E. Balinotti^{1,2} , Martín Medin³, Ángela Lacera Rincón¹, Grecia Frías¹, María Esnaola Azcoiti⁴, Gabriela Ropelato⁴ , Marina Khoury⁵ , Alejandro Teper¹ 

RESUMEN

Introducción. La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad clínicamente heterogénea de difícil diagnóstico. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas y tomográficas, y los resultados de estudios diagnósticos en pacientes con sospecha de DCP al implementar una estrategia diagnóstica no validada que combina cuestionarios de pesquisa, óxido nítrico nasal (ON_n), videomicroscopia de alta velocidad (VMAV) y estudio genético.

Población y métodos. Estudio observacional de corte transversal en el cual se incluyeron todos los pacientes derivados por sospecha clínica de DCP entre los años 2022 y 2025.

Pruebas diagnósticas: ON_n, VMAV y estudio genético. Se utilizaron dos cuestionarios clínicos para la pesquisa de DCP.

Resultados. Se evaluaron 110 pacientes derivados por sospecha de DCP y se clasificaron en 3 grupos: DCP altamente probable (52 casos), DCP altamente improbable (54 casos) e indefinidos (4 casos). El diagnóstico de DCP se obtuvo a una mediana de edad de 8,8 años. La mayoría de los pacientes presentaron compromiso pulmonar en sus tomografías. Utilizando el algoritmo diagnóstico propuesto, en el 49 % de los casos derivados, la DCP fue altamente improbable.

Conclusión. La edad al diagnóstico de pacientes con alta sospecha de DCP en nuestro país fue tardía comparada con otros países. Al momento del diagnóstico, los pacientes presentaron daño pulmonar constatado en las tomografías de tórax.

El diagnóstico de DCP es un desafío en países con escasos recursos. El abordaje inicial combina cuestionarios de pesquisa, ON_n y VMAV, evitando el estudio genético si el diagnóstico de DCP es altamente improbable.

Palabras clave: trastornos de la motilidad ciliar; síndrome de Kartagener.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10814>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10814.eng>

Cómo citar: Balinotti JE, Medin M, Lacera Rincón Á, Frías G, Esnaola Azcoiti M, Ropelato G, et al. Discinesia ciliar primaria: caracterización clínica y tomográfica utilizando una estrategia diagnóstica combinada. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202510814. Primero en Internet 25-JUN-2026.

¹ Centro Respiratorio Dr. Alberto Álvarez, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina; ³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ Unidad de Medicina Traslacional, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁵ Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Juan E. Balinotti: juanbalinotti@gmail.com

Financiamiento: El presente trabajo fue realizado con el apoyo de una beca de investigación 2022 otorgada por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria al Dr. Juan Emilio Balinotti.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-7-2025

Aceptado: 13-4-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad clínicamente heterogénea, de herencia principalmente autosómica recesiva.^{1,2} Su incidencia estimada oscila entre 1 en 7500 y 1 en 20 000 nacidos vivos.^{3,4} Inicialmente, fue descrita como síndrome de Kartagener⁵ por su tríada sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*. Posteriormente, se la denominó enfermedad de cilias inmóviles⁶ y, finalmente, fue definida de manera precisa como DCP.⁷

Se caracteriza por la alteración del patrón de movimiento ciliar, el cual puede ser inmóvil o discinético. Se expresa en órganos que contienen cilias; el pulmón es el responsable de la mayor morbimortalidad. La alteración de la depuración mucociliar genera un acúmulo de secreciones que favorece las infecciones y el desarrollo de atelectasias y bronquiectasias. Si no es tratada de manera adecuada, con los años se produce una progresiva caída de los valores espirométricos y un daño pulmonar irreversible. A su vez, la presencia de sinusitis crónica, otitis media recurrente, defectos de lateralidad de órganos e infertilidad son manifestaciones extrapulmonares frecuentes.⁵

Actualmente, el diagnóstico de DCP es complejo. Las guías diagnósticas⁸⁻¹¹ recomiendan la utilización de cuestionarios de pesquisa y la combinación de las distintas pruebas: óxido nítrico nasal (ON_n), videomicroscopía de alta velocidad (VMAV), inmunofluorescencia, microscopía electrónica (ME) y estudio genético. La ME y el estudio genético son las pruebas consideradas *gold standard*, sin embargo, permiten confirmar el diagnóstico solo en el 60 % al 70 % de los casos.¹² En la biogénesis de la cilia y en su ultraestructura, intervienen alrededor de 700 proteínas, las cuales están codificadas por más de 50 genes.¹³ Esto explica la heterogeneidad clínica y las dificultades inherentes al diagnóstico.¹⁴

Un diagnóstico precoz es fundamental para retrasar el daño pulmonar y una mala calidad de vida.¹⁵ Existen muy pocos centros en Argentina con la estructura para evaluar pacientes con sospecha de DCP y el acceso a los métodos diagnósticos es limitado. Lamentablemente, no hay datos publicados en nuestro país acerca de la edad al diagnóstico, así como de las características clínicas al momento del diagnóstico.

El objetivo del estudio fue describir las características clínicas y tomográficas, y los resultados de estudios diagnósticos en pacientes

con sospecha de DCP al implementar una estrategia diagnóstica no validada, que combina cuestionarios de pesquisa, ON_n, VMAV y estudio genético.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron pacientes derivados por sospecha de DCP de cualquier edad, atendidos entre junio de 2022 y febrero de 2025 en el Laboratorio de Motilidad Ciliar del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Se excluyeron aquellos sujetos con una infección respiratoria en los 14 días previos a la evaluación dado que podría alterar los resultados de los estudios (ON nasal y VMAV). El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación, Hospital de Niños R. Gutiérrez.

Para la recolección de datos, se diseñó un formulario estructurado en la plataforma REDCap. Se registraron las variables demográficas, las variables clínicas, los resultados de estudios complementarios, las variables bacteriológicas (se definió colonización a la presencia de al menos dos cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* [PAE]).¹⁶ Se utilizaron dos cuestionarios de pesquisa: el ATS-CSQ (American Thoracic Society Clinical Screening Questionnaire)¹⁷ y el PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule questionnaire),¹⁸ (*Material complementario 1*). La descripción de los hallazgos tomográficos fue realizada por los investigadores, quienes no eran ciegos a los antecedentes de los participantes, y se confeccionó de manera estandarizada a partir de un formulario diseñado específicamente, adaptado del trabajo de Dettmer S *et al.*¹⁹

La determinación del ON_n se realizó solamente en sujetos mayores de 5 años mediante un analizador por quimioluminiscencia Eco Medics CLD 88 de acuerdo con estándares internacionales.²⁰ Un flujo de ON_n inferior a 77 nl/min se consideró patológico.

Mediante la VMAV, se evaluó el patrón del batido ciliar de una muestra de células del epitelio respiratorio de la zona de los cornetes inferiores. La evaluación del patrón del movimiento ciliar fue realizada por dos observadores, uno de ellos ciego a los resultados de los cuestionarios y características clínicas y tomográficas del paciente. El batido ciliar se consideró patológico frente a un patrón inmóvil, rígido, circular o incoordinado.²¹ En el Material complementario 1, se brindan detalles del método.

Para el estudio de secuenciación, se aisló ADN de los casos índices a partir de 5 ml de sangre periférica anticoagulada con ácido etilendiaminotetracético (EDTA). Las muestras fueron remitidas a la Universidad de Münster, Alemania, para la realización de un panel de 40 genes de DCP (*Material complementario 1*) o al Laboratorio de Genómica del Área de Medicina Traslacional del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, (Exome 2.0 Plus Comprehensive Exome Spike-in, Twist, en un equipo NextSeq500, Illumina). Dadas las dificultades y limitaciones para acceder al estudio genético, se priorizó su realización en casos indefinidos y en todos los casos con posibilidad de acceso a este. Se definió DCP confirmada al estudio genético con dos variantes patogénicas (VP) o la combinación de una VP y una probablemente patogénica (VPP) o de dos VPP en un mismo gen (en estado de homocigosis o heterocigosis compuesta).²²

Los pacientes remitidos con sospecha de DCP fueron clasificados en 3 grupos:

1. **DCP altamente probable (DCP +):** ≥ 5 años: ON_n y VMAV patológicos (por duplicado); < 5 años: VMAV patológica (por duplicado); pacientes con 2 variantes de significado incierto (VUS ~ *variant of uncertain significance*) o una VP o una VPP y una VUS y VMAV patológicos. Dado que los pacientes con DCP confirmada fueron pocos, se los consideró para el análisis dentro del grupo DCP altamente probable.
2. **DCP altamente improbable (DCP -):** ON_n y VMAV normales o solamente VMAV normal en < 5 años.
3. **DCP indefinida:** ON_n disminuido o normal y VMAV con alteraciones mínimas o normal con un cuestionario clínico con alta probabilidad de DCP (ATS ≥ 2 o PICADAR ≥ 5) y resultado genético pendiente.

Se tomó como edad al diagnóstico cuando se obtuvo la segunda prueba patológica y, en los casos dudosos, al momento del resultado del estudio genético.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron reportadas con números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas, con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico 25-75 (RIC), según la distribución de la variable. Se calculó un tamaño muestral de al menos 50 casos con sospecha clínica para una frecuencia esperada de confirmación del 50 %, un nivel de confianza

del 95 % y una semiamplitud del intervalo de confianza del 10 %.

Para comparar variables categóricas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para comparar variables numéricas en dos grupos, se utilizó la prueba de la *t* de Student o la prueba de Mann-Whitney, y en tres grupos, la prueba de la varianza o prueba de Kruskal-Wallis. Fueron considerados significativos valores $p < 0,05$.

Se utilizó el *software* STATA Versión 16.1 (Stata Corp, USA).

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, (código de registro 6864). Se obtuvo el consentimiento/asentimiento informado por escrito.

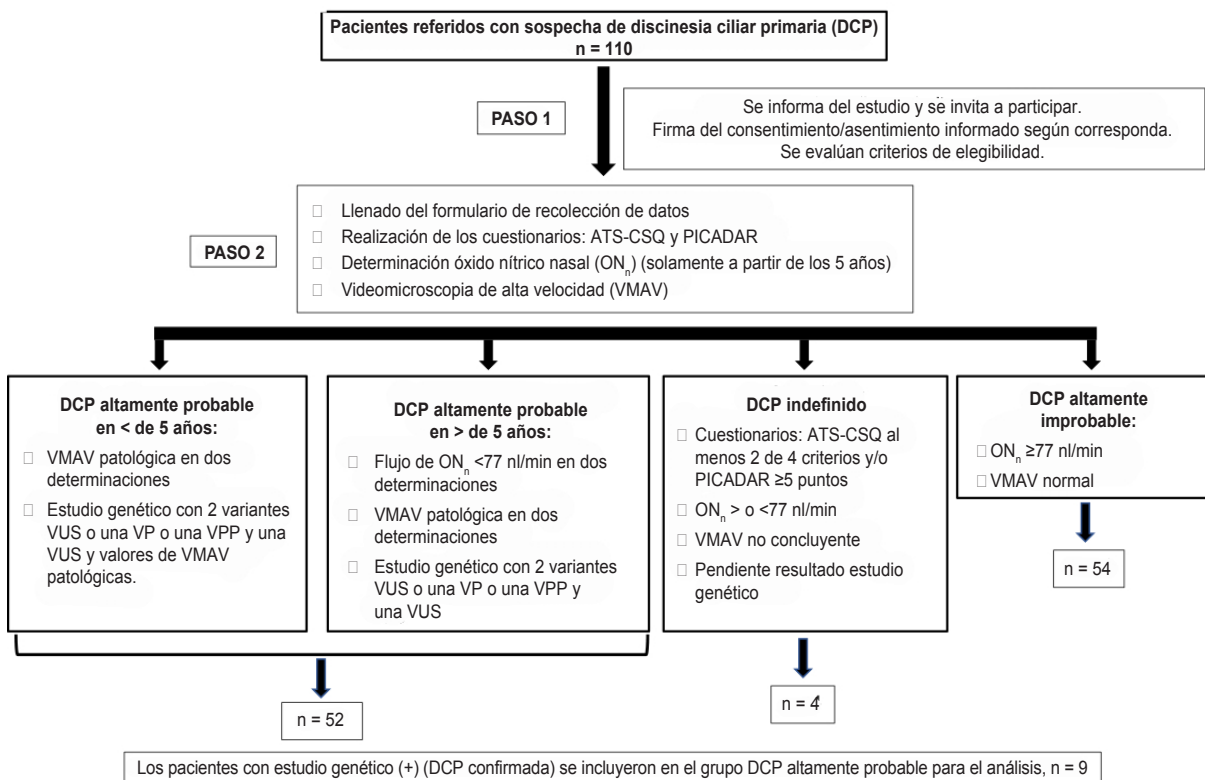
RESULTADOS

Fueron evaluados 110 pacientes derivados por sospecha clínica de DCP. El 56 % provenía del Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA) y el 43 %, del resto del país. La mediana de edad a la consulta fue 9 años (RIC 4,6-14). De los pacientes evaluados, 52 casos fueron DCP altamente probable (47 %); 54 casos, DCP altamente improbable (49 %); y 4 casos (4 %) permanecieron indefinidos (*Figura 1*). En la *Tabla 1*, se describen las características demográficas de los pacientes incluidos.

El diagnóstico de DCP se obtuvo a una mediana de edad de 8,8 años (RIC 2,8-11,9; rango: 3 meses a 39 años). Si consideramos solamente a los pacientes que presentaban defectos de lateralidad de órganos, la mediana de edad al diagnóstico fue 4,2 años (RIC 1-11), mientras que en aquellos sin *situs inversus*, fue a los 10,5 años (RIC 7,8-16).

El 92 % de los pacientes mayores de 5 años con alta sospecha de DCP presentó flujos de ON_n bajos, mientras que el 9,5 % del grupo DCP (-) presentó flujos persistentes bajos (*Tabla 2*). Con respecto al patrón de batido ciliar, los casos con alta probabilidad de DCP presentaron: el 58 % un patrón inmóvil, el 24 % un patrón rígido, el 2 % un patrón incoordinado y el 16 % un movimiento normal. El estudio genético se realizó en 23 de 52 pacientes con alta sospecha de DCP, y se confirmó el diagnóstico en 9 casos (39 %). El gen más frecuentemente identificado fue *DNAH5*. En la *Tabla 3*, se detallan los hallazgos

Figura 1. Flujograma



VP: variante patogénica, PP: probablemente patogénica, VUS: variante de significado incierto.

genéticos, VMAV, ON_n y presencia de defectos de lateralidad.

Las características clínicas se comparan en la *Tabla 2*. Con respecto al cuestionario de pesquisa estadounidense, presentaron dos o más criterios el 94 % de los sujetos con DCP altamente probable y el 22 % del grupo DCP

(-). Un valor ≥ a 5 puntos en el cuestionario PICADAR se obtuvo en el 90 % de los casos de DCP (+) y en el 28 % del grupo DCP (-).

El germen más frecuentemente aislado en los cultivos de esputo de los casos con alta sospecha de DCP fue *Haemophilus influenzae*. En la *Figura 2* se describe la frecuencia de los

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

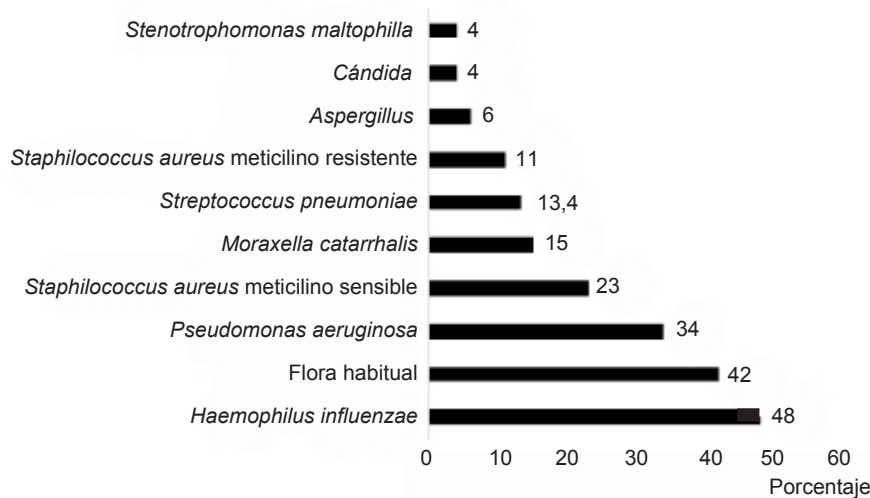
	DCP (+) n = 52	DCP (-) n = 54	Indefinidos n = 4
Edad a la consulta, años*	9 (4-17)	9,5 (6,5-12,5)	6,8 (5,5-8)
Sexo femenino, n (%)	26 (50)	22 (41)	2 (50)
Edad gestacional, semanas*	39 (38-40)	38 (37-40)	38 (37-40)
Peso de nacimiento, gramos**	3212 (469)	3200 (640)	3268 (450)
Internación en UCIN, n (%)	36 (69)	13 (24)	1 (25)
Requerimiento de O ₂ , n (%)	33 (63)	13 (24)	1 (25)
Requerimiento de ARM o CPAP, n (%)	21 (40)	9 (17)	1 (25)
Consanguinidad, n (%)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
Antecedentes de infertilidad, n (%)***	2 (4)	2 (4)	1 (25)

*Mediana y rango IC 25-75.

**Media y desviación estándar.

***Antecedentes personales o familiares de infertilidad, embarazos ectópicos o de abortos espontáneos.

DCP (+): discinesia ciliar primaria altamente probable; DCP (-): discinesia ciliar primaria altamente improbable; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; ARM: asistencia respiratoria mecánica; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

FIGURA 2. Gérmenes cultivados en muestras de esputo de pacientes con discinesia ciliar primaria altamente probable

gérmenes aislados. El 34 % de los individuos con DCP (+) aisló PAE en alguna ocasión. La mediana de edad al primer aislamiento fue a los 11 años (RIC 3-15 años), seis pacientes están colonizados, todos mayores de 13 años.

Los hallazgos en las tomografías de tórax más frecuentes en los sujetos con DCP altamente probable fueron tapones mucosos,

bronquiectasias y atelectasias, que comprometían con mayor frecuencia los lóbulos inferiores, llingula y lóbulo medio (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Este estudio reporta la edad al diagnóstico y las características clínicas, tomográficas, bacteriológicas y genéticas de pacientes

TABLA 2. Características clínicas de los pacientes con DCP altamente probable (DCP +) y de los pacientes con DCP altamente improbable (DCP -)

	DCP (+) n = 52	DCP (-) n = 54	Valor de p
Flujo de ON _n , nl/min *	10,5 (4-22)	120 (85-156)	<0,0001
Distrés respiratorio neonatal, n (%)	38 (73)	7 (13)	<0,0001
Rinitis persistente, ** n (%)	40 (81)	16 (30)	<0,0001
Tos húmeda persistente, ** n (%)	47 (90)	12 (23)	<0,0001
Defectos de lateralidad, n (%)	30 (57)	6 (11)	<0,0001
Hidrocefalia, n (%)	1 (3)	0 (0)	NS
Otitis media recurrente, n (%)	18 (35)	12 (22)	NS
Diábolos, n (%)	5 (9)	0 (0)	NS
Antecedente de neumonías recurrentes, n (%)	24 (46)	26 (49)	NS
Antecedente de bronquitis recurrentes, n (%)	38 (73)	24 (45)	NS
Asma que no responde al tratamiento, n (%)	27 (52)	8 (15)	<0,0001
Cardiopatía congénita, n (%)	6 (11)	7 (13)	NS
Cuestionario ATS-CSQ, ≥2 criterios, n (%)	49 (94)	12 (22)	<0,0001
Cuestionario ATS-CSQ, <2 criterios, n (%)	3 (6)	44 (42)	<0,0001
Cuestionario PICADAR ≥5 puntos, n (%)	47 (90)	15 (28)	<0,0001
Cuestionario PICADAR ≤4 puntos, n (%)	5 (10)	39 (72)	<0,0001
Cuestionarios ATS ≥2 y PICADAR ≥5, n (%)	46 (88)	8 (15)	<0,0001

*Mediana y rango intercuartílico 25-75.

**De comienzo antes de los 6 meses de vida.

ATS-CSQ: American Thoracic Society Clinical Screening Questionnaire, PICADAR: Primary Ciliary Dyskinesia Rule questionnaire.

NS: no significativo, ON_n: óxido nítrico nasal, DCP (+): discinesia ciliar primaria altamente probable, DCP (-): discinesia ciliar primaria altamente improbable.

TABLA 3. Hallazgos genéticos, defectos de lateralidad, óxido nítrico nasal y patrón de batido ciliar de pacientes con discinesia ciliar primaria altamente probable y discinesia ciliar primaria confirmada (sombreados en gris)

Sujeto	Genes	Variante en cDNA, variante en proteína	Genotipo	Clasificación ACMG	Tipo de mutación	SIT	ON _n (nL/min)	Patrón de batido ciliar
1	<i>DNAH5</i>	NM_001369.3:c.8011-2A>G, NP_001360.1:p.(?)	Homocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	Splicing	No	< 33	Inmóvil
2	<i>DNAH5</i>	NM_001369.3:c.2283_2284del, NP_001360.1:p.(Arg761Serfs*10)	Homocigota	PP (PVS1, PM3, PP2_supp)	Frameshift del.	No	ND	Inmóvil
3	<i>DNAH5</i>	NM_001369.3:c.13060del, NP_001360.1:p.(Ala4354Argfs*23)	Heterocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	Frameshift del.	Sí	< 33	ND
		NM_001369.3:c.5367del, NP_001360.1:p.(Asn1790Ilefs*14)	Compuesto	PP (PVS1, PM2_supp)	Frameshift del.			
4	<i>DNAH5</i>	NM_001369.3:c.11653C>T, NP_001360.1:p.(Arg3885*)	Heterocigota	P (PVS1, PM3_strong, PM2_supp)	Nonsense	Sí	ND	Inmóvil
		NM_001369.3:c.8385del, NP_001360.1:p.(Asp2796Ilefs*10)	Heterocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	Frameshift del.			
5	<i>DNAH5</i>	NM_001369.3:c.13338+5G>A, NP_001360.1:p.(?)	Heterocigota	PP3_mod, PP4, PM2_supp	Splicing	No	< 33	Inmóvil
		NM_001369.3:c.8010+3A>G, NP_001360.1:p.(?)	Heterocigota	PP (PM3, PM2_supp)	Splicing			
6	<i>DNAH5</i>	NM_001369.3:c.8311C>T, NP_001360.1:p.(Arg2771Cys)	Heterocigota	VUS (PM3, PM2_supp)	Missense	No	< 77	Normal
		NM_001369.3:c.8497C>T, NP_001360.1:p.(Arg2833Cys)	Heterocigota	PP (PM5, PM3, PP3, PM2_supp)	Missense			
7	<i>DNAH5</i>	NM_001369.3:c.12379C>T, NP_001360.1:p.(Arg4127Cys)	Heterocigota	VUS (PM2_supp)	Missense	Sí	< 77	Anormalidad muy sutil
		NM_001369.3:c.13601A>G, NP_001360.1:p.(Tyr4534Cys)	Heterocigota	VUS (PM2_supp)	Missense			
8	<i>CCDC39</i>	NM_181426.2:c.594dup, NP_852091.1:p.(Thr199Aspfs*1)	Homocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	Frameshift dup.	Sí	ND	Inmóvil
9	<i>CCDC39</i>	NM_181426.2:c.1636G>T, NP_852091.1:p.(Gly546*)	Homocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	Nonsense	Sí	ND	Rígido
10	<i>CCDC39</i>	NM_181426.2:c.357+1G>C, NP_852091.1:p.(?)	Homocigota	P (PVS1_mod, PM3_VS, PM2_supp)	Splicing	Sí	< 33	Rígido
11	<i>CCDC39</i>	Deleción del exón 9	Homocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	CNV	No	< 33	Rígido
12	<i>CCDC40</i>	NM_017950.4:c.2111_2112del, NP_060420.2:p.(Lys704Serfs*51)	Heterocigota compuesto	PP (PVS1, PM2_supp, PP4)	Frameshift del.	No	< 33	Rígido
		NM_017950.4:c.3307C>T, NP_060420.2:p.(Arg1103*)		PP (PVS1_strong, PM3_supp, PM2_supp, PP4)	Nonsense			
13	<i>CCNO</i>	NM_021147.5:c.263_267dup, NP_066970.3:p.(Val90Serfs*6)	Homocigota	P (PVS1, PM2_supp, PS4_mod)	Missense	Sí	< 33	Inmóvil
14	<i>DNAAF4</i>	NM_130810.4:c.229A>G, NP_570722.2:p.(Lys77Glu)	Homocigota	VUS (PP3_mod, PM2_Supp, PP4, PM3, BP1)	Missense	Sí	< 33	Inmóvil
		NM_130810.4:c.523dup, NP_570722.2:p.(Ile175Asnfs*15)	Heterocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	Frameshift dup.			
15	<i>DNAAF4</i>	NM_130810.4:c.229A>G, NP_570722.2:p.(Lys77Glu)	Heterocigota	VUS (PP3_mod, PM2_Supp, PP4, PM3, BP1)	Missense	Sí	ND	ND
16	<i>DNAAF1</i>	NM_178452.6:c.715del, NP_848547.4:p.(Ser239Alafs*12)	Heterocigota	PP (PVS1, PM2_supp)	Frameshift del.	No	< 33	Inmóvil
		NM_178452.6:c.811C>T, NP_848547.4:p.(Arg271*)	Heterocigota	P (PVS1, PM3, PM2_supp)	Nonsense			
17	<i>DNAH11</i>	NM_001277115.2:c.11929G>T, NP_001264044.1:p.(Glu3977*)	Heterocigota	P (PVS1, PM3, PM2_supp)	Nonsense	Sí	ND	Inmóvil
		NM_001277115.2:c.8698C>T, NP_001264044.1:p.(Arg2900*)	Heterocigota	P (PVS1, PM3, PM2_supp)	Nonsense			

18	DNAH5	NM_001369.3:c.8311C>T, NP_001360.1:p.(Arg2771Cys)	Homocigota	VUS (PM3_strong, PM2_supp)	Missense	No	ND	Anormalidad muy sutil
19	DNAAF4	NM_130810.4:c.56T>A, NP_570722.2:p.(Leu19Gln)	Heterocigota compuesto	VUS (PM2_supp, PP4, BP1)	Missense	Si	< 33	Anormalidad muy sutil
		NM_130810.4:c.229A>G, NP_570722.2:p.(Lys77Glu)		VUS (PP3_mod, PM2_Supp, PP4, PM3, BP1)	Missense			
20	HYDYN	NM_001270974.2:c.10368-2A>G, NP_001257903.1:p.(?) Posible delección del exón 73 predicha a través del análisis de los datos de NGS con el algoritmo DECON.	Heterocigota	PP (PVS1_mod, PM3, PM2_supp, PP4)	Splicing	No	< 33	Normal
				PP (PVS1, PM2_supp)	CNV?			
21	DNAH1	NM_015512.5:c.4739C>G, NP_056327.4:p.(Ala1580Gly)	Heterocigota	VUS (PM2_supp, BP1)	Missense	No	< 77	Rígido
	DNAH9	NM_001372.4:c.7151G>A, NP_001363.2:p.(Gly2384Glu)	Heterocigota	VUS (PM2_supp)	Missense			
22	DNAAF4	NM_130810.4:c.229A>G, NP_570722.2:p.(Lys77Glu)	Heterocigota	VUS (PP3_mod, PM2_Supp, PP4, PM3, BP1)	Missense	No	< 33	Inmóvil
23	RSPH4A	NM_001010892.3:c.811C>T, NP_001010892.1:p.(Leu271=)	Heterocigota	VUS (PM2_supp, BP7)	Synonymous, splicing?	No	Normal	Anormalidad muy sutil

Se consideró confirmatorio el estudio genético frente a la presencia de dos VP o la combinación de una VP y una VPP o de dos VPP en un mismo gen (en estado de homocigosis o heterocigosis compuesta).

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics; P: patológica; PP: probablemente patológica;

VUS: variante de significado incierto; CNV: variación del número de copias; ND: no disponible; NR: no reportado en la literatura;

SIT: situs inversus totalis; ONn: óxido nítrico nasal (flujo normal: >77 nl/min; bajo <77 nl/min; extremadamente bajo <33 nl/min);

del.: delección; dup.: duplicación.

argentinos con alta sospecha de DCP. Se describieron por primera vez en nuestro medio las variantes genéticas patogénicas y probablemente patogénicas de individuos con DCP.

En Europa, la edad promedio al diagnóstico es 5,3 años y, en sujetos sin defectos de lateralidad, 5,8 años.^{15,23} En nuestro estudio, la edad al diagnóstico fue más tardía, especialmente en pacientes sin *situs inversus*, a los 10,5 años. Está

descrito un diagnóstico más tardío en países con bajos recursos destinados a la salud y en individuos sin trastornos de lateralidad.^{24,25}

La mayoría de los pacientes con alta sospecha de DCP presentaron dos o más criterios del cuestionario estadounidense y 5 o más puntos del cuestionario PICADAR. La combinación de ambos es de gran utilidad para identificar clínicamente a aquellos individuos con sospecha de presentar

TABLA 4. Hallazgos tomográficos de pacientes con DCP altamente probable (DCP +) y DCP altamente improbable (DCP -)

Hallazgos tomográficos	DCP (+)	DCP (-)
	n = 49	n = 40
	Porcentaje (n)	Porcentaje (n)
Tapones mucosos, imágenes en árbol en brote	55 (27)	12 (5)
Bronquiectasias	49 (24)	52 (21)
Atelectasias	37 (18)	17 (7)
Opacidades en vidrio esmerilado	12 (6)	7 (3)
Normal	4 (2)	22 (9)
Localización de las bronquiectasias	Porcentaje (n)	Porcentaje (n)
Lóbulo superior derecho	4 (2)	15 (6)
Lóbulo superior izquierdo	2 (1)	12 (5)
Lóbulo medio	35 (17)	32 (13)
Língula	20 (10)	25 (10)
Lóbulo inferior derecho	26 (13)	32 (13)
Lóbulo inferior izquierdo	26 (13)	45 (18)

DCP (+): discinesia ciliar primaria altamente probable; DCP (-): discinesia ciliar primaria altamente improbable.

DCP, para ser referidos de manera temprana a un centro de referencia para ser estudiados.

Se evidenció compromiso pulmonar en las tomografías de tórax de gran parte de los pacientes con alta sospecha de DCP. Los hallazgos reflejan la alteración en la depuración mucociliar. Las zonas del pulmón más comprometidas fueron los lóbulos inferiores, medio y llingula, permaneciendo respetados los lóbulos superiores. Esta distribución es característica de la DCP,¹⁹ con mayor acúmulo de las secreciones en zonas declives debido a la ineficiencia del batido ciliar sumado al fenómeno gravitatorio. Otra manera de cuantificar el compromiso pulmonar es mediante pruebas funcionales respiratorias. Fue una limitante no haber podido evaluar este aspecto. Asimismo, el diseño transversal del estudio no permitió evaluar la progresión de la enfermedad ni establecer asociaciones entre retraso diagnóstico y daño pulmonar.

Los gérmenes más frecuentemente aislados en cultivos de secreciones respiratorias en individuos con DCP son el *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Nuestros hallazgos fueron similares a los de otras cohortes.²⁶ Sin embargo, el diseño de nuestro estudio podría subestimar el número real de pacientes colonizados con PAE. La infección crónica por PAE suele presentarse en pacientes de mayor edad y su asociación con un peor pronóstico clínico y mayor caída de la función pulmonar no es tan evidente como en la fibrosis quística.^{16,27}

En el complejo diagnóstico de la DCP, existen diferencias en el algoritmo estadounidense y el europeo;¹¹ la principal diferencia es que los primeros no emplean la VMAV. La determinación del ON_n es una herramienta universalmente recomendada a partir de los 5 años. La mayoría de nuestros pacientes con alta sospecha de DCP presentaron valores extremadamente bajos, que coinciden con otras publicaciones.²⁸ En nuestro estudio, se implementó una estrategia diagnóstica no validada, adaptada a nuestra realidad, basada en la combinación de ambos cuestionarios de pesquisa + ON_n + VMAV por duplicado. Dado los escasos recursos disponibles, el estudio genético fue solicitado en aquellos casos indefinidos o que presentaban la posibilidad de acceder a este. Mediante este abordaje, se consideró la DCP altamente improbable en el 49 % de los casos, evitando el uso de un recurso más costoso y actualmente de difícil acceso en nuestro medio.

Otra limitante del trabajo fue la imposibilidad de acceder sistemáticamente al estudio genético. Se realizó solo en 23 pacientes de los 110 derivados por sospecha de DCP. Esto podría implicar omitir el diagnóstico en algunos casos o una interpretación errónea de los sujetos con alta sospecha de DCP por la estrategia utilizada. Pacientes con fibrosis quística e inmunodeficiencias también pueden presentar bajos niveles de ON_n y alteraciones en el batido ciliar, es por ello que es mandatorio excluir estos diagnósticos. Consideramos relevante destacar que, frente a la alta sospecha de DCP, se debe priorizar el acceso al estudio genético para confirmar el diagnóstico.¹⁰

La frecuencia de los genes hallados en nuestra población fue similar a lo descrito en otros países.²⁹ Actualmente, de acuerdo con centros especializados en DCP, mediante el estudio genético se puede confirmar el diagnóstico entre el 60 % y el 70 % de los casos.^{10,30} En nuestro estudio, el rendimiento del estudio genético fue del 39 %. Esto podría deberse a la imposibilidad de estudiar a los progenitores de casos con dos variantes en heterocigosis y a variantes que aún están definidas como de significado incierto. Otra limitación fue no poder evaluar la ultraestructura ciliar para complementar el diagnóstico. La ME requiere de una infraestructura compleja y de experiencia en la preparación e interpretación de la muestra; un 30 % de los pacientes con DCP presentan una ultraestructura normal.³¹ Por último, se recomienda la utilización de la inmunofluorescencia en conjunto con las otras pruebas diagnósticas.¹⁰ Si bien no es un estudio complejo, el costo de los anticuerpos y la necesidad de personal capacitado limitaron su realización.

El diagnóstico de DCP es un desafío en países con escasos recursos asignados a patologías poco frecuentes. El abordaje inicial combina cuestionarios clínicos de pesquisa, medición del óxido nítrico nasal y videomicroscopía de alta velocidad, evitando el estudio genético si el diagnóstico de DCP es altamente improbable. Es necesario generar redes de colaboración entre centros para facilitar el acceso al estudio genético, ME e inmunofluorescencia, y así poder brindar un diagnóstico más preciso.

CONCLUSIÓN

La edad al diagnóstico de pacientes con alta sospecha de DCP en nuestro país fue tardía comparada con otros países. Al momento

del diagnóstico, la mayoría de los individuos presentaron daño pulmonar constatado en las tomografías de tórax. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10814_AO_Balinotti_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Leigh MW, Horani A, Kinghorn B, O'Connor MG, Zariwala MA, Knowles MR. Primary Ciliary Dyskinesia: A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis*. 2019;4(1-2):51-75. doi: 10.3233/TRD-190036.
- Paff T, Loges NT, Aprea I, Wu K, Bakey Z, Haarman EG, et al. Mutations in PIH1D3 cause X-linked primary ciliary dyskinesia with outer and inner dynein arm defects. *Am J Hum Genet*. 2017;100(1):160-8. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.11.019.
- Shoemark A, Rubbo B, Legendre M, Fassad MR, Haarman EG, Best S, et al. Topological data analysis reveals genotype-phenotype relationships in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2002359. doi: 10.1183/13993003.02359-2020.
- Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameen K, Zhao Y, et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):459-68. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.
- Kartagener M. Zur pathogenese der bronkiektasien. *Beitr Klin Tuberk*. 1933;83:489-501. doi: 10.1007/BF02141468.
- Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297(1):1-6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
- Berdon WE, Willi U. Situs inversus, bronchiectasis, and sinusitis and its relation to immotile cilia: history of the diseases and their discoverers—Manes Kartagener and Bjorn Afzelius. *Pediatr Radiol*. 2004;34(1):38-42. doi: 10.1007/s00247-003-1072-9.
- Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
- Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):e24-39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST.
- Shoemark A, Goutaki M, Kinghorn B, Ardura-García C, Baz-Redón N, Chilvers M, et al. European Respiratory Society and American Thoracic Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500745. doi: 10.1183/13993003.00745-2025.
- Shoemark A, Dell S, Shapiro A, Lucas JS. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901066. doi: 10.1183/13993003.01066-2019.
- Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR, Williams CD, O'Callaghan C. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):307-14. doi: 10.1164/rccm.200903-0459OC.
- Cant E, Shoemark A, Chalmers JD. Primary Ciliary Dyskinesia: Integrating Genetics into Clinical Practice. *Curr Pulmonol Rep*. 2024;13:57-66. doi: 10.1007/s13665-023-00332-x
- Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00353-2021. doi: 10.1183/23120541.00353-2021.
- Goutaki M, Papon JF, Boon M, Casaulta C, Eber E, Escudier E, et al. Standardised clinical data from patients with primary ciliary dyskinesia: FOLLOW-PCD. *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00237-2019. doi: 10.1183/23120541.00237-2019.
- Cohen-Cyberknoh M, Weigert N, Gileles-Hillel A, Breuer O, Simanovsky N, Boon M, et al. Clinical impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir Med*. 2017;131:241-6. doi: 10.1016/j.rmed.2017.08.028.
- Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1305-13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
- Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carrol M, Evans HJ, et al. PICADAR: A diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1103-12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
- Dettmer S, Ringshausen F, Vogel-Claussen J, Fuge J, Faschkami A, Shin HO, et al. Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191457. doi: 10.1371/journal.pone.0191457.
- Beydon N, Kouis P, Marthin JK, Latzin P, Colas M, Davis SD, et al. Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. European Respiratory Society technical standard. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2202031. doi: 10.1183/13993003.02031-2022.
- Shapiro AJ, Ferkol TW, Manion M, Leigh MW, Davis SD, Knowles MR. High-Speed Videomicroscopy Analysis Presents Limitations in Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(1):122-3. doi: 10.1164/rccm.201907-1366LE.
- O'Connor MG, Horani A, Shapiro AJ. Progress in Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia: The North American Perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1278. doi: 10.3390/diagnostics11071278.
- Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):202-16. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
- Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1248-58. doi: 10.1183/09031936.00001010.
- Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):667-9. doi: 10.1080/080352502760069089.
- Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, Skov M, Aanaes K, Høiby N, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1093.e1-7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
- Piatti G, De Santi MM, Farolfi A, Zuccotti GV, D'Auria E, Patria MF, et al. Exacerbations and *Pseudomonas aeruginosa* colonization are associated with altered lung structure and function in primary ciliary dyskinesia. *BMC*

-
- Pediatr.* 2020;20(1):158. doi: 10.1186/s12887-020-02062-4.
28. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1024-32. doi: 10.1183/09031936.00176111.
 29. Raidt J, Riepenhausen S, Pennekamp P, Olbrich H, Amirav I, Athanazio RA, et al. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur Respir J.* 2024;64(2):2301769. doi: 10.1183/13993003.01769-2023.
 30. Davis SD, Ferko TW, Rosenfeld M, Lee HS, Dell SD, Sagel SD, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):316-24. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
 31. Boon M, Smits A, Cuppens H, Jaspers M, Proesmans M, Dupont LJ, et al. Primary ciliary dyskinesia: critical evaluation of clinical symptoms and diagnosis in patients 76 with normal and abnormal ultrastructure. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:11. doi: 10.1186/1750-1172-9-11.