

# Yenidoğanda Nadir Bir Solunum Sıkıntısı Nedeni: Primer Siliyer Diskinezi

## A Rare Cause of Respiratory Distress in the Newborn: Primary Ciliary Dyskinesia

© Birgül LİVAOĞLU SAY<sup>1</sup>, © Celal SAĞLAM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

**Atıf:** Livaoğlu Say B, Sağlam C. A Rare Cause of Respiratory Distress in the Newborn: Primary Ciliary Dyskinesia. Forbes J Med. 2024;5(3):205-8

### ÖZ

Primer siliyer diskinezi (PSD), solunum yolunu kaplayan silyaların yapısını ve işlevini etkileyen nadir bir kalıtsal hastalıktır. PSD'de yenidoğanlarda solunum sıkıntısı yaygındır. Açıklanamayan solunum sıkıntısı ve lobar kollaps, situs inversus veya uzun süreli oksijen tedavisi gereksinimi olan term bebeklerde PSD için tanısız bir çalışma düşünülmelidir. Bu raporda, yenidoğan döneminde PSD tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer siliyer diskinezi, yenidoğan, solunum sıkıntısı

### ABSTRACT

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare inherited disease affecting the structure and function of cilia lining the respiratory tract. Neonatal respiratory distress is common in PCD. A diagnostic workup for PCD should be considered in term infant presenting with unexplained respiratory distress and either lobar collapse, situs inversus, or a prolonged oxygen therapy requirement. In this report a case is presented that was diagnosed with PCD in the neonatal period.

**Keywords:** Primary ciliary dyskinesia, newborn, respiratory distress

Geliş/Received: 18.08.2024

Kabul/Accepted: 07.10.2024

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. Birgül LİVAOĞLU SAY,

Alanya Alaaddin Keykubat  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Antalya

✉ birgullivasay@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7785-6777

### GİRİŞ

Primer siliyer diskinezi (PSD), üst ve alt solunum yollarında ilerleyici tutulum ile seyreden, mukosiliyer klirensin bozulmasına yol açan, hava yolu tıkanıklığı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıyla karakterize otozomal resesif nadir bir genetik hastalıktır.<sup>1</sup> PSD tanısı, genellikle açıklanamayan uzun süreli solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacı olan, situs inversusu bulunan veya etkilenen bir kardeş öyküsü olan yenidoğanlarda düşünülmelidir.<sup>2</sup> European Respiratory Society (ERS) ve American Thoracic Society kılavuzlarına göre, PSD tanısı için bilinen PSD genlerinde bialelik

patojenik mutasyon veya hemizigot X'e bağlı mutasyonların tespit edilmesi gerekmektedir.<sup>3</sup>

Geçirimli elektron mikroskopisi (TEM), siliyer ultrastrüktür anormalliklerinin önemli bir alt kümesinde histolojik olarak normal yapılar görülebilmesi nedeniyle kesin tanı yöntemi olarak kabul edilmemektedir.<sup>4</sup> İmmünofloresan boyama yönteminin sınırlamaları da TEM ile benzerdir; normal ultrastrüktüre sahip PSD'li hastaları tanımlamakta zorluklar yaşanmakta ve bu yöntem tek başına tanı aracı olarak kullanılamamaktadır.<sup>5</sup> PSD'li hastalarda nazal nitrik oksit seviyesi düşük olup, bu test genellikle 5 yaşından büyük



Copyright© 2024 Yazar. Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.



çocuklarda tarama amacıyla yapılabilmektedir.<sup>1</sup> Siliyer atım frekansı ve/veya siliyer atım paterninin yüksek hızlı bir video kamera yardımıyla mikroskop altında incelenmesi, ERS tarafından PSD'nin tanısal çalışmasında önerilen yöntemlerden biridir. Ancak bu metodolojinin, biyopsi örneklerindeki silyaların incelenmesinde sınırlı uzmanlık ve ekipman kullanılabilirliği gibi pratik kısıtlamaları bulunmaktadır.<sup>6</sup>

## OLGU SUNUMU

Postnatal yedinci gününde erkek bebek, solunum sıkıntısı şikayetleri ile acil pediatri kliniğimize başvurmuştur. Hastanın, 36 haftalık sezaryen doğum ile dünyaya gelmiş olduğu ve doğum sonrası herhangi bir şikayeti olmadığı bildirilmiştir. Hastanın özgeçmişinde kardeş ölümü, ailede önemli bir hastalık öyküsü veya ebeveynler arasında akrabalık bulunmamaktadır. Fiziksel muayenesinde, genel durumu orta olup, vücut sıcaklığı 37 °C, vücut ağırlığı 2.610 gram (%30 persentil), boyu 48 cm (%50 persentil), baş çevresi 35 cm (90 persentil), oksijen satürasyonu %88, solunum sayısı 68/dk ve nabızı 140/dk olarak tespit edilmiştir. Subkostal ve interkostal çekilmeler ile burun kanadı solunumu gözlemlenen hastanın, bilateral akciğer sesleri eşit düzeyde duyulmakla birlikte yer yer krepitan rallere rastlanmıştır. Dinleme sırasında kalp sesleri sağ tarafta daha belirgin duyulmuştur.

Laboratuvar tetkiklerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tam idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri, C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyeleri normal bulunmuştur. Solunumsal viral serolojik incelemeleri negatif sonuçlanmıştır. Akciğer grafisinde sağda atelektazik alan tespit edilmiştir (Şekil 1). Ekokardiyografik inceleme sonucunda; viseral situs inversus, dekstrokalardi, interatriyal septumda 2,4 mm'lik sekonder atriyal septal defekt ve interventriküler septumda küçük bir midmusküler defekt ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Arteriyel kan gazı analizinde, pH: 7,32, pCO<sub>2</sub>: 62,1 mmHg, pO<sub>2</sub>: 38 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 25,9 mmol/L ve BE: 5,5 değerleri bulunmuş, bu nedenle hastaya 6 cmH<sub>2</sub>O pozitif son ekspirasyon basıncı ile non-invaziv ventilasyon uygulanmıştır.

Hastanın solunum sıkıntısı ve takipne bulguları devam ettiğinden, beş gün boyunca nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı ile non-invaziv solunum desteği sağlanmış ve bu süreçte oksijen ihtiyacı 4 L/dk'dan beş gün boyunca devam etmiştir. Uzun süren oksijen ihtiyacı ve hafif takipne nedeniyle çekilen akciğer tomografisinde, birkaç atelektazik bant ve buzlu cam görünümü tespit edilmiştir (Şekil 2). Ampisilin ve gentamisin tedavisi 10 güne tamamlanmış, takipte hastanın satürasyon seviyeleri oksijen olmaksızın %90'ın üzerine çıkmıştır. Total situs inversus ve açıklanamayan oksijen ihtiyacının uzun sürmesi

nedeniyle tüm ekzom yeni nesil dizileme yöntemi ile genetik inceleme yapılmış ve CCDC39 geninde homozigot muhtemel patojenik iki dizilim (SNV3) varyantı saptanmıştır. Postnatal 18. gününde taburcu edilen hastanın, ikinci ve üçüncü aylarında tekrarlayan pnömoni nedeniyle iki kez daha hastaneye yattığı öğrenilmiştir. Çocuk göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucunda, klinik, görüntüleme ve genetik test bulguları ışığında PSD tanısı konulmuştur.

## TARTIŞMA

PSD, otozomal resesif kalıtım gösteren, mukosilyer klirensin bozulmasıyla karakterize nadir bir genetik hastalıktır ve



Şekil 1. Akciğer grafisi



Şekil 2. Akciğer tomografisi

sıklıkla tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, uzun süreli oksijen ihtiyacı ve situs inversus gibi bulgularla ortaya çıkar.<sup>1-6</sup> Bu olgu sunumunda, postnatal yedinci günde solunum sıkıntısı, total situs inversus ve uzamış oksijen ihtiyacı ile başvuran bir yenidoğan incelenmiştir. Hastaya yapılan genetik inceleme sonucunda *CCDC39* geninde homozigot patojenik varyant tespit edilmiş ve PSD tanısı doğrulanmıştır.

Bu klinik tabloya eşlik edebilecek diğer olası tanılar arasında yenidoğanın geçici taşipnesi (TTN), respiratuvar distres sendromu (RDS), kistik fibrozis (KF) ve konjenital kalp hastalıkları yer almaktadır.<sup>3-6</sup> TTN genellikle kısa süreli oksijen ihtiyacı ile karakterizedir ve hızlı düzelir.<sup>6</sup> RDS ise prematüre bebeklerde sık görülür ve surfaktan eksikliğine bağlı gelişir, ancak bu olguda term doğum ve situs inversus bulguları RDS tanısını dışlanmaktadır.<sup>6</sup> KF de mukosilyer fonksiyon bozukluğuna bağlı tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıyla seyretse de, genetik testlerle KF dışlanmıştır.<sup>7</sup> Ek olarak, situs inversus bazı konjenital kalp hastalıkları ile birlikte görülebilmeye rağmen, bu olguda ekokardiyografik incelemeler sonrasında majör kardiyak bir anomali saptanmamıştır.

Yenidoğan döneminde uzamış solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacı ile başvuran olgularda, bronkopulmoner displazi (BPD) ve konjenital pulmoner malformasyonlar (KPM) gibi diğer solunumsal hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. BPD, genellikle prematüre bebeklerde uzun süreli mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi sonrası gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır ve klinik olarak fibrozis ve alveoler gelişim bozuklukları ile karakterizedir. Term bebeklerde görülme olasılığı düşük olmakla birlikte, bu olgu ile benzer klinik bulgular gösterebilir. Ancak, BPD'de genellikle prematürite öyküsü ve ventilatör kullanımı söz konusudur, bu da PSD gibi genetik bozukluklardan farklı bir patofizyolojik mekanizmayı işaret eder.<sup>7,8</sup>

Buna ek olarak, KPM'ler, akciğerin gelişimsel anomalilerini içeren bir grup hastalıktır. En yaygın görülen formu konjenital kistik adenomatoid malformasyon olmakla birlikte, bronkopulmoner sekestrasyon ve bronşiyal atrezi gibi diğer formlar da solunum sıkıntısına yol açabilir. KPM'ler genellikle doğum öncesinde tespit edilmekle birlikte, doğum sonrası solunum sıkıntısı ile de kendini gösterebilir. Bu hastalıklarda, radyolojik olarak kistik lezyonlar veya lokalize havalanma bozuklukları görülür ve cerrahi tedavi gerektirebilir. PSD'den farklı olarak, KPM'ler genetik bir temel taşımamakta ve daha çok yapısal anomaliler ile ilişkili bulunmaktadır.<sup>7,8</sup>

Term yenidoğanlarda solunum sıkıntısının yaygın nedenlerinden biri olan PSD'nin ayırt edici özelliklerini

belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, PSD tanısı almış 46 yenidoğan, eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, PSD olguları daha uzun oksijen tedavisi süresine (PSD ortalaması=15,2 gün, kontrol ortalaması=0,80 gün,  $p<0,01$ ), daha geç yenidoğan solunum sıkıntısı başlangıcına (PSD ortanca=12 saat, kontrol ortanca=1 saat,  $p<0,001$ ) ve daha yüksek lobar kollaps ve situs inversus sıklığına (PSD'de sırasıyla %70 ve %48, kontrol grubunda her ikisi de %0,  $p<0,001$ ) sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda, situs inversus, lobar kollaps veya uzamış oksijen ihtiyacı PSD için %87 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahip bulunmuştur.<sup>1</sup>

Olgumuzda da geç başlangıçlı solunum sıkıntısının, uzamış oksijen ihtiyacının, total situs inversusun varlığı ve akciğer grafisinde ateletazik alanların olması gibi bulgular, tanı için öncelikle PSD'nin düşünülmesini desteklemiştir. Ayrıca, literatüre göre situs inversus saptanan hastaların yaklaşık yarısında PSD tanısının mevcut olduğu rapor edilmiştir.<sup>6</sup>

*CCDC39* geni, PSD ile ilişkilendirilen önemli genetik mutasyonlardan biridir. *CCDC39* ve *CCDC40* mutasyonları, iç dynein kolu defektleri ve siliyer aksomal düzen bozuklukları ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, düşük akciğer fonksiyonu ve situs anomalileri gibi bulgularla seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu mutasyona sahip bireylerde nazal nitrik oksit seviyelerinin düşük olduğu ve tanıda kullanılabileceği belirtilmektedir. *CCDC39* mutasyonu taşıyan hastalarda, diğer PSD genotiplerine göre daha kötü prognoz rapor edilmekte olup, bu hastaların uzun vadede pulmoner morbidite risklerinin arttığı bilinmektedir. Bu bağlamda, genetik test sonuçları ve klinik bulgular hastalığın seyri üzerinde önemli rol oynamaktadır.<sup>9,10</sup> Özellikle bu hasta grubunda kalabalık ortamlardan ve sigara dumanı maruziyetinden kaçınılması, koza stratejisinin uygulanması gibi akciğer enfeksiyonunun tekrarlamasını önleyici profilaktik yaklaşımların ilk aylardan itibaren başlatılması, akciğer fonksiyonlarının korunması açısından kritiktir.

## SONUÇ

Kronik hava yolu enflamasyonu ve tekrarlayan enfeksiyonların uzun dönemde yol açabileceği komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda, yenidoğan döneminde bu hastaların tanı alması prognozu olumlu yönde etkileyebilir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## Dipnotlar

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.L.S., C.S., Konsept: B.L.S., Dizayn: B.L.S., Veri Toplama veya İşleme: B.L.S., Analiz veya Yorumlama: B.L.S., Literatür Arama: B.L.S., C.S., Yazan: B.L.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Mallowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;134:1160-6.
2. Machogu E, Gaston B. Respiratory Distress in the Newborn with Primary Ciliary Dyskinesia. *Children (Basel)*. 2021;8:153.
3. Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol*. 2006;30:335-40.
4. Hossain T, Kappelman MD, Perez-Atayde AR, Young GJ, Huttner KM, Christou H. Primary Ciliary Dyskinesia as a Cause of Neonatal Respiratory Distress: Implications for the Neonatologist. *Journal of Perinatology*. 2003;23:684-7.
5. Desportes KA, Zariwala MA, Davis SD, Ferkol TW. Primary Ciliary Dyskinesia: A Clinical Review. *Cells*. 2024;13:974.
6. Holzmann D, Felix H. Neonatal respiratory distress syndrome--a sign of primary ciliary dyskinesia? *Eur J Pediatr*. 2000;159:857-60.
7. Villanueva G, Marceniuk G, Murphy MS, Walshaw M, Cosulich R; Guideline Committee. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;359:j4574.
8. Cancemi G, Distefano G, Vitaliti G, et al. Congenital Lung Malformations: A Pictorial Review of Imaging Findings and a Practical Guide for Diagnosis. *Children (Basel)*. 2024;11:638.
9. Wilken A, Höben IM, Wolter A, et al. Primary Ciliary Dyskinesia Associated Disease-Causing Variants in CCDC39 and CCDC40 Cause Axonemal Absence of Inner Dynein Arm Heavy Chains DNAH1, DNAH6, and DNAH7. *Cells*. 2024;13:1200.
10. Cant E, Shoemark A, Chalmers JD. Primary ciliary dyskinesia: Integrating genetics into clinical practice. *Current Pulmonology Reports*. 2024;13:57-66.