

Nefropatik Sistinozis: Olgu Sunumu

NEPHROPATHIC CYSTINOSIS: A CASE REPORT

Dr.Tansu SİPAHİ*, Dr.Figen ŞAHİN**, Dr.Ayşe ÖNER***

* Doç., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Pediatri Klinik Şefi,

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD,

***Prof., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Pediatrik Nefroloji Klinik Şefi, ANKARA

Özet

Nefropatik sistinozis, sistinin lizozomlardan taşınma bozukluğuna bağlı olarak hücre içinde birikmesiyle giden, otozomal resesif bir hastalıktır. Sistinin renal tübüllerde birikmesi sonucu poliüri, polidipsi, dehidratasyon ve asidoz gelişir. Fanconi sendromunun en sık görülen kalıtsal nedenidir. Etkilenen bebekler doğumda normaldir, ancak 6 aydan sonra büyüme geriliği farkedilir. Tanı için sistin kristalleri kemik iliği, lenf düğümleri, konjunktiva ve rektal mukozada gösterilebilir.

Yedi aylık bebek kusma yakınmasıyla getirildi. Anne ile babanın birinci dereceden akraba ve 7 yaşındaki kardeşinin de böbrek hastası olduğu öğrenildi. Fizik incelemede bebeğin saç ve deri renginin çok açık olduğu, dehidrate görünümü ve rikets bulguları dikkati çekiyordu. El-bilek grafisi rikets tanısını destekledi. Hastada renal Fanconi sendromunun laboratuvar bulguları gözlemlendi. Kemik iliği aspiratında sistin kristallerinin görülmesiyle sistinozis tanısı konularak sisteamin tedavisi başlandı. Olgu, küçük bir çocukta renal Fanconi sendromu bulguları görülmesinin sistinozisi düşündürmesi gerektiğini anımsatmak ve kolay bir tanı yöntemi olan kemik iliği aspiratında sistin kristalleri görülmesinin önemini vurgulamak amacıyla sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Nefropatik sistinozis,
Renal Fanconi sendromu, Sistin kristalleri

T Klin Pediatri 2001, 10:219-222

Summary

Nephropathic cystinosis is an autosomal recessive disease characterized by a high intracellular concentration of aminoacid cystine because of its defective transport from the lysosomes. The accumulation of cystine in renal tubules results in polyuria, polydipsia, dehydration and acidosis. It is the most common inherited cause of Fanconi syndrome. Affected infants are normal at birth, but failure to grow is noted by 6 to 9 months of age. For diagnosis, cystine crystals may be detected in the bone marrow, lymph nodes, conjunctivae and rectal mucosa.

Seven-month-old infant was admitted with the complaint of vomiting. Parents were first degree consanguineous and he had a 7 year old brother who had kidney failure. In his physical examination he was dehydrated, the color of his skin and hair was too fair and findings of rickets were noticed. Roentgenogram of wrist confirmed rickets. He had laboratory findings of renal Fanconi syndrome. As cystine crystals were seen in unstained bone marrow aspiration material, his diagnosis was established as cystinosis and cysteamine treatment was started. This case is reported to remind that the findings of renal Fanconi syndrome in a young child must be alerting for the physician to suspect nephropathic cystinosis and to emphasize the diagnostic importance of detecting cystine crystals in bone marrow aspiration.

Key Words: Nephropathic cystinosis,
Renal Fanconi syndrome, Cystine crystals

T Klin J Pediatr 2001, 10:219-222

Sistinozis, otozomal resesif geçiş gösteren, sistinin taşınma bozukluğu ve anormal lizozomal depolanması ile giden bir hastalıktır (1). İnsidansı 1/100000- 1/200000 olarak bildirilmiştir (2). Böbrek, karaciğer, bağırsak, dalak, lenf

düğümü, kemik iliği, kornea gibi birçok dokuda kristalize biçimde biriken sistin hücre ölümüne neden olur. Üç farklı tipi olan hastalığın infantil (nefropatik) formunda bulgular 3-12 ay içinde ortaya çıkar. Açık renk saç ve cilt, kusma, polidipsi, poliüri, halsizlik, dehidratasyon, metabolik asidoz başlıca bulgulardır (2).

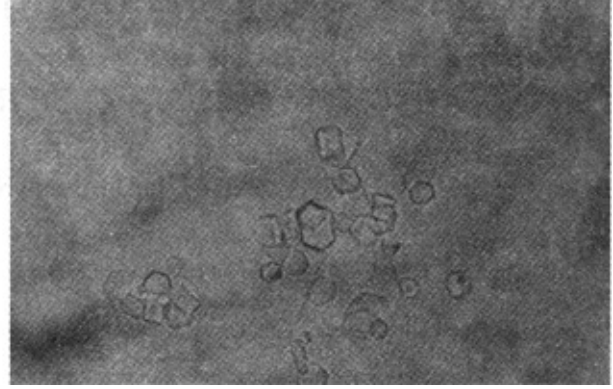
Bu makalede de nefropatik sistinozisli 7 aylık bir olgu, kusma, dehidratasyon ve renal Fanconi sendromu bulgularıyla gelen küçük bebeklerde

Geliş Tarihi: 31.07.2000

Yazışma Adresi: Dr.Figen ŞAHİN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri AD, ANKARA



Şekil 1.



Şekil 2.

sistinozis tanısının akla gelmesi gerektiğini ve tanıda kemik iliği aspirasyonunda sistin kristallerinin görülmesinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Daha önce herhangi bir şikayeti yokken, üç gün önce başlayan ve günde 4-5 kez olan kusmaları nedeniyle kliniğimize yatırılan 7 aylık erkek hastanın öyküsünden ateş ve ishalinin olmadığı, 20 gün önce geçirilen bir kafa travması olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde önemli bir özellik olmayan hastanın soygeçmişinde anne baba arasında 1. derece akrabalık vardı. Yedi yaşında bir erkek kardeşinin de böbrek hastası olduğu öğrenildi.

Fizik incelemede ağırlığı 6 kg (<3 persentil), boyu 64 cm (3-10 persentil), baş çevresi 42 cm (3-10 persentil) idi. Turgorunun bozuk, göz kürelerinin ve ön fontanelinin çökük olduğu ve saç renginin açıklığı dikkati çekiyordu (Şekil 1). Ayrıca kraniotabes, raşitik rosary, el-bileklerinde genişleme gibi raşitizm bulguları saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normaldi. Tam idrar tetkikinde pH: 6, dansite 1007, protein +++, glukoz +++, mikroskopi normal bulundu. Na 136 mEq/L, K: 2.4 mEq/L, Cl: 106 mmol/L, ürik asit: 0.8 mg/dl, Ca:9.2 mg/dl, P: 1.2 mg/dl, alkalin fosfataz: 952 U/L saptanırken, diğer biyokimya tetkikleri normaldi. Kan gazlarında pH: 7.34, pCO₂: 14 mmHg, pO₂: 100 mmHg, O₂ saturasyonu: %99 ve HCO₃: 7 mEq/L idi. Bakılan

tiroid fonksiyonlarında total T3: 123 ng/dL (N: 75-260 ng/dl), total T4: 10 mg/dL (N: 6.1-14.9 mg/dL), serbest T3:210 pg/dl (N: 200-610 pg/dl), serbest T4 1.0 ng/dl (N: 0.9-2.6 ng/dl), TSH 2.3 mU/L (N: 2-10 mU/L) bulundu. El bilek grafisinde radius ve ulna distal uçlarında çanaklaşma görüldü. Öyküde kafa travması olması nedeniyle çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi normal bulundu. Hastanın klinik izleminde ishal ve kusmasının olmamasına rağmen sık sık hidrasyonunun bozulduğu dikkati çektiği için toplanan 24 saatlik idrar miktarı 1300 cc (9 cc/kg/saat) bulundu. Kan aminoasitlerinin normal, ancak masif jeneralize aminoasidürisinin olduğu tesbit edildi. Kemik iliği aspirasyonu yapılarak, kemik iliğinde sistin kristallerinin görülmesi ile tanı kondu (Şekil 2). Hasta sistemin tedavisi başlanarak taburcu edildi.

Tartışma

Renal Fanconi sendromunun en sık görülen kalıtsal nedeni olan sistinozis otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır (3). Hastalığın geninin 17. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir. Bu gen bir lizozomal taşıyıcı proteini kodlar (4). Mutasyon durumunda lizozomlardan taşınamayan sistin hücre içinde birikerek çeşitli organlarda bozukluklara yol açar. Doğumda normal olan hastalarda genellikle 6 aydan sonra büyüme geriliği farkedilir. Bir yaşındayken kilo ve boyları 3 persentildedir. Melanin sentezindeki defekte bağlı olarak hastaların saç ve cilt rengi açıktır. Böbrek tutulumu sonucu 3-12 ayda ortaya çıkan

proksimal tübül disfonksiyonu, ve buna bağlı olarak poliüri, polidipsi, dehidratasyon, halsizlik, metabolik asidoz görülür (5). Glomerül filtrasyon hızı progresif olarak azalır ve birinci dekatta renal yetmezlik gelişir. Rikets, metabolik asidoza, proksimal tübüler hücrelerde D vitamininin biyolojik aktif şekli olan 1,25 dihidroksi D vitaminine dönüşümünde yetersizliğe bağlı olarak veya hipofosfatemi nedeniyle meydana gelir (3). Bizim olgumuzda da gelişme geriliği, açık renk saç ve cilt, dehidratasyon ve rikets gibi tipik bulgular bulunmaktaydı.

Sistinoziste sistin kristallerinin birikmesi ve atrofik değişikliklere bağlı olarak zamanla tiroid fonksiyonlarının bozulduğu ve klinik hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir (6). Korneada sistin birikmesi ise genellikle 1 yaş civarında olur ve bu yaştan sonra sekonder fotofobi sıklıkla görülür (2). Bizim hastamızda henüz göz bulguları gelişmemiştir ve yarık lamba ile yapılan göz muayenesinde de sistin kristali saptanamadı. Tiroid fonksiyonları da normaldi.

Sistinozisin laboratuvar bulguları, proksimal renal tübüler asidoza bağlı olarak ortaya çıkan hipokalemi, hiperkloremik metabolik asidoz, fraksiyone fosfor ekskresyonunda artma, hipofosfatemi, glukozüri ve yüksek idrar pH'ı ile karakterizedir (7). Hastamızda da hipokalemi ve hipofosfatemi belirgin olup, idrarda glukoz, aminoasit ve fosfor atılımı artmıştı. Sistinozisin ileri dönemlerinde glomerül filtrasyon hızı düşerse serum elektrolitlerinde, aminoasidüride, glukozüride ve fosfatüride paradoksal düzelme görülebilir. Böbrek biyopsisinde patolojik bulgular non-spesifiktir. Renal tübüler dilatasyon görülebilir. Glomerüllerde karakteristik olarak kuğu boynu görüntüsü vardır (7). Tübüler hücrelerde sistin kristalleri elektron mikroskopu ile tesbit edilebilir.

Tanı için klinik bulgular ve laboratuvar bulguları önemlidir. Göz muayenesinde korneada sistin kristallerinin görülmesi tanıya yardımcı olur (2). Sistin kristalleri, birikimin olduğu kemik iliği, lenf düğümü, konjunktiva, rektal mukoza gibi dokulardan alınacak örneklerde de gösterilebilir (7). Bunlar içinde özellikle kemik iliği, aspirasyonla materyal elde etmek kolay olduğu için tercih edilebilir. Yeni yapılmış kemik iliği aspirasyonunun boyanmamış preparatında sistin kristalleri net olarak görülebilir. Bu da tanı için kolay ve yol gösterici bir yöntem-dir.

Daha ileri tanı yöntemleri arasında lökosit ve fibroblastlarda sistin miktarının ölçülmesi vardır. Hastalarda bu değer normalin 80-100 katı bulunur. Aynı yöntemle hasta çocuğu bulunan ailelerin asemptomatik bebeklerine tanı koymak ve tedaviye erken başlamak mümkün olabilir (7). Hastalığın prenatal tanısı da bulunmaktadır. Bu amaçla gebeliğin 14-18.haftalarında amniosentez yapılarak ya da 6-8. haftalarda korion villus biyopsisi ile elde edilen hücrelerde sistin miktarı ölçülebilir. Bir diğer yöntem de radyoaktif sistinin bu dokularca alımı ve retansiyonunun ölçümüdür (1). Hastamızın böbrek hastası olan kardeşine de başka bir merkezde sistinozis tanısı konduğu, ancak ailenin bunu sakladığı, hastamıza tanı konup tedavi başlandıktan sonra öğrenildi. Prenatal tanı konusunda da aileye bilgi verildi.

Sistinozisin semptomatik tedavisinde primer Fanconi sendromunda olduğu gibi, metabolik asidozu önlemek için Shohl solüsyonu, rikets tedavisi için yüksek doz D vitamini ve fosfor solüsyonu önerilmektedir. Hastalığın spesifik tedavisi için ise intrasellüler sistin düzeyini düşüren sisteamin kullanılmaya başlamıştır (2). İki yaşından önce kullanıma başlanırsa renal tutulumda yavaşlama bildirilmektedir (3). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalara hemodiyaliz ve renal transplantasyon önerilmektedir. Transplantasyonla yaşam süreleri uzamakta, bu da diğer organlarda sistin birikimine bağlı bulguların görülme sıklığını arttırmaktadır. Bunlar arasında yutma güçlüğü, myopati, pankreasın ekzokrin ve endokrin yetmezliği ve konvülsiyon, serebral atrofi gibi santral sinir sistemi bulguları sayılabilir (7). İlerleyici fotofobi ve retinopati gelişen göz tutulumlu hastalarda sisteaminli göz damlaları kullanılabilir.

Hastamızın sisteamin tedavisi küçük yaşta başlandığı için böbrek tutulumunun ilerlememesi beklenmektedir. Hasta, sistinozisin olası komplikasyonları yönünden izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gahl WA, Schneider JA, Aula PP. Lysosomal transport disorders: cystinosis and sialic acid storage disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds The metabolic basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw

- Hill, 1995: 3763-97.
2. Gahl WA. Nephropathic cystinosis. *Pediatr Rev* 1997; 18: 302-4.
 3. Baum M. The Fanconi syndrome of cystinosis: insights into the pathophysiology. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 492-7.
 4. McGowan JJ, Stoddard K, Podolsky L, Orrbine E, McLaine P, Town M, Goodyer P, MacKenzie A, Heick H. Molecular analysis of cystinosis: probable Irish origin of the most common French Canadian mutation. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:6, 671-8.
 5. Elenberg E, Norling LL, Kleinman RE, Ingelfinger JR. Feeding problems in cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 365-70.
 6. Coşkun T, Özalp İ, Saatçi Ü, Yordam N, Karaman Ö. Çocukluk yaşlarında sistinozis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1986; 29: 25-34.
 7. Norman ME. Cystinosis (Lignac syndrome; Fanconi Syndrome with Cystinosis). In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 15th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1996: 1508.