

## Mutaciones compuestas patogénicas en el gen RSPH1 como causa de discinesia ciliar primaria: primer caso documentado en Colombia

María Ángela Rengifo-de Lima<sup>1,2</sup> , Vanessa Cabrera Guarín<sup>2</sup> , Andrés Felipe Zea-Vera<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Básicas y Clínicas, Facultad de Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali, Colombia<sup>3</sup>Sección de Inmunoterapia Genética, LCIM, DIR, NIAID, Instituto Nacional de Salud, Bethesda, MD, Estados Unidos

Recibido: 18/07/2025

Aceptado: 06/10/2025

En línea: 31/12/2025

**Citar como:** Rengifo-de Lima MA, Cabrera Guarín V, Zea-Vera AF. Mutaciones compuestas patogénicas en el gen RSPH1 como causa de discinesia ciliar primaria: primer caso documentado en Colombia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (diciembre); 10(3): 121-124. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n3a8>.

**Cite this as:** Rengifo-de Lima MA, Cabrera Guarín V, Zea-Vera AF. *Pathogenic compound mutations in the RSPH1 gene as a cause of primary ciliary dyskinesia: first documented case in Colombia.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (December); 10(3): 121-124. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n3a8>.

Autor para correspondencia: Vanessa Cabrera Guarín. [vanessacabreraguarin@gmail.com](mailto:vanessacabreraguarin@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ discinesia ciliar primaria
- ▷ cilios
- ▷ mutación genética
- ▷ bronquiectasias
- ▷ infecciones del tracto respiratorio

### Resumen

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno genético que afecta la función y estructura de los cilios móviles de las células del tracto respiratorio, con una prevalencia de 1/20,000. Se asocia con tos húmeda, congestión nasal y rinitis crónica. Reportamos el caso de una mujer colombiana con infecciones respiratorias recurrentes diagnosticada mediante biopsia transbronquial y secuenciación del exoma completo (WES), que identificó una mutación heterocigota compuesta en el gen RSPH1, no reportada previamente en Colombia.

### Keywords

- ▷ primary ciliary dyskinesia
- ▷ cilia
- ▷ genetic mutation
- ▷ bronchiectasis
- ▷ respiratory tract infections

### Abstract

*Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a genetic disorder affecting the function and structure of motile cilia in the respiratory tract, with a prevalence of 1/20,000. It is associated with chronic wet cough, nasal congestion and rhinitis. We report a Colombian woman with recurrent respiratory infections diagnosed through transbronchial biopsy and whole exome sequencing (WES), identifying a compound heterozygous mutation in the RSPH1 gene, previously unreported in Colombia.*

### Puntos destacados

- ▷ Se describe un caso atípico de discinesia ciliar primaria con mutaciones compuestas en RSPH1, identificado tras más de una década sin diagnóstico.
- ▷ Se destaca la importancia del diagnóstico diferencial y del abordaje genético para enfermedades respiratorias crónicas con presentaciones atípicas.

### Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno genético autosómica recesivo causado por mutaciones que afectan la estructura y función de los cilios móviles del epitelio respiratorio, responsables del aclaramiento mucociliar<sup>1,2</sup>. El 80 % de los recién nacidos con DCP presentan dificultad respiratoria neonatal como consecuencia de un aclaramiento mucociliar deficiente, llevando a infecciones respiratorias crónicas, obstrucción aérea y bronquiectasias<sup>2</sup>.

Los signos clínicos incluyen tos húmeda y congestión nasal persistente, rinitis crónica, infecciones crónicas del oído medio con o sin pérdida auditiva, y en algunos casos, situs inversus<sup>3</sup>. El diagnóstico se apoya en pruebas como la medición de óxido nítrico nasal bajo (nNO), la video microscopía de alta velocidad (HSV), y

la microscopía electrónica de transmisión (TEM)<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en aproximadamente el 30 % de los pacientes estos estudios pueden ser normales, por lo que la secuenciación genética resulta esencial para confirmar el diagnóstico<sup>3,4</sup>.

Más de 50 genes están relacionados con la DCP, siendo el grupo RSPH (*radial spoke head proteins*), uno de los más relacionados con fenotipos atípicos, caracterizados por menor gravedad y niveles elevados de óxido nítrico nasal, lo que dificulta el diagnóstico clínico<sup>3,4</sup>.

El tratamiento se enfoca en estrategias destinadas a preservar la función pulmonar y prevenir el deterioro respiratorio mediante fisioterapia respiratoria, mucusolíticos, ejercicio que facilite el aclaramiento mucociliar, antibióticos dirigidos y la vacunación oportuna (influenza estacional, neumococo y SARS-CoV2)<sup>5</sup>. En presencia de asma coexistente, pueden considerarse broncodilatadores e inhaladores esteroideos<sup>1,5</sup>.

Se presenta el caso de una mujer adulta con síntomas respiratorios recurrentes desde la adolescencia, con diagnóstico tardío confirmado por medio de secuenciación genética del gen RSPH1. Este caso subraya la importancia de considerar la DCP en pacientes con infecciones respiratorias crónicas y resalta la importancia del abordaje genético en presentaciones atípicas.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

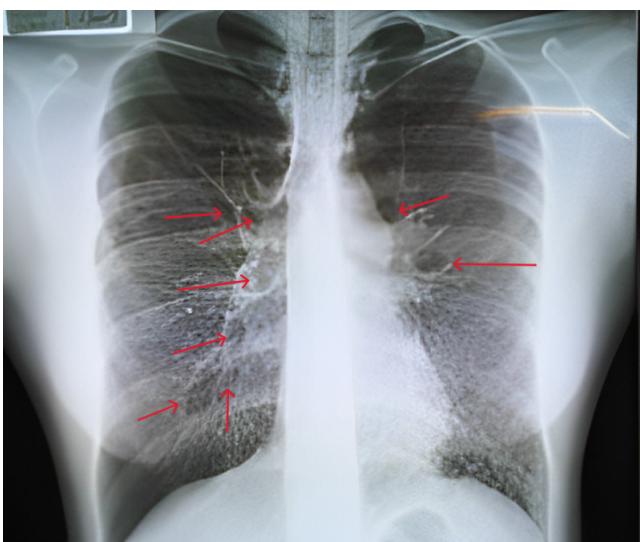
Mujer colombiana de 34 años, con diagnóstico previo de asma desde los 7 años, tratada intermitentemente con broncodilatadoras e inhaladores no esteroideos sin control óptimo. A los 18 años comenzó a presentar infecciones respiratorias recurrentes, incluyendo al menos tres episodios documentados de neumonía y múltiples eventos de rinosinusitis virales. Durante la década siguiente, los síntomas persistieron con episodios de exacerbación cada 3-4 meses, sin respuesta significativa a los tratamientos convencionales. No presenta antecedentes familiares de enfermedades respiratorias hereditarias, pero sí familiares con enfermedades autoinmunes como lupus y artritis reumatoide.

### Exploración física

La paciente se encontraba alerta, estable hemodinámicamente, con disminución de ruidos respiratorios y crepitantes bibasales, sin soplos.

### Pruebas complementarias

Durante el seguimiento la paciente continuó con tos húmeda crónica y dificultad respiratoria progresiva, y sumado a la presencia de síntomas atípicos

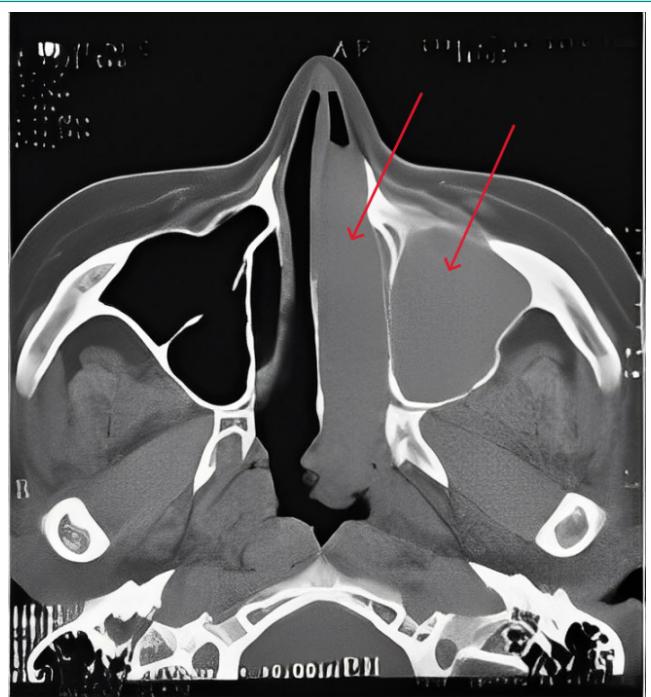


**Figura 1.** Radiografía de tórax con evidencia de bronquiectasias bilaterales (flechas rojas).

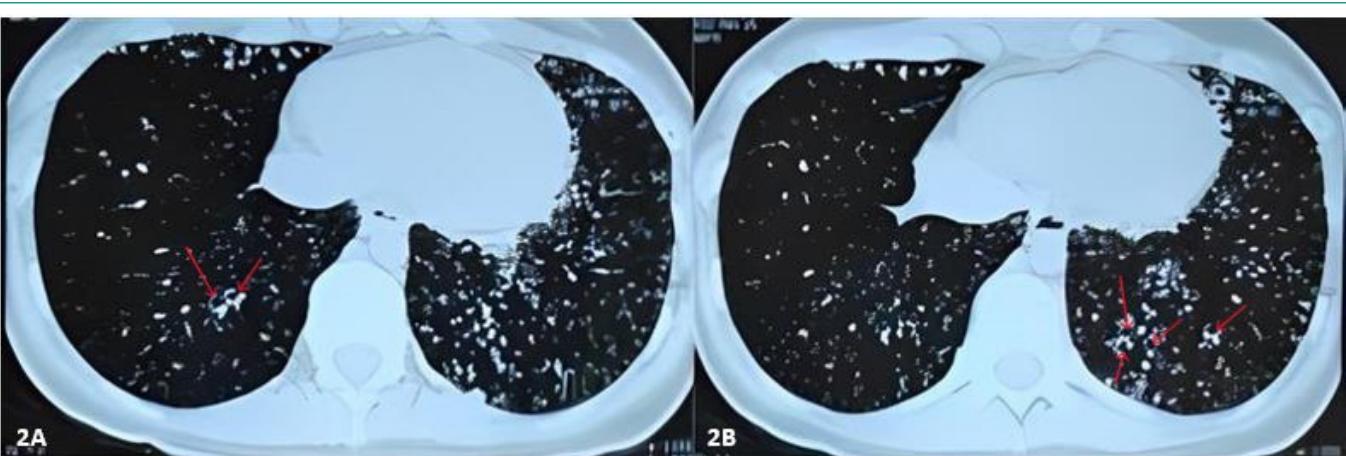
para asma, se amplió el estudio con una radiografía (**figura 1**) y tomografía de tórax que evidenciaron bronquiectasias bilaterales de predominio en lóbulos inferiores (**figuras 2A y 2B**). Estos hallazgos estructurales conllevaron a realizar una espirometría que mostró un patrón obstructivo severo sin respuesta a broncodilatadores (VEF1: 1,34 [43 %]-1,29 [45 %], FVC: 1,84 (50 %)-1,89 [51 %] y con una relación FEV1/FVC: 72 %), incompatible con asma.

Dado el curso clínico y la persistencia de síntomas nasales, se realizó una tomografía de senos paranasales que evidenció engrosamiento mucoso en seno maxilar y etmoidal izquierdo, compatible con sinusitis crónica (**figura 3**). La antibioticoterapia inicial con amoxicilina-clavulánico fue cambiada a ciprofloxacino tras el aislamiento positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, en cultivo de esputo.

A pesar del tratamiento instaurado persistieron las exacerbaciones respiratorias, por lo que se descartaron causas de bronquiectasias: inmunodeficiencias, alergias, fibrosis quística y deficiencia de alfa-1 antitripsina. Las pruebas inmu-



**Figura 3.** Tomografía computarizada de senos paranasales que evidencia engrosamiento mucoso en seno etmoidal izquierdo (flecha izquierda) y maxilar ipsilateral (flecha derecha), compatible con sinusitis crónica.



**Figura 2.** Tomografía computarizada de tórax con bronquiectasias bilaterales (flechas rojas).

nológicas fueron normales: recuento de linfocitos T, B y NK por citometría de flujo adecuados (1.000-4.000/ $\mu$ L), niveles normales de inmunoglobulinas séricas IgG (600-1.600 mg/dL), IgA (70-385 mg/dL) e IgM (55-375 g/dL); respuesta adecuada a vacunas de hepatitis B (anticuerpos anti-HBs >10 mUI/mL) y neumococo 23-valente evaluadas por niveles de anticuerpos (IgG >1,3 ug/mL). Se descartaron alergias por medio del *prick test*. La fibrosis quística se descartó con la medición de electrolitos en sudor normales ( $\text{Na}^+ < 60-70 \text{ mmol/L}$  y  $\text{Cl}^- < 40 \text{ mmol/L}$ ), y la deficiencia de alfa-1 antitripsina también fue improbable al encontrar niveles ligeramente elevados (220,1 mg/dL, rango normal: 90-200).

Ante la persistencia de síntomas se planeó la posibilidad de DCP. Para evaluar esta sospecha, se realizó una biopsia nasal, transbronquial y pulmonar. La histología reveló infiltrado inflamatorio crónico predominantemente linfocitario en la mucosa respiratoria, con áreas focales de fibrosis subepitelial moderada. Se observaron cilios fragmentados y alteraciones en la morfología ciliar, caracterizada por ausencia parcial de cabezas radiales y defectos en la estructura del axonema, confirmadas mediante microscopía electrónica. No se evidenciaron signos de necrosis ni infiltración neutrofílica aguda, lo que sugiere un proceso inflamatorio crónicos de bajo grado compatible con DCP.

## Diagnóstico

Finalmente, se solicitó la secuenciación del exoma completo (WES), la cual confirmó el diagnóstico al identificar dos variantes heterocigotas compuestas en el gen RSPH1. Estas variantes fueron clasificadas como patogénicas (clase 1) acorde a *Cetogene* y los criterios del *American College of Medical Genetics* (ACMG) identificados por medio de *ClinVar*, la base de datos pública del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), que forma parte de los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos<sup>6</sup>.

- c.85G>T (p.Glu29Ter): mutación sin sentido que da lugar a un codón de terminación prematuro, cambiando la conformación de aminoácidos de la proteína<sup>6</sup>.
- c.275-2A>C: mutación en el sitio acceptor del intrón (la secuencia AG que indica donde finaliza el intrón), en la cual se modifica la secuencia codificante del exón 4, alterando la estructura de la proteína RSPH<sup>6</sup>.

## Discusión y conclusiones

La DCP es un síndrome genético poco común que compromete el aclaramiento mucociliar, produciendo infecciones respiratorias recurrentes<sup>2</sup>. El diagnóstico suele ser tardío, especialmente en fenotipos atípicos por su baja prevalencia y la superposición clínica con patologías más comunes como el asma, bronquitis crónica y las inmunodeficiencias<sup>7</sup>.

En este caso, la paciente fue tratada como asmática sin respuesta adecuada, lo que refleja la falta de consideración de diagnósticos diferenciales. Solo después de excluir causas más frecuentes y realizar estudios histopatológicos y genéticos, se logró establecer el diagnóstico.

A diferencia de lo descrito en la literatura en cuanto a la DCP como lo son los síntomas desde la infancia, el diagnóstico en edad pediátrica y defectos ciliares evidentes por microscopía electrónica, esta paciente tuvo un inicio tardío de síntomas respiratorios, sin *situs inversus* ni otitis media, lo que coincide con fenotipos más leves asociados a mutaciones en el gen RSPH1<sup>7</sup>. En este sentido, representa una forma atípica de la enfermedad que puede pasar inadvertida si no se considera activamente en el diagnóstico diferencial.

Desde el punto de vista genético, la combinación de mutaciones compuestas identificadas en el gen RSPH1 no ha sido previamente reportada en Colombia, lo cual aporta información valiosa a la caracterización genotípica regional. Estas mutaciones suelen conservar parcialmente la arquitectura ciliar, lo que limita la utilidad de algunas pruebas funcionales como la microscopía elec-

trónica, reforzando el valor del análisis genético<sup>8</sup>. Aquello también explica por qué la paciente continuó presentando exacerbaciones respiratorias a pesar del tratamiento convencional, dado que la causa subyacente era una alteración de la motilidad ciliar, no un proceso inflamatorio asmático. En este contexto, el uso de paneles moleculares ha demostrado ser una herramienta diagnóstica de alto rendimiento clínico en pacientes con fenotipos atípicos de enfermedades respiratorias, permitiendo identificar variantes patogénicas infrecuentes, especialmente en pacientes con estudios funcionales no concluyentes<sup>9</sup>.

La afectación de los senos paranasales es otro hallazgo frecuente en la DCP y orienta el diagnóstico<sup>5</sup>. Entre el 90 y 100 % presentan rinosinusitis crónica debido a la disfunción del aclaramiento mucociliar en la mucosa nasal y paranasal<sup>1,8</sup>. En esta paciente se confirmó la sinusitis maxilo-ethmoidal unilateral, consistente con esta enfermedad. La persistencia de síntomas a pesar del tratamiento antibiótico resalta la dificultad para erradicar infecciones en un entorno de alteración ciliar persistente, especialmente ante patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*. Los hallazgos en senos paranasales deben considerarse como parte de los estudios de imagen ante la sospecha de DCP, particularmente cuando coexisten con bronquiectasias e infecciones respiratorias persistentes.

El tratamiento no curativo se basa en el control de síntomas y la prevención de complicaciones respiratorias mediante fisioterapia respiratoria, antibióticos según cultivos, vacunación y seguimiento multidisciplinario<sup>4,8</sup>.

En países como Colombia, con acceso limitado a pruebas funcionales ciliares especializadas, el diagnóstico genético temprano es clave para mejorar la atención y el pronóstico.

Difundir casos como este permite reconocer presentaciones atípicas, reducir el infradiagnóstico y mejorar la calidad de vida del paciente.

## Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

## Bibliografía

1. Horani A, Ferkol TW. Understanding primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. J Pediatr. 2021; 230: 15-22.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.040> (último acceso dic. 2025).
2. Lobo LJ, Zariwala MA, Noone PG. Primary ciliary dyskinesia. QJM. 2014; 107(9): 691-99. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu063> (último acceso dic. 2025).
3. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. Breathe (Sheff). 2017; 13(3): 166-78. doi: <https://doi.org/10.1183/20734735.008517> (último acceso dic. 2025).
4. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017; 49(1): 1601090. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01090-2016> (último acceso dic. 2025).
5. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197(12): e24-e39. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0819ST> (último acceso dic. 2025).

6. ClinVar. Bethesda (MD). National Library of Medicine (US). 2004. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/66990/> (último acceso dic. 2025).
7. Knowles MR, Ostrowski LE, Leigh MW, Sears PR, Davis SD, Wolf WE, et al. Mutations in *RSPH1* cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(6): 707-17. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2047OC> (último acceso dic. 2025).
8. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia.* 2015; 4(1): 2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13630-014-0011-8> (último acceso dic. 2025).
9. Baz-Redón N, Rovira-Amigo S, Paramonov I, Castillo-Corullón S, Cols-Roig M, Antolín M, et al. Implementación de un panel de genes para el diagnóstico genético de la discinesia ciliar primaria. *Arch Bronconeumol.* 2021; 57(3): 186-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arбр.2021.01.003> (último acceso dic. 2025).