



Rutin Göz Muayenesi Sonrası Nefropatik Sistinozis Tanısı Alan Çocuk Olgu Sunumu

Diagnosis of Nephropathic Cystinosis in a Child During Routine Eye Exam

Mahmut Ecel*, Ayça Sarı**, Ali Delibaş***

*Özel Tarsus Medical Park Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

**Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

***Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Bu olguda 7 yaşında bir kız hastanın yapılan rutin göz muayenesi ile korneada patognomonik beyaz kristallerin saptanması sonucu asemptomatik nefropatik sistinozis tanısının alması olgu olarak sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sistinozis, kornea, nefropati

Abstract

We present a 7-year-old patient who was diagnosed with asymptomatic nephropathic cystinosis following the detection of the pathognomonic corneal white crystalline opacities during a routine eye examination.

Keywords: Cystinosis, cornea, nephropathy

Giriş

Sistinozis; otozomal resesif kalıtımı olan ve nadir görülen bir metabolik hastalıktır.¹ Hastalık böbrek, kemik iliği, pankreas, tiroid, kas, beyin ve göz olmak üzere çeşitli dokularda sistin kristallerinin birikmesi ile karakterizedir.^{2,3} Sistinozis klinikte nefropatik ya da non-nefropatik şekilde görülebilir. Nefropatik formu kendi içinde infantil ve juvenil-adölesan olarak iki gruba ayrılmaktadır.⁴ Non-nefropatik form, oküler sistinozis olarak da bilinmektedir. Oküler sistinozis tanım olarak korneada tanı koydurucu sarı-beyaz renkte kristal birikimlerin görüldüğü ve böbreklerin birikimlerden etkilenmediği formdur.⁴

Olgu Sunumu

Herhangi bir şikayeti olmayan 7 yaşındaki kız hasta kliniğimize rutin göz muayenesi için başvurdu. Yapılan göz muayenesinde görme her iki gözde tashihsiz tam, ön segment muayenesinde bilateral tüm kornea stroması boyunca yayılmış

beyaz-açık sarı renkte kristalize opasiteler izlendi (Resim 1A, 1B). Ön segment ve fundus muayenesi her iki gözde doğaldı. Hasta sistinozis ön tanısıyla üniversite hastanesine sevk edildi. Hastanede yapılan biyokimyasal incelemelerde idrar tahlilinde hemoglobin 1+, protein 2+, 24 saatlik idrar tahlilinde fosfor 14,4 mg/dL (fosfatüri), kreatinin 16,6 mg/dL (klerdenste azalma), kan biyokimyasında fosfor 3,73 mg/dL (hipofosfatemi), albumin kalsiyum ve sodyum düzeyi normal olarak izlendi. Bu bulgularla gözde kristalin birikimler desteğiyle nefropatik sistinozis tanısı konuldu. Sisteamin tedavisi sonrası takip biyokimyasında yirmi dört saat idrar takibinde klerans ve fosfor düzeyleri normale döndü. Korneal opasiteler için topikal %0,05'lik sisteamin günde beş defa bir damla olacak şekilde başlandı. Hastanın bir yıllık takibinde görme her iki gözde tam, topikal sisteamin tedavisiyle korneadaki sistin kristallerine bağlı opasitelerde azalma olmamakla beraber oküler ya da sistemik bir sıkıntısı görülmedi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mahmut Ecel, Özel Tarsus Medical Park Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

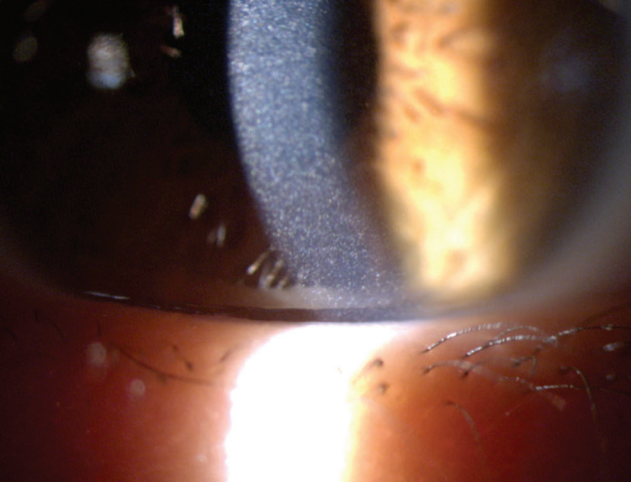
Tel.: +90 324 614 77 00 E-posta: ecelmaho@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8370-991X

Geliş Tarihi/Received: 09.07.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.12.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Resim 1A. Sağ gözde korneada tüm stroma boyunca izlenen sarı-beyaz renkte biriken kristaller



Resim 1B. Sol gözde 16 büyütmede sistin kristallerinin görünümü

Tartışma

Sistinozis otozomal resesif kalıtım gösteren ve lizozomal depo sistemini etkileyen bir hastalıktır. Sistinin lizozomlardan dışarı taşıyan taşıyıcı sistemin bozukluğuna bağlı olarak oluşan sistin kristalleri böbrek, göz, kemik iliği, karaciğer, dalak, pankreas, tiroid, iskelet kası, tiroid ve beyin gibi dokularda birirmektedir.⁴ Kristallerin elektron mikroskopik ve ultrastrüktürel incelemeleri, bunların intralizozomal L-sistin yapısında olduklarını göstermiştir.⁵ Literatürdeki olguların çoğu infantil tipte olup, klinik olarak en şiddetli görülen formunu oluşturmaktadır.⁶

Oküler sistinozis patognomonik olarak konjonktiva ve tüm kornea boyunca (santral ve perifer) kırıcılık özelliği olan sistin kristalleri birikimi ve bunların ön segment muayenesinde görülmesi ile tanı almaktadır.⁶ Bu birikimler kornea epiteli, stroma, endotel boyunca yerleşebilmekte, hastalığın seyrine ve

süresine göre dağılım gösterebilmektedir.⁷ Korneadaki kristaller infantil dönemde birikmeye başlamakta, 16 aylıkken neredeyse tüm nefropatik sistinozis olgularında görülmektedir.⁷ Kornea kristalleri ilk olarak kornea periferinde birikir ve yaş ilerledikçe merkeze doğru ilerleyen bir dağılım gösterir.⁸ Korneada biriken bu kristaller sıklıkla görme bozukluğu yapmazken, nadiren bant keratopati oluşumuyla kornea merkezinin tutulmasına ve görmede azalmaya neden olabilir.⁹ Erişkinlerde yüzeyel punktate ve filamenter keratopati sıklıkla izlenirken, yaşlılarda bant keratopati, periferik kornea neovaskülarizasyonu, posterior sineşi ile birlikte iriste kalınlık artışı görülür.¹⁰ Hastalığın uzun dönem nadir komplikasyonları olarak infantil ve adolesan formlarında yama şeklinde pigmenter retinopati, maküladada pigmenter değişiklikler, iris, siliyer cisim, koroid ve optik sinirde de birikimlere bağlı tutulumlar izlenebilir.¹⁰ Hastalarda ileri yaşlarda görülen en sık şikayet fotofobi ve beraberinde gelişen blefarospazmdir.¹¹ Ayrıca ön ve arka segment komplikasyonlarına bağlı olarak renkli görmede azalma, periferik görmede ve gece görüşünde azalma da görülebilir.¹¹ En sık görülen arka segment komplikasyonu periferik retinada depigmentasyon ile birlikte pigment epitelinde beneklenmedir.¹² Hastaların %10-15'inde retinopati gelişimi ile birlikte körlük gelişir.¹³

Oküler sistinozis kornea kristalize keratopatiler içinde düşünülmesi gereken hastalık grubudur. Kristalize keratopati tanım olarak enfeksiyon, kornea distrofileri ya da sistemik nedenler gibi sebeplerle kornea epitel ya da stroma ön yüzeyinde kristalize oluşumların görüldüğü hastalık grubudur. Kristalin keratopati etiyolojisi oküler, sistemik sebepler ve ilaçlara bağlı olarak üç grupta incelenebilir. Enfeksiyöz sebepler arasında *de novo*, son zamanlarda refraktif ya da kornea cerrahisi geçirme, keratoplasti gibi girişimler yer almaktadır. Kristalize keratopatiye neden olan kornea distrofileri arasında Schnyder kristalin kornea distrofisi, Bietti kristalin korneoretinal distrofisi yer alır. Schnyder distrofisi; otozomal dominant kalıtmı ve yavaş ilerleyen bir kornea distrofisidir.¹⁴ Klinikte kornea merkezi ya da kornea orta periferik yerleşen opasifikasyon, yoğun arkus senilis ve kornea hassasiyetinde azalma, tekrarlayan kornea erozyonu izlenir.¹⁵ Bietti kornea distrofisinde otozomal resesif kalıtım ile birlikte, ilerleyici gece körlüğü ve görme alanında daralma izlenir. Klinikte tebeşir tozu gibi, sarımsı, parlak retina kristalleri, koroidal atrofi ve skleroz, kornea yüzeyel stroma ve subepitelyal tabakada kornea periferinde yerleşen sarı beyaz kristaller görülür. Monoklonal gammopati ve multipl miyelom lenfoproliferatif hastalıklar da kristalize keratopati yapabilir.¹⁶ Kornea birikimleri epitel ya da stromada olabilir. Hastalığın tanısı konjonktiva biyopsisi, kan ya da kemik iliği yayması ile yapılır. İlaça bağlı olarak kristalize keratopati de topikal florokinolon (siprofloksasin) damla kullanımına bağlı görülebilmektedir. Topikal florokinolon kesildiğinde etkiler sıklıkla geri dönebilmektedir.

İnfanıl nefropatik sistinozis %95 gibi sık bir oranda görülür ve hastalığın en şiddetli formunu oluşturmaktadır. Renal fenotipini Fankoni sendromu oluşturmaktadır. Bu sendromda

zamanla glomerüler disfonksiyon ve kayıp sonrası son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir.¹⁷ Klinikte asemptomatik aminoasidüri gözlenen ilk tablodur. Altı-on iki aylık iken gelişmiş proksimal tübüler disfonksiyon sonucu aminoasit, sodyum, potasyum, bikarbonat, magnezyum, karnitin, kalsiyum, fosfat, glukoz ve düşük-orta molekül ağırlıklı proteinler idrarda kaybedilir ve Fankoni sendromu gelişir.¹⁸ İnfantlarda iştahsızlık, poliüri, polidipsi, şiddetli dehidratasyon ve elektrolit imbalansı, kusma, konstipasyon ve bazen de D vitaminine dirençli rikets tablosu görülebilir. Biyokimyasal incelemede hipokalemi, metabolik asidoz, hipofosfatemi, hipokalsemi, düşük karnitin düzeyi, hiponatremi görülebilir. Tedavi edilmezse hayatın ilk dekadında son dönem böbrek yetmezliği gelişimi kaçınılmazdır.¹⁹

Sistinozis hastalarının %5'lik kısmını juvenil form oluşturmaktadır. Çocukluğun geç dönemi ya da erken adölesan dönemde görülür.²⁰ Nefropatik sistinozise göre daha ılımlı ve klinik ve semptomların daha hafif olduğu formdur. Çocuklarda belirgin büyüme ve gelişme geriliği yapmamaktadır.

Sistin kristallerinin tiroid folliküler hücrelerinde birikimi sonucu gelişen fibrozis, hastaların %50-70'inde hayatın ikinci dekadında görülen primer hipotiroidizme neden olur.²¹ Hastalarda normal T3-T4 düzeyi ile birlikte TSH yüksekliği ile seyreden subklinik hipotiroidi görülür.

Endokrin ve egzokrin pankreas yetersizliği sistinozis hastalarında sıklıkla böbrek transplantasyonu sonrası görülmektedir.²² İnfantil sistinozis hastalarının %50'sinde 18 yaşlarında yavaşça insülin sekresyonu ve C-peptid üretiminde azalmaya bağlı glukoz intoleransı ve diyabet gelişir.

Erkeklerde sistinozis hastalarının %70'inde primer hipogonadizm gelişebilmektedir.²³ Azospermiye bağlı infertilite görülebilir. Kadınlar genelde asemptomatiktir.

Sistinozis santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak hipotoni, tremor, konuşma da gecikme, kaba-ince motor fonksiyon bozukluğu, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, nörokognitif disfonksiyon, davranış bozukluğu ile birlikte ensefalopati görülebilir.²³ İleri yaşlarda serebral kortikal atrofi, hidrosefali, demiyelinizasyon, vakuolar nekrotik beyin değişiklikleri gelişebilir.

Sistinozis tedavisinde kullanılan sisteamin; sistin molekülünün disülfid bağlarını parçalayarak oluşan ara metabolitleri vücutta birikim yapmadan atılmasını sağlayarak etki etmektedir. Oküler sistinoziste uygulanan topikal sisteamin tedavisinde korneada biriken sistin kristallerinin azaltılması ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada topikal %0,05'lik sisteamin damla formunun 6 ay, günde 5 kez birer damla kullanımı ile hastaların korneasındaki sistin kristallerinin azaldığı, hastanın görme keskinliğinin arttığı, fotofobi ve blefarospazmda azalma olduğu gösterilmiştir.

Bizim hastamızda topikal sisteamin kullanımı sonrası kornea kristallerinde azalma izlenmemiştir.

Sistinozis vücutta sistin kristallerinin birikimiyle gelişen ve en sık olarak göz ve böbreği etkileyen metabolik bir hastalıktır. Göz hekimleri özellikle rutin göz muayenesinde asemptomatik sistinozis hastalarını ön segment muayenesiyle tanısının konulmasında önemli bir aracı rol üstlenmektedir. Tanısı konulan hastalar sistemik tutulumlar ve olası komplikasyonlar açısından pediatrik nefrolojiye yönlendirilmelidir. Tedavide erken başlanan sisteamin geç dönem böbrek yetmezliği gelişimini engellemede yarar sağlamaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mahmut Ecel, Ayça Sarı, Ali Delibaş, **Konsept:** Mahmut Ecel, Ayça Sarı, **Dizayn:** Mahmut Ecel, Ayça Sarı, **Veri Toplama veya İşleme:** Mahmut Ecel, **Analiz veya Yorumlama:** Mahmut Ecel, **Literatür Arama:** Mahmut Ecel, Ayça Sarı, **Yazan:** Mahmut Ecel.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Demir M, İskeleli G, Arslan O. İnfantil sistinozis olgusu. Turk J Ophthalmol. 1997;27;80-82.
- Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosis, the protein defective in cystinosis, is a H(+) driven lysosomal cystine transporter. EMBO J. 2001;20:5940-5949.
- Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, van't Hoff W, Antignac C. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet. 1998;18:319-324.
- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med. 2002;347:111-121.
- Yağmur M, Polat S, Ersöz C, Ersöz TR, Kaya M. Adolesan sistinozis olgu sunumu ve ultrastrüktürel çalışma. Turk J Ophthalmol. 1994;24;476-477.
- Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. Surg Ophthalmol. 2007;52:97-105.
- Scorsese J, Faggioni R. Ocular manifestations of cystinosis. Ophthalmologica. 1969;159:24-30.
- Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. Mol Genet Metab. 2000;71:100-120.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. Arch Ophthalmol. 1986;104:706-711.
- Schneider JA, Katz B, Melles RB. Update on nephropathic cystinosis. Pediatr Nephrol. 1990;4:645-653.
- Elder MJ, Astin CL. Recurrent corneal erosion in cystinosis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994;31:270-271.
- Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso RS, Iwata F, Balog J, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. Ophthalmology. 2006;113:1002-1009.

13. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eye drops. *Mol Genet Metab*. 2000;71:100-120.
14. Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea*. 1992;11:93-101.
15. Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, Skarlatos SI, Rodrigues MM, Kruth HS. Accumulation of HDL apolipoproteins accompanies abnormal cholesterol accumulation in Schnyder's corneal dystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:992-999.
16. Garibaldi DC, Gottsch J, de la Cruz Z, Haas M, Green WR. Immunotactoid keratopathy: A clinicopathologic case report and a review of reports of corneal involvement in systemic paraproteinemias. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:61-80.
17. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:51-59.
18. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int*. 1981;20:705-716.
19. Brodin Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moyse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. 2012;81:179-189.
20. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadeaux-Vekemans B, Antignac C. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:27-35.
21. Gahl WA, Reed GE, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Corden BJ, Schneider JA. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*. 1987;316:971-977.
22. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Bertheleme JP, Labrousse F, Poisson M. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inher Metab Dis*. 1996;19:65-75.
23. Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG, Chesney R. The course of nephropathic cystinosis after age 10 years. *J Pediatr*. 1986;109:605-608.