

Kartagener Sendromlu Bir Olgu

KARDAGENER'S SYNDROME (CASE REPORT)

Vedat OKUTAN*, Handan ZEREN**, Mehmet DOĞAN***, İlhan TUNCER****, Serap HASTÜRK*****

* Dr.Adana Asker Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
** Doç.Dr.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,
*** Dr.Adana Asker Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği,
**** Prof.Dr.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,
***** Doç.Dr.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast. ABD, ADANA

ÖZET

Kartagener tarafından 1933 yılında tanımlanan sendrom 1/20.000 sıklıkla görülen nadir bir antidedir. Bu makalede situs inversus, tekrarlayan sinopulmoner ve orta kulak enfeksiyonları nedeniyle dikkatimizi çeken ve histopatolojik incelemeler sonucunda siliyer morfolojinin bozuk olduğu görülerek Kartagener Sendromu tanısı konan 11 yaşındaki bir erkek olguyu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Kartagener Sendromu,
Primer siliyer diskinezi, Situs inversus

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16:451-454

SUMMARY

We reported a case of Kartagener's Syndrome in a 11-years-old boy with characteristic clinical features of situs inversus, recurrent sinusitis, pneumonitis, and middle ear infections. Ultrastructural examination of the nasal and bronchial mucosa confirmed the diagnosis with abnormal ciliary findings such as ciliary fusion, focal loss and irregularity of the dynein arms.

Key Words: Kartagener's Syndrome,
Primary ciliary dyskinesia, Situs inversus

T Klin J Med Sci 1996, 16:451-454

Kartagener Sendromu'nun çok bilinen 3 bulgusu situs inversus, sinüzit ve bronşektazi olup ilk olarak 1904'de Siewert tarafından tanımlanmış, 1933'de Kartagener tarafından karakterize edilmiştir (1,2). Bu sendromda esas kusur epiteldaki siliyer hareketinde olduğu için "Primer Siliyer Diskinezi" grubundaki hastalıkları temsil eder (2,3).

Primer siliyer diskinezi otozomal resesif kalıtımla geçen, 1/16.000-20.000 sıklıkla görülen, heterozigot sıklığı 1/60 olan bir grup herediter hastalıktır (2,4,5). Değişik aile çalışmalarında hastaların sadece %50'sinin situs inversusu da içeren klasik Kartagener triadı olduğu ve situs inversus olgularının 1/6'sında sendroma rastlandığı görülmektedir (2,4).

Mukosilyer klerens hava yollarını çevresel toksinler, allerjenler, değişik partiküller ve mikroorganizmalardan temizleyen önemli bir savunma mekanizmasıdır. Solunum sistemi terminal hava yollarına kadar tek katlı silindirik siliyalı epitel ile kaplanmıştır. Her bir epitel hücrelerinde 250-300 kadar siliya bulunur. Siliyalar 3-6 µm boyunda 0.25 µm çapında organellerdir. Siliyalar hücre membranının uzantısı ile kaplanır ve hareket için gerekli yapısal ve enzimatik elemanları içerir. Normal siliya hareketi için gerekli gücü dynein kolları olarak adlandırılan protein kompleksleri üretir. Dynein kompleksleri

Geliş Tarihi: 26.12.1995

Yazışma Adresi: Dr.Vedat OKUTAN
GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
06018 Etilik, ANKARA

ATPaz aktivitesi gösteren 2-3 çeşit değişik moleküler ağırlıklı peptidler içerir. Dynein vasıtasıyla yapılan ATP hidrolizi yoluyla yüksek enerjili fosfat bağları kinetik enerjiye dönüşerek sonuçta dakikada 5-10 mm'lik bir hızla mukosilyer klerens sağlanmaktadır (2,3).

Sigara içimi, aldehyd ve sülfür dioksidi maruz kalma, bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonları, topikal anestezipler, radyasyon, allerjik solunum yolu hastalıkları, A vitamini noksanlığı siliyer işlevi bozan edinsel durumlardır. Kartagener Sendromu siliyer fonksiyonun doğmalık olarak bozuk olduğu primer siliyer diskinezi grubundan bir hastalıktır (2,3).

Bu sendromda epitel siliyaları elektron mikroskopla incelendiği takdirde dynein kollarında, mikrotübüllerde veya radial kollarda anormallikler görülür (3,4,6,7,8). Dynein kollarının yokluğu en sık görülen ultrastrüktürel bozukluk olup bir kısım olguda ise hareketli fakat ineffektif siliya işlevi gözlemlenmiştir (2).

Kartagener Sendromlu hastalarda son zamanlarda yapılan araştırmalarda muhtemelen siliyaların dynein kollarındaki defekt ile ilgili olarak NO (nitrik oksit) gazının yapımının durduğu gösterilmiştir. Normal insanlarda burunda yapılan NO gazı bir hormon gibi etki gösterir ve alt solunum yollarına geçerek akciğer damarlarının genişlemesine yol açar, dolayısıyla pulmoner hipertansiyona engel olur (3).

Bu hastalığın belirti ve bulguları siliyaların bütün vücut boyunca yaygın dağılımını yansıtır. Embriyonal dokuların kesintisiz siliyer hareketlerinin sonucu barsaklar karakteristik rotasyonlarını yaparlar. Siliyer hareketteki

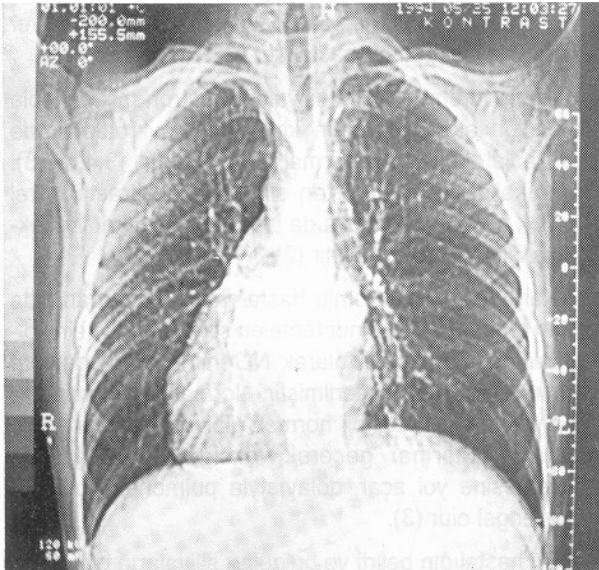
azalma ve bundan dolayı intestinal rotasyonun olmayışı situs inversusa yol açabilir ki bu da Kartagener Sendromu'nun mutlak olmayan ancak en yaygın bulgusudur. Orta kulak, östaki tüpleri sinüs boşlukları ve bronşlarda siliyer temizlenmenin olmayışı çocukluk çağında tekrarlayan otitis media, sinüzit, bronşit ve bronşektaziye yol açar. Erkek hastalarda spermatozoid sayısı normal olmasına karşın, siliyer bozukluktan dolayı yetersiz spermatozoal hareketin sterilite ile sonuçlanması kuvvetle muhtemeldir. Hasta kadın ise fallopian tüplerdeki yetersiz siliyer hareket nedeniyle fertilité düşüktür (3-6,9).

Tekrarlayan bronşite ilaveten kronik sinüzit ve otitis mediası bulunan çocuklarda hastalıktan şüphelenilmelidir. Böyle bir hasta situs inversuslu ise tanı olasılığı yüksektir. Ancak kesin tanı için solunum yolları mukozasından alınan örneğin histopatolojik olarak değerlendirilmesi şarttır (4-7,10).

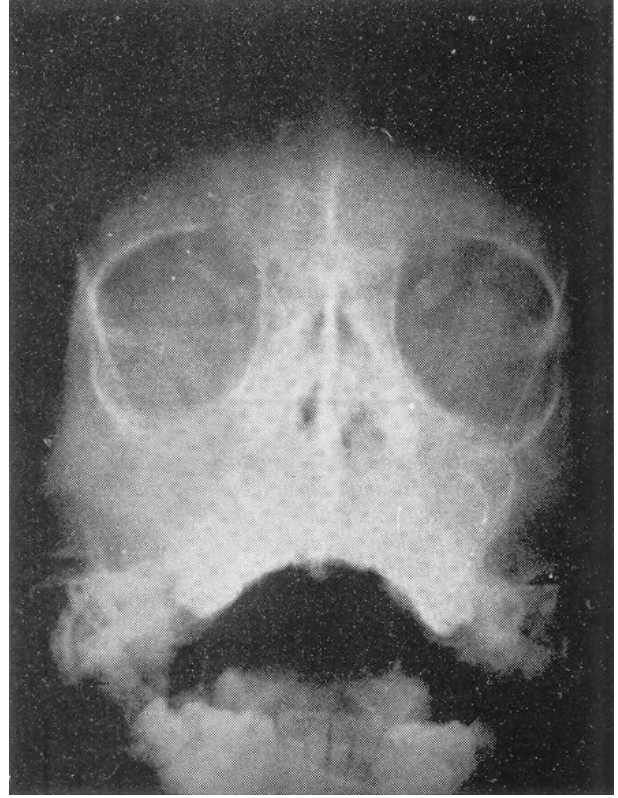
Ayırıcı tanıda malabsorpsiyon ve kronik solunum yolu enfeksiyonları ile seyreden kistik fibrozis; tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve azospermi ile karakterize Young Sendromu akla gelmelidir. Bu sendromda siliyalarda ultrastrüktürel bozukluk bulunmayıp mukosiliyer hareketteki bozukluk sakkarin testi veya radyo-aerosol klerens tekniği ile gösterilebilir (2,3).

OLGU SUNUMU

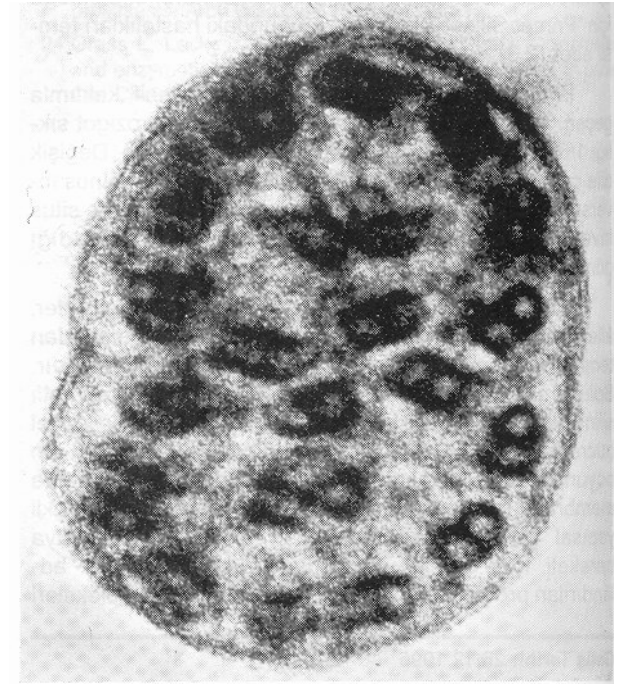
11 yaşında erkek hasta, yüksek ateş, baş ağrısı, öksürük ve kusma yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Dekstrokardisi olduğu ifade edilen hastanın fizik muayenesinde 39°C ateş, solunum seslerinde kabalaşma ve yaygın ronküsler, kalp tepe atımının sağ hemitoraksta olduğu, pürülan postnazal akıntı ve bilateral otitis media saptandı. Beyaz küre: 17.600/mm³, CRP(+++), sedimentasyon 62 mm/saat, akciğer grafisinde bronkovasküler



Şekil 1. Olgunun PA akciğer grafisi. Dekstrokardi, bronkovasküler arborizasyonda artış, alt zonlarda bronşektazi ile uyumlu opasiteler izlenmektedir.



Şekil 2. Olgunun ön sinüs grafisi. Bilateral maksiller sinüs havalanması kaybolmuş, frontal sinüsler gelişmemiştir.



Şekil 3. Ultrastrüktürel incelemede füzyona uğramış bir siliyada çok sayıda mikrotübül çiftleri. Dynein kollarında düzensizlik ve kayıp saptandı (Uranyl asetatlead sitrat x 280.000).

arborizasyonda artış, alt zonlarda bronşektazi ile uyumlu opasitelerin yanı sıra dekstrocardi görüldü (Şekil 1). Ön sinüs grafisinde her iki maksiller sinüs havalılığının kaybolduğu, frontal sinüslerin ise gelişmemiş olduğu izlendi (Şekil 2). Batın ultrasonografisinde karın içi organların yer değiştirmiş olduğu belirlendi. Ter testinde sodyum ve klorür değerleri normal bulundu.

Hasta 150.000 ünite/kg/gün kristalize penisilin iv ve 10 mg/kg/gün TMP/SMX oral kombinasyonu ile tedavi edildi. İntravenöz tedavi 6. gün kesilerek prokain penisilin 2x800.000 ünite im olarak 10 güne tamamlandı. Antibiyotiklerin yanı sıra mukolitikler verildi, postural drenaj ve buhar tedavisi uygulandı.

Sorgulaması derinleştirilen hastanın 1 yaşından itibaren pekçok kereler orta kulak, sinüs ve akciğer enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Bunun üzerine akut hastalık iyileştikten bir ay sonra konka nazalis inferiorun üzerinden ve bronşlardan alınan mukozal materyeller histopatolojik ve ultrastrüktürel olarak incelendi. Elektromikroskopik incelemede siliyer füzyon, dynein kollarında fokal kayıp ve düzensizleşme görüldü (Şekil 3).

Bu klinik ve ultrastrüktürel bulguların sonucunda olguya "Kartagener Sendromu" tanısı konuldu.

TARTIŞMA

Primer siliyer diskinezi bütün vücut boyunca siliyalı epitelin bulunduğu her yerde işlev bozukluğu ile karakterize bir hastalık olup, Kartagener Sendromu'nda yüz sinüslerinde enfeksiyon veya anomali, dekstrocardi, kronik veya rekürren bronşit ve bronşektazi vardır. Bu sendromda esas kusur siliyer hareketinde olduğu için siliyer diskinezi grubundaki hastalıkları temsil eder. Epitel siliyaları elektronmikroskopla incelendiğinde, ATPaz içeren dynein kollarında, mikrotübüllerde veya radial kollarında anormallikler görülür. Bu bozukluklar siliyer hareketi sekteye uğratarak klerensi bozar ve tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkar (2-6,7,11,12). Sendrom situs inversus ve solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda bile tanımlanmıştır (13).

Olgumuzda situs inversus, rekürren orta kulak, sinüs ve akciğer enfeksiyonları mevcut olup bronşektazik değişiklikler bulunmaktadır. Bu olgularda sözedilen sperm hareketliliğinin azalmasına hastamız prepubertal dönemde olduğu için bakılamamıştır. Olgumuz değişik klinik ve laboratuvar bulguları (ter testi) ile kistik fibrozisten, ultrastrüktürel bulgular ile de Young Sendromu'ndan ayırdedilmiştir (2,3).

Siliyalar ve bunları destekleyen yapılar en azından 100 protein içerir. Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalıkta çok değişik genetik bozukluklar siliyer diskinezinin yeni doğan döneminde bile başlayabilen değişik biçimlerine yol açarlar. İşlevsel bozukluğun derecesi olgudan olguya belirgin olarak değişebilmekte, bunun da ötesinde her biri farklı bir siliyer proteini kodlayan iki anormal resesif genin kalıtımı ile mutlaka bir işlevsel bozukluk olmamaktadır. Bundan dolayı aile öyküsünde primer siliyer diskinezi olan kişilere ileriye

yönelik olarak önerilerde bulunulamamaktadır. Eğer iki aile hastalığın farklı biçimlerine sahip ise hasta çocuk olasılığı sıfıra yakındır (4,6,7,13). Bizim hastamızın soy geçmişinde benzer bir olguya rastlanmamıştır.

Akut hastalıklar, özellikle viral enfeksiyonlar siliyalı epitelde yüksek oranda elektronmikroskopik anormalliklere neden olur (3-5,14). Bu nedenle olgumuzda mukoza biyopsisi akut enfeksiyondan bir ay sonra yapılmıştır. Dynein kollarının yokluğu veya morfolojik bozukluğu en sık rastlanan histopatolojik bulgular olup (2-4,6,9), bizim olgumuzda siliyer füzyonun yanı sıra dynein kollarında fokal kayıp ve düzensizleşme saptanmıştır. Bu ultrastrüktürel bulgular, değişik çalışmalarda bildirilenler ile uyum göstermektedir (10,12-15).

Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmalarında Kartagener Sendrom'lu bir olgunun mukoza biyopsisinde siliyaları ultrastrüktürel olarak normal bulmaları literatürde belirtilen "hareketli fakat ineffektif siliya işlevi" tezi ni doğrulamaktadır (2,16).

Sonuç olarak bu nadir antiteyi tanımlayabilmek için situs inversus ve kronik solunum yolu problemleri olan hastalarda tanıdan kuşkulandırılması ve histopatolojik incelemeler yapılması zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Carson JL, Collier AM, Hu SS. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral URI. *N Eng J Med* 1985; 312:463.
2. Linder J, Sisson JH. Lung defenses. In: David H Dail, Samuel P Hammer, eds. *Pulmonary pathology*, 2nd ed. Newyork: Springer Verlag, 1994: 49-51.
3. Barış İ, Demir U. Konjenital pulmoner hastalıklar. In: Barış İ, ed. *Solunum hastalıkları*, 1.baskı. Ankara: Kent Matbaası, 1995: 100-5.
4. Arnold JE, Boat TF, Haddad GG, Stern RC. The respiratory system. In: Behrman KE, Kliegman RM, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 14th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1074-75.
5. Toxy JB. Upper respiratory tract. In: Ivan Damjanov, James Linder, eds. *Anderson's pathology*, 10th ed. Missouri: Mosby Co, 1988: 545.
6. Eliasson R, Moosberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile cilia syndrome. *N Eng J Med* 1977; 297:1.
7. Rooklin AR, Mc Geady SS, Mikaelian DD, et al. The immotile cilia syndrome: A cause of recurrent pulmonary disease in children. *Pediatrics* 1980; 66:526.
8. Sturges JM, Chao J, Wong J. Cilia with defective radial spokes: A cause of human respiratory disease. *N Eng J Med* 1979; 300:53.
9. Stocker T. Congenital and developmental diseases. In: David H Dail, Samuel P Hammer, eds. *Pulmonary pathology*, 2nd ed. Newyork: Springr Verlag, 1994: 104.
10. Rachinskli SV, Volkov İK, Serada EV, Alekseevskikh IUG, Lukina Of, Marinushkin AM. The Zivert-Kartagener Syndrome in children. *Probl Tuberk* 1993; 6:19-24.
11. Jones KY. Kartagener Syndrome. In: Jones KY, ed. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1988: 545.

12. Walter RJ, Danlelson JR, Reyes HM. Characterization of a chemotactic defect in patients with KS. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 116(4):465-9.
13. Losa M, Ghelfi D, Hof E, Felix H, Fanconi S. Kartagener Syndrome: An uncommon cause of neonatal respiratory distress. Eur J Pediatr 1995; 154(3):236-8.
14. Çay N, Savaş İ, Özdemir Ö, Gönüllü U, Numanoğlu N, Şaylı BS, Tetelioğlu M, Alper D. İmmotil siliya sendromunda ultra-
strüktürel gözlemler. AÜ Tıp Fak Mecmuası 1994; 47(1):143-54.
15. Yavuz C, Vitrinel A, Ayan N, Çorbacioğlu D. İki enteresan olgu nedeniyle Kartagener Sendromu. Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi 1992; 32(2):97-103.
16. Erdoğan Y, Demirel YS, Öncül S, Küçükali T, Örüç O. Bronşektazi olgularda siliyer yapıların elektronmikroskopik incelenmesi. Tüberküloz ve Toraks 1991; 39(1):25-32.