



Infertilidad masculina causada por discinesia ciliar primaria. Síndrome de Kartagener

Alfredo Góngora-Rodríguez,* Alfredo Cortés-Algara,*
Alfredo Cortés-Vásquez,* Lyda Yullana Parra-Forero*

RESUMEN

La infertilidad masculina abarca cerca de 50% de los problemas de fertilidad en las parejas a nivel mundial, los estudios han sido dirigidos al estudio de patologías y síndromes que respondan al diagnóstico y tratamiento para lograr un embarazo a término con la genética de ambos padres sin la necesidad de la donación de gametos de terceros. La discinesia ciliar primaria o síndrome de Kartagener es una enfermedad genética caracterizada por un cuadro clínico muy variado y cerca de 50% desarrolla inmovilidad flagelar a nivel espermático, dependiendo la mutación del gen el patrón de movimiento será distinto y en la mayoría de los casos será insuficiente para una fertilización de manera normal. El objetivo de este artículo es revisar la literatura para establecer conceptos actuales, abordaje diagnóstico y las posibilidades para realizar un tratamiento.

Palabras clave. Discinesia ciliar, síndrome de Kartagener, ciliopatías, infertilidad masculina.

ABSTRACT

Male infertility accounts for about 50% of fertility problems in couples globally; studies have been directed to the study of diseases and syndromes that respond to the diagnosis and treatment to achieve a pregnancy to term with the genetics of both parents without needing the introduction of third party donated gametes. Primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome is a genetic disease characterized by a varied clinical presentation and about 50% develop flagellar sperm immobility level, depending on the gene mutation movement pattern will be different and in most cases will be insufficient for normal fertilization. The objective of this article is to review in the literature concepts to understand this syndrome, diagnostic techniques and possibilities for treatment.

Key words. Kartagener's syndrome, ciliary dyskinesia, male infertility, ciliopathies.

INTRODUCCIÓN

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una rara enfermedad autosómica recesiva con anomalías en estructura y función ciliar,^{1,2} que condiciona diferentes patologías, como rinitis, efusiones persistentes del oído medio, sinusitis en niños mayores y adultos, infecciones de las vías respiratorias bajas con probable progre-

sión a la bronquiectasia en la mayoría de los casos, secundario al deterioro en la limpieza mucociliar.^{3,4} En 1933 se reconoció su asociación a infertilidad, por las anomalías en el axonema de los espermatozoides y los cilios de las trompas de Falopio, denominándola como síndrome de Kartagener (SK).⁵ La incidencia de la DCP varía de 1:2000 a 1:60000,^{4,6,7} más frecuente en poblaciones donde la consanguinidad es común, la edad

* Centro de Fertilidad Humana en México.

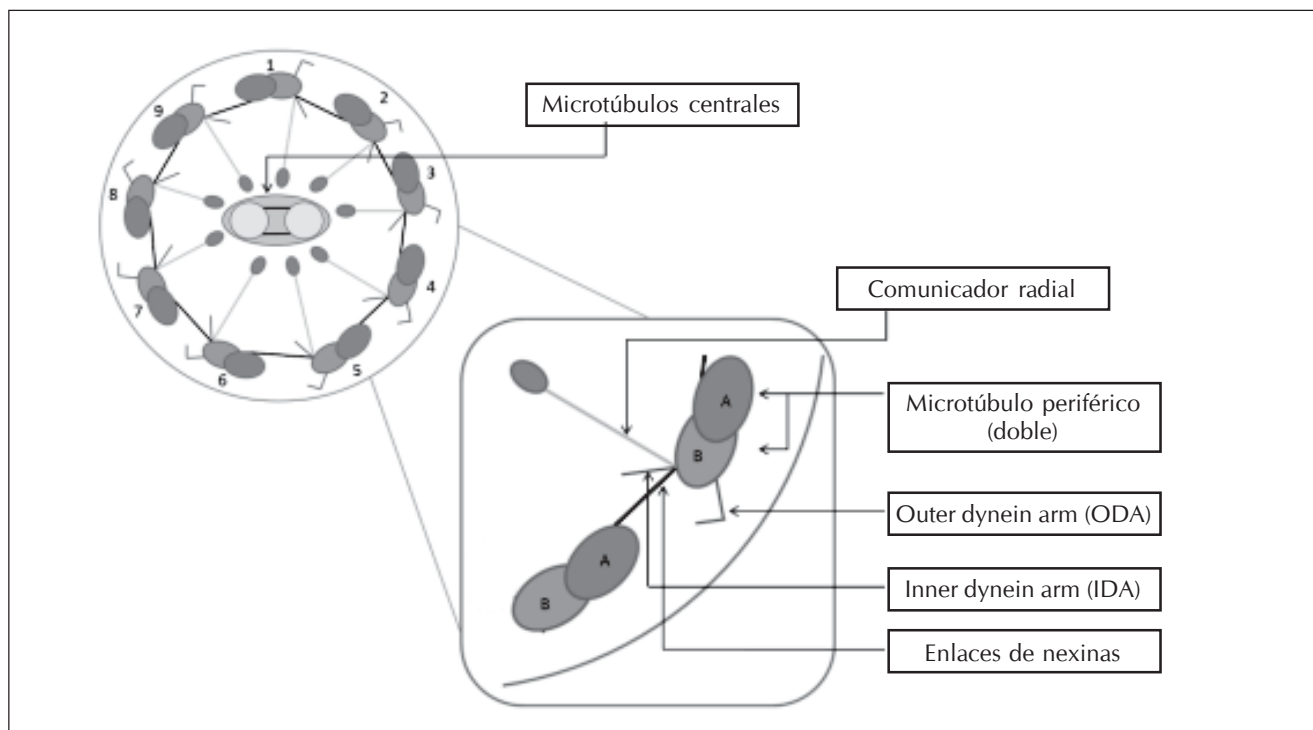


Figura 1. Partes estructurales del flagelo espermático. Los brazos de las dineínas, las IDAs y ODAs, permiten que los nueve pares de microtúbulos puedan deslizarse uno contra otro obteniendo como resultado el movimiento de oscilación flagelar, éstos se unen por los enlaces de nexina, que constituyen la formación de puentes que unen a los microtúbulos consecutivos y desempeñan una función importante en la estabilización del axonema. Las IDAs y ODAs están conectadas con los microtúbulos centrales por medio de los comunicadores radiales, esto permite conservar la distancia entre la vaina y los microtúbulos centrales con el fin de evitar una flexión excesiva del flagelo. Basado en Sha y cols. (2014).⁶

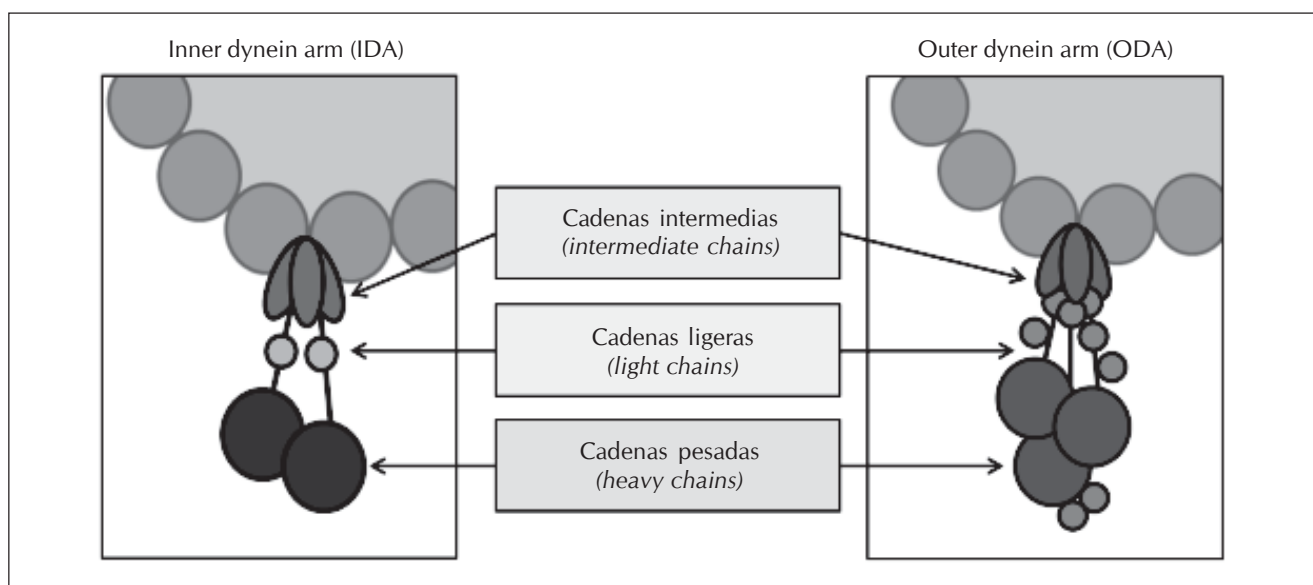


Figura 2. Estructura de los brazos de dineína IDAs y ODAs. Basado en Leigh y cols. (2009).²²

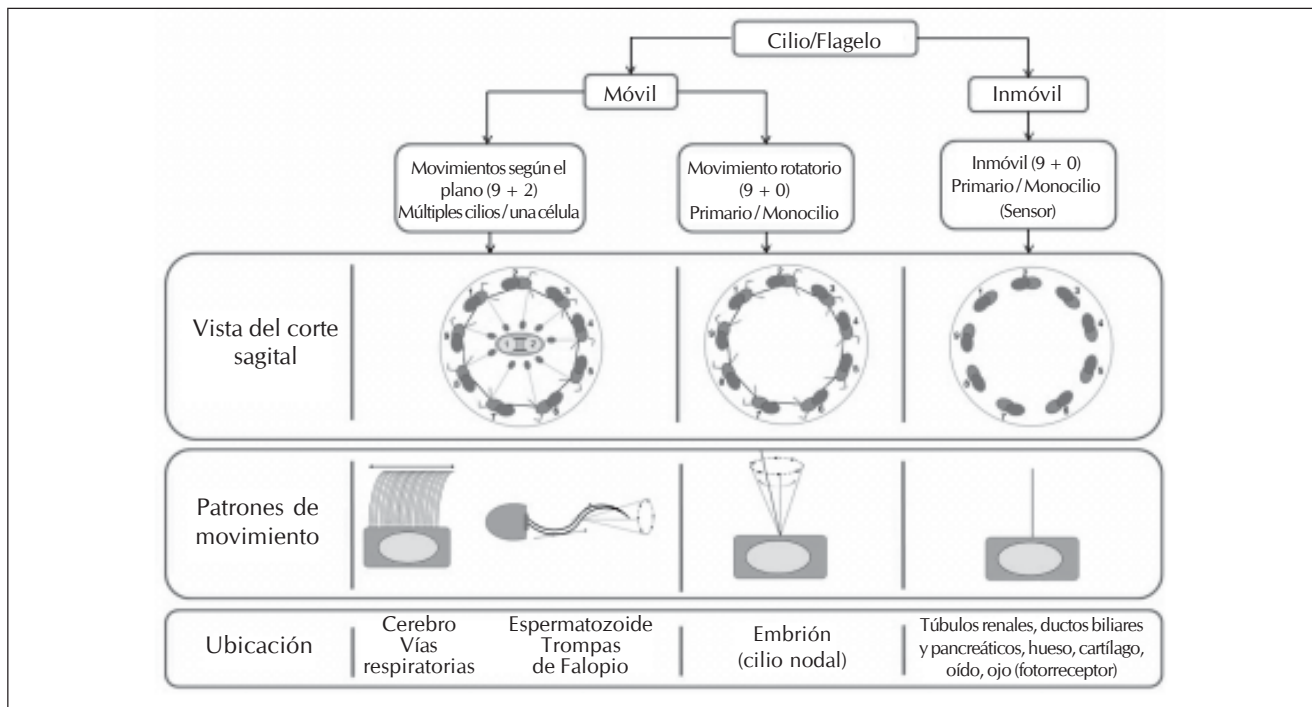


Figura 3. Tipos de cilios. Las diferencias entre cilios en distintos tejidos y células, con sus patrones de movimiento. Basado en Leigh y cols. (2009).²²

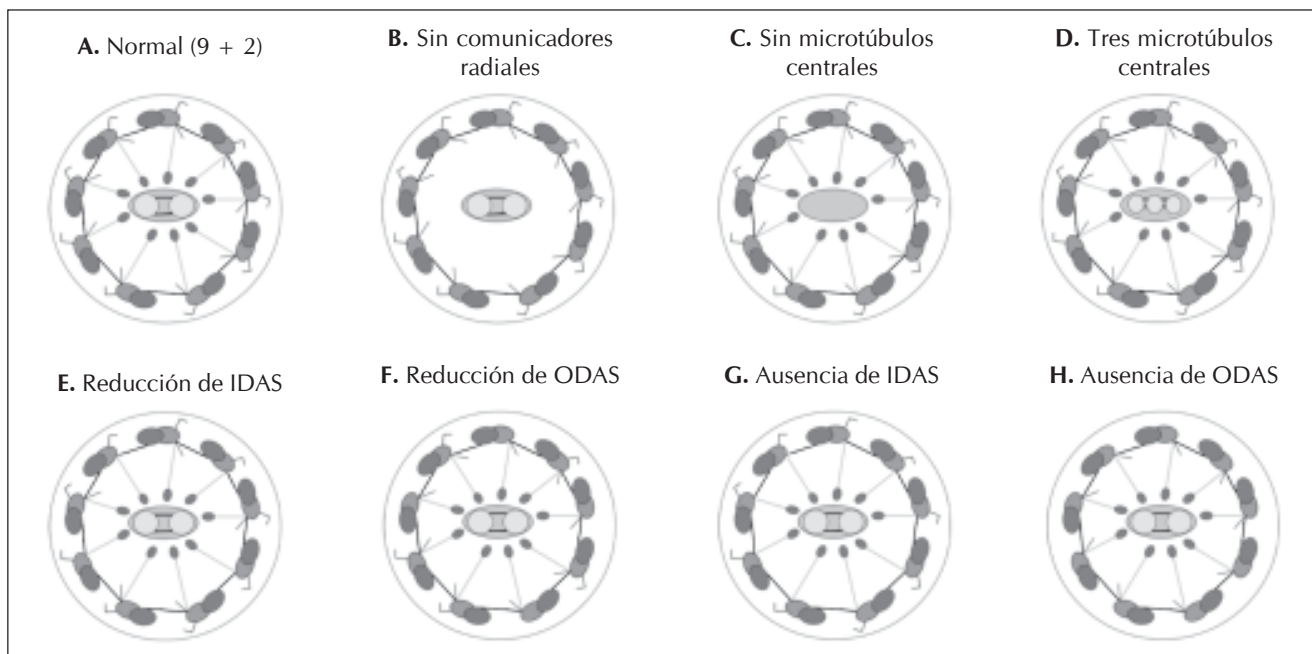


Figura 4. Defectos estructurales ciliares más comunes. **A.** Estructura normal del cilio (9 + 2) espermático. **B.** Anomalías de los comunicadores radiales, incluyendo ausencia parcial o total, comunicadores desviados. **C.** Ausencia de microtúbulos centrales parcial o total. **D.** Anormalidades numéricas en la cantidad de microtúbulos centrales. **E-H.** Numeración anormal de las ODAS e IDAS. Estos defectos se han aumentado a medida que las investigaciones avanzan, se han reportado también desbalances en la numeración de los microtúbulos periféricos. Basado en Casanova (2009)³² y Castleman y cols. (2009).³³

general de inicio de la enfermedad es de los 10 a los 29 años, con cuadros clínicos variables, la infertilidad masculina se detecta cuando los pacientes empiezan a tener dificultad en la obtención de embarazos y su hallazgo principal en la espermatobioscopia es motilidad errática o inmovilidad de los espermatozoides.⁶

El SK está asociado con la infertilidad masculina debido a la abolición de la motilidad de los espermatozoides.^{5,8} Se ha señalado a la mutación de varios genes, entre ellos el DNAH5 y DNA11, como causa de esta enfermedad, ambos genes codifican para dineína y esta mutación provoca la completa ausencia de los brazos de dineína en la cola de los espermatozoides, provocando una variedad de defectos estructurales ocasionando disminución en el rendimiento del crecimiento y la disminución o ausencia de estructuras.^{9,10} La principal consecuencia de la eliminación de la motilidad de los espermatozoides es la infertilidad y deja a la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) como la única estrategia reproductiva para que se produzca descendencia de estos pacientes.¹¹ La evaluación espermática avanzada señala que la motilidad no es la única característica que falla en estos pacientes, la relacionan con inmadurez celular y daño directo en las cadenas del ADN también se ha reportado.^{12,13}

La siguiente revisión pretende retomar la DCP/SK como causa de infertilidad en las numerosas patologías que se incluyen como factor masculino, definiendo estructuralmente el flagelo del espermatozoide y las alteraciones que provocan esta enfermedad genéticamente y, por último, revisando las últimas estrategias de diagnóstico y tratamiento.

DEFINICIÓN DE CILIOS

Los cilios y los flagelos son estructuras altamente diferenciadas y altamente ordenadas, generalmente tienen nueve microtúbulos periféricos dobles que están muy juntos al axonema, en cilios más motiles como los respiratorios los nueve microtúbulos giran alrededor de dos microtúbulos centrales (9 + 2 axonema).^{14,15} A los dobles microtúbulos se les define como A y B. Un par de microtúbulos van paralelos al axonema central de forma simétrica al igual que su estructura bioquímica y física, está presente en el anillo de la parte más grande de la base del axonema y se extienden hasta el final de éste.^{16,17}

La ciliogénesis se produce en varias etapas. En primer lugar, las células deben salir del ciclo mitótico de centriolos libres para insertarse en el núcleo del axonema, además los apéndices distales y de acoplamiento pasan

de una vesícula a un cilio cuando éste se fusiona con la membrana plasmática.^{6,18} Por último, la extensión del cilio-axonema y la membrana está mediada por un proceso denominado transporte intraflagelar (TIF).^{14,19} Este proceso implica un transporte bidireccional de motores de microtúbulos y de complejos de proteínas asociadas.^{1,4}

ESTRUCTURA DE CILIOS Y FLAGELOS

Los cilios y flagelos son proyecciones celulares similares a pelos o vellos que tienen un único y primordial papel en la historia de la biología celular.^{4,20} Identificados por Antonie van Leeuwenhoek en 1676, fueron los primeros orgánulos descubiertos.²¹ Los filamentos del plasma están unidos a la membrana de los microtúbulos al núcleo del cilio, o axonema, es una extensión del cuerpo basal, un derivado del centriolo madre que ancla el cilio a la superficie apical de la célula.^{1,17,22}

El cilio contiene un grupo de brazos de dineínas, lo que le permite adquirir la capacidad motil. Según su ultraestructura pueden dividirse en (9 + 2) que incluyen cilios respiratorios, la cola del espermatozoide y las vellosidades del tubo ovárico y un subconjunto de cilios que carece de la pareja de microtúbulos en el centro, por ejemplo, 9 + 0 como el monocilio nodal.^{3,4} Sin embargo, no por tener esta estructura adquieren la capacidad de movimiento, cilios sin estructuras de brazo dineína, tales como los renales 9 + 0 o cilios que se encuentran en el vestíbulo del oído 9 + 2, son inmóviles.^{2,8} Los cilios también pueden exhibir función sensorial y mecánica, lo cual ha atraído la atención recientemente.^{3,22}

Los cilios respiratorios móviles, así como las colas de los espermatozoides (flagelos) tienen una disposición 9 + 2 que consta de nueve dobletes de microtúbulos que rodean un par de microtúbulos (parte central, segmento A y B).¹⁵ Los comunicadores radiales se extienden desde los microtúbulos centrales hacia la periferia. Los enlaces de nexina conectan el exterior de los dobletes y los mantiene intactos y limitan la gama de deslizamiento microtubular, cada microtúbulo tiene un doblete de dos filas de dineína, llamados los brazos de dineína exteriores [*outer dynein arm* (ODA)] y los brazos de dineína interiores [*inner dynein arm* (IDA)], éstos protegen a la proteína dineína, la cual es el motor del sistema (Figuras 1 y 2).²² Cada cilio contiene ~4000 brazos de dineína en pares (IDAs y la ODAs). Cilios móviles incluyendo los cilios de la mucosa del tracto respiratorio miden alrededor de ~6 micras de longitud (Figura 1).^{6,14}

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre la composición original de la ODA se debe a estudios realiza-



dos en *Chlamydomonas* y otros protozoos que han servido de modelos para estudiar la estructura de las IDAs y ODAs.^{3,20} La composición y el arreglo de la IDA son complejas, estructural y funcionalmente diversas. La IDA tiene varias subunidades de diferente peso, intermedio y cadenas ligeras que son diferentes en comparación con la composición de la ODA, lo que indica diferentes funciones de estas cadenas (Figura 2).²²

Los espermatozoides son los más divergentes de todos los tipos de células, posiblemente porque deben lograr su misión fuera del cuerpo, donde estará expuesto a varias barreras ambientales físicas y químicas.²¹ Para superar estas barreras, los espermatozoides deben evolucionar morfológica y funcionalmente.²⁰ Los espermatozoides de los mamíferos, así como el espermatozoide de otros vertebrados, poseen estructuras accesorias entre el axonema y la membrana plasmática, tales como las mitocondrias, y dos estructuras accesorias llamadas fibras densas externas [*outer dense fibers* (ODF)] y la vaina fibrosa (FS).^{6,17} El deslizamiento se da por la flexión del flagelo y las propiedades de las ODAs e IDAs, que están reguladas físicamente por la red de nexinas y el aparato central,^{19,23} químicamente, se ha señalado la importancia de la modificación de la tubulina, para la correcta unión y montaje de las subestructuras del axonema a los microtúbulos en una amplia gama de animales.^{7,24}

El flagelo de espermatozoides se extiende desde el centrosoma de la espermatide durante la espermiogénesis y se compone de cuatro segmentos que se extienden distalmente desde el citoplasma: pieza de conexión, pieza central, pieza principal y pieza final.²¹ El axonema, o el núcleo flagelar, genera la fuerza de motor requerido para la flexión flagelar.²³ Después continúa la formación del axonema y las demás estructuras accesorias se ensamblan conforme la espermiogénesis progresa.²² Las ODFs de la línea de la pieza media y la pieza principal juegan un papel en la protección de la integridad estructural del flagelo y la regulación de la flagelar en forma de onda, éstas se ensamblan alrededor del axonema en una dirección proximal a distal que se extiende hacia la pieza final y están cubiertos por las mitocondrias a lo largo de la pieza central.^{18,25} Las líneas fibrosas de la vaina, la pieza principal, proporciona tensión flagelar y flexibilidad, además sirve como un sitio para las moléculas de transducción de señales y enzimas glucolíticas.^{18,22} En contraste con la ODA, la vaina fibrosa se ensambla distalmente en dirección proximal a la pieza principal y se une a las IDAs en el extremo proximal de la pieza principal, en sustitución de dos de las fibras densas exteriores en la pieza principal.^{19,25}

TRANSPORTE INTRAFLAGELAR

Existen varias teorías sobre el movimiento flagelar basados en la necesidad de ATP generadora por la actividad hidrolítica de las dineína-ATPasa, una de las más aceptadas es la hipótesis del filamento deslizante donde se cree que la unión del ATP a los brazos de dineína genera una interacción que al hacerse la hidrólisis genera un cambio cíclico en estos brazos, la adición sucesiva a estos sitios forman un deslizamiento de los microtúbulos a lo largo del axonema.^{18,19} Otra teoría sugiere que la unión de los brazos de dineínas a los microtúbulos centrales proyecta el movimiento a su microtúbulo vecino, de esta manera la curva en el axonema ejercería una fuerza helicoidal conduciendo la curva de movimiento a lo largo del flagelo; ésta ha sido descartada por la teoría única de un movimiento helicoidal perfecto, ya que no representaría los movimientos del espermatozoide.²⁶ La onda flagelar se ha descrito como movimiento tridimensional, esencialmente plano, pero con la inclusión de olas retorcidas, entre las teorías que tratan de explicarlo está la asociación de algunos microtúbulos periféricos específicos que trabajan como uno solo y otros donde se conectan con los microtúbulos centrales.^{25,26} También se han ideado modelos bioquímicos donde el calcio es el principal regulador del movimiento flagelar, ya que a altas concentraciones puede suprimirlo (Figura 3).^{4,27}

Actualmente se acepta un modelo multifuncional que involucra conceptos de despolimerización, señalización celular y el descubrimiento de un complejo multiproteico, la partícula IFT, que se encuentra entre los microtúbulos periféricos y la membrana del flagelo unidas por fibras que forman un puente entre estas dos estructuras que contienen dineínas, formando un subcomplejo llamado IFTA que estaría encargado de la conversión del ATP, mientras que otro subcomplejo, llamado IFTB, sería el motor del sistema, agrupando todo el ciclo en seis pasos.^{23,28}

Físicamente el movimiento está regulado por las ODFs, las cuales no se encuentran involucradas con una función motora implícitamente y se cree que por las propiedades elásticas que le proporciona la queratina éstas causan un retroceso en el axonema, generando un movimiento de freno para el movimiento del conjunto de los componentes del axonema.^{19,29} Ultraestructuralmente, como se mencionó, se encuentran las IDAs y las ODAs formando un complejo enzimático ATPasa muy importante de captación de ATP convirtiendo la energía química a cinética, produciendo el deslizamiento entre sí de los dobletes de microtúbulos, causando la flexión

del axonema y por ende el movimiento flagelar.^{6,22} Los enlaces de nexina permiten regular la expansión de los movimientos de los microtúbulos, manteniendo la simetría del axonema.^{1,19,26}

Hay un incremento de evidencias donde se comprueba que la motilidad es altamente dependiente del ATP suplido por el sistema de fosforilación oxidativa realizada por complejos enzimáticos de mitocondrias, se han mencionado varias mutaciones que representan una enfermedad relacionada directamente con reducción de la motilidad y astenozoospermia en humanos.^{19,22,25} Deleciones con el mtDNA fueron asociados con disminución de la fertilidad, las enzimas contienen subunidades que pueden mejorar la producción de radicales libres y así dañando un poco más la estructura del espermatozoide, ya que las membranas espermáticas son ricas en ácidos grasos poliinsaturados, debido a este fallo en el sistema de eliminación de ROS se sufre una crisis energética a través de un círculo vicioso, acelerando la fuga de electrones de la mitocondria afectada, alterando así la motilidad espermática.^{17,25}

DEFECTOS ULTRAESUCTRURALES EN DISCINECIA CILIAR PRIMARIA

La búsqueda de defectos en la ultraestructura ciliar se hace mediante el uso de microscopia electrónica de transmisión (MET) que sigue siendo el estándar actual para confirmar el diagnóstico de DCP/SK, aunque este enfoque ha reconocido limitaciones.³⁰ Estudios con MET en humanos, y en paralelo estudios con *Chlamydomonas*, han revelado varias formas de observar los defectos ultraestructurales. Es fundamental distinguir defectos primarios (genética) de defectos adquiridos que resultan de la exposición al medio ambiente y agentes infecciosos. Esto requiere experiencia en la obtención de la muestra de tejido, la realización de los cuadros en MET, y la evaluación de la ultraestructura ciliar.^{30,31} La fijación óptima y manipulación de las biopsias son necesarias para obtener suficientes células ciliadas para el análisis.^{32,33} En la figura 4 se describen los principales defectos estructurales reportados por la literatura.

GENES INVOLUCRADOS EN DEFECTOS GENÉTICOS DE ODAS

El axonema se compone de más de 130 polipéptidos, por lo tanto, hay cientos de genes que intervienen en la expresión de estas proteínas, donde la mutación de alguno de ellos provocaría la disfuncionalidad ciliar pre-

sente en los pacientes DCP/SK.¹⁷ Durante décadas se han aplicado varios estudios para la detección e identificación y localización de los genes relacionado con DCP/KS dentro del genoma humano y de esta forma dar respuesta a los diferentes fenotipos y cuadros clínicos de la patología.⁶

Dentro de los genes más estudiados se encuentran el DNAH5 y el DNAI1 ubicados en la cadena pesada e intermedia de la dineína axonemal, respectivamente, la mutación en estos genes puede provocar la ausencia de ODAs que conducen a la alteración de la estructura ciliar y la función motora; sin embargo, se han reportado mutaciones del gen DNAH11 donde no hubo alteraciones estructurales ni alteraciones en la fertilidad de los pacientes.^{2,3,34} Otros genes han sido identificados como causa de DCP/SK y se encuentran explicados en el cuadro 1.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DCP/KS es complicado si no se especifican las alteraciones que aparecen en el axonema, pueden demostrarse por biopsia y evaluación de ésta por MET²² o por la formación de imágenes con inmunofluorescencia de alta resolución.³ En tales casos, un batido ciliar anormal puede establecer un diagnóstico de DCP/KS. En el pasado, la evaluación funcional del latido ciliar se centró principalmente en la determinación de la frecuencia ciliar. Sin embargo, una evaluación exacta del patrón es más importante y puede ser mejor logrado por videomicroscopia de alta velocidad (VAV).⁷ Porque las anomalías funcionales pueden resultar de alteraciones secundarias como inflamación, cambios causados por infecciones locales, y al obtener los patrones de movimiento pueden ser descartadas identificando tipo.³¹⁻⁵⁸

Estudios realizados con VAV indican que DCP/KS es un desorden heterogéneo, explicando la ausencia de una correlación estricta entre anomalía ultraestructural y un defecto de la motilidad ciliar.^{30,58,59} Este informe debe alertar a los médicos de no descartar el diagnóstico de DCP/KS en pacientes con típicos hallazgos clínicos sugestivos de la enfermedad, si estos médicos son incapaces de evaluar adecuadamente el patrón de batido ciliar, que se puede conseguir sólo por videomicroscopia de alta velocidad deben buscarse maneras alternativas que puedan dar un diagnóstico rápido y confiable.⁷

Otra forma de diagnóstico es la microlocalización de componentes del axonema que se basa en una tinción de inmunofluorescencia que se adhiere a proteínas de

Cuadro 1. Genes identificados como causa de DCP/SK.

Gen	No. Mim	Ubicación	Proteína producto	Localización proteína	Defectos en la estructura	Fertilidad	Autores
DNAH5	603335	Brazo corto del cromosoma 5p15	Cadena pesada de los brazos de dineína	Brazo de dineína externo (ODA)	Defectos en las ODAS, asignación al azar de asimetría de izquierda-derecha	Baja concentración espermática, colas espermáticas inmóviles, Azoospermia	10, 20, 35
DNAH11	603339	Cromosoma 9p21p13	Cadena pesada de los brazos de dineína	Brazo de dineína externo (ODA)	Defectos en las ODAS	Baja motilidad, inmovilidad.	9,36
DNAI 1	604366	Cromosoma 7p15.3-21	Cadena intermedia de los brazos de dineína	Brazo de dineína externo (ODA)	Defectos en axonema	Baja motilidad	37,38
DNAI2	605483	Cromosoma 17q25	Cadena intermedia de los brazos de dineína	Brazo de dineína externo (ODA)	Defectos en las ODAS	Motilidad errática, baja motilidad, inmovilidad	3,39
TXNDC3	607421	Cromosoma 7 p14-p13	Cadena intermedia de los brazos de dineína	Brazo de dineína externo (ODA)	Defectos en las ODAS	Motilidad errática, motilidad, baja inmovilidad	40,41
RSPH9	612648	Cromosoma 6p21	Comunicador radial	Comunicador radial	Defectos en el aparato central	Inmovilidad	33,42
RSPH4A	612647	Cromosoma 6q22	Comunicador radial	Comunicador radial	Defectos en el aparato central	Inmovilidad	33,43
Ktu/ PF13/ DNAAF2	612518	Cromosoma 14q21.3	KTU (medaka mutant kintoun)	Citoplasma (ensamble del axonema)	Defectos en IDAs y ODAs	Motilidad errática, baja motilidad, inmovilidad	44,45
RPGR	312610	Cromosoma Xp21.1	Retinitis pigmento regulador de GTPasa	Axonema	Daño severo de subestructuras	Inmovilidad	46,47
CCDC39	613798	Cromosoma 3q26.33	Doble enrollamiento en el dominio 39	Complejo regulatorio de dineínas	Desorganización del axonema y daños en las IDAs	Inmovilidad	48-50
CCDC40	613799	Cromosoma 17q25.3	Doble enrollamiento en el dominio 40	Complejo regulatorio de dineínas	Desorganización del complejo central, Defectos en IDAs	Inmovilidad	49-51
LRRC50/ ODA7	613190	Cromosoma 16q24.1	Repetición de zonas ricas de Leucina. Dominio 50	Posiblemente IDAs y ODAs	Defectos en IDAs y ODAs	Efectos en condensación de cromatina y motilidad errática	52,53
HYDIN	608647	Cromosoma 16q22.2	Aparato central	Parte central	Desorganización de vaina y microtúbulos centrales	Reducida flexión proximal de la cabeza del espermatozoide	54,55
Pih1d3	300933	Xq22.3	Cadenas de IDAs y ODAs	Citoplasma (ensamble del flagelo)	Defectos en IDAs y ODAs	Inmovilidad	56
RABL2	605413	22q13.33	RAS GTPasa,	Pieza media de la cola del espermatozoide (Transporte intraflagelos)	Defectos en IDAs y ODAs	Baja motilidad y concentración espermática.	26,57

Basados en Inaba (2011).²⁰

genes específicos como DNAH5 o DNAI1 por medio de anticuerpos, aplicado para la detección de defectos en ODAs.^{10,59} Su principal ventaja es reconocer la ubicación de los genes en toda la célula, este aspecto es de particular significado porque con MTE la localización de las secciones son cortes transversales y examinar a lo largo del cilio no es posible. Esta técnica también sirve para identificar la variabilidad estructural y de localización de las lesiones o defectos, la literatura reporta distintos defectos en distintos lugares.^{6,19}

Los test genéticos son de ayuda diagnóstica, pero su aplicación a nivel clínico sigue siendo insuficiente.^{2,6,10} Las pruebas han sido enfocadas en métodos analíticos de la expresión de genes involucrando a nueve exones, una de las mayores limitaciones son la heterogeneidad alélica, ya que sigue en aumento la identificación de genes involucrados con DCP/SK.^{3,59} Las mutaciones más estudiadas son las que aparecen en los genes DNAI1 y DNAH5, ya que diagnostican defectos en las ODAs y su captación por medio en estas pruebas puede verse ~38% de la población general DCP/SK.^{10,20} Se espera que los avances en la creación de kits con microarreglos y curvas de fusiones puedan suplir estas necesidades diagnósticas.^{22,59}

Actualmente la espermátobioscopia directa y la utilización de programas informáticos como el CASA son las únicas posibilidades de determinar alguna alteración en la motilidad espermática y ser capaz de determinar algún patrón al realizar cálculos de velocidad y de trayectoria.^{5,60,61}

OPCIONES TERAPÉUTICAS

El manejo de DCP debe ser multifactorial debido al grado alto de diversidad de cuadros clínicos, que se puede evidenciar desde una bronquiectasis, otitis, falla renal hasta un problema de fertilidad, pueden presentarse uno o más de los síntomas incluidos en las mutaciones de los genes, lo cual determinará el tratamiento de sostén,^{3,22} ya que una cura, es poco probable debido a la heterogeneidad, ya que puede ser causada por más de 1,800 mutaciones en un solo gen.^{10,58,59} La terapia génica puede ser un poco más compleja debido a la misma circunstancia, por lo menos existen reportados 16 genes mutados involucrados en esta enfermedad (Cuadro 1), por lo tanto la terapia de restaurar el gen o genes tendrá que ser estudiada de manera detallada, algunos estudios han reportado buenos resultados en terapias con lentivirus en la recuperación de motilidad en células respiratorias con genes mutados DNAI1.^{58,62,63}

La mayoría de los estudios consideran que la mejor opción para la consecución de un embarazo en pacientes con DCP/SK es realizando una inyección intracitoplasmática (ICSI),^{5,62} existen reportes de embarazos e hijos saludables, utilizando en la mayoría de las ocasiones espermatozoides del eyaculado,⁶¹ aunque también hay reportes del uso de espermatozoides provenientes de testículo o epidídimo,⁶⁴ esto aumenta el riesgo de la presentación de defectos genéticos en la descendencia, siendo necesarios programas de asesoramiento en técnicas especializadas de selección espermática y embrionaria.^{10,59,62}

CONCLUSIONES

La DCP/SK puede poner en riesgo la vida de los pacientes debido al cuadro clínico multisistémico de la afección, además puede cursar con infertilidad y no ser detectada. La utilización de técnicas de reproducción asistida será benéfica tanto en la detección como en su uso para la solución de una posible intervención para la consecución de un posible embarazo. La comprensión de los alcances moleculares de esta afección deberá ser estudiada más a fondo para crear medios más precisos y específicos para su detección y uso en técnicas de reproducción asistida.

REFERENCIAS

1. Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(2): 44-50.
2. Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Modeling human disease in humans: the ciliopathies. *Cell* 2011; 147(1): 70-9.
3. Zariwala MA, Knowles MR, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 423-50.
4. Lee L. Mechanisms of mammalian ciliary motility: Insights from primary ciliary dyskinesia genetics. *Gene* 2011; 473: 57-66.
5. Nuñez R, López-Fernández C, Arroyo F, Caballero P, Gosálvez J. Characterization of sperm DNA damage in Kartagener's syndrome with recurrent fertilization failure: Case revisited. *Sex & Reprod Health* 2010; 1(2): 73-5.
6. Sha YW, Ding L, Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl* 2014; 16(1): 101-6.
7. Armengot M, Bonet M, Carda C, Gómez MJ, Milara J, Mata, et al. Desarrollo y validación de un método de análisis de



- la movilidad ciliar para el diagnóstico precoz de la discinesia ciliar primaria. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012; 63(1): 1-8.
8. Ul Hassan A, Hassan G, Khan SH, Rasool Z, Abida A. Ciliopathy with SPECIAL EMPHASIS on Kartagener Syndrome. *Int J Health Sci* 2009; 3(1): 65-9.
9. Schwabe GC, Hoffmann K, Loges NT, Birker D, Rossier C, De Santi MM, et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat* 2008; 29(2): 289-98.
10. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia* 2015; 4(1): 2.
11. Nordhoff V. How to select immotile but viable spermatozoa on the day of intracytoplasmic sperm injection? An embryologists view. *Andrology* 2015; 3(2): 156-62.
12. Oates RD. Poor quality ejaculate sperm: Do the data support the use of testis sperm? En: Schlegel NP, Fauser BC, Carrel DT, Racowsky C. *Biennial Review of Infertility*. Vol. 3. Springer; 2013, p. 9-15.
13. McLachlan RI, Ishikawa T, Osianlis T, Robinson P, Merriner DJ, Healy D, et al. Normal live birth after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in variant primary ciliary dyskinesia with completely immotile sperm and structurally abnormal sperm tails. *Fertil Steril* 2012; 97(2): 313-8.
14. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 459-67.
15. Fisch C, Dupuis-Williams P. Ultrastructure of cilia and flagella-back to the future! *Biol Cell* 2011; 103(3): 249-70.
16. Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia: improving the diagnostic approach. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(3): 320-5.
17. Choksi SP, Lauter G, Swoboda P, Roy S. Switching on cilia: transcriptional networks regulating ciliogenesis. *Development* 2014; 141(7): 1427-41.
18. Marshall WF. The cell biological basis of ciliary disease. *J Cell Biol* 2008; 180(1): 17-21.
19. Mortimer ST. A critical review of the physiological importance and analysis of sperm movement in mammals. *Hum Reprod Update* 1997; 3(5): 403-39.
20. Inaba K. Sperm flagella: comparative and phylogenetic perspectives of protein components. *Mol Hum Reprod* 2011; 17(8): 524-38.
21. Fawcett DW. The mammalian spermatozoon. *Dev Biol* 1975; 44(2): 394-436.
22. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med* 2009; 11(7): 473-87.
23. Kozminski K, Johnson K, Forscher P, Rosenbaum J. A motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beating. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(12): 5519-23.
24. Vogel P, Hansen G, Fontenot G, Read R. Tubulin tyrosine ligase-like 1 deficiency results in chronic rhinosinusitis and abnormal development of spermatid flagella in mice. *Vet Pathol* 2010; 47(4): 703-12.
25. Avasthi P, Marshall WF. Stages of ciliogenesis and regulation of ciliary length. *Differentiation* 2012; 83(2): S30-S42.
26. Sung C-H, Leroux MR. The roles of evolutionarily conserved functional modules in cilia-related trafficking. *Nat Cell Biol* 2013; 15(12): 1387-97.
27. Powles-Glover N. Cilia and ciliopathies: Classic examples linking phenotype and genotype—An overview. *Reprod Toxicol* 2014; 48: 98-105.
28. Pedersen L, Veland I, Schrøder J, Christensen S. Assembly of primary cilia. *Dev* 2008; 237(8): 1993-2006.
29. Rikmenspoel R. The tail movement of bull spermatozoa: Observations and model calculations. *Biophys J* 1965; 5(4): 365-92.
30. Moretti E, Collodel G. Electron microscopy in the study of human sperm pathologies. In: Méndez-Vilas A (Ed.). *Current microscopy contributions to advances in science and technology*. Badajoz: Formatez; 2012, p. 343-52.
31. Parrilla E, Armengot M, Mata M, Sánchez-Vílchez JM, Cortijo J, Hueso JL, et al. Primary ciliary dyskinesia assessment by means of optical flow analysis of phase-contrast microscopy images. *Comput Med Imaging Graph* 2014; 38(3): 163-70.
32. Casanova M. Kartagener syndrome. In: Lang F. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*: Springer Berlin Heidelberg; 2009, p. 1112-4.
33. Castleman VH, Romio L, Chodhari R, Hirst RA, de Castro SC, Parker KA, et al. Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause primary ciliary dyskinesia with central-microtubular-pair abnormalities. *Am J Hum Genet* 2009; 84(2): 197-209.
34. Oates RD. The Genetic Basis of Male Reproductive Failure. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2): 257-70.
35. Olbrich H, Häffner K, Kispert A, Völkel A, Volz A, Sasmaz G, et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat Genet* 2002; 30(2): 143-4.
36. Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, Gehrig C, Maiti AK, Scamuffa N, et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(19): 10282-6.
37. Pennarun G, Escudier E, Chapelin C, Bridoux AM, Cacheux V, Roger G, et al. Loss-of-function mutations in a human

- gene related to *Chlamydomonas reinhardtii* dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 1999; 65(6): 1508-19.
38. Djakow J, Svobodová T, Hrach K, Uhlík J, Cinek O, Pohunek P. Effectiveness of sequencing selected exons of DNAH5 and DNAI1 in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr pulmonol* 2012; 47(9): 864-785.
 39. Loges NT, Olbrich H, Fenske L, Mussaffi H, Horvath J, Fliegauf M, et al. DNAI2 mutations cause primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm. *Am J Hum Genet* 2008; 83(5): 547-58.
 40. Duriez B, Duquesnoy P, Escudier E, Bridoux AM, Escalier D, Rayet I, et al. A common variant in combination with a nonsense mutation in a member of the thioredoxin family causes primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(9): 3336-41.
 41. Smith T, Baker M, Connaughton H, Habenicht U, Aitken R. Functional deletion of Txn2c2 and Txn2c3 increases the susceptibility of spermatozoa to age-related oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 872-81.
 42. Reish O, Slatkin M, Chapman-Shimshoni D, Elizur A, Chioza B, Castleman V, et al. Founder mutation(s) in the RSPH9 gene leading to primary ciliary dyskinesia in two inbred Bedouin families. *Ann Hum Genet* 2010; 74(2): 117-25.
 43. Daniels M, Leigh MW, Davis SD, Armstrong MC, Carson JL, Hazucha M, et al. Founder mutation in RSPH4A identified in patients of Hispanic descent with primary ciliary dyskinesia. *Hum Mutat* 2013; 34(10): 1352-6.
 44. Omran H, Kobayashi D, Olbrich H, Tsukahara T, Loges NT, Hagiwara H, et al. Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins. *Nature* 2008; 456(7222): 611-6.
 45. Omran H, Kobayashi D, Olbrich H, Tsukahara T, Loges NT, Hagiwara H, Zhang Q, et al. Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins. *Nature* 2008; 456(7222): 611-6.
 46. Brunner S, Colman D, Travis AJ, Luhmann UF, Shi W, Feil S, et al. Overexpression of RPGR leads to male infertility in mice due to defects in flagellar assembly. *Biol Reprod* 2008; 79: 608-17.
 47. Connor WE, Weleber RG, DeFrancesco C, Lin DS, Wolf DP. Sperm abnormalities in retinitis pigmentosa. *Invest ophthalmol Visual Sci* 1997; 38(12): 2619-28.
 48. Merveille A-C, Davis EE, Becker-Heck A, Legendre M, Amirav I, Bataille G, et al. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat Genet* 2011; 43(1): 72-8.
 49. Blanchon S, Legendre M, Copin B, Duquesnoy P, Montantin G, Kott E, et al. Delineation of CCDC39/CCDC40 mutation spectrum and associated phenotypes in primary ciliary dyskinesia. *J Med Genet* 2012; 49(6): 410-6.
 50. Antony D, Becker-Heck A, Zariwala MA, Schmidts M, Onoufriadis A, Forouhan M, et al. Mutations in CCDC39 and CCDC40 are the major cause of primary ciliary dyskinesia with axonemal disorganization and absent inner dynein arms. *Hum Mutat* 2013; 34(3): 462-72.
 51. Becker-Heck A, Zohn IE, Okabe N, Pollock A, Lenhart KB, Sullivan-Brown J, et al. The coiled-coil domain containing protein CCDC40 is essential for motile cilia function and left-right axis formation. *Nat Genet* 2011; 43(1): 79-84.
 52. Basten SG, Davis EE, Gillis AJ, van Rooijen E, Stoop H, Babala N, et al. Mutations in LRRC50 predispose zebrafish and humans to seminomas. *PLoS Genet* 2013; 9(4): e1003384.
 53. Loges NT, Olbrich H, Becker-Heck A, Häffner K, Heer A, Reinhard C, et al. Deletions and point mutations of LRRC50 cause primary ciliary dyskinesia due to dynein arm defects. *Am J Hum Genet* 2009; 85(6): 883-9.
 54. Olbrich H, Schmidts M, Werner C, Onoufriadis A, Loges NT, Raidt J, et al. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am J Hum Genet* 2012; 91(4): 672-84.
 55. Raidt J, Olbrich H, Werner C, Loges NT, Banki NF, Shoemark A, et al. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without situs abnormalities. *Eur Respir J* 2012; 40(56): P4808.
 56. Dong F, Shinohara K, Botilde Y, Nabeshima R, Asai Y, Fukumoto A, et al. Pih1d3 is required for cytoplasmic preassembly of axonemal dynein in mouse sperm. *J Cell Biol* 2014; 204(2): 203-13.
 57. Jamsai D, Lo JCY, McLachlan RI, O'Bryan MK. Genetic variants in the RABL2A gene in fertile and oligoasthenospermic infertile men. *Fertil Steril* 2014; 102(1): 223-9.
 58. Chhin B, Negre D, Merrot O, Pham J, Tourneur Y, Ressenkoff D, et al. Ciliary beating recovery in deficient human airway epithelial cells after lentivirus ex vivo gene therapy. *PLoS Genet* 2009; 5(3): e1000422.
 59. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2014; 99(9): 850-6.
 60. McLachlan RI, Ishikawa T, Osianlis T, Robinson P, Merriner DJ, Healy D, et al. Normal live birth after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in variant primary ciliary dyskinesia with completely immotile sperm and structurally abnormal sperm tails. *Fertil Steril* 2012; 97(2): 313-8.



61. Hattori H, Nakajo Y, Ito C, Toyama Y, Toshimori K, Kyono K. Birth of a healthy infant after intracytoplasmic sperm injection using pentoxifylline-activated sperm from a patient with Kartagener's syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95(7): 2431. e9-e11.
62. Paff T, Daniels JM, Pals G, Haarman EG. Primary ciliary dyskinesia: From diagnosis to molecular mechanisms. *J Pediatric Genetics* 2014; 3(2): 115-27.
63. Brown JM, Witman GB. Cilia and diseases. *BioScience* 2014; 64(12): 1126-37.
64. Kaushal M, Baxi A. Birth after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular sperm from men with

Kartagener or immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* 2007; 88(2): 497. e9-e11.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Lyda Yuliana Parra-Forero
Centro de Fertilidad Humana en México
Tuxpan, núm. 6
Col. Roma Sur
C.P. 06760, Ciudad de México
Tel. 5564-9238
Correo electrónico:
investigacion@centrodefertilidad.com,
calidad@centrodefertilidad.com