

# Oküler Tutulumu Olan Sistinozisli İki Erkek Kardeş

## OCULAR INVOLVEMENT IN TWO BROTHERS WITH CYSTINOSIS

Dr. Hüseyin ÖKSÜZ,<sup>a</sup> Dr. Cengaver TAMER,<sup>a</sup> Dr. Sühan TOMAÇ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, HATAY

### Özet

Sistinozis otozomal resesif geçen ve kornea, konjonktiva, böbrek, tiroit ve retiküloendotelial sistemde sistin kristallerinin birikmesi ile karakterize hastalıktır. Burada sunduğumuz, 8 ve 6 yaşında, oküler tutulumu olan 2 erkek kardeş hastada da yaygın korneal sistin kristalleri mevcuttu. Küçük kardeşte oküler tutulum olmasına rağmen göz şikayeti yoktu. Her 2 hastaya sistemik sistamin tedavisine ek olarak topikal sistamin başlandı. Bu hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından halen pediatrik ve oftalmik izlemde tutulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Epitel, korneal; korneal distrofi, kalıtsal

**Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2007, 16:133-135**

### Abstract

Cystinosis is an autosomal recessive disease characterized by cysteine deposition in kidneys, thyroid gland, reticuloendothelial system, and eyes; especially in conjunctiva and cornea. We here reported 2 brothers who are 8 and 6 years old age with ocular involvement. In the ophthalmic examination we observed diffuse corneal cysteine crystall deposition in the corneas of both brothers. Despite ocular involvement little brother did not have any ocular complaints. We administered topical cysteamine drops additional to systemic cysteamine treatment. These patients are in still under the control of pediatric and ophthalmic departments.

**Key Words:** Epithelium, corneal; corneal dystrophies, hereditary

Sistinozis, nadir otozomal resesif geçişli ve CTNS genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır.<sup>1</sup> Hastalıktaki temel patoloji, lizozom membranında sistin taşıyan protein sentezindeki bozukluğa bağlı olarak sistinin intralizozomal birikmesidir.<sup>1</sup> Nefrotik sistinozisli hastalarda intralizozomal biriken sistin birçok organda normal doku yapısında hasar oluşturur. Hastalarda renal tutulum sonucu büyüme ve gelişme geriliği gözlenir. Bu hastalar tedavi edilmediğinde ortalama 10. yılda böbrek yetmezliği gelişmektedir. Sistemik tutulumların yanı sıra kornea, konjonktiva, iris, lens, lakrimal

bez ve retina gibi oküler dokularda da tutulum olabilmektedir.<sup>2</sup> Bu makalede rapor ettiğimiz her 2 kardeşte de kornea ve konjonktiva tutulumu mevcuttu.

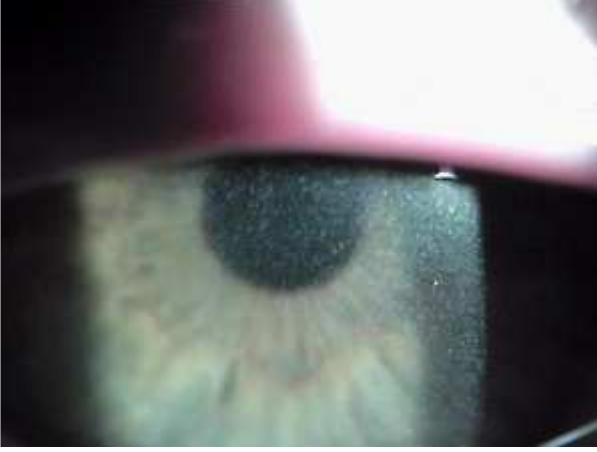
### Olgu Sunumu

Sekiz yaşında erkek hasta kliniğimize her 2 gözde ağrı, batma, kızarıklık, ışık hassasiyeti ve uzağı az görme şikayeti ile başvurdu. Fazla su içme, kusma ve gelişme geriliği nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda bu hastaya 3 yaşında nefrotik sistinozis tanısı konmuş ve oral sistamin tedavisi başlanmıştı. Biyomikroskopik muayenede bilateral kornea ve konjonktivada yaygın sistin kristalleri mevcuttu (Resim 1). İris ve lenste sistinozise bağlı patoloji yoktu. Fundoskopik muayene doğaldı. Her iki gözde görme keskinliği 4/10 olup tashihle artmıyordu. Göz tansiyonu sağda 14 mm Hg, solda 12 mm Hg olarak ölçüldü. Schirmer testi bilateral 10 mm nin üzerinde idi.

Geliş Tarihi/Received: 26.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Hüseyin ÖKSÜZ  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, HATAY  
huseyinoksuz1@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri



**Resim 1.** Sekiz yaşındaki hastanın korneasında yaygın sistin kristalleri.



**Resim 2.** Altı yaşındaki hastanın korneasındaki yaygın sistin kristalleri.

Ailesi 6 yaşında erkek kardeşinde de renal sistinozis olduğunu ancak göz şikayeti olmadığını belirtti. Küçük kardeşinde yapılan göz muayenesinde korneada ve konjonktivada yaygın sistin kristalleri mevcuttu (Resim 2). İris, lens ve retina tutulumu yoktu. Bilateral görme keskinliği 7/10 düzeyinde idi. Göz içi basıncı her iki gözde de 13 mm Hg idi. Schirmer testi bilateral 10 mm'nin üzerindedir. Her iki hasta da oral sistamin tedavisi alıyordu ancak göz tutulumu için topikal sistamin kullanmıyorlardı. Topikal damla formunu yurt dışından temin edebileceklerini bildirmemize rağmen hasta yakınları ilacı temin edemediler. Biz de Khan ve Latimer'in methoduna göre, oral tablet formundan steril şartlarda %0.5'lik sistamin damla hazırlayarak her 2 hastanın da günde 6 kez birer damla damlatmasını önerdik.<sup>3</sup> Kontrollerde sistamin'e bağlı herhangi bir oküler yan etkiyle karşılaşmadık. Tedaviye başladıktan 6 ay sonra yapılan göz muayenesinde her 2 hastanın görme keskinliğinde ve kornea, konjonktivanın yapısındaki sistin kristallerinde biyomikroskopik düzeyde değişiklik olmadı. Sadece büyük kardeşte fotofobide belirgin azalma oldu. Ailesi de büyük çocuklarının ışıklı ortamda daha uzun süre kalabildiğini ve ışıktan eskisi kadar rahatsız olmadığını ifade etti. Küçük kardeş bize ilk başvurduğunda fotofobi şikayeti yoktu; tedavinin 6. ayında da semptomatik açıdan bir değişiklik olmadı. Ebeveynlerden her 2 hasta için de gönüllü rıza formu alındı.

### Tartışma

Sistinozis hastalığının üç klinik formu bulunmaktadır: infantil, juvenil ve oküler form. Bizim her 2 hastamız da infantil form ile uyumluydu. Infantil formda kornea, konjonktiva, iris, lens, lakrimal bez ve retina gibi oküler dokularda tutulum olabilmektedir.<sup>2</sup> Korneal sistin kristalleri bir yaşında görülmesine rağmen fotofobi birinci dekatın sonunda ortaya çıkmaktadır.<sup>4</sup> Oküler tutulumu olanlarda en rahatsız edici semptom fotofobidir. Fotofobisi olan hastalar genelde kapalı ortamlarda kalmak ister ve dışarı çıkmak istememektedirler. İki kardeşten küçük olanda herhangi bir göz şikayeti yoktu; ancak yaygın korneal sistin kristalleri gözlenmekteydi. Göz tutulumu olan sistinoziste kornea veya konjonktivada parlayan sistin kristalleri görülmesi patognomoniktir.

Sistemik verilen sistamin sadece nefrotik kristal oluşumunu önlerken korneadaki kristal oluşumunu etkilememektedir.<sup>5</sup> Bunun nedeni: korneal dokunun avasküler olmasına bağlı olabilir. Korneal kristal oluşumunu önlemek için topikal sistamin kullanılması önerilmektedir.<sup>3,5</sup> Bir çalışmada göz tutulumu olan 115 sistinozisli hastaya en az 1 yıl, günde 6-12 kez sistamin damla kullanılmış ve bu hastaların %37'sinde korneal sistin kristallerinde azalma olduğu belirlenirken, %63'ünde önemli değişiklik görülmemiş.<sup>5</sup> Bu araştırmacılar da sistamin damlayı kendileri hazırlamışlar. Tedaviye

yanıt alınmamasını hasta uyumsuzluğuna bağlamışlar. Bizim 2 hastamızda da korneal ve konjonktival sistin kristallerinde değişiklik olmadı. Bu durum tedavi süresinin kısa olmasına ya da damlayı düzensiz kullanmış olabileceklerine bağlı olabilir. Yapılan bir araştırmada, günde 4 kez sistamin damla kullanılmasının korneadaki sistin kristallerini azaltmadığı gösterilmiştir.<sup>6</sup> Sistamin damlanın etkili olabilmesi için günde en az 6 defa damlatılması gerekmektedir.<sup>7</sup> Günde 10 defa damlatanlarda belirgin düzelme kaydedilmiştir.<sup>5</sup> Bizim çalışmamızda her 2 hastaya da günde 6 defa kullanması önerildi. İki hastamızda da korneal ve konjonktival sistin kristallerinde değişiklik olmazken, fotofobisi olan hastada fotofobide belirgin azalma oldu.

Sistinozisli hastalarda retina, lens, iris ve lakrimal bez tutulumu da olabileceğinden ön segment, retina ve lakrimal bez fonksiyonları muayene edildi.<sup>2,7</sup> İki hastada da retina muayenesi doğal ve Schirmer testi normal sınırlardaydı.

Sistinozisli hastalarda infantil ve erken çocukluk döneminde kornea ve konjonktivada kristalin sistin depozitleri görülmekte ve zamanla da artmaktadır. İleri yaşlarda nefrotik sistinozisli hastalarda iris tutulumu ve korneal komplikasyonlar oluşmaktadır.<sup>8</sup> Korneal komplikasyonlar sonucu keratoplasti olan hastalar bildirilmiştir.<sup>2</sup> Renal transplantasyondan sonra bu hastaların yaşam süresi uzatılabilmektedir. Yaşam süresi uzadığında göz bulguları da ilerlemektedir. Bizim hastalarımızın yaşı 6 ve 8 olduğu için henüz bu tür komplikasyonlar oluşmamıştı. Göz tutulumunun ilerlememesi ve yaşam kalitesini artırmak için vakit geçirmeden topikal sistamin tedavisine başlanmalıdır.

Sistinozisli hastalar mutlaka göz muayenesi olmalı ve göz tutulumu olanlar uzun süreli ve günlük yeterli dozda topikal sistamin kullanmalıdırlar; hastalar izlemde tutulmalı ve damlayı düzenli kullanmaları özellikle vurgulanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;347:111-21.
2. 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.
3. Khan AO, Latimer B. Successful use of topical cysteamine formulated from the oral preparation in a child with keratopathy secondary to cystinosis. *Am J Ophthalmol* 2004;138:674-5.
4. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab* 1998;64:237-42.
5. 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;71:100-20.
6. MacDonald IM, Noel LP, Mintsoulis G, Clarke WN. The effect of topical cysteamine drops on reducing crystal formation within the cornea of patients affected by nephropathic cystinosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27:272-4.
7. Bradbury JA, Danjoux JP, Voller J, Spencer M, Brocklebank T. A randomized placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. *Eye* 1991;5:755-60.
8. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA, O'Regan S, Kaiser-Kupfer MI, Kuwabara T. NIH conference. Cystinosis: progress in a prototypic disease. *Ann Intern Med* 1988 1;109:557-69.
9. Yamamoto GK, Schulman JD, Schneider JA, Wong VG. Long-term ocular changes in cystinosis: observations in renal transplant recipients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16:21-5.