

Síndrome de Kartagener: reporte de un caso y revisión de la literatura

Fecha de recepción: 19/05/2016 | Fecha de aprobación: 18/10/2016 | 08/08/2016

DANIELA GUTIÉRREZ ZÚÑIGA¹

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

DANIEL SOLARTE-BOTHE²

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

CARLOS A. CELIS PRECIADO³

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

RESUMEN

El síndrome de Kartagener es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente (uno de cada 32.000 nacimientos), caracterizada por la tríada de bronquiectasias, sinusitis crónica y *situs inversus*. El artículo presenta el caso de un hombre de veinticuatro años de edad con dicha enfermedad, a partir del cual se revisa su fisiopatología, las estrategias diagnósticas y terapéuticas y su pronóstico.

Palabras clave

síndrome de Kartagener; discinesia ciliar primaria; situs inversus.

ABSTRACT

Kartagener syndrome is a rare autosomal recessive disease (one in every 32,000 births), characterized by a triad of bronchiectasis, chronic sinusitis and *situs inversus*. We present the case of a 24-year-old male with this disease and we review the pathophysiology, prognosis as well as the main diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords

Kartagener syndrome; primary ciliary dyskinesia; situs inversus.

Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno genético autosómico recesivo de los cilios móviles, cuya consecuencia es dificultad respiratoria neonatal y, posteriormente, infecciones recurrentes del tubo respiratorio superior e inferior. Se cree que existe una relación entre el movimiento ciliar y la orientación de los órganos en la embriogénesis, ya que la movilidad de los cilios nodales determina la orientación izquierda-derecha [1]. En el 50 % de los casos, la DCP se acompaña de defectos en la lateralidad de los órganos, y esta asociación con situs inversus es lo que se denomina *síndrome de Kartagener* [2].

La tríada de *situs inversus*, bronquiectasias y sinusitis crónica se conoce como síndrome de Kartagener. Su incidencia se estima aproximadamente en uno de cada

¹ Médica interna de duodécimo semestre, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

² Estudiante de Medicina de séptimo semestre, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

³ Médico internista, neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Gutiérrez Zúñiga D, Solarte-Bothe D, Celis Preciado CA. Síndrome de Kartagener: reporte de un caso y revisión de la literatura. Univ Med. 2017;58(1):1-9. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed58-1.kart>

32.000 nacimientos y fue descrita inicialmente, en 1904, por Siewert, aun cuando fue Kartagener, en 1933, quien reconoció la asociación de los elementos de la tríada y reportó cuatro casos [3]. Posteriormente, con el desarrollo de la microscopía electrónica se descubrió que estos las personas que lo presentaban tenían alteraciones funcionales y ultraestructurales en los cilios, lo que ocasionaba movilidad ciliar inefectiva o no coordinada, denominada DCP [4].

Este trastorno en la motilidad ciliar se traduce en infecciones respiratorias altas y bajas recurrentes, producto de un aclaramiento mucociliar deficiente. Existen pruebas diagnósticas de tamizaje y pruebas definitivas mediante el uso de microscopía electrónica, que son poco utilizadas en la práctica clínica. Hasta la fecha no existe un tratamiento específico, y el manejo de estos pacientes consiste en el control de las infecciones recurrentes y el seguimiento estricto para intentar preservar una adecuada función pulmonar. A partir de lo anterior, siguiendo las *Guías CARE* (<http://www.care-statement.org/>), se presenta el caso de un paciente con esta enfermedad.

Descripción del caso

El caso corresponde a un hombre de 24 años de edad, natural y procedente de Bogotá, profesional en publicidad y mercadeo, quien ingresó por primera vez en enero del 2015 al Hospital Universitario San Ignacio. Refirió que durante tres semanas había presentado rinorrea hialina, tos con expectoración purulenta, mialgias, astenia, adinamia y, en la semana previa a la consulta, fiebre no cuantificada. Como antecedente refirió que desde su nacimiento ha tenido dificultad respiratoria que, en su momento, requirió manejo en la unidad de cuidado intensivo neonatal, y que durante toda su infancia y hasta la adultez ha tenido múltiples episodios de síntomas respiratorios agudos, ocasionados por bronquitis agudas y neumonías que han requerido, al menos, una hospitalización anual (tabla 1).

Tabla 1. *Secuencia de eventos clínicos*

Fecha	Evento clínico
1991	Nacimiento: dificultad respiratoria neonatal, requiere unidad de cuidado intensivo neonatal
1991-2015	Múltiples episodios de infección respiratoria alta y baja. De una a cuatro hospitalizaciones cada año
31/01/2015	Ingreso al Hospital San Ignacio
02/02/2015	Realización de tomografía axial computarizada de alta resolución con evidencia de situs inversus totalis y bronquiectasias sobreinfectadas. Inicio de cefepima durante 14 días
05/02/2015	Egreso de hospitalización para continuar por extensión hospitalaria
16/02/2015	Termina el ciclo de antibiótico
03/05/2016	Cursa con sinusitis aguda; egreso con manejo antibiótico ambulatorio

El joven consultó el servicio de medicina general veinte días antes del ingreso, con diagnóstico de sinusitis aguda. Recibió cubrimiento antibiótico con ampicilina y, posteriormente, con eritromicina. No obstante, persistieron los síntomas.

En el examen físico de ingreso, evidenció signos vitales normales, a excepción de una saturación del 88 % al aire ambiente. Sus demás signos vitales estuvieron dentro de los límites normales, sin signos de dificultad respiratoria, con sibilancias y estertores generalizados.

Inicialmente, el paciente fue manejado por el servicio de medicina general, unidad en la cual, por broncoespasmo al ingreso, inició manejo broncodilatador y terapia respiratoria. Fue valorado el 1 de febrero de 2016 de manera multidisciplinaria, por los servicios de medicina interna, otorrinolaringología y neumología. Dentro de los estudios iniciales, se le tomaron un hemograma (cuyo resultado estuvo dentro de los límites normales) y una baciloscopia seriada de esputo (de resultado negativo). Se solicitó que le hicieran una radiografía de tórax, que mostró dextrocardia, silueta hepática ubicada en el hipocondrio izquierdo y campos pulmonares sin evidencia de consolidaciones, infiltrados o derrame pleural (figura 1).

Figura 1. Radiografía de tórax con dextrocardia, silueta hepática en el hipocrondrio izquierdo, sin consolidaciones ni derrame pleural



Ante los hallazgos compatibles con *situs inversus totalis*, y dados los síntomas respiratorios crónicos del paciente, se estableció el diagnóstico de síndrome de Kartagener. Ello dio lugar a la toma de una tomografía de senos paranasales, que mostró sinusitis aguda en el seno maxilar derecho y celdillas etmoidales derechas (figura 2), y de una tomografía de tórax de alta resolución, que confirmó *situs inversus totalis*, con engrosamiento de la pared bronquial de los lóbulos inferiores y del lóbulo medio, bronquiectasias cilíndricas ocupadas por moco en el lóbulo medio izquierdo, opacidades en “árbol en gemación” en los mismos lóbulos, de predominio en los inferiores (figura 3). Tales hallazgos sugerían una sobreinfección agregada.

Figura 2. Tomografía axial computarizada de senos paranasales. Sinusitis de seno maxilar y celdillas etmoidales derechos

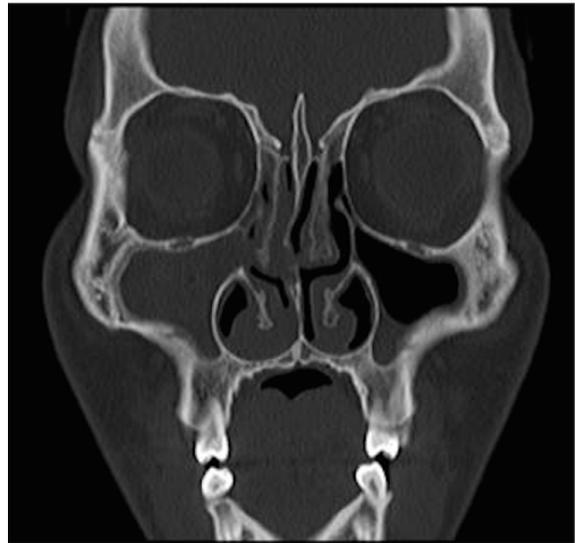
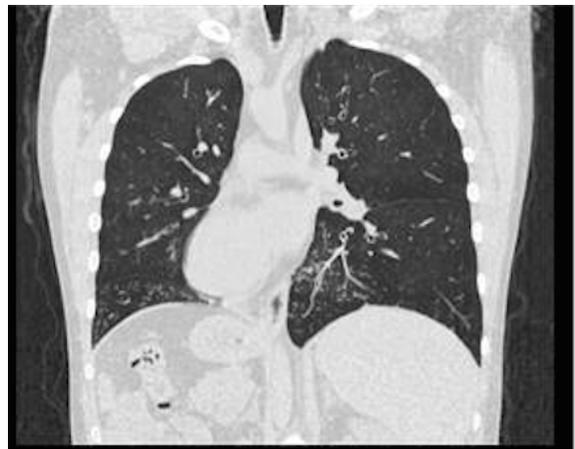
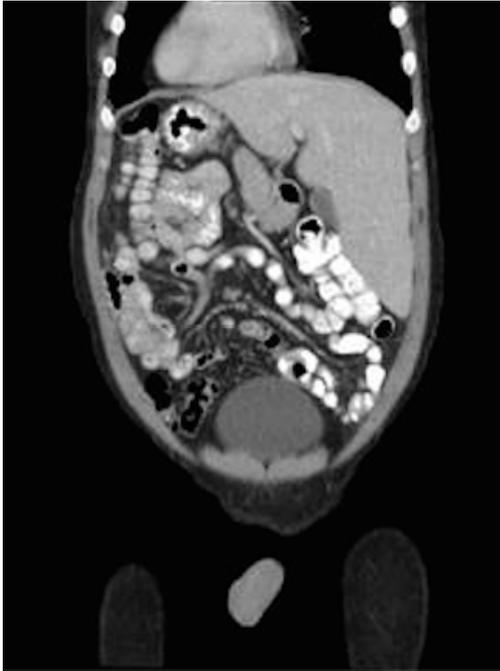


Figura 3. Tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax con bronquiectasias y *situs inversus totalis*



El paciente aportó una tomografía axial computarizada abdominal realizada en 2014, que evidencia *situs inversus* abdominal (figura 4), espermograma con un 100 % de espermatozoides inmóviles y espirometría con patrón de obstrucción severa (VEF₁ posbroncodilatador del 46 %) con respuesta significativa al broncodilatador.

Figura 4. Tomografía axial computarizada de abdomen con evidencia de *situs inversus totalis*



Este caso se comentó el servicio de genética, que consideró compatible el cuadro clínico y que en el momento no existe un hallazgo genético cuya intervención modifique la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, previo concepto del servicio de infectología, se inició cubrimiento antibiótico con cefepima durante catorce días, con cultivo de esputo negativo para gérmenes comunes.

El paciente presentó una evolución satisfactoria, sin requerir oxígeno suplementario, ni presentar nuevos episodios de broncoespasmo o signos de respuesta inflamatoria sistémica. Se continuó el manejo por hospitalización domiciliar durante once días más. Así mismo, se le dio educación sobre higiene bronquial, órdenes de vacunación contra influenza y neumococo y pruebas de función pulmonar (espirometría, difusión de monóxido de carbono y caminata de seis minutos).

Discusión

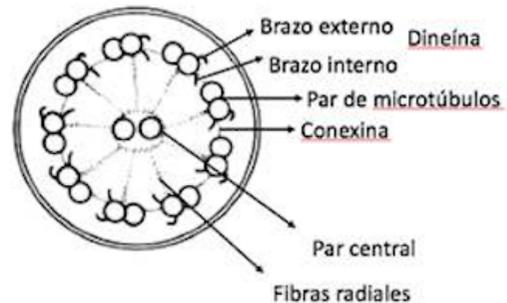
La DCP es una enfermedad genética heterogénea y poco frecuente. El 50 % de pacientes con

ella presenta, además, *situs inversus totalis*. El conocimiento completo de la fisiopatología y la etiología de la enfermedad aún se encuentra en desarrollo, por lo cual aún no se cuenta con una estrategia diagnóstica definitiva y el manejo es extrapolado de otras patologías pulmonares.

Fisiopatología

Los cilios son organelos esenciales para ciertos grupos celulares. Su función, históricamente, es reconocida en el movimiento celular y el transporte de fluidos sobre superficies mucosas. El núcleo o axonema del cilio consiste en una estructura de nueve microtúbulos emparejados que rodean un par central de microtúbulos. Las nueve parejas externas tienen brazos de dineína, uno externo y uno interno, que actúan como motores moleculares (figura 5).

Figura 5. Estructura ciliar normal



En el sistema respiratorio de los seres humanos se pueden encontrar cilios en la superficie de las vías respiratorias altas y bajas y cumplen una función defensiva contra partículas y microorganismos inhalados. Normalmente, los cilios se mueven de manera sincrónica y rítmica a una frecuencia de alrededor 8 a 12 Hz (a temperatura ambiente), movimiento que es crítico para desplazar los fluidos a través de las vías aéreas [5].

Las alteraciones ciliares se han clasificado en dos categorías diferentes: defectos primarios de la estructura ciliar y anomalías inespecíficas adquiridas [6]. Dentro de las alteraciones adquiridas podemos encontrar cilios hinchados, cilios compuestos, vacuolas ciliadas

intracelulares, axonema intracitoplasmático, cilios dentro de vainas periciliares o cilios intracelulares, anomalías en el número y organización de los microtúbulos del axonema, entre otros. La formación de cilios anormales puede ser reversible y generalmente están ausentes cuando hay recambio celular. Las alteraciones en los microtúbulos periféricos, junto con la presencia de cilios hinchados y compuestos, son características de la discinesia ciliar secundaria a una infección crónica del epitelio.

La ausencia de brazos de dineína fue el primer defecto ciliar asociado a la DCP [7]. Esta deficiencia puede estar presente en los brazos internos o externos o en ambos. Los brazos de dineína del axonema están compuestos por cadenas pesadas, intermedias y ligeras de dineína; un defecto en alguna de estas cadenas puede llevar a un movimiento anormal de los cilios. La ausencia completa de dineína está relacionada con los cilios inmóviles [8].

En el síndrome de Kartagener se han encontrado mutaciones en múltiples genes diferentes. En la mayoría de presentaciones patológicas hay dos genes alterados. Entre los más estudiados se encuentran los genes que codifican para la cadena intermedia de dineína 1 (DNAI1) y la cadena pesada de dineína 5 (DNAH5) en los brazos externos de dineína del axonema. La presencia de *situs inversus totalis* se relaciona con la mutación en la región que codifica para la cadena pesada de dineína 11 (DNAH11). Otras alteraciones que se encuentran en el síndrome de Kartagener son la ausencia de desorientación ciliar y la transposición ciliar [8].

Manifestaciones clínicas

Generalmente, los pacientes con DCP presentan síntomas secundarios a la alteración del aclaramiento mucociliar en la vía aérea superior e inferior, consecuencia de infecciones bacterianas a repetición. En la vía aérea superior presentan rinorrea mucoide espesa crónica desde muy temprano en su infancia. Los pacientes pueden cursar con dificultad respiratoria aguda neonatal,

que, al asociarse con el hallazgo de *situs inversus*, confirmaría el diagnóstico de síndrome de Kartagener.

La otitis media es una manifestación común de la DCP: se encuentra una membrana timpánica retraída con movilidad afectada y efusión del oído medio [2]. Otras patologías del oído asociadas a la DCP incluyen timpanoesclerosis, colesteatoma y queratosis obturante [2]. Es frecuente también encontrar sinusitis crónica con cefalea de presión en la región maxilar y periorbitaria.

En la vía aérea inferior, los pacientes suelen presentar neumonía recurrente y bronquiectasias, que, por lo general, son bilaterales y ocurren en los lóbulos inferiores. En algunos casos, en la infancia, se diagnostica erróneamente como asma de difícil control. En la edad adulta suelen ocurrir las infecciones recurrentes como sinusitis o bronquitis a repetición. Además, se presenta infertilidad en el 50 % de los hombres o embarazo ectópico en algunas mujeres [9].

Diagnóstico

Al tratarse de una enfermedad rara y poco frecuente, la DCP puede presentar un reto diagnóstico; por este motivo, el paciente debe ser evaluado en un centro especializado. El diagnóstico de DCP se debe basar en la clínica; de ahí que sea clave en el caso del síndrome de Kartagener la presencia de infecciones respiratorias recurrentes y el hallazgo radiológico de *situs inversus*. Sin embargo, en los casos que no se presentan con la tríada, pueden usarse varias pruebas para confirmar el diagnóstico.

Una de las pruebas no invasivas es la medición de óxido nítrico nasal, que se puede encontrar disminuido (5-20 % del valor normal) en pacientes con DCP [6]. El óxido nítrico es producido principalmente en la vía aérea superior, sobre todo en los senos paranasales. El mecanismo causal de esta reducción no es del todo claro, aunque se han postulado varias teorías que podrían explicarlo, como una disminución en la expresión de la sintasa del óxido nítrico, atrapamiento de este óxido en los

senos paranasales o una hipoplasia o agenesia de senos paranasales, que disminuye su producción [10].

Se han publicado varios estudios que indican que las mediciones de óxido nítrico nasal son significativamente menores en pacientes con DCP, al compararlos tanto con individuos sanos como con pacientes con fibrosis quística o sinusitis [11]. Un estudio prospectivo encontró un valor de más de 77 ng/dl como punto de corte para excluir DCP como diagnóstico [12,13]. En caso de ser menor, se requiere una prueba confirmatoria, ya que otras alteraciones respiratorias (fibrosis quística, poliposis nasal, sinusitis crónica o esclerosis sistémica asociada a hipertensión pulmonar) también pueden cursar con disminución del óxido nítrico nasal [14].

La prueba de sacarina es otro método diagnóstico de DCP. Esta consiste en ubicar una microtableta del azúcar en el cornete inferior, a fin de medir el tiempo que toma el paciente en percibir el sabor, lo que puede ser un predictor del tiempo de aclaramiento mucociliar [13]. Es una prueba poco costosa, pero su confiabilidad y su aplicación en niños pueden resultar complicadas [14]. También es posible estimar el aclaramiento mucociliar con aerosoles marcados con radioisótopos. Esta prueba tiene una alta sensibilidad, pero su especificidad es muy baja, por lo que se considera una prueba de tamización.

La medición del patrón de latido ciliar es una estrategia diagnóstica para identificar las alteraciones funcionales ciliares. Se utilizan franjas de epitelio ciliar tomadas mediante biopsia o cepillado nasal, las cuales se analizan mediante videomicroscopía de alta velocidad. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 100 % y del 93 %, respectivamente, para el diagnóstico de DCP [15]. Pueden presentarse falsos negativos, ya que es posible tener un patrón de movimiento normal con alteraciones estructurales o movilidad ciliar ineficiente.

Otra prueba diagnóstica es la valoración estructural del cilio por microscopía electrónica, la cual permite identificar alteraciones como ausencia del par central de dineína o cambios en la organización de los microtúbulos. Tiene una

especificidad del 100 %; pero hasta el 21 % de pacientes con DCP puede tener una estructura ciliar normal [15]. También, en algunos casos de diagnóstico difícil, se puede obtener un cultivo de las células del epitelio ciliar, para mejorar la certeza diagnóstica, al disminuir los falsos positivos ocasionados por artefactos de la muestra tomada. Estas pruebas requieren el uso de equipos costosos, disponibles solo en algunos centros especializados y requiere experticia para su realización e interpretación.

Por último, las pruebas genéticas para diagnóstico tienen en cuenta algunas consideraciones. Los cilios del epitelio respiratorio, como se ha mencionado, son estructuras molecularmente complejas, con 250 complejos proteínicos, cada uno de los cuales puede ocasionar una alteración en su estructura. Por este motivo, pueden existir múltiples genes responsables de la alteración ciliar funcional [14]. Entre estos, se cree que un 35 % de los pacientes muestra alteración en los genes DNAH5 o DNAI1. El análisis genético es útil en investigación y en estudios sobre diferentes fenotipos de DCP; su uso no es recomendado en el abordaje clínico de un paciente con sospecha de DCP, según la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea Respiratoria [16].

Tratamiento

Hasta el momento no existe una terapia específica para el manejo de la DCP y, por consiguiente, del síndrome de Kartagener. Las estrategias terapéuticas son extrapoladas de otras enfermedades que resultan en síntomas respiratorios crónicos similares, como la fibrosis quística [1].

Como medidas generales, la Sociedad Europea de Respiración y la Sociedad Americana del Tórax recomiendan medidas de aclaramiento y limpieza de la vía aérea mediante terapia respiratoria, eliminación de agentes nocivos como tabaquismo activo o pasivo y la vacunación contra influenza y neumococo en todos los pacientes [1,16].

En cuanto al manejo antibiótico, la Sociedad Europea de Respiración recomienda la toma de un cultivo de esputo cada tres meses en el seguimiento de estos pacientes. Para los episodios de agudización de los síntomas respiratorios, se recomienda el uso temprano de antibióticos, teniendo en cuenta que las infecciones respiratorias en estos pacientes son ocasionadas más frecuentemente por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus*, y en pacientes adultos por *Pseudomonas aeruginosa* o micobacterias no tuberculosas. No hay evidencia para el uso profiláctico de antibióticos en bajas dosis; sin embargo, podría considerarse el empleo de azitromicina en casos de bronquiectasias asociadas a exacerbaciones frecuentes [6].

En los pacientes en los que se aísle *P. aeruginosa* en los cultivos, se debe lograr su erradicación, teniendo en cuenta su asociación con deterioro de la función pulmonar y mortalidad [16]. No se recomienda el uso rutinario de broncodilatadores o esteroides inhalados, a menos que el paciente tenga clínica o pruebas de función pulmonar que soporte un diagnóstico de asma. El uso de nebulizaciones con solución salina normal o hipertónica podría tener algún beneficio en mejoría de los síntomas en algunos pacientes; no obstante, a diferencia de fibrosis quística, el empleo de rhDNasa nebulizada no está indicada porque aumenta los desenlaces adversos [1].

Se debe hacer un seguimiento regular para evaluar síntomas, así como un control anual mediante espirometría para controlar la función pulmonar. Se ha planteado un control cada tres a seis meses de cultivo de esputo y un control imagenológico anual con tomografía de alta resolución para evaluar la progresión de las bronquiectasias [17]. Recientemente, dos reglas de predicción clínica (FACED y BSI) han permitido predecir el riesgo de mortalidad en los pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística.

En cuanto a las manifestaciones extrapulmonares, se debe dar un manejo antibiótico adecuado y oportuno para los episodios de otitis media aguda. Así mismo, algunos pacientes pueden presentar sinusitis

aguda o crónica, que requiera cursos de antibióticos. El uso de lavados nasales o inhaladores nasales podría generar beneficio sintomático. Respecto al sistema reproductor, se conoce que aproximadamente el 50 % de los pacientes con DCP tiene infertilidad, explicada por alteración en la movilidad de los espermatozoides, ya que la estructura de los flagelos suele ser similar a la de los cilios [2]. Es importante dar consejería adecuada a estos pacientes. En las pacientes femeninas también se ha reportado infertilidad y mayor riesgo de embarazo ectópico, al haber alteración en el epitelio de las trompas de Falopio [7].

Pronóstico

El manejo de los pacientes con DCP debe ser realizado en centros especializados, de forma integral por equipos de especialistas que incluyan pediatra, internista, neumólogo, otorrinolaringólogo, fisioterapeuta y nutricionista. En la mayoría de los casos, el diagnóstico suele ser tardío, ya que el cuadro clínico es compartido por otras enfermedades de mayor frecuencia en la infancia [3]. Existen muy pocos datos sobre la historia natural y la progresión de la DCP y, hasta la fecha, no existen estudios con una muestra amplia de pacientes que prueben el impacto de los tratamientos en el curso de la enfermedad.

En cuanto a la función pulmonar, un estudio observacional de seguimiento durante tres décadas encontró que el 60 % de los pacientes tiene un VEF₁ estable, el 30 % presenta un deterioro mayor al 10 % y solo un 10 % mejora [18]. Se cree que la expectativa de vida es cercana a la de la población general, pero en algunos pacientes la enfermedad puede ser severa, pues lleva a falla respiratoria crónica y, en algunos casos, se podría requerir un trasplante pulmonar [6]. Algunos expertos sugieren la creación de centros especializados en DCP para el manejo, seguimiento y educación de estos pacientes; haciendo un paralelo con patologías como la fibrosis quística, cuya mortalidad y

morbilidad se ha visto disminuida en gran medida por el manejo integral de los pacientes [8].

Conclusiones

La DCP y, por consiguiente, el síndrome de Kartagener, son enfermedades poco frecuentes que tienen presentación clínica similar a otras afecciones de las vías respiratorias. Es importante conocer su fisiopatología y características clínicas para establecer una sospecha diagnóstica oportuna y garantizar que estos pacientes reciban atención especializada multidisciplinaria.

En la actualidad, grupos de investigación multidisciplinarios como el European Brochiectasis Registry (<https://www.bronchiectasis.eu/>) adelantan investigación en esta y otras enfermedades huérfanas caracterizadas por bronquiectasias, lo que en un futuro permitirá tener disponibles nuevos tratamientos para brindar un manejo óptimo a estos pacientes.

Referencias

1. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: Current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007;92:1136-40.
2. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia: Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:913-22.
3. Ciancio N, de Santi MM, Campisi R, Amato L, Di Martino G, Di Maria G. Kartagener's syndrome: review of a case series. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):18.
4. Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, et al. Primary ciliary dyskinesia: Diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*. 1998;12(4):982-8.
5. Horani A, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):569-76.
6. 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.
7. Afzelius BA. Cilia-related diseases. *J Pathol*. 2004;204:470-7.
8. Sagel SD, Davis SD, Campisi P, Dell SD. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):438-43.
9. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994;49(7):684-7.
10. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1024-32.
11. Wodehouse T, Kharitonov S a., Mackay IS, Barnes PJ, Wilson R, Cole PJ. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2003;21:43-7.
12. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(6):574-81.
13. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, de Santi MM, Gardi C, Lungarella G. The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*. 1988;5(4):210-4.
14. Popatia R, Haver K, Casey A. Primary Ciliary Dyskinesia: An update on new diagnostic modalities and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(2):51-9.
15. Jackson CL, Behan L, Collins SA, Goggin PM, Adam EC, Coles JL, et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016 Mar;47(3):837-48. doi: 10.1183/13993003.00749-2015

16. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: A consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1264-76. doi: 10.1183/09031936.00176608
17. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2376-9.
18. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: A cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1262-8.