

# Oküler Nefropatik Sistinozis: Olgu Sunumu

## CASE REPORT: OCULAR NEPHROPATHIC CYSTINOSIS

Tamer DEMİR\*, Burak TURGUT\*\*, Süleyman YILDIRIM\*\*\*, Fatih ULAŞ\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD. FTM,

\*\* Uz.Dr., Elazığ Devlet Hastanesi Göz Kliniği,

\*\*\* Araş.Gör.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD. FTM, ELAZIĞ

### Özet

Sistinozis retiküloendotelial sistem (RES), lökositler ve fibroblastlarda anormal sistin birikimiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın en ağır formu olan infantil formda hastalar tedavi edilmezlerse yaşamlarının ilk yıllarında ilerleyici böbrek hasarı sonucu hayatlarını kaybetmektedir.

Dokuz yaşındaki erkek hasta kliniğimize her iki gözde ağrı, batma, kızarıklık, ışık hassasiyeti ve uzağı görememe yakınmalarıyla başvurdu. Sistemik muayenesinde nefropatik sistinozis nedeniyle ileri derecede büyüme gelişme geriliği vardı. Biyomikroskopik muayenede kornea stromasında yaygın sistinozis kristalleri mevcuttu. Her iki gözde görme keskinliği 2/10 olup, sistemik sistinozis tedavisi ile görmede bir sıra artış olup 3/10 seviyesine yükseldi.

Göz tutulumu olan sistinoziste kornea ve konjonktivada parlayan sistin kristalleri görülmesi patognomoniktir ve kristal oluşumlara bağlı görmede azalma ve fotofobi ortaya çıkmaktadır. Sistinozisli hastalar özellikle, gelişebilecek komplikasyonlar açısından pediatrik ve oftalmik izlemde tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistinozis, Kornea, Nefropati

T Klin Oftalmoloji 2004, 13:41-44

### Summary

Cystinosis is an autosomal recessive disorder and characterized by abnormal cystine crystal accumulation in reticuloendothelial system (RES), leucocytes, and fibroblasts. The infantile form is the severest type and progressive renal failure causes death to the patients within the first decade of life.

A nine year old male nephrotic cystinosis patient presented complaining of pain, stinging, redness, photophobia and decreased visual acuity in both eyes. On systemic examination severe growth retardation, renal failure, hepatosplenomegaly and hypotroidism was noticed. Biomicroscopic evaluation revealed diffuse cystinosis crystals in corneal stroma. Visual acuity was 2/10 in both eyes and after the systemic cystinosis treatment visual acuity improved to 3/10.

In cystinosis ocular involvement includes pathognomonic deposition of shining crystals in cornea, conjunctiva and this may lead to photophobia and reduced visual acuity. Pediatric and ophthalmologic follow-up of cystinosis patients should be done for developing complications.

**Key Words:** Cystinosis, Cornea, Nephropathy

T Klin J Ophthalmol 2004, 13:41-44

İnfantil nefropatik sistinozis, lizozomal sistin transportundaki bozukluk nedeniyle protein olmayan sistin yapılarının farklı dokularda anormal birikimi ile karakterize ve otozomal resesif olarak geçiş gösteren sistemik bir hastalıktır (1). Hastalığın infantil nefropatik form, benign adult form ve adelösans form olmak üzere üç formu vardır. İnfantil nefropatik tipte klinik olarak poliüri, polidipsi, vitamin D dirençli rikets, hipopigmentasyon mevcuttur. En yaygın ve en fazla tahrip edici form olan infantil nefropatik forma büyüme-gelişme geriliği, Fan-

coni Sendromu, rikets ve böbrek yetmezliği eşlik etmektedir (2). Adelösan tip yaşamın 2. dekadında gözlenen, göz ve geç dönemde böbrek tutulumu olan daha hafif seyirli bir formudur. Adult tip ise en hafif form olup sadece göz tutulumu vardır, böbreklerde tutulum görülmez. Sistinoziste göz dışında böbreklerden başka böbrek üstü bezi, RES, timus, tonsiller, mesane ve akciğer tutulumu olabilir (3). Bu çalışmada, göz tutulumuyla birlikte büyüme-gelişme geriliği ve renal tübüler asidozlu bir oküler nefropatik sistinozis olgusu irdelenmiştir.

### Olgu

Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Çocuk Hastalıkları kliniğinde iki yıl önce sistinozis tanısı konulan dokuz yaşındaki bir erkek hasta kliniğimize her iki gözde ağrı, batma, kızarıklık, ışık hassasiyeti ve uzağı görememe yakınmalarıyla başvurdu. Sistemik muayenesinde boyu 88 cm ve 17 kg ağırlığında olup persentilinde ve çekilen el bilek grafisinde ileri derecede büyüme gelişme geriliği vardı (Resim1-2). Hastanın kan değerleri Hemoglobin:10.7gr/dl, Hematokrit:%30.7, Beyazküre: 8700mm<sup>3</sup>, Platelet: 59700mm<sup>3</sup>, Sedimentasyon 107 mm/saat, Üre:53 mg/dl, Kreatin:1.2mg/dl, Sistein 136,3 mmol şeklindeydi. Hastanın yapılan oftalmik muayenesinde her iki gözde görme keskinliği 2/10 seviyesindeydi. Biyomikroskopik muayenede iki gözde konjonktivalar hiperemik görünümde olup sistinozis kristallerine rastlanmadı. Ancak kornea stromasında yaygın sistinozis kristalleri mevcuttu (Resim 3). Oftalmik muayenesi



**Resim 1.** Hasta 9 yaşında, boy 88 cm (<3 persentil) ve 17 kg ağırlığında (<3 persentil).

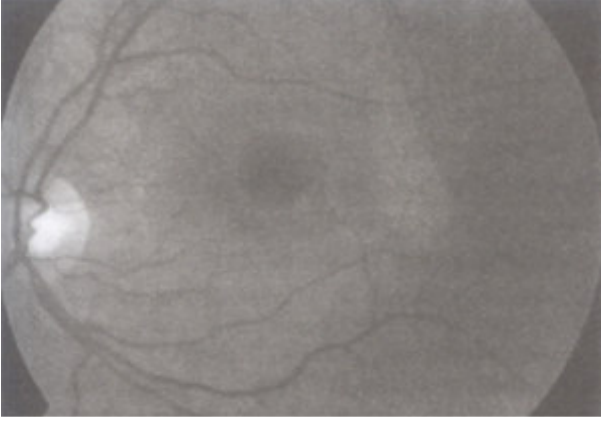


**Resim 2.** İki yönlü el bilek grafisinde boy yaşı 2 yaş 3 ay, kemik yaşı 3 yaş 6 ay ile uyumlu olup ileri derecede büyüme gelişme geriliği vardı.



**Resim 3.** Hastanın tüm kornea yüzeyinde ve stromasında yaygın sistinozis kristalleri görülmektedir.

sırasında biyomikroskopun en ince slitinde ve en zayıf ışığında bile ışıktan rahatsızlık mevcuttu. Korneanın floressein boyamasında epitel erozyonu olmadığı ancak epitel düzensizliği olduğu görüldü. Gözyaşı fonksiyon testleri uygulandığında her iki gözde gözyaşı sistemi normal olarak değerlendirildi. Hastanın her iki gözde ön kamaraların sakin olduğu gözlendi, iris, siliyer prosesler ve lens kapsülünde sistinozis kristallerine rastlanmadı. Pupil hareketleri her iki gözde normaldi. Tam pupiller dilatasyon sonrası yapılan muayenede vitreus sıvısında dejeneratif değişiklikler, optik diskin temporalinde minimal solukluk ve temporal retinada retina pigment epitel değişikliği saptandı (Resim 4).



**Resim 4.** Optik diskin temporalinde minimal solukluk ve temporal retinada retina pigment epitel değişikliği saptandı.

Hastanın mevcut böbrek patolojisi de göz önüne alınarak fundus floressein anjiyografisi yapılmamasına karar verildi. Kliniğimizde elektrofizyolojik testler olmadığı için yapılmadı. Olgunun sistemik açıdan tekrar değerlendirilmesi için pediatri konsültasyonu istendi. Bunun sonucunda hastanın büyüme gelişme geriliği ve renal tübüler asidoz nedeniyle takip edildiği ve nötral fosfat (2x8cc), potasyum tablet, aktif D vitamini ve sistemik sistamin (cystegon 50mg 3x2 tb) tedavisine başlandığı öğrenildi. Kliniğimizdeki takiplerde sistemik sistamin tedavisinden 1 ay sonrasında hastanın görme keskinliğinde her iki gözde 0,2 den 0,3 seviyesine bir sıra artış ile subjektif olarak hastanın fotofobi şikayetinde azalma gözlemlendi. Hastanın aile taramasında başka bireylerde sistinozise rastlanmadı. Yaklaşık 6 ay takibi yapılan hastanın ara ara şikayetlerinde artma gözlenirken sistemik sistamin tedavisi aldığı süre içerisinde semptomlarda gerileme ve görme keskinliğinde artış kaydedildi.

### Tartışma

Sistinozis hücrel lizozomlar içinde kristal oluşumuna neden olacak seviyelerde disülfid sistin aminoasidinin biriktiği otozomal resesif geçiş gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır (1). Göz tutulumu olan sistinoziste kornea ve konjonktivada parlayan sistin kristalleri görülmektedir. Olgumuzda da belirgin korneal sistin kristalleri mevcuttu. Korneadaki kristaller fusiform şekilde olabilirken

konjonktivada polimorfov, baklava dilimi, dörtgen şeklinde gözlenebilmektedir. Ancak olgumuzda konjonktivada sistin kristalleri izlenmedi. Bu kristallerin elektron mikroskopik ve ultrastrüktürel incelemelerinde intralizozomal yapıda kristal birikimi, kristallerin analizinde ise L-sistin yapısında oldukları gözlenmiştir (4). Gözde kornea ve konjonktiva dışında iris, lens kapsülü, siliyer cisim, koroid, retina pigment epiteli, sklera, episklera, göz dışı kaslar ve optik sinir kılıfında da sistin kristallerinin oluşumuna rastlanılmıştır (5). Olgumuzun korneası dışında diğer göz bölümlerinde sistin kristalleri izlenmedi. Barrett ve ark korneal kalınlığının sistinozisli hastalarda arttığını belirtmiştir. Olgumuzda korneal kalınlık değerlendirilememiştir. Korneal transplantasyon yapılan hastaların korneaları histopatolojik olarak incelendiğinde epitel, bowman, desme membranının bütünlüğünün korunduğu ancak stromada yüzeysel keratositlerin vakuolize sitoplazmalara sahip olduğu, endotelde ise dejenerasyon ve hücre kaybı gözlenmiştir. Çalışmacılar korneal kalınlık artışı osmotik geçirgenliğin bozulmasıyla su miktarındaki artışa bağlamışlardır (6). Sistinozisli hastaların yapılan ultrason biyomikroskopisinde açının dar olduğu ve siliyer cisim konfigürasyonunun plato iris sendromundakine benzer şekilde olduğu rapor edilmiş (7). İnfantil sistinozisli hastaların gözlerinde bazen beklenmedik komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte ve ilerleyici ön segment tutulumu olan gözlerde zamanla pupil blok glokomu gelişebilmektedir. Lee ve ark sistinozise bağlı pupil bloğu gelişen hastalarda trabekülektomi ve iridektominin ideal tedavi olabileceğini vurgulamışlardır (8). Ancak olgumuzun takibinde buna benzer bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır.

Kornea tutulumu olan sistinozisli hastalara keratoplasti uygulandıktan sonra fotofobide tamamen kaybolma ve görme keskinliğinde kısmi düzelme izlenmesine rağmen zamanla greft korneada sistin birikimi görülmüştür (9).

Hastalığın klasik infantil nefropatik formunda hastalar doğumda normaldirler ancak tipik olarak infantlardaki dehidratasyon, poliüri, polidipsi, asidoz, hipopotasemik rikets ve hipokalemi ile karakterize renal tübüler Fanconi sendromuyla

ortaya çıkar (1,2). Yaklaşık 10 yaş civarında böbrek yetmezliği ile sonuçlanan ilerleyici renal glomerül fonksiyon kaybı meydana gelmektedir. Olgumuzda da renal tübüler asidoz tablosu belirlendi. Böbrek allograft prosedüründen sonra sistinozisli hastalarda, sıklıkla distal vakuolar miyopati, yutma zorluğu, pankreasta endokrin ve ekzokrin yetmezlik, santral sinir sistemi bozuklukları, pulmoner disfonksiyon, testiküler disfonksiyon ve şiddetli retinal disfonksiyonu kapsayan oftalmik komplikasyonlara yol açarak sistin birikimi böbrek dışındaki organlarda devam eder (10,11). Klasik nefropatik sistinozisin varyantları hastalığın şiddetine göre değişim gösterir. İntermediate veya jüvenil sistinozisli hastalarda daha geç yaşlardadır ve klasik sistinozisin aynı semptomları vardır. Oküler nonnefropatik sistinozisli hastalar aynı zamanda benign veya adult sistinozis olarak adlandırılır. Renal hastalık yoktur, retinal pigment epitel anomalisi göstermezler ama kornealarında ve kemik iliklerinde kristal oluşumu gözlenebilir (11).

Sistinozisin tedavisinde oral veya topikal olarak sistamin kullanılması ile sistin seviyesinin düşürülmesi amaçlanmaktadır (12). Nefropatik sistinozisli hastalarda kullanılan sistemik sistamin tedavisi sırasında hastaların ışıktan rahatsız olma ve bulanık görme gibi şikayetlerinde gerileme olduğu izlenmiştir. Olgumuza uygulanan sistemik sistamin tedavisinden sonra da şikayetlerde gerileme ve görmede artış izlenmiştir. Ayrıca topikal olarak göze uygulanan %0.05'lik sistamin damla formunun altı ay, günde 5 kez birer damla kullanımı ile hastaların kornealarındaki kristal yapıların azaldığı ve böylelikle görme keskinliğinin arttığı, bleferospazmın ortadan kalktığı görülmüştür. Ancak pomad şeklinde veya sonradan salınımlı uygulamanın daha etkin olabileceği savunulmaktadır (12,13,14). Bizim olgumuzda ise sistemik sistamin kullanımı sonrası hastanın şikayetlerinde gerileme ve görme keskinliğinde artış olması nedeniyle topikal sistamin tedavisine başlanmamıştır.

Bu çalışmada spesifik göz bulgularına sahip olması ve nadir görülmesi nedeniyle oküler sistinozisli bir olgu irdelenmiştir. Nadir görülen kornea tutulumlu infantil sistinozis hastalığının erken fark edilerek sistemik sistamin tedavisine

yakın takip altına alınması gerekmektedir. Sistinozisli hastalar özellikle, gelişebilecek komplikasyonlar açısından pediatrik ve oftalmik izlemde tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Demir M, İskeleli G, Arslan OŞ. İnfantil sistinozis olgusu. T.Oft.Gaz. 1997; 27;80-2.
2. Koizumi F, Koeda T, Wakaki K, Matumoto M. et all. Cystinosis with marked atrophy of the kidneys and thyroid. Acta Pathol Japan 1985; 35:145-55.
3. Anikster Y, Lacbawan F, Brantly M, Gochuico BL, Avila NA, Travis W, Gahl WA. Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. Chest. 2001; 119:394-401.
4. Yağmur M, Polat S, Ersöz C, Ersöz TR, Kaya M. Adolesan sistinozis olgu sunumu ve ultrastrüktürel çalışma. T.Oft.Gaz. 1994; 24;476-7.
5. Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, Iwata F, Kaiser-Kupfer MI. Age related prevalence of anterior segment complications in patient in with infantile nephropathic cystinosis. Cornea 2002; 21:173-6.
6. Katz B, Ronald BM, Jerry AS. Corneal thickness in nephropathic cystinosis. British J Ophthalmol 1989; 73:665-8.
7. Mungan N, Nischal KK, Heon E, MacKeen L, Balfe JW, Levin AV. Ultrasound biomicroscopy of the eye in cystin. Arch Ophthalmol 2000; 118:1329-33.
8. W Lee W, Donalds S, Minckler D. Pupillary-block glaucoma associated with childhood cystinosis. Am J Ophthalmol 1986; 101:700-5.
9. Katz B, Ronald B, Melles BS, and Jerry A. Schnedier. Recurrent crystal deposition after keratoplasty in nephropathic cystinosis. Am J Ophthalmol 1987; 104:190-1.
10. Chik CL, Friedman A, Merriam GR, Gahl WA. Pituitary-testicular function in nephropathic cystinosis. Ann Intern Med. 1993; 119:568-75.
11. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minckler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis post-renal transplantation. Arch Ophthalmol 1986; 104:706-11.
12. John B, Jean D, Jean V, Michael S, Trevor B. A randomized placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patient with nephropathic cystinosis. Eye .1991; 5:755-60.
13. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. N Engl J Med 1993; 328:1157-62.
14. Blanksma LJ, Jansonius NM, Reitsma-Bierens WC. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. Doc Ophthalmol 1996; 97; 92:51-3.

**Geliş Tarihi:** 19.12.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Tamer DEMİR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hast. AD, FTM, 23200, ELAZIĞ  
tameralperumay@yahoo.com