

## ***A Novel Potentially Pathogenic DNAH5 Variant in a Patient with Kartagener's Syndrome from Ardabil Province: A Case Report***

Atabak Sedigh-Namin<sup>1</sup>,  
Rasoul Molatefi<sup>2</sup>,  
Mehran Asayeshi<sup>3</sup>,  
Effat Sayyedhashemi<sup>4</sup>,  
Seyed Saied Hosseini-Asl<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Students Research Committee, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Pediatrics, Bou-Ali Children's Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

<sup>3</sup> Ardabil Welfare Organization, Ardabil, Iran

<sup>4</sup> Homa Genetic Laboratory, Ardabil, Iran

<sup>5</sup> Associate Professor, Department of Genomic Research, Gastroenterology Research Center, Imam Reza Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

(Received December 2, 2024; Accepted April 21, 2025)

### **Abstract**

Kartagener's syndrome is a rare autosomal recessive genetic disorder characterized by a clinical triad: chronic sinusitis, bronchiectasis, and situs inversus. This triad includes persistent inflammation of the sinuses, abnormal dilation of the bronchi, and a mirror-image arrangement of internal organs. The syndrome is commonly associated with mutations in genes critical for ciliary function, particularly *DNAH5*, which encodes a protein essential for normal ciliary motility. This case report describes a novel pathogenic variant in the *DNAH5* gene identified in a 2-year-old Iranian female diagnosed with Kartagener's syndrome. She presented with recurrent episodes of pneumonia beginning in the neonatal period, with symptoms first appearing at 12 days of age. Notably, she was born to consanguineous parents, although no family history of recurrent pneumonia or infertility was reported. The diagnosis was supported by the presence of dextrocardia, consistent with her situs inversus. Among the approximately 49 genes implicated in primary ciliary dyskinesia (PCD) and Kartagener's syndrome, mutations in *DNAH5* are a known cause of chronic respiratory infections and organ laterality defects. In accordance with the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines, the variant *DNAH5* (NM\_001369.3): c.1190\_1193del (p.Phe397Ter) was classified as likely pathogenic based on criteria PS1 and PM2. Its very low allele frequency in genomic databases, including Iranome, along with its consistency with ACMG criteria and the patient's clinical manifestations, supports the classification of this variant as pathogenic.

**Keywords:** Kartagener's syndrome, mutation, *DNAH5*, whole-exome sequencing

**J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (244): 124-128 (Persian).**

**Corresponding Author:** Seyed Saied Hosseini-Asl - Department of Genomic Research, Gastroenterology Research Center, Imam Reza Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran (E-mail: saied.hosseiniasl@gmail.com)

# گزارش یک واریانت جدید آسیب زا در ژن *DNAH5* در بیماران مبتلا به سندرم کارتاژنر در استان اردبیل: گزارش مورد

اتابک صدیق نمین<sup>۱</sup>رسول ملاطفی<sup>۲</sup>مهران آسایشی<sup>۳</sup>عفت سیدهاشمی<sup>۴</sup>سید سعید حسینی اصل<sup>۵</sup>

## چکیده

سندرم کارتاژنر یک اختلال ژنتیکی نادر با الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب است که با سه گانه‌ای بالینی شامل سینوزیت مزمن، برونشکتازی و سایتوس اینورسوس مشخص می‌شود. این سه گانه شامل التهاب مزمن سینوس‌ها، گشاد شدگی غیر طبیعی برونش‌ها و آرایش آینه‌ای اندام‌های داخلی است. این سندرم معمولاً با جهش‌هایی در ژن‌هایی که برای عملکرد مژک‌ها ضروری هستند، به‌ویژه ژن *DNAH5* که یک پروتئین مهم برای حرکت طبیعی مژک‌ها را کد می‌کند، مرتبط است. این گزارش مورد یک واریانت جدید بیماری‌زا در ژن *DNAH5* را در یک کودک دو ساله ایرانی که با سندرم کارتاژنر تشخیص داده شد، معرفی می‌کند. این کودک از دوران نوزادی، از ۱۲ روزگی، دچار اپیزودهای مکرر ذات‌الریه بوده است. او از والدین خویشاوند به دنیا آمده، هر چند سابقه خانوادگی ابتلا به ذات‌الریه مکرر یا ناباروری وجود نداشته است. تشخیص این بیماری با توجه به وجود دکستروکاردیا به عنوان بخشی از سایتوس اینورسوس در این بیمار انجام شد. از میان تقریباً ۴۹ ژن مرتبط با دیسکینزی اولیه مژکی (PCD) و سندرم کارتاژنر، جهش‌های ژن *DNAH5* به عنوان علتی برای عفونت‌های تنفسی مزمن و نقص‌های جانبی اندام‌ها شناخته شده‌اند. بر اساس دستورالعمل‌های کالج ژنتیک پزشکی و ژنومیک آمریکا (ACMG)، واریانت (*DNAH5* (NM\_001369.3)، ۱۱۹۰-۱۱۹۳ (p.Phe397Ter) del) بر اساس معیارهای PS1 و PM2 به عنوان احتمالاً بیماری‌زا طبقه‌بندی شده است. فراوانی بسیار کم این واریانت در پایگاه‌های داده ژنومی، از جمله ایرانوم، همراه با مطابقت با معیارهای ACMG و تظاهرات بالینی بیمار، به طبقه‌بندی این واریانت به عنوان بیماری‌زا کمک می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** سندرم کارتاژنر، جهش، *DNAH5*، توالی یابی کل اگزوم

## مقدمه

سندرم کارتاژنر (KS) یک اختلال ژنتیکی نادر با الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب است. اگر چه سیورت اولین بار در سال ۱۹۰۴ آن را توصیف کرد، اما مانیس کارتاژنر در سال ۱۹۳۳ آن را به عنوان یک سندرم مجزا شناسایی کرد.

E-mail: saied.hosseiniasl@gmail.com

**مؤلف مسئول:** سید سعید حسینی - اردبیل، میدان بسیج، بیمارستان امام رضا (ع)

۱. کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. استادیار، گروه اطفال، بیمارستان کودکان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. سازمان بهزیستی استان اردبیل، اردبیل، ایران

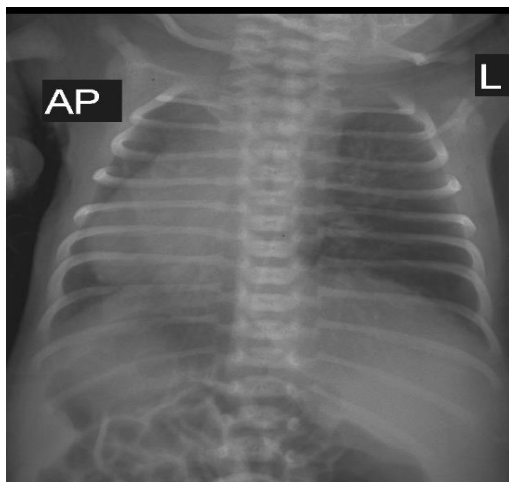
۴. آزمایشگاه ژنتیک هم، اردبیل، ایران

۵. دانشیار، گروه تحقیقات ژنومیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارشی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۹/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۹/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۲/۱

## معرفی بیمار

این مطالعه موردی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل کد اخلاق به شماره "IR.ARUMS.REC.1402.066" دریافت کرده است. بیمار دختری دو ساله که در شهر اردبیل، شمال غربی ایران، از والدینی با ازدواج خویشاوندی متولد شد، بوده است. سابقه خانوادگی ابتلا به عفونت‌های مکرر یا ناباروری در خانواده گزارش نشده است. تاریخچه بارداری و زایمان بیمار نیز بدون نکته خاصی بود. در روزهای نخست زندگی، طبق پروتکل واکسیناسیون ایران، واکسن‌های ب‌ث‌ژ (BCG)، فلج اطفال و سایر واکسن‌ها به او تزریق شدند. در سن ۱۲ روزگی به علت تب، بیماری و زردی در بیمارستان بستری شد. رادیوگرافی قفسه سینه و سونوگرافی بعدی دکستروکاردیا و سایتوس اینورسوس را نشان داد (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: تصویر گرافی سایتوس اینورسوس بیمار

از آن زمان، بیمار شش بار به دلیل تنگی نفس، تاکی کاردی و خس خس سینه، با تشخیص ذات‌الریه و ویروسی یا باکتریایی، در بیمارستان بستری شده است. در دو ماهگی، او به علت تنگی نفس شدید، ذات‌الریه باکتریایی شدید و افیوژن پلورال (وجود مایع در اطراف ریه‌ها) در بخش مراقبت‌های ویژه کودکان (PICU)

این سندرم با سه گانه بالینی شامل برونشکتازی، سایتوس اینورسوس و سینوزیت مزمن مشخص می‌شود و به عنوان نوعی از دیسکینزی اولیه مژکی (PCD) طبقه‌بندی می‌شود (۳-۱). شروع علائم KS معمولاً در دوران کودکی رخ می‌دهد و با علائم تنفسی مزمن و غیر اختصاصی بروز می‌کند. این ویژگی‌ها می‌توانند منجر به تأخیر قابل توجهی در تشخیص شوند، چرا که علائم اولیه این بیماری با سایر شرایط تنفسی کودکان مشابهت دارد (۴). برآورد می‌شود که بروز آن در حدود ۱ مورد در هر ۳۲/۰۰۰ تولد است (۵). برای تشخیص سندرم کارتاژنر، اندازه‌گیری غلظت نیتریک اکسید بینی (NO) و بررسی ساختار مژک‌ها با میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) برای مشاهده ساختارهای فوق ریز و نیز آنالیز میکروسکوپی ویدیویی با سرعت بالا (HSVA) برای تحلیل الگوی ضربان مژک‌ها در نمونه‌های بافت زنده به کار می‌رود (۶). در دو دهه اخیر، پیشرفت‌های به دست آمده در نسل جدید توالی‌یابی، آزمایش ژنتیکی را به ابزاری رایج‌تر و دقیق‌تر برای تشخیص KS تبدیل کرده است. تشخیص و درمان زود هنگام برای بهبود کیفیت زندگی و افزایش نرخ بقا در بیماران کودک مبتلا به KS بسیار حیاتی است (۷).

بیش از ۵۰ ژن تاکنون با PCD مرتبط شده‌اند (۸). ژن DNAH5، که به معنی زنجیره سنگین داینشین آکسونمال ۵ است، یکی از شایع‌ترین ژن‌های مرتبط با دیسکینزی اولیه مژکی (PCD) محسوب می‌شود. این ژن نقش مهمی در بازوهای داینشین بیرونی (ODA) مژک‌ها ایفا می‌کند. جهش‌های DNAH5 منجر به نقص در عملکرد این بازوها شده و باعث اختلال در حرکت مژک‌ها و بروز علائم مشخص PCD می‌شوند (۸).

در این مطالعه، به بررسی یک مورد از بیمار اطفال ایرانی مبتلا به سندرم کارتاژنر با جهش‌های مرکب هتروزیگوت در ژن DNAH5 پرداخته شد. شرح علائم بالینی بیمار، روش‌های تشخیصی و شناسایی جهش‌های جدید بیماری‌زا با از دست دادن عملکرد در DNAH5 نیز در این مطالعه بیان شده است.

بستری شد. وی تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف قرار گرفت و خوشبختانه نیازی به لوله‌گذاری قفسه سینه نداشت.

در سه ماهگی، به دلیل ذات‌الریه و آتلکتازی در لوب فوقانی چپ دوباره در PICU بستری شد. هر چند بیمار به اسهال شدید یا مزمن مبتلا نبود، به دلیل علائم ریفلاکس معده به مری برای چندین ماه تحت درمان با مهارکننده‌های پمپ پروتون قرار گرفت.

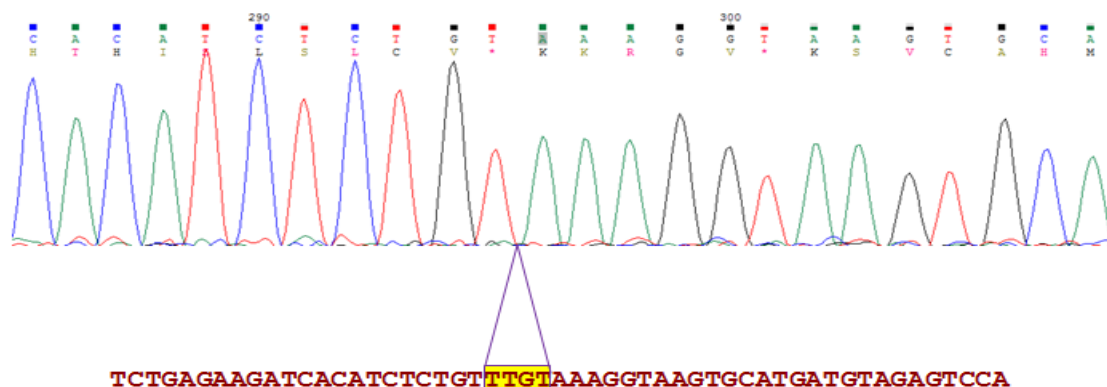
از میان واریانت‌های شناسایی شده در ۴۹ ژن مسئول دیسکینزی مژکی اولیه (PCD)، هموزیگوسیتی واریانت NM\_001369.3 (DNAH5)، 1190-1193del (p.Phe397Ter)، در این بیمار مشاهده شده است (تصویر شماره ۲).

## بحث

این مقاله یک مرور جامع بر سندرم کارتاژنر (KS) و دیسکینزی اولیه مژکی (PCD)، بیماری‌های ژنتیکی نادری که هم مردان و هم زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ارائه می‌دهد. مقاله علائم شایع این بیماری‌ها، از جمله برونشکتازی، سینوزیت، situs inversus (وضعیت معکوس ارگان‌ها) و ناباروری را توضیح می‌دهد. همچنین، اهمیت توجه به PCD در بیمارانی که مشکلات مزمن تنفسی و سینوسی دارند، به‌ویژه همراه با situs inversus، مورد تأکید قرار گرفته است.

روش‌های تشخیصی متعددی از جمله میکروسکوپ الکترونی، اندازه‌گیری نیتریک اکسید بینی و آزمایش‌های ژنتیکی ذکر شده‌اند. درمان KS و PCD بر مدیریت علائم و پیشگیری از عفونت‌های تنفسی با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها متمرکز است. برای درمان برونشکتازی و التهاب ریه، استفاده از برونکودیلاتورها، موکولیتیک‌ها، کورتیکواستروئیدها و فیزیوتراپی قفسه سینه توصیه می‌شود. واکسیناسیون علیه بیماری‌های تنفسی شایع نیز بسیار مهم است. در موارد شدید سینوزیت که به درمان‌های دارویی پاسخ نمی‌دهد، جراحی اندوسکوپیک سینوس می‌تواند گزینه‌ای برای درمان باشد. این مقاله مطالعه موردی یک دختر دو ساله مبتلا به KS را نشان می‌دهد که با بستری‌های مکرر مواجه بوده است. تشخیص او بر اساس علائم بالینی، نتایج سی‌تی اسکن و آزمایش‌های تخصصی انجام شد. درمان شامل داروهای ضد التهابی و موکولیتیک بود. به طور کلی، این مقاله بینش‌های ارزشمندی در مورد ویژگی‌های بالینی، تشخیص و مدیریت KS و PCD ارائه می‌دهد.

تشخیص زود هنگام و درمان مناسب برای بهبود نتایج بیماران ضروری است. این مقاله به این نکته که پیشرفت‌های اخیر در تکنیک‌های تست ژنتیکی امید به دقت بالاتر تشخیص و رویکردهای درمانی شخصی شده برای این اختلالات نادر را افزایش می‌دهد، اشاره دارد.



تصویر شماره ۲: سندرم کارتاژنر مرتبط با جهش‌های ژن DNAH5. آنالیز توالی‌یابی کل ژنوم، جهش بی‌معنی (NM\_001369.3)، - 1190 - 1193del (p.Phe397Ter) در ژن DNAH5 را نشان داد که بیمار به‌صورت هموزیگوت برای این واریانت بود.

در پایگاه داده‌ها، از جمله ایرانوم، صفر است. با توجه به فراوانی بسیار پایین آن، دستورالعمل‌های ACMG و همخوانی با علائم بالینی بیمار مطالعه حاضر، این جهش به عنوان بیماری‌زا طبقه‌بندی شد.

### سیاسگزاری

نویسندگان از همه کسانی که در انجام این پژوهش نقش داشتند، کمال تشکر و قدردانی را دارند. از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل بابت حمایت‌های بی‌دریغ و فراهم آوردن امکانات پژوهشی، از بیمارستان امام رضا و بوعلی اردبیل بابت همکاری در جمع‌آوری داده‌ها، از همکاران محترم گروه اطفال و ژنتیک برای ارائه راهنمایی‌های ارزشمند و مشاوره‌های تخصصی، و از کلیه بیماران شرکت کننده در این مطالعه که با صبر و حوصله همکاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی می‌نمایم.

آزمایش‌های ژنتیکی به دلیل پیشرفت‌های اخیر در تعیین توالی نسل بعدی، در تشخیص KS رایج‌تر و امکان پذیرتر شده‌اند. ژن DNAH5 بیش‌ترین میزان جهش را در بیماران مبتلا به PCD گزارش کرده است. بر اساس دستورالعمل‌های ACMG، جهش NM\_001369.3 (DNAH5) (p.Phe 397Ter) 1193del - 1190، به عنوان احتمالاً بیماری‌زا طبقه‌بندی شده است (معیارها PVS1، PM2). جهش حذف (نونسنس) در ژن DNAH5 پیش‌بینی می‌شود که موجب تخریب وابسته به نونسنس شود. از دست رفتن عملکرد (LOF) مکانیسم شناخته شده‌ای در سندرم کارتآژنر است. ژن DNAH5 دارای ۷۰۹ جهش LOF بیماری‌زا گزارش شده است. اگزون یک دامنه عملکردی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (در پروتئین DYH5\_HUMAN در منطقه علاقه "Stem" در UniProt). اگزون دارای ۳ جهش بیماری‌زا است و منطقه کوتاه شده حاوی ۷۱۲ جهش بیماری‌زا است. فراوانی آن

### References

1. Kartagener M. Zur Pathologie der Bronchiectasien: Bronchiectasien bei Situs viscerum invertus. Beitr Klin Tuberk 1933; 83: 489-501. doi: 10. 1007/BF02141468.
2. Seiwert AK. Über einen Fall von Bronchiectasie bei einem Patienten mit situs inversus viscerum. Berlin Klin Wschr 1904; 41: 139-141.
3. Tadesse A, Alemu H, Silamsaw M, Gebrewold Y. Kartagener's syndrome: a case report. J Med Case Rep 2018; 12(1): 5. PMID: 29316973.
4. Wang L, Zhao X, Liang H, Zhang L, Li C, Li D, et al. Novel compound heterozygous mutations of DNAH5 identified in a pediatric patient with Kartagener syndrome: case report and literature review. BMC Pulm Med 2021; 21(1): 263. doi: 10. 1186/s12890-021-01586-4. PMID: 34391405.
5. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 1969; 20(3): 288-299. doi: 10. 1001/archneur. 1969. 00480090076012.
6. Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, O'Connor M, Marozkina N, Manion M, et al. Nasal nitric oxide measurement in primary ciliary dyskinesia. A technical paper on standardized testing protocols. Ann Am Thorac Soc 2020; 17(2): e1-e12. PMID: 31770003.
7. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, et al. Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 77. doi: 10. 1038/s41572-020-0209-6. PMID: 32943623.
8. Hornef N, Olbrich H, Horvath J, Zariwala MA, Fliegauf M, Loges NT, et al. DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 120-126. doi: 10. 1164/rccm. 200601-084OC. PMID: 16627867.