

Epónimos en medicina pediátrica, 23 ¿Quiénes fueron Kartagener, Zivert y Afzelius?

Miguel A. Zafra Anta¹, Carolina Merchán Morales², Almudena Santos Sánchez-Rey², Pedro Gorrotxategi Gorrotxategi³, Víctor M. García Nieto⁴

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Comité de Historia de la AEP

² Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada

³ Pediatría, Centro de Salud de Pasajes San Pedro, Pasaia, Guipúzcoa. Comité de Historia de la AEP

⁴ Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. Coordinador del Comité de Historia de la AEP

.....

Introducción. Definición del síndrome

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad heterogénea clínicamente, de origen genético, con una herencia autosómica recesiva predominantemente. La DCP se produce como consecuencia de defectos congénitos en el cilio, lo que determina patología en diversos órganos e incluye el síndrome del cilio inmóvil, el síndrome de Kartagener y los defectos primarios de movilidad y orientación ciliar. La prevalencia aproximada de la DCP es 1:15.000 a 1:30.000 nacidos vivos^{1,2}.

Se denomina triada o síndrome de Kartagener a la coexistencia de sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*. Fue descrita por Manes Kartagener en 1933³. Realizó más publicaciones sobre el tema, hasta una revisión de la enfermedad en 1962⁴. Consideró que la herencia podía ser autosómica recesiva, si bien, nunca supo la causa exacta de la enfermedad, esto es, la disfunción ciliar, ni tampoco observó que se asociaba a infertilidad masculina⁵.

Pronunciación y escritura del epónimo: La pronunciación original aproximada es /*Kartáguener*/ o /*kartáguenar*/, pero entre hispanohablantes se oye también /*kartájenar*/ En Centroeuropa se escucha también la pronunciación en alemán: *Kart-agayner*⁵. Es incorrecta la forma Cartagener.

La codificación actual del Síndrome de Kartagener es: CIE-10: Q89.3, y OMIM 244400.

En la descripción clínica y fisiopatológica de la DCP intervinieron muchos autores,

pero se reconocen como principales a Zivert (ruso - año de publicación 1902), Kartagener (austriaco-suizo, año 1933) y Afzelius (sueco, 1976-77), junto a Eliasson⁵.

Nombres alternativos o complementarios al de Síndrome de Kartagener, como es conocido desde los años 40 del siglo XX⁶: Síndrome de Siewert (Zivert), síndrome de Siewert-Kartagener, más usados en Europa del Este; Síndrome de Kartagener-Afzelius, más empleado en países nórdicos europeos; síndrome de inmovilidad ciliar; discinesia ciliar primaria. Este último es la denominación más consensuada y aceptada en la actualidad^{1,2}.

Actualización de la discinesia ciliar primaria

Genética

La discinesia ciliar primaria (DCP) se hereda sobre todo de forma autosómica recesiva, con penetrancia variable^{1,2}. Los cilios tienen más de 250 proteínas, que pueden estar modificadas por mutaciones en distintos genes. Hay más de 35 alteraciones genéticas descritas^{1,2}. La mutación más frecuente (hasta 28%) se localiza en el gen *DNAH5*, en el cromosoma 5p15. Otros locus y genes asociados se encuentran en los cromosomas 7p, 9p, 15q, 16p, 19q y X. Las mutaciones descritas tienen lugar en genes que codifican proteínas de los brazos externos de dineína (*DNAH5*, *DNAH9*, *DNAH12*, *DNAI1*, *ARMC4*, *CCDC103*), en los brazos interiores (*DNALI1*), en las proteínas de ensamblaje (*DNAAF3*), y líneas radiales (*RSPH4A*, *RSPH9*). Hay descritos casos asociados en el cromosoma X. En cambio, las mutaciones asociadas a he-

rencia autosómica dominante son extremadamente raras. Actualmente se están dirigiendo investigaciones para establecer la correlación fenotipo-genotipo.

Clínica

Las manifestaciones clínicas se incluyen en un espectro muy amplio, que van progresando con la edad (véase la Tabla 1). Lo más común son infecciones recurrentes de la vía aérea superior e inferior y, posteriormente, la enfermedad pulmonar crónica con bronquiectasias, así como infertilidad masculina^{1,2}. La edad media de diagnóstico es 5-5,5 años si se detecta en la infancia y 22-36 años si es en la edad adulta. Es una enfermedad rara y sus síntomas precoces son inespecíficos, excepto el *situs inversus*. Aparentemente, la posición del *situs visce-*

ralis se determina al azar.

Para conocer el manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria, puede consultarse el protocolo de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica².

En la radiología simple se puede objetivar el *situs inversus*, con dextrocardia (algo menos del 50% de casos), lesiones infecciosas inflamatorias pulmonares de predominio en lóbulos inferiores^{2,5}, pero la tomografía computarizada resulta de mayor sensibilidad para detectar lesiones crónicas precoces y bronquiectasias.

Para establecer el diagnóstico, según el consenso de 2017 de la *Task Force* de la *European Respiratory Society* se necesita la existencia de un cuadro clínico compati-

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en la Discinesia ciliar primaria y Síndrome de Kartagener

Etapa de la vida	Clínica de la discinesia ciliar primaria
Prenatal	Heterotaxia visceral Hidrocefalia Antecedentes familiares
Periodo neonatal	Rinorrea Dificultad respiratoria o taquipnea neonatal no explicada Neumonía sin causa aparente <i>Situs inversus</i> Malformaciones asociadas: Cardiopatías congénitas, poliquistosis renal y hepática, atresia de vías biliares, hidrocefalia, atresia esofágica, retinitis pigmentaria, otras
Lactante y niño mayor	Tos crónica Infecciones respiratorias de repetición Asma con mala respuesta al tratamiento Bronquiectasias de causa no aclarada Rinosinusitis crónica Otitis medias supuradas prolongadas Síndrome de Kartagener
Adulto	Misma clínica que en niños Rinosinusitis, poliposis nasal Varones: Infertilidad Mujeres: Embarazos ectópicos y subfertilidad

Tomado de las referencias 1 y 2

ble combinado con diversas pruebas diagnósticas^{2,7} (véase la tabla 2).

Diagnóstico diferencial

Debe hacerse con enfermedades que cursen con infección respiratoria alta o baja de repetición como asma, alergia, fibrosis quística (FQ), enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia, neumonías de repetición, bronquiectasias, tabaquismo y otras, como infertilidad o heterotaxia visceral sin anomalías respiratorias^{1,2,5}.

Actitud terapéutica

No hay tratamiento etiológico ni específico.

El manejo se basa en evidencias extrapoladas de la rinosinusitis crónica y de la FQ, aunque, en general, la tasa de declive de la función pulmonar es más lenta que en la FQ. De aquí la importancia de registros e investigación multicéntrica y supranacional. Se considera que el diagnóstico y tratamiento precoces y basados en guías específicas mejoran la evolución a largo plazo, ralentizan o evitan la aparición de las complicaciones^{1,2,5}.

El tratamiento irá dirigido a prevenir y tratar las infecciones respiratorias de vías altas y bajas (vacunación antigripal y calendario vacunal al día), ejercicio físico, evitar tabaquismo, técnicas de aclaramiento

mucociliar, fisioterapia respiratoria, suero salino hipertónico nebulizado, detectar precozmente las complicaciones, tratar las exacerbaciones y las complicaciones de las bronquiectasias y optimizar el tratamiento de otitis y sinusitis. Se requiere un manejo multidisciplinar^{1,2,5}.

No suelen ser útiles broncodilatadores inhalados ni corticoides inhalados o sistémicos, salvo asma asociada.

Se precisa un seguimiento neumológico periódico con monitorización de la función pulmonar. En los casos raros de deterioro grave de función pulmonar, puede estar indicado el trasplante pulmonar^{1,2}.

Manes Kartagener (1897-1975)

Médico internista austríaco-suizo que describió el síndrome que lleva su nombre en 1933, con cuatro casos clínicos, y, en menos de un año, otros siete más. En 1935 vuelve a escribir sobre bronquiectasias hereditarias, con un gran número de referencias (Kartagener, 1935). Se denomina síndrome de Kartagener desde los años 40^{5,6}.

Manes Kartagener nació el 7 de enero de 1897 en Przemysl, situada actualmente en Polonia. Entonces, y desde 1772, pertenecía al Imperio Austro-Húngaro, en una región llamada Galitzia. Era hijo único de

Tabla 2. Exploraciones complementarias diagnósticas en la Discinesia ciliar primaria

Exploraciones útiles como prueba diagnóstica y como cribado
<ul style="list-style-type: none"> - Óxido nítrico nasal disminuido - Alteración de la función y batido ciliar. Radioisótopos depositados en nariz o bien nebulizados, en pulmón. La prueba de sacarina no se suele realizar actualmente (se utilizaba para ver el retraso en notar sabor dulce de un fragmento de comprimido depositado en cornete nasal inferior)
Exploraciones útiles para confirmación diagnóstica
<ul style="list-style-type: none"> - Alteración de la ultraestructura ciliar en microscopía electrónica. Hay alteración en un 80-90% de los pacientes - Estudio de la función ciliar mediante videomicroscopía de alta resolución. Frecuencia o patrón de batido ciliar. Test de rotación celular - Genética. Resulta útil para confirmación de casos dudosos, no se considera de primera línea

Tomado de las referencias 1, 2 y 7

un rabino judío Lazar (Reb Eliezer) Kartagener y su esposa Susanne. El 30% de la población local de Przemysl en 1910 era de origen judío. Según le comentó el propio Kartagener a Ulrich Willi, el origen del nombre Kartagener es sefardí, esto es, de los judíos descendientes del grupo vinculado a la península ibérica antes y tras su expulsión por los Reyes Católicos en 1492⁵. El nombre Kartagener precisamente se deriva de la ciudad de Cartagena. No es, por tanto, de origen judío alemán centro-europeo o askenazi.

En Przemysl aconteció uno de los grandes sitios de la Primera Guerra Mundial y supuso una aplastante derrota del Imperio austrohúngaro ante el Imperio Ruso en 1915. La familia emigró a Suiza en 1916 cuando Kartagener tenía 18 años. En la Universidad de Zurich estudió medicina⁵. Se graduó allí en 1924. Su doctorado ocurrió en 1928 con una investigación sobre la glándula tiroides (*Ueber einen Fall von Kankroid der Schilddrüse mit peritheliomartigen Bildern*). En ese mismo año se le concedió la ciudadanía de la ciudad de Zurich. Trabajó en el Instituto de Anatomía de Zurich, en el Hospital Infantil, en el Instituto de Dermatología, en el Instituto Fisiológico-Químico de Basilea (en ese momento bajo la dirección del conocido bioquímico Prof. Edelbacher) y, por último, trabajó diez años en el Policlínico Médico de Zurich junto a Wilhelm Löffler (El síndrome de Löffler es una enfermedad en la cual los eosinófilos se acumulan en el tejido pulmonar en respuesta a una infestación parasitaria). Después ejerció en medicina privada, desde 1938⁵.

Kartagener poseía todos los requisitos previos para desarrollar una actividad científica exitosa. Tenía un buen conocimiento de la bioquímica, era un buen matemático y un excelente observador. Incluso después de dejar el Policlínico Meizine, Kartagener nunca cesó en sus investigaciones clínicas. Su trabajo científico comprende casi cincuenta artículos. Incluyen todo el campo de la medicina interna, sobre todo patología del tórax, tuberculosis pulmonar, bronquiectasias y temas cardiológicos. El resto de las publicaciones son principalmente informes casuísticos como los que se valoraban en las policlínicas de entonces. Kartagener utilizó sus conocimientos bioquímicos en un estudio sobre la “con-

tracción de iones de hidrógeno y la amortiguación de las heces” y junto a H. Fischer en una investigación del metabolismo de los lípidos y el calcio en un caso de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian⁵.

Sin embargo, Kartagener estaba particularmente interesado en el problema del desarrollo de las bronquiectasias, un “viejo problema”. Antes del descubrimiento de la estreptomycin, las bronquiectasias eran la enfermedad pulmonar crónica más común, tras la tuberculosis. En el desarrollo de las bronquiectasias, había dos posibles mecanismos opuestos, a saber, una malformación bronquial congénita o un daño inflamatorio adquirido en la pared bronquial. Las alteraciones morfológicas finales en el bronquio son similares para ambos casos. El representante más importante de la congestión en la etiología de las bronquiectasias fue Sauerbruch. La patogénesis congénita sólo se podía defender indirectamente, por medio de pruebas circunstanciales. Kartagener dedicó más de diez trabajos al problema de las bronquiectasias y resumió sus hallazgos de siete casos propios en su tesis de *habilitación* para el profesorado (*Venia legendi*) denominada “Sobre la congestión y la herencia



Figura 1. Manes Kartagener. Imagen tomada de la referencia 5

de las bronquiectasias”, que fue leída en 1935⁸. Los siguientes datos sugerían una causa congénita: su aparición en los bronquios asimétricos y su asociación en el *situs inversus* en combinación con sinusitis y pólipos de la mucosa nasal⁵. Progresivamente se fueron publicando distintos casos y se confirmó la asociación publicada por Kartagener de *situs inversus* con bronquiectasias.

El 14 de septiembre de 1950 se le concedió la cátedra titular. Siguió la docencia y la carrera universitaria hasta el año 1962. Sus últimos años desarrolló una polineuropatía que le obligó a abandonar sus actividades profesionales.

Kartagener estuvo casado con Roza Inrator-Rose- (1913-2003). Tuvieron dos hijos. En 1928 recibió la ciudadanía de honor de Zurich. En la Segunda Guerra Mundial dirigió la sección médica del ejército de Suiza. Murió el 5 de agosto de 1975, en Zurich. Su lugar de entierro, fue el cementerio judío de Zurich.

Kartagener investigó varios años sobre las bronquiectasias y su origen. Sin embargo, no conoció la causa ultraestructural ni funcional de la enfermedad, el problema de la alteración en los cilios, como aportaría el sueco Afzelius^{9,10}. Parece ser que tampoco había tenido noticias de la primera descripción de la triada por parte del ruso-ucraniano Zivert (1902-1904, véase más adelante).

Kartagener, su origen y su cultura judía

Kartagener recibió una excelente educación tanto en la Torá escrita y oral como en temas generales. También sabía tocar el violín. Estudió la Biblia y la gramática hebrea del conocido profesor Hendler; leyó con él sobre Maimónides y sobre el rabino Saadya Gaon. Su maestro del Talmud y de la ley judía fue el Rabino Dayan Moshe Feldstein¹⁰.

El objetivo inicial de sus estudios era recibir la ordenación como rabino. Hizo sus exámenes de matrícula en Lvov en 1915, Cambiaron los planes después de que él y sus padres sufrieran dos períodos de asedio en Przemysl y el joven se trasladó a estudiar medicina en Zurich^{5,11}.

El profesor Kartagener encontró tiempo

para interesarse por la teología y filosofía de los judíos y de la humanidad. Nunca olvidó el aprendizaje de su infancia, y solía leer mucho. Poseía una espléndida y actualizada biblioteca, que también incluía libros en las lenguas clásicas, que había estudiado^{5,11}. En 1962 publicó un ensayo lingüístico-filosófico en alemán titulado “Los fundamentos de la lengua hebrea”, en el que demuestra un amplio y profundo conocimiento del tema, además las lenguas griega y hebrea. El lector judío se podría sentir consternado por haber “perdido” un gran investigador de la cultura y religión hebrea, pero se ganó para la medicina. Era de buen corazón, modesto y recto. El profesor Kartagener no era un activista religioso, y no figuraba entre los miembros de ninguna organización política judía¹¹.

Bjorn A. Afzelius (1925-2008)

Biólogo sueco, doctor, profesor de histología y pionero en ultraestructura celular humana y de animales.

Bjorn Afzelius nació en Estocolmo en 1925, en el seno de una antigua familia sueca¹². Su abuelo, Arvid Afzelius, fue el descubridor de la Enfermedad de Lyme. Todo su trabajo lo desarrolló en Estocolmo, excepto una beca de investigación que desplegó en el departamento de Biofísica de la *Johns Hopkins* de Baltimore en 1958.

Defendió su tesis doctoral en 1957. Fue profesor asociado desde 1958 del Instituto *Wenner-Gren* de Estocolmo. Fue el descubridor de la ultraestructura de los cilios y los flagelos^{5,12}. Descubrió los brazos de dineína y los brazos radiales en el axón del esperma de diversos animales, partiendo

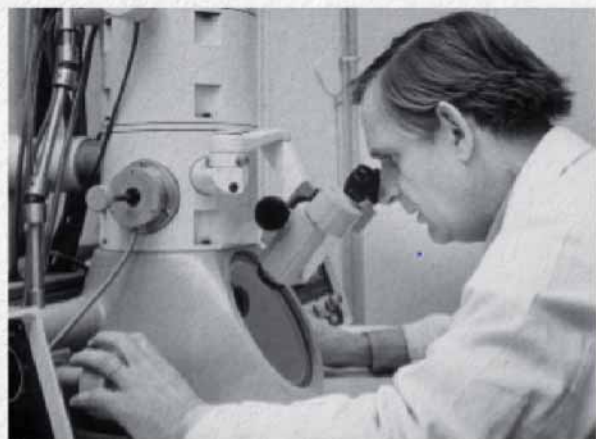


Figura 2. Bjorn Afzelius. Tomado de la referencia 12

de insectos. En 1976 publicó la relación de la inmovilidad ciliar de los espermatozoides y de las células de la mucosa respiratoria en pacientes con Síndrome de Kartagener¹³.

En 1977 Bjorn A. Afzelius y Rune Eliasson (escandinavo, experto en infertilidad) identificaron la asociación de la infertilidad masculina con patología respiratoria, así como la inmovilidad de cilios, por alteración ultraestructural. En las investigaciones ultraestructurales hay que mencionar a Jennifer Sturgess, canadiense^{5,14}.

Afzelius era un profesor entusiasta. Recibió honores y reconocimientos. Se retiró en 1991.

Murió 27 de abril de 2008, tras sufrir una enfermedad de Parkinson.

Su mujer se llamaba Ullis. Tuvieron dos hijos.

Se sabe que Afzelius escribió en dos ocasiones a Manes Kartagener en relación con la infertilidad masculina del síndrome que lleva el nombre del segundo y, posteriormente, sobre la inmovilidad de los cilios⁵. Kartagener no respondió. No se sabe si llegó a leer la primera carta. La segunda, llegó después de su fallecimiento.

Alfons Karlovich Zivert ("Siewert", 1872-1922)

Médico ruso de origen étnico alemán, internista, fisiólogo, toxicólogo y médico militar. Vivió en la denominada Edad de Plata rusa (un período de la historia de la cultura rusa ubicado entre 1890 y principios de los años veinte). Su apellido se escribe Zivert en ruso o von Siewert, en alemán. En 1902 publicó el primer caso de "sinusitis, bronquiectasia congénita y *situs inversus viscerum*"¹⁵. Ha sido una figura médica poco conocida en occidente hasta su reivindicación histórica en las últimas décadas¹⁰.

Alfons-Ferdinand-Julius Karlovich Siewert (9 de agosto de 1872-1922) nació y murió en Kiev, actual Ucrania, que entonces pertenecía al imperio ruso.

Los enigmas sobre la vida de AK Zivert se inician en la propia figura paterna pues pertenecía al servicio secreto y de la censura rusa zarista: Karl-Ferdinand Zivert

(1843-1917). AK Zivert era descendiente de una familia alemana "juramentada al Zar de Rusia"¹⁰.

AK Zivert se graduó en Medicina en Kiev en 1899. Trabajó como interno en la Clínica de Propedéutica de la misma ciudad. En 1902, con 30 años, y sin tener ninguna "cita académica" publicó en San Petersburgo, en ruso, en el semanario médico nacional (*Russkiy Vrach* - "El médico ruso") la descripción de un caso de un varón de 20 años con sinusitis, bronquiectasias congénitas y *situs inversus viscerum*. Realmente esta es la primera descripción de la tríada Siewert-Kartagener¹⁵. Dos años más tarde, en 1904, este artículo original ruso fue reeditado en Alemania¹⁶. Esta versión alemana posterior de su artículo es la que los especialistas occidentales suelen referir como la primera descripción de la tríada^{6,10}.

Zivert, en la propia clínica de la Universidad preparó su tesis, sobre química y toxicología, que defendió en 1906. Realizó una estancia formativa becada en Alemania (1906-1908), Durante esta estancia, publicó junto con el conocido farmacólogo Wolfgang Otto L Heubner¹⁰ (1877-1957), hijo del pediatra Otto Heubner (1843-1926), que en esa época era director de la *Charité* de Berlín.

En 1909 se hizo *Privatdozent* (profesor adjunto) del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de San Vladimir, en Kiev. Desde 1909 hasta 1912 sirvió como médico militar en Kubanskiy, más tarde, en los regimientos de infantería de Mirgorodskiy y al final fue Médico Jefe de la 12ª Clínica de Medicina Interna del Hospital Militar Clínico de Kiev. Finalmente, en el período 1920-1921 consiguió un puesto de Jefe del Departamento de Medicina Interna y profesor titular en Kiev. Falleció en 1922 como consecuencia de la Guerra Civil y la Revolución Rusa¹⁰. Los desastres sociales del siglo XX causaron un profundo impacto en su vida y carrera posteriores, por lo que su papel se vio oscurecido en esa época para la comunidad médica mundial.

Situs ambiguus-heterotaxias

Es conveniente señalar en este lugar que además del *situs solitus* y del *situs inversus*, cualquier otra disposición se denomi-

na *situs ambiguus* o heterotaxia, La alteración de la asimetría derecha-izquierda asociaría polisplenia en el primer caso y asplenia en el segundo. La asplenia se cree que se debe a la presencia de un lado derecho doble (consecuentemente el lado izquierdo sería idéntico al derecho). Se conoce también como isomerismo derecho. La heterotaxia con asplenia se conoce también con el epónimo de Síndrome de Ivemark.

Grados diferentes de heterotaxia se observan también en síndromes de la línea media como el síndrome de Meckel (*situs inversus* y *poliesplenia*), o en el síndrome de Kartagener.

Björn Ivemark (1925-2005) fue un pediatra y patólogo sueco. Nacido en Karlstad, se graduó en el Instituto Karolinska en 1951 y se doctoró en 1955. En su tesis doctoral caracterizó el cuadro clínico-anatómico de anomalías cardiovasculares con asplenia, que es conocido como “Síndrome de Ivemark”¹⁷. Murió en Carcasona, sur de Francia.

Linea histórica de la discinesia ciliar primaria y *situs inversus* (fig.3)

Girolamo Fabrizio (1537-1619), anatomista italiano, en 1600 hizo la descripción de alteraciones de la lateralidad visceral. Leeuwenhoek, Países Bajos (1675), hizo

la descripción de células móviles, protozoos, y espermatozoides. La nominación de “cilios” (“ceja o pestaña”), corresponde a Müller (1786).

S. Jarcho cita al profesor de medicina Francesco Torti (1658–1741) como redactor de una de las primeras referencias escritas sobre “bronquiectasias” familiares. En 1685, fue profesor en la Universidad de Módena, Italia. En la carta 325 de su correspondencia, custodiada en el *Archivio di Stato in Modena*, se refiere a una tos familiar desde la infancia, no por tuberculosis, que el autor cataloga de bronquiectasias clínicas. Mathew Baillie (1761-1826), médico y patólogo británico escocés, es citado por ser el primer descriptor de un *situs inversus totalis* en humanos sobre estudios autópticos (1788). Su texto de 1793 (*The morbid anatomy...*) se considera el primer estudio sistemático de anatomía escrito en inglés. Sin embargo, la primera descripción científica de un *situs inversus totalis*, podría ser la realizada en el estudio anatómico de 1760 del cadáver del Virrey de Nueva España (México). Echenique y Urkía publicaron en 2001, en la revista *Cirugía Española*, un documento histórico datado en 1774 sobre dicho estudio necróptico y embalsamamiento realizado en 1760 y guardado en los Archivos de la Real Sociedad Bascongada de los Amigos del País²¹. En este archivo se recoge con detalle la: “*Fisiológica y Patológica Inspección del*

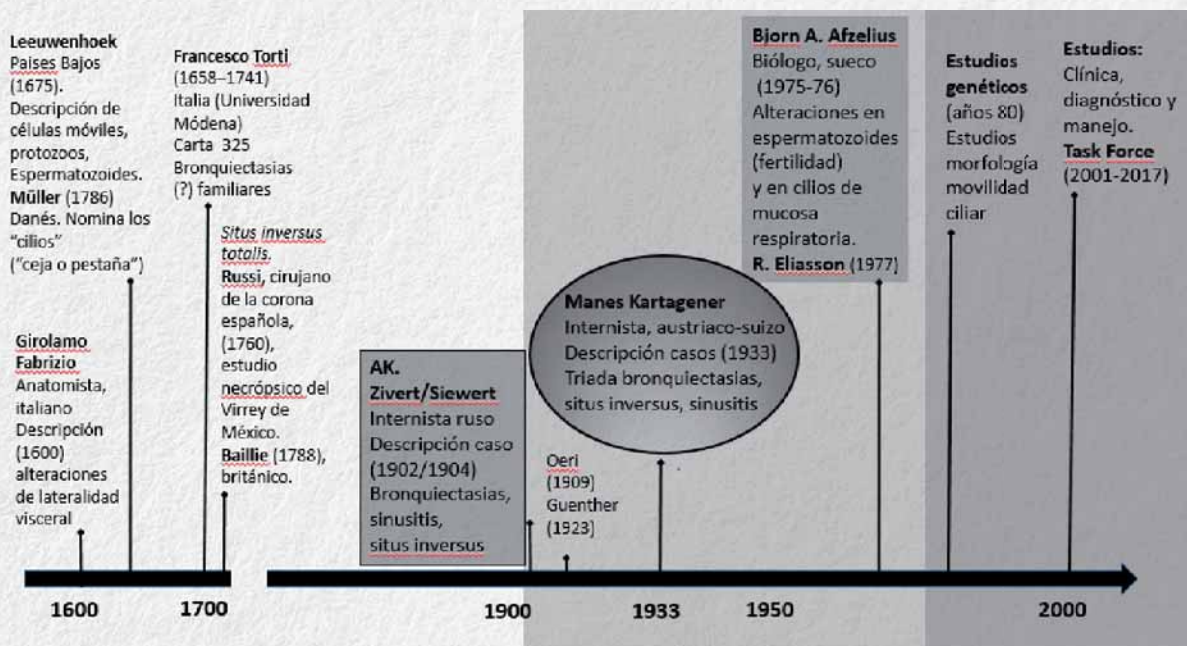


Figura 3. Hitos históricos de las descripciones de *situs inversus*, bronquiectasias y discinesia ciliar primaria. Basado en referencias ^{6,9,18-20}.

Excmo. Sr. Marqués de las Amarillas Virey, Gobernador y Capitán General de esta Nueva España; (en el motivo de su embalsamo) en presencia de los señores y el Dr. y Maestro Dn. Francisco González y Avendaño Catedrático de Prima de Medicina, oy Presidente del Real Tribunal del Prothomedicato; el Dr. y Maestro Dn. Juan Gregorio de Campos, Catedrático de Vísperas, y Prothoméxico del Real Tribunal, y del Dr. Dn. Antonio Martínez. México y Agosto 26 de 1.774. El procedimiento lo realizó Domingo Russi (rubricado original) Cirujano de la Clase de Primeros de la R(ea)l Armada Jubilado p(o)r S.Md”.

Russi era miembro de la mencionada Sociedad Bascongada. Sobre esta publicación y una biografía de Russi ya existe un artículo publicado en 1998 en el Boletín de la Sociedad Bascongada de Amigos del País²².

Como escribimos anteriormente, en 1902 Zivert escribió la primera descripción de la tríada sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*¹⁵, en 1904 se hizo la publicación en alemán¹⁶. Posteriormente a Zivert hay descripciones de casos aislados: Oeri (1909) y Guenther (1923), casos que Kartagener no conocía⁶. También Lloyd JJ (1932) comunicó varios casos de dextrocardia con alteraciones pulmonares, dos de ellos con bronquiectasias, en la revista (Trans Am Climatol Clin Assoc 1932; 48:138-416). Como ya indicamos, Kartagener publicó en el año 1933 la tríada clínica³. Respecto a la etiología y fisiopatología, Afzelius junto con Eliasson, identificaron la asociación de la infertilidad masculina a la patología respiratoria, así como la inmovilidad de cilios, por alteración ultraestructural^{13,14}. En los años 80 del siglo XX se desarrollaron los primeros estudios de patología de motilidad ciliar, de alteración de la función, que no siempre van acompañados de alteración de la ultraestructura. Por ello se prefiere la denominación de *Disfunción ciliar primaria*. En este siglo XXI se han ido completando las investigaciones relativas al diagnóstico y cribado (ej., el óxido nítrico nasal), así como el desarrollo de consensos y protocolos terapéuticos^{1,2,7}.

El síndrome de Kartagener en las publicaciones españolas

Sobre dextrocardia encontramos en la Heme-

roteca digital de la Biblioteca Nacional de España una publicación en prensa médica histórica en la revista *España Médica* (15/2/1928, pág. 11). Se refiere a una sesión de la Academia Médico-Quirúrgica Española, de 16 de enero de 1928 donde se menciona que “el doctor Crespo Alvares lee a su vez una comunicación que presenta en colaboración con el doctor Gutiérrez Arrese sobre *Los casos de dextrocardia congénita*. A continuación estudia la frecuencia de estos casos citando estadísticas y recuerda dos casos aparecidos en *Los Progresos de la Clínica* por parte de Bravo Frías y Muñoyerro...”

Respecto a las primeras publicaciones de síndrome de Kartagener en español, hemos localizado una publicación en una revista argentina y una mejicana:

- Taina JA, Villegas AH, Schieppati E. Síndrome de Kartagener: tratamiento quirúrgico: lobectomía y segmentectomía. Publicación preliminar. Rev Asoc Med Argent 1954; 68 (787-788):565-568
- Shubich-Neiman I, Rodríguez Taboada J. Síndrome de Kartagener en la infancia. Reporte de dos casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1975; 32(3):493-501

Las primeras descripciones de síndrome de Kartagener aparecieron en revistas médicas nacionales españolas de medicina interna, pediatría y dermatología:

- González González E. Síndrome de Kartagener. Presentación de un caso. Trabajos del Instituto “Tomás Cerviá” de Fisiología y Patología Regionales de Tenerife 1960; 6(40):123-128
- Silva Domínguez A, Lois Bernárdez A, Lamelas Olarán JA, Ruiz de la Cuesta M. Síndrome de Kartagener incompleto, con persistencia del conducto arterioso y otras malformaciones congénitas. Rev Clin Esp 1964; 94:380-383
- Salvioli JE, Calvo E. Síndrome de Kartagener. Rev Clin Esp 1970; 116:57-62
- González Espinosa R, Belda Alcaraz D, Duque Fernández R, Andrés Polo C, Arregui Llabrés C. Síndrome de Kartagener An Esp Pediatr 1979; 12:443-446
- Vázquez J, Fernández-Redondo V, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Cutaneous manifestations in Kartagener’s Syndrome: folliculitis, nummular eczema and pyoderma gangraenosum. Dermatology 1993; 186:269-271

- González de Dios J, Moya Benavent M, Sirvent Mayor MC, Prieto Cueto JJ, Herranz Sánchez Y, Juste Ruiz M, Vera Luna J. Síndrome de Kartagener: una infrecuente causa de distrés respiratorio neonatal. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 417-420

También se encuentra la referencia aparecida en el libro de Jaso Roldán E, Gracia Bouthelie R y Jaso Cortés E (eds.) titulado *Síndromes pediátricos dismorfogénicos*²³. Existen publicaciones de casos en la revista *Medicina Militar* (Roca Nuñez JB et al. *Rev Medicina Militar* 1986; 42:414-418).

La *Disfunción ciliar primaria*, además de en el hombre, se ha descrito en el perro y el cerdo (Planas A et al. *Disquinesia ciliar primaria en un Bichon Frisé macho de un año de edad*. *Clin Vet Pequeños Anim* 2002; 21:118-122).

Epilogo

La denominación de un síndrome en ocasiones ignora a sus primeros investigadores. La causa de ello a veces radica en el idioma de publicación, a veces, en las circunstancias personales y sociales del entorno de la investigación (guerras como la revolución tusa en este caso), o bien, en un cierto parón en el progreso de la ciencia médica (como la Primera Guerra Mundial). En nuestro trabajo hemos recordado como había algún caso que describía la triada previamente. Se generalizó el nombre de síndrome de Kartagener por cuanto además este autor investigó varios años este tema y propuso el tipo predominante de herencia.

La *Discinesia ciliar primaria* y el síndrome de Kartagener son ejemplos de cómo investigar y entender una enfermedad requiere un estudio desde diversos puntos de vista. En primer lugar, una observación clínica cuidadosa y su comunicación científica para, posteriormente, y con el paso del tiempo y los logros en biotecnología, poder conseguir un incremento en la comprensión de esa enfermedad (médicos internistas, biólogos, histólogos ultraestructurales, pediatras...). Hay que destacar el interés de Afzelius en poner en conocimiento de Kartagener sus descubrimientos hasta en dos ocasiones.

Sobre la vida de Kartagener, por último, es conveniente comentar que tuvo la suerte de trabajar en el “oasis suizo”, un país neutral, sin la inestabilidad extrema de Centroeuropa en esa época, y sin sufrir la persecución nazi por ser de etnia judía. Gracias a eso, su nombre puede acompañar justamente a la denominación de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Bergström SE, King TE, Hollingsworth H. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome). UpToDate 2020
2. Romero Rubio MT, Rovira Amigo S, Caballero Rabasco MA. Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2017; 1:423-437
3. Kartagener M. Zur pathogenese der bronchiektasien. I mitteilung: bronchiektasien bei situs viscerum inversus. *Beitr Klinik Tuberk* 1933; 83:489-501
4. Kartagener M, Stucki P. Bronchiectasis with situs inversus. *Arch Pediatr* 1962; 79:193-207
5. Berdon WE, Willi U. Situs inversus, bronchiectasis, and sinusitis and its relation to immotile cilia: history of the diseases and their discoverers—Manes Kartagener and Bjorn Afzelius. *Pediatr Radiol* 2004; 34:38-42
6. Andrews CT. Kartagener syndrome. *BMJ* 1949; 4:1269-1270
7. Lucas JS, Alanin MC, Collins S, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia, *Expert Review of Respir Med* 2017; 11:779-790
8. Kartagener M. Das Problem der kongenitalität und heredität der bronchiektasien. *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde* 1935; 49:378-442
9. Bloodgood RA. From central to rudimentary to primary: the history of an underappreciated organelle whose time has come. *The primary cilium*. *Methods Cell Biol* 2009; 94:3-52

10. Churilov LP. A man behind a syndrome: Who was Doctor Zivert? *Lung, Pulmon Respir Res J.* 2020; 3:120
11. Nitzani D. Professor Dr. Manes Kartagener. En: Menczer A, ed. *Sefer Przemysl (Przemysl memorial book)*. Tel Aviv, Former Residents of Przemysl in Israel 1964, p. 354. Acceso: 20 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.jewishgen.org/Yizkor/Przemysl/prz343.html>
12. Dallai R. Obituary. Bjorn A. Afzelius: friend and colleague. *Tissue Cell* 2008; 40:383-386
13. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317
14. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 1977; 297:1-6
15. Zivert AK. Sluchai vrozhdiionoy bronkhoektazii u bol'nogo s obratnym raspolozheniem vnutrennostey [A case of congenital bronchiectasis in a patient with reverse position of viscera]. *Russkiy Vrach* 1902; 38:13
16. Siewert A. Über einen fall von bronchiectasie bei einem patienten mit situs inversus viscerum. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1904; 41:139-141
17. Ivemark B. Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of conotruncus anomalies in childhood. *Acta Paediatr* 1955; 44:590-592
18. Jarcho, S. An early report of familial bronchiectasis. *Bull Hist Med* 1999; 73:291-293
19. Pennekamp P, Menchen T, Dworniczak B, Hamada H. Situs inversus and ciliary abnormalities: 20 years later, what is the connection? *Cilia* 2015; 14:1-12
20. Satir. Landmarks in cilia research from Leeuwenhoek to US. *Cell Motil Cytoskel* 1995; 32:90-94
21. Echenique Elizondo M, Urkía Etxabe JM. Situs inversus totalis. Primera descripción científica realizada durante la Ilustración en México. *Cir Esp* 2001; 70:247-250
22. Riera Palmero Juan. El Socio Médico de la Bascongada Domingo Russi y el México Ilustrado. *Boletín de la RSBAP LIV* 1998-1, 15-36
23. Jaso Roldán E, Gracia Bouthelie R, Jaso Cortés E. Síndrome de Kartagener. En: Jaso Roldán E, Gracia Bouthelie R, Jaso Cortés E, eds. *Síndromes pediátricos dismorfogénicos*. Madrid: Ed Norma 1982, pp. 444-445