

UN CAZ RAR DE SINDROM KARTAGENER LA UN TÂNĂR DE 22 ANI, COMPLICAT CU UN PROCES TUBERCULOS PULMONAR

Ioana-Alexandra Bechet,
Student, UMF „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

Rezumat

Diskinezia primară a cililor se asociază cu anomalii ale structurii și funcției cililor, cauzând disfuncție mucociliară, așadar realizând un teren pulmonar modificat arhitectural, conformat după modelul unui sindrom bronhoobstructiv, care predispune la suprainfecții bacteriene recurente ale tractului respirator superior și inferior, impunând diagnosticul diferențial cu sindromul imunodeficienței primare, anomalii ale stratului mucos de tipul fibrozei chistice și cu alte anomalii morfo-functionale ciliare.

Acest tablou se asociază cu rinita cronică și cu *situs inversus*, generând tabloul specific Sindromului Kartagener. Cazul pacientului prezentat întegrestrează un șir de spitalizări recurente, începând cu vârsta de

10 ani pentru multiple acutizări ale simptomatologiei respiratorii. Examinările paraclinice inițiale ridică suspiciunea de Sindrom Kartagener, care se confirmă prin bilanțul extensiv realizat ulterior.

La 10 ani de la ultimul control de specialitate, timp în care tratamentul de fond a fost susținut riguros, pacientul se prezintă cu un tablou care denotă o acutizare profundă a simptomatologiei, rebelă la tratamentul de fond. Dat fiind contextul socio-economic al pacientului, coroborat cu excluderea altor posibile infecții pulmonare, se ridică suspiciunea de tuberculoză pulmonară și se continuă explorările.

Cuvinte-cheie: **Sindrom Kartagener, disfuncție muco-ciliară, rinită cronică, situs inversus, tuberculoză pulmonară**

A rare case of Kartagener Syndrome in a 22 years old young adult, complicated with a tuberculous pulmonary process

Abstract

Primary ciliary dyskinesia is a medical condition usually associated with abnormalities in the ciliary morphology and motility, causing impairment of mucociliary clearance, determining a modified pulmonary structure, according to a bronchoobstructive syndrome, with bacterial overinfection of the upper

and lower respiratory tract, requiring differentiation between primary immunodeficiency, diseases, pathologies implying abnormal mucus such as cystic fibrosis and other abnormal ciliary diseases.

This syndrome associates chronic rhinitis and *situs inversus*, generating the complex image of the Kartagener Syndrome. This case was hospitalized for

* **Autor corespondent:** Ioana-Alexandra Bechet, student Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“ Cluj-Napoca, email: ioana_1509@yahoo.com

Articol primit în 17.10.2017, acceptat: 21.10.2017, publicat: 31.10.2017

Citare: Bechet IA. A rare case of Kartagener Syndrome in a 22 years old young adult, complicated with a tuberculous pulmonary process. Journal of School and University Medicine 2017;4(4):41-46

recurrent respiratory tract infections, starting from the age of 10. Paraclinical examinations rose the suspicion of Kartagener Syndrome, confirmed eventually by further examinations.

10 years after the last presentation in a medical service, the young man presents a sharpened respiratory symptomatology, unresponsive to the usual treatment. Considering the patient's socio-economic status

and after excluding the possibility of other bacterial overinfection of the respiratory tract, doctors rose the suspicion of pulmonary tuberculosis and started further specific evaluations.

Key-words: Kartagener Syndrome, impairment of mucociliary clearance, chronic rhinitis, situs inversus, pulmonary tuberculosis

Date teoretice

Diskinezia primară a cililor, cunoscută și sub denumirea de sindromul cililor imobili [1] reprezintă o anomalie care survine cu o frecvență extrem de scăzută în populație, estimându-se a afecta 1 din 26.000-40.000 nou-nascuți vii, frecvența cel mai probabil fiind însă subestimată datorită ratei relativ scăzute a succesului diagnostic [2].

Sindromul Kartagener și Sindromul lui Young reprezintă două importante variante ale diskineziei primare a cililor [3]. Prevalența Sindromului Kartagener în populația generală s-a raportat a atinge cota de 1 la 60.000, cu frecvențe crescute statistic semnificativ în cazul grupurilor etnice în care se realizează căsătorii consangvine.

Triada clasică, patognomonică pentru Sindromul Kartagener, este reprezentată de bronșiectazie, sinuzită cronică și *situs inversus*.

Modul de transmitere genetic urmărește un tipar autozomal recesiv, cu penetranță incompletă [4]. Dintre numeroasele defecte ultrastructurale ale cililor, absența unuia sau a ambelor rânduri de brațe ale dineinei și absența punților radiare și a microtubulilor centrali sunt întâlnite frecvent în sindromul Kartagener [5]. Aceste brațe ale dineinei sunt proiecții radiale ATP-azice, câte două pentru fiecare din cele două perechi de microtubuli care sunt dispuși longitudinal și care sunt aranjați circumferențial în interiorul cililor. Încovoierea cililor are loc când microtubulii din stratul exterior se translatează peste microtubulii interni într-un mod coordonat. Aici energia este asigurată de către brațele dineinei. Această scurtare a microtubului inițiază îndoirea, deoarece perechile externe de microtubuli sunt legate de teaca centrală și între ele. Fiindcă

există un plan comun de simetrie ultrastructurală, toți cilii au o mișcare coordonată pentru a deplasa stratul de mucus într-o direcție cefalică, această implicație validându-și efectul prin simptomatologia respiratorie prezentă în cadrul Sindromului Kartagener. Această mișcare coordonată a cililor nu poate avea loc în absența brațelor de dineină, a spițelor radiare [6], în prezența transpoziției microtubulilor [7], sau în prezența unei orientări arbitrare în care cilii sunt ancorați într-o manieră dezorganizată la suprafața celulei [8].

Toate manifestările specifice tabloului clinico-biologic al Sindromului Kartagener survin ca rezultat al mișcării deficitare ciliare. Datorită clearance-ului mucociliar ineficient, pacientul cu Sindromul Kartagener suferă de episoade frecvente și de severitate considerabilă, de tuse și răceală, înca din cursul copilăriei, conducând la constituirea unui proces de sinuzită cronică [9].

Infecțiile recurente ale tractului respirator inferior conduc la instalarea ireversibilă a bronșiectaziei. În cursul vieții adulte, manifestarea evocatoare a acestui sindrom este reprezentată de infertilitate. Dextrocardia poate să survină la pacienții cu Sindrom Kartagener datorită mișcării dezorganizate a cililor, mișcare care este responsabilă în cursul vieții intra-uterine de rotarea precursorilor organelor primitive și de poziția lor în raport cu planul sagital [10]. *Situs inversus*, polipoza nazală, rinita cronică, anomaliiile corneene, surditatea de conducere, reprezintă anomalii ce se pot asocia în grade variabile în constituirea tabloului Sindromului Kartagener [11].

Radiografia toracică la un pacient cu Sindrom Kartagener pune în evidență dextrocardia, hiperinflația pulmonară, bronșiectazia, dilatațiile chistice bronșiectatice și infiltratele peribronșice, iar tomografia

computerizată cranio-toraco-abdomino-pelvină demonstrează *situs inversus*-transpoziția organelor toraco-abdomino-pelvine, edemul mucoasei sinusurilor faciale, precum și dilatațiile bronșiectatice [12,13]. Spermograma realizată postpubertar poate pune în evidență astenozoospermia sau azoospermia.

Probele funcționale pulmonare relevă, în majoritatea cazurilor, un prototip obstructiv cu răspuns variabil la administrarea tratamentului bronhodilatator. Volumele pulmonare statice indică hiperinflație.

La ora actuală, Golden-standard-ul pentru diagnosticul de Sindrom Kartagener este reprezentat de examinarea structurilor ciliare în microscopie electronică, obținute prin raclarea epiteliului nazal.

Coadă spermatozoizilor reprezintă, de asemenea, o bună mostră de examinare, permițând evaluarea prin video-microscopie electronică, pentru vizualizarea de acuratețe a mișcărilor, a frecvenței bățăilor, coordonării și amplitudinii mișcării acestora. Se prevede că testarea genetică va deveni principalul instrument pentru diagnosticul de Sindrom Kartagener [13,14].

Prezentare de caz

În cele ce urmează se va prezenta cazul unui pacient în vârstă de 22 de ani, care se prezintă în serviciul de Pneumologie al Spitalului Județean de Urgență Cluj cu acuze de febră (38.9 C), frisoane, episoade de tuse seacă, dispnee inspiratorie, scădere în greutate.

Din antecedentele personale fiziologice ale pacientului reținem că este vorba despre primul copil, provenit dintr-o sarcină cu evoluție patologică, naștere prematură la 7 luni, cu G=1900g, alimentat de la naștere cu lapte praf, vaccinat și vitaminizat conform BMS, cu dezvoltare psihomotorie corespunzătoare fiecărei etape de vârstă.

Din antecedentele sale personale patologice reținem următoarele: adenoidectomie (2001), IACRS repetate, deviație de sept, IgE totale crescute (716 UI/ml), teste cutanate alergologice negative la aeroalergeni uzuali.

Sub aspectul condițiilor de viață și de mediu, pacientul este student, neagă consumul de toxice.

Boala actuală a debutat în luna mai 2005, prin episoade recurente de tuse paroxistică. A fost internat la Clinica de Pneumologie Cluj unde s-a formulat diagnosticul de astm bronșic și s-a inițiat terapie con-

troller cu glucocorticoid inhalator: Beclometazonă (Becotide 3x2 puff/zi timp de 1 lună, apoi 3x1 puff/zi), terapie aplicată timp de 6 luni. Cu ocazia acestei internări, s-au înregistrat valori crescute ale IgE serice, tratamentul controller influențând pozitiv simptomatologia respiratorie.

După sistarea tratamentului, tusea s-a reinstalat, asociat pacientul prezentând dispnee marcată și fatigabilitate la eforturi moderate. În luna martie 2006 pacientul a dezvoltat simptomatologie corespunzătoare unei obstrucții bronșice (respirație șuierătoare, wheezing), un episod similar apărând și în luna aprilie 2006, cu ocazia căruia a fost spitalizat la Clinica Pediatrie III.

S-a introdus terapie combinată: Glucocorticoizi și Beta2 adrenomimetice (Seretide – Salmeterol/ Propionat de Fluticazonă 50 micrograme/100 micrograme) 2x2 puff/zi diskus. De la introducerea acestui tratament simptomatologia s-a ameliorat net, dar au persistat manifestările de tip obstrucție bronșică, modificări spirometrice înregistrate și cu ocazia internărilor ulterioare din lunile mai și septembrie ale aceluiași an, date la care copilul era asimptomatic. Intermitent acuză tuse cu expectorație abundentă, declanșată la efort fizic.

În cursul unei internări în luna decembrie 2006, în contextul unei acutizări a simptomatologiei respiratorii, în urma unei ecocardiografii, pacientul a fost diagnosticat cu dextrocardie, iar în urma unei examinări ecografice complete se constata *situs inversus* (cord situat în hemitoracele drept, arc aortic drept, ficat situat la nivelul hipocondrului stâng, splina la nivelul hipocondrului drept, cap pancreatic situat la stânga). EKG-ul a ridicat, de asemenea, suspiciunea de Sindrom Kartagener, recomandându-se efectuarea unui examen bronhoscopic și a unui CT toracic.

S-au efectuat secțiuni de HRCT cerebro-toraco-abdominal în inspir și expir. S-au pus în evidență bronșiectazii cilindrice, interesând îndeosebi bronșiile lobilor inferiori (fig.1), la nivel pulmonar stâng unele din acestea apărând cu aspect grupat și cu situație paracardiacă. Bronșiile au fost descrise cu pereții îngroșați. Modificări mai puțin exprimate s-au decelat la nivelul regiunilor bazale anterioare. Bazal bilateral s-au decelat micronoduli de tip centrolobular și micronoduli cu aspect de „în mugurire“, aspecte sugestive unui proces de bronșiolită.



Fig. 1: CT toracic- bronsiectazii chistice bilaterale la nivelul lobilor inferiori

În expir, în zonele inferioare ale plămânilor, se constată și fenomene de air trapping. Nu s-au pus în evidență colecții pleurale asociate, focare de condensare sau adenopatii mediastinale.

Secțiunile de la nivelul viscerocraniului au evidențiat sinusuri paranazale opacificate, cu aspect inflamator cronic, sinusuri frontale aplazice, mucoasa nazală și sinusală îngroșată. Organele abdominale prezintă dispoziție caracteristică pentru *situs inversus* (fig.2) (fig.3).

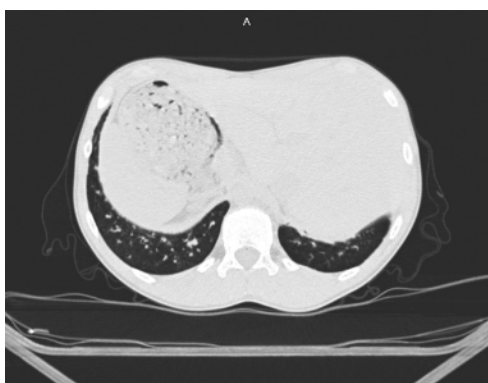


Fig. 2: CT abdominal - *situs inversus* - localizarea ficatului la nivelul hipocondrului stâng

Examenul bronhologic a decelat secreții geroase, abundente, la nivelul foselor nazale, trahee cu mucoasă edemațiată, moderat congestionată, cu secreții mucopurulente abundente. Bronhia principală dreaptă prezenta doar două ramuri lobare, aspect corespunzător arborizației bronșice întâlnită de regulă la nivelul plămânului stâng, bronhia principală stângă prezenta două ramuri lobare (asemănător cu arborizația normală a plămânului drept).



Fig. 3: CT abdominal - *situs inversus* - ficat cu amplasare în hipocondrul stâng, și splina localizată la nivelul hipocondrului drept

Mucoasa bronhiilor principale prezenta aceleași modificări ca mucoasa traheală și asocia secreții în cantitate abundentă, care s-au recoltat în vederea efectuării examenului bacteriologic și citologic.

Aspectul endoscopic endobronșic a fost cel al unui situs inversus, care asocia o traheobronșită instalată pe fondul unei bronșiectazii bilaterale. Coroborat cu contextul clinic, s-a pledat pentru diagnosticul de Sindrom Kartagener.

Concomitent s-a realizat testul la zaharină la nivelul mucoasei nazale, respectiv evaluarea timpului de transport ciliar de la capul cornetului inferior drept până la nivelul rinofaringelui (5 minute– rezultat în parametri funcționali normali).

S-a propus familiei obiectivarea diagnosticului prin studiu în microscopie electronică a unui fragment de mucoasă nazală, însă în condițiile absenței unui tratament etiologic specific, aceasta a hotărât temporizarea acestei investigații.

În urma tuturor explorărilor realizate, în anul 2007 s-a propus o schemă nouă de tratament: pentru ameliorarea simptomatologiei, evitarea instalării episoadelor recurente de acutizare și creșterea calității vieții pacientului, se instituie tratament cronic cu ACC 5 zile/lună, aerosoli cu soluție de bicarbonat de Na 2% 3x1/zi, Biseptol 480 mg 2x1 tb/zi 10 zile/lună, alternativ cu Ampicilină 250 mg 2x2 cpr/zi.

S-a recomandat, de asemenea, un regim igienico-dietetic: igiena alimentară riguroasă, alimentație corespunzătoare vârstei, fizioterapie toracică conform instrucțiunilor, gimnastică respiratorie conform instrucțiunilor primite și revenire la control la 3 luni.

În evoluție, pentru o lungă perioadă de timp, pacientul nu a mai prezentat episoade bronhoobstructive, însă afirmativ a persistat tusea matinală, cu spută gălbuie, dispneea la efort, fatigabilitatea și obstrucția nazală.

În luna octombrie 2017, la 10 ani de la ultimul control de specialitate, pacientul se prezintă la Spitalul de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca pentru acuzele menționate anterior.

Examenul obiectiv la internare a relevat un pacient cu stare generală alterată profund, febră (38.9 C), stabil din punct de vedere hemodinamic, fără modificări stetacustice cardiace. La auscultația pulmonară s-au decelat raluri crepitante la nivelul hemitoracelui stâng – bazal, iar pulmonar drept s-a decelat murmur vezicular abolit în jumătatea inferioară, cu matitate la percuție și cu freamăt pectoral abolit la acest nivel.

Biologic s-a constatat un sindrom inflamator de tip bacterian. Exudatul faringian a fost negativ. S-au recoltat două hemoculturi care s-au dovedit a fi negative. IgM *Chlamydia* și *Mycoplasma pneumoniae* au fost non-reactivi. Testul HIV s-a dovedit a fi negativ.

S-a efectuat o radiografie pulmonară care a pus în evidență o colecție pleurală bazală dreaptă, în cantitate medie (fig.4).

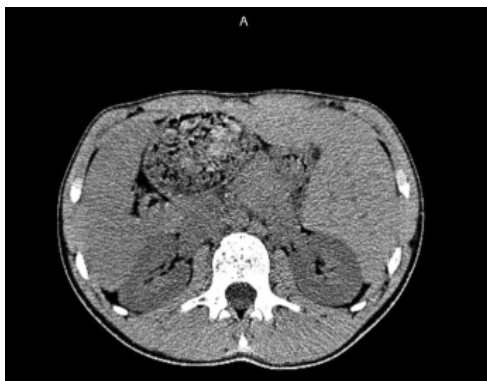


Fig. 4: RX torace - colecție pleurală bazală dreaptă

Pentru continuarea investigațiilor s-a efectuat toracocenteza, fără complicații peri- sau postprocedurale, cu extragerea unei cantități de aproximativ 1L de lichid pleural serocitrin, exudat, bogat în limfocite, fără creștere bacteriană aerobă sau anaerobă. ADA și cultura pentru BK sunt actualmente în lucru la laboratorul Clinicii de Pneumologie, Cluj-Napoca.

Având în vedere faptul că simptomatologia pacientului și examinările de laborator pledează pentru o pleurezie mai probabil tuberculoasă, se ia legătura

cu Clinica de Pneumologie și se decide transferul pacientului și izolarea acestuia în circuitul închis.

Ajuns în Clinica de Pneumologie, pacientul consimte la recoltarea unui fragment de biopsie din mucoasa nazală și evaluarea prin microscopie electronică, pentru certificarea diagnosticului bolii de bază (Sindrom Kartagener), adoptarea unei conduite terapeutice și evaluarea prognosticului. De asemenea, pacientul consimte și la efectuarea spermogramei în vederea aprecierii motilității spermatozoizilor – rezultatul acestei probe denotând astenozoospermie.

Discuții

Evaluarea prognosticului în acest caz trebuie să țină cont, în primul rând, de statusul debilitant imprimat pacientului de către patologia sa congenitală, realizat prin remodelarea profundă arhitecturală bronșică și prin predispoziția semnificativ crescută de a dezvolta infecții respiratorii recurente, cu evoluție complicată și cu responsivitate discutabilă la tratamentul uzual.

Suprapunerea procesului tuberculos pulmonar pe un teren tarat crește substanțial morbiditatea și mortalitatea în cazul prezentat anterior. Șansa de procreare a pacientului este redusă semnificativ datorită astenozoospermiei demonstrate. Instalarea surdității de conducere, reparația și accentuarea simptomelor de congestie nazală și sinusală, infecțiile respiratorii recurente reprezintă, de asemenea, manifestări specifice Sindromului Kartagener, posibile a se instala și în cazul tânărului pacient.

Particularitatea cazului rezidă din raritatea cu care sindromul survine în populația generală, din vârsta tardivă de diagnostic, din latența necesară în cadrul procesului de diagnostic, din asocierea tuturor manifestărilor definitorii sindromului complet, dar mai ales din complicația evoluției naturale a patologiei de bază de instalarea unui proces tuberculos pulmonar, aspect care afectează profund starea generală a pacientului (anterior cu simptomatologie ținută sub control prin administrarea tratamentului de fond), calitatea vieții și prognosticul pe perioada lungă.

Bibliografie

1. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193:317-319
2. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36:1248–58.
3. Kartagener M. Zur pathogenese der bronchiectasien. I Mitteilung: Bronchiectasien bei situs viscerum inversus. *Betr Klin Tuberk*. 1933;83:498–501
4. Boat TF, Carson JL. Ciliary dysmorphology and dysfunction: Primary or acquired? *N Engl J Med*. 1990;323:1700–2
5. Afzelius BA. Immotile Cilia syndrome: Past, present and prospects for the future. *Thorax* 1998;53:894–7
6. Milisav I. Dynein and dynein-related genes. *Cell Motil Cytoskeleton* 1998;39:261-272. 10.1002/(SICI)1097-0169(1998)39:4<261::AID-CM2>3.3.CO;2-1.
7. Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JA. Cilia with defective radial spokes: A cause of human respiratory disease. *N Engl J Med*. 1979;300:53–6
8. Sturgess JM, Chao J, Turner JA. Transposition of ciliary microtubules: Another cause of impaired ciliary motility. *N Engl J Med*. 1980;303:318–22
9. Eliasson R, Mossberg B, Cammer P, Afzelius BA. The immotile cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297:1–6.
10. Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatrica* 2003;91: 667-669. 10.1080/080352502760069089.
11. Supp DM, Witte DP, Potter SS, Brueckner M. Mutation of an axonemal dynein affects left-right asymmetry in *inversus viscerum* mice. *Nature* 1997;389: 963-966. 10.1038/40140.
12. Eliasson R, Mossberg B, Cammer P, Afzelius BA. The immotile cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297:1–6
13. Nadel HR, Stringer DA, Levison H, Turner JA, Sturgess JM. The immotile cilia syndrome: Radiological manifestations. *Radiology*.
14. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol* 1982;35:357–9