

Renal Cystinosis: Review of 10 Cases

Fakhrossadat Mortazavi¹, Majid Malaki^{2*}, Nahid Farhadmand³, Anoosh Azarfar⁴

¹Department of Pediatric Nephrology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Children's Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Nursing, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Department of Pediatric Nephrology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 22 Jul, 2012 Accepted: 18 Nov, 2012

Abstract

Backgrounds and Objectives: Cystinosis presents with renal and extrarenal manifestations. The aim of this study is to review the clinical presentations of children who diagnosed as cystinosis during the last 10 years in Children's Hospital of Tabriz.

Materials and Methods: In this case series study, medical records of 10 children with cystinosis were evaluated. Their physical findings and laboratory data were collected and expressed using descriptive statistic analysis.

Results: The mean age of patients at the time of diagnosis was 24 months and they reached to end stage renal failure at mean age of 95 months, it was diagnosed as early as 9th months by corneal examination. Hypercalciuria was present in half of our patients but urolithiasis was not found in any patient. Subclinical hypothyroidism was detected in 5 years of old and frank hypothyroidism occurred simultaneously with end stage renal failure in all of patients.

Conclusion: Cystinosis is a rare disease in our area. Cystinosis can be diagnosed earlier by ophthalmologic examination. Subclinical hypothyroidism and hypercalciuria are common in cystinosis as we found in our study.

Keywords: Cystinosis, Hypercalciuria, Hypothyroidism

*Corresponding author:

E-mail: madjidmalaki@gmail.com

مقاله پژوهشی

بررسی ۱۰ ساله سیستینوزیس در ۱۰ کودک

فخر السادات مرتضوی: گروه نفلولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز، تبریز، ایران
مجید ملکی: مرکز تحقیقات و سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: madjidmalaki@gmail.com

ناهمید فرهادمند: گروه پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز، تبریز، ایران
آنوش آنرفر: گروه نفلولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، مشهد، ایران

دریافت: ۹۱/۵/۱۳ پذیرش: ۹۱/۷/۳

چکیده

زمینه و اهداف: سیستینوزیس بیماری است که خود را با علائم مختلف کلیوی و غیر کلیوی نشان می دهد. در این مطالعه برآنیم تا علائم ۱۰ کودک مبتلا به سیستینوزیس را که در طی ۱۰ سال اخیر در بیمارستان کودکان تبریز تشخیص داده شدند، بررسی نماییم.

مواد و روش ها: در این مطالعه مدارک پزشکی مربوط به ۱۰ بیمار مبتلا به سیستینوزیس بررسی گردید و اطلاعات بیماران شامل علائم بالینی و آزمایشگاهی جمع آوری و با استفاده از آمار توصیفی مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته ها: متوسط سن تشخیص در بیماران ما ۲۴ ماه بود. این بیماران بطور متوسط در سن ۹۵ ماهگی به مرحله انتهایی نارسایی مزمن کلیه رسیدند. کمترین سن تشخیص از طریق معاینه چشمی در ۹ ماهگی بود. هیپرکلسیوری در نیمی از بیماران و نفروکلسینوزیس در یک بیمار مشاهده گردید اما سنگ کلیوی در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. هیپوتیرویدی تحت بالینی در ۵ سالگی و هیپوتیرویدی بالینی در ۷ سالگی همزمان با نارسایی پیشرفته کلیه در تمام بیماران مشاهده شد.

نتیجه گیری: بیماری سیستینوزیس در منطقه ما پدیده نادری است. سیستینوزیس با معاینه چشمی در سنین پایین قابل تشخیص است. هیپوتیرویدی تحت بالینی و هیپرکلسیوری در این بیماران پدیده شایعی است که در نیمی از بیماران مورد بررسی یافت گردید.

کلید واژه ها: سیستینوزیس، هیپرکلسیوری، هیپوتیرویدی

مقدمه

سیستینوزیس یک بیماری ذخیره ای است که در آن سطح سیستین موجود در لیزوزیم ها در بسیاری از ارگانها افزایش می یابد (۱). سیستینوزیس به سه فرم چشمی، شیرخواری (کلیوی)، و جوانان تقسیم می گردد و بر اساس سطح سیستین سلولی دارای علائم و شدت متفاوتی می باشد. در فرم شیرخواری یا کلیوی سلولها دارای بالاترین سطح سیستین هستند و مبتلایان در اواخر دوران کودکی دچار نارسایی کلیه می گردند (۲). سیستین از تجزیه پروتئین های داخل سلولی یا پلازما منشاء می گیرد. اگر انتقال سیستین از سلول مختل گردد، انباشت آن در سلول منجر به خفگی و کاهش ATP موجود در تمام انواع سلولهای بدن و تمام ارگانها خواهد شد (۳، ۴). هدف از این مطالعه آن است که تظاهرات بیماری سیستینوزیس را در شرایط بومی خود مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها

در این مطالعه طی ۱۰ سال از ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۰ هجری شمسی تعداد ۱۰ مورد بیمار مبتلا به سیستینوزیس نفروپاتیک تشخیص داده شده در مرکز آموزشی-درمانی کودکان تبریز را مورد بررسی قرار دادیم. هیچیک از موارد فوق تا قبل از مراجعه داروی سیستمین را مصرف نکرده و بعد از تشخیص نیز دارو را بطور منظم مصرف نکرده بودند. علائم و نشانه های بیماران به همراه اندکس های رشدی آنان ثبت گردید و تست های آزمایشگاهی این بیماران شامل الکترولیتها، اوره و کراتینین سرم و تست های تیرویدی بشکل دوره ای ثبت گردید. تمام بیماران در زمان مراجعه معاینه افتالموسکوپی شدند. فراوانی نسبی علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی با استفاده از روشهای آمار توصیفی مورد آنالیز قرار گرفته و بشکل عدد و درصد مشخص گردید.

نشانه های بالینی	شیوع	آزمایشات بالینی در هنگام مراجعه
اختلال رشد، اختلال حرکتی	۱۰/۱۰	میزان میانگین در هنگام مراجعه (حداقل - حداکثر)
پلی اوری و پلی دیسی، گلیکوزوری	۱۰/۱۰	۹ (۷/۵-۱۲) گرم/دسیلیتر
کریستال قرنیه	۱۰/۱۰	۲/۳ (۱/۱-۳/۵) میلیگرم/دسیلیتر
آنمی	۹/۱۰	۲ (۲/۴-۲) میلی اکسیان/لیتر
قرابت فامیلی	۶/۱۰	۱۴/۵ (۱۰-۱۶) میلی اکسیان/لیتر
هیپرکلسیوری	۵/۱۰	۳ (۲-۶) میلیگرم/دسیلیتر
نفروکلسینوزیس	۱/۱۰	۱۶۰۰ (۵۰۰-۲۸۰۰) واحد/لیتر
آگزوفتالمی و ارگانومگالی	۱/۱۰	۰/۶ (۰/۴-۱/۵) میلیگرم/دسیلیتر
		آزمایشات (سطح نرمال)
		هموگلوبین (۱۱/۵-۱۵/۵)
		فسفر (۳/۴-۴)
		پتاسیم (۳/۴-۴/۷)
		بی کربنات (۲۲-۲۶)
		اسید اوریک (۲/۴-۵/۹)
		آلکالین فسفاتاز (۱۰۰-۳۲۰)
		کراتینین (۰/۷-۰/۳)

نتایج

۱۰ کودک تشخیص داده شده شامل ۵ دختر و ۵ پسر بودند که ۶ نفر از این ۱۰ کودک از والدین منسوب بدنیا آمده بودند. علائم پلی اوری، پلی دیسی، آنمی، اختلال رشد، و تاخیر در تکامل حرکتی از شیرخواری مشهود بود. سن متوسط تشخیص این بیماران ۲۴ ماه (حداقل ۹ و حداکثر ۶۰ ماه) بود. ۳ نفر از ۱۰ بیمار در سن متوسط ۹۴ ماهگی (حداقل ۸۴ و حداکثر ۱۰۰ ماه) دچار نارسایی انتهایی کلیه شده و نیازمند به دیالیز گردیدند. اختلال رشد فیزیکی در تمام بیماران در هنگام مراجعه مشاهده شد (قد و وزن زیر منحنی ۳- براساس Z score) و دور سر (بین منحنی ۲ تا ۲۰- براساس معیار Z score). پلی اوری، پلی دیسی، گلیکوزوری، ریکتز، اسیدوز و اختلال رشد در تمام بیماران و آنمی در ۹ مورد از ۱۰ بیمار مشاهده شد. هیپرکلسیوری در ۵ نفر از ۱۰ بیمار مشخص گردید. در یک مورد از این ۵ بیمار مبتلا به هیپرکلسیوری، نفروکلسینوزیس مدولری در تصویربرداری ثبت گردید اما سنگ کلیه در هیچیک از بیماران دیده نشد. کریستال های سیستین رسوبی در قرنیه در تمام بیماران مشاهده شد. سن متوسط تشخیص کریستالهای سیستین در قرنیه در ۲۴ ماهگی بود اما در یک مورد در ۹ ماهگی نیز این رسوبات مشخص گردید. اختلالات الکترولیتی در تمام بیماران قبل از رسیدن به نارسایی کلیه وجود داشت که شامل هیپوکالمی، هیپوفسفاتمی و اسیدوز با شدت متوسط بود. هیپوتیروئیدی تحت بالینی (سطح نرمال تیروکسین T4 و سطح بالای هورمون تحریک کننده تیروئید) در سن متوسط ۵ سالگی در بیماران مشاهده گردید. در ۷ سالگی تمام بیماران مبتلا به کم کاری تیروئیدی بشكل کاهش تیروکسین و افزایش هورمون تحریک کننده تیروئید بودند که تقریباً همزمان با بروز نارسایی انتهایی کلیه می باشد. جدول ۱ نشان دهنده میزان بروز علائم بالینی و آزمایشگاهی در بیماران می باشد.

بحث

سیستینوزیس بیماری است که بدنبال ناتوانی انتقال سیستین از لیزوزیمها اتفاق می افتد (۱). اولین علائم سیستینوزیس بی اشتها، تهوع، استفراغ، پلی اوری و یبوست و دوره های تب و دهیدراتاسیون است که در نهایت منجر به اختلال رشد خواهد گردید که در حدود ۶ تا ۱۲ ماهگی اتفاق می افتد (۵). با تاخیر در تشخیص، ریکتز شدید بعد از ۱۲ تا ۱۸ ماهگی بروز می نماید.

اختلالات چشمی یک شکایت اولیه در این بیماران است که ممکن است با نور گریزی از سن ۲ تا ۳ سالگی مشخص گردد که همراه با رسوب سیستین در قرنیه است. در زمانی که بیمار علامتدار می شود علائم سندرم فانکونی بروز می نماید که منجر به ایجاد اختلالات الکترولیتی از جمله هیپوکالمی و هیپوناترمی می گردد. از طرفی از دست دادن بی کربنات منجر به اسیدوز هیپرکلرمیک می گردد که بعنوان اسیدوز توبولر پروگزیمال تقسیم بندی می گردد. همچنین دفع بالای کاربنیتین ادراری منجر به ضعف عضلانی می شود (۷و۶). در مطالعه ما سیستم‌نوزیس شیرخواری پدیده نادری است که طی ۱۰ سال ۱۰ مورد از این بیماری شناسایی شد. علائم پر نوشی و پر ادراری، نقص رشد، اسیدوز متوسط، و ریکتز در تمام بیماران مشاهده گردید اما آنمی در ۹ نفر از ۱۰ بیمار مشاهده گردید. در واقع سن تشخیص در جامعه ما پس از بروز ریکتز شدید و در سن ۲۴ ماهگی می باشد. گرچه علائم این بیماران از دوران شیرخواری شروع می شود اما به علت مراجعه دیررس، تشخیص بیماری سیستم‌نوزیس ممکن است تا ۲ سالگی به تاخیر افتد.

درگیری چشمی یکی از یافته های اولیه و مهم سیستم‌نوزیس شیرخواری است که بشكل رسوب کریستال سیستین در قرنیه ظاهر می شود. سن بروز آن عموماً در ۲ سالگی است و پس از آن ممکن است علائم نورگریزی در کودکان ظاهر شود (۷و۶).

در مطالعه ما رسوب قرنیه در تمام بیماران مشاهده شد و کمترین سن بروز آن ۹ ماهگی بود که بشكل غربالگری از برادر یکی از مبتلایان انجام گردید که مثبت بود ولی علائم نورگریزی چندان شکایت چشمگیری در بیماران ما نبود. آگزوفتالمی نیز در یکی از بیماران مشاهده شد که این بیمار از ارگانومگالی در سایر احشای شکمی و بزرگی زبان نیز رنج می برد. هیپوتیروئیدی نیز براساس مطالعاتی که تاکنون انجام شده است ممکن است در نارسایی مزمن کلیه اتفاق بیافتد که در آن سطح هورمون های تیروئیدی پایین است اما سطح هورمون تحریک کننده تیروئید نرمال است (۱۰-۸) اما کودکان مبتلا به سیستم‌نوزیس استثناً هستند زیرا در این بیماران هیپوتیروئیدی در نتیجه تخریب اولیه بافت تیروئیدی است و پاسخ هورمون تحریک کننده تیروئید به هورمون تیروتروپین افزایش یافته است (۱۱). در بیماران ما نیز علائم تحت بالینی هیپوتیروئیدی در سن ۵ سالگی شروع می شود و اولین یافته سطح نرمال هورمون تیروکسین در پاسخ به افزایش هورمون تحریک کننده تیروئید

افتد بروز می کند اما ارتباط واضح سیستینوزیس با بروز تشنج کاملاً مشخص نیست (۱۵-۱۷). در این بیماران میوپاتی نیز ممکن است بروز کند که ناشی از رسوب سیستین در اطراف فیبرهای عضلانی می باشد (۱۸). در بیماران ما علائم مربوط به سیستم عصبی مشاهده نشد جز یک مورد تشنج ناشی از افزایش فشار خون در یکی از مبتلایان در مراحل پیشرفته نارسایی مزمن کلیه که پس از کنترل فشار خون برطرف گردید. ضعف عضلانی در بسیاری از بیماران ما وجود داشت که بنظر می رسد ناشی از اختلالات الکترولیتی، آنمی و غددی در کنار رسوب سیستین در فیبرهای عضلانی باشد.

نتیجه گیری

بیماری سیستینوزیس بیماری نادری در جهان و منطقه ما می باشد اما تشخیص زودرس و درمان موثر آن می تواند برای بیماران بسیار کمک کننده باشد. سن نارسایی کلیه در منطقه ما بسیار پایین است که امیدواریم با درمان اختصاصی سیستینوزیس در آینده این سن به استاندارد های کشور های پیشرفته برسد.

است و در ۷ سالگی سطح هورمون تیروئیدی کاهش می یابد. علیرغم افزایش سطح هورمون تحریک کننده تیروئیدی علائم و نشانه های مربوط به هیپوتیروئیدی در میان فراوانی علائم و نشانه های ناشی از بیماری اولیه و نارسایی کلیه گم می گردد.

سیر بیان شده برای عوارض کلیوی در بیماران مبتلا قبل از بکارگیری روش های درمانی جاری (که در کشورهای پیشرفته متداول است) کاهش شدید پالایش گلوMERولی در سن ۴ تا ۶ سالگی را نشان می دهد که در ۶ تا ۱۲ سالگی منجر به نارسایی انتهایی کلیه می گردد (۱۲) و در واقع بدون درمان موثر قبل از سن ۱۰ سالگی در اکثر بیماران، نیاز به دیالیز غیر قابل اجتناب است (۱۳-۱۴). در مطالعه ما حتی این عارضه در سن پایتتر یعنی در ۷ سالگی دیده شد. بنظر میرسد مصرف بی رویه ترکیبات ویتامین D و هیپرکلسیوری در کنار عدم استفاده موثر بیماران از سیستامین بعنوان داروی موثر در کنترل این بیماری باعث تسریع بروز نارسایی کلیه می گردد.

از علائمی که بندرت در بیماران مبتلا به سیستینوزیس مشاهده می گردد علائم مربوط به درگیری سیستم اعصاب مرکزی است که در گزارشهایی بشکل بروز تشنج که ممکن است در هر سنی اتفاق

References

- Schneider JA, Katz B, Melles RB. Update on ephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1990; **4**: 645-653.
- Schulman JD. Cystine storage disease. *Investigations at the cellular and subcellular levels*. In: Carson NAJ, Raine DN, eds. Inherited disorders of sulphur metabolism. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1971; PP: 123-140.
- Jonas AJ, Conley SB, Marshall R. Nephropathic cystinosis with central nervous system involvement. *Am J Med* 1987; **83**: 966-970.
- Vogel DG, Malezadeh MH, Cornford ME. Central nervous system involvement in nephropathic cystinosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; **49**: 591-599.
- Broyer M, Guillot M, Gubler MC, Habib R. Infantile cystinosis: a reappraisal of early and late symptoms. *Advances in Nephrology* 1981; **10**: 137-166.
- Gahl W. Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 1988; **81**: 549-560.
- Lemire J, Kaplan BS. The various manifestations of the nephropathic form of cystinosis. *Am J Nephrol* 1984; **4**: 81.
- Ramirez G, Jubiz W, Gutch CF, Bloomer HA, Siegler R. Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1973; **79**: 500-504.
- Hardy MJ, Ragbeer SS, Nascimento L. Pituitary-thyroid function in chronic renal failure assessed by a highly sensitive thyrotrophic assay. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; **66**: 233-236.
- Pasqualini T, Zantleifer D, Balzaretto M, Granillo E, Fainstein-Day P. Evidence of hypothalamic-pituitary thyroid abnormalities in children with end-stage renal disease. *J Pediatr* 1991; **118**: 873-878.
- Burke JR, El-Bishti MM, Maisey MN, Chantler C. Hypothyroidism In children with cystinosis. *Arch Dis Child* 1978; **53**: 947-951.
- Manz, F. Gretz N. Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. European Collaborative Study on cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**: 466-471.
- Schnaper H. Early occurrence of end-stage renal disease in a patient with infantile nephropathic cystinosis. *Journal of Pediatrics* 1992; **120**: 575-578.
- Van't Hoff W. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. *Pediatr Nephrol* 1995; **9**: 685-689.
- Trauner D. Neurologic and cognitive deficits in children with cystinosis. *Journal of Pediatrics* 1988; **112**: 912-914.
- Nichols S, Press G, Schneider J, Trauner D. Cortical atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis. *Pediatric Neurology* 1990; **6**: 379-381.
- Colah S, Trauner D. Tactile recognition in infantile nephropathic cystinosis. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997; **39**: 409-413.
- Gahl WA, Delakas MC, Charnas L. Myopathy and cystine storage in Muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *New England J Med* 1988; **319**: 1461-1464..