



# Sistinozis Hastalarının Uzun Süreli İzlemi: Hacettepe Deneyimi

Topaloğlu R, Özaltın F , Gülhan B, Bodur İ, İnözü M,  
Beşbaş N

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı  
Ankara

# Giriş

- **Sistinozis (OMIM 219800), 17. kromozomun kısa kolunda (p13) yer alan *CTNS* genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır**
- **Hastalığa neden olan *CTNS* geni, lizozomal sistin taşıyıcı protein olan “sistinozin” adı verilen bir proteini kodlar ve ilk kez 1998’de tanımlanmıştır**
- **Bu gendeki mutasyon sonucunda lizozomal transport etkilenir ve lizozomlarda sistin kristalleri yaygın olarak birikir**

 Wilmer MJ, et al., 2011

 Topaloğlu R, et al., 2011

- **Sistinozis geninin moleküler analizi hem erken tanı hem de prenatal tanı yöntemi olarak kullanılır**
- **Bu gen 12 eksondan oluşmaktadır. 3-12 numaralı eksonlar kodlayıcı eksonlardır. *CTNS* geninin 1998'deki keşfinden sonra bu gende 110'un üzerinde mutasyon tanımlanmıştır**

✍ Topaloğlu R, et al., 2012

✍ Town M, et al., 1998

- **Kuzey Avrupa ve Amerikalı hastalarda yapılan çalışmalarda en sık mutasyon geniş bir 57-kb delesyondur**
- **Ülkemizde sistinozis hastalarının genetik kökenini anlamaya yönelik ilk moleküler analiz 2012 yılında Topaloğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır**

✎ Topaloğlu R, et al., 2012

✎ Town M, et al., 1998

- **Hiçbir hastada 57 kb'lik delesyon yok**
- **12 hastada toplam 13 varyasyon**
  - 4 tanesi daha önceden tarif edilmiş,
  - Bir delesyon, bir küçük delesyon, dört missense varyasyon, iki potansiyel «splice site» modifikasyon ve intron 4'ün potansiye dallanma noktasında nükleotid değişimi
- **En sık allel varyasyonu c.681 G>A; p. E227E (%29.1)**

# Amaç

- Bu çalışmanın amacı kliniğimizde sistinozis tanısı ile takip edilen hastalarda hastalık yapıcı gen mutasyonlarını tanımlamak ve klinik özelliklerini belirlemektir

# Hastalar-Yöntem

**Kliniğimizde takip edilen ve sistinozis kayıt sistemine girilen hastaların genetik ve klinik özellikleri önceden hazırlanmış bir forma kaydedilerek bilgiler alındı**

# Hasta Özellikleri



- **n=41 (16 kız, 25 erkek)**
- **Ortanca tanı yaşı: 15 ay (5 ay-13.5 yıl)**
  - **0-1 yaş: 17 hasta**
  - **1-2 yaş: 16 hasta**
  - **2-6 yaş: 5 hasta**
  - **>6 yaş: 3 hasta**
- **Anne-baba akrabalığı: 27 hasta (%65.8)**
  - **19 hastada 1°, 3 hastada 2°, 5 hastada 3°**
- **Ailede sistinozis: 15 hasta (%36.6) (kardeş)**

# Başlangıç yakınmaları

	Var	Yok
Büyüme geriliği	38 (%92.7)	3 (%7.3)
İştahsızlık	31 (%75.6)	10 (%24.4)
Poliüri	31 (%75.6)	10 (%24.4)
Polidipsi	30 (%73.2)	11 (%26.8)
Kusma	18 (%44)	23 (%56)
Fotofobi	7 (%17)	34 (%83)
Tetani	2 (%4.9)	39 (%95.1)

## Hastaların başlangıç vücut ağırlığı ve boya göre dağılımı

Persentiller	Vücut ağırlığına göre dağılım	Boya göre dağılım
3p<	<b>30 (%73.2)</b>	<b>31 (%75.7)</b>
3-10 p	7 (%17.2)	5 (%12.3)
10-25 p	2 (%4.8)	2 (%4.8)
25-50 p	1 (%2.4)	2 (%4.8)
>50 p	1 (%2.4)	1 (%2.4)

## Başlangıç fizik muayene bulguları

	Var	Yok
<b>Rikets</b>	<b>16 (%39)</b> Ortanca: 14 ay (10-106 ay)	<b>25 (%61)</b>
<b>Ekstremitte deformitesi (O-bein/X-bein)</b>	7 (%17) Ortanca: 15 ay (12-106 ay)	34 (%83)
<b>Dehidratasyon</b>	2 (%5) (10 ve 12 aylık)	39 (%95)

# Laboratuvar bulguları

- Bir hasta hariç tüm hastalarda idrarda proksimal tübülopati bulguları vardı
- Elektrolit anormallikleri
  - Hipokalemi %48.7
  - Hiponatremi %29.2
  - Hipofosfatemi %26.8

# Tanı Yöntemleri

	Var	Yok
Korneada sistin kristali	30	11
Lökosit sistin düzey yüksekliği (n=11)	11	-
Kemik iliği aspirasyonu (n=8)	6	2

# Genetik analiz

- En sık rastlanan mutasyonlar;

**1. c.681 G>A; p.E227E**

**2. c.1015 G>A; p.G339R**

**3. c.140+1 G>T**

# Diğer organ tutulumlar

- Dört hastada hipotiroidi saptanması nedeni ile replasman tedavisi başlandı
- Üç hasta da GIS tutulumu (hematemez, splenomegali, kronik karaciğer hastalığı) olması nedeni ile izleme alındı



## Son vize fizik muayene bulgulari


	Var	Yok
<b>Rikets</b>	8 (%24.2) Ortanca:14.2yil (3.3-33 yil)	25 (%75.8)
<b>Ekstremite deformitesi</b>	8 (%24.2) Ortanca:18 yil (3.3-33yil)	25 (%75.8)
<b>Dehidratasyon</b>	0	0

## Son vizit vücut ağırlığı ve boya göre dağılımı

Persentiller	Vücut ağırlığına göre dağılım	Boya göre dağılım
3p<	<b>27 (%77.2)</b>	<b>30 (%85.8)</b>
3-10 p	5 (%14.3)	2 (%5.7)
10-25 p	2 (%5.7)	2 (%5.7)
25-50 p	1 (%2.8)	1 (%2.8)

# Prognoz

- Son vizitte hiçbir hasta dehidrate değildi
- Ortanca izlem süresi: 8.3 yıl (0.5-26 yıl)
- Son vizitte yaş ortalaması:  $13.2 \pm 7.7$  yıl
- Son vizit ortanca lökosit sistin düzeyi: 1.05 nmol half sistin/mg protein

- 
- **Renal replasman tedavileri**
    - **2/41 hasta hemodiyaliz**
    - **11/41 hasta periton diyalizi**
    - **10/41 hasta böbrek nakli**

# Böbrek nakli yapılan hastalar

- 10 hasta (4 kız, 6 erkek)
- Böbrek nakli yapılan ortalama yaş  $12.6 \pm 1.8$  yıl
- Üç hastaya kadavradan, yedi hastaya canlıdan böbrek nakli yapıldı
- Dört hasta periton diyalizinden, üç hasta hemodiyalizden ve üç hastaya da preemptif böbrek nakli yapıldı
- Son vizitte ortalama yaş  $17.3 \pm 3.8$  yıl
- Böbrek nakli sonrası ortalama izlem süresi  $4.7 \pm 2.8$  yıl

- **9/10 hasta**

**prednizolon+takrolimus/siklosporin+mikofenolat mofetil**

- **1/10 hasta**

**-prednizolon+rapamisin+mikofenolat mofetil**

**(Kronik allograft nefropatisi nedeni ile)**

# Sonuç-Tartışma

- Uzun süreli sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir
- Kuzey Amerika ve Avrupa'daki hastaların aksine en sık rastlanan *CTNS* mutasyonu c.681 G>A, p.E227E idi (%30.3)

