



# İnfanil Nefropatik Sistinozisli Hastalarda Göz Tutulumu

## Ocular Involvement in Patients with Infantile Nephropathic Cystinosis

© Sema Üzüüm, © Ayşe Bozkurt Oflaz, © Sadagat Guluzade, © Emine Tinkır Kayıtmazbatır, © Banu Bozkurt

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Öz

Sistinozis, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip otozomal resesif geçişli nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır. Sistinoziste göz tutulumunun en belirgin özelliği fotofobi, gözlerde sulanma ve bulanık görmedir. İnfantil nefropatik sistinozis tanılı iki aileden 4 hastanın göz tutulumu *in vivo* konfokal mikroskopi (İVKM) ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları eşliğinde değerlendirilmiştir. Tüm hastaların kornea stromasında ön segment OKT'de yaygın hiperreflektif noktasal birikintiler, İVKM'de iğ şeklinde parlak kristal birikintiler mevcuttu. Üç hastada epitelde kristal birikimi vardı ve bu bölgelerde epitel hücrelerinde bozulma gözlemlendi. Bazı kesitlerde subepitelyal sinir plexusu etrafında kristal birikimleri izlendi. Bir hastada konjonktivada limbal bölgede yuvarlak ve iğ şeklinde parlak birikintiler ve enflamatuvar hücreler izlendi. İki kız kardeşin infrared fundus görüntülerinde optik disk, maküla ve periferel retinada hiperreflektif kristal benzeri depozitler görülürken, artırılmış derinlik görüntülerinde ("enhanced depth imaging") OKT ile bu kristallerin retinanın tüm tabakalarında biriktiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İnfantil nefropatik sistinozis, *in vivo* konfokal mikroskopi, optik koherens tomografi

### Abstract

Cystinosis is a rare autosomal recessive lysosomal storage disease associated with high mortality and morbidity rates. The most distinctive ocular manifestations of cystinosis are photophobia, tearing, and blurred vision. Herein, we assessed the ocular involvement of four patients from two families diagnosed with infantile nephropathic cystinosis using optical coherence tomography (OCT) and *in vivo* confocal microscopy (IVCM). Anterior segment OCT demonstrated multiple hyperreflective punctate deposits, and IVCM revealed needle-shaped bright crystal deposits in the corneal stroma in all patients. Three patients also had crystal deposits in the epithelium, where epithelial cell disruption was observed. Crystal deposits around the subepithelial nerve plexus were noted in some sections. In one patient, round and needle-shaped bright deposits along with inflammatory cells were observed in the limbal region of the conjunctiva. Infrared fundus images of two female siblings revealed hyperreflective crystal-like deposits around the optic disc, macula, and peripheral retina, and enhanced depth imaging OCT showed accumulation of crystals in all layers of the retina.

**Keywords:** Infantile nephropathic cystinosis, *in vivo* confocal microscopy, optical coherence tomography

### Giriş

Sistinozis, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip otozomal resesif geçişli nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır<sup>1,2</sup> ve sistini lizozomdan ekstrasellüler alana taşıyan bir membran transport proteini olan sistinozini kodlayan, 17p13.2 kromozomunda yerleşimli sistinozin (*CTNS*) genindeki mutasyona bağlı oluşmaktadır.<sup>1,3</sup>

Sistinozisin infantil (erken başlangıçlı) nefropatik sistinozis, juvenil (geç başlangıçlı) nefropatik sistinozis ve yetişkin (oküler) sistinozis olmak üzere üç klinik formu vardır. İnfantil nefropatik sistinozis olguların yaklaşık %95'ini oluşturur ve en şiddetli formudur.<sup>1</sup> Sistin kristalleri başta gözler ve böbrekler olmak üzere sinir sistemi, tiroid bezi, kemikler, kaslar, kemik iliği, pankreas, karaciğer, akciğerler ve gonadlar dahil olmak üzere çeşitli organlarda birikebilir.<sup>4</sup> Birikimlere bağlı Fanconi sendromu, böbrek yetmezliği, raşitizm, büyüme-gelişme gerilikleri, öğrenme güçlüğü, kas atrofileri, gastrointestinal semptomlar, yutma güçlüğü, hipotiroidi gibi birçok problem görülebilmektedir.<sup>5,6</sup>

Gözde kornea, konjonktiva, limbus, iris, ön kamara, iridokorneal açığı, lens kapsülü, siliyer cisim, koroid ve nadiren retina pigment epiteli ve optik diskte de birikim gösterebilir.<sup>1</sup>

**Cite this article as:** Üzüüm S, Bozkurt Oflaz A, Guluzade S, Tinkır Kayıtmazbatır E, Bozkurt B. Ocular Involvement in Patients with Infantile Nephropathic Cystinosis. *Turk J Ophthalmol.* 2024;54:235-239

TOD 57. Ulusal Kongresi'nde (8-12 Kasım 2023) poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Ayşe Bozkurt Oflaz, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
E-posta: draysebozkurtoflaz@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5894-0220  
Geliş Tarihi/Received: 22.02.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.89957



Klinik olarak ışık hassasiyeti, sulanma ve bulanık görmeye neden olmaktadır.<sup>7,8</sup> Korneada birikim ilk olarak perifer, yüzey katmanlardan başlar, daha sonra merkeze ve korneanın daha derin katmanlarına doğru ilerler.<sup>9</sup> Korneada sistin birikimlerinin yoğunluğunu objektif olarak değerlendirmek amacıyla Gahl ve ark.<sup>1</sup> bir skorlama tanımlamışlardır. Korneal sistin kristal skorları (KSKS) 0; korneada hiç birikim yok ve 3,00 silme sistin birikimi şeklinde olmak üzere 0,25 birim aralıklar ile artarak isimlendirilen bir puanlama sistemidir. İleri olgularda rekürren kornea epitelyal erozyonlar, korneada incelleme, bant keratopatisi, filamentli keratit, periferik korneal neovaskülarizasyon ve posterior sineşi, sekonder pupiller blok ve glokom, papilödem, renkli görme ve gece görmesinde azalma gibi patolojiler görülebilmektedir.<sup>1,2,3</sup>

Bu olgu sunumunda infantil nefropatik sistinozis tanılı iki aileden 4 hastanın göz tutulumu, *in vivo* laser konfokal mikroskop (IVKM) ve ön segment optik koherens tomografi (OKT) bulguları eşliğinde tartışılacaktır.

## Olgu Sunumları

### Aile 1

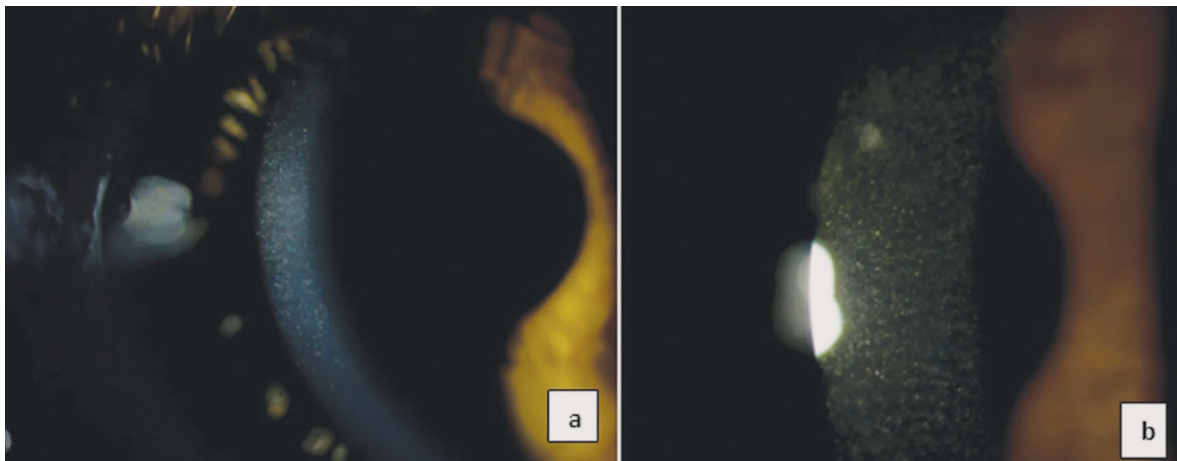
Akraba evliliği öyküsü olmayan iki çocuklu bir anne babanın 6 ve 9 yaşlarındaki iki erkek çocuğunda ışık hassasiyeti mevcuttu. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) her iki gözde 20/20, göz içi basınçları (GİB) her iki gözde de yaklaşık olarak 12 ila 15 mmHg arasında idi. Biyomikroskopik muayenede her iki hastanın korneasında bilateral yaygın sistin kristal birikimleri mevcuttu (**Şekil 1**). KSKS küçük kardeşte her iki gözde 3, büyük kardeşte her iki gözde 2 idi. Scheimpflug-Plasido disk temelli kornea tomografik görüntüleme (Sirius®, CSO, İtalya) merkezi kornea kalınlıkları (MKK) küçük kardeşte sağ ve sol gözlerde sırasıyla 548 ve 545 µm, büyük kardeşte sağ ve sol gözde sırasıyla 580 ve 570 µm olarak ölçüldü. Ön segment OKT'de (Topcon®, Japonya) yapılan manuel ölçümlerde küçük kardeşin sağ ve sol gözünde ölçülen MKK sırasıyla 560 ve 546 µm, büyük kardeşin ölçümleri sırasıyla 575 ve 574 µm

idi. Retinada herhangi bir tutulum görülmedi. Fiziksel olarak gelişme geriliği mevcuttu. Her iki hastanın da 4 yıl önce sistinozis tanısı aldığı ve o günden bu yana sistemik ve topikal sisteamin (Cystamin® %0,55 3x1, Tobio Pharmaceuticals) tedavisi aldığı öğrenildi. Son 6 aydır topikal sisteamin ülkemizde bulunmadığı için kullanamadıkları öğrenildi. Klinik ekzom sekanslamada CTNS geninde herhangi bir mutasyon gösterilemedi. Delesyon/duplikasyon analizinde CTNS geni ekzon 6-7-8 homozigot duplikasyon tespit edildi.

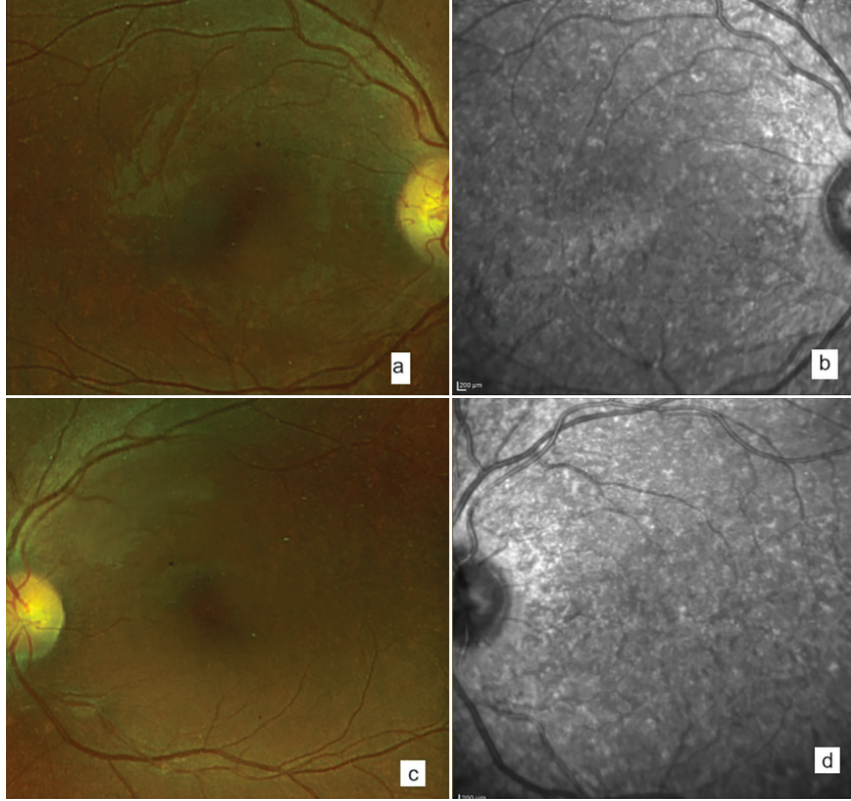
### Aile 2

Akraba evliliği öyküsü olan iki çocuklu bir anne babanın 14 ve 18 yaşlarındaki iki kız çocuğunda ışık hassasiyeti mevcuttu. EİDGK sırasıyla 16/20, 20/20, GİB her iki hastada da 14 ila 16 mmHg arasındaydı. Biyomikroskopik muayenede iki hastanın da her iki göz korneada sistin kristal birikintileri mevcuttu. KSKS küçük kardeşte her iki gözde 3, büyük kardeşte her iki gözde 2 idi. Kornea tomografik görüntüleme MKK küçük kardeşte sağ ve sol gözlerde sırasıyla 530 ve 536 µm, büyük kardeşte sağ ve sol gözde sırasıyla 524 ve 518 µm olarak ölçüldü. Ön segment OKT'de yapılan manuel ölçümlerde küçük kardeşin sağ ve sol gözünde ölçülen MKK sırasıyla 532 ve 546 µm, büyük kardeşin ölçümleri sırasıyla 534 ve 533 µm idi. Her iki hastanın da retinasında infrared görüntülerde (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Almanya) daha belirgin olmak üzere optik disk çevresinde, vasküler arkat etrafında ve perifer retinada sistin birikintileri görüldü (**Şekil 2**). *Enhanced depth imaging* (geliştirilmiş derin görüntüleme) mod-OKT (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Almanya) kesitlerinde ganglion hücre tabakası (GHT), iç nükleer tabaka (İNT), iç pleksiform tabaka (İPT) ve dış pleksiform tabakada (DPT) sistin birikimleri mevcuttu ancak koroidde tutulum görülmedi (**Şekil 3**).

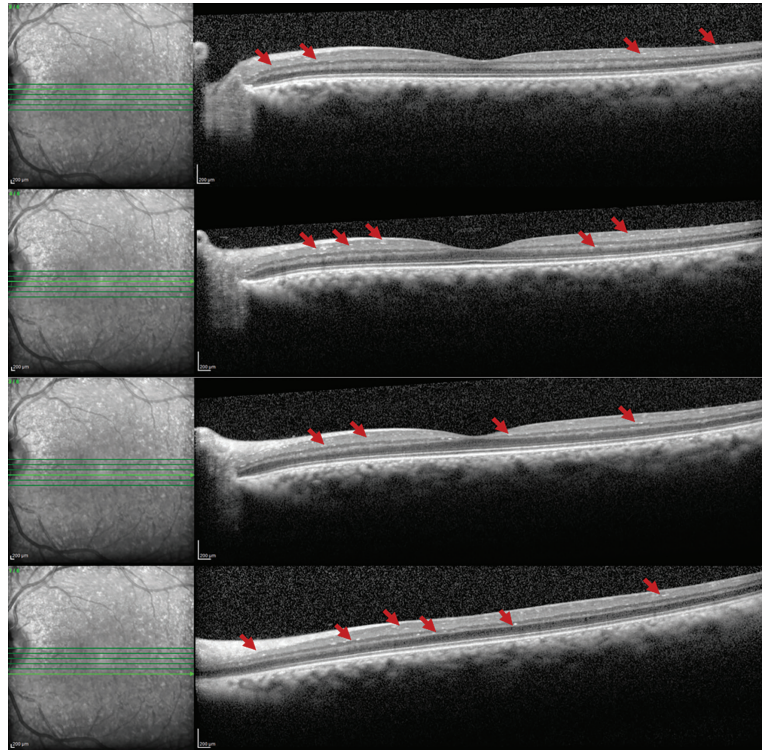
Hastaların ikisinin de sistinozis tanısıyla sistemik ve topikal sisteamin tedavisi aldığı, büyük kardeşin 2013 yılında, küçük kardeşin 2017 yılında böbrek nakli oldukları öğrenildi. CTNS geninde klinik ekzom sekanslamada ekzon 3'te homozigot c.18\_21del/p.Thr7PhefsTer7 rs786204501 varyantı tespit edildi.



**Şekil 1.** Korneada yaygın sistin kristal birikimlerinin x10 (a) ve x16 (b) büyütmede alınan ön segment fotoğraf görüntüleri



Şekil 2. Makülada sistin kristal birikimlerinin ve optik disk solukluğunun görüldüğü sağ göz (a, b) ve sol göze (c, d) ait renkli fundus fotoğrafı ve infrared görüntüleri



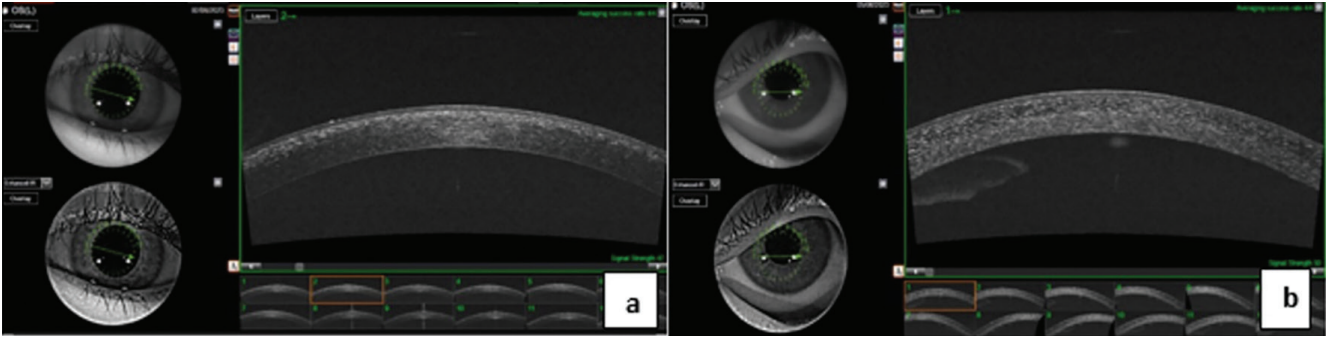
Şekil 3. *Enhanced depth imaging* (geliştirilmiş derin görüntüleme) modda alınan OKT kesitlerinde retinal katmanların farklı seviyelerindeki sistin kristal birikimleri (kırmızı oklar)

### Ön Segment OKT ve İVKM Görüntüleme

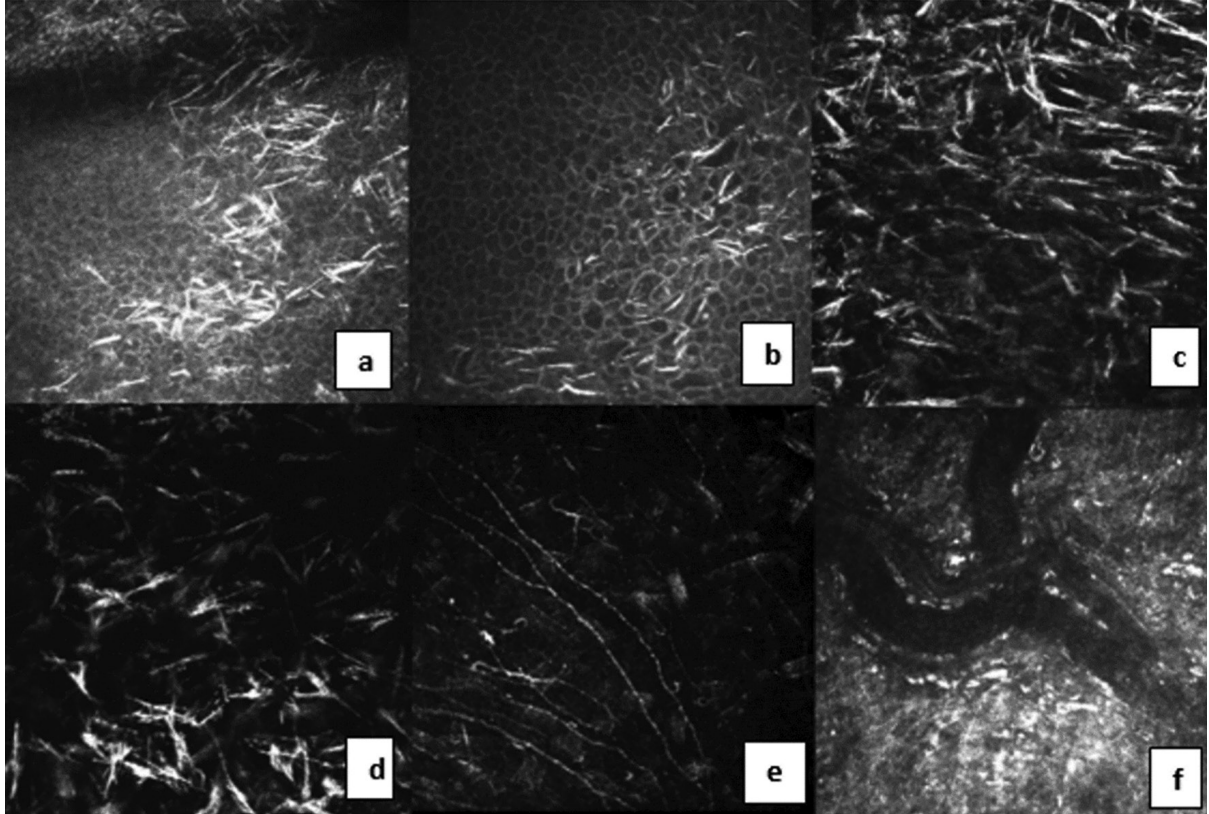
Ön segment-OKT'de tüm hastalarda stroma tabakasında yaygın hiperreflektif noktasal birikintiler mevcuttu (Şekil 4). İVKM'de (Rostock Cornea Module®, Heidelberg Engineering, Almanya) tüm hastalarda stromada yaygın olarak iğne şeklinde parlak kristal birikintiler izlendi. Üç hastada epitelde kristal birikimi vardı ve bu bölgelerde epitel hücrelerinde bozulma gözlemlendi. Bazı kesitlerde subepitelyal sinir pleksusu etrafında kristal birikimleri izlendi. Bir hastada konjonktivada limbal bölgede yuvarlak ve iğne şeklinde parlak birikintiler ve enflamatuar hücreler izlendi (Şekil 5).

### Tartışma

Sistinozisli hastalarda göz tutulumu en sık semptomlara neden olan ve morbiditeye yol açan nedenler arasındadır.<sup>1</sup> Sistinoziste göz tutulumunun en belirgin özelliği korneada yaygın kristal birikimidir. İVKM ve OKT yardımı ile kristallerin yerleşim derinliği ve morfolojisi ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir.<sup>10,11</sup> Ozdemir ve ark.<sup>10</sup> sistinozis tanılı 36 yaşında erkek hastada ön segment-OKT ve İVKM'de ön ve arka stromada iğne ve füziform şekilli kristal yapıların olduğunu göstermişlerdir. Kornea epitel ve endotel tabakasında sistin birikintilerine rastlanılmamıştır. Keidel ve ark.'nın<sup>11</sup> çalışmasında 45 hastanın 88 gözünde ön segment-OKT ile



Şekil 4. Ön segment optik koherens tomografide (a) epitel ve ön stromada, (b) ön, orta ve arka stromada sistin kristal birikimleri



Şekil 5. *In vivo* laser konfokal mikroskopide (a) epitelde hiperreflektif kristaller, (b) epitel hücrelerinde bozulma, (c, d) stromada birikinti, (e) subepitelyal sinir pleksusu etrafında sistin kristal birikimleri, (f) konjonktiva ve limbal bölgede noktasal ve çizgisel hiperreflektif birikimler

kristallerin stromada tüm seviyelerde yaygın olarak biriktiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 4 olguda da yaygın stromal birikimler izlenirken, üç hastada farklı olarak epitelde de birikimler olduğu görüldü. Kristallerin yoğun olduğu bölgede epitel hücrelerinde bozulmalar tespit edildi.

Sistinoziste kornea dışında retina ve koroidde de sistin kristalleri birikebilmektedir. Al Abdulsalam<sup>12</sup> 19 yaşında sistinozisli kadın olguda OKT'de subfoveal bölgede dış retinal tabakalarda kubbe şeklinde kristal birikimlerini göstermiştir. Keidel ve ark.<sup>13</sup> fundus muayenesinde foveada sistin kristallerini saptamış ve OKT görüntülemesinde bu birikimlerin yoğunluk sırasıyla koryokapillaris, GHT, İNT, İPT ve koroidde olduğunu belirtmiştir. Bizim hastalarımızda erkek çocuklarda belirgin bir retina patolojisi gözlenmezken, kız çocuklarında arka segment OKT'de kesitsel olarak ve fundus otofloresans ile sistin kristallerinin yaygın olarak GHT, İPT, İNT, DPT'de izlendi.

Sistinozisin tedavisi, oral ve topikal formu mevcut olan sisteamindir. Oral sisteamin tedavisi renal ve retinal bulguların ilerlemesini yavaşlatabilmektedir, ancak kornea avasküler yapıya sahip olduğu için kornea üzerindeki etkisi sınırlıdır. Topikal sisteamin ise hem semptomları hafifletmekte hem de korneadaki kristallerin çözülmesine yardımcı olmaktadır.<sup>14</sup> Erken başlayan uzun süreli sisteamin tedavisi; son dönem böbrek yetmezliğini geciktirmekte, ekstrarenal komplikasyon riskini azaltmakta ve sağkalım oranlarını iyileştirmektedir.<sup>15</sup> Bizim olgularımızdan erkek çocukların 2 ve 5 yaşında tanı alması ve erken tedavi başlaması ile renal komplikasyonların ortaya çıkmasının engellendiği düşünülmektedir.

Literatürde İVKM ve OKT tabanlı birikim analizi hesaplamalarının hastalığın progresyonunda daha objektif ve sağlıklı bir değerlendirme yaptığı gösterilmiştir ve ilerde biyobelirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.<sup>11,16</sup> Vercauteren ve ark.<sup>17</sup> sistinozisli hastalarda korneal tomografi ile ön segment OKT ile alınan kornea kalınlık ölçümlerini karşılaştırmış ve korneal tomografi ile alınan ölçümlerin OKT'ye göre çok daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle hastalığın prognozu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ön segment OKT'nin temel alınmasını önermişlerdir. Bizim hastalarımızda ön segment OKT ile yapılan MKK ölçümleri korneal tomografi ölçümlerinden çok belirgin sapma göstermemiştir.

Literatürde sistinozis hastalarında sınırlı sayıda olgulardan oluşan çalışmaların mevcut olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ilk kez İVKM ile kornea epitelinde kristallerin biriktiği gösterilmiştir. Sonuç olarak sistinozis, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir lizozomal depo hastalığıdır ve İVKM ve OKT ile kornea ve retinada biriken sistin kristallerinin morfolojisi, yaygınlığı ve derinliği objektif olarak doku ve hücresel düzeyde gösterilebilmektedir.

#### Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ü., A.B.O., B.B., Konsept: S.Ü., A.B.O., B.B., Dizayn: A.B.O., E.T.K., B.B., Veri Toplama veya İşleme: S.Ü., S.G., A.B.O., E.T.K., B.B., Analiz veya

Yorumlama: A.B.O., E.T.K., B.B., Literatür Arama: S.Ü., S.G., A.B.O., E.T.K., B.B., Yazan: S.Ü., A.B.O., B.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

- 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;71:100-120.
- Makuloluwa AK, Shams E. Cysteamine hydrochloride eye drop solution for the treatment of corneal cystine crystal deposits in patients with cystinosis: an evidence-based review. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:227-236.
- Park M, Helip-Wooley A, Thoene J. Lysosomal cystine storage augments apoptosis in cultured human fibroblasts and renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2878-2887.
- Biswas S, Gaviria M, Malheiro L, Marques JP, Giordano V, Liang H. Latest Clinical Approaches in the Ocular Management of Cystinosis: A Review of Current Practice and Opinion from the Ophthalmology Cystinosis Forum. *Ophthalmol Ther.* 2018;7:307-322.
- Chik CL, Friedman A, Merriam GR, Gahl WA. Pituitary-testicular function in nephropathic cystinosis. *Ann Intern Med.* 1993;119:568-575.
- Bassim CW, Gautam P, Domingo DL, Balog JZ, Guadagnini JP, Gahl WA, Hart TC. Craniofacial and dental findings in cystinosis. *Oral Dis.* 2010;16:488-495.
- Kowalczyk M, Toro MD, Rejdak R, Zaluska W, Gagliano C, Sikora P. Ophthalmic Evaluation of Diagnosed Cases of Eye Cystinosis: A Tertiary Care Center's Experience. *Diagnostics (Basel).* 2020;10:911.
- Helmi HA, El Mansoury J, Al Hazzaa S, Al Zoba A, Dirar QS. Asymmetrical Ocular Manifestations of Nephropathic Cystinosis; A Case Report. *Am J Case Rep.* 2019;20:1308-1313.
- Wong VG. Ocular manifestations in cystinosis. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12:181-186.
- Ozdemir HB, Özmen MC, Aktas Z, Hasanreisoglu M. *In vivo* confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography follow-up of cysteamine treatment in corneal cystinosis. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67:153-155.
- Keidel L, Elhardt C, Hohenfellner K, Priglinger S, Schworm B, Wertheimer C, Priglinger C, Luft N. Establishing an objective biomarker for corneal cystinosis using a threshold-based Spectral domain optical coherence tomography imaging algorithm. *Acta Ophthalmol.* 2021;99:e189-e195.
- Al Abdulsalam O. Posterior segment optical coherence tomography findings in a case of nephropathic cystinosis. *Saudi J Ophthalmol.* 2020;34:142-144.
- Keidel L, Hohenfellner K, Schworm B, Priglinger S, Luft N, Priglinger C. Spectral domain optical coherence tomography-based retinochoroidal cystine crystal score: a window into infantile nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol.* 2023;107:234-241.
- Liang H, Labbé A, Le Mouhaër J, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:2275-2283.
- Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, Midgley JP, Ottolenghi C, Servais A, Soliman NA, Thoene JG, Levchenko EN; Conference Participants. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;89:1192-1203.
- Labbé A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, Baudouin C. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology.* 2009;116:870-876.
- Vercauteren L, Consejo A, De Vries MJ, Krolo I, Koppen C, Ní Dhubhghaill S. Comparison of Scheimpflug Corneal Tomography and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Measurements in Corneal Cystinosis: A Case Series. *Eye Contact Lens.* 2024;50:321-328.