

## Disquinesia ciliar primaria en un Bichon Frisé macho de un año de edad

ANNA PLANAS, JOSEP RUTLLANT, TERESA RIGAU, HERIBERTO RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ \*,  
RAFAEL RUIZ DE GOPEGUI.

Facultat de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona.  
08193 Bellaterra, (Barcelona).

\* Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Facultad de Veterinaria, SLU, Uppsala, Suecia.

**Resumen.** Se describe el caso clínico de un Bichon Frisé macho de un año de edad, con signos respiratorios desde los dos meses de vida. El motivo de la consulta fue la presentación de un cuadro de tos crónica productiva de dos meses de duración y posibles episodios recurrentes de rinosinusitis. El perro había sido tratado anteriormente con antibióticos obteniéndose una respuesta parcial. La historia clínica, el examen radiográfico, ecocardiográfico y de ECG ayudaron a descartar otros problemas respiratorios y cardíacos para llegar a la sospecha de una disquinesia ciliar primaria. Se procedió al examen ultraestructural con el microscopio electrónico de transmisión de cilios de la mucosa nasal y de los flagelos de los espermatozoides. La muestra de la mucosa nasal quedó invalidada por la presencia de eritrocitos pero se pudo llegar al diagnóstico a través de las alteraciones características encontradas en los brazos de dineína y en los microtúbulos de los flagelos de los espermatozoides. El tratamiento de esta enfermedad hereditaria es de por vida y se basa en el control de las infecciones respiratorias recidivantes con una antibioterapia específica mediante cultivos previos del exudado nasal o lavado traqueal. El pronóstico es reservado y depende del control de estas infecciones secundarias. Aunque esta enfermedad suele conllevar una infertilidad o subfertilidad del macho, el animal debe retirarse de la reproducción.

*Palabras clave:* Disquinesia ciliar primaria; Examen ultraestructural; Espermatozoides.

### Introducción

La disquinesia ciliar primaria es una enfermedad respiratoria crónica poco frecuente,<sup>7</sup> descrita en el hombre, el perro y el cerdo.<sup>1,2,13</sup> Este síndrome se produce por una alteración ultraestructural de los cilios del organismo.<sup>11,10</sup> Los cilios son prolongaciones de 0,25 µm de diámetro, constituidos de microtúbulos y proteínas que se hallan diseminados en la superficie de muchos tipos de células y su principal función es la de desplazar fluidos sobre la superficie de la célula, o impulsar una célula aislada a través de un líquido (espermatozoide). En las células epiteliales del tracto respiratorio, grandes cantidades de cilios ( $10^9/\text{cm}^2$ ) trasladan hacia la boca capas de mucus que contienen partículas atrapadas de polvo o células muertas,<sup>3</sup> en la boca son engullidas y eliminadas, es el llamado aclaramiento mucociliar. Los cilios de los individuos afectados de disquinesia ciliar se orientan al azar y su movimiento es poco funcional, aunque raramente son inmóviles.<sup>11</sup> Esto lleva a una ausencia o deficiencia del aclaramiento mucociliar, lo que predispone al animal a problemas

respiratorios. En la disquinesia ciliar primaria no se ha visto una predisposición sexual. Se ha descrito en 16 razas (ver Tabla I), entre ellas el Bichon Frisé.<sup>10,1</sup> Se trata de una enfermedad cuya herencia es autosómica recesiva.<sup>2,7,15</sup> Los signos clínicos se desarrollan en los órganos ciliados e incluyen rinosinusitis, bronquitis, bronconeumonías crónicas con bronquiectasias, infertilidad secundaria a una inmovilidad funcional del espermatozoide,<sup>12</sup> otitis media e hidrocefalia. Aproximadamente un 50 % de los casos presenta *situs inversus* de las vísceras torácicas, e incluso, abdominales.<sup>2,7</sup> Se diagnostica síndrome de Kartagener cuando hay *situs inversus*, sinusitis crónica y bronquiectasia.<sup>11</sup> El diagnóstico de la disquinesia ciliar primaria se basa en el examen ultraestructural con el microscopio electrónico de transmisión de los cilios de la mucosa nasal, traqueal y de los flagelos de los espermatozoide. La ultraestructura de los cilios del epitelio respiratorio es similar al flagelo de los espermatozoides.<sup>12</sup> Y su estructura consiste en 9 dobletes de microtúbulos (A y B) dispuestos en círculo alrededor de un par de microtúbulos sencillos, todo ello asociado a diferentes proteínas.





Esta disposición de "9+2" es característica de casi todas las formas de cilios y flagelos de células eucariotas. Desde cada doblete parten las fibras radiales que se extienden hacia una vaina interna que rodea el par central de microtúbulos. Vistas desde la parte lateral, las siguientes estructuras forman una serie de proyecciones regulares que se repiten periódicamente a lo largo del axonema: los brazos de dineína (externos e internos), las uniones de nexina, las fibras radiales y los brazos de la vaina interna<sup>3</sup> (Fig.1). La lista de defectos ultraestructurales en la disquinesia ciliar es extensa pero básicamente se han descrito seis tipos de anomalías ciliares primarias<sup>6</sup> (Tabla II), siendo los brazos de dineína el componente más afectado.

En medicina humana se han descrito otras pruebas complementarias de diagnóstico como el test de la sacarina y la frecuencia de latido ciliar, pero en veterinaria no son viables<sup>4</sup> y el método de diagnóstico definitivo (tanto en medicina humana como en veterinaria) es la microscopía electrónica. El tratamiento de esta enfermedad se basa en el control de las infecciones respiratorias secundarias a esta ausencia de aclaramiento mucociliar.<sup>4</sup> Los estudios demuestran que es tan válido un cultivo de exudado nasal como de lavado traqueal, y una vez identificado el agente causal, se debe tratar con antibioterapia específica.<sup>11</sup> Los antitusivos están contraindicados puesto que agravan el deficiente aclaramiento mucociliar.<sup>5</sup> El pronóstico es reservado, el porcentaje de mortalidad es considerable si no hay un buen manejo de la enfermedad. El examen directo del líquido seminal ha sido poco estudiado en el perro,<sup>11</sup> pero los estudios hechos en el hombre demuestran que no todos los hombres con disquinesia ciliar primaria tienen espermatozoos inmóviles<sup>12,4</sup> aunque es lo más frecuente. Por lo tanto, el animal afectado debe retirarse de la reproducción.

### Caso clínico

Se refiere al Hospital Clínico Veterinario un Bichon Frisé macho de 6 meses de edad, correctamente vacunado y desparasitado, que reside en Barcelona desde su nacimiento. El motivo de la consulta es una disnea inspiratoria y tos productiva más marcada por la noche y por la mañana desde las 9 semanas de edad, y una historia de rinosinusitis anterior que respondió parcialmente al tratamiento con antibióticos (se desconocen los principios activos y las pautas utilizadas anteriormente).

En la exploración clínica el animal está en alerta, con

**TABLA I:** Lista de razas descritas:

Razas caninas afectadas	
Springer spaniel	Bobtail
Dalmata	Caniche miniatura
Shar-pei	Terranova
Chow-chow	Border collie
Bichon Frisé	Golden retriever
Rottweiler	Pointer
Chihuahua	Doberman
Setter inglés	Terranova

**Tabla II:** Anomalías ciliares primarias: 6 tipos.<sup>6</sup>

Anomalías ciliares primarias
Tipo 1: Ausencia completa de los brazos de dineína internos y externos.
Tipo 2: Ausencia del puente radial, ello conlleva una desorganización de la estructura del axonema.
Tipo 3: Ausencia de los microtúbulos centrales, lo que conlleva una traslocación de uno de los dobletes de microtúbulos periféricos al centro del cilio.
Tipo 4: Ausencia completa del axonema y del corpúsculo basal
Tipo 5: Dobletes de microtúbulos supernumerarios en el interior y exterior del axonema.
Tipo 6: Uno o más tripletes de microtúbulos, radios gigantes y orientación al azar del cuerpo basal del cilio.

un estado de hidratación y nutritivo correcto y con un peso vivo de 4,35 kg. El color de las mucosas es rosado y el tiempo de relleno capilar adecuado. El pulso es fuerte y con una frecuencia de 140 ppm, sin déficits ni alteraciones. A la auscultación cardíaca se detecta una arritmia sinusal respiratoria con el desdoblamiento del segundo tono cardíaco. A la auscultación pulmonar destacan sibilancias y crepitaciones, más intensas en los lóbulos pulmonares apicales. En la exploración no presenta secreción mucosa nasal sospechosa ni reflejo traqueal positivo. Cuando se excita, expectora. El tamaño de los nódulos linfáticos y la temperatura corporal están dentro de la normalidad. Dentro de las pruebas complementarias destacan: en la radiografía torácica, un patrón bronquial con broncogramas y dilataciones saculares compatibles con bronquiectasias (ver fig 2), las arterias pulmonares caudales están dilatadas y se aprecia un aumento del volumen del ventrículo derecho. Se descarta un posible *situs inversus* torácico o abdominal mediante la radiología.

En la ecocardiografía se detecta un aumento de volumen de la cámara del ventrículo derecho y una ligera regurgitación en la válvula tricúspide sin alteraciones valvulares o septales que indiquen un defecto cardíaco congénito. Tampoco se observan filarias en el corte del tronco pulmonar en el eje corto. En el ECG la frecuen-





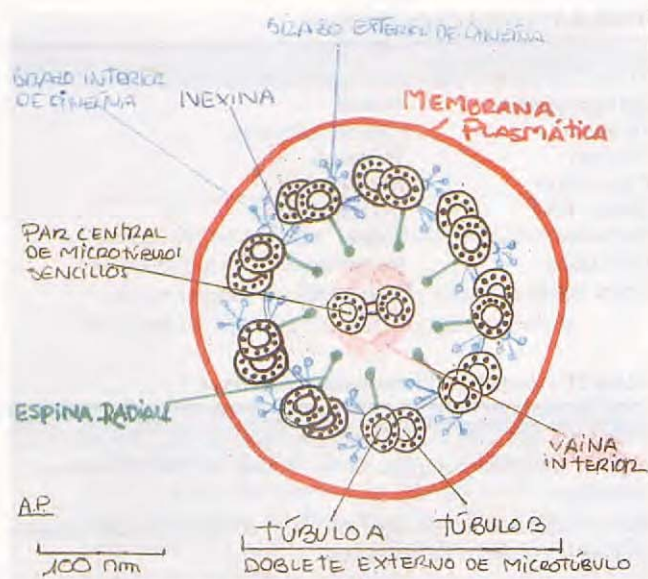


Fig. 1. Dibujo de un cilio normal visto en sección transversal.

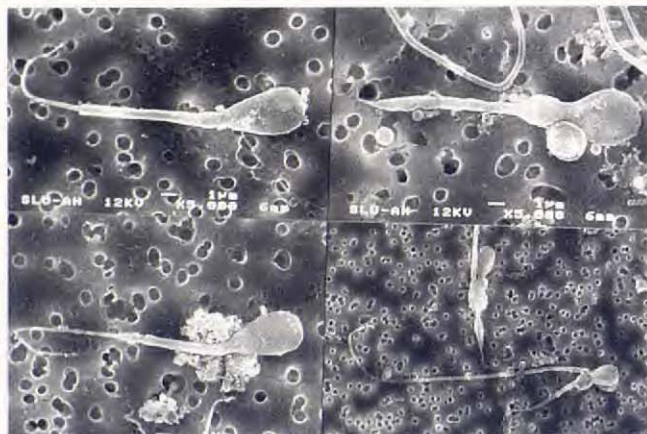


Fig. 3. Micrografías electrónicas de barrido de los espermatozoides obtenidos del líquido seminal. En ellas se ven las anomalías descritas en la Tabla III.

cia cardíaca es de 140 ppm con un eje eléctrico normal de 60°. Se detecta un ligero aumento de la onda P (0,04 sec 0,3 mV), pero el resto de mediciones son normales. Mediante las correctas derivaciones I, II, III se descartó una dextrocardia o un *situs inversus*.

Ante el posible diagnóstico de disquinesia ciliar primaria, se puso al animal en tratamiento antibiótico (cefalexina oral 25 mg /kg cada 12h) y broncodilatador (terbutalina 1,3 mg/kg cada 8 h), y se realizó una biopsia de la mucosa de la cavidad nasal y una extracción manual de semen para hacer un estudio de los cilios y flagelos respectivamente, mediante el microscopio electrónico. El tejido obtenido de la biopsia presentó una dificultad a la observación debido a la presencia de



Fig. 2. Radiografía torácica latero-lateral derecha en la que se puede ver un patrón bronquial con broncogramas y bronquiectasia.

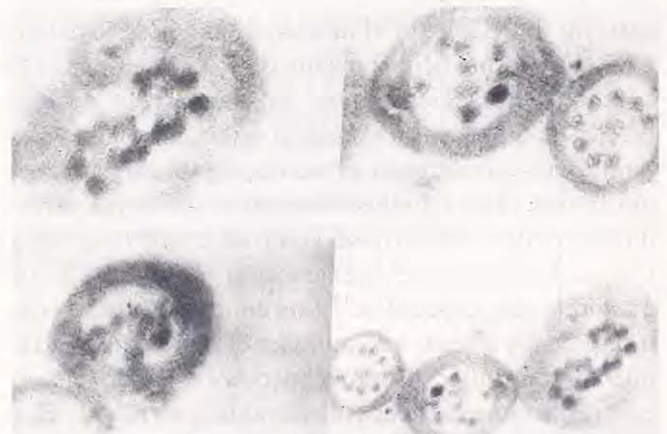


Fig. 4. Micrografías electrónicas de transmisión de secciones transversales a nivel de la pieza intermedia y de la cola de los espermatozoides del Bichon Frisé. En ella se ven las anomalías descritas.

eritrocitos en la muestra que provocó la polimerización parcial de las resinas y una rotura de las secciones ultrafinas, debido a ello no se pudo obtener ningún dato concluyente de los cilios del epitelio respiratorio. De la muestra seminal se realizó microscopía óptica y electrónica de los espermatozoides. En la microscopía óptica y electrónica de barrido<sup>1</sup> se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla III) (Fig. 3), concluyendo que las alteraciones observadas eran mayoritariamente primarias causando una subfertilidad o infertilidad del animal. En el estudio ultraestructural mediante microscopía electrónica de transmisión<sup>2</sup> de las secciones transversales de los flagelos de los espermatozoides, se detectaron anomalías de la pieza intermedia y de la cola en un alto porcentaje de estos. Estas anomalías consistían en ausencia de brazos de dineína tanto externos como internos, ausencia de pares de microtúbulos





**TABLA III:** Resultados del estudio directo de la muestra del líquido seminal del caso.

Medidas	Caso clínico	Valores normales <sup>12</sup>
Volumen (ml)	1,5	1-30
Viabilidad	78,7%	>80%
Acrosomas alterados	24,7%	-
EspERMatozoides anormales	69,2%	<20%
Flagelo alterado	41,2%	-
Gotas proximales	14,4%	-
Otras alteraciones	13,6%	-

Nota: Las alteraciones observadas son mayoritariamente primarias, esto causa una subfertilidad o infertilidad del animal.

centrales, desorganización de los microtúbulos y desaparición de algunos dobletes de microtúbulos (Fig.4). Comparando esta muestra con la de otro animal sano se descartó la posibilidad de la existencia de artefactos y se llegó al diagnóstico de una disquinesia ciliar primaria. En la evolución del caso lo más relevante fue un episodio de bronconeumonía 4 meses más tarde que fue tratado por el veterinario de referencia, en el cual el perro presentaba fiebre (más de 40° C), tos productiva y disnea. Se instauró entonces una terapia de soporte. Hasta hoy no se tienen datos sobre la evolución posterior del animal.

## Discusión

El diagnóstico diferencial del caso debe considerar el problema respiratorio crónico y recidivante con bronquiectasia, en un animal joven. No presenta defectos valvulares congénitos pero sí un posible *cor pulmonale*. El desdoblamiento del segundo tono cardíaco a la auscultación, es el resultado del cierre tardío de la válvula pulmonar y puede suceder, sobre todo, en tres casos: estenosis pulmonar, defecto del septo interventricular o hipertensión pulmonar. Descartando los dos primeros mediante el estudio ecocardiográfico se llega a la conclusión de que existe una hipertensión pulmonar, que puede ser secundaria a enfermedad respiratoria. Las enfermedades a tener en cuenta según la historia clínica y su evolución en este caso, son la disquinesia ciliar primaria con hipertensión pulmonar secundaria, o una hipertensión pulmonar secundaria a una dirofilariosis como causa más frecuente, o una

hipertensión pulmonar idiopática primaria, muy rara.. En un animal tan joven es muy difícil que una dirofilariosis llegue a ocasionar un *cor pulmonale* (debido a la presencia física de filarias adultas e incluso a la reacción endotelial a las propias microfilarias generadas), y en este caso, siendo el hábitat del animal una area libre de *Dirophilaria immitis*, es muy poco probable.

Centrando el caso en la disquinesia ciliar primaria, este animal presenta una infertilidad con alteraciones de tipo primario en los espermatozoides a una edad púber. Mediante el examen por microscopía electrónica, las alteraciones descritas pueden considerarse diagnósticas, pues corresponden a las descritas tanto en cilios como en flagelos en la disquinesia ciliar primaria. No se han descrito otras enfermedades con tales alteraciones ultraestructurales en el flagelo de los espermatozoides. La obtención de una biopsia de epitelio respiratorio es una técnica más invasiva. En nuestro caso, la presencia de sangre invalidó la muestra, problema que puede ocurrir si no se selecciona el medio de montaje apropiado para microscopía electrónica cuando la obtención de la muestra se hace *in vivo*. El tratamiento de las infecciones secundarias con antibióticos apropiados debe basarse en cultivos y antibiogramas. Las bacterias aisladas en lavados traqueales son frecuentemente las mismas que en el exudado nasal.<sup>11</sup> Se ha especulado que estos organismos pueden ser proliferaciones de una flora respiratoria normal con un defecto en el aclaramiento mucociliar. Los organismos más frecuentes son *Streptococcus spp.* y *Mycoplasma spp.* El tratamiento y manejo de la enfermedad son los factores claves para el pronóstico. Su pronóstico, con un buen control, es reservado. La disquinesia ciliar primaria es una enfermedad hereditaria, por ello es necesario retirar el individuo afectado de la reproducción. La identificación de los portadores asintomáticos sería interesante pero sigue siendo un problema. La incidencia de esta enfermedad en esta raza y en otras razas no se conoce en nuestro país puesto que este es el primer caso descrito. Es necesario hacer un estudio del *pedigree* en cada caso. Este artículo propone facilitar el diagnóstico de esta enfermedad (al menos en los machos púberes) mediante el estudio de los espermatozoides de animales sospechosos de padecer disquinesia ciliar primaria como técnica sencilla y no invasiva.

**Summary:** A clinical case of Primary ciliary dyskinesia in a one-year-old male Bichon Frise is described. The dog presented chronic productive cough of two-month duration and potentially rhinosinusitis. Antibiotic therapy was prescribed obtaining a partial response. Clinical history, signalement, radiology, ecocardiography, and electrocardiography allowed to





rule out other diseases and indicated a tentative diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Scanning and transmission electron microscopy of spermatozoa and nasal epithelium was then performed. Nasal epithelium sample was blood contaminated and resulted non-diagnostic. However, diagnosis could be based on spermatozoa alterations.

This inherited disease requires follow up and therapy along the whole life. It comprises specific antibiotic administration based on cultures of tracheo-bronchial wash or nasal exudate to control respiratory infections. Prognosis is guarded and depends on opportunistic respiratory infections. Although the disease induces male infertility or subfertility, reproduction of the affected dog must be avoided.

*Key words:* Primary ciliary dyskinesia; Ultrastructural exam; Spermatozoa.

## Bibliografía

1. Afzelius BA. A human syndrome caused by inmótil cilia. *Science* 1976; 193: 317-319.
2. Afzelius BA, Eliasson R. Flagellar mutants in man: on the heterogeneity of the inmótil-cilia syndrome. *J of ultrastruct. research* 1979; 69: 43-52.
3. Alberts B, Bray D, Lewis J, *et al.* *Biología Molecular de la Celula*. Ed 2ª. Ed. Omega, S.A. Barcelona, 1992: 684-692.
4. Bush A, Cole P, Hariri M, *et al.* Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982-988.
5. Crager CS. Canine Primary Ciliary Dyskinesia. *Compendium*. Nov1992; 14(11): 1440-1444.
6. De Lorenzi D, Masserdotti C. La Discinesia Ciliare nel cane: review di una patologia poco nota attraverso la descrizione di un caso clinico. *Veterinaria*. Dic.1998; Anno 12, n.6: 27-36
7. Edwards DF, Kennedy JR, Patton CS, *et al.* Familial Inmótil-Cilia Syndrome in English Springer Spaniel Dogs. *Am J of Med Genetics* 1989; 33: 290-298.
8. Martin M, Corcoran B. Enfermedades cardiorespiratorias del perro y del gato. Ed. S, Barcelona, 1999.
9. Maddux JM, Edwards MA, *et al.* Neutrophil function in dogs with congenital ciliary dyskinesia. *Vet Pathology* 1991; 28: 347-353.
10. Morrison WB. Primary Ciliary Dyskinesia. Kirk R (Ed): *Current veterinary Therapy (XI)*, Saunders. Philadelphia, 1992: 811-8
11. Morrison WB, Wilsman NJ, Fox LE, Farnum CE. Primary ciliary dyskinesia in the dog. *J of Vet Internal Med* 1987; 1: 67-74.
12. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, *et al.* Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994; 49: 684-687.
13. Roperto F, Galati P, Rossacco. Inmótil Cilia Syndrome in Pigs. A model for human disease. *Am J of Pathology August* 1993; vol 143 n°2.
14. Watson PJ, Herrtage ME, Sargan D. Primary Ciliary Dyskinesia in Newfoundland dogs. *The Vet Record* October 24, 1998; 484.
15. Watson PJ, Herrtage ME, Peacock MA, Sargan DR. Primary Ciliary Dyskinesia in Newfoundland Dogs. *The Vet Record* June 26, 1999; 144: 718-725.

