

# Kartagener Sendromunda Büyüme Hormonu Eksikliği

## GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN KARTAGENER'S SYNDROME: CASE REPORT

Dr. Özgür PİRĞON,<sup>a</sup> Dr. Ekrem ÜNAL,<sup>a</sup> Dr. Mehmet Emre ATABEK,<sup>a</sup> Dr. Ahmet SERT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA

### Özet

Kartagener sendromu bronşiektazi, paranasal sinüzit ve situs inversus totalis ile karakterize nadir görülen, doğumsal bir hastalıktır. Tipik olarak otozomal resesif kalıtım gözlenir. Hastalarda erken çocukluk dönemlerinden itibaren tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları tespit edilir. Kartagener sendromuyla birlikte birçok organ bozuklukları bildirilmiştir. Kartagener sendromu tanısı alan 7 yaşındaki erkek hastada klinik ve laboratuvar bulguları ile büyüme hormonu eksikliği tespit edildi. Literatürde böyle bir birlikteliğin bildirilmemiş olması nedeni ile olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kartagener sendromu, büyüme hormonu, bronşiektazi, situs inversus

### Abstract

Kartagener's syndrome is a rare, autosomal recessive congenital disorder characterized by a triad of situs inversus, paranasal sinusitis and bronchiectasis. Patients typically present with recurrent respiratory tract infections in early childhood. Kartagener's syndrome can be seen in association with other organ anomalies. We reported a 7-years-old boy with Kartagener's syndrome associated with growth hormone deficiency which was diagnosed by clinical and laboratory findings. This association has not been previously reported in the literature.

**Key Words:** Kartagener's syndrome, growth hormone, bronchiectasis, situs inversus

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:198-201

**K**artagener sendromu, bronşiektazi, paranasal sinüzit, situs inversus totalis ile karakterizedir. 1935 yılında Dr. Manes Kartagener<sup>1</sup> bu triadı içeren 4 olgu sundu ve bu hastalık kendi adıyla anıldı. Bunu takiben Afzelius<sup>2</sup> bu hastalarda solunum mukozasındaki silyalarda motilite bozukluğunu gösterdi. Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda silyer yapının oluşumunda ve fonksiyon görmesinde 200'den fazla protein ve polipeptidin görevi olduğu anlaşıldı.<sup>3</sup> Kartagener sendromu'nda dinein kollarının yokluğu en sık görülen bozukluktur fakat bir kısım olguda ise silyaların hareketli, ancak inefektif olduğu gözlenmiştir. Silyer yapının elektron mikros-

kobik incelemelerinde epitelyal silyalardaki dinein kollarında, mikrotübüllerde veya radial kollarda anormallikler görülür.<sup>4</sup>

Kartagener sendromu, primer silyer diskinezi sendromlarının yarısını oluşturur ve otozomal resesif kalıtım gösterir. Ülkemizde sıklığı ile ilgili sağlıklı veriler bulunmamakla birlikte İngiltere'de yapılan çalışmalarda beyaz ırk için primer silyer diskinezi sıklığı 1/15 000 olarak tahmin edilmektedir. Birinci derece akraba evliliğinde bu risk artmaktadır. İngiltere'de yılda ortalama 70 yeni vaka doğduğu ve yaklaşık 3000 hasta olduğu düşünülmese rağmen sadece 150 vakanın bildirilmesi tanı konulmayan vakaların ne kadar fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır.<sup>5</sup>

Kartagener sendromu çeşitli organ patolojileriyle birlikte görülebilir. Bunlar arasında konjenital kalp hastalığı, özofagus hastalıkları, biliyer atrezi, hidrosefali, Marfan sendromu, hipoglossi, polispleni, renal ve pankreatik displazi, Hirschsprung hastalığı, varikosel ve ince barsak malro-

Geliş Tarihi/Received: 07.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 09.10.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Özgür PİRĞON  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KONYA  
pirgon@myinet.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

tasyonu sayılabilir.<sup>6</sup> Ancak büyüme hormonu eksikliği ile birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Bu raporda Kartagener sendromu tanısı alan ve hastanın takiplerinde büyüme hormonu eksikliği tespit edilen bir vaka sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Yedi yaşındaki erkek hasta kliniğimize boy kısalığı nedeni ile getirildi. Aralarında 1. dereceden akrabalık bulunan anne babanın 3. çocuğu olan hastanın hikayesinden normal bir gebelikten sonra normal spontan vajinal yolla 3200 g ağırlığında doğduğu, perinatal travma ve sarılık geçirmediği, beklenene uygun yaşta yürüdüğü ve konuştuğu ancak fizik gelişiminin yaşlarına göre geri olduğu öğrenildi. Sürekli balgamlı öksürüğü olduğu, sinüzit ve akciğer enfeksiyonu için aralıklı tedavi verildiği ailesi tarafından belirtildi. Diğer kardeşlerinin sağlıklı olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde ağırlık 15500 g (3p), boy 104 cm (< 3p, -3.85 SDS), pubis-verteks/ pubis-taban oranı 56/55 cm olup, sağ gözde ezotropi vardı (Resim 1). Hastanın dişleri düzensiz idi ve mal-oklüzyon mevcuttu. Kalp oskültasyonunda



**Resim 1.** Hastanın genel görünüşü.

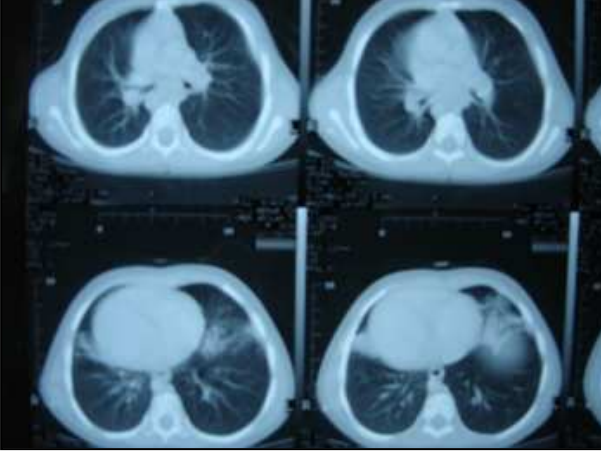


**Resim 2.** Hastanın akciğer grafisinde dekstrocardi, sağda parakardiyak dansite artışı.

kalp sesleri sağdan alınıyordu, akciğer oskültasyonunda sibilan ronküs ve krepitan ralleri mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, idrar tetkiki, kan elektrolitleri, plazma çinko düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal idi. El bilek grafisi 2 yaş 6 ay ile uyumlu idi. Ter testi normal sınırlarda idi ve 2 kez yapılan sakkarin testine yanıt alınamadı (sakkarin testinin normal değeri: 6.6+/-4.8 dakikadır<sup>7</sup>). Akciğer grafisinde dekstrocardi ve sağda parakardiyak yoğunluk artışı mevcuttu (Resim 2). Abdominal ultrasonografisi situs inversus totalis ile uyumlu idi. Toraks tomografisinde dekstrocardi, sol orta lobda ve lingual lobda konsolidasyon, pretrakeal ve subkarinal bölgede lenfomegali ve sol orta lobda bronşiektazi tespit edildi (Resim 3). Kraniyal manyetik rezonans incelemesinde pansinüzit dışında patolojiye rastlanmadı. Hipofize yönelik manyetik rezonans incelemesi ise normal idi. Ekokardiyografi de ayna hayali dekstrocardi haricinde doğaldı.

Serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, Tiroid uyarıcı hormon (TSH), tiroglobulin, Folikül uyarıcı hormon (FSH), Lüteinize edici hormon (LH), prolaktin düzeyleri normaldi. L-dopa ve klonidin ile yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde büyüme hormonunun doruk değerleri sırası ile 1.1 ng/ml, 3.9 ng/ml idi ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ise 32 ng/ml (normali 113-261) bulundu. Büyüme hormonunun nörosekretuar disfonksiyon açısından gece uyku esnasında 4 saat süresince 30 dakikada



**Resim 3.** Hastanın toraks tomografisinde dekstroardi, sol orta lobda bronşiektazi ve lingula ve sol orta lobda konsolidasyon.

bir kan alınarak yapılan uyku testinde integre büyüme hormonu ortalaması 2.3 ng/ml (normali >3 ng/ml<sup>8</sup>) bulundu. Bu bulgular büyüme hormonu eksikliği yönünde yorumlandı.

Bir yıllık izlemde hastanın kilo artışının olmadığı ve 3 cm boy artışı olduğu gözlemlendi. Büyüme hormonu eksikliği tanısı ile 0.025 mg/kg/gün dozunda büyüme hormonu replasman tedavisi başlandı. Akciğer enfeksiyonu 2 hafta ayaktan parenteral antibiyotik ile tedavi edilen hasta halen takip edilmektedir. Büyüme hormonu tedavisi başladıktan sonraki ilk yıl içinde hastanın boyunda 8 cm uzama kaydedildi.

### Tartışma

Mukus ve diğer debritmanların hava yolundan temizlenmesi başlıca üç ana mekanizma ile olmaktadır. Bu mekanizmalar; mukosilyer aktivite, öksürük ve alveoler temizlemedir. Silyer yapı veya fonksiyon bozuklukları kronik sinüzit, otitis media, nazal polipozis ve bronşiektazi gibi kronik sinopulmoner hastalıklarla neticelenir.<sup>9</sup> Primer silyer diskinezi, silyer fonksiyonların tüm konjenital bozukluklarını kapsamaktadır. Kartagener sendromu ise primer silyer diskinezinin alt gruplarındanır.

Seyrek görülen bir hastalık olan Kartagener sendromu, situs inversus, akciğer patolojisi (özellikle bronşiektazi), kronik sinüzit ile karakterizedir. Kartagener sendromunun tanısında "non-invaziv brush" tekniği ya da anestezi altında biyopsi ile

burundan alınan örneklerde yapısal defektin elektron mikroskop ile gösterilmesi önemlidir. Ancak akzonom yapısında özellikle bakteriyel toksinlere bağlı sekonder anomalilerin görülmesi ve elektron mikroskopisine hazırlık aşamasındaki tekniklerin dinein kollarını göstermede yetersiz kalabilmesi tanıyı zorlaştırmaktadır.<sup>10</sup> Rubin<sup>11</sup> ve Mossberg<sup>12</sup> bu nedenle Kartagener triadı olan (bronşiektazi, sinüzit, situs inversus) hastalarda Kartagener sendromu tanısının kesin olduğunu, ancak situs inversusun olmadığı durumlarda tanı için akzonom yapısındaki defektin gösterilmesi gerektiğini düşünmektedir. Olgumuz, situs inversus totalis yanında doğumdan beri sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve pansinüzit olması nedeni ile Kartagener sendromu tanısı almıştır. Sakkarin testinin pozitif olması da tanıyı desteklemektedir. Klinik bulguların belirgin olması nedeniyle invaziv bir girişim gerektiren elektron mikroskopik inceleme yapılmamıştır.

İzole büyüme hormonu eksikliği konjenital veya akkiz olabilir. Genetik nedenli konjenital izole büyüme hormonu eksikliği otozomal resesif (Tip I), otozomal dominant (Tip II) ve X'e bağlı resesif (Tip III) geçiş gösterebilir. X'e bağlı büyüme hormonu eksikliği ise genellikle hipogammaglobulinemiyle ilişkili olup, Bruton tirozin kinaz geninin kodlandığı Xq21.3 ile Xq22 kromozom bölgesindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Konjenital büyüme hormonu eksikliği septooptik displazi, boş sella, orta hat damak yarıkları ve doğumsal hidrosefali gibi santral malformasyonlara bağlı olarak da oluşabilir. Edinsel büyüme hormonu eksikliği merkezi sinir sistemini tutan lösemi, lenfoma, kraniyofarinjoma, medulloblastom gibi tümörlere, kraniyal radyoterapiye, kafa travmasına, hidrosefaliye, menenjitte, ensefalite veya vasküler anomalilere bağlı olabilir.<sup>13</sup> Hastamızdaki büyüme hormonu eksikliğinin hangi mekanizma ile oluştuğunu ortaya koymamız mümkün değildir. Afzelius<sup>2</sup> embriyonik dönemde visseral düzenleme için normal silyer fonksiyonun olması gerektiğini bildirmektedir. Olgudaki situs inversus ve intrasellüler mikrotubuler fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan büyüme hormonu eksikliğinin nedeni embriyonik dönemde ortaya çıkan santral malformasyonlara bağlı olarak gelişmiş olabilir. Literatürde birçok sendrom ile büyüme hormonu eksikliği birlikteliği rapor edilmiştir ancak Kartagener sen-

dromu veya izole situs inversus ile birlikteliği bildirilmemiştir.

Kartagener sendromundan farklı patogenezi olmasına rağmen benzer klinik özellik gösteren kistik fibrozlu hastalarda sık solunum enfeksiyonlarına ve inflamatuvar sitokinlere bağlı boy kısalığı, puberte gecikmesi, adet düzensizlikleri bildirilmiştir.<sup>14,15</sup> Bu bilgiler Kartagener sendromunda görülen büyüme geriliğinin ve puberte gecikmesinin sık akciğer enfeksiyonlarına bağlı inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. Hastamızda boy kısalığının kronik hastalığına bağlı olabileceği gibi, eşlik eden büyüme hormonu eksikliğinin de mevcut olabileceği öngörüsüyle yaptığımız testler ile bir birliktelik tespit ettik. Ancak büyüme hormonu eksikliğinin Kartagener sendromunda görülebilen ender bir birliktelik mi yoksa koincidental bir olay mı olduğu araştırmaya açıktır. Bu olgu nedeniyle boy kısalığı saptanan Kartagener sendromlu hastalarda büyüme hormonu eksikliği bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Kartagener M. Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. Beitr Klin Tuberk 1935;83:489-501.
2. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976;193:317-9.
3. Afzelius BA. The Immotile-cilia Syndrome: a microtubule-associated defect. CRC crit Rev Biochem 1985;19:63-81.
4. Afzelius BA. Immotile Cilia Syndrome: past, present, and prospects for the future. Torax 1998;53:894-7.
5. Bush A, Callaghan C. Primary ciliary Dyskinesia. Arch Dis Child 2002;87:363-5.
6. Gilbert-Barness E, Debich-Spicer D, Cohen MMJr, Opitz JM. Evidence for the "midline" hypothesis in associated defects of laterality formation and multiple midline anomalies. Am J Med Genet 2001;101:382.
7. Klingbeil P, Wiersbitzky S, Bruns R, Ballke EH, Adler S. The saccharin test in the pediatric bronchopneumologic outpatient clinic. A noninvasive screening method for the assessment of ciliary function of the respiratory tract in children. Kinderarztl Prax. 1990;58:205-10.
8. Aimaretti G, Bellone S, Bellone J, et al. Reduction of the pituitary GH releasable pool in short children with GH neurosecretory dysfunction. Clin Endocrinol. 2000;52:287-93.
9. Cowen MJ, Gladwin MT, Shelhamer H. Disorders of ciliary motility. Am J med Sci 2001;321:3-10.
10. Holmes LB, Blennerhasset JB, Austen KF. A reappraisal of Kartagener's syndrome. Am J Med Sci 1968;255:13.
11. Rubin BK. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) and inflammatory lung disease. Clin Chest Med 1998;9:657.
12. Mossberg B. The immotile cilia syndrome: Ultrastructurally heterogenous and clinically homogeneous. Eur J Respir Dis 1985;66:161.
13. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Co, 2002:211-88.
14. Neistein LS, Stewart D, Wang CI, Johnson I. Menstrual dysfunction in cystic fibrosis. J Adolesc Health Care 1983;4:153-7.
15. Landon C, Rosenfeld RG. Short stature and pubertal delay in male adolescents with cystic fibrosis. Androgen treatment. Am J Dis Child 1984; 138: 388-91.