

## Disquinesia ciliar: diagnóstico ultraestructural, evolución clínica y alternativas de tratamiento

Rodrigo Iñiguez C<sup>1</sup>, Ximena Fonseca A<sup>1</sup>, Jury Hernández C<sup>2</sup>, Sergio González B<sup>3</sup>, Ignacio Sánchez D<sup>2</sup>.

### *Clinical and ultrastructural features of ciliary dyskinesia*

**Background:** Ciliary dyskinesia (CD) is a low incidence genetic illness, that presents with a wide clinical spectrum. Also, there are transitory conditions that present with ciliary anomalies, secondary to infectious diseases of the airways. **Aim:** To describe clinical and ultrastructural findings and clinical and therapeutic evolution of these patients. **Patients and Methods:** Retrospective review of medical records and electron microscopy findings of 33 patients (aged 1 to 21 years, 14 females) with ultrastructural diagnosis of CD. To obtain follow up information, a telephone survey was done. **Results:** In 30 patients (90%) the inner dynein arm (IDA) was absent in 50 or more percent of the cilia. Twenty two (66%) had absence of the outer dynein arm. Before diagnosis of CD, 19 patients (57%) presented recurrent otitis media, 25 patients (77%), three or more episodes of rhinosinusitis and 18 patients (56%) had recurrent pneumonia. Middle ear ventilation tubes were placed in 19 patients (57%), and during its use, 12 (68%) remained without otorrhea. Sixteen patients (48%) with recurrent episodes of rhinosinusitis required adenoidectomy. Seven (21%) required a functional endoscopic sinus surgery (FESS), and 6 (86%) improved after FESS. **Conclusions:** Our patients with CD presented recurrent infections in different airway locations. In those with a diagnosis of CD and recurrent otological and rhinosinusal infections, IDA was absent in a high percentage of cilia. FESS and the use of ventilation tubes may have a beneficial role in a subgroup of patients with CD (Rev Méd Chile 2007; 135: 1147-52).

**(Key words:** Ciliary motility disorders; Otitis; Rhinitis; Sinusitis)

Recibido el 19 de octubre, 2006. Aceptado el 27 de marzo, 2007.

<sup>1</sup>Departamentos de Otorrinolaringología, <sup>2</sup>Pediatría y <sup>3</sup>Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

La disquinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno congénito de los cilios que se manifiesta por defectos en su ultraestructura y que desencadena alteraciones en la función de barrido ciliar, con o sin *situs inversus*. Es una enfermedad

hereditaria con un patrón autosómico recesivo, de una baja incidencia, calculada en 1:15.000 casos en la población general<sup>1</sup>. La función ciliar puede estar alterada por múltiples causas, se han descrito alteraciones como ausencia o anormalidad en el batido en cada cilio o falta de batido unidireccional de los cilios en su conjunto<sup>2</sup>. Desde el punto de vista de la ultraestructura, la principal alteración que permite realizar el diagnóstico de DC es la ausencia de los brazos de dineína. Por otra parte, es conocido que hasta 10% de cilios con

Correspondencia a: Dr. Ignacio Sánchez D. Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 44, 2° piso, Santiago. Teléfono: 354 6418. Fax: 633 5051. E mail: igsan@med.puc.cl.

ausencia de los brazos de dineína pueden tener estas alteraciones como consecuencia de infecciones o causas inflamatorias de la mucosa, lo que forma parte del grupo de disquinesia ciliar secundaria<sup>2</sup>.

En pacientes con rinosinusitis crónica, se ha observado los cambios que se producen a nivel del epitelio nasal y se han encontrado defectos similares a los que existen en la DCP, incluyendo ausencia del brazo interno (35% de los pacientes) o de ambos brazos de dineína (13%), pero la diferencia en estos casos con la DCP, es que este defecto se encuentra sólo en una pequeña cantidad de cilios de cada paciente<sup>3</sup>. El cuadro clínico se puede presentar con dificultad respiratoria del recién nacido de causa desconocida o rinitis que persiste precozmente en la vida<sup>4</sup>, infecciones del tracto respiratorio tales como otitis media, neumonía, rinosinusitis, bronquiectasias o *situs inversus* como parte del síndrome de Kartagener<sup>5</sup>. En estos casos, la evaluación con imágenes es fundamental, además pueden presentarse malformaciones cardíacas<sup>4</sup>, historia familiar de DC y otros como infertilidad masculina, o bien asociarse a embarazos ectópicos e hidrocefalia<sup>6</sup>.

Los objetivos del presente trabajo fueron revisar todas las biopsias con el diagnóstico de disquinesia ciliar en conjunto con el patólogo y volver a medir el porcentaje de alteraciones ciliares e intentar correlacionar los hallazgos ultraestructurales con la presentación clínica.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de los casos con sospecha de disquinesia ciliar evaluados y que presentaron una biopsia en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre marzo de 1993 y junio de 2003. Para ello se revisó el informe de anatomía patológica y se analizaron las fotografías de microscopía electrónica por dos de los autores (RI, SG) en forma independiente y luego en conjunto para evaluar las distintas alteraciones ciliares. Además, se revisaron las fichas clínicas de los pacientes en donde se evaluó la historia de otitis a repetición, rinosinusitis recurrente o crónica, atelectasias o neumonías recurrentes y la presencia de bronquiectasias mediante tomografía axial computarizada de cortes finos. Se realizó una encuesta telefónica para evaluar el tratamiento y la evolución de los pacientes. Junto a lo anterior, se evaluó el

estudio de otras patologías, principalmente fibrosis quística (test de sudor y estudio genético) e inmunodeficiencias primarias del tipo celular o humoral.

#### RESULTADOS

Sesenta y seis pacientes presentaron sospecha de DC durante el período de estudio. De ellos, a 33 pacientes (50%) se les realizó el diagnóstico anatómopatológico compatible con DC, 23 pacientes (35%) no fueron evaluables por tener una biopsia con un número de cilios insuficiente o con una mucosa en regeneración y, por lo tanto, con cilios muy inmaduros que no permitían tener una certeza diagnóstica. Por último, diez pacientes (15%) presentaron una biopsia sin alteraciones ciliares significativas. La edad promedio de diagnóstico fue 6,5 años, con un rango de 1 a 21 años. En diez pacientes se presentó un síndrome de Kartagener, con *situs inversus*, sinusitis y bronquiectasias. En cuanto a la distribución por género, 14 de los pacientes (42%) fueron mujeres y 19 (58%), hombres.

En relación al sitio de biopsia, en 28 (85%) fue tomada de mucosa nasal, en tanto que en 5 (15%) fue obtenida de mucosa bronquial. A 28 de los 33 pacientes (84%) con diagnóstico de DCP se les realizó test del sudor, y en todos ellos el resultado fue normal. Se realizó estudio con inmunoglobulinas totales a 27 de los 33 pacientes (82%), de los cuales un paciente presentó un déficit de IgA, un paciente presentó un déficit de IgG y otro presentó una IgG con un valor en el límite de la normalidad. A 20 de los 33 pacientes (61%) se les estudiaron las subclases de inmunoglobulina G. De ellos, un paciente presentó un déficit de inmunoglobulina G1 y otro paciente presentó un déficit de inmunoglobulina G3. En 8 pacientes se encontraron niveles de anticuerpos antineumococo disminuidos, y todos ellos recibieron la vacuna para el neumococo. En tres de ellos no hubo respuesta de dichos niveles a la vacuna, diagnosticándose en ellos un déficit de anticuerpos antineumococo. En cuanto a la presencia de otitis media aguda, 87% de los pacientes (29 de 33) presentó al menos un episodio de otitis media aguda durante su evolución, en tanto que 57% de los pacientes (19 de 33) presentó otitis media aguda recurrente, con un promedio de 9,6 episodios. Cuatro pacientes no presentaron otitis en momento alguno de su evolución (Figura 1).

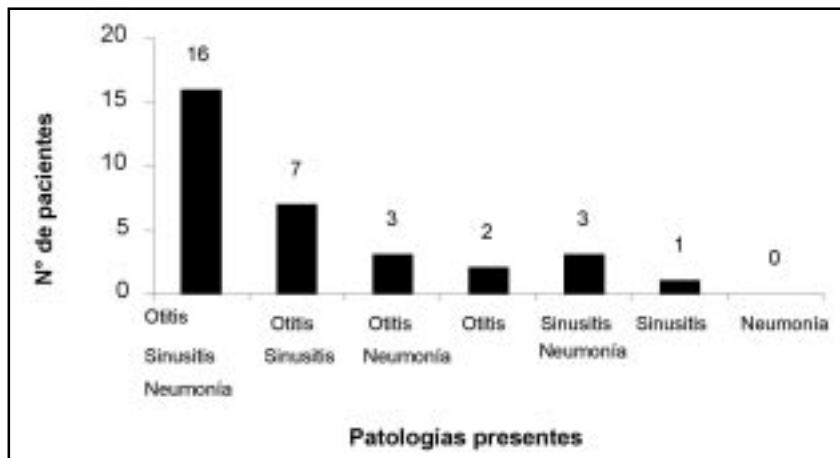


Figura 1. Presentación clínica.

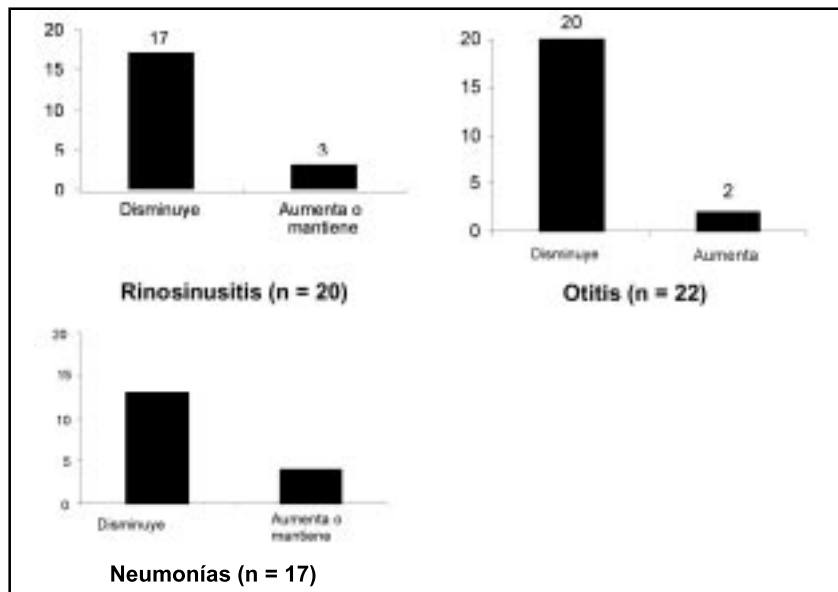
En relación al uso de tubos de ventilación, ellos fueron utilizados en 19 pacientes con otitis media aguda recurrente u otitis media con efusión mayor a tres meses. Se evaluó el número de episodios de otorrea durante el uso de tubos de ventilación y se observó que 68% (13 pacientes) permanecieron sin otorrea, 11% de los pacientes presentó un episodio de otorrea y 21% de los casos presentó más de 3 episodios de otorrea. Con un seguimiento promedio de 2 años y 9 meses y un rango entre 6 meses y 10 años, se registró el número de episodios de otitis luego de usar y eliminar los tubos de ventilación. Treinta y siete por ciento (7 pacientes) permaneció sin otitis media aguda, 21% (4 pacientes) presentó 1 ó 2 episodios de otitis media aguda y 42% de los pacientes evolucionó con 3 o más episodios de otitis media aguda luego de eliminar los tubos de ventilación. Al evaluar los episodios de rinosinusitis aguda, 82% (27 de 33 pacientes) presentó rinosinusitis aguda en al menos una ocasión antes del diagnóstico. De ellos, 77% presentó 3 o más episodios de rinosinusitis aguda. De los casos con tres o más episodios de rinosinusitis aguda (21 pacientes), 16 requirieron de adenoidectomía y 7 requirieron, además, de cirugía endoscópica funcional, de los cuales 2 pacientes debieron ser sometidos a más de una intervención quirúrgica (meatotomía maxilar inferior).

Se realizó un seguimiento promedio de 2 años 9 meses de los pacientes sometidos a cirugía endoscópica funcional, con un rango entre 6 meses y 10 años. Durante el seguimiento, 29% de los pacientes permaneció sin rinosinusitis, en 57% de los casos disminuyó el número de episodios de rinosinusitis luego de la

intervención quirúrgica, y 14% de los pacientes permaneció con un igual número de episodios de rinosinusitis. Desde el punto de vista de infecciones respiratorias bajas, 70% (23 pacientes) presentó al menos un episodio de neumonía y de ellos 56% presentó 3 o más episodios de neumonía antes del diagnóstico, con un promedio de 7 episodios. En un tercio de los pacientes (n =11), hubo una alteración bronquial obstructiva con respuesta parcial a broncodilatador. En 10 pacientes, este examen no se pudo realizar por problemas de edad y falta de colaboración de los pacientes. En el seguimiento de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de DC se realizó una encuesta telefónica a las madres. Sólo 25 de los 33 pacientes diagnosticados con DC (76%) pudieron ser encuestados. Durante el seguimiento, se les preguntó respecto de la evolución en el tiempo en el número de episodios de infecciones que había presentado su hijo, y 18 (72%) madres contestaron que efectivamente sus hijos presentaban menos infecciones a medida que crecían. Se les preguntó acerca de esa disminución de episodios de infección por patología y se encontró que tanto en otitis como rinosinusitis, los pacientes disminuyeron el número de infecciones por patología luego de que el diagnóstico y el tratamiento fueron realizados (Figura 2).

Desde el punto de vista ultraestructural, se analizó el porcentaje de cilios con ausencia de brazo interno de dineína. En todos los pacientes con diagnóstico de disquinesia ciliar, el porcentaje de cilios con ausencia del brazo interno de dineína fue igual o superior a 20%. Treinta pacientes (91%) con diagnóstico anatomopatológico de DCP presentaba 50% o más de cilios

Figura 2. Evolución de las infecciones de vía aérea durante el seguimiento (rango: 6 meses a 10 años).



con ausencia del brazo interno de dineína. Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes presentaba ausencia total o parcial del brazo externo de dineína; 33% de los casos lo tenía presente y en 12% no fue evaluable. Se evaluó, con el test de Mann-Whitney e intervalos de confianza, si existía una correlación entre el porcentaje de cilios con ausencia del brazo interno de dineína y la presencia de sinusitis, sinusitis a repetición, otitis media aguda, otitis media aguda a repetición, neumonía y neumonía a repetición. No se encontró una correlación estadísticamente significativa en ninguno de ellos (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La mayoría de los autores considera anormal la ausencia de los brazos internos o externos de dineína en más de 10% de los cilios, para clasificar el caso como una DC<sup>2</sup>. Se han desarrollado algunas técnicas para mejorar el análisis ultraestructural, realizado con microscopía electrónica convencional. Escudier y cols desarrollaron un análisis computacional asistido de fotografías de microscopía electrónica con una sensibilidad y especificidad muy altas, pudiendo resolver el 86% de los casos dudosos con el estudio convencional<sup>8</sup>. Biggart y cols estudiaron el síndrome de DCP asociado con orientación ciliar anormal en lactantes, concluyendo que los grados de orientación ciliar eran

muy similares a los encontrados en los adultos<sup>9</sup>. Noone y cols<sup>10</sup>, en una cohorte de 76 pacientes adultos y niños con DCP, describieron como hallazgos ultraestructurales más frecuentes la ausencia de brazo externo de dineína exclusivo (43%), ausencia de brazo interno de dineína exclusivo (29%), ausencia de ambos brazos de dineína (24%) y anomalía de microtúbulos centrales (4%). Buchdahl y cols presentaron que lo más importante como síntoma que orienta hacia la DCP era la historia de síntomas de la vía aérea superior o inferior en el período neonatal<sup>11</sup>. Coren y cols revisaron la clínica de los niños con diagnóstico de DCP, los resultados destacan que la tos productiva y la otitis persistente o recurrente, fueron los más frecuentes en esta patología<sup>12</sup>.

**Tabla 1. Correlación entre el porcentaje de cilios con ausencia del brazo interno de dineína ≥20% y las manifestaciones clínicas de los pacientes (test de Mann-Whitney)**

Características clínicas	Valor p
Rinosinusitis	0,6
Rinosinusitis recurrente	0,5
Otitis media aguda (OMA)	0,4
OMA recurrente	0,3
Neumonía	0,2
Neumonía recurrente	0,9

El diagnóstico de DCP se basa en una combinación de evaluación clínica y el análisis de la función y ultraestructura ciliar. El fenotipo clínico de la DCP es amplio y se superpone con otras enfermedades crónicas de la vía aérea, lo que obliga al diagnóstico diferencial y puede dificultar, en algunas situaciones, el diagnóstico específico. Para ello, se evalúan distintos aspectos tales como 1) Tiempo de barrido ciliar: para medirlo se utiliza el test de sacarina o radioisótopos. 2) Frecuencia del batido ciliar (alterado cuando es <11 Hz) y en donde también es importante observar la dirección del batido de los cilios<sup>13</sup>. 3) Biopsia de mucosa respiratoria para estudio de ultraestructura y orientación ciliar con microscopía electrónica, la que se puede obtener de la fosa nasal o del bronquio, utilizando técnicas como el cepillado de la mucosa nasal o el uso de fórceps de copito<sup>14</sup>. En nuestro centro se considera que se trata de una DC si 20% o más de los cilios estudiados tiene ausencia de los brazos de dineína<sup>12</sup>. El lugar de la toma de muestra, mucosa nasal o carinal, ha sido controvertido a lo largo del tiempo. No obstante, la literatura reciente es consistente en que se prefiere tomar la muestra de la mucosa nasal<sup>13-15</sup>. Verra y cols<sup>2</sup> tomaron biopsias de mucosa nasal y las compararon con biopsias de bronquio, encontrando que cuando el estudio de la ultraestructura ciliar era anormal las muestras nasales y bronquiales eran similares, respecto al porcentaje de cilios anormales y los defectos ultraestructurales. 4) Orientación del batido ciliar: Existen casos con ultraestructura normal y desorientación ciliar primaria. La desorientación ciliar se ha descrito como una posible variante de la DCP. Estos pacientes tienen una estructura y frecuencia de batido normal con falta eficiencia ciliar, porque la dirección de batido está desorientada. Estos pacientes tienen valores de desorientación de 20%-25%, (normal 10% a 15%). La desorientación ciliar puede verse como parte de alteraciones ciliares secundarias, por lo que se recomienda en caso de duda repetir la muestra y realizar ciliogénesis en cultivo, habiendo tratado previamente la infección e inflamación del paciente<sup>16-20</sup>. 5) Óxido nítrico (NO): Se ha demostrado que la producción de NO en la vía aérea ocurre principalmente en las fosas nasales y los senos paranasales, en pacientes con DCP el NO nasal y espirado es muy bajo<sup>5</sup>, lo que podría facilitar el diagnóstico al excluir DCP (descartando el diagnóstico en niños con niveles altos de óxido nítrico nasal) o incluso usarse como método de tamizaje<sup>5,21</sup>. 6) Estudio genético: El cilio

tiene más de 200 proteínas distintas, por tanto son múltiples los genes potencialmente involucrados. Las únicas alteraciones ultraestructurales que tienen una mutación genética reconocida son las del brazo externo de dineína<sup>22-24</sup>.

Desde el punto de vista del tratamiento de estos pacientes, los dos pilares terapéuticos son la kinesioterapia respiratoria rutinaria y el uso agresivo de antibióticos frente a las exacerbaciones respiratorias. En la mayoría de los pacientes, está indicado el uso de broncodilatadores y antiinflamatorios por vía inhalatoria; sin embargo, su respuesta debe ser evaluada. La evaluación auditiva debe realizarse en forma seriada, a través de audiometría e impedanciometría. Estos pacientes tienen con altísima frecuencia otitis media con efusión, que altera la audición y desarrollo del lenguaje. En pacientes con pérdida auditiva por otitis media con efusión es controvertido el tratamiento. Algunos autores recomiendan no utilizar tubos de ventilación, ya que éstos no tendrían a largo plazo un efecto benéfico en la audición<sup>25,26</sup>. Es posible que el uso de tubos de ventilación sea una terapia efectiva en un subgrupo de los pacientes con DCP. Parsons y cols, evaluaron el uso de cirugía endoscópica funcional mínimamente invasiva en pacientes con DCP, rinosinusitis crónica y enfermedad pulmonar secundaria, observando que en el seguimiento postquirúrgico existe una marcada mejoría de la sintomatología y una disminución del número de hospitalizaciones y de terapia médica<sup>27</sup>. Los pacientes con rinosinusitis a repetición que fueron tratados con CEF de nuestra serie, disminuyeron el número de sus episodios o dejaron de presentarlos en 86% de los casos, 72% de las madres refirió que en la evolución sus hijos van presentando menos infecciones.

En resumen, la DC se manifiesta por infecciones recurrentes, por lo que en estos pacientes es importante un alto índice de sospecha. Con un adecuado tratamiento, el pronóstico general es adecuado, con una expectativa normal de vida. Las complicaciones incluyen infecciones óticas y sinusales a repetición, daño pulmonar crónico caracterizado por bronquiectasias y la presencia de alteración bronquial obstructiva crónica con respuesta parcial a broncodilatador. Todo lo anterior va a depender de la alteración ultraestructural y de la precocidad del diagnóstico y tratamiento en cada caso particular. Es importante desarrollar protocolos de evaluación y seguimiento prospectivo de la función pulmonar en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. CHODARI R, MITCHISON HM, MEEKS M. Cilia, primary ciliary dyskinesia and molecular genetics. *Pediatr Resp Rev* 2004; 5: 69-76.
2. VERRA F, FLEURY-FEITH J, BOUCHERAT M, PINCHON MC, BIGNON J, ESCUDIER E. Do nasal Ciliary Changes Reflect Bronchial Changes? *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 908-13.
3. AL-RAWI MM, EDELSTEIN DR, ERLANDSON RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: A clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope* 1998; 108: 1816-23.
4. MEEKS M, BUSH A. Primary Ciliary Dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 307-16.
5. BUSH A, COLE P, HARIRI M, MACKAY I, PHILLIPS G, O'CALLAGHAN ET AL. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982-8.
6. GEMOU EV, WARNER JO, BUSH A. New associations of Primary Ciliary Dyskinesia Syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 9-12.
7. MOYA G, CAUSSADE S, GONZÁLEZ S, NAVARRO H, SÁNCHEZ I. Disquinesia Ciliar Primaria. Experiencia de 6 pacientes. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 961-6.
8. ESCUDIER E, COUPRIE M, DURIEZ B, ROUDOT-THORAVAL F, MILLEPIED MC, PRULIÉ-ESCABASSE V ET AL. Computer-assisted analysis helps inner dynein arm abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1257-62.
9. BIGGART E, PRITCHARD K, WILSON R, BUSH A. Primary Ciliary Dyskinesia syndrome associated with abnormal ciliary orientation in infants. *Eur Respir J* 2001; 14: 444-8.
10. NOONE PG, LEIGH MW, SANNUTI A, MINNIX SL, CARSON JL ET AL. Primary Ciliary Dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 459-67.
11. BUCHADAHLM RM, REISER J, RUTMAN A, COLE PJ, WARNER JO. Ciliary abnormalities in respiratory disease. *Arch Dis Child* 1988; 63: 238-43.
12. COREN M, MEEKS M, MORRISON I, BUCHDAL RM, BUSH A. Primary Ciliary Dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr* 2002; 91: 667-9.
13. FRIEDMAN N, PACHICOLLA R, DESKIN R, HAWKINS H. Optimal technique to diagnose Primary Ciliary Dyskinesia. *Laryngoscope* 2000; 110: 1548-51.
14. MACCORMICK J. Optimal biopsy techniques in the diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *J Otolaryngol* 2002; 31: 13-7.
15. HELLINCKX J, DEMEDTS M, DE BOECK K. Primary Ciliary Dyskinesia: evolution of pulmonary function. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 422-6.
16. SENENT SÁNCHEZ CJ, PIRIS PINILLA MA, GONZÁLEZ GUTIERREZ ML ET AL. Diagnostic procedures in Primary Ciliary Dyskinesia. The usefulness of nasal biopsy. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 263-8.
17. PIFFERI M, CONGIOTTI AM, RAGEZZO V, BALDINI G, CINTI S, BONER AL. Primary Ciliary Dyskinesia: diagnosis in children with inconclusive ultrastructural evaluation. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 274-82.
18. ELLERMAN A, BISGAARD H. Longitudinal study of lung function in a cohort of Primary Ciliary Dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10: 2376-9.
19. JORISSEN M, WILLEMS T. The secondary nature of ciliary (dis)orientation in secondary and Primary Ciliary Dyskinesia. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 527-31.
20. RUTMAN A, CULLINAN P, WOODHEAD M, COLE PJ, WILSON R. Ciliary disorientation: a possible variant of Primary Ciliary Dyskinesia. *Thorax* 1993; 48: 770-1.
21. CORBELLI R, BRIGOLF-ISLER B, AMACHER A, SASSE B, SPYNCHER M, HANNER J. Nasal Nitric Oxide Measurements to screen children for Primary Ciliary Dyskinesia. *Chest* 2004; 126: 1054-9.
22. VAN'S GRAVESANDE KS, OMRAN H. Primary Ciliary Dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med* 2005; 37: 439-49.
23. FLIEGAUF M, OLBRICH H, HORVATH J, WILDHABER JH, ZARIWALA MA, KENNEDY M ET AL. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1343-9.
24. GEREMEK M, WITT M. Primary Ciliary Dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J Appl Genet* 2004; 45: 347-61.
25. MAJITHIA A, FONG J, HARIRI M, HARCOURT J. Hearing outcomes in children with Primary Ciliary Dyskinesia—a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1061-4.
26. HADFIELD PJ, ROWE-JONES JM, BUSH A, MACKAY IS. Treatment of otitis media with effusion in children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 302-6.
27. PARSONS DS, GREENE BA. A treatment for Primary Ciliary Dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1993; 103: 1269-72.