

Variante de significado incierto en el gen *DNAI1* en un niño con fenotipo típico de discinesia ciliar primaria

Héctor Nuñez-Paucar^{1,2*}, Geovanna Gutiérrez-Iparraguirre³, Noé Atamari-Anahui^{1,2},
Nelson Purizaca-Rosillo⁴, Carlos Valera-Moreno¹, Juan Torres-Salas¹ y Giuliana Medina-Sanabria¹

¹Servicio de Neumología Pediátrica, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña; ²Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola; ³Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja; ⁴Servicio de Genética, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú

Resumen

Introducción: La discinesia ciliar primaria es un trastorno genético heterogéneo autosómico recesivo caracterizado por disfunción de la motilidad ciliar. Se han reportado variantes de significado incierto en pacientes con fenotipo compatible con discinesia ciliar primaria. **Caso clínico:** Varón de 15 años con historia de infecciones respiratorias y cuadros obstructivos bronquiales recurrentes desde el periodo neonatal. Los estudios radiológicos mostraron atelectasias, alteración de los senos paranasales y bronquiectasias. La ultraestructura ciliar mostró ausencia del par de microtúbulos centrales, de los brazos externos e internos de dineína, y desorganización microtubular. El panel genético reportó una variante genética de significado incierto en el gen *DNAI1* (NM_012144.4): c.1489+5G>A. Fue tratado con antibioticoterapia, nebulizaciones con solución salina hipertónica y fisioterapia respiratoria, con buena evolución en el seguimiento. **Conclusiones:** Es importante el reporte de una variante de significado incierto en el gen *DNAI1* en un paciente con fenotipo clínico y hallazgos de clase 1 en la microscopía electrónica ciliar compatibles con discinesia ciliar primaria, con el fin de aportar a la reclasificación de variantes.

Palabras clave: Discinesia ciliar primaria. Fenotipo. Gen. Microscopía electrónica de transmisión. Niño.

Variant of uncertain significance in the *DNAI1* gene in a child with typical primary ciliary dyskinesia phenotype

Abstract

Background: Primary ciliary dyskinesia is an autosomal recessive heterogeneous genetic disorder characterized by dysfunction of ciliary motility. Variants of uncertain significance have been reported in patients with a phenotype compatible with primary ciliary dyskinesia. **Clinical case:** A 15-year-old male adolescent with a history of respiratory infections and recurrent bronchial obstructive symptoms since the neonatal period. Radiological studies showed atelectasis, paranasal sinus alterations, and bronchiectasis. Ciliary ultrastructure showed the absence of the central microtubule pair, the external and internal dynein arms, and microtubular disorganization. The genetic panel reported a genetic variant of uncertain significance in the *DNAI1* gene (NM_012144.4): c.1489+5G>A. He was treated with antibiotic therapy, nebulizations with hypertonic saline

*Correspondencia:

Héctor Nuñez-Paucar

E-mail: hectornunezpaucar@gmail.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-12-2024

Fecha de aceptación: 14-04-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000182

Disponible en internet: 25-11-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(6):391-396

www.bmhim.com

solution, and respiratory physiotherapy with good evolution during follow-up. **Conclusions:** It is important to report a variant of uncertain significance in the *DNAI1* gene in a patient with a clinical phenotype and class 1 findings in ciliary electron microscopy compatible with primary ciliary dyskinesia, to contribute to the reclassification of variants.

Keywords: Primary ciliary dyskinesia. Phenotype. Gene. Transmission electron microscopy. Child.

Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno genético heterogéneo autosómico recesivo caracterizado por disfunción de la motilidad ciliar que ocasiona enfermedades de las vías respiratorias superiores e inferiores, defectos de lateralidad de los órganos y dificultades reproductivas¹.

La confirmación diagnóstica de la DCP es todo un desafío porque se basa en la presencia de defectos ultraestructurales del axonema ciliar mediante microscopía electrónica de transmisión (MET), la medición del óxido nítrico nasal (nNO), el análisis del patrón y la frecuencia del batido ciliar mediante videomicroscopía de alta velocidad (VMAV), la inmunofluorescencia de las proteínas ciliares (IF) y las pruebas genéticas^{2,3}.

Actualmente existen más de 50 genes implicados en esta enfermedad reconocidos por su alteración en la estructura ciliar¹; además, se han establecido las relaciones genotipo-fenotipo que caracterizan mejor algunas mutaciones genéticas y las manifestaciones clínicas en la población con DCP⁴.

Por el avance de los estudios genéticos se han encontrado variantes de significado incierto (VUS, *variants of uncertain significance*) en pacientes con un fenotipo clínico compatible con DCP⁵, y en pacientes que no presentan la enfermedad, por lo que es importante la correcta interpretación de los resultados genéticos y no solo basarse en ellos para hacer el diagnóstico de DCP⁴.

El objetivo de este reporte es describir una VUS en el gen *DNAI1* en un paciente con fenotipo clínico y MET compatible con DCP.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 15 años que acudió a consulta por tos húmeda crónica con expectoración verdosa, disnea con moderados esfuerzos (escala de disnea modificada del British Medical Research Council grado 2) y disminución de la actividad física. El paciente nació a término por parto eutócico con 39 semanas (segunda gestación), peso al nacer 3300 g y APGAR 8¹-9⁵, sin complicaciones durante el parto. A las horas de nacido

presentó dificultad respiratoria y fue diagnosticado de neumonía neonatal, requirió ventilación mecánica por 8 días y fue dado de alta a los 15 días de vida. Sus padres no tienen consanguinidad ni antecedentes familiares de patologías respiratorias (Fig. 1).

Al año de edad, el paciente fue hospitalizado por neumonía y a partir de los 2 años de edad presentó 4 o 5 episodios por año de tos húmeda, sibilancias y dificultad respiratoria, y fue manejado como síndrome obstructivo bronquial recurrente más infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. Durante estos episodios recibió tratamiento con salbutamol, budesonida y antibióticos, con mejoría parcial. También presentó 3 o 4 episodios al año de otitis media no supurada y recibió antibioticoterapia en cada episodio.

En la exploración física, el paciente estaba lúcido, no tenía fiebre y sus parámetros vitales estaban dentro de los valores normales. Presentaba *pectus excavatum* y en la auscultación pulmonar había crépitos difusos bibasales de predominio derecho. El resto de la exploración no mostró alteraciones. El análisis del estado nutricional reveló delgadez grave (peso 38 kg, talla 155 cm, IMC/E -3.32 z, T/E -1.96 z).

En los exámenes auxiliares, la prueba de tuberculina fue de 0 mm, y en el hemograma no se evidenciaron leucocitos ni neutrofilia. Por el historial de tos húmeda crónica, se plantean como diagnósticos diferenciales fibrosis quística, inmunodeficiencia primaria, asma no controlada, bronquitis bacteriana prolongada, rinosinusitis y enfermedad por reflujo gastroesofágico, entre otros. Se realizó dosaje de inmunoglobulinas séricas IgM, IgG, IgA, subclases de IgG e IgE, que resultaron normales. La citometría de flujo con recuento y fenotipo de linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK estaba en rangos normales para la edad. La prueba de cloro en sudor por iontoforesis con pilocarpina fue de 20 mmol/l (negativo). La ecocardiografía fue normal. La otoscopia y la timpanometría también fueron normales.

Los estudios radiológicos mostraron opacidad paracardiaca derecha que borraba parcialmente el borde cardiaco derecho y refuerzo de la trama broncovascular bilateral (Fig. 2A), alteración de los senos paranasales (Fig. 2B), bronquiectasias quísticas del lóbulo

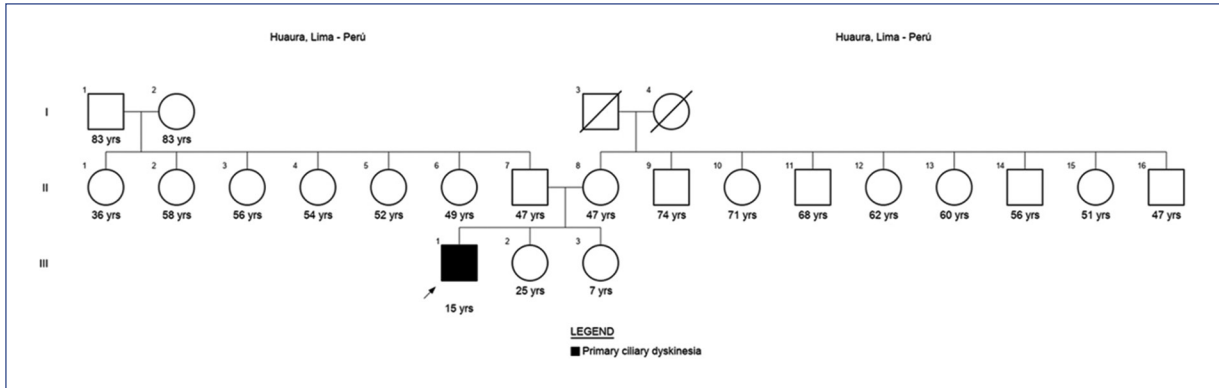


Figura 1. Heredograma del paciente.

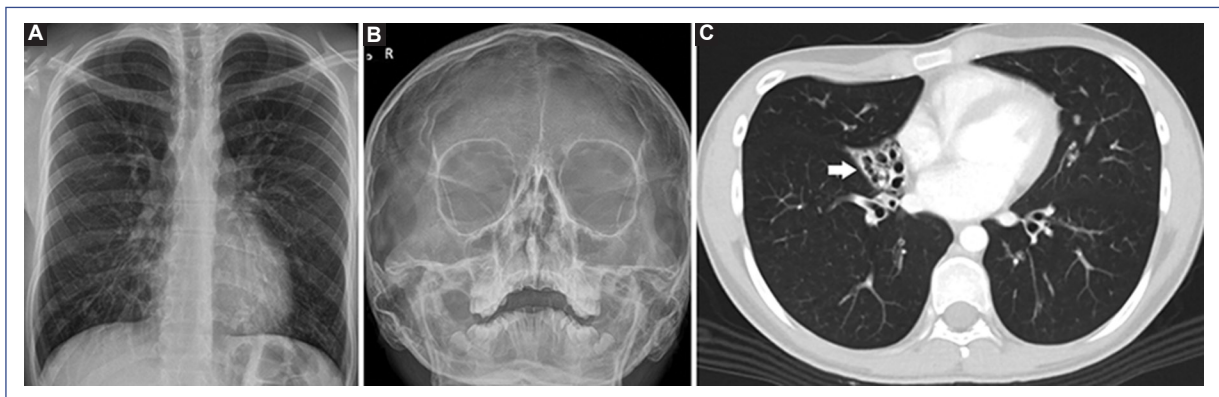


Figura 2. A: radiografía de tórax. Se observan opacidad paracardiaca derecha que borra parcialmente el borde cardiaco derecho y opacidades hiliobasales bilaterales. Además, refuerzo de la trama broncovascular bilateral. **B:** radiografía de senos paranasales (incidencia Waters). Se evidencia engrosamiento mucoso periférico en ambos senos maxilares con predominio izquierdo, opacificación del seno frontal izquierdo parcialmente desarrollado, seno frontal derecho aún no desarrollado y opacificación de celdillas etmoidales. **C:** tomografía computarizada de tórax con contraste. En corte axial en ventana de parénquima se observan bronquiectasias quísticas en el lóbulo medio (flecha).

medio (Fig. 2C) y bronquiectasias cilíndricas en ambos lóbulos inferiores.

Se realizaron broncoscopia y lavado broncoalveolar, con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* sensible a la clindamicina, la eritromicina, el cloranfenicol y la vancomicina, y resistente a la oxacilina y a la trimetoprima-sulfametoxazol. Recibió cobertura antibiótica con ceftriaxona por 14 días, con buena evolución. Por ser el reflujo gastroesofágico una de las causas de tos húmeda crónica, se realizó endoscopia digestiva alta que reportó hernia hiatal tipo 1 y gastritis superficial leve, por lo que recibió tratamiento con omeprazol y mosaprida. También se realizó una espirometría, que reportó VEF1/CVF de 67.9, menor que el límite inferior normal (LIN: 87.5), con VEF1 del 67% p, CVF del 86% p y posbroncodilatador con VEF1/CVF de 69.8, menor que

el límite inferior normal (LIN: 87.5), VEF1 67% p, CVF 84% p; patrón obstructivo moderado, sin reversibilidad.

Al aplicar la puntuación PICADAR⁶ se obtuvieron 8 puntos: nacido a término (2), síntomas respiratorios en la etapa neonatal (2), ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (2), rinitis persistente (1) y síntomas crónicos del oído (1). El estudio de la ultraestructura ciliar por MET informó que, en los cortes transversales de los cilios, la mayor parte presentaban la distribución clásica de 9 + 2 pares de microtúbulos periféricos que rodean un par central, pero algunos de los microtúbulos presentaban distribución de 6 + 0, 7 + 1, 8 + 0, 8 + 3, 8 + 1, 9 + 0 y 9 + 1, fusión de los microtúbulos periféricos, ausencia de pares de microtúbulos periféricos y en su lugar microtúbulos individuales, y otros con ausencia del par central

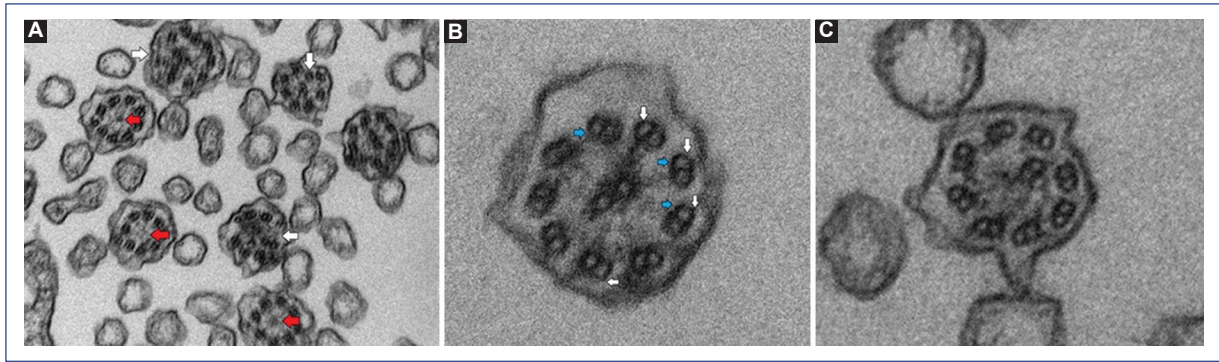


Figura 3. Microscopía electrónica de transmisión. **A:** en varias secciones transversales ciliares se observan desorganización microtubular (flechas blancas) y ausencia del par de microtúbulos centrales 9 + 0 (flechas rojas) (aumento $\times 60.000$). **B:** corte transversal de cilio respiratorio en el que se observa que la mayor parte de los microtúbulos periféricos muestran ausencia de los brazos internos (flechas azul celeste) y externos (flechas blancas) de dineína (aumento $\times 85.000$). **C:** corte transversal de cilio respiratorio en el que se observa una organización microtubular alterada 8 + 2, con ausencia de uno de los microtúbulos periféricos y desplazamiento del par central. La mayor parte de los microtúbulos periféricos muestran ausencia de los brazos internos y externos de dineína (aumento $\times 85.000$).

envueltos por la membrana ciliar (Figs. 3A y C). Además, tomando en cuenta los criterios cuantitativos de Carlén y Stenram⁷, se observó que casi la totalidad de los microtúbulos presentaban ausencia de los brazos internos de dineína (IDA), los que promedian 0.75 (valores referenciales: 3.0-5.0), y la mayoría de ellos mostraban ausencia de los brazos externos de dineína (ODA), con promedio de 1.7 (valores referenciales: 7.5-9.0) (Fig. 3B). Estos hallazgos fueron sugerentes de DCP.

Se realizó un panel genético para inmunodeficiencias (Veritas[®]) mediante secuenciación de ADN de nueva generación y se encontró una variante homocigota en el gen *DNAI1* (NM_012144.4): c.1489+5G>A. Esta variante se encuentra ausente en cohortes poblacionales como gnomAD (PM2) y es homocigota, lo que indica que se encuentra en trans (PM3). Es una variante que afecta a la región de empalme con predicción de ser deletérea en herramientas *in silico* (dbscSNV 1) (PP3). Clasificamos la variante como VUS según las recomendaciones establecidas por el American College of Medical Genetics and Genomics y la Association for Molecular Pathology⁸. A pesar de ser una VUS, debido a los hallazgos clínicos y de la MET, el diagnóstico del paciente fue DCP.

El paciente evolucionó satisfactoriamente luego de la terapia con nebulizaciones (salbutamol al 0.5% y solución salina hipertónica al 3%), azitromicina 400 mg por vía oral tres veces por semana, N-acetilcisteína 400 mg por vía oral cada 8 horas y fisioterapia respiratoria, sin reporte de reacciones adversas. Durante 1

año de seguimiento, el paciente tuvo una exacerbación respiratoria viral que requirió hospitalización por 5 días y luego se mantuvo estable.

Discusión

La DCP es una enfermedad genética rara que a menudo está subdiagnosticada debido a falta de conocimiento y acceso limitado a las pruebas e instalaciones de diagnóstico^{1,9,10}.

Los síntomas clínicos típicos y los defectos de clase 1 (ODA, ODA-IDA, desorganización microtubular-IDA) del axonema ciliar en la MET son diagnósticos de DCP, aunque en el estudio genético se identifiquen VUS¹¹, como en este caso.

El análisis de VMAV debe ser realizado por personal experimentado como parte del trabajo de diagnóstico en pacientes con sospecha de tener DCP, lo cual puede perjudicar la disponibilidad de la prueba en muchos centros². Los porcentajes de bordes discinéticos y el índice de inmotilidad ciliar altos podrían ser fiables para el diagnóstico de DCP³.

El nNO bajo, teniendo en cuenta que es relativamente fácil de determinar en niños mayores de 6 años y en adultos, puede establecer un diagnóstico presuntivo de DCP en pacientes con un fenotipo clínico compatible; sin embargo, en niños menores de 6 años es muy difícil de determinar con un analizador de quimioluminiscencia con la técnica del cierre del velo del paladar, y puede ser menos discriminatorio de DCP². Los valores de nNO pueden disminuir transitoriamente

en presencia de infecciones respiratorias virales agudas o sinusitis, y está indicado establecerlos en dos ocasiones separadas³.

No hay estudios que hayan podido demostrar la precisión de la IF como prueba diagnóstica de DCP porque solo puede examinar la inadecuada localización de la proteína relacionada con mutaciones genéticas².

Los estudios de genes reportados hasta la fecha han logrado establecer relaciones genotipo-fenotipo; sin embargo, la presencia de VUS en los estudios genéticos hace necesaria la realización de estudios adicionales para corroborar su patogenicidad⁴.

Los genes implicados en esta enfermedad varían según la raza. Un estudio de variantes genéticas encontró que en la población latinoamericana predominan los genes *DNAAF4*, *DNAH11*, *DNAH5* y *DNAAF1*⁹. Al respecto, el estudio genético de nuestro caso fue una VUS en el gen *DNAI1* (c.1489+5G>A), y aunque el fenotipo de nuestro paciente fue compatible, se requiere más evidencia, como estudios funcionales, para poder reclasificarla como patogénica o probablemente patogénica¹.

Las mutaciones en el gen *DNAI1* ocasionan alteraciones en la MET (defecto del brazo externo de dineína), el nNO (bajo) y la VMAV (mínimo movimiento), además de las características típicas como tos crónica, bronquiectasias, rinitis crónica, distrés respiratorio neonatal, defectos de lateralidad y problemas de fertilidad¹². Nuestro paciente tenía un fenotipo típico de DCP (PICADAR 8 puntos)⁶, bronquiectasias cilíndricas basales bilaterales y del lóbulo medio (Fig. 2), y en la MET mostró alteraciones ultraestructurales compatibles con DCP (Fig. 3); esto último podría correlacionarse con la alteración del gen *DNAI1* encontrada en el estudio genético.

Un estudio en un hospital del Reino Unido encontró que 16 de 101 (15.8%) pacientes tenían una o más VUS; todos los pacientes presentaban alteraciones en la MET y fenotipo típico de DCP⁵. En el futuro, el número de genes relacionados con la DCP probablemente aumente debido a la mayor disponibilidad de estudios genéticos; sin embargo, interpretar el resultado de estas pruebas puede ser todo un desafío por el alto número de VUS en una enfermedad con heterogeneidad de locus⁹, por lo cual la reclasificación de las VUS en variantes patogénicas será un reto y no se pueden asumir como causa de la enfermedad con fines de diagnóstico⁴.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con DCP no son detectados por las pruebas genéticas¹, por lo que un resultado negativo no descarta DCP en un paciente con fenotipo compatible. A pesar de ello, es importante el estudio genético, pues permitirá en

un futuro establecer con mayor detalle la relación genotipo-fenotipo^{1,12}, que ayudará en el pronóstico y la detección de complicaciones¹³, además de la posibilidad de participación en tratamientos dirigidos utilizando terapias genéticas o de transcripción⁴.

Las tecnologías de secuenciación de ADN de nueva generación (NGS, *next-generation sequencing*) en términos de secuenciación del exoma completo (WGS, *whole genome sequencing*) permiten la acumulación de datos de pacientes que dieron negativo para los genes conocidos de DCP, que serán útiles para una mayor investigación sobre la identificación de nuevos genes o mutaciones candidatas¹.

Consideramos que la identificación oportuna y precisa de DCP en pacientes que tienen fenotipo compatible con esta enfermedad permitirá dar el tratamiento adecuado y el asesoramiento genético para esta enfermedad hereditaria multisistémica.

Nuestro reporte presenta algunas limitaciones. No realizamos estudios de nON, VMAV e IF por no estar disponibles en nuestro país. Tampoco, por cuestiones económicas y de acceso, se pudo realizar la búsqueda de la variante genética en los familiares de primer grado, ni hacer estudios funcionales que podrían ayudar a reclasificar la variante genética encontrada.

A pesar de ello, consideramos que las fortalezas del diagnóstico de DCP en nuestro caso son los hallazgos tipo 1 en la MET y el fenotipo clínico compatible con DCP; esto hace que la presencia de una VUS refuerce más el diagnóstico. El reporte brinda un aporte a la variante genética descrita, especialmente en un paciente latinoamericano, pues la mayoría de los informes y de los estudios genéticos provienen de América del Norte y de Europa⁹.

En conclusión, es importante el reporte de una VUS en pacientes con fenotipo clínico y hallazgos de clase 1 en la MET ciliar compatibles con DCP, con el fin de aportar a la reclasificación de variantes genéticas. Es necesario fortalecer los centros latinoamericanos de estudio de DCP y promover redes de colaboración para conocer en detalle las características fenotípicas y genéticas de estos pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado del paciente, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio. El presente trabajo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña (Lima, Perú) (N.º 277-2024-CIEI-INSN).

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med.* 2020;8:202-16.
2. 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;49:1601090.
3. 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:e24-39.
4. Cant E, Shoemark A, Chalmers JD. Primary ciliary dyskinesia: integrating genetics into clinical practice. *Curr Pulmonol Rep.* 2024;13:57-66.
5. Bhatt R, Carr SB, Hogg C. How insignificant are genetic variants of unknown significance in primary ciliary dyskinesia? *Eur Respir J.* 2020;56(Suppl 64):325.
6. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47:1103-12.
7. Carlén B, Stenram U. Primary ciliary dyskinesia: a review. *Ultrastruct Pathol.* 2005;29:217-20.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24.
9. 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;10:459-68.
10. Núñez-Paucar H, Valera-Moreno C, Zamudio-Aquise MK, Untiveros-Tello A, Torres-Salas JC, Lipa-Chancolla R, et al. Discinesia ciliar primaria en niños. Rol de la microscopía electrónica en países de medianos recursos económicos. *Andes Pediatr.* 2022;93:718-26.
11. Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-Bieryllo Z, De Santi MM, Goggin P, et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur Respir J.* 2020;55:1900725.
12. Despotes KA, Zariwala MA, Davis SD, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia: a clinical review. *Cells.* 2024;13:974.
13. Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, Ferkol TW, Sagel SD, Dell SD, et al. Primary ciliary dyskinesia: longitudinal study of lung disease by ultrastructure defect and genotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:190-8.