

KARTAGENER SENDROMUN NADİR GÖRÜLEN BİR ŞEKLİ (Bronş ve testis biopsisinin elektron mikroskopi ile incelenmesi)

Recep Aydilek(*) • Türkan Erbenği(**) • Nevzat Kaya(*)
Kamil Cerrahoğlu(*) • Kunter Balkanlı(***)

ÖZET: Bronşektazi, dekstrocardi ve sinüzit'in oluşturduğu triada Kartagener Sendromu adı verilmektedir. Bu sendromda ayrıca solunum yolu epiteli, sperm ve diğer hücrelerdeki silialarda immotilite mevcut olabilir. Silia yapısını oluşturan mikrotübüllerdeki bağlantıyı sağlayan "Dynein arm"ların yokluğu silianın hareketsiz olmasına yol açmaktadır. Bu durum, sık sık tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlara ve infertiliteye neden olmaktadır. Kliniğimizde dekstrocardi, sinüzit ve bronşektazi bulguları ile Kartagener Sendromu olarak belirlenen ve ayrıca azospermisi bulunan iki olguda bronşial biopsi ve testis biopsisi yapılarak bu dokuların elektron mikroskopi incelemesi yapılmıştır.

SUMMARY: A triad has been named as Kartagener Syndrome that was composed of bronchiectasis, dextrocardic and synusitis. In this syndrome may contain also on immotility of the cilies of respiratory tract epithelium, sperm and another cells. Absence of "Dynein arm" that provides the connections of microtubules that form of the structure of cilies caused to frequently sinopulmoner infections and infertility. We carried out bronchial biopsy and testis biopsy in the two cases designated as Kartagener Syndrome that were composed dextrocardic, synusitis and bronchiectasis in addition these to azospermia. We applied also electron microscopically examination to the tissues obtained from these patients.

GİRİŞ

1933 yılında Kartagener tarafından bronşektazi, dekstrocardi ve sinüzit'den oluşan bir triad tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan elektron mikroskopi (EM) incelemelerinde bu hastaların silier fonksiyonlarında defekt olduğu tespit edilmiştir. 1975 yılında Afzelius ve ark. (1) tarafından, spermlerin kuyruğunda bulunan ve siliar hareketten sorumlu olduğu ileri sürülen "Dynein arm"ların bu hastalarda bulunmadığı gösterilmiştir. Afzelius'un incelediği iki erkek kardeşten birinde Kartagener Sendromu vardı. Fakat her ikisi de kronik enfeksiyonlardan yakınıyordu. Silialardaki bu defektin genetik olduğu kabul edildi (1,6). 1977'de Eliasson ve ark. (7) hareketsiz silia sendromu (HSS) ile kartagener Sendromunun ayrı antiteler olduğunu, HSS olanlarda % 50 oranında situs inversus görüldüğünü bildirmişlerdir.

Primer silier diskinezi tanımlı ise daha kapsamlı olup Kartagener ve HSS dışındaki silier defektleri de içine almaktadır. Primer silier diskinezi; kronik bronşit, bronşektazi, kronik rinit, kronik sinüzit ve otitis media ile infertiliteye yol açan bir bozukluktur (13).

Bu çalışmada azospermi ile birlikte Kartagener Sendromu olan iki olgunun bronş mukozası ve testis biopsileri elektron mikroskobunda incelenmiş ve silier defektleri gözden geçirilmiştir.

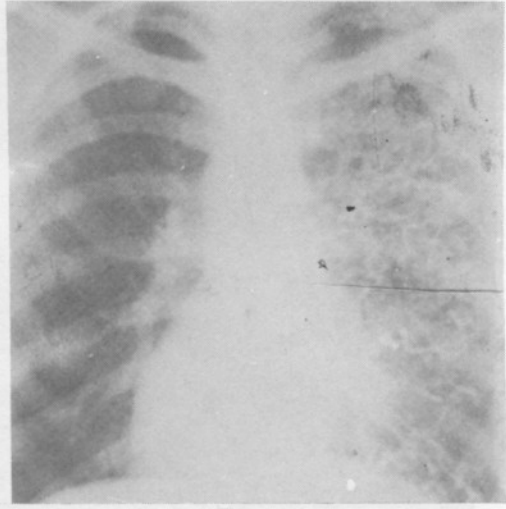
(*) GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Göğüs Hast. Anabilim Dalı.

(**) İstanbul Tıp Fak. Histoloji Anabilim Dalı.

(***) GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Göğüs Cerr. Anabilim Dalı.



Resim 1: Bilateral maxillar sinüsit



Resim 2: Dextrocardi ve bronsektazi

OLGULARIN TAKDİMİ

Olgu 1: B.A. 21 yaşında erkek hasta. Öksürük, nefes darlığı şikayetleri çocukluğundan beri varmış. Zaman zaman değişik antibiyotikler ve bronkodilatör ilaçlar kullanmış. Solunum sisteminde oskültasyon ile her iki hemitoraksta wheezing ve bazalarda insp. raller duyuldu. Sindirim, lokomotor, nörolojik ve ürogenital sistem muayeneleri normal. KC. matitesi solda perküe edildi.

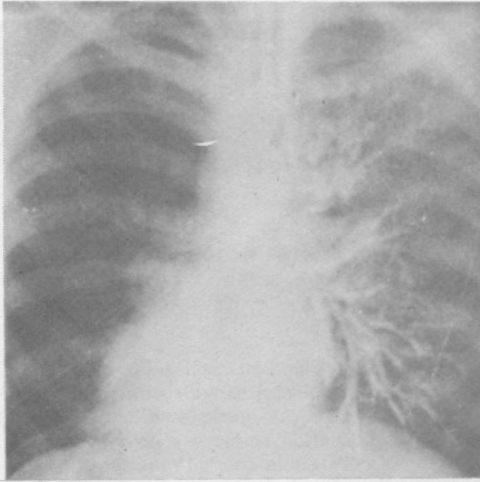
Bronsektazi, kronik bronşit, sinüzit, situs inversus totalis (Kartagener Sendr.) ve infertilite ön tanıları ile takip ve tedaviye alınan hastada yapılan laboratuvar incelemelerinde; rutin biokimyasal tetkikleri normal. Akciğer grafisinde dekstrocardi ve sağ bazalda bronko vasküler dallanmada belirginleşme mevcut olup mide gaz odacığı sağda gözlenmiştir. Bronkografi'de sağ akciğer alt lob segmentlerinde silindirik bronsektazi mevcuttur. Sinüs grafisinde bilateral maksiller sinüslerin havalanması azalmıştır (Resim 1, 2).

Hormonal tetkikler normal olup spermiogramda azospermi mevcuttur. IgM'de hafif artış, ANA, RF, ASO, CRP menfi ve SFT'de obstrüktif değişiklikler bulunmuştur.

Hastada silier aktiviteyi araştırmak için aynı gün içerisinde bronş mukoza biopsisi ve testis biopsisi yapıldı. Em de incelendi.

Olgu 2: V.A. 21 yaşındaki erkek hasta. Öksürük, balgam ve halsizlik yakınmaları çocukluğundan beri varmış. Solunum sisteminde oskültasyon ile her iki bazalda insp. ve eksp. raller duyuldu. KC. matitesi solda alındı. Lökomotor, nörolojik, ürogenital sistem muayeneleri normal.

Kartagener Sendromu, infertilite ve immotil silia sendromu ön tanıları ile takip ve tedaviye alınan hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde; Rutin kan sayımı, kan biyokimyası, idrar tahlili normal. Akciğer grafisinde, sol parakardial alanda peribronşial infiltratif görünüm mevcut olup dekstrocardi ve mide hava odacığının sağda olduğu dikkati çekmektedir. Bronkografi; sol akciğer lingula ve sağ akc. alt lob medial segmentte bronsektazik görünüm mevcuttur. Sinüs grafisi; Bilateral maksiller ve sağ frontal sinus havalanması azalmış, septum devie ve konkalar hipertroftikdir (Resim 3, 4).



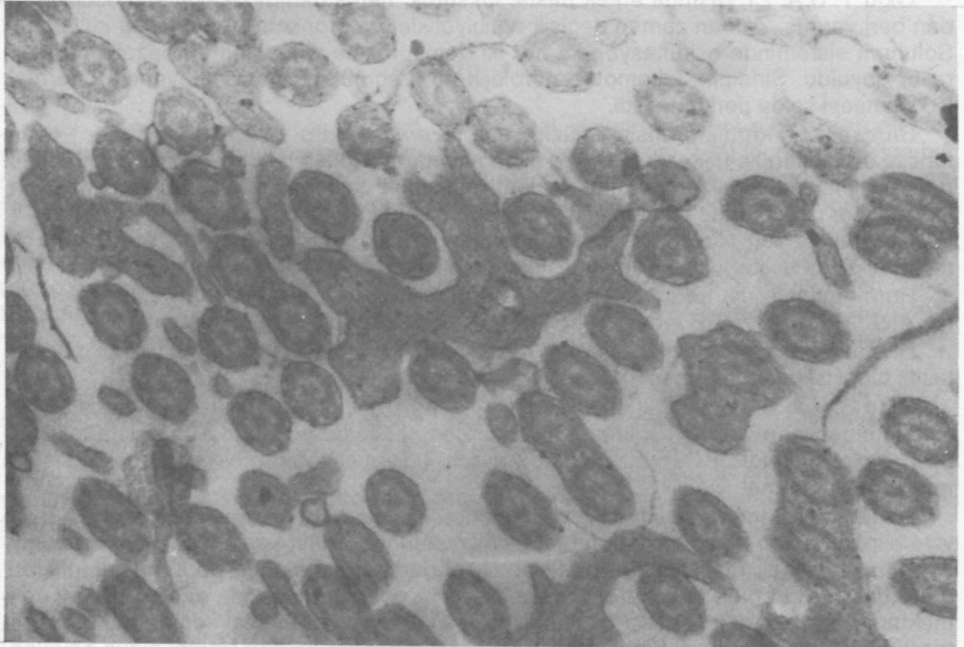
Resim 3: Dextrocardi ve bronsektazi



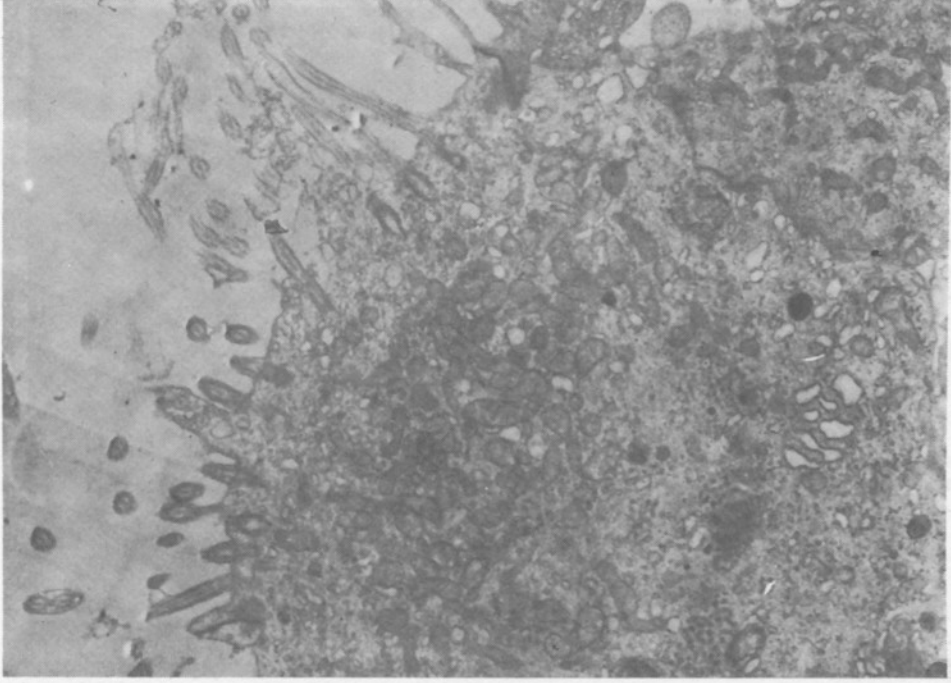
Resim 4: Bilateral maxiller sinusit

Hormonal tetkikler normal. Spermioqramda azospermi, SFT'da obstrüktif değişiklikler mevcuttur.

Silier aktiviteyi araştırmak için aynı gün içerisinde bronş mukoza biopsisi ile testis biopsisi yapılarak EM'da incelendi. Ayrıca 5 günlük cinsel perhizi takiben sperma'sı EM'da incelendi.



Resim 5: HE X 32.000 Transvers kesitte birleşik yapı gösteren silialar.



Resim 6: HE X 32.000 Vertikal kesitte birleşik yapı gösteren silialar.

METOD

Her iki olguda LH, Testesteron, FSH, Prolaktin düzeyleri RIA yöntemi ile ölçüldü. İmmünglobülinler, C₃ ve C₄ ELISA ile belirlendi. 5 günlük cinsel perhizden sonra yapılan spermogramda; pH, likefaksiyon, viskozite, sperma sayısı incelemesi yapıldı. Ayrıca spermde fruktoz tayini yapılarak pozitif olduğu tesbit edildi.

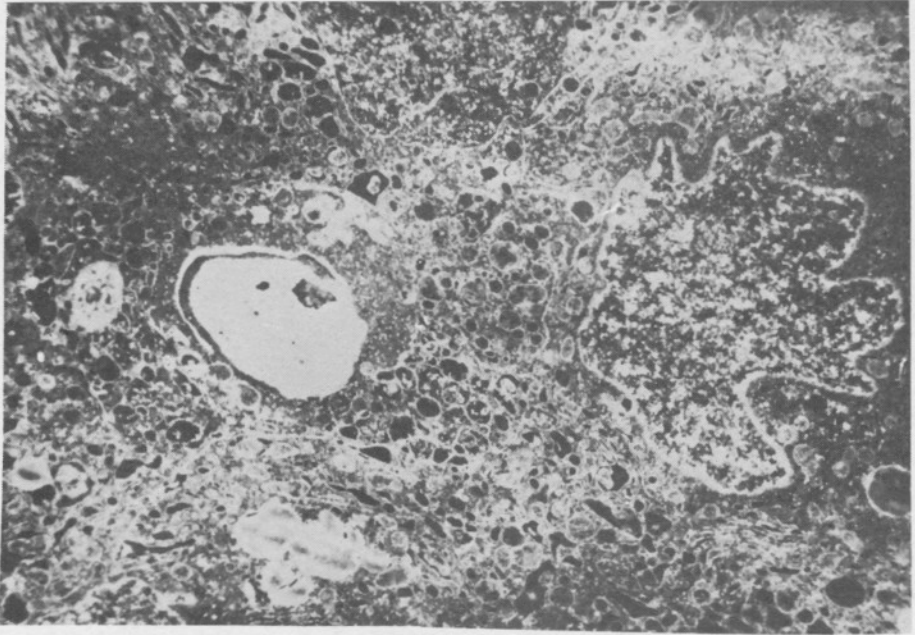
Olgularımıza lokal anestezi altında oskültasyon bulgularına uyan akciğerlere bronkografi yapıldı. Bronkografi işleminden en az bir hafta sonra (lokal anestezi altında) fleksibl fiberoptik bronkoskop ile ana karinadan mukozal biopsi alındı. Ayrıca lokal anestezi altında testis biopsisi de yapıldı. Biopsiler % 2,5 glutaraldehid sıvısında fikse edilerek Elektronmikroskopik (JEOL 100-C Transmisyon EL-Mİ-JAPAN) incelemeye alındı.

SONUÇLAR

Olgularımızın hormonal (LH, FSH, Testesteron) düzeyleri normal olup spermogramda azospermi tesbit edilmiştir.

Em incelemede, bronş mukoza biopsi örneğinde çok sayıda silia birleşik yapı (compound silia) göstermektedir. İntrasellüler vakuoller ve lizozimlerde artış tesbit edilmiştir (Resim 5, 6). Silialarda azalma ve çıkış yerlerinde defektler bulunmuştur.

Testis biopsisi ile her iki olgumuzda da peritübüler fibrozis olmadığı, testislerde spermatogenetik fonksiyonunun mevcut olduğu gözlenmiştir (Resim 7, 8).



Resim 7: HE X 8.000 Spermatogenesis süresi içinde spermatit kafa gelişimi.



Resim 8: HE X 8.000 Seminifer epitelinde uzamış spermatit baş kısmının içinde vaküler yapı.

TARTIŞMA

Normal bir silia'nın yapısı incelendiğinde; dokuz çift dış mikrotübül ve iki merkezi mikrotübül, üç değişik bağlantı ile birbirlerine bağlanmıştır. Bu bağlantılar "dynein arms" "radial spokes" ve "eccentric central microtubulus"lerdir. "Dynein arm"lar ATP aktivitesi gösterirler ve protein yapısındadırlar. Silier hareketlerdeki kayma, eğilme ve dönme işlemlerini sağlarlar. Dynein arm'ların yokluğu silianın hareketsiz olmasına yol açmakla beraber, bu hareketsizlikten radial spoke'lar ve mikrotübülüsler'de sorumlu olabilir (12). Kartagener Sendromunun moleküler temelini otozomal resesif mutant bir gene dayandığı ve bu bgenin dynein protein oluşumunu kontrol ettiği öne sürülmektedir (6). Bununla beraber genel anlamda silier defektlerin kongenital olmayıp sonradan kazanabileceği de gösterilmiştir. Carson ve ark. (5) özellikle viral enfeksiyonların silialarda bir takım defektler oluşturduğunu gözlemişlerdir.

Silier temizleme işleminin anormal olması tekrarlayıcı enfeksiyonların hazırlayıcı bir faktördür (12,13).

Silier bozuklukta Moryan ve ark. (10) tarafından 3 tip alt grup tanımlanmıştır. Bunlar:

Tip 1: Dynein kusur

Tip 2: Radial Spoke'ların kusuru

Tip 3: Periferik mikrotübülüslerin yer değiştirmesidir. Rosman ve ark. (13) Primer

Silier Diskinezi'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; bu 3 tip bozukluğun görülme sıklığını şu şekilde bulmuşlardır.

- Dynein kusuru % 95.5

- Radial spoke kusuru % 72.5

- Periferik mikrotübülüslerde yer değiştirme % 31.5

Yine bu çalışmada sağlıklı kişilerde % 4 oranında atipik silia tesbit edilmiş olup bunların dağılımı ise şöyledir: % 2.6'sında periferik mikrotübülüs kusuru, % 0.6'sında santral mikrotübülüs kusuru ve % 0.8'inde multipl silia kusuru.

Silialardaki mikrotübülüs anormallikleri yani; dynein kusuru, radial spoke kusuru ve mikrotübülüs translokasyonunun dışında, başka türlü de silier defektler vardır. Bunların en sık rastlanan örneği "compound cilia"dır. Burada bir veya birden fazla silia birleşmekte, bunun sonucunda da silier fonksiyonlar yerine getirilememektedir (8,14). Olgularımızda "Compound cilia" çok sayıda gözlendi.

Mikrotübül anormallikleri ve compound cilia, çeşitli akciğer hastalıklarında bulunabilir. Fakat bu silier değişiklikler sonradan oluşabilmekte ve ancak hastalıklara spesifik olmamaktadır (14). Fok ve ark. (8) 22 nasal biopsi ve 84 bronş biopsisi örneğinde yaptıkları çalışmada "compound cilia" oranını burunda % 0.13 bronşlarda % 0.27 bulmuşlar ve sonuçlarda istatistiksel anlamlılık gözlemişlerdir.

1975 yılında Afzelius ve ark. (1) tarafından dikkatlerin silialardaki mikrotübülüsler çekilmesinden sonra pek çok değişik mikrotübülüs kusurları bildirilmiştir. Normal de 9 dış doublet ve 2 iç (9+2)'den oluşan silia yapısı yerine 9+10 veya 8+2 pozisyonları gösterilmiştir (4,11). İmmotil Silia Sendromlu hastalarda genellikle dış "dynein arm"ların yokluğu olmakla beraber, nadiren iç "dynein arm"ların yokluğu da olabilir (11,2).

Olgularımızdaki azospermi Young's Sendromunu da düşündürmektedir. Bilindiği gibi Young's Sendromunda obstrüktif azospermi ve kronik sino-bronşial enfeksiyonlar vardır. Olgularımızın testis biopsilerinin elektron mikroskobu ile incelenmesinde Seminifer epiteli içinde sperm başı bozulmuş halde görülüyor. Diğer bir kesitte uzamış spermatid başı görülmekte bu da spermatik gelişiminin mevcut olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlara göre her iki olgumuzda peritübüler fibrozis olmadığı, testislerde spermatogenetik fonksiyonun mevcut olduğu gözlenmektedir. Kartagener Sendromlu hastalarda ejakulat'da bol sperm bulunduğu ve bunların hareketsiz olduğu bildirilmekle beraber bizim olgularımızda olduğu gibi nadiren azosperminin de bulunabildiği bildirilmiştir (9).

Sonuç olarak; Kartagener Sendromlu hastalarda immotil silianın yanısıra nadir de olsa azosperminin bulunabileceği, infertilite nedeni olarak spermelerde veya tuba uterinadaki silier hareket kaybına ve fonksiyon bozukluğuna ilave olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Afzelius B et al.: Lack of Dynein Arms in Immotile Human Spermatozoa, *J Cell Biol.* 66: 225-2, 1975.
2. Atiken RJ et al.: Analysis of Sperm Function in Kartagerner's Syndrome. *Fertility and Sterility* 40: 696-98, 1983.
3. AYDİLEK R, SEBER O, AKAN Y.: Hareketsiz Silya Sendromu. *GATA. Bülteni*, 25: 971-73, 1983.
4. Baccetti B et al.: "9+C" Immotile Spermatozoa in an Infertile Man. *Adrologia* 11: 437-43, 1979.
5. Carson JL, Collier AM, Shih-Chin SH: Acquired Ciliary Defects in Nasal Epithelium of Children with Acute Viral Upper Respiratory Infections. *N Engl J Med*, 312: 463-69, 1985.
6. Cox D, Talamo RC: Genetic Aspects of Pediatric Lung disease, *Pediatric Clin North Am*, 26: 470, 1979.
7. Eliasson R et al.: The Immotile-Cilia Syndrome: A Congenital Ciliary Abnormality as an Etiologic Factor in Chronic Airway Infections and Male Sterility. *N Eng J Med* 297: 1-6, 1977.
8. Fox B et al.: The Significance of Ultrastructural Abnormalities of Human Cilia. *Chest* 80: 796-99, 1981.
9. Matwijiw I, et al.: Aplasia of Nasal Cilia With Situs Inversus Azoospermia and Normal Sperm Flagella: A Unique Variant of the Immotile Cilia Syndrome. *J. Urol* 137: 522-23, 1987.
10. Moryan A, et al.: Familial ciliary dyskinesia: A Cause of Infertility Without Respiratory Disease. *Fertility and Sterility*, 44: 539-42, 1985.
11. Neustein HB et al.: Kartagener syndrome with Absence of Inner Dynein Arms of Respiratory Cilia. *Am Rev Resp Dis*, 122: 799-81, 1980.
12. Rooklin AR, McGeady SJ. et al.: The Immotile Cilia Syndrome: A Cause of Recurrent Pulmonary Disease in Children, *Pediatrics*, 66: 526, 1980.
13. Rossman NC et al.: Nasal Ciliary Ultrastructure and Function in Patients with Primary Ciliary Dyskinesia compared with That in Normal Subjects and in Subjects with Various Respiratory Diseases. *Am Rev Resp Dis*, 129: 161-167, 1984.
14. Smallman LA et al.: Ultrastructural Abnormalities of Cilia in the Human Respiratory Tract *Hum Pathol* 17: 848-55, 1986.