

Sistinozisli Bir Olguda Pigmenter Makülopati

Pigmentary Maculopathy in a Patient with Cystinosis

Selim DEMİR,¹ Ümit BEDEN,² Barış SÖNMEZ,² Volkan YETER,¹ Dilek ERKAN³

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Sistinozis otozomal resesif kalıtım gösteren ve nadir görülen bir hastalıktır. Kromozom 17p13'te lokalize olan sistinozis geninde oluşan mutasyon nedeniyle hastalık oluşmaktadır. Bu hastalıkta en sık karşılaşılan ön segment muayene bulguları kornea ve konjonktivada kristal birikimi iken sıklıkla karşılaşılan arka segment göz muayene bulgusu; periferik retina, retina pigment epitelinde hipopigmentasyon ve makülada pigmenter değişim olmasıdır. Hastalıkta belirgin göz belirtileri fotofobi, blefarospazm ve görme azlığıdır. Sistinozisin nefropatik (infantil-juvenil) ve non-nefropatik olmak üzere iki formu vardır. Non-nefropatik form, oküler sistinozis olarak adlandırılmaktadır. Makalemizde, nefropatik sistinozisli bir olguda görülen maküler pigmenter değişikliklerin sunumu amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sistinozis, makülopati, kornea, fotofobi, konfokal mikroskopi.

ABSTRACT

Cystinosis is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder. It is characterized by the intracellular accumulation of cystine. The gene for nephropathic cystinosis has been mapped to chromosome 17p13. Corneal and conjunctival crystals are the most common anterior segment findings while hypopigmentation of retina pigment epithelium in the periphery and macular pigmentary changes are the most common fundus findings in the disease. Corneal crystals cause intense photophobia and blepharospasm. Two forms of the cystinosis were defined: nephropathic (infantile-juvenile) and non-nephropathic. In this study, we present the macular pigmentary changes in a patient with infantile nephropathic cystinosis.

Key Words: Cystinosis, maculopathy, cornea, photophobia, confocal microscopy.

Ret-Vit 2009;17:145-148

GİRİŞ

Otozomal resesif kalıtım gösteren sistinozis, 17p13'te lokalize olan sistinozis geninde oluşan mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır.¹ İlgili gende oluşan mutasyonlar 367 aminoasitten oluşan ve lizozomlarda sistin transportunda görev alan sistinosin adlı transmembranal proteinin fonksiyonunda bozulmaya neden olur.¹

Hücre içi lizozomlarda birikim sıklıkla karaciğer, tiroid, kas dokusu, beyin, böbrek, pankreas ve göz başta olmak üzere birçok dokuda görülmektedir.²⁻⁴ Bu birikimler nedeniyle dokularda fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Hastalarda hipofosfatemik rikets, hipotroidi,

büyüme-gelişme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık da sıklıkla görülmektedir.^{3,4} Hastalığın erken tanısı ve erken tedavi başlangıcı hastalığın seyrinde önem arz etmektedir.

Sistinoziste kornea, konjonktiva, iris, siliyer cisim, retina ve koroidde kristalin birikimler görülebilmektedir.³ Hastalarda özellikle korneada kristalin birikimine bağlı olarak fotofobi ve blefarospazm gibi belirtiler olmaktadır.⁴ Retinada kristalin birikimi, periferik retinada depigmentasyon, makülada pigment birikimi, retina pigment epiteli atrofisi, submaküler neovasküler membran oluşumu görülebilmektedir.³ Bu makalede daha önce yapılan muayenelerinde maküler patolojisi olmayan, takiplerinde pigmenter makülopati gelişen olgunun sunu-

Geliş Tarihi : 01/04/2008

Kabul Tarihi : 10/06/2008

Received : April 01, 2008

Accepted : June 10, 2008

- 1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fak., Göz Hastalıkları A.D., Samsun, Araş. Gör.
- 2- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fak., Göz Hastalıkları A.D., Samsun, Yard. Doç. Dr.
- 3- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fak., Göz Hastalıkları A.D., Samsun, Prof. Dr.

- 1- M.D., Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Department of Ophthalmology Samsun/TURKEY
DEMİR S., slmdmr@mynet.com
YETER V., dr.volkanyeter@gmail.com
- 2- M.D Assistant Professor., Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Department of Ophthalmology Samsun/TURKEY
BEDEN U., umite@yahoo.com
SÖNMEZ B., drbarissonmez@gmail.com
- 3- M.D Professor., Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Department of Ophthalmology Samsun/TURKEY
ERKAN D., derkan@omu.edu.tr

Correspondence: M.D., Selim DEMİR
İlyasköy Mahallesi Yenice Sokak No:10/7 Samsun/TURKEY

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında sistinozisli erkek hasta, göz muayenesi için kliniğimize başvurdu. Hastanın daha önceki hikayesi ve dosyası incelendiğinde erken çocukluk döneminde hipofosfatemik rikets ve Fankoni sendromu tanısıyla takip ve tedavi edildiği tespit edilmiştir. Hastanın 1 yaşında iken sistinozis ön tanısı ile yapılan göz muayenesinde kornea ve retinada sistinozis ile uyumlu göz bulgusuna rastlanmamıştır. Dört yaşında iken hastalıktan şüphelenilmesi üzerine istenen göz muayenesinde hastanın her iki korneasında kristalin birikimler olduğu görülmüş ve dilatasyon ile yapılan fundus muayenesinin normal olduğu belirtilmiştir. Göz bulguları üzerine hastadan yapılan kemik iliği incelemesi ile sistinozis tanısı konulmuş ve hastaya sistemik ve topikal sisteamin tedavisi başlanmıştır.

Göz muayenesi için verilen kontrol gününe gelmeyen hasta 7 yaşında iken tekrar göz muayenesi için başvurdu. Yapılan göz refraksiyon ölçümünün her iki gözde de (+2.00:(-1.25±180) olduğu görüldü. Düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 0.5 ve sol gözde 0.6 idi. Göz tansiyonu her iki gözde normaldi. Şiddetli olmayan fotofobi ve blefarospazm şikayetleri olan hastanın her iki gözünde biyomikroskop yarıklı lamba muayenesi ile yapılan muayenesinde kornea subepitelyal bölge ve ön stromasına yerleşik yaygın, dağınık beyaz-sarı renkli kristallerin olduğu görüldü (Resim 1A-B). Bu kristaller kornea ön kısmında daha yoğun, kornea orta ve arka segmentlerinde ise göreceli olarak azalmaktaydı. Kornea epitel defekti yoktu. Konjonktivada daha az yoğunlukta tespit edilen kristaller daha mat renkteydi. Hastanın ön kamera, iris ve lensinde patolojik görünüm izlenmedi.

Dilatasyon ardından yapılan fundus muayenesinde optik disk ve retina damarlarının doğal olduğu görüldü. Periferik retina pigment epitelinde depigmentasyon ve makülada özellikle parafoveal alanda, simetrik olarak her iki gözde dağılmış olan pigmenter birikim olduğu görüldü (Resim 2A-B).

Hastanın yapılan konfokal mikroskopi muayenesinde korneada bilateral, dağınık yerleşimli parlak, keskin kenarlı küçük sistin kristallerinin olduğu görüldü. Kristal-

ler korneanın değişik kısımlarında farklı yoğunluklarda birikmişti. Özellikle stroma ön kısım ve orta kısımda en yoğun kristal dansitesi elde edildi. Kristal birikimi stroma arka kısımda çok daha az yoğunlukta idi. Endotelde ise kristal birikim görülmedi.

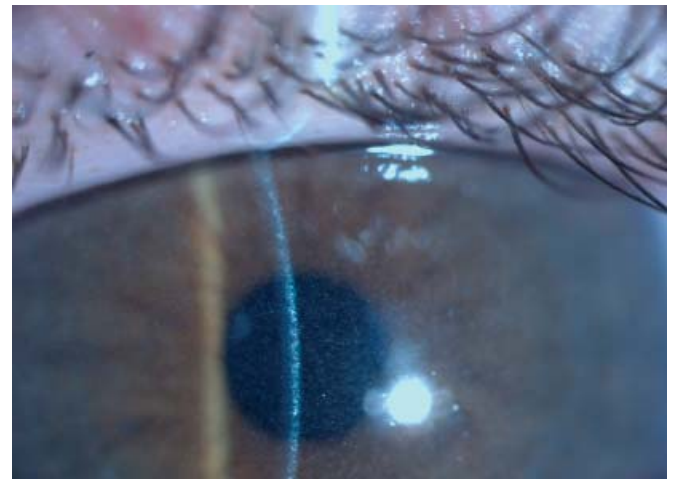
Hastaya kullanmakta olduğu sistemik sisteamin tedavi ve topikal sisteamin göz damlasına devam etmesi önerildi.

TARTIŞMA

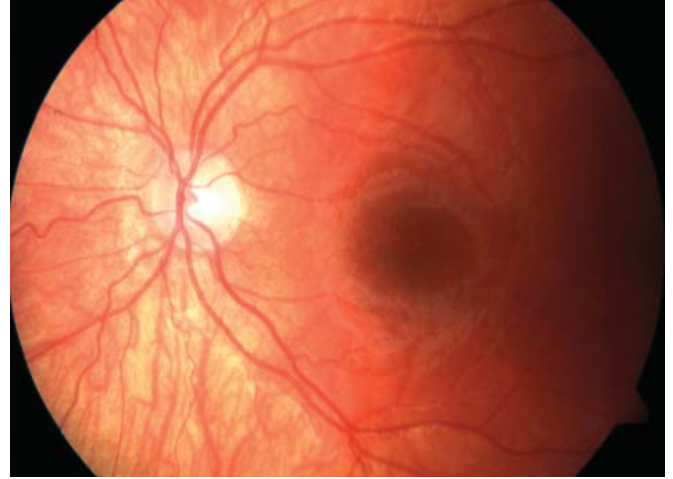
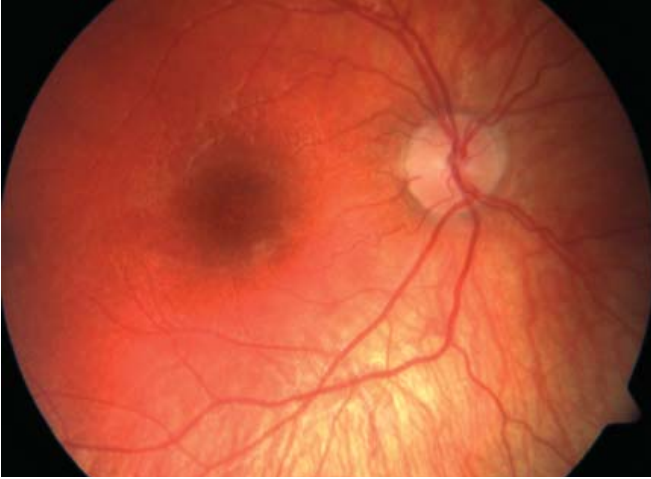
Sistinozis, otozomal resesif kalıtım gösteren ve kromozom 17p13'te oluşan mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır.¹ Bu oluşan mutasyonlar nedeniyle lizozomal sistin transportu bozulmakta ve hücrelerde intralizozomal sistin kristalleri oluşmaktadır.¹ Birikimler nedeniyle fonksiyon bozukluğu etkilenmiş hücrelerde görülmekte ve birçok sistemi ilgilendiren sorunlara neden olmaktadır. Başta göz olmak üzere karaciğer, böbrek, pankreas, tiroid, testis, kas dokusu ve beyin olmak üzere birçok organ bu birikimler nedeniyle etkilenmektedir.^{2,3}

Oküler sistinozis olarak bilinen non-nefropatik formda sistemik tutulum görülmezken göz tutulumu hastalığın esas kliniğini oluşturan etkilenim yeridir. Oküler sistinoziste korneal kristal birikimine bağlı olarak fotofobi görülürken retinal tutulum olmamaktadır.⁵ Nefropatik formda ise sistemik tutulumla birlikte göz tutulumu vardır.³ Nefropatik formda böbrek ve karaciğer başta olmak üzere çoğu dokuda fonksiyon bozukluğu olması nedeniyle genellikle doğumda normal olunmasına rağmen 6-12 ay içinde belirginleşen büyüme gelişme geriliği baş gösterir. Genellikle bu zamanlarda renal Fankoni sendromu ve hipofosfatemik rikets belirir.^{3,4} Hastalıkta metabolik problemlerin tedavisi dikkatlice yapılmalı ve multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

Göz tutulumu olan bu hastalıkta genellikle korneada hemen her seviyede görülmekte olan parlak, keskin kenarlı küçük sistin kristallerinin bilateral dağılımı izlenir. Alsuaibani ve ark.⁶ konfokal mikroskopi çalışmalarında, en yüksek kristal dansitesinin orta stromal kısımda olduğu ve bu kısımda iğne ve iğ şekilli kristallerin olduğunu tespit etmiştir. En az kristal yoğunluğu ise stroma arka ki-



Resim 1a-b: Hastanın sağ göz (a) ve sol göz (b) de simetrik olarak eşit yoğunlukta olan, kornea ön tabakalarında daha yoğun olan ve arka kısma doğru gidildikçe yoğunluğu azalan küçük beyaz-sarı renkte parlak kristaller izlenmektedir.



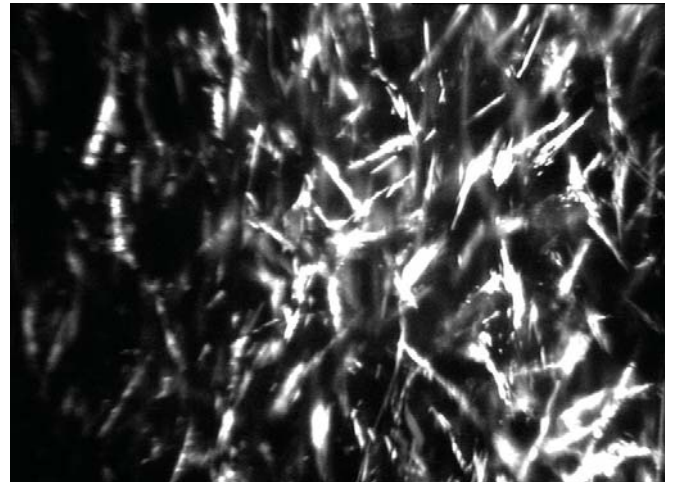
Resim 2a-b: Sağ göz (a) ve sol gözde (b) simetrik dağılımlı parafoveal alan ile sınırlı pigmenter makülopati görülme. Optik disk ve retinal damarlar normal. Periferik retina pigment epitelinde depigmentasyon. Retinada kristalin birikim görülmedi.

sımda izlenmiş, endotel de ise birikim görülmemiştir. Bizim olgumuzda yapılan konfokal mikroskopi muayene bulgularında da kristal yoğunluğu daha çok kornea orta ve ön kısımda izlenmiştir.

Kristal birikimleri korneada yaşla birlikte artış göstermekte ve hastalığın şiddeti ile kristal dansitesinin paralellik arz ettiği düşünülmektedir.⁷ Bu kristallerin kornea yüzeyine doğru hareket etmesi ve epitelde punktat epitel-yopati oluşturması fotofobi ve blefarospazm gibi hastalığa ait semptomların nedenini oluşturmaktadır.³ Sistinozis hastalarında kornea dışında konjonktiva, siliyer cisim, lens ön kapsülü, iris ve retinada da kristalin birikimler olduğu gösterilmiştir.³ Bizim hastamızda kornea ve konjonktiva dışında göz dokularında kristal birikimi izlenmemiştir. Hastalıkta göz arka segment tutulumu da olmaktadır. Kristal birikimleri periferik retina, maküla ve optik diskte de görülebilmektedir. Tsilou ve ark.⁸ sistinozisli olgularda yaptıkları çalışmalarında retina muayenesi yapılabilen 147 bireyin 23'ünde retinal kristal birikimi tespit etmiştir. Diğer tespit edilen retinal patolojiler ise %59 bireyde en erken 6 aylık iken görülmüş olan periferik retinada hipopigmentasyon, %9'unda pigmenter değişiklikler olmuştur. Daha az sıklıkla retinitis pigmentosa, şiddetli koryoretinal atrofi, submaküler neovasküler membran ve retina pigment epitel (RPE) atrofisi görülmüştür. Dureau ve ark.⁹ 29 bireyden sadece 3 tanesinde makülopati olduğunu bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda bilateral pigmenter birikimlerin parafoveal alanda gözlenmiş, perifer RPE de depigmentasyon gözlenmiştir.

Sistin kristallerinin histolojik inceleme ile RPE ve koroide biriktiği gösterilmiştir. Fakat retinal dejenerasyon oluşum nedeni bilinmemekle birlikte, artmış hücrel apoptozun buna neden olabileceği düşünülmektedir. Retina tutulumunun görme prognozu ile daha yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.^{8,9}

Hastalığın tedavisinde topikal sisteamin %0.5 lik göz damlası 10-12 damla/gün³ ya da uyanırken saat başı⁷ olacak şekilde kullanımı vardır. Oral olarak sisteamin 6 saatte bir 60-90 mg/kg ya da 1.3-1.95 mg/m² olarak verilmektedir.²



Resim 3: Konfokal mikroskopisinde korneada dağınık yerleşimli olan parlak, keskin kenarlı küçük sistin kristallerinin bilateral olduğu görüldü. Özellikle stroma ön kısım ve orta kısımda en yoğun kristal dansitesi elde edildi. Kristal dansitesi stroma arka kısımda çok daha az yoğunlukta idi.

Hastalığın tedavisinde oral ve topikal sisteamin göz damlası kullanımı vardır. Sisteamin pazmadan lizozom membranından geçerek asidik lizozom içinde yoğunlaşır. Lizozomlarda birikmiş olan sistin kristalleriyle disülfid reaksiyon oluşturarak sistein ve sistein-sisteamin disülfid bileşiği oluşur. Sistein lizozomal membrandan serbestçe geçebilmektedir. Sistin-sisteamin disülfid bileşiği ise lizin aminoasidi gibi davranarak lizozom membranında lizin transport yoluyla dışarı çıkar. Sisteamin tedavisi ile lizozomlarda sistin transportu ve birikmiş olan sistin uzaklaştırılmış olunur.⁷

İleri düzeyde görme azalmasına neden olan korneal kristalin birikimli olgularda, topikal ve sistemik tedaviye yeterli yanıt alınamıyorsa diğer bir tedavi seçeneği penetran keratoplastidir. Bu olgularda maküler tutulum hastaların görme prognozunda belirgin faktör olacaktır.^{3,9}

Olgumuzda görüldüğü üzere hastalığın tanısının konulmasında kornea kristalin birikimi önemli bir muayene bulgusudur. Hastalıktan şüphelenilmesi üzerine göz muayenesi zaman içinde tekrarlanılmalıdır. Olgumuzda ilk

göz muayenesinde hiçbir bulguya rastlanılmazken ikinci muayenesinde korneada kristalin birikimi tespit edilmiş, son yapılan muayenesinde ise korneal-konjonktival kristalin birikimi, fundus muayenesinde pigmenter makülopati ve periferel retina pigment epiteli depigmentasyonu olduğu görülmüştür. Hastalığın tanısının erken konulması ve özellikle oral sisteamin tedavisinin erken başlanması retinopati gelişimini önlemektedir.⁸ Görme prognozu açısından bu hastalar topikal ve sistemik sisteamin tedavisi ile takip edilmelidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Anikster Y, Shotelersuk V, Gahl WA.: CTNS mutations in patients with cystinosis. *Hum Mutat.* 1999;14:454-458.
2. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, et al.: Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab.* 2000;71:100-120.
3. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, et al.: Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:97-105.
4. Polat S, Can Ç, İlhan B, ve ark.: Sistinozisli Bir Olguda Göz Bulguları. *MN oftalmoloji.* 2007;14:210-211.
5. Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al.: Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatr Res.* 2000;47:17-23.
6. Alsuhaibani AH, Khan AO, Wagoner MD.: Confocal microscopy of the cornea in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1530-1531.
7. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, et al.: 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;64:237-242.
8. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, et al.: Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology.* 2006;113:1002-1009.
9. Dureau P, Broyer M, Dufier JL.: Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long-term study of a population treated with cysteamine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;40:142-146.