

Rodica Selevestru¹, Alexandru Babin², Irina Ciumacova¹, Elena Krušelnițkaia³, Svetlana Șciuca¹
SINDROMUL ZIVERT-KARTAGENER
(SITUS VISCERUM INVERSUS)

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie,

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Catedra Medicina de Familie

³ Laboratorul medicină nucleară MSP Institutul Mamei și Copilului

Actualitate. Sindromul Kartagener este o malformație congenitală cu afectare pluriorganică severă. Transmisă autosomal recesiv, induce apariția defectelor la nivelul ultrastructurii și/sau funcției ciliare provocând o dereglare severă a *clearance*-ului mucociliar [11].

Sindromul Kartagener este cunoscut sub numele de sindromul Afzelius, triada Kartagener, sindromul Zivert sau triada Zivert-Kartagener. Zivert în anul 1904 [13] a descris combinația *situs inversus*, sinuzită cronică și bronșiectazie. Kartagener [6] a recunoscut pentru prima dată această triadă clinică ca un sindrom congenital distinct în anul 1933. Așa cum Kartagener a descris acest sindrom în detaliu, poartă numele său. Ulterior s-a constatat că cilii epiteliocitelor căilor respiratorii și a gameților masculini la pacienții cu sindrom Kartagener sunt imotili datorită defectelor ultrastructurale depistate prin microscopia electronică, ceea ce reprezintă substratul bolii bronhopulmonare și infertilitatea masculină [12]. Triadă clinică (*situs inversus*, bronșita cronică cu bronșectazii și sinuzită cronică) uneori se asociază cu polichistoză pulmonară, hipoplazii lobare pulmonare, agenezia sinusurilor frontale, malformații congenitale de cord, defecte scheletare, anomalii renale, patologii ale văzului, hipoacuzie congenitală, retenție psihomotorii [1].

Incidența sindromului Kartagener este de la 1:16.000 până la 1:32.000, majoritatea cazurilor fiind depistate prin examenul radiologic de rutină cu identificarea dextrocardiei, bronșiectaziilor [5]. Sindromul Kartagener are o pondere de 0,1-0,6 % în structura maladiilor bronhopulmonare cronice nespecifice.

Mecanismul realizării inversiei organelor, conform actualilor cercetări în ontogeneză, se atribuie cililor capabili să genereze fluxul necesar în cascada de semnalizare pentru amplasament stânga-dreapta la embrioni. Oscilațiile asincrone ale cililor în etapele embrionale influențează fenomenele de rotație ale organelor interne care, fiind necalitative, mențin poziționarea lor inițială și acest lucru conduce la defecte de amplasament – *situs inversus* [12]. Prezența *Situs viscerum inversus* la 50% din persoanele cu sindrom Kartagener oferă dovezi despre rolul cililor în dereglări viscerale de amplasament stânga-dreapta la embrion [10].

Defectul congenital în sistemul ciliar al epiteliului cilindric bronșic cauzat de absența punților dienice au rol patogen în formarea maladiilor cronice bronhopulmonare la pacienții cu sindromul Kartagener [2]. Conform noilor viziuni conceptuale degenerarea sistemului dienic, contribuie la formarea dischineziei ciliare și a sindromului cililor imotili, reducerea motilității, activității oscilatorii, absența mișcărilor sincrone prin care se dereglează *clearance*-ul mucociliar, se deteriorează fenomenele de epurare ale arborelui bronșic, iar evolutiv se formează bronhopatii recurente și procese cronice bronhopulmonare.

Infecțiile respiratorii superioare și inferioare, infecțiile urechii medii reprezintă primul simptom cu debut de la vârsta de sugar în cazul pacienților cu sindrom Kartagener [5]. Frecvența crescută a infecțiilor are drept consecință modificări ale căilor respiratorii ireversibile, bronșectaziile afectând 80% pacienți, iar frecvența acestor modificări este în creștere cu vârsta [2]. Tusea recurentă diurnă este un semn de bază al afectării respiratorii, are caracter productiv, cu expectorații excesive [7].

Bronșiectaziile sunt localizate frecvent în lobul mediu pe dreapta, confirmând o zonă de rezistență minimă [7]. Incidența bronșiectaziilor este de 23% la copii sub vârsta de 10 ani, 56% la copii de 10-18 ani, 88% la adulți, fapt care ar sugera proveniența dobândită și evoluția progresivă a bronșiectaziilor.

Pentru sindromul Kartagener substratul patologic al structurilor ciliare induce și disfuncții dinamice ale spermatozoizilor, care au ultrastructura similară cu cilii respiratori. Din cauza imotilității spermatozoizilor 80% bărbați sunt infertili [9], disfuncția ciliară din trompele uterine rar conduce la dereglări de fertilitate feminină [4].

Vârsta medie la diagnostic este de 4,4 ani la băieți și 4 ani la fete. Afecțiunile respiratorii neonatale au fost constatate în 67,3% cazuri, *situs inversus* în 69,1% cazuri, debutul precoce al afecțiunilor ORL confirmat în 76,4% cazuri. Conform acestor date, diagnosticul de sindrom Kartagener este întârziat, deși simptomatologia respiratorie persistă din perioada copilului mic. Acești copii prezentau manifestări respiratorii, rinită cu debut precoce, *situs inversus*, tuse productivă [3, 8].

Scopul lucrării a prevăzut o evaluare clinico-explorativă a manifestărilor respiratorii la copiii cu dischinezie ciliară asociată cu inversia organelor interne.

Material și metode. Prezentăm un studiu observațional pe o serie de cazuri, care a inclus 5 copii cu sindromul Kartagener diagnosticați în Clinica Pneumologie pe o perioadă de 20 ani. Evaluarea circumstanțelor de diagnostic și vârstei confirmării lui a constatat o diagnosticare a acestui sindrom nu suficient de precoce – doar 1 copil a fost depistat cu inversia organelor interne în perioada neonatală precoce, alți 3 copii – în perioada sugarului și copilului mic, iar într-un caz diagnosticul s-a stabilit doar la vârsta de 7 ani.

Investigațiile de protocol clinic pentru pacientul cu dischinezie ciliară au inclus explorări imagistice – Ro pulmonară, CT pulmonară, scintigrafia pulmonară, Ro sinusurilor paranazale, ECOgrafia organelor interne, ECOgrafia cordului, ECG. Examenul hemoleucografic, cercetările bacteriologice ale secrețiilor nazale, bronhopulmonare – informative pentru etologia infecțiilor respiratorii, examenenele serologice – pentru infecțiile atipice (*Mycoplasma* și *Chlamydia pneumoniae*).

Diagnosticul sindromului Kartagener se confirma în primul rând prin constatarea inversiei organelor interne în cadrul examinărilor imagistice. Ecografia organelor interne efectuată acestor copii era concludentă prin poziția ficatului, splinei, pancreasului în sectoarele contralaterale poziției obișnuite a acestor organe în cavitatea abdominală. Un alt procedeu ex-

plorativ imagistic, care a permis evidențierea unei poziționări inversate a organelor cutiei toracice la copiii din studiu, a fost radiografia toracelui. Dextrocardia a fost concludentă pentru copiii cu dischinezie ciliară în baza unor serii de radiografii ale cutiei toracelui, iar EcoCG și ECG confirmau această poziție inversată a cordului.

Rezultate și discuții. Respirologic în 80% copiii prezentau infecții repetate din primele luni de viață cu realizare clinică în bronșite obstructive, pneumonii, doar la un copil infecțiile respiratorii recurente s-au produs din anul doi de viață în circumstanțele frecventării instituțiilor preșcolare. Un astfel de debut a pus istoricul morbid de copil frecvent bolnav cu sindrom de tuse cronică, dispnee, infecții recurente ale tractului respirator cu frecvența de 4-8 episoade pe an, inclusiv pneumonii, bronșite obstructive, asociate cu sindrom febril, expectorații supurative, modificări catarale respiratorii difuze, raluri umede, sibilante. Tabloul clinic bronhopulmonar se realiza prin entități diferite – pneumonie sau bronșită, care aveau confirmare prin explorări radioimagistice, iar evolutiv prezentau caracteristici de maladie trenantă cu rezoluții uneori ineficiente. Către vârsta școlară la toți copiii cu sindrom Kartagener se constatau procese cronice bronhopulmonare cu deformații bronșice difuze de tip cilindric, moliniform, iar localizat, preponderent în segmentele bazale și bronșiectazii sacciforme (fig. 1).

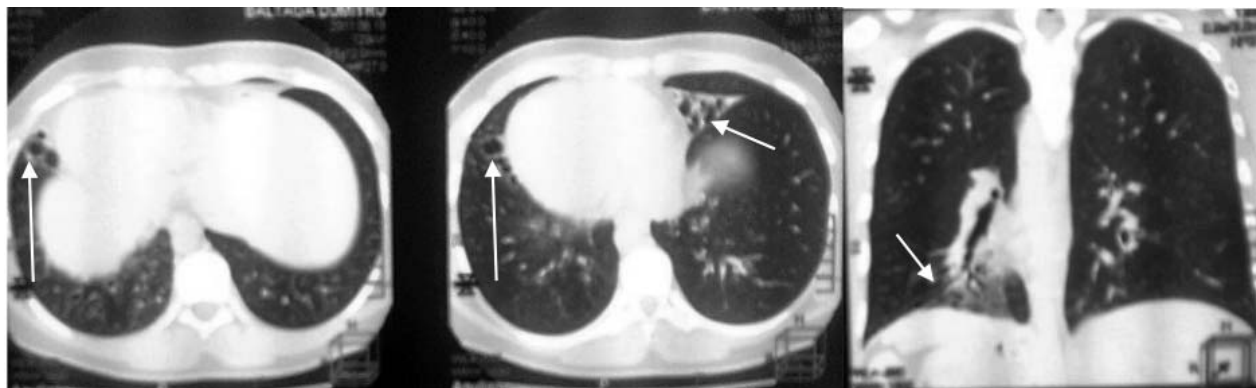


Figura 1. Bronșiectazii la copiii cu sindrom Kartagener, situs viscerum inversus

Un sindrom caracteristic pentru sindromul Kartagener a fost afectarea organelor ORL, care în copilăria mică se realizau prin rinite infecțioase, faringite, otite, iar ulterior în perioada preșcolară și școlară se asociau manifestări infecțioase recidivante ale sinusurilor paranazale. De la vârsta de 2-3 ani la acești copii se constatău eliminări purulente din nas cu caracteristici de cronicizare – rinită cronică purulentă, iar ulterior – sinuzite recurente și cronice.

Istoricul evolutiv al manifestărilor respiratorii la copiii cu sindromul Kartagener evidențiază o tendință precoce de cronicizare cu formarea bron-

șiectaziilor în intervalul de vârstă de 4-8 ani, iar în 2 cazuri fibroatelectazii segmentare cu deformații bronșice.

Aspectele clinico-paraclinice ale dischineziei ciliare sunt elucidate un cazului clinic al băiatului Dumitru B., vârsta 16 ani, spitalizat în Clinica pneumologie pentru o exacerbare recurentă infecțioasă bronhopulmonară cu tuse productivă diurnă, expectorații mucopurulente, respirație nazală dificilă, dispnee, cefalee.

Istoricul vieții: este al doilea copil în familie, din a doua sarcină, nașterea la termen prin operație cezariană, nou-născutul cu circulara de cordon ombilical

în jurul gâtului, hipoxie intrauterină, scorul Apgar 4/6 puncte, resuscitat cu procedee de desobturare, oxigenoterapie; parametrii antropometrici la naștere – greutatea 3700gr., lungimea 52cm, perimetrul toracic 35 cm. Clinic în primele zile după naștere semne de edem cerebral, pulmonar raluri, tegumente pale, respirație accelerată. În maternitate este confirmat diagnosticul: Bronhopneumonie bilaterală, *Situs inversus totalis*, Dextracardie, Sindrom Kartagener, Afecțiune perinatală hipoxică traumatică a SNC și măduvei spinării.

Istoricul bolii pune în evidență infecție intrauterină din perioada neonatală, ulterior la fiecare 1-2 luni copilul face bronșite, pneumonii, mai târziu rino-sinuzite recurente, la vârsta de 7 ani prin CT pulmonar se confirmă prezența bronșiectaziilor.

Copilul se internează cu tuse umedă, expectorații purulente. Examenul obiectiv relevă starea generală de gravitate medie. Unghiile cu aspect “sticlă de ceasornic”. Dimensiunea antero-posterioară este mai mică decât cea laterală. Freamătul vocal în regiunile superioare mai exprimat, iar inferior atenuat. Respirația de tip mixt, respirația nazală îngreunată cu participarea în actul respirator a aripilor nazale și a mușchilor accesorii. Auscultativ pulmonar crepitații bilateral, raluri umede buloase mari bilaterale. Inspecția regiunii precordiale constată deplasarea limitelor cordului spre dreapta, șocul apexian se palpează în spațiul intercostal V din

dreapta cu 0,5cm de linia medioclaviculară; zgomotele cardiace ritmice, clare se percep pe dreapta.

Hemoleucograma: Hb 148 g/l, eritrocite $4,4 \times 10^{12}/l$, leucocitele $7,0 \times 10^9/l$, VSH 8 mm/h; imunograma umorală: IgA 1,5 mg/ml, IgG 10,2 mg/ml, IgM 1,4 mg/ml, IgE 0,7 ME/ml; examenul bacteriologic al sputei a depistat *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter agglomerans*.

Examenul spirometric constată dereglări obstructive grad II-III, tulburări restrictive grad III, la ECG cu amplasarea obișnuită pe stânga a electrozilor se confirmă dextracardia, axa electrică a cordului orizontală, hiperfuncția ventriculului stâng, undă P și T negativă în derivația 1 standard, complexul QRS după modelul QS, un model inversat între AVR și AVL, undă R înaltă în derivația VI. EcoCG indică dextrocardie, funcția de pompă a miocardului păstrată; USG organelor interne confirmă localizarea contralaterală a ficatului, pancreasului, splinei.

Ro cutiei toracice în sindromul Kartagener constată o dextrocardie, opacități reticulo-nodulare parahilare difuze cu intensitate costală, localizare bilaterală, bronhogramă aerică, semnul “șinelor de tramvai” pozitiv, bronșiectazii, sectoare de condensare pulmonară în ariile pulmonare medii și inferioare pe stânga (fig.2).

CT al toracelui și mediastinului relevă *situs inversus* al pulmonilor, cordului și organelor abdomenului. Pulmonar la nivelul segmentelor bazale și medii se vi-



Figura 2. Ro pulmonară în sindromul Kartagener: dextrocardie, sindrom de condensare pulmonară, bronșiectazii.

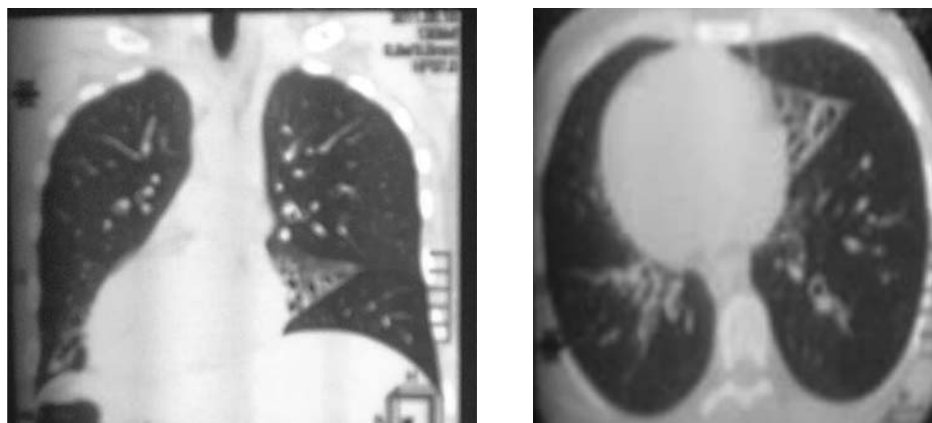


Figura 3. Tomografia computerizată a toracelui în sindromul Kartagener

zualizează bronșiectazii varicoase și sacciforme, infiltrații peribronșice, centrilobulare, aspect de „ram în mugur” (fig. 3). Tomografia computerizată confirmă diagnosticul de bronșiectazii varicoase, sacciforme, proces bronho-pulmonar cronic cu semne de acutizare în sindromul Kartagener.

Substratul morfopatologic al structurilor ciliare în sindromul Kartagener declanșează leziuni cronice ale sinusurilor paranazale. Sinuzita cronică și hipoplazia sinusurilor paranazale, în special sinusurile frontale, este prezentă în toate cazurile acestei maladii congenitale, iar bronșiectaziile se determină de obicei la cel puțin jumătate din pacienți [2,11].

La pacienții evaluați cu sindrom Kartagener dischinezia ciliară implică patologic sinusurile paranazale; examenul radiologic prezintă procese inflamatorii infecțioase, subdezvoltarea sinusurilor frontale, opacifierea totală a sinusului maxilar stâng, a celulelor etmoidale, edemațierea mucoasei nazale (fig. 4).

Scintigrafia pulmonară constată modificări ale perfuziei pulmonare, demisiuni reduse ale plămânilor, conturul lobilor inferiori rotunjit, reducerea perfuziei în ambii pulmoni, preponderent pe dreapta, distribuția neuniformă a preparatului de contrast. Scintigrafia pulmonară oferă date semnificative în aprecierea gradului de dereglări ale fluxului sanguin în regiunile afectate (fig. 5).

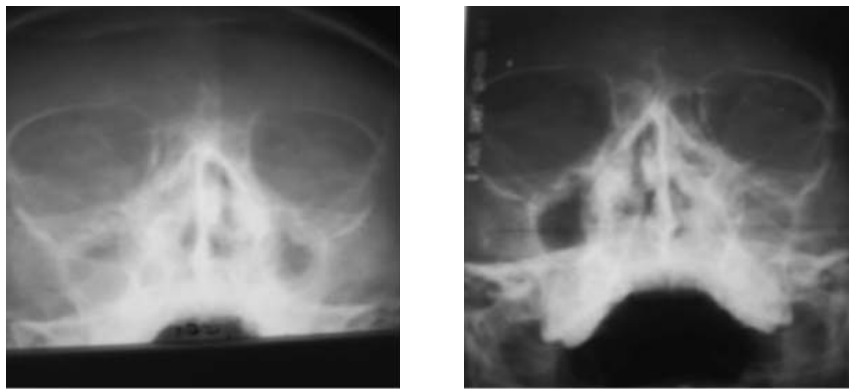


Figura 4. Radiografia sinusurilor paranazale la pacient cu sindromul Kartagener

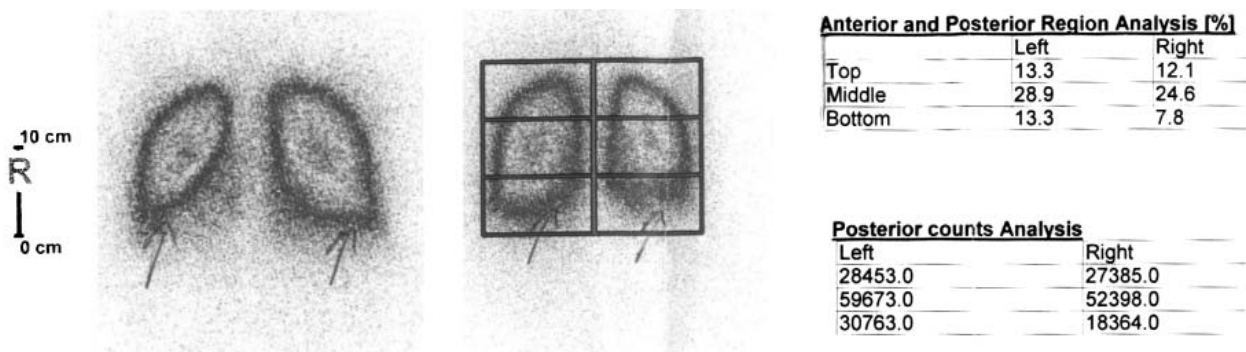


Figura 5. Scintigrafie pulmonară la pacientul cu sindromul Kartagener

Analiza surselor bibliografice indică pentru mai mult de 2/3 din pacienți cu dischinezie ciliară clinic detresă respiratorie în perioada neonatală, sindrom obstructiv al căilor respiratorii superioare și inferioare, tuse cronică productivă, pneumonii recurente, rinită cronică, otită medie, sinuzită cronică, sterilitate masculină. Relatările savanților confirmă pentru 20-60% pacienți cu dischinezie ciliară *situs inversus*, polipi nazali, pierderea auzului, perforație cronică a membrane timpanice.

Copiii din studiu prezintă multiple anomalii de dezvoltare, ca *situs inversus totalis*, dextracardie, infecții respiratorii recurente, procese cronice bronhopulmo-

nare, ORL. Cauzele dezvoltării sindromului Kartagener sunt mutații genetice responsabile de tulburări ale ultrastructurii cililor în lipsa antecedentelor eredo-colaterale. Rudele copiilor din studiu nu prezintau malformații, desi unii cercetători confirmă că 50% părinții pot fi heterozigoți asimptomatici. Studiile din domeniu indică o sensibilitate și specificitate pentru testarea genetică în sarcinile cu risc la familii cu mutații cunoscute [3]. Cercetările antenatale genetice pot suspecta sau confirma sindromul Kartagener, însă părinții copiilor din studiu nu au fost testați genetic.

Toți copii cu sindromul Kartagener prezentau dextracardie la ECG, ecografic inversia organelor interne,

EcoCG – dextracardie fără malformații cardiace.

Evoluția morbidității la persoanele cu sindrom Zivert-Kartagener este reprezentată de afecțiuni pulmonare cronice. Volumul plămânului funcțional remanent determină prognosticul copiilor cu sindrom Kartagener, iar gradul de afectare pulmonară corelează cu severitatea afecțiunii de bază. Deformitățile bronșiectatice au un caracter persistent cu tendințe spre extinderea ariilor în perioada adultului. Supraviețuirea copiilor cu sindrom Kartagener este favorabilă în cazul lipsei maladiilor ischemice ale cordului și/sau fibrilației atriale. Excluderea factorilor cu impact negativ asupra sistemului respirator, reduc intensitatea progresării procesului cronic bronhopulmonar și rinosinuzal. Acești pacienți trebuie să beneficieze de kinetoterapie respiratorie permanentă, care este determinantă în menținerea calității vieții pacientului cu această formă clinică a dischineziei ciliare.

Concluzie. Copiii din studiu cu sindromul Zivert-Kartagener prezentau multiple procese inflamatorii cronice ale sistemului respirator superior și leziuni bronșiectatice severe asociate cu *situs viscerum inversus*.

Cuvintele cheie: *Situs Viscerum Inversus*, sindromul Zivert-Kartagener, copii

Bibliografie

1. Berdon WE, Willi U. Situs inversus, bronchiectasis, and sinusitis and its relation to immotile cilia: history of the diseases and their discoverers-Manes Kartagener and Bjorn Afzelius. *Pediatr Radiol.* 2004;34:38–42

2. Ceccaldi PF, Carré-Pigeon F, Youinou Y, Delépine B, Bryckaert PE, Harika G, Quéréux C, Gaillard D. Kartagener's syndrome and infertility: observation, diagnosis and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004 May;33(3):192-4

3. Coren ME, Meeks M., Morrison I., Buchdahl

R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history, *Acta Paediatrica*, 2002, vol. 91, n.6, 667-669

4. Greenstone M., Rutman A., Dewar A., Mackay I., Cole P. Primary ciliary dyskinesia: cytological and clinical features. *Q J Med.* 1988;67:405-30. 10

5. Hulka GF. Head and neck manifestations of cystic fibrosis and ciliary dyskinesia. (VII-VIII). *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1333–41

6. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien: Bronchiektasien bei situs viscerum inversus. *Beitrag Zum Klinik der Tuberkulose* 1933;83:489-501

7. Leigh Margaret et al. Clinical and Genetic Aspects of Primary Ciliary Dyskinesia/Kartagener Syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics.* 2009, vol.11. 473-87

8. MacCormick J., Robb I., Kovesi T., Carpenter B. Optimal biopsy techniques in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia." *J. Otolaryngol.* 2002, vol.31, 13-17

9. Munro N., Currie D., Lindsay K., Ryder T., Rutman A., Dewar A., et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infections. *Thorax* 1994;49:684-7

10. Peters R., De Jonge G. Kartagener's Syndrome: Situs Inversus, Chronic Sinusitis and Bronchiectasis. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 2016, 100. 10.5334/jbr-btr.955

11. Șciuca S. Esențialul în pneumologia copilului. Chișinău, 2007, 272 p

12. Yan-Wei Sha, Lu Ding, and Ping Li. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl.* 2014 Jan-Feb; 16(1): 101–106

13. Zivert AK. Über einen Fall von Bronchicotasie bei einem Patienten mit situs inversus viscerum. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1904;41:139-41