

Primer silyer diskinezi

Primary ciliary dyskinesia

Demet CAN

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji Kliniği, İzmir

ÖZET

Primer silyer diskinezi; 15.000-20.000'de 1 görülen otozomal resesif bir oto-sinopulmoner hastalıktır. Son yıllarda başta genetik analizler, nazal nitrik oksit ve silyer motilite testleri olmak üzere tanı ve izlemde yenilikler olmuştur. Bu derleme silyer diskinezilerin klinik özellikleri, tarama testleri, tanı ve tedavisine odaklanmıştır.

Anahtar kelimeler: Primer silyer diskinezi, nazal nitrik oksit, diagnosis

ABSTRACT

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a an autosomal recessive disease affecting approximately 1 in 15,000-20,000 individuals. There have been many advances in the diagnosis and management of PCD in the last few years, including advanced genetic sequencing, nasal nitric oxide assay, and ciliary motility tests. This review focuses on the clinical features, screening, diagnostic tests, and management of ciliary dyskinesias.

Key words: Primary ciliary dyskinesia, nasal nitric oxide, diagnosis

Alındığı tarih: 13.10.2014

Kabul tarihi: 21.10.2014

Yazışma adresi: Doç. Dr. Demet Can, Mithatpaşa
Cad. 218/9, 35260-İzmir
e-mail: ddcan15@hotmail.com

GİRİŞ

Primer silyer diskinezi (PCD) 15.000-20.000 kişi-de bir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Anormal silyer fonksiyon nedeniyle infantil dönemden itibaren başlayan kronik sinopulmoner infeksiyonlarla karakterizedir. Silyer hareketin azalması (silyer immotilite) ya da paterninin değişmesi (silyer diskinezi) ile karakterizedir. Embriyonik dönemde kalp ve iç organların normal pozisyonunu kontrol eden nodal silya defektif olduğu için asimetri oluşur. Bu nedenle PCD'li olguların %40-50'sinde situs inversus totalis vardır ^(1,2).

Hastalık 1933'te sinüzit, bronşektazi ve situs inversus triadı ile Kartagener tarafından tarif edilmiş, Afzelius 1976'da patogenezin silya yapısında ya da fonksiyonunda defekt ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, hareketli silya varlığında bile hastalığın geliştiği gösterildiği

için silyer immotilite yerine silyer diskinezi terimi tercih edilmiştir ^(2,3).

Krioelektron tomografi çalışmaları tüm silya komponentlerinde (dış dynein kolları, iç dynein kolları, radial spoke, merkezdeki çift tubul, vb.) PCD'ye yol açan defekt olabileceğini göstermiştir. Bu defektlerden respiratuar silya dışında primer silya, ependimal silya ve sperm de etkilenebilir. Bu nedenle hastalarda hidrosefali ve infertilite de görülebilir. Axon yapısını veya silyanın aksesuar komponentlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların, silyada anormal yapı ya da anormal fonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. En sık saptanan mutasyonlar; *DNAH5*, *DNAI1*, *DNAI1*, *DNAI2*, *LRRC50*, *KTU*, *CCDC39*, *CCDC40* ve *CCDC103* olup özellikle içi ve dış dynein kollarında defekte yol açarak PCD'ye neden olurlar ⁽⁴⁻⁶⁾.

Klinik Bulgular

Mukosilyer klirensin bozulması üst ve alt hava

yollarında enflamasyona ve yineleyen infeksiyonlara neden olur. Üst hava yolunda kronik sinüzit, tekrarlayan otit, işitme kaybı yaparken alt hava yollarında akciğer fonksiyonlarının progresif kaybı ile karakterize kronik destrüktif akciğer hastalığına neden olur.

Semptomlar doğumdan itibaren görülebilir. Yenidoğanda açıklanamayan solunum güçlüğü, burun nazal sekresyonlar ile obstrükte olması, öksürük ve atelektazi varlığında PCD düşünülmelidir. Sütçocuğu döneminde hipertrofik tonsil ve adenoidler, kronik öksürük, başta orta kulak olmak üzere yineleyen solunum yolu infeksiyonları uyarıcı olmalıdır. Okul çocuğunda yineleyen sinus infeksiyonları, balgamlı öksürük, atelektazi ve bronşektazi varlığında PCD araştırılmalıdır. Kompleks kardiyak anomali varlığında, situs inversus ile birlikte solunum yakınmaları varsa, etiyojisi aydınlatılamamış bronşektazilerde, infertil erkeklerde PCD akla gelmelidir. Yineleyen solunum yolu yakınmaları olan hastaların öyküsünde; ülkemizde sık görülen akraba evliliği varlığında ya da aile bireylerinde dektrokardi olması halinde PCD'den kuşku duyulmalıdır ⁽⁶⁾.

Üst Solunum Yolu Tutulumu

Küçük yaşlarda yineleyen otitis media ile kendini gösterir. Yaş ilerledikçe otit remisyona uğrar ama rinosinüzit hangi yaşta olursa olsun olguların hemen tümünde vardır. İnatçı burun akıntısı, nazal obstrüksiyon, kronik öksürük ile kendini gösterir. Nazal polip eşlik edebilir. Üst solunum yolu tutulumu açısından 44 PCD'li hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı $10,9 \pm 14,4$ yaş olarak bulunmuştur. Bu hastaların %70'inin PCD tanısından önce 50 kezden fazla doktora gittikleri belirlenmiştir. Yineleyen sinüzit sıklığı %59 olup, bunların %69'una cerrahi müdahale yapılmıştır. Yine yineleyen otit (%81) nedeniyle hastaların %78'i cerrahi tedavi görmüşlerdir.

Akciğer Tutulumu

Bebeklikten başlayarak inatçı balgamlı öksürük ile kendini gösterebilir. Yaş büyüdükçe akciğer tutulumu belirginleşir, yineleyen pnömoni, yineleyen

atelektazi ve bronşektaziye neden olur. Akciğer tutulumu olduğunda oskültasyonda bilateral raller duyulur. Özellikle erken çocuklukta astımı taklit edebilir ve hışıltı duyulabilir. Bu hastalarda solunum fonksiyon testinde değişik derecelerde reversibilite gözlenir.

Bunların dışında PCD hastalarında erkek infertilitesi, dış gebelik, hidrosefali, retinitis pigmentosa, kistik böbrek hastalıkları ve işitme kaybı görülebilir. Çok sayıda konjenital anomali PCD ile birlikte olabilir. Bunlar arasında büyük damarların transpozisyonu, heterotaksi ile birlikte kardiyak anomaliler, pılor stenozu, epispadias, pektus ekskavatum, skolyoz gelmektedir.

Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisinde en yaygın bulgu sık hiperinflasyon ve peribronşiyal kalınlaşmadır. Hastaların %50'sinde dektrokardi görülür. Açıklanamayan atelektazi ya da konsolidasyon, varlığında kuşku duyulmalıdır. Hava yolu değişikliklerinin erken dönemde tanısında altın standart kabul edilen HRCT'de peribronşiyal kalınlaşma, mukus tıkaçları, bronşektazi, fokal hava hapsi, mozaik görünüm saptanabilir. Radyolojik değerlendirme için giderek HRCT yerine çok daha az radyasyon riski olan 3.0-T MRI tercih edilmektedir.

Solunum Fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri yineleyen alt hava yolu infeksiyonlarının neden olduğu skarlardan etkilenir. En sık gözlenen obstrüktif pattern olmasına rağmen, miks fonksiyon kaybına da neden olabilir. Çalışmalar PCD'li hastaların FEV1'inde her yıl %0.8 oranında kayıp olduğunu göstermiştir ^(7,8).

Tanı

Dünyada 500.000 civarında PCD hastası olduğu tahmin edilmekte ancak tanı yöntemlerinin sınırlılığı ve deneyime dayalı olması nedeniyle kesin tanı alan hasta sayısı çok daha azdır. Kistik fibrozda tanı yaşı 1.3 yaş iken, PCD'de situs varsa 4.4 yaş, situs inversus yoksa 6 yaşa kadar gecikmektedir.

Kesin tanı için nazal biyopsi örneği hem silya

fonksiyonu için video mikroskopi ile hem de ultras-rüktürel silya defekti için elektron mikroskopi ile değerlendirilmelidir. Az sayıda merkezde bulunan bu diagnostik araçlar bile bazı hastalarda yeterli olmamakta tanı genetik analiz ile desteklenmektedir. Bu nedenle çoğu kez yineleyen solunum yolu enfeksiyonları, kronik sinüzit, yineleyen otit, kronik balgamlı öksürük, bronşektazi gibi bulgularla birlikte situs inversus olması ya da PCD tanısı almış akraba öyküsü olması ile PCD tanısı konmaktadır. Pek çok merkezde sakkarin testi ya da nazal fırçalama ile elde edilen örneğin mikroskopik değerlendirmesi ile tanı desteklenmeye çalışılmaktadır. Geçmiş yıllarda tarama testi olarak kabul edilen sakarin testinin yerini nazal nitrik oksit ölçümü almıştır. Normalde 125-867 nl/min olan nazal NO düzeyi PCD'de normal değer 1/10'una kadar düşmektedir.

Ancak benzer klinik semptomlarla gelen kistik fibroz ve kronik sinüzitte, nazal polipte, sistemik skleroz ve pulmoner hipertansiyonda da düşük düzeylerde saptanabileceği göz önünde tutulmalıdır. ERS'nin PCD rehberine göre tanıda kullanılan yöntemler Tablo 1'de gösterilmiştir ^(7,8).

Tablo 1. ERS primer silyer diskinezi rehberinin tanı önerileri.

1. Klinik kuşku olduğunda nazal ya da bronkoskopik örneklerde silli epitelin incelenmesi ile tanı doğrulanmalıdır.
2. Nazal NO tanı değil yalnızca tarama amacıyla kullanılabilir. Diğer tarama testi olan Sakkarin testi ise güvenilir değildir.
3. Silyer vuru sıklığı ve vuru paterni yüksek hızlı video mikroskopi ile, silya yapısı elektron mikroskopi kullanılarak değerlendirilmelidir.
4. Diğer tanı yöntemleri arasında hücre kültürü, immunofloresan ile dynein proteininin lokalizasyonunun incelenmesi, genetik analizler yer alır.

Tedavi

Hastalığın klinik prezentasyonuna göre tedavi değişir. Kronik sinüzit ve nazal poliposiste serum fizyolojik ile nazal lavaj, nazal steroid, gerektiğinde antibiyotik ve fonksiyonel endoskopik sinus cerrahisi uygulanabilir. Kronik efüzyonlu otitis media, işitme kaybına yol açan inatçı bir sorun olmasına rağmen, ventilasyon tübü uygulanması kabul görmemektedir. Bronşektazi gelişmiş ise tedavide sekresyonların atılması ve enfeksiyonla mücadele esastır. Mukosilyer klirensi arttırmak için fizyoterapi ve yüksek hızlı göğüs duvarı ossilasyonu önerilmektedir. Hava yolu hidrasyonu (nebülize hipertonic salin, nebülize manitol) ve mukolitik ajanlar tartışmalıdır ⁽⁸⁻¹¹⁾. Tablo 2'de ERS'nin tedavi önerileri gösterilmiştir.

Tablo 2. ERS primer silyer diskinezi rehberinin tedavi önerileri.

1. Fizyoterapi ve egzersiz ile hava yolu klirensi sağlanmalıdır.
2. Enfeksiyon kuşkusunda antibiyotik kullanmaktan kaçınılmalıdır.
3. Bazı hastalarda profilaktik oral antibiyotik ve nebülize anti-pödomonal antibiyotik kullanmak gerekebilir.
4. Seçilmiş hastalarda rhDNase ve hipertonic salin kullanılabilir.
5. Astım eşlik etmiyorsa inhale bronkodilatör ya da steroid kullanılmalıdır.
6. Kronik otit varlığında ventilasyon tübü uygulamaktan kaçınılmalıdır.
7. Pnömonokok ve influenza aşısı dâhil aşı programı eksiksiz uygulanmalıdır.

Avrupa ülkelerindeki PCD olgularını değerlendiren bir çalışmaya ülkemizden pek çok merkezin katılımı ile 105 hasta bildirilmiştir. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olduğu düşünülürse PCD'nin bildirilen sayının çok çok üstünde olduğu söylenebilir. Kayıtlı hasta sayısının az olmasının en önemli nedeni tarama testlerinin yapılamaması ve kesin tanı araçlarına yalnızca birkaç merkezin ulaşabilmesidir. Erken tanı hem komplikasyonları azaltacak hem de ailenin farkındalığını artırarak gelecek kuşakların korunmasına yardımcı olacaktır. Bu nedenle tarama testleri yaygınlaşmalı ve kesin tanı sağlayan tekniklere ulaşım pratik hâle gelmelidir ⁽¹²⁾.

KAYNAKLAR

1. Boon M, Jorissen M, Proesmans M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease. *Eur J Pediatr* 2013;172:151. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-012-1785-6>
2. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007;92:1136. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.096958>
3. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009;34(6):1264-76.

- <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00176608>
4. Pigino G, Bui KH, Maheshwari A, et al. Cryoelectron tomography of radial spokes in cilia and flagella. *J Cell Biol* 2011;195(4):673-87.
<http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201106125>
 5. Carbajal-González BI, Heuser T, Fu X, et al. Conserved structural motifs in the central pair complex of eukaryotic flagella. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2013;70(2):101-20.
<http://dx.doi.org/10.1002/cm.21094>
 6. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:913.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>
 7. Popatia R, Haver K, Casey A. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on New Diagnostic Modalities and Review of the Literature. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology* 2014;27:51-59.
<http://dx.doi.org/10.1089/ped.2013.0314>
 8. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2014;99:850-856.
<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304831>
 9. Gokdemir Y, Karadag-Saygi E, Erdem E, ve ark. Comparison of conventional pulmonary rehabilitation and high-frequency chest wall oscillation in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(6):611-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22861>
 10. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:459.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200303-365OC>
 11. Pekcan S, Aslan AT, Kiper N, Köse M, Cinel G, Cobanoğlu N, Yalçın E, Doğru D, Özçelik U. Pediatric pulmonology in a developing country: our focus. *Turk J Pediatr* 2011;53(1):11-8.
 12. Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J* 2012;39(6):1482-91.
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073911>