

SÍNDROME DE KARTAGENER: UM RELATO DE CASO

KARTAGENER SYNDROME: A CASE REPORT

Thayssa Vasconcellos Guide¹
Maria Carolina da Silva Gaspar²
Mariana do Espírito Santo e Santos³
Raphael Mildeberg Carneiro⁴
Eucir Rabello⁵

RESUMO: A Síndrome de Kartagener foi definida inicialmente pela tríade pansinusite crônica, bronquiectasia e situs inversus com dextrocardia e faz parte de um grupo maior de ciliopatias chamadas de Discinesia Ciliar Primária. Todos esses sintomas são causados pela deficiente depuração mucociliar, devido a defeitos ultra-estruturais dos cílios móveis, presentes nestes pacientes. Trata-se de uma síndrome rara, genética e heterogênea e deve ser considerada quando a clínica e os exames complementares não se enquadram em outras doenças mais comuns e a presença de Fibrose Cística já foi descartada. Posteriormente, constatou-se que esses pacientes poderiam ainda apresentar infertilidade devido a alterações de motilidade dos espermatozoides. O presente relato de caso descreve o caso clínico de um paciente com sinais e sintomas clássicos da Síndrome de Kartagener e discorre sobre a importância do diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento desses pacientes.

Palavras chaves: Síndrome de Kartagener. Discinesia ciliar primária. Situs inversus.

ABSTRACT: Kartagener syndrome was initially defined by the triad: chronic pansinusitis, bronchiectasis and situs inversus with dextrocardia and is part of a larger group of ciliopathies called Primary Ciliary Dyskinesia. All of these symptoms are caused by deficient mucociliary clearance, due to ultra-adapted defects of the mobile cilia, present in the past. It is a rare, genetic and heterogeneous syndrome, therefore, it should be considered when the clinic and the complementary exams do not fit into other more common diseases and the presence of Cystic Fibrosis has already been ruled out. Later, it was found that these patients may still have infertility, due to changes in sperm motility. The present case report, the clinical case of a patient with classic signs and symptoms of this syndrome, also discusses the importance of early diagnosis, treatment and monitoring of these patients.

Keywords: Kartagener syndrome. Primary ciliary dyskinesia. Situs inversus.

¹Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. dra.thayssaguide@gmail.com.

²Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

³Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴Discente do curso de graduação em Medicina, Faculdade Multivix, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

⁵Docente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Graduação em Medicina pela Fundação Educacional Dom André Arcoverde Valeça-RJ, Especialista em Pneumologia pela Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Pneumologista e Tisiologia.

INTRODUÇÃO

A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença dos cílios móveis, geneticamente heterogênea, predominantemente com herança autossômica recessiva, que gera uma anormalidade nas proteínas que integram a estrutura e o movimento dos cílios, gerando uma depuração mucociliar ineficiente. Essa alteração resulta em doença crônica que acomete progressivamente todo o trato respiratório inferior e superior, e que se caracteriza por infecções recorrentes dos seios paranasais, ouvido médio e pulmão, podendo gerar broquiectasias. Além desses sintomas podem ser encontradas alterações de lateralidade dos órgãos em 50% dos pacientes, infertilidade masculina e gravidez ectópica nas mulheres.

A história da DCP iniciou com o Dr. Manes Kartagener, em 1930, que descreveu pela primeira vez a tríade composta por bronquiectasias, sinusite crônica e situs inversus totalis que, posteriormente, veio a chamar Síndrome de Kartagener (SK). Mais tarde, Afzelius descobriu que portadores dessa síndrome possuíam um defeito estrutural na cauda dos espermatozoides e nos cílios respiratórios, não apresentando braços de dineína e mostrando uma motilidade prejudicada.

Inicialmente, a DCP era chamada de Síndrome dos Cílios Imóveis e posteriormente esse termo foi alterado para Discinesia Ciliar sendo subdividida em Primárias, que são congênitas e Secundárias, que são adquiridas. A incidência de DCP é de aproximadamente 1:10.000 a 1:20.000 crianças nascidas vivas. No entanto, é difícil estimar a frequência devido à dificuldade diagnóstica e quadros clínicos inespecíficos. Esse número pode ser ainda maior em populações com altos índices de casamentos consanguíneos. A hipótese diagnóstica pode ser levantada no pré-natal quando o situs inversus (SI) é documentado na ultrassonografia obstétrica, o que contribui para um diagnóstico em uma idade média significativamente menor do que aqueles que não possuem SI (5,3 anos versus 3,5 anos).

O relato do caso em questão serve para chamar a atenção dos profissionais da saúde a identificar os sintomas e realizar um diagnóstico precoce. Tem por objetivo descrever um caso raro de Discinesia Ciliar Primária acompanhada de situs inversus totalis, caracterizando a Síndrome de Kartagener e fazer uma breve revisão de literatura, tecendo

considerações sobre a importância do reconhecimento precoce, diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes acometidos.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 36 anos, natural do Espírito Santo, funcionário público. Em sua história gestacional, a mãe relatou 2 abortos anteriores e não realizou análise histopatológica. Houve sangramento nas duas gestações que vingaram sendo necessário repouso praticamente durante todo o período gestacional.

O paciente nasceu a termo e foi diagnosticado com Situs Inversus Totalis ao nascer, mas não com DCP. Há história de pneumonia no dia seguinte ao nascimento necessitando de internação neonatal. Posteriormente, na primeira infância, relatou sibilância e tosse úmida, produtiva (as vezes clara, as vezes esverdeada ou amarelada) e crônica que se prolonga até os dias de hoje. Também relatou rinorréia persistente em toda a infância, anosmia até os dias atuais e cerca de 4 episódios de otite sem otorréia.

Em fevereiro de 2022, ao exame físico, o paciente apresentava bom estado geral, anictérico, acianótico, normocorado, frequência respiratória de 18 irpm, frequência cardíaca de 88 bpm, temperatura de 36,2°C e pressão arterial de 120x80mmHg. Na ausculta pulmonar, apresentava estertores crepitantes bibasais e sibilos esparsos. O estado nutricional encontrava-se normal com IMC=25,6 kg/m². O paciente é ativo e pratica atividade física cerca de 4 vezes por semana.

A Tomografia computadorizada (TC) de tórax mais atual (2019) mostra situs inversus totalis já descrito, identificando imagem em espelho dos lobos pulmonares, dextrocardia e arco aórtico à direita, com veia cava superior à esquerda (**Figura 1**). Encontrou-se também sinais de fibroatelectasia crônica do lobo médio, que se encontra colapsado, com bronquiectasias de permeio. Há um espessamento parietal brônquico difuso, mais acentuado nos lobos inferiores, associado a bronquiectasias cilíndricas, micronódulos centrolobulares no parênquima pulmonar em correspondência, predominando a direita e opacidades periféricas de árvore em brotamento em ambos os pulmões (**Figura 2**). Um distúrbio ventilatório obstrutivo moderado, com resposta ao broncodilatador foi encontrado na espirometria.



Figura 1 – Constata-se situs inversus com dextrocardia, e apagamento do seio costofrênico devido às bronquiectasia principalmente do lobo médio.

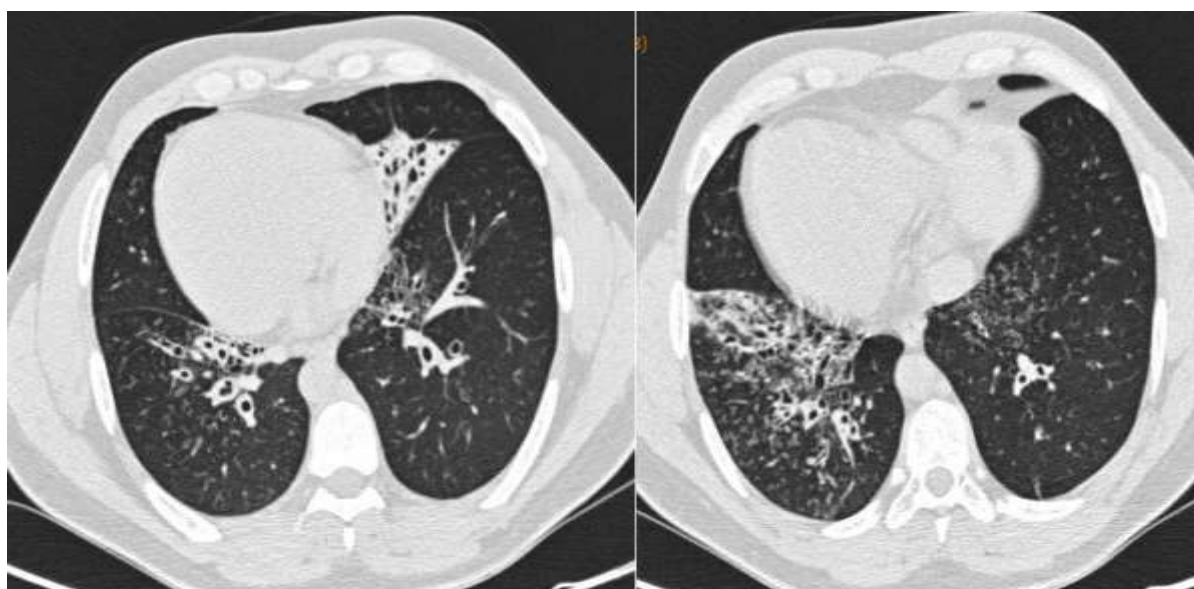


Figura 2 – Nas imagens acima, é possível constatar as bronquiectasias de permeio mais prevalentes nas bases pulmonares. Além disso, há um padrão em árvore em brotamento e fibroateletasia à esquerda.

Para investigar essa história de pneumopatia crônica foi testada e afastada a hipótese de deficiência de alfa-1-antitripsina e fibrose cística com dosagem de alfa-1 antitripsina e cloro e sódio no suor respectivamente. Não foi realizado teste para avaliar o transporte mucociliar, biópsia e óxido nítrico nasal. O espermograma revela na motilidade 8% movimento progressivo rápido; 32% movimento progressivo lento; 30% movimento não progressivo; 30% imóveis e 62% com morfologia normal.

A presente história contém indicadores aplicáveis a uma DCP na idade neonatal, infância e idade adulta como anormalidade de situs; bronquiectasias; tosse secretiva, úmida e crônica; anosmia; infertilidade; sinusopatias de repetição e pneumonia no período neonatal, mesmo não havendo história familiar de DCP. Sendo assim, baseado nos dados clínicos, resultados dos exames auxiliares e radiológicos, foi realizado o diagnóstico de Síndrome de Kartagener.

Foi instituído tratamento para as consequências das ciliopatias com fisioterapia respiratória diária, broncodilatadores quando houvesse necessidade, fluidificação das secreções respiratórias por nebulização com solução salina a 0,9%, imunização para Pneumococo, Haemophilus, COVID-19 e vírus da gripe (anualmente). Também foi recomendada a prática de atividade física para promover respiração profunda e tosse. A sinusopatia foi tratada aos 18 anos com uma sinusectomia o que reduziu consideravelmente os sintomas de rinorréia e infecções no seio da face. O paciente possui limiares auditivos normais na orelha direita e perda auditiva de 8kHz na orelha esquerda. Quanto a infertilidade, foi orientado a realizar fertilização in vitro. As anormalidades de situs não requerem intervenção.

DISCUSSÃO

A SK é uma doença genética que faz parte de um espectro de DCP que atinge a motilidade ciliar e predispõe a infecções rinopulmonares, problemas de lateralidade e fertilidade prejudicada^{1, 2, 3}. Até então, variantes patogênicas de 45 genes conhecidos são capazes de causar DCP através de herança autossômica recessiva, com exceção de 3 genes (sendo um de herança autossômica dominante e os outros dois heranças ligadas ao X)^{4, 5, 6, 7}. Não foi realizado nenhum teste genético neste paciente, devido ao alto custo e indisponibilidade local.

Infecções do trato respiratório tanto inferior quanto superior são comuns, e podem ser causadas por vários fatores, tanto predisponentes (fibrose cística, hipoproteïnemia, avitaminoses, bronquiectasias, por exemplo), como casuais (infecções virais, bacterianas, broncoaspirações, entre outros)^{8, 9}. Caso as abordagens clínicas, laboratoriais e de imagem sejam realizadas e não caracterizem as etiologias mais comuns, deve-se pesquisar patologias menos frequentes¹⁰. No paciente em questão foram descartadas as hipóteses de fibrose cística e deficiência em alfa-1 antitripsina, sendo levantada a hipótese de algo mais raro.

As manifestações primárias de DCP ocorrem ainda no período neonatal, gerando angústia respiratória com taquipneia e aumento do esforço respiratório exigindo oxigênio suplementar por horas ou dias. O paciente foi diagnosticado com pneumonia neonatal assim como outros bebês acometidos por essa patologia. A taquipneia do recém-nascido também pode estar presente, no entanto, a apresentação clínica em DCP é diferente porque a angústia respiratória inicia-se após 12 horas do nascimento, a oxigenioterapia é mais prolongada e há maior número de atelectasia ou colapso lobar³.

Todo esse contexto indica que a função ciliar normal faz um importante trabalho de depuração do fluido pulmonar fetal ao nascimento, embora o mecanismo seja desconhecido^{3,11}. Por conseguinte, o melhor seria que as subespecialidades pertinentes, incluindo a pediatria, pneumologia, cardiologia, neonatologia e otorrinolaringologia pudessem reconhecer as primeiras manifestações clínicas de DCP de modo a evitar maiores complicações³.

Os cílios são divididos em três classes: primários (que são imóveis e estão relacionados a detecção e transdução de sinais ambientais), os cílios nodais (encontrados no nó embrionário) e os cílios móveis (impulsionam fluidos no trato respiratório, epêndima e trompas de falópio). Alterações nos genes que causam DCP podem levar a um situs aleatório. Isso ocorre porque defeitos nos cílios nodais, que têm a função de orientação do corpo em esquerda e direita, podem levar a anormalidades de lateralidade, como SI e um espectro de condições de orientações dos órgãos². Essas anormalidades de situs ocorrem em 50% dos pacientes com DCP. No entanto, apenas 20% dos pacientes com SI têm essa discinesia⁷. Os cílios móveis e os flagelos do esperma possuem uma

semelhança estrutural, embora não idêntica, o que pode explicar a motilidade prejudicada e a consequente infertilidade.

Alterações de situs não são responsáveis pelo quadro apresentado, e não há indicação de intervenção a menos que haja disfunção fisiológica que exija. Quanto a infertilidade orienta-se fertilização in vitro utilizando injeção intracitoplasmática de esperma ou até mesmo inseminação artificial por um esperma doado⁵.

DCP trata-se de uma doença heterogênea, podendo ser necessário mais de um exame para diagnóstico, sendo os principais: óxido nítrico nasal, biopsia ciliar com microscopia eletrônica, análise funcional do batimento ciliar, testes de imunofluorescência e painéis genéticos. No entanto, em países com recursos limitados pode ser difícil encontrar equipamentos especializados e profissionais treinados e experientes¹⁰. Além disso, o alto custo desses exames pode inviabilizar sua realização. Contudo, se o paciente apresentar fenótipo clínico para DCP (sintomas respiratórios crônicos, angústia neonatal e defeitos de lateralidade), forem encontradas bronquiectasias ainda na infância e for descartado Fibrose Cística (FC), a DCP é altamente provável³.

A história de angústia neonatal, tosse crônica, infecções pulmonares recorrentes, rinorréia crônica, bronquiectasias e situs inversus totalis exposta pelo paciente são descritas na literatura, corroboram para o diagnóstico do relato apresentado e decorrem do defeito ciliar e do prejuízo da depuração mucociliar. As bronquiectasias estão relacionadas a idade e são quase unânimes em pacientes adultos com DCP, mas também podem ser encontradas ainda na infância, sendo no geral, mais frequentes na língua e no lobo médio³. O manejo apropriado e precoce pode reduzir danos pulmonares, infecções recorrentes e progressão da bronquiectasia, por consequência diminuindo a progressão da insuficiência respiratória, a necessidade de lobectomias ou transplantes de pulmão.

Os exames de imagem desempenham um papel fundamental na constatação dos achados anatômicos que corroboram a SK. A TC de Tórax em corte fino é padrão ouro para detectar bronquiectasias e ainda, é possível constatar atelectasias, obstrução mucosa, aprisionamento de ar e paredes espessas das vias aéreas³. Já o espessamento da mucosa dos seios da face pode ser visto, tanto na radiografia quanto na TC de seios da face. A espirometria não é o melhor teste de função pulmonar em DCP, mas é o mais disponível, o

que justifica seu uso para acompanhamento da progressão da doença¹, sendo que um padrão obstrutivo leve para moderado é um achado esperado².

A literatura descreve que na DCP os broncodilatadores inalados demonstram resultados mistos, sendo que alguns têm uma melhora significativa após apenas uma única dose, enquanto outros não demonstram melhora em semanas de uso. Corticosteroides inalatórios não são recomendados rotineiramente e devem ser reservados para casos de DCP em associação a reatividade de vias aéreas ou asma¹. No caso em questão, o paciente tem uma resposta significativa ao uso do broncodilatador e apresenta asma associada, o que recomenda o uso de broncodilatadores e corticosteroides inalatórios.

Os sintomas pulmonares se manifestam cedo, e igualmente cedo devem ser tratados. A fisioterapia respiratória diária é altamente recomendada para a desobstrução das vias aéreas. Atividade aeróbica diariamente também deve ser encorajada¹. Antibióticos só devem ser administrados em caso de exacerbações agudas em DCP, tanto relacionado a pneumonias, quanto otites e sinusites¹. Nebulização por inalação de solução hipertônica a 7%, pode melhorar a hidratação das vias aéreas, estimular a tosse e melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida. Igualmente, soluções hidratantes inaladas são benéficas³. A ressecção pulmonar é uma abordagem controversa e deve ser discutida caso a caso⁵. Quanto a congestão nasal e sintomas otorrinolaringológicos a cirurgia dos seios da face pode aliviar os sintomas, como ocorreu no paciente em foco⁵. Visitas ao pneumologista são recomendadas por no mínimo duas vezes ao ano, assim como as imunizações contra coqueluche, Haemophilus influenzae tipo B, Pneumococo e vírus da gripe (anualmente)⁵. Por fim, o prognóstico depende do comprometimento pulmonar e a expectativa de vida é próxima a da população normal, se for oferecido um bom atendimento especializado¹.

CONCLUSÃO

O paciente em questão, apresenta toda clínica e comprometimento respiratório característico da Síndrome de Kartagener já descrita anteriormente, tornando-se um clássico. Alterações de situs podem contribuir para um diagnóstico precoce, porém quando não há, é necessário lembrar que a DCP deve ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com infecções pulmonares crônicas. Neste caso, o paciente está bem adaptado, em acompanhamento com o pneumologista.

Quanto mais precoce o diagnóstico, menor será a progressão da insuficiência respiratória causada por danos pulmonares, infecções recorrentes e progressão da bronquiectasia, o que reduz a necessidade de lobectomias ou transplantes de pulmão. Trata-se, portanto, de um assunto que deve ser discutido entre a comunidade médica pediátrica e subespecialidades, a fim de que a expectativa de vida do paciente seja o mais próximo possível da população em geral.

REFERÊNCIAS

1. SHAPIRO AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):115-132.
2. MIRRA V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr.* 2017 Jun; 5:135.
3. KNOWLES MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):449-461.
4. RODRIGUES, J. C., Olm, M. A. K., Adde, F. V., Borciani, G. F., & de Oliveira, L. A. N. (2008). Caso clínico: síndrome de Kartagener. *Pediatria*, 2008;30(1), 66-70.
5. ZARIWALA MA, Knowles MR, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; January 24, 2007
6. LEIGH MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(6):574-581
7. GÓMEZ-Correa Sandra Viviana, Ruíz-Ángel Iván David, Salazar-Díaz Luis Carlos. KARTAGENER SYNDROME, CURRENT DATA ON A CLASSICAL DISEASE. CASE REPORT. Case reports [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Aug 19]; 4(2):137-144
8. SWENSSON Rubem C., Jorge Júnior José J., Swensson Rogério P., Machado Patrícia K. M. S., Morad Filho José F. M., Santana Camila P. Síndrome de Kartagener: relato de caso. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Aug 20]; 69(6): 857-861.
9. ORTEGA Hugo Alejandro Vega, Vega Nelson de Araujo, Santos Bruno Quirino dos, Maia Guilherme Tavares da Silva. Discinesia ciliar primária: considerações sobre seis casos da síndrome de Kartagener. *J. bras. pneumol.* [Internet]. 2007 Out [citado 2020 Ago 20]; 33(5):602-608.

10. RUMMAN N, Jackson C, Collins S, Goggin P, Coles J, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: potential options for resource-limited countries. *Eur Respir Rev.* 2017 Jan;26(143):160058.
11. LUCAS JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017 Jan;49(1):1601090.