

Kartagener Sendromu: İki Olgu Sunumu

Gülfidan Çakmak¹, Serdar Erturan², Hüseyin Oktar³, Mustafa Yenigün¹, Mustafa Yaman¹

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Kartagener sendromu, otozomal resesif geçişli, dekstroardi, sinüzit ve erken dönemde kronik üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarıyla, geç dönemde bronşektaziyle karakterize, ender görülen bir hastalıktır. Siliyal aktivitenin bozulması nedeniyle bu hastalıkta aşırı balgam retansiyonu görülür. Hastalığın medikal tedavisi semptomatiktir. Kliniğimizde takip edilen iki olgunun klinik, radyolojik ve birinin de ultrastrüktürel özellikleri incelendi. Literatürde sıkça yayımlanan, ancak pratikte çok sık düşünmediğimiz, hatta gözden kaçırdığımız Kartagener sendromuyla ilgili literatür bilgilerini gözden geçirdik.

Anahtar sözcükler: Kartagener sendromu, primer siliyer diskinezi, bronşektazi

Toraks Dergisi, 2005;6(3):276-279

ABSTRACT

Kartagener's Syndrome: A Report of Two Cases

Kartagener's syndrome is a rare autosomal recessive disorder which presents with situs inversus, sinusitis, chronic upper and lower respiratory tract infections during the early phase and bronchiectasis during the late phase of the disease. Excessive sputum production and retention are seen due to impaired ciliary activity. Medical treatment is only symptomatic. Clinical and radiological features of the two cases as well as the ultrastructural characteristics of one of them, are presented here. Though cases with Kartagener's syndrome are frequently discussed in literature, we underdiagnose it in our clinical practice; so we reviewed the available literature at the same time with our cases.

Keywords: Kartagener syndrome, primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis

Toraks Dergisi, 2005;6(3):276-279

Geliş tarihi: 05.08.2004

Kabul tarihi: 18.02.2005

GİRİŞ

İlk olarak 1904'te Siewert, situs inversus, kronik sinüzit ve bronşektazi birlikteliğini tanımladı. 1933'te Maner Kartagener, bunun konjenital bir sendrom olduğunu bildirdi ve sendrom onun adıyla anıldı [1]. Ultrastrüktürel defekt, ilk olarak 1975'te Camner ve ark. tarafından infertilite nede-

niyle izlenen bir hastanın spermatozoasının incelenmesiyle tanımlandı. Afzelius daha sonra nazal bronşiyal siliyanın da defektif olduğunu gösterdi.

Kartagener sendromu primer siliyer diskinezi sendromlarının çoğunu oluşturur ve otozomal resesif kalıtım özelliği gösterir. Siliyalarda hem hareket hem de yapısal bozukluk vardır ve mukosilyer klirens bozulmuştur. Elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde, epitelyal silyalarda dinein kollarında, mikrotübüllerde veya radyal kollarında anormallikler görülür. En sık görülen ultrastrüktürel bozukluk dinein kollarının yokluğudur. Bir kısım olgudaysa siliyalar ultrastr-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Gülfidan Çakmak
Seyitnizam Mah. G: 19 Sok. Tunay Apt.
No: 31/6, Zeytinburnu, İstanbul
Tel : (0532) 653 54 90
E-posta : gulfidan70@gmail.com

rüktürel olarak normaldir, ancak siliyaların dizilimi ve koordinasyonu bozuktur. Bu da, yine mukosilyer transport bozukluğuna yol açmaktadır.

Bu yazıda, Kartagener sendromlu olguların klinik, radyolojik ve ultrastrüktürel özellikleri gözden geçirilmiştir.

OLGULAR

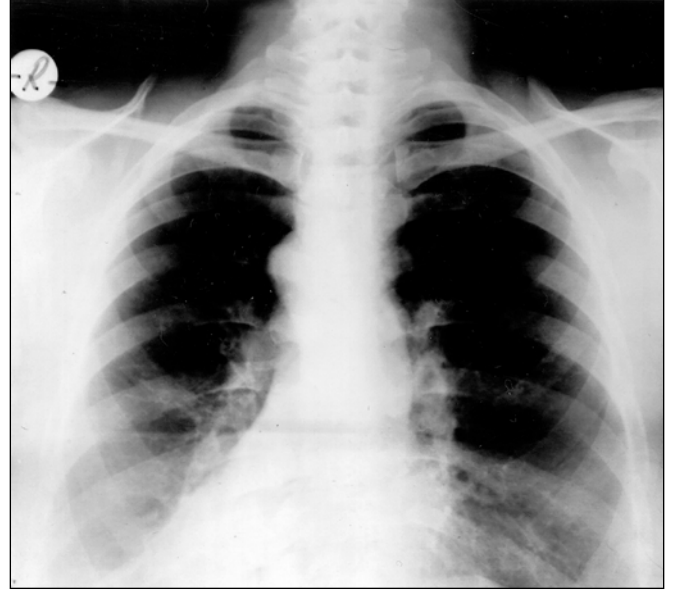
Olgu 1

Otu beş yaşında kadın hasta, öksürük, balgam çıkarma, baş ağrısı, nefes darlığı, midede yanma ve ağzına acı su gelme şikâyetleriyle polikliniğimize başvurdu. Birkaç yıldır aralıklı olan şikâyetleri son 10 gündür sürekli bir hal almıştı. Özgeçmişinde allerjik konjunktivit ve allerjik rinit hikâyesi mevcuttu, allerjik dermatit yoktu. İki doğum yapmıştı, çocukları sağ ve sağlıklıydı. Sigara hikâyesi yoktu. Soygeçmişinde ailede astım ve atopi hikâyesi yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, kooperasyonu tamdı. Kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 88/dk ritmik, solunum sayısı 20/dk idi; ödem ve siyanoz saptanmadı. Dinlemekle kalp tepe atımı sağda işitiliyordu, her iki hemitoraks orta ve alt alanlarda inspiriyum başı ve ortasında duyulabilen raller mevcuttu, ekspiriyumu hafifçe uzundu. Postero-anterior akciğer grafisinde kalp ve mide fundus hava gölgesi sağda yerleşikti; sağ alt alanda nonhomojen opasite artışı vardı (Şekil 1); sinüs grafisinde maksiller sinüslerde havalanma azlığı ve konka hipertrofisi dikkati çekiyordu.

Diğer laboratuvar ve görüntülemelerinde, lökosit 5400/mm³, Hb 12.1g/dl, trombosit 292 000/mm³, sedimentasyon 21 mm/saatti; balgam aside dirençli basil negatif olarak bulundu; epitel hücreleri, lökosit ve gram (+) kok görüldü; kültürde alfa hemolitik streptokoklar dışında üreme olmadı. Solunum fonksiyon testinde, FVC 3010 ml (%100), FEV₁ 1986 ml (%80), FEV₁/FVC %66, FEF₂₅₋₇₅ 2020 ml (%49) olup hafif derecede hava yolu obstrüksiyonu mevcuttu. Elektrokardiyografisinde normal sinüs ritmi, D1'de (-) p dalgası, sağ aks sapması vardı. Ekokardiyografisinde dekstrokaridisi mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisinde; situs inversus totalis anomalisi mevcut olup, solda akciğer orta lob mediyal segmentte ve sağda lingula inferior ile alt lob posterobazal segmentlerde kistik bronşektazi alanları saptandı (Şekil 2).

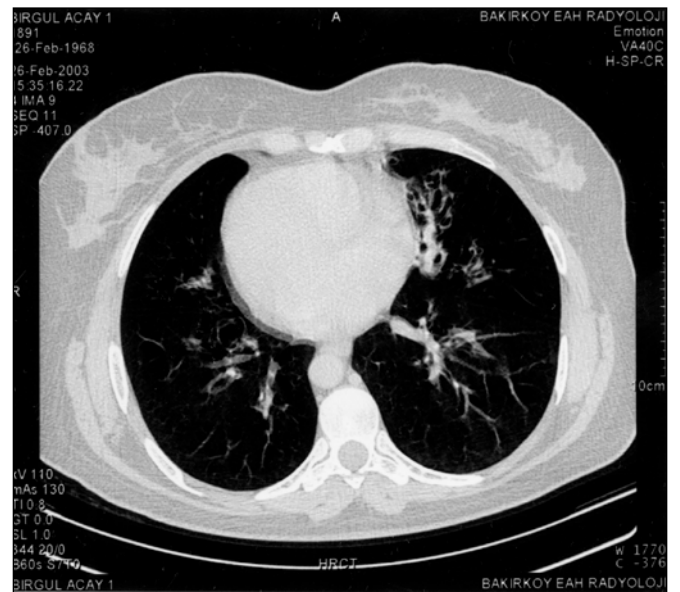
Koronal paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisinde, her iki maksiller sinüste yumuşak doku dansitesi saptandı, frontal sinüsler agenezikti; anterior, orta, posterior etmoid boşluklarda ve sfenoid sinüste patoloji saptanmadı; bilateral maksiller ostiumlar açık, septum sola deviye idi.

Tüm karın ultrasonografisinde, situs inversus totalis dışında patoloji yoktu.



Şekil 1. Olgu 1'in PA akciğer grafisi.

Özofagogastroduodenoskopide, üst ve orta özofagus mukozası normal, alt özofagus mukozası hiperemikti ve lineer nitekte erozyone alanlar mevcuttu; kardiyoözofageal sfinkter yetersizliği, grade II özofajit, antral gastrit mevcuttu ve mide kendi aksı üzerinde sağ yerleşimli olarak tespit edildi. Bronkoskopide larenks, kord vokaller, trakea ve trakeal karina doğaldı; sağ bronş sistemi solda, sol bronş sistemi sağda yerleşikti; endobronşiyal lezyon görülmedi; bol sekresyon mevcuttu; mukozalar genel olarak hiperemik ve frajildi; trakeal karinadan ve solda interlober karinadan mukoza biyopsileri alındı. Bronş lavajının mikrobiyolojik incelemesinde; gram boyama-



Şekil 2. Olgu 1'in toraks BT'sinde kistik bronşektazi alanları.

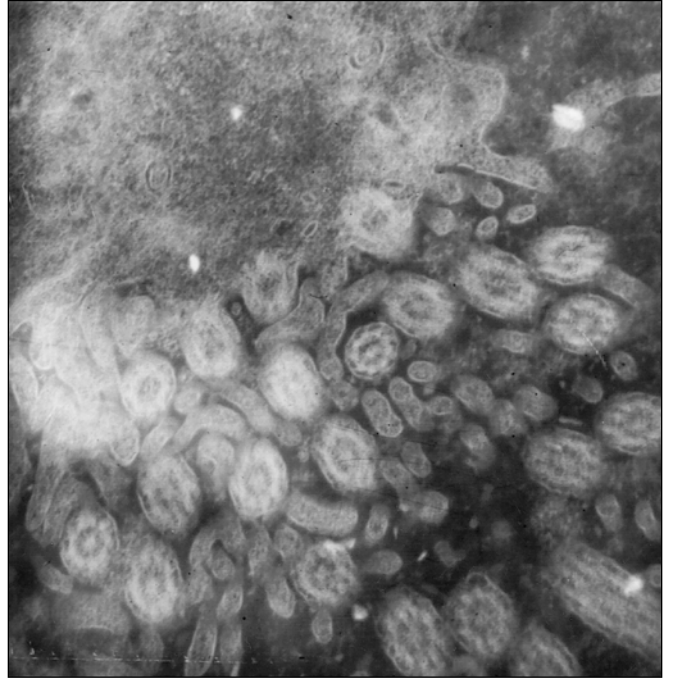
da gram (+) diplokok, gram (-) kokobasiller görüldü. Kültüründe *Streptococcus pneumoniae* üredi. Antibiyogramında ajan, penisilin G, sülfametoprim, vankomisin, eritromisin, ofloksasin, kloramfenikole duyarlı bulundu. Biyopsi materyalinin ışık mikroskopuyla incelenmesinde, siliyaların tutunduğu bazal cisimcikler normal yapıdaydı; aralarında yer alan goblet hücrelerinin de dağılımı normale yakın bulundu; epitel hücrelerinin bazalinde bulunan bazal membranda kalınlaşmaya rastlanmadı. Tüm bu özelliklere göre siliya hareketlerinin normal olması beklendiğinden, hastanın var olan klinik özellikleri göz önüne alınarak elektron mikroskopuyla inceleme yapıldı. Biyopsi materyalinin elektron mikroskopuyla incelenmesinde, mukozadaki epitel düzenli dizilimde, sil sıklığı normaldi; epitelin oturduğu bazal membranda kalınlaşma yoktu; bazal cisimcikler ile iki mikrotübül arasında yer alan dinein kolları görülemedi (Şekil 3).

Olgu 2

Elli iki yaşında kadın hasta, baş ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı şikâyetleriyle polikliniğimize başvurdu. Yaklaşık 30 yıldan bu yana aralıklarla olan yakınmaları, son 2 yıldır artış göstermişti. Özgeçmişinde atopik yakınmaları, hipertansiyonu ve 15 paket-yıl sigara hikâyesi mevcuttu; çocuğu yoktu. Soygeçmişinde annesinde astım olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, kooperasyonu tamdı. Kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 80/dk ritmik, solunum sayısı 18/dk idi; ödem veya siyanoz yoktu. Dinlemekle kalp tepe atımı sağda işitildi; her iki hemitoraksta yaygın ekspiratuvar ronküsler vardı ve ekspirasyonu uzundu. Posteroanterior akciğer grafisinde kalp gölgesi ve mide fundus havası sağdaydı; her iki akciğer alt alanlarında bronkovaskülarite artışı saptandı.

Sinüs grafisinde maksiller sinüslerde havalanma azlığı vardı; kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral maksiller ve etmoidal sinüslerde mukozal kalınlaşma vardı; frontal ve sfenoid sinüslerde aplazi saptandı.

Diğer laboratuvar incelemelerinde, lökosit 11 500/mm³, Hb 14.6 g/dl, trombosit sayısı 340 000/mm³, sedimentasyon 17 mm/saatti. Elektrokardiografisinde normal sinüs ritmi, D1'de (-) p dalgası, inkomplet sağ dal bloğu, sağ aks sapması, V1-6'da R kaybı vardı. Ekokardiografide dekstrokarde saptandı. Solunum fonksiyon testinde FVC 2440 ml (%96.2), FEV₁ 1650 ml (%77.2), FEV₁/FVC %67, FEF₂₅₋₇₅ 2730 ml (%52.3), PEF 3350 ml (%58.2) olup, hafif derecede hava yolu obstrüksiyonu vardı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde situs inversus totalis; mediastende kalsifik lenfadenopati; sol akciğer üst lob posterior, orta lob mediyal, alt lob superior ve mediobazal segmentlerle sağ akciğer lingula superior, alt lob superior ve mediobazalde peribronşiyal interstisyel belirginleşmeler ve bronş kalibrasyonunda artışlar; ayrıca bazallerde ve



Şekil 3. Bronş mukoza biyopsisinin elektron mikroskopisinde dinein kolları görülemedi.

periferde bronşektazilerle "air trapping" nedeniyle mozaik patern saptandı. Batın bilgisayarlı tomografisinde situs inversus totalis, sağ tuboovarian lojda yaklaşık 2.5 cm çapta kistik lezyon (folikül kisti?) saptandı. Bronkoskopisinde larenks, kord vokaller, trakea ve trakeal karina doğal; sağ bronş sistemi solda, sol bronş sistemi sağda yerleşikti; endobronşiyal lezyon görülmedi; bol sekresyon mevcuttu. Bronş lavajının mikrobiyolojik incelemesinde gram boyamada gram (+) diplokoklar, gram (-) kokobasiller görüldü. Kültüründe *Haemophilus influenzae* üredi. Antibiyogramında ajan amoksisilin-klavulanata duyarlı, seftriakson, tetrasiklin, siprofloksasin, sülfametoprime dirençli bulundu. Trakeal karina ve solda intermediyer karinadan mukoza biyopsileri alındı. Ancak, histolojik incelemesi yapılamadı.

TARTIŞMA

Kartagener sendromu otozomal resesif kalıtımla geçen, 1/15 000-1/20 000 sıklıkla görülen herediter bir hastalıktır. Değişik aile çalışmalarında, hastaların sadece %50'inin klasik Kartagener triadı olduğu, situs inversus olgularının da sadece 1/6'ında Kartagener sendromuna rastlandığı saptanmıştır [3]. Bizim olgularımızın ikisinde de situs inversusu içeren klasik triad mevcuttu. Kartagener sendromunda kinosilya hareketlerinde bozukluk vardır [4]. Bu da periferik tubuluslara bağlanan dinein adlı proteindeki eksiklikten kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla dinein kollarının eksik ol-

duğu bilinmektedir. Normal embriyonel gelişme sırasında iç organların dekstra pozisyonu gerçekleşir. Situs inversus, gelişme sırasında dekstral spiral yerleşim yerine sinistral yerleşimin gerçekleşmesinden ibarettir. Bu tam açıklanamayan malrotasyon sonucu, silyaların hareket bozukluğu ve rotasyon eksikliği ortaya çıkabilir. Normal silya fonksiyonu olmaksızın organların oryantasyonu nadirdir [3,5,6].

Çeşitli çalışmalarda, vakalardan bronş mukoza ve konka nazalis inferior üzerinden alınan biyopsilerde, ultrastrüktürel çalışmalar yapılmış; sitoplazma içi silya, membran katlantıları ve vezikülasyonları, aksonemal mikrotübül konfigürasyon değişimleri ve sitoplazma içinde silya shaftları görülmüş ve bunlar kronik solunum yolu hastalığının bulguları olarak yorumlanmıştır. Ayrıca, yarım sentriyol tipi bazal cisimcikler izlenmiş ve immotil silya sendromuyla uyumlu bulunmuştur [7,8]. Bizim vakalarımızın her ikisinden de bronkoscopiyle bronş mukoza biyopsisi alınmasına rağmen, birisine ultrastrüktürel inceleme yapılabildi. Bu incelemede bazal membranda kalınlaşma yoktu; bazal cisimcikler ve dinenin kolları izlenemedi.

Bazı Kartagener sendromlu vaka çalışmalarında yapılan ultrastrüktürel incelemelerde de normal silya yapısı bildirilmiştir [9].

Kartagener sendromlu hastalarda solunum sistemi bulguları çocukluk çağında başlar, kronik öksürük, mukoid balgam siktir ve sık pnömoni öyküleri vardır. Bizim olgularımızın da uzun süreli semptomları mevcuttu. Bronşektazi, tekrarlayan akciğer infeksiyonları nedeniyle gelişir ve kistik fibrozdan farklı olarak akciğerin orta ve alt loblarında görülür. Kronik bronşit ve reaktif hava yolu hastalığı siktir. Solunum fonksiyon testi normal olabilir veya obstrüktif tipte ventilasyon bozukluğu görülebilir [10]. Bizim hastalarımızın ikisinde de obstrüksiyon mevcuttu. Rinit, hastalarda her zaman mevcuttur ve hastaların %30'unda nazal polipozis görülür. Kronik etmoidal ve maksiller sinüzit vardır, frontal sinüsler genellikle hipoplaziktir. Bizim hastalarımızın her ikisinde de maksiller sinüzit tespit edildi; birisinde maksiller ve etmoidal sinüzit saptandı; her iki vakamızda da frontal sinüsler agenezikti, nazal polip yoktu. Erkek olgularda sperm morfolojisi immotil veya dismotil, ancak sperm sayısı normaldir. Bu nedenle erkek olgularda infertilite görülür [1,2,4]. Kadınlarda da tuba uterinalardaki siliyer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak azalmış fertilite ve artmış dış gebelik söz konusudur. Çocukluktan beri tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonu olanlarda primer siliyer diskinezi yanında kistik fibroz, Wegener granülomatozu ve bağışıklık yetersizliği sendromları ayırıcı tanıda akla getirilmelidir [1].

Bozuk mukosiliyer klirens nedeniyle üst ve alt solunum yolu infeksiyonları ile erkeklerde infertilite siktir. "Çomak parmak", kadınlarda azalmış fertilite, özofagus hastalıkları ve konjenital kardiyak anormallikler de görülebilmektedir. İnfeksiyonlar yaşamın ilk dekadında daha sık ve debilizandır. Erişkin dönemde hastalar normal erişkinler gibi yaşamlarını devam ettirebilirler.

Kartagener sendromu tanısı konulan hastalara otozomal resesif kalıtım bilgileri verilmelidir. Hastalar düzenli izlenmelidir. Tedavide amaç, akciğer hastalığının ilerlemesini ve komplikasyonları önlemektir. Göğüs fizyoterapisi ve bronkodilatör tedavi solunum yolu obstrüksiyonunu önlemek amacıyla kullanılmalıdır. Mukolitikler faydalı olabilir. Hastalar, zaten bozuk olan siliyer aktiviteyi olumsuz etkileyebilecek toz, sigara dumanı gibi zararlı etkenlerden kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Tedavide ataklar esnasında kültür antibiyogram sonuçlarına uygun antibiyotik tedavisi kullanmak çok büyük önem taşımaktadır.

Polikliniklerde çok sık rastladığımız bronşit, bronşektazi, sinüzit, nazal polip vakalarında, bu sendrom akla getirilmelidir. Bizim vakalarımızda hastalar şimdiye kadar infeksiyonlar nedeniyle defalarca tedavi edildikleri halde, tanı almamışlardı. İnfertil erkek olgularda da Kartagener açısından incelemeler yapılmalıdır. Evlilik planları yapan hastalar hastalıkları ve olası fertilite durumlarıyla ilgili olarak bilgilendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of Ciliary Motility. *Am J Med Sciences* 2001;321:3-10.
2. Fishman AP. Bronchiectasis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al; eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. Volume Two. McGraw-Hill; 1998:2045-69.
3. Afzelius BA. Immotile cilia syndrome: past, present and prospects for the future. *Thorax* 1998;53:894-7.
4. Ekim N. Göğüs Hastalıklarında Sendromlar. In: Ekim N; eds. 1. baskı. Ankara: 2000;173-4.
5. Yakan B, Mirici A, Görgüner M, Girgiç M ve ark. Kifoskolyoz ve konjenital kardiyak anomaliler ile birlikte seyreden Kartagener sendromlu bir hastanın silya ultrastrüktürü. *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi* 1996; 16:458-60.
6. King T, Norum RA. Unusual inherited pulmonary diseases which provide clues to pulmonary physiology and function. In: Litwin SD ed. *Genetic Determinants of Pulmonary Disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Pr; 1978:149-90.
7. Çıray N, Savaş İ, Güliter S ve ark. İmmotil silya sendromunda ultrastrüktürel gözlemler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1994; 47:143-54.
8. Okutan V, Zeren H, Doğan M ve ark. Kartagener sendromlu bir olgu. *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi* 1996;16:451-4.
9. Erdoğan Y, Demirel YS, Öncül S, Küçükali T ve ark. Kartagener sendromu (3 olgu nedeniyle). *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1997; 24:139-45.
10. Kaya A, Uğur S, Fitöz S, Tuncalı T, Gönüllü U. Kartagener sendromu: üç olgu sunumu. *Toraks Dergisi* 2002;3:113-6.