

PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİLİ İLGİNÇ BİR OLGU

Gizem DEMİR*, Özlem URAL GÜRKAN*, Diğdem ÖZER**, Çetin ATASOY***,
Ayşe SERTÇELİK****, Kaan AYDOS*****, Sevgi SARYAL*****

- * Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
 ** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
 *** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, ANKARA
 **** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA
 ***** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA
 ***** Ankara Üniversitesi Tıp, Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Primer siliyer diskinezi, otozomal resesif geçiş gösteren, mukosiliyer transport bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Silyanın yapısal ve fonksiyonel bozukluğu nedeniyle; kronik respiratuvar enfeksiyonların yol açtığı kronik bronşit ve bronşektazi, kronik rinosinüzit ve otitis media, işitme bozukluğu ve infertilite olguların çoğunda bulunmaktadır. Çocukluğundan beri tekrarlayan öksürük, pürülan balgam atakları ve son zamanlarda artan dispne nedeniyle kliniğimize başvuran 32 yaşındaki erkek hastayı çeşitli özellikleriyle tartışmayı amaçladık. Hastanın solunum fonksiyon testlerinde havayolu obstrüksiyonu saptandı. Bilgisayarlı tomografik incelemeler akciğerde tubuler ve sakküler bronşektazi ve maksiller sinüste yumuşak doku varlığını gösterdi. Bronş biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemesi siliyer bozukluk olduğunu ortaya koydu. Sperm analizinde azospermi ve immotil spermatozoa bulundu. Bu klinik ve laboratuvar bulguların primer siliyer diskinezi tanısıyla uyumlu olduğu düşünüldü. Sonuç olarak, nadir görülmesine rağmen kronik rinosinüzit ve bronşektazisi olan genç hastalarda primer siliyer diskinezi olası bir tanı olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: bronşektazi, infertilite, primer siliyer diskinezi

(Solunum 2003;5:117-120)

SUMMARY

An Interesting Case Report :Primary Ciliary Dyskinesia

Primary ciliary dyskinesia is inherited as an autosomal recessive trait and characterized by impaired mucociliary transport. Due to structural and functional abnormalities of the cilia, chronic respiratory infections leading to chronic bronchitis and bronchiectasis, chronic rhinosinusitis and otitis media, hearing impairment and infertility occur in most of the patients. We report a 32-year-old male presented with recurrent cough, purulent sputum episodes since childhood and recently worsened dyspnea. Pulmonary function tests revealed severe airways obstruction. Computed tomography scan showed tubular and saccular bronchiectasis and chronic inflammatory changes in maxillary sinuses. Electron microscopic evaluation of the bronchial biopsy specimens demonstrated ciliary abnormalities. Sperm analysis revealed azospermia and immotile spermatozoa. These clinical and laboratory features were consistent with primary ciliary dyskinesia. In conclusion, primary ciliary dyskinesia should be considered as a possible diagnosis in young patients with chronic rhinosinusitis and bronchiectasis.

Key words: bronchiectasis, infertility, primary ciliary dyskinesia

(Solunum 2003;5:117-120)

GİRİŞ

Primer siliyer diskinezi, mukosiliyer geçişin bozukluğu ile karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Mukosiliyer geçişin bozulması nedeniyle erken çocukluk döneminde tekrarlayan kronik rinosinüzit, otitis medya ve bronşektazi ile kronik bronşit atakları, duyma bozukluğu ve infertilite ile karakterizedir⁽¹⁾. Oldukça nadir bir hastalık olup sıklığı literatürde 15.000'de bir ile 30.000'de bir arasında değişmektedir^(1,2). Primer siliyer diskinezili olgularda bronşektazi gelişmesi yaşam kalitesini bozan en önemli faktördür. Erken yaşta bronşektazi gelişmiş hastalarda immotil silya olma olasılığı yaklaşık %30'dur⁽⁴⁾. Biz de ileri derecede havayolu kısıtlanmasına yol açmış bronşektazisi olan primer siliyer diskinezili olgumuzu seyrek görülmesi nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

OLGU

32 yaşında erkek hasta, çocukluk çağından beri tekrarlayan öksürük ve pürülan balgam atakları ve son günlerde artış gösteren istirahat dispnesi nedeniyle hospitalize edildi. Olgunun özgeçmişinde sigara öyküsü yoktu ve 12 yaşında bilateral tonsillektomi olduğu öğrenildi. Yapılan sistem incelemesinde işitme ve tad alma güçlüğünün olduğu ve 2 yıldır evli olmasına rağmen çocuk sahibi olamadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde dispneik görünümde TA:120/70 mmHg, nabız:100/dk, solunum:32/dk, ateş 37.5°C idi. Postnazal akıntısı, sinüslerde hassasiyeti olan hastanın solunum sistemi oskültasyonunda her iki akciğer alanlarında yaygın sonör ronküsler ile her iki skapula altında kaba ralleri vardı. PA akciğer grafisinde bilateral hiluslar aşağı yer değiştirmiş, sağ alt zonda heterojen gölge koyuluğu vardı (Şekil 1). Hastanın laboratuvar incelemesinde lökositozu mevcuttu ve sedimentasyonu 66 mm/saat idi. Diğer tam kan ve biyokimyasal parametreleri normal olup, kistik fibrozis ön tanısı ile yapılan ter testi normal olarak (8mEq/L) değerlendirildi. Olgunun protein elektroforezi, immünolojik belirleyicileri, immünglobinleri ve sterilite araştırması için yapılan hormonal profilinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Alfa 1 antitripsin düzeyi 179 mg/dL olup, sınırda hafif yüksek olarak değerlendirildi (N:88-174 mg/dL). Akut dönemde arter kan gazında PH 7.41, PaO₂ 42.7 mmHg, PaCO₂ 43.6 mmHg, SaO₂ %78.9 HCO₃ 27.3mmol/L, BE 2.7 olarak saptandı. Solunum fonksiyon testinde FEV₁ 1.57 L (%38) idi ve tedavi sonrası da değişiklik saptanmadı. Hastaya uygun nonspesifik antibiyotik, ekspektoran, bronkodilatör tedavi verildi.

Nazal oksijen ve postural drenaj uygulandı. Toraks YRBT'de her iki akciğer orta ve alt zonda tubüler ve sakküler bronşektazi, ve tüm zonlarda hava hapsine sekonder lüsenzi artımı vardı, sol ana pulmoner arter ve dalları nispeten ince görünümdeydi ve sol hemitoraks hacmi azalmıştı (Şekil 2 A-B). Radyolojik açıdan Swyer-James sendromu düşünülen hastaya ayırıcı tanı için yapılan kantitatif akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde sağ akciğerin perfüzyona katkısı %68 ve sol akciğerin perfüzyona katkısı %32 olarak hesaplandı. Yapılan pulmoner BT anjiyografisinde sol akciğer alt lob ve lingula arterleri ile sağ akciğer orta lob arterlerinin dar görünmesi üzerine mevcut radyolojik bulgular tekrarlayan enfeksiyonlara sekonder değişiklikler olarak değerlendirildi. Paranasal sinus BT'te ise frontal ve sfenoid sinüsler hipoplazikti, etmoid hücrelerde her iki maksiller sinus ostiomeatal birim ve nazal kavitede yaygın yumuşak doku dansiteleri görüldü. Odyogramında bilateral tubal disfonksiyon tespit edilen olgunun endoskopik incelemesinde nazal polip saptanmadı. İnfertilite değerlendirmesi için yapılan spermiogramında azospermisi vardı ve ileri motil sperme rastlanmadı. Olgunun bronş mukoza biyopsileri %1 glüteraldehit ile fikse edilerek elektron mikroskopik olarak incelendi (Şekil 3). Siliyum sayısında belirgin azalma ile birlikte izlenen tüm siliyumlarda dynein kollarında yer yer kayıp, radial spoklarda kısalma ve kayıp, mikrotübüllerde düzensizlik izlenmesi üzerine primer siliyer diskinezi tanısı konuldu. Bronşektazinin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi St. George solunum anketi ile yapıldı. Semptom skoru, 79.34 olmasına rağmen aktivite (53.54) günlük yaşantısına olan etkisini gösteren etki skoru (30.97) ve toplam SGRQ skoru (45.84) belirgin olarak düşük izlendi. Tedavi sonrasında PaO₂ 64.8 mmHg'a yükselirken solunum fonksiyon testinde değişiklik saptanmadı.



Şekil 1: Olgunun PA akciğer grafisi



Şekil 2 A-B: Toraks YRBT’de her iki akciğer orta ve alt zonda tubüler ve sakküler bronşektazi, ve tüm zonlarda hava hapsine sekonder lüsenzi artımı vardı, sol ana pulmoner arter ve dalları nispeten ince görünümdeydi ve sol hemitoraks hacmi azalmıştı.



Şekil 3: Olgunun bronş mukosa biyopsileri elektron mikroskopik görüntüsü.

TARTIŞMA

Primer siliyer diskinezi, siliyer aktivitenin diskinezisi veya yokluğu nedeniyle oluşan mukosiliyer transport bozukluğuna bağlı olarak, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon, östaki tüpü disfonksiyonu, sperm motilitesinin kaybı olarak kendini göstermektedir. Primer siliyer diskinezili olguların yaklaşık % 50’sinde olaya situs inversus eşlik eder ki bu Kartagener Sendromu olarak adlandırılır^(2,3). Primer patolojiden en yaygın sorumlu olan dynein kollarının olmamasına bağlı silyanın yapısal anomalisi ile siliyer motilitenin kaybıdır. Diğer patolojiler, kısa dynein kolları, santral kılıfın yokluğu ile birlikte olan radial spokelar, santral mikrotübülilerin kaybı, periferik mikrotübülü çiftinden birisinin santral transpozisyona geçmesi ve nexin bağlarının yokluğu şeklindedir^(3,5). Normal siliyer morfolojisi olan primer siliyer diskinezili olgular da bildirilmiştir⁽³⁾. Ishii ve arkadaşları⁽⁵⁾ bir olguda siliyer mikrotübüllerdeki segmental defektinde primer siliyer diskineziye neden olabileceğini göstermiştir. Bizim olgumuzda siliyum sayısında belirgin azalma ile birlikte tüm siliyumlarda dynein kollarında yer yer kayıp, radial spokelerde kısalma ve kayıp, mikrotübüllerde düzensizlik vardı. Primer siliyer diskinezili erkek hastaların spermogramlarında genellikle normal ejakülat volümü ve sperm sayısı olmasına ve hatta % 30’a dek motil sperm içermesine karşın bu spermilerin ileri motil yeteneklerinin olmaması sterilitenin esas nedenini oluşturur. Primer siliyer diskinezi’li bayan hastaların fallop tüpü silyalarının fonksiyonlarında değişiklik nedeniyle fertilitede azalma olmasına rağmen bu tür hastalar çocuk sahibi olabilirler⁽³⁾. İn vitro fertilizasyon ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu tekniği ile fertilitenin %63’lere çıktığını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır⁽⁶⁻⁸⁾.

Siliyer aktivitenin diskinezisi veya yokluğu nedeniyle oluşan mukosiliyer transport bozukluğuna bağlı olarak, çocukluk çağından itibaren sık sık tekrarlayan respiratuvar enfeksiyonlar bu hastalığın seyri açısından tipiktir. Chapelin ve arkadaşları⁽⁹⁾, tekrarlayan respiratuvar enfeksiyonu olan 118 çocuk olguda primer siliyer diskinezi insidansını araştırmışlar ve % 5.6 gibi yüksek bir oran tespit etmişlerdir. Kaya ve arkadaşları⁽¹⁰⁾, Kartagener sendromlu 3 olguyu değerlendirdikleri olgu sunumlarında özellikle çocukluk çağından beri sık geçirilen sino- pulmoner enfeksiyon atakları olan olgularda ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gerektiğini vurgulamışlardır. Yine Şipit ve arkadaşları⁽¹¹⁾ yayımladıkları Kartagener sendromlu olgularında saptadıkları yaygın kistik bronşektaziye sık tekrarlayan enfeksiyonların bir sonucu olarak değerlendirmişlerdir. Bizim olgumuzda da çocukluk çağından beri sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü vardı ve sol akciğer alt lob ve lingula arterleri ile sağ

akciğer orta lob arterlerinin dar görünmesi tekrarlayan enfeksiyonlara sekonder değişiklikler olarak değerlendirildi.

Akciğer radyolojisi çoğu hastada patolojiktir. En sık görülen patolojiler, hiperinflasyon, bronş duvarı kalınlaşması, segmental volüm kaybı ve konsolidasyon ile bronşektazidir. Yapılan bronkogramlarda sakküler ve silindirik bronşektazinin en sık olarak görüldüğü gösterilmiştir⁽³⁾. Bizim olgumuzda da hiperinflasyon, volüm kaybı bulgularının yanı sıra sakküler ve tübüler bronşektazi izlenmekteydi.

Solunum fonksiyon testlerinde bazen hava hapsinin de eşlik ettiği orta veya ileri derecede obstrüktif ventilatuar bozukluk görülebilir. Mikst obstrüktif ve restriktif tip bozukluklar da görülebilir⁽³⁾. Ellerman ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ 24 primer siliyer diskinezili hastayı 2 ila 16 yıllık takiplerinin analiz edildiği çalışmalarında uygun antibiyotik tedavisinin ve düzenli yoğun fizyoterapinin progresif gidişi yavaşlattığı ve özellikle erken tanı alan hastaların bu tür intensif tedavi rejimi ile prognozlarının diğer geç tanı alan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bronşektazi gelişmiş olgularda semptomatik düzelme sağlanması için balgam kültürüne uygun antibiyotik tedavisi önerilmektedir. En sık görülen patojen *H. influenzae*'dir (%58). Bunu *S. pneumoniae* (%21), *S. aureus* (%19), *P. aeruginosa* (%14) ve *E. Coli* (%10) gibi diğer ajanlar izlemektedir⁽³⁾.

Sonuç olarak primer siliyer diskinezi nadir görülen bir hastalıktır. Ancak özellikle çocukluk çağından itibaren kronik rino-sinüzit-bronşektazi atakları olan hastalarda akılda tutulması gerekmektedir. Bronşektazi, yaşam kalitesini bozan en önemli faktördür ve uygun antibiyotik tedavisi ve göğüs fizyoterapisi ile kontrol altına alınabilir. İnfertilite tedavisi için intrastoplazmik sperm enjeksiyonu ve invitro fertilizasyon çalışmaları umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Holzmann D, Ott PM, Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. *Eur J Pediatr* 2000;159:95-98.
2. Lillinton GA. Dyskinetik cilia and Kartagener's syndrome Bronchiectasis with a twist. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 21:65-69.
3. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer YH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 2001;321:3-10.
4. Fonte JM, Varma JD, Kuligowska E. Thoracic case of the day. Kartagener's syndrome. *Am J Roentgenol* 1999;173:822, 826-827.
5. Ishii S, Minato K, Hagiwara H ve ark. A possible mechanism of primary ciliary dyskinesia: A case of a segmental defect in microtubules. *Intern Med* 1999;38:602-606.
6. Cayan S, Conaghan J, Schriock ED ve ark. Birth after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular sperm from men with Kartagener/immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:612-614.
7. Abu-Musa A, Hannoun A, Khabbaz A ve ark. Failure of fertilization after intracytoplasmic sperm injection in a patient with Kartagener's syndrome and totally immotile spermatozoa: case report. *Hum Reprod* 1999;14:2517-2518.
8. Kay VJ, Irvine DS. Successful in-vitro fertilization pregnancy with spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome: case report. *Hum Reprod* 2000;15:135-138.
9. Chapelin C, Coste A, Reinert P ve ark. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. *Ann Rhinol Laryngol* 1997;106:854-858.
10. Kaya A, Kaya SU, Fitöz S ve ark. Kartagener sendromu: Üç olgu sunumu. *Toraks Dergisi* 2002;3:113-116.
11. Şipit T, Yıldırım Z, Özkara Ş ve ark. Kartagener sendromu: olgu sunumu. *Solunum Hastalıkları* 1995;6:435-440.
12. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10:2376-2379.

**Asya Pasifik
final programını
www.apcdc2003.org/program
adresinden öğrenebilirsiniz**