

El síndrome de Kartagener y su relación con las ciliopatías

Kartagener syndrome and its relations with ciliopathies



Darian Francis Zubia^{1*}, Zulema Ramírez Carmenate², Lucía González Núñez³

¹Estudiante de 3^{er} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital General Docente Enrique Cabrera. La Habana-Cuba.

²Profesora Auxiliar. Investigador Agregado. Centro de Inmunología Molecular. La Habana-Cuba.

³Especialista de II grado en Histología. Profesora Titular y Consultante. Investigadora Titular. Escuela Latinoamericana de Medicina. La Habana-Cuba.

Recibido: 06/09/16 | Revisado: 26/05/17 | Aceptado: 04/06/17 | Online: 27/12/18

*Correspondencia: (D. Francis Zubia). Correo electrónico: dmmzubia@nauta.cu



Citar como: Francis D, Ramírez Z, González L. El síndrome de Kartagener y su relación con las ciliopatías. 16 de Abril. 2018;57(269):221-226.

Resumen

Las ciliopatías se definen como un grupo de síndromes clínica y genéticamente heterogéneos, causadas por defectos en la formación y/o función de los cilios y se clasifican como ciliopatías móviles e inmóviles. El síndrome de Kartagener, enfermedad autosómica recesiva, es una ciliopatía móvil que integra un grupo de enfermedades denominadas discinesias ciliares primarias. Se manifiesta clínicamente en edades tempranas de la vida por presentar susceptibilidad a padecer infecciones crónicas recurrentes del sistema respiratorio, *situs inversus*, e infertilidad en la adultez. El síndrome de Kartagener se presenta por mutaciones en algunos genes que codifican para las proteínas de los brazos de dineína externo e interno presentes en el axonema ciliar. En esta revisión de 28 referencias bibliográficas, se explica la relación morfofuncional y genética entre el síndrome de Kartagener y las ciliopatías.

Palabras clave: ciliopatías, discinesia ciliar primaria, síndrome de Kartagener, cilios móviles

Abstract

The ciliopathies are defined as a group of clinically and genetically heterogeneous syndromes caused by defects in the formation and/or function of cilia and are classified as mobile and immobile ciliopathies. Kartagener syndrome, autosomal recessive disease, is a mobile ciliopathy that integrates a group of diseases called primary ciliary dyskinesia; and it is manifested clinically at early ages of life for present susceptibility to chronic recurrent respiratory infections, *situs inversus*, and infertility in adulthood. Kartagener syndrome occurs by mutations in certain genes encoding proteins arms outer and inner dynein axonemal ciliary present. In this review of 28 references we explained the morphological, functional and genetic relationship between Kartagener syndrome and ciliopathies.

Keywords: ciliopathies, primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, motile cilia

Introducción

El campo de la biología ciliar es un área de estudio con una larga historia. Por muchos años se consideró la existencia de una sola categoría de cilio, sin embargo, en la actualidad se muestra una dualidad en el campo de los cilios: uno con función de movilidad y otro con función sensorial^{1,2}. Actualmente, se ha ampliado la clasificación de los cilios a cuatro categorías con diferentes localizaciones³.

Numerosas investigaciones genéticas han permitido dilucidar las bases moleculares de un gran número de mecanismos disfuncionales en estructuras ciliares y han sido implicadas en un amplio espectro de enfermedades genéticas denominadas ciliopatías^{4,5}, las cuales son un grupo de alteraciones monogénicas que comparten rasgos fenotípicos comunes y son causadas por defectos en la formación y/o función de los cilios. Se clasifican a su vez, según la variedad del cilio afectado, en ciliopatías de cilios móviles y de cilios inmóviles (cilio primario)^{3,6}.

El síndrome de Kartagener se clasifica como una ciliopatía de cilios móviles. Forma parte de un grupo mayor de enfermedades a las que se hace referencia como discinesias ciliares primarias (DCP) y por ello clasifican dentro del grupo de ciliopatías por afectación en los cilios móviles. La incidencia de este síndrome es de 1-2/30.000 nacimientos⁷.

En 1933, Manes Kartagener, neumólogo que trabajaba en Zurich, describió por primera vez la tríada de sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus* como una asociación de patologías que no eran puras coincidencias⁸; pero no fue hasta la mitad del año 1970 que Azfelius identificó ciertas anomalías en la ultraestructura de los cilios y propuso el papel del mismo en la explicación de este síndrome⁹.

El síndrome de Kartagener es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta principalmente por una afectación del movimiento ciliar. Aunque la enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo y se han reconocido algunos defectos genéticos específicos, es evidente que el síndrome manifiesta una

heterogeneidad genética sustancial¹⁰. La actualización en el campo de la biología ciliar desde el punto de vista morfofuncional y genético resulta de gran importancia en la comprensión de numerosos síndromes que hasta la actualidad se desconocía su causa estructural y molecular así como, para la mejor formación académica de los estudiantes de medicina.

Objetivo

Describir la relación morfofuncional y genética entre el síndrome de Kartagener y las ciliopatías.

Desarrollo

El cilio es una prolongación filiforme compuesta por un núcleo de nueve pares de microtúbulos denominado axonema. Está rodeado por la membrana ciliar que es una prolongación de la membrana plasmática. Estos dobletes de microtúbulos se extienden desde un centriolo especializado hasta la base del cilio nombrado cuerpo basal.

La región comprendida entre el axonema y el cuerpo basal se conoce como zona de transición¹¹. La mayoría de las células presentan un único cilio (un *monocilium* o cilio primario), mientras que en algunas células se acumulan paquetes de cilios que constan de 200-300 organelos individuales³.

Varietades de cilios presentes en el organismo

Numerosos estudios clasifican a los cilios en móvil e inmóvil (cilio primario). Sin embargo, en la actualidad, ya se han reconocido en el organismo humano cuatro tipos de cilios^{12,13}. La primera categoría de cilio son los móviles con movimientos unidireccionales, localizados en el sistema respiratorio, sistema reproductor femenino y en el epitelio endodermario³. Una segunda categoría es el denominado cilio nodal que se encuentra ubicado en el nodo embrionario (parte posterior de la notocorda), realiza movimientos rotacionales y su función es la de garantizar un primer paso en la definición de la lateralidad corporal en el proceso de

embriogénesis por ejemplo, definir lado derecho e izquierdo^{3,14,15}.

Una tercera categoría son los cinocilios que se encuentran presentes en las células ciliadas de algunos órganos para la sensibilidad especial como por ejemplo, órgano de Corti y retina. Su función fundamental es de tipo sensorial¹³. La cuarta categoría de cilio es el cilio primario. Es inmóvil, sensorial y está ampliamente distribuido en el organismo y se le atribuyen numerosas funciones.

Las principales diferencias entre las variedades de cilios radica, en principio, en la presencia de brazos de dineína y del par de microtúbulos centrales, lo cual determina su motilidad¹⁶. A pesar de la variedad morfofuncional de cilios, todos tienen en común que comparten las unidades estructurales básicas compuestas por los dobletes de microtúbulos periféricos y la membrana ciliar³.

Ciliopatías

Las ciliopatías representan a un grupo de síndromes clínica y genéticamente heterogéneos, causados por disfunciones de los cilios primarios y cilios móviles¹. La gran diversidad de fenotipos observados en las ciliopatías indica el papel abarcador que tiene el cilio en el desarrollo de múltiples variedades de tejidos que forman a órganos tales como: hígado, riñón, corazón, ojos, hueso y cerebro^{16,17}.

El nivel de afectación de los tejidos y órganos depende del grado del patrón de expresión del gen alterado, del defecto ciliar y la dependencia funcional del tejido en relación al cilio⁴. Las ciliopatías también pueden ser clasificadas según las características del cilio: si presenta un cilio con disfunción, o una ausencia total o parcial del mismo. En el primer caso, la manifestación es más especializada y afecta principalmente a la retina y el riñón¹⁷. En el segundo caso, la ciliopatía es más severa por lo que puede afectar múltiples órganos⁴. Dentro de las anomalías ciliares se han encontrado: cambios en la estructura de los microtúbulos, incoordinación de los movimientos

ciliares causados por la ausencia de los brazos externos e internos de dineína, entre otros¹⁸.

Las ciliopatías engloban la disfunción de los cilios primarios, los cilios móviles y los cilios nodales. Las ciliopatías móviles (tales como, la DCP), son clínicamente distintas a las ciliopatías no móviles (disfunción del cilio primario). A pesar de que ambas clases de enfermedades afectan a organelos estructuralmente similares, la biología de ambos difiere en algunos aspectos lo que hace que su afectación se manifieste clínicamente diferente en los individuos⁶.

Las manifestaciones clínicas de las ciliopatías son heterogéneas debido a las diversas funciones morfofuncionales de los cilios durante el desarrollo de múltiples tejidos¹⁹. Los defectos en la formación y función de los cilios primarios constituyen la base de una serie de enfermedades que afectan el desarrollo neurológico tales como, los síndromes Alström, Bardet-Biedl, Joubert, Meckel, Senior-Löken y Oral-facial-digital tipo 1.

Son enfermedades genéticas autosómicas recesivas que tienen como principales signos clínicos la obesidad, polidactilia y riñones poliquisticos. Los fenotipos asociados a estos síndromes pueden también estar acompañados de otros rasgos comunes como anomalías hepáticas, *situs inversus*, infertilidad masculina, ataxia y retraso mental²⁰. Algunos de estos fenotipos son atribuidos a la atenuación de las vías de señalización de Hedgehog (Hh)²¹. Además, la participación de los cilios primarios en múltiples vías de señalización tales como canónica y no canónica de Wnt, PDGFRA- α y Hh tiene importantes implicaciones en la comprensión de las ciliopatías no móviles.

Discinesia ciliar primaria/ Síndrome de Kartagener

La DCP es un trastorno genético recesivo heterogéneo de los cilios móviles que se manifiesta con dificultades respiratorias, infertilidad masculina y *situs inversus*. La mayoría de los pacientes que presentan esta enfermedad tienen cilios con rigidez, falta de coordinación y/o movimientos ciliares ineficaces. El

término “primaria” se adoptó como parte de la DCP, con el objetivo de distinguirlo de aquellos defectos ciliares secundarios o adquiridos asociados a procesos de infección e inflamación²².

En la actualidad, se han identificado 29 genes asociados a esta ciliopatía. Recientemente, Lucas y colaboradores¹⁰ reportaron la identificación de variantes patogénicas en tres genes diferentes que causan DCP, en una población de irlandeses: RSPH4A (c.166dup; p.Arg56Profs*11), DYX1C1 (delección-3.5 kb) y CCNO (c.258_262dup; p.Gln88Argfs*8. Cada familia tenía un tipo de defecto diferente en la ultraestructura ciliar, en dependencia de cual gen mutaba. Como algo característico, todos los pacientes presentaron *situs inversus*.

Muchas de estas enfermedades tienen como rasgo fenotípico común la presencia del *situs inversus*. Se reporta en la literatura que el mismo se produce durante la fase embrionaria por afectación del cilio nodal. La ausencia de microtúbulos centrales en el axonema del cilio afecta los movimientos rotacionales que el realiza para dirigir el flujo nodal y romper la bilateralidad (paso fundamental en el desarrollo de la asimetría a lo largo del eje izquierda-derecha para la formación del plan corporal de los vertebrados). La no existencia de este flujo nodal causa en los pacientes de DCP *situs inversus* abdominal y torácico¹⁸.

Casey y colaboradores²³, reportan que casi el 50 % de los pacientes DCP tienen *situs inversus totalis*, mientras que al menos el 12 % tienen *situs inversus* incompleta. Un total de nueve pacientes DCP de cinco familias se han notificado como homocigóticos para la variante CCDC103 p.His154Pro. Esta variación en la lateralidad, desde el punto de vista genético, podría ser debido a una combinación de sincronización y al hipomorfo de la variante p.His154Pro. Es posible que la variante p.His154Pro de lugar a diferentes tipos de proteínas con funcionalidad reducida durante los primeros pasos en el establecimiento de la asimetría izquierda-derecha, lo que puede desarrollar *situs inverso totalis*, mientras

que la retención de mayores cantidades de proteína funcional puede desarrollar *situs inversus abdominalis*.

Sin embargo, otra teoría ha sido enunciada para explicar la aparición del *situs inversus*. Mediante experimentos en ratones, Fliegauf y col³ demuestran cómo el cilio nodal influye en la formación del mismo. El modelo parcelar de vesículas nodales predice que vesículas llenas de morfogenes como Shh son secretados desde el lado derecho del nodo embrionario y son transportados hacia el lado izquierdo mediante el flujo nodal. El cilio nodal presenta receptores para estos morfogenes y sus movimientos rotacionales establecen el flujo nodal de derecha a izquierda en el embrión y transportan las vesículas. Ello permite la iniciación de la liberación del Ca²⁺ e induce una cascada de señales intracelulares que rompen la bilateralidad. Si existiera disfunción ciliar nodal o ausencia parcial o total del mismo, esto provocaría diferentes tipos de *situs inversus*^{3,24,25}.

Los defectos en el axonema ciliar, en el síndrome de Kartagener, provocan discinesia del movimiento ciliar. En la mujer el movimiento ciliar es un factor muy importante en el transporte normal del óvulo y la discinesia puede causar infertilidad. Mediante la microscopía electrónica (ME), en pacientes con este síndrome, se han detectado defectos morfológicos en la mucosa de la tuba uterina, en la que se ha encontrado una reducción del número de cilios por células, y los restantes tienen defectos en el axonema que le impiden la movilidad¹⁸. La anomalía más recurrente detectada fue la ausencia de microtúbulos centrales. En el hombre a través de la ME, también se pudo demostrar que la mayoría de los cilios presentes en los espermatozoides (flagelos) carecían de brazos de dineína. Además, el defecto que con más frecuencia se encontró fue en el axonema, seguido de alteraciones en los brazos internos de dineína. Estos hallazgos sugieren una asociación entre las alteraciones estructurales del cilio y la inmovilidad ciliar en los espermatozoides de los pacientes que padecen este síndrome¹⁸.

La diversidad clínica en la DCP/síndrome de Kartagener, apoya la heterogeneidad genética no alélica dada por la complejidad molecular del sistema ciliar involucrado; al menos 250 proteínas se han descrito en el axonema ciliar, lo que implica que haya muchos genes candidatos¹. Las mutaciones en tres 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 (26) se han asociado con una minoría de casos de DCP (30 %).

Dos de los genes más caracterizados en esta entidad son el DNAH5, cuyo locus es 5p15.2 y el DNAI1 en el locus 9p13.3²⁷. El primero codifica para la cadena pesada de dineína y el segundo, para la cadena intermedia. Se ha evidenciado que en individuos homocigóticos para mutaciones en el gen DNAI1, localizado en el cromosoma 9; tienen *situs inversus*, pero no tienen alteraciones de la estructura ciliar. Este gen codifica para una proteína de 699 aminoácidos abundante en la tráquea y el testículo²⁷. Pennarun y colaboradores²⁸ demostraron que la estructura del gen DNAI1, contenía 20 exones. También encontraron que en un niño de 9 años, había dos mutaciones en el gen de DNAI1 (604366.0001; 604366.0002), hijo de padres no consanguíneos, este niño presentó en la infancia temprana síntomas respiratorios crónicos, planteándose que era un heterocigótico compuesto, y se le diagnosticó la DCP sin *situs inversus*. Este caso evidencia heterogeneidad genética alélica. Hay muchos otros genes candidatos que codifican componentes del cilio tales como: DNAH7, DNAH9, DNNI2, AK7²⁶.

Concerniente a las afectaciones en el sistema respiratorio, la principal consecuencia de la función ciliar afectada es la reducción o no eliminación del mucus de las vías del tracto respiratorio y la susceptibilidad a padecer infecciones crónicas recurrentes que incluyen sinusitis, bronquitis, neumonía y otitis media. Los cilios forman parte del epitelio que reviste a la gran mayoría de las vías respiratorias, y cumple con funciones de defensa al mover partículas inhaladas (por ejemplo, bacterias) que expulsan fuera

del pulmón. La inmovilidad y la discinesia conducen a una ausencia de transporte mucociliar, estasis de las secreciones respiratorias con sus consecuencias: infecciones crónicas de sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía desde el nacimiento²⁶.

Al realizar un análisis de lo descrito en este trabajo de revisión, se podría decir que se profundiza en la comprensión del desarrollo de esta ciliopatía, ya que se pone de manifiesto el reconocimiento de cómo está involucrada la base genética en la morfofuncionalidad de los cilios móviles y su expresión en las manifestaciones clínicas que caracteriza el síndrome de Kartagener (DCP), lo cual facilita el entendimiento de esta ciliopatía.

Conclusiones

Los defectos en la formación y función de los cilios son la base fundamental de las ciliopatías móviles, dentro de la cual se reconoce a las discinesias ciliares primarias. El síndrome de Kartagener/DCP es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta clínicamente por presentar afectaciones en el sistema respiratorio, infertilidad y *situs inversus*. Estos signos clínicos se presentan por mutaciones en algunos genes que codifican para las proteínas que forman parte de los brazos de dineína externo e interno presentes en el axonema ciliar.

Autoría

Los autores participaron en igual medida en la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. Annual Review Genomics Human Genetics. 2006;7:125-48.

2. Bloodgood RA. Sensory reception is an attribute of both primary cilia and motile cilia. *J Cell science*. 2010;123(4):505-9.
3. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nature Reviews Molecular cell biology*. 2007;8(11):880-93.
4. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151(4):263-80.
5. Hurd TW, Hildebrandt F. Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. *Nephron Experimental Nephrology*. 2011;118(1):e9-14.
6. Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11(6):386-402.
7. Serapinas D, Staikuniene J, Barkauskiene D, Jackute J, Sakalauskas R. An unusual regression of the symptoms of Kartagener syndrome. *Archivos de Bronconeumologia*. 2013;49(1):28-30.
8. 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. *Pediatric radiology*. 2004;34(1):38-42.
9. Azfelius B. What happens when the cilia remain immobile? *Lakartidningen*. 1976;73(7):509-10.
10. Lucas JS, Paff T, Goggin P, Haarman E. Diagnostic Methods in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatric respiratory reviews*. 2016;18:8-17.
11. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(7):1039-56.
12. Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. 2014;146(5):1176-86.
13. Falk N, Losl M, Schroder N, Giessl A. Specialized Cilia in Mammalian Sensory Systems. *Cells*. 2015;4(3):500-19.
14. Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y, Takeda S, Harada A, Kanai Y, et al. Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell*. 1998;95(6):829-37.
15. Praveen K, Davis EE, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000 Prime Reports*. 2015;7:36.
16. Atkinson KF, Kathem SH, Jin X, Muntean BS, Abou-Alaiwi WA, Nauli AM, et al. Dopaminergic signaling within the primary cilia in the renovascular system. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:103.
17. Adams M, Smith UM, Logan CV, Johnson CA. Recent advances in the molecular pathology, cell biology and genetics of ciliopathies. *J Medical Genetics*. 2008;45(5):257-67.
18. Ul Hassan A, Hassan G, Khan SH, Rasool Z, Abida A. Ciliopathy with special emphasis on kartageners syndrome. *Int J Health Sciences*. 2009;3(1):65-9.
19. Eggenschwiler JT, Anderson KV. Cilia and developmental signaling. *Annual review of cell and developmental biology*. 2007;23:345-73.
20. Valente EM, Rosti RO, Gibbs E, Gleeson JG. Primary cilia in neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(1):27-36.
21. Chen JC, Hoey DA, Chua M, Bellon R, Jacobs CR. Mechanical signals promote osteogenic fate through a primary cilia-mediated mechanism. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2016;30(4):1504-11.
22. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(8):913-22.
23. Casey JP, Goggin P, McDaid J, White M, Ennis S, Betts DR, et al. A case report of primary ciliary dyskinesia, laterality defects and developmental delay caused by the co-existence of a single gene and chromosome disorder. *BMC Medical Genetics*. 2015;16:45.
24. Norris DP. Cilia, calcium and the basis of left-right asymmetry. *BMC Biology*. 2012;10:102.
25. Yoshida S, Hamada H. Roles of cilia, fluid flow, and Ca²⁺ signaling in breaking of left-right symmetry. *Trends in Genetics : TIG*. 2014;30(1):10-7.
26. Armengot Carceller M, Mata Roig M, Milara Paya X, Cortijo Gimeno J. [Primary ciliary dyskinesia. Ciliopathies]. *Acta Otorrinolaringologica Española*. 2010;61(2):149-59.
27. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;92(12):1136-40.
28. Pennarun G, Chapelin C, Escudier E, Bridoux AM, Dastot F, Cacheux V, et al. The human dynein intermediate chain 2 gene (DNAI2): cloning, mapping, expression pattern, and evaluation as a candidate for primary ciliary dyskinesia. *Human Genetics*. 2000;107(6):642-9.