

SİSTİNOZİS (LIGNAC SENDROMU)

Feza GÜNEŞ¹, Yasemin Akın EKMEKÇİOĞLU², Ahmet ÖZGÜNER³, Arif ŞANLI⁴

Sistinozis, Fanconi sendromunun klinik ve laboratuvar bulgularını gösterir. İlave bulgu olarak çeşitli dokularda anormal sistin birikimi mevcuttur. Nedeni bilinmeyen bu klinik tablo, büyüme geriliği ve kronik renal yetmezlik ile sonuçlanmaktadır. Bu yazıda bir olgu nedeni ile sistinozisi gözden geçirmeyi amaçladık.

CYSTINOSIS (LIGNAC SYNDROME)

Cystinosis presents with clinical and laboratory findings of Fanconi syndrome. Additional finding is the abnormal accumulation of cystin in several tissues. This clinical picture with unknown etiology results in growth delay and chronic renal failure. Some aspects of the diagnosis and management of a patient with cystinosis are discussed.

Sistinoz ya da sistin depo hastalığında, sistin amino asit kristalleri retikuloendotelial sistemde ve parankimatöz organlarda depolanmıştır. Bunun sonucunda Fanconi sendromu, kronik renal yetmezlik, büyüme geriliği, kornea ile konjunktivada sistin kristali birikimi, fotofobi ve hipotiroidi gelişebilir. Otosomal resessif geçişli bu sendromda, lizozomlardan sistinin transportu için gerekli bir özgül proteinin kalıtsal yokluğu veya işlev yapamaması söz konusudur. Sistinozisten sorumlu genin kromozomal lokusu bilinmemektedir. Hastalıkta hücre içi sistin miktarı özellikle lökosit ve fibroblastlarda çok artmıştır. Sistin, sistein aminoasitinin disülfiti olup suda erimez (7,8,10,18).

Sistin kristallerinin böbrek tubuluslarına yaptığı hasar sonucu poliüri, polidipsi, bunlara bağlı dehidratasyon, tartı kaybı, ateş, büyüme ve gelişme geriliği, D vitamini dirençli rahitis gelişir. Glomeruler bozukluk ilerleyen bir böbrek yetersizliğine neden olur. Sistin kristalleri kornea ve konjunktivada birikir, buna bağlı olarak fotofobi erken dönemde görülen bir bulgudur. Deride pigmentasyon yetersizdir, hastalar açık renkli sarı, soluk görünümündedir. Hastalar böbrek yetersizliği veya elektrolit denge bozuklukları sonucu kaybedilir (4,7,8,19).

Kemik iliği veya lenf bezi biopsisinde, lökositlerde ve fibroblast kültürlerinde sistin depolanmasının gösterilmesi ile tanı doğrulanır. Hastalığın özgül bir tedavisi yoktur. Yüksek doz vitamin D rahitis belirtilerini önleyebilir. Kükürtlü amino asitlerden fakir diyet ve D-Penisillamin tedavide denemiş, ancak bunların hücre içi sistin düzeyine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu amaçla intrasellüler sistin seviyesini düşürmede en etkin olan Cysteamine'dir. Renal transplantasyon da bu hastalarda yarar sağlamaz.

Sistinoz, Avrupa'nın sarışın ırkında görülmekle beraber, Afrika'daki Amerika'lular ve Ortadoğu'lular da rastlanmaktadır. Kuzey Amerika'da her 200 canlı doğumda bir görülmekte ve her 225 kişiden biri tarafından taşınmaktadır (4).

OLGU

İki yaşındaki kız hasta 27.3.95 tarihinde nefes alıp vermede güçlük, halsizlik, kusma ve kabızlık şikayetleri ile hastahanemize çocuk acil polikliniğine getirildi. Asidoz, büyüme geriliği açısından tetkik edilmek üzere enterne edilen çocuğun öyküsünde, doğumdan itibaren sıklıkla tekrarlayan kusma nöbetleri, belirgin poliüri ve polidipsisinin olduğu ve dokuz aylık iken bronkopnömoni tanısı ile 10 gün hastahane de yattığı öğrenildi.

Anne ve babası birinci dereceden akraba (haladayı çocukları) olan hastamız tek yumurta ikizi olup, ikiz kız kardeşinde de daha hafif olmak üzere şikayetler mevcuttu. Yaşayan sekiz yaşında ikiz iki erkek kardeşi olan hastanın, bir kız kardeşi bir yaşında, bir erkek kardeşi dört aylık iken, poliüri, polidipsi, kusma ve yüksek ateş şikayetleri ile exitus olmuş.

Fizik muayenesinde genel durumu kötü, şuur açık, koopere, renk soluk, deri turgoru, kas tonusu ve deri altı yağ dokusu ileri derecede azalmıştı. Dil kuru, gözler çökük ve fontaneli 2x2cm açık olan ve asidotik solunumu, hafif interkostal retraksiyonu bulunan hastanın dinlemekle akciğerlerinde solunum sesleri kabalaşmıştı. Nabız: 168/dk, TA: 80/60 mmHg, solunum frekansı: 48/dk olan çocuğun diğer sistem bulguları doğal bulundu. 2 cm karaciğeri orta sertlikte palpe edilen hastada patolojik refleks saptanmadı, fakat fotofobi mevcuttu. Saçlar sarı cılız, gözler mavi renkli, kilosu 5300 gr, boyu 53 cm, baş çevresi 43 cm bulundu. Bu değerler ile tüm persentiller %3'ün altında olup, ileri derecede büyüme ve gelişme geriliği mevcuttu. 6. aya kadar motor gelişiminin normal olduğu ifade edilen çocuk desteksiz oturabiliyor, yardımla ayağa kalkabiliyor, fakat yürüyemiyor ve konuşamıyordu, dokuz aylık bir çocuğun motor mental gelişimine sahipti.

Laboratuvar bulgularında; orta derecede anemisi olduğu saptanan çocukta, formül lokositer değerleri normaldi. Kan şekeri ve elektrolitler, alkalen fosfataz, transaminazlar, total protein, albumin, globulin, kolesterol, Fe, Fe bağlama kapasitesi, ferritin, ürik asit değerlerinin normal sınırlar arasında olduğu saptandı. Trigliseridler: 394 mg/dl, üre: 122 mg/dl, kreatinin: 2.7 mg/dl, kreatin klirensi: 12 ml/dk, serum fosfatı: 8.2 mg/dl, serum Mg: 0.5 mmol/l bulundu. İdrar bulgularında dansite: 1005, pH: 6.5, protein (+) idi. İdrar sedimentinde: 5-6 lökosit, 1-2 lökosit kümesi görüldü.

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Başasıstani

² Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Şef Yardımcısı

³ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Şefi

⁴ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği Başasıstani

İdrar kültürü steril kaldı. İçtiği çıkardığı takibe alınan hastada 24 saatlik idrarda volüm 1090 cc, dansite 1005, protein: 283 mg/g, Ca: 2.67 mg/g yine idrarla atılan Na: 28 mEq/l (5.6-17: n), K: 99 mEq/l bulundu. İdrar dansitesi düşük olan, minimal proteinürisi ve natriüresi bulunan hastamızın kan pH: 7.2, HCO₃: 18.5 mmol/l, kan osmolalitesi 271 mOsm/kg H₂O (277-295: n) ve idrar osmolalitesi 226 mOsm/kg H₂O (50-1200: n) olarak saptandı.

Kemik yaşı bir yaş ile uyumlu ve ter testi normal değerlendirildi. Böbreklerin ultrasonografik incelenmesinde, her iki böbrek kalislerinde ektazi ve parenkim ve medulla oranında bozulma saptandı. Sağ böbrek boyutları 66-30 mm, sol böbrek 69-25 mm. bulundu. İntravenöz pyelografi ancak üre değeri 55 mg/dl'ye düşünce yapılabildi, ancak 45. dakikada böbreklerin her ikisinde de süzme saptanamadı. IVP tekrarı programlandı, ancak genel durumun çok bozuk olması nedeni ile yapılamadı. Alfa-1 antitripsin değeri 240 mg/dl bulundu. T3, T4, TSH değerleri normaldi. Susuzluk testi ile diabetes insipidus ekarte edildi. İdrar ve kan aminoasit kromatografisi değerleri normal olarak bulundu. Pediatrik nefroloji konsültasyonu sonucu sistinozis düşünülen hastada lökosit sistin düzeyi bakılması amaçlandı, ama ülkemizde yapılamadığından ve yurt dışı tetkik için olanak bulunamadığından ölçülemedi. Yine bu amaç ile yapılan ayrıntılı göz muayenesi sonucu, her iki gözün biomikroskopik muayenesinde korneada üst stromal hatta yaygın ince kristaller, makula ve santral retina bölgelerinde hafif pigment epitel atrofi saptandı. Gözde yaygın sistin kristallerinin görünmesi ile sistinozis tanısı kesinleşen çocuk dört ay sonra exitus oldu. Enterne etmek istediğimiz ikizini aile yatırmayı kabul etmedi. Klinik bulguların daha hafif olduğunu gözlediğimiz ikizi altı ay sonra exitus oldu.

TARTIŞMA

Klinik gidiş ve intrasellüler sistin miktarına göre üç farklı tip sistinoz belirlenmiştir. İnfantil ya da nefropatik sistinoz en sık görülen tiptir. Hasta lökosit ve fibroblastlarında çok yüksek intrasellüler sistin düzeyi saptanır. Geç çocukluk döneminde ciddi renal hasar ve ileri derecede renal yetmezliğe yol açar. Benign ya da adult tipinde intrasellüler sistin düzeyi düşük olup, kristaller sadece kornea ve kemik iliğinde gözlenir. Renal tutulum olmaz. Tanı rutin oftalmolojik muayene esnasında konur. Adolesan tipte ise renal tutulum çok geç başlar ve yavaş ilerler (10).

Biz hastamızın klinik bulgularına dayanarak, infantral nefropatik sistinoz olabileceğini düşündük. Bu hastalar 3-12 aylar arasında Fanconi sendromu bulguları gösterir ve poliüri, polidipsi, anoreksi, kusma episodları, büyüme ve gelişme geriliği gelişir. Daha sonra dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve rikets ortaya çıkar. Klinik bulgular ya Fanconi sendromunu ya da tubuler anomali ile seyreden sendromu yansıtır. Genellikle hastamızda olduğu gibi, sebebi açıklanamayan asidoz ve büyüme geriliği vardır. Birçok kalıtsal ve edinsel bozukluk adult ve çocuklarda Fanconi sendromuna yol açabilir (10). Kronik asidoz, volüm kontraksiyonu, hi-

pokalemi, hipofosfatemi ve anormal vit D metabolizması sonucu lineer büyüme yetersizdir. Fakat bu faktörler büyüme geriliğini açıklamaya yetmemektedir.

Sistinozlu infant ve çocuklarda görülen ve nedeni açıklanamayan ateş, episodik dehidratasyon sonucu olabilir. Hastalar sıcağa maruz kaldıklarında, terleme yetersiz olduğundan, sık ateş episodları, flushing ve kusma ortaya çıkar. Hastamızın ölen erkek kardeşinde de sürekli yüksek ateş ve kusma öyküsü mevcuttu. Sistinozisli çocuklar sarışın olmakla birlikte bazen koyu renkli saçlı hastalar da olabilmektedir. Siyah ırkta nadiren saptanmıştır (6). Hastamızın anne ve babası esmer olup, ailede sarışın birey bulunmamakta idi.

Fanconi sendromlu bazı çocuklarda kemik değişiklikleri görülebilmektedir. Eğer çocuk yürüyorsa, bacak kemiklerinde eğrilik ilk bulgu olabilir. Henüz yürüyemeyenlerde ise, el ve ayak bileklerinde, dizlerde metafizer genişleme ve rikets için karakteristik radyolojik değişiklikler görülür. Çocuklarda birinci yıldan sonra ortaya çıkabilen riketsin yol açtığı değişiklikler dışında, dismorfik özellik görülmez. Hastamızda radyolojik ve biyokimyasal olarak rikets saptanmamıştır. Bu hastalarda mental gelişimin normal olduğu bildirilmekte idi, ama bizim hastamızın mental gelişimi geri bulundu (2,7).

Sistinoziste fotofobi siktir, yaşla birlikte ilerler. Hastamızda fotofobi mevcuttu. Kornea ve konjunktivada biomikroskop ile karakteristik iğne şeklinde parlak kristallerin görülmesi diagnostiktir (2,19). Bunlar doğumda yoktur, fakat 6-12 aylar arasında görülmeye başlar ve iki yaşından sonra sabit bulgudur. Olgumuzda, biomikroskopik muayene sonucunda her iki korneada yaygın ince tipik kristallerin görülmesi tanıyı kesinleştirmiştir. Kristaller visüel keskinliği azaltmaz, fakat fotofobinin ana nedenidir. Daha büyük hastalarda korneal ülserasyon, yabancı cisim irritasyon hissi ve blepharospasm gelişebilir. Beş hafta gibi erken dönemde, retina periferinde sistinoz için karakteristik, jeneralize parçalı depigmentasyon görülür (kar yağdı manzarası şeklinde retinopati). Her iki gözde simetrik olarak, nazale göre temporal tarafı daha çok tutar. Retinopati hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar, ancak bir yaşından önce de görülebilir. Hastamızda retinopati saptanmıştır. Az sayıda hastada görme bozukluğu ve körlük oluşur (2). Görme keskinliği 10 yaşından sonra bozulmaya başlar, nedeni kesin olmamakla birlikte 22 yaşındaki bir hastada retina pigment epitelinde büyük ölçüde sistin birikimi saptanmıştır, birincil sebep bu olabilir.

Beş yaşın altında hepatosplenomegali tesbit edilebilir, fakat bu bulgu klinik açıdan önemli değildir. Bazı hastalarda pankreas ekzokrin yetersizliği ve insüline bağlı diabetes mellitus gelişir. Hemen tüm hastalarda büyüme geriliği ve seksüel maturasyonda gecikme vardır (3,7).

Sistinozis'teki biyokimyasal defekt halen bilinmemektedir (14). Tutulan lökositler sistin içerirken, normal hücrelerde sistin yoktur, ya da çok düşük miktarlarda olabilir. İntrasellüler sistinin lizozomlarda toplandığı görülmektedir. İntrasellüler

sistin kaynakları ve lizozomlar içine nasıl alındığı açık olarak bilinmemektedir. Birçok araştırmacı, sistinotik fibroblastların normal fibroblastlara göre daha hızlı bir şekilde sistin depoladıklarını göstermişlerdir (11,16). Kemik iliği (17), lökositler, cilt fibroblastları, kornea, konjunktiva, retina, lenf nodu, karaciğer, dalak, bağırsaklar, tiroid ve böbrek hücrelerinde yüksek intrasellüler sistin düzeyi saptanır (3). Beyin tutulumu görülmemiştir. Tanı için lökositler (12), rektal mukoza (5) ve kemik iliği dokusu kullanılabilir. Bizim olgumuzda lökositlerde intrasellüler sistin düzeyi bakılması programlanmış, fakat maddi olanaksızlıklar nedeni ile yurt dışına kan numunesi gönderilememiştir. İntralizozomal sistin birikiminin nasıl Fanconi sendromuna yol açtığı henüz anlaşılammıştır, fakat tavşan proksimal tübülünde yapılan in vitro çalışmada, sistin dimetil ester ile yüklenen hücrelerde fazla sistinin ATP oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Trans-tübuler transportun inhibisyonunda ATP azalmasının rolü vardır. Prenatal tanı, amnion hücre kültüründe artmış sistin seviyesinin 16. gestasyon haftalarında gösterilmesi ile mümkündür. Gestasyonun 9. haftasında ise, korionik villus örneğinde artmış sistin seviyesi saptanabilir. Fanconi sendromu, proksimal renal tübülde jeneralize transport disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. İdrarla büyük miktarda amino asit, glukoz, bikarbonat, fosfat, Ca, Mg, ürik asit ve diğer organik asitler, düşük molekül ağırlıklı tübuler proteinler, Na, K ve su kaybı vardır. Hastamızın idrar aminoasit değerleri normal olup, hafif derecede proteinüri ve idrarla sodyum kaybı saptandı. İdrar ile bu maddelerin kaybı sonucunda metabolik asidoz, dehidratasyon, hipokalemi hipofosfatemi, rikets ve büyüme geriliği ortaya çıkmaktadır (9,14).

Proksimal Renal Tübuler Asidoz (RTA) tip 2, sporadik veya herediter şekilde görülebildiği gibi, sıklıkla Fanconi sendromunun parçası olarak karşımıza çıkar. RTA'un diğer şekillerinde olduğu gibi hastada hiperkloremik metabolik asidoz vardır. Başlangıçta hastalar durumu kompanse edebildikleri halde, HCO₃ reabsorbsiyonu için proksimal tübüldeki defektin büyüklüğü ile orantılı olarak plazma HCO₃ düzeyi hızla düşmeye devam eder. Sonuçta, glomerülden filtre edilen HCO₃ çok azalır ve bu da distal tübülüsden tamamen reabsorbe edilir. Dolayısı ile bu safhada idrarda HCO₃ olmadığı gibi, distal asidifikasyon sağlam olduğu için idrar asittir. Eğer hasta baz ile yetersiz derecede tedavi edilirse, plazma HCO₃ ve filtre edilen HCO₃ artacaktır. Proksimal tübülde HCO₃ reabsorbsiyonu bozuk olduğundan, distal nefrona fazla miktarda HCO₃ gidecektir. İdrar, plazma HCO₃ düzeyi arttıkça fazla miktarda HCO₃ içerecek ve plazmada HCO₃ normalin altına inerse bile alkali reaksiyon verecektir. Plazma HCO₃ seviyesi anormal olarak düşük olsa bile (fractional excretion) artacaktır. Hastamızda arteriel pH 7.2 ve HCO₃ 18.5 mmol/iken, idrar pH'ı 6.5 idi. Proksimal RTA tip 2'de, plazma HCO₃ düzeyi normalden fazla miktarda HCO₃ atılımı söz konusudur. Tedavi edilmemiş asidoz oluşumunda ise, bikarbonatüri kesilir, idrar pH'ı asit olur ve üriner net asit atılımı ile net asit üretimi eşitlenir. Bu hastalarda sıklıkla hipokalemi olmakla beraber has-

tamızda olduğu gibi serum K'u normal olabilir. Devamlı olarak alkali idrar çıkaran bir hastada üreyi parçalayan mikroorganizmaların yaptığı üriner enfeksiyon da düşünülmelidir. Hastamızda üriner enfeksiyon saptanmamıştır (4,11,15).

Fanconi sendromunda idrarla Na, aminoasitler, glukoz ve diğer osmotik olarak aktif solutlerin proksimal tübülüsden reabsorbe edilememesi ve kaybı sonucunda poliüri ve volüm kaybı olur. İdrar dansitesi, ciddi dehidratasyon sırasında bile nadiren 1015-1020'ye çıkabildiği için hidrasyon durumunu takipte dansitenin kullanılması doğru değildir. Hastanın ilk gelişinde dehidratasyon varlığında idrar dansitesi 1005 olup, takiplerde 1005-1010 arasında kalmıştır. Fanconi sendromunda, proksimal tübuler transport disfonksiyonu öncelikle tübuler proteinüriye neden olur. Orta derecede albuminüri genellikle tübuler proteinüriyi gösterir (4).

Büyüme geriliği sistinozis en önemli bulgusudur. Elektrolit dengesizliği kontrol altına alınsa bile ilk yaşta büyüme geriliği belirgindir. Renal transplantasyondan sonra büyüme minimal derecede düzelebilir. Sistinozisli adölesanlar iyi çalışan böbreklerine rağmen, oldukça kısa boyludurlar (4,18).

Sistinozisin tedavisi, tutulan dokulardaki intrasellüler sistin seviyesini düşürmeye yöneliktir. Etkili ajan lizozomların içine girerek sistin ile birleşen cysteamine'dir. Bu bileşik, taşıyıcı mekanizmalardan etkilenmeden lizozom dışına taşınabilir. Sonuçta, intrasellüler olarak biriken sistin miktarı azalır. Oral tedaviye erken başlanırsa, renal yetmezlik gelişimi yavaşlatılır, lineer büyüme düzelir, fakat fanconi sendromu düzeltilemez. Oral tedavi korneal sistin birikimini önleyemez, fakat günde 10-12 kez uygulanan topikal cysteamine aylar sonra etkili olmaktadır. Ciddi korneal erozyonu olan hastada penetran keratoplasti etkili olabilir (1,20).

Bazı sistinozis olgularında proksimal tübülde azalmış karnitin reabsorbsiyonu sonucunda karnitin eksikliği gelişir. Karnitin enerji üretimi için serbest yağ asitlerinin mitokondriye transferi sırasında gerekli olup, karnitin eksikliğinde, kas zayıflığı ve gelişme geriliği ortaya çıkar (11).

KAYNAKLAR

1. Bickel H, Letz P, Schmidt H. The treatment of cystinosis of the diet and drugs. In: Schulman TD ed. Cystinosis. Washington: US Government Printing office, 1973:199.
2. Broyer M, Guillot M, Guber MC. et al. Infantile cystinosis: a re-appraisal of early and late symptoms. Adv Nephrol 11:137,1981.
3. Chen AM, Lynch MJG, Bailey JD. et al. Hypothyroidism in cystinosis. A clinical, endocrinologic and histologic study involving 16 patients with cystinosis. Am J Med 48: 678,1970.
4. Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL. Pediatric Nephrology. Baltimore: Williams & Wilkins. 1987:547-560.
5. Holtzapple PG, Genel M, Yakovac WC, et al. Diagnosis of cystinosis by rectal biopsy. N Engl J Med 218:143,1969.
6. Jonas AJ, Scheider JA. Cystinosis in a black child. J Pediatr 100: 934,1982.
7. Nelson WE, Belman RE, Kligman RM. Textbook of Pediatrics. 14. edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:1345-46,1755.

8. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri* 2, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul, 1993:14.
9. O'Regan S, Mongeau JG, Robitaille PO. A patient with cystinosis presenting with features of Bartter's syndrome. *Acta Pediatr Belg* 33:51,1980.
10. Oski FA. *Principles and Practice of Pediatrics*. Second Edition. Volum 2, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994:1819.
11. Rasmussen H, Pechet M, Anast C, et al. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 α -hydroxyvitamin D₃. *J Pediatr* 99:16,1981.
12. Scheider JA, Bradley K, Seegmiller JE. Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science* 157:1321,1967.
13. Schneider JA, Robenbloom FM, Bradley KH, et al. Increased free-cystine content of fibroblasts cultured from patients with cystinosis. *Biochem Biophys Res Commun* 29:527,1967.
14. Schneider JA, Schulman JD. Cystinosis. In Stanbury JD, et al. (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill Book Co, 1982: 1844.
15. Spear GS. The pathology of the kidney. In Schulman JD (ed): *Cystinosis*. Washington DC: US Government Printing Office, 1973:37.
16. States B, Harris D, Sigal S. Uptake and utilization of exogenous cystine by cystinotic and normal fibroblasts. *J Clin Invest* 53:1003,1974.
17. Tietze F, Bradley KH, Schulman JD. Enzymatic reduction of cystine by subcellular fractions of cultured and peripheral leukocytes from normal and cystinotic individuals. *Pediatr Res* 6:649,1972.
18. VanHooft C, Carton D, DeSchrijver F. Juvenile cystinosis in two siblings. In *Hereditary Disorders of Sulphur Metabolism*. Eight annual conference of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Belfast, 1970.
19. Wong WG. The eye and cystinosis. In Schulman JD (ed): *Cystinosis*. Washington DC: US Government Printing Office, 1973:23.
20. Yudkoff M, Foreman TW, Segal S. Effects of cysteamine therapy in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 304:141,1981.