

بررسی علائم بالینی و آزمایشگاهی مبتلایان به سیستینوزیس مراجعه کننده به بیمارستان های مفید و لبافی نژاد (تهران) و بیمارستان کودکان ابوذرا اهواز

مصطفی شریفیان^۱، آذین احمدزاده^۲، علی احمدزاده^{۱*}

چکیده

زمینه و هدف: سیستینوزیس، بیماری اتوزومی مغلوبی است که در اثر تجمع سیستین در اعضاء مختلف بوجود می آید. سیستینوزیس شیرخوارگی، با سندروم فانکونی و تأخیر رشد که به نارسایی کلیه منجر می گردد، مشخص می شود. هدف از این مطالعه، بررسی یافته های بالینی و آزمایشگاهی مبتلایان به سیستینوزیس مراجعه کننده به بیمارستان های مفید و لبافی نژاد (تهران) و ابوذرا (اهواز) بود.

روش بررسی: کلیه کودکانی که از سال ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۸۹ به سه مرکز یاد شده مراجعه کرده و دارای معیارهای زیر بودند، مبتلا به سیستینوزیس تلقی و وارد مطالعه شدند: ۱- علائم و نشانه های سندروم فانکونی ۲- وجود کریستال های سیستین در قرنیه.

یافته ها: در مجموع ۴۴ بیمار، مبتلا به سیستینوزیس بودند که از این میان، ۲۴ نفر (۵۴/۵ درصد) دختر و ۲۰ نفر (۴۵/۵ درصد) پسر بودند. از کودکان مبتلا، ۲۱ نفر (۴۷/۷ درصد) آنها عرب بودند. میانگین سن بروز علائم ۸ ماه (در محدوده ۱۸-۳ ماه) و متوسط سن بروز نارسایی مزمن کلیه، ۳ سال بود. شایع ترین یافته های بالینی عبارت بودند از: تأخیر واضح رشد (۱۰۰ درصد)، رسوب کریستال سیستین در قرنیه (۱۰۰ درصد)، علائم بالینی ریکتز (۸۶ درصد) و پرنوشی پرادراری (۸۳ درصد). شایع ترین یافته های آزمایشگاهی عبارت بودند از: گلوکزوری، اسیدوز متابولیک، پروتئینوری، هیپوفسفاتمی و هیپوستنوری ۱۶ نفر، پیوند کلیه شدند که ۷ نفر از آنان پیوندشان رد شد. در آخر، ۱۳ نفر در شرایط نسبتاً مطلوب روی درمان طبی بوده، ۸ نفر از آنها فوت کرده، ۲ نفر در لیست پیوند کلیه قرار دارند و ۲۱ نفر پیگیری مناسب نداشتند.

نتیجه گیری: اگرچه سیستینوزیس بیماری نادری در جهان است، اما در ایران (به ویژه در اعراب)، بیماری ارثی نسبتاً شایعی با پیش آگهی بد است. م ع پ ۱۳۹۰؛ ۱۰(۵): ۵۳۵-۵۴۳

کلید واژگان: سندروم فانکونی، اسیدوز توبولی کلیه، راشی تیسیم.

۱- استاد گروه کودکان و نوزادان.

۲- انترن.

۱- گروه کودکان و نوزادان، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

جندی شاپور اهواز، ایران.

* نویسنده مسؤول:

گروه کودکان و نوزادان، بیمارستان

گلستان، بلوار گلستان، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۱۱۱۲۸۴۱

Email: ahmadzadali@yahoo.com

مقدمه

سیستینوزیس یک نقص نادر ذاتی متابولیسم با توارث اتوزومی مغلوب است که با تجمع سیستین آزاد در لیزوزوم اعضاء مختلف بدن مشخص می‌شود. علت تجمع سیستین، در واقع نقص در خروج سیستین از لیزوزوم است (۱). اگرچه این بیماری برای اولین بار توسط Abderhalden در سال ۱۹۰۳ توصیف شد، ولیکن عارضه کلیوی آن در دهه چهارم قرن بیستم توسط Fanconi و همکارانش شرح داده شد (۲). ژن سیستینوزیس (CTNS) بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار دارد (۳). این ژن، پروتئینی به نام سیستینوزین را رمزگذاری می‌کند که کار انتقال سیستین را از لیزوزوم به بیرون به عهده دارد. در واقع، علت اصلی سیستینوزیس جهش‌هایی است که در ژن CTNS اتفاق می‌افتد و تاکنون بیش از ۶۰ جهش ژنی آن، گزارش شده که شایع‌ترین آنان 57 kb deletion است (۴). این جهش در کل جهان، ۶۵ درصد موارد و در کشورهای شمال اروپا ۷۵ درصد موارد ابتلا به سیستینوزیس را سبب می‌شود (۵). در نوع شدید این بیماری، عملکرد ژن سیستینوزین کاملاً مختل می‌شود، ولی در انواع خفیف‌تر بیماری، عملکرد آن تا حدی باقی است. در اثر این نقص، تجمع سیستین در درون بعضی از سلول‌ها، ممکن است به ۵۰ تا ۱۰۰ برابر عادی برسد. اعضایی که سیستین در آن انباشته می‌شود عبارت اند از: کلیه، مغز استخوان، تیروئید، چشم، دستگاه گوارش، پانکراس، کبد، طحال و سیستم عصبی مرکزی. ولیکن، پاسخ سلولی بافت‌های مختلف به این تجمع متفاوت است، به عنوان مثال، توبول پروگزیمال و قریه خیلی حساس بوده و اختلال عملکرد آنان زودرس است، در حالی که علائم گرفتاری سیستم عصبی مرکزی دیررس است (۶).

بروز کلی سیستینوزیس بین یک در صد هزار تا یک در دو صد هزار نفر در جوامع مختلف گزارش شده است که بیشترین آن متعلق به شبه جزیره بریتانی در فرانسه است. این بیماری شایع‌ترین و در عین حال

علاج‌پذیرترین علت سندروم فانکونی در کودکان است (۶). همچنین، نخستین بیماری ذخیره لیزوزومی قابل درمان است (۲). در ایران سیستینوزیس شایع‌ترین نروپاتی ارثی است، به طوری که به تنهایی ۷ درصد موارد بیماری مزمن کلیه را شامل می‌شود (۸،۷). اصولاً سیستینوزیس دارای سه نوع زیر است:

۱- سیستینوزیس نروپاتیک یا شیرخوارگی که شکل کلاسیک بیماری است و ۹۵ درصد موارد بیماری را شامل می‌شود. در این شکل، فرد مبتلا دارای دو ژن جهش یافته شدید است. این نوع از بیماری پیش‌رونده بوده به طوری که کودک قبل از رسیدن به ده سالگی گرفتار نارسایی مزمن کلیه می‌شود.

۲- سیستینوزیس جوانی یا Intermediate که بروز بیماری دیررس‌تر بوده و غالباً در حوالی دوره بلوغ، علائم آن آشکار شده و چندین سال بعد، نارسایی مزمن کلیه، عارض می‌شود. این بیماران، دارای یک جهش ژنی شدید و یک جهش ژنی خفیف هستند. تاکنون در دنیا فقط ۲۰ مورد آن گزارش شده است.

۳- سیستینوزیس چشمی یا خوش‌خیم که در بزرگسالی تشخیص داده می‌شود. تنها گرفتاری افراد مبتلا به آن مشکلات چشمی است و هرگز آنها به نارسایی کلیه، مبتلا نمی‌شوند. این بیماران، دارای دو ژن جهش یافته خفیف یا یک ژن جهش یافته شدید و یک جهش یافته خفیف هستند. از این نوع نیز تاکنون فقط ۲۰ مورد در جهان گزارش شده است (۲).

در شکل کلاسیک یا شیرخوارگی، نوزاد طبیعی به دنیا می‌آید، ولی به تدریج و با شدتی که از یک بیمار تا بیمار دیگر متفاوت است (به طور متوسط در ده ماهگی)، علائم بالینی آن ظاهر می‌شود. علائم کلاسیک سندروم فانکونی (۹) در حقیقت ناشی از اختلال عملکرد توبول پروگزیمال به طور کامل است، یعنی در آن، بیمار قادر به بازجذب آب، بی‌کربنات، الکترولیت‌ها (سدیم، پتاسیم)، مواد معدنی (کلسیم، فسفر و منیزیم)، اسیدهای آمینه،

شناسایی موتاسیون‌های شایع آن در کشورمان و رهگشایی برای تشخیص قبل از تولد این بیماری باشد.

روش بررسی

پس از کسب مجوزهای لازم، پرونده کلیه مبتلایان به سیستینوزیس را که از فروردین ۱۳۷۲ لغایت اسفند ۱۳۸۸ در بیمارستان‌های مفید و لبافی‌نژاد تهران و بیمارستان کودکان ابوذر اهواز، بستری شده بودند، از واحد مدارک پزشکی بیمارستان‌های یادشده گرفته شد. معیار ورود به مطالعه، نهایی شدن تشخیص سیستینوزیس بر مبنای وجود موارد زیر بود: سندروم فانکونی (تأخیر واضح رشد، اسیدوز توپولر کلیه به‌همراه گلوکوزوری، هیپوفسفاتی، علائم بالینی و آزمایشگاهی راشی تیسیم) و مشاهده رسوب کریستال سیستین در قرنیۀ بیمار (به‌وسیله اسلیت‌لامپ و توسط چشم‌پزشک باتجربه) یا اثبات وجود کریستال سیستین، دربافت‌ها (بیوپسی ملتحمه، مخاط رکتوم یا مغز استخوان) یا تجمع بیش از حد سیستین در پلی‌مورفونوکلئرها، که مؤید سیستینوزیس و همچنین ثانویه‌بودن سندروم فانکونی در بیمار است (۲).

آن دسته از بیمارانی که تنها مبتلا به اسیدوز توپولر کلیه، ولی فاقد گلوکوزوری، هیپوفسفاتی و شواهد راشی تیسیم بودند، یا اینکه تنها مبتلا به سندروم فانکونی اولیه بودند، از مطالعه خارج شدند. سپس اطلاعات لازم در پرسشنامه مربوطه، ثبت شد و آنالیز داده‌ها با کمک متخصص آمار و با استفاده از نرم افزار و با استفاده از نسخه ۱۵ نرم‌افزار SPSS صورت گرفت.

یافته‌ها

در مجموع، ۴۴ بیمار با تشخیص سیستینوزیس بستری شده بودند. هشت از آنها، فقط جهت پیوند کلیه به بیمارستان لبافی‌نژاد (مرکز پیوندکلیه) ارجاع و بستری شده بودند که اطلاعات اولیه آنها جامع و کافی نبود. از میان ۴۴ بیمار مورد مطالعه، ۲۴ نفر (۵۴/۵ درصد) دختر و ۲۰ نفر (۴۵/۵ درصد) پسر بودند. همچنین از ۴۴ بیمار،

کارنی‌تین، گلوکز و پروتئین‌های با وزن ملکولی پایین نبوده و همه این مواد از راه ادرار دفع می‌شوند (۲). در نتیجه، بیمار دچار پرنوشی، پرادراری، علائم کم‌آبی شدید، تأخیر رشد واضح (به‌دلیل دفع مواد، اسیدوز مزمن و عدم فرصت کافی برای جبران مواد از دست رفته)، علائم بالینی راشی تیسیم (به‌دلیل دفع شدید فسفر) و در درازمدت، نفروکلسینوز مدولای کلیه (به دلیل هیپرفسفاتوری و هیپرکلسیوری)، آسیب گلوامرولی و نهایتاً، نارسایی مزمن کلیه می‌شود (۲). علاوه بر این، به‌دلیل تجمع کریستال‌های سیستین در قرنیه که از ۱۲ ماهگی (به‌ویژه از ۱۶ ماهگی) به‌خوبی با اسلیت لامپ قابل تشخیص است، بیمار دچار فتوفوبی می‌شود (۱۰). همچنین تا ۱۰ سالگی حداقل نیمه از آنان به دلیل رسوب سیستین در بافت تیروئید دچار هیپوتیروئیدی می‌شوند (۲).

تشخیص بیماری بر اساس شرح حال بیمار، سابقه خانوادگی، علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی اسیدوز توپولر کلیه نوع پروگزیمال (یعنی اسیدوز متابولیک ساده همراه با هیپوکالمی، هیپرکلرمی و آنیون گپ نرمال)، هیپوفسفاتی، آلکالین فسفاتاز بالا و همچنین شواهد رادیولوژیک راشی تیسیم (۱۱)، مشاهده کریستال‌های سوزنی‌شکل، در معاینه قرنیه با اسلیت‌لامپ (علامت پاتوگنومونیک بیماری) (۱۰) و بالاخره اندازه‌گیری سیستین نوتروفیل‌ها است. میزان سیستین نوتروفیل‌ها در این بیماری به ۵۰ تا ۱۰۰ برابر طبیعی، یعنی $3-23 \text{ nmol half-cystine/mg protein}$ (نرمال کمتر از ۰/۲) می‌رسد (۲).

با توجه به شناسایی موارد روزافزونی از این بیماری جالب و قابل علاج در جای‌جای کشورمان (۱۳)، (۱۲، ۱۱) به ویژه در جمعیت عرب خوزستان، بر آن شدیم تا موارد تشخیص داده شده در دو بیمارستان کودکان مفید تهران و ابوذر اهواز را در سال‌های گذشته و یا بیمارانی را که برای پیوند کلیه به بیمارستان لبافی‌نژاد تهران ارجاع شده‌اند، بررسی کنیم، تا مقدمه‌ای برای مطالعه مولکولی و

علائم آزمایشگاهی نیز به ترتیب شیوع، عبارت بودند از: گلوکوزوری (۱۰۰ درصد)، اسیدوز متابولیک (با آنیون گپ نرمال) (۹۷ درصد)، پروتئینوری (۸۸/۵ درصد)، هیپوفسفاتی (۸۶ درصد)، تغییرات آزمایشگاهی ریکتز (۸۶ درصد) و هیپوستنوری (۸۲ درصد) (جدول ۲). فراوانترین داروهای تجویز شده در این بیماران عبارت بودند از: محلول پلی سیترا، ویتامین D فعال و فسفوسیسته-آمین. از میان این بیماران، ۳۳ نفر (۷۵ درصد)، موفق به تهیه فسفوسیسته آمین به عنوان داروی اختصاصی شده بودند و تنها ۶ نفر (۱۶/۶ درصد)، قطره سیسته آمین دریافت کرده بودند. همچنین، ۲۳ نفر (۶۳/۸ درصد) لووتیروکسین، ۲۳ نفر (۶۳/۸ درصد) ترکیبات فسفات دار، ۲۱ نفر (۵۸/۳ درصد) کارنی تین و ۱۲ نفر (۳۳/۳ درصد) هورمون رشد دریافت کرده بودند. از ۴۴ نفر، ۱۶ نفر (۳۶/۴ درصد) پیوند کلیه (عمدتاً از غریبه) دریافت نموده بودند که ۷ نفر آنها (۴۳/۷۵ درصد پیوندی‌ها)، پیوندشان رد شده و تحت همودیالیز قرار گرفته بودند. سیزده نفر (۲۹/۵ درصد)، تحت درمان طبی مناسب و در شرایط نسبتاً مطلوب بودند وضعیت بیست و یک نفر (۴۷/۷ درصد)، به دلیل عدم پیگیری، روشن نیست و ۸ نفر (۱۸/۳ درصد) به دلیل فقر خانواده و عدم امکان پی گیری، فوت نمودند و ۲ نفر (۴/۵ درصد) نیز در لیست انتظار پیوند کلیه قرار دارند.

۲۱ نفر (۴۷/۷ درصد) عرب بودند که از میان آنها، ۱۹ نفر (۴۳/۲ درصد) عرب ایرانی و ۲ نفر (۴/۵ درصد) عرب شیعی عراقی بودند. مابقی بیماران، ۱۵ نفر (۳۴ درصد) فارس و ۴ نفر (۹/۱ درصد) آذری بودند. از بیماران مورد مطالعه ما، ۱۳ نفر (۲۹/۵ درصد) فرزند اول و ۱۵ نفر (۳۴/۱ درصد)، فرزند دوم تا هشتم خانواده بودند (در مورد ۱۶ نفر اطلاعات کافی موجود نبود). همچنین از ۴۴ نفر، ۲۷ نفر (۶۱/۳ درصد) حاصل ازدواج خویشاوندی بودند. میانگین سن بروز علائم در آنها، ۸ ماه (محدوده ۳-۱۸ ماه) بود و میانگین سن آنها در زمان تشخیص نهایی بیماری، ۲۲ ماه (محدوده ۷۸-۵ ماه) بود. متوسط سن آنها در زمان بروز نارسایی مزمن کلیه (میزان پالایش گلوامرولی کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه به ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن، به مدت بیش از سه ماه)، ۳ سال (محدوده ۹-۱ سال) بود.

شایع ترین علائم بالینی به ترتیب عبارت بودند از: تأخیر رشد (در همه بیماران)، مشاهده بلورهای براق سیستین در قرنیه با اسلیت لامپ (در همه بیماران) که معاینه چشمی شده بودند، علائم بالینی راشی تیس (برجستگی محل اتصال قسمت غضروفی و استخوانی دنده‌ها، برجستگی مچ دست‌ها و پاها و شکستگی پاتولوژیک استخوانی) (در ۸۶ درصد موارد) و پرنوشی و پرادراری (در ۸۳ درصد موارد) (جدول ۱).

جدول ۱: فراوانی علائم بالینی ۴۴ بیمار مبتلا به سیستینوزیس نفروپاتیک به هنگام تشخیص نهایی که طی یک دوره ۱۶ ساله

بستری شده بودند	
تأخیر رشد	۴۴
تأخیر حرکتی	۴۴
مشاهده بلور سیستین در قرنیه	۳۳
علائم بالینی راشی تیس	۳۱
پرنوشی و پرادراری	۳۰
کاهش شنوایی	۴
شکستگی مرضی استخوان	۲

جدول ۲: فراوانی یافته‌های آزمایشگاهی ۴۴ بیمار مبتلا به سیستم‌نوزیس نفروپاتیک، به‌هنگام تشخیص نهایی که طی یک دوره ۱۶ ساله بستری شده بودند

علائم آزمایشگاهی	تعداد	درصد
گلوکزوری	۳۵	۱۰۰ درصد
اسیدوز متابولیک مزمن	۳۵	۹۷ درصد
پروتئینوری (+ یا ++)	۳۱	۸۸/۵ درصد
هیپوفسفاتی	۳۱	۸۶ درصد
تغییرات آزمایشگاهی راشی تیسیم (کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز)	۳۱	۸۶ درصد
هیپوستنوری*	۲۷	۸۲ درصد
هیپوتیروئیدی	۱۹	۵۴ درصد
ادیومتري مختل (کری حسی - عصبی)	۴	۱۱ درصد
سنگ کلیه یا نفروکلستینوزیس	۲	۶/۵ درصد

* وزن مخصوص ادرار برابر یا کمتر از ۱/۰۰۵.

بحث

بیماران مورد مطالعه ما، همگی در بدو تولد سالم بوده و در چندین ماه اول تولد به‌دلیل پائین بودن میزان پالایش گلومرولی (Glomerular Filtration Rate)، بدون علامت بوده‌اند. سپس، به‌تدریج با افزایش سن و زیاد شدن میزان پالایش گلومرولی و به موازات آن، دفع روز افزون مواد از راه ادرار، علائم بیماری در آنها آشکار شده بود. میانگین سنی بروز علائم در بیماران ۸ ماه، میانگین سنی آنان به‌هنگام تشخیص نهایی ۲۲ ماه و میانگین سنی آنها در زمان بروز نارسایی مزمن کلیه، ۳ سال بود. تمام شواهد بیان‌گر این مطلب هستند که سیستم‌نوزیس موجود در کشور ما، از نوع نفروپاتیک (شیرخوارگی) است. از این رو، با نوع شایع این بیماری در سایر نقاط جهان مطابقت دارد (۱۴، ۵). سن بروز علائم در بیماران ما (میانگین ۸ ماه و محدوده ۳ تا ۱۸ ماه) قدری زودتر از بیماران مورد مطالعه Cochat و همکارانش در لیون فرانسه (۱۴) بود (که روی ۱۴۴ بیمار سیستم‌نوتیک از سراسر فرانسه انجام شده بود و میانگین سن بروز بیماری در آنها ۱۱/۱ ماه بود)، که ممکن است بیانگر انتقال دو ژن جهش‌یافته شدید از نوع شایع

(57 kb deletion) (۴) از والدین به فرزند بیمار در کشور ما باشد. با این وجود، سن بیماران ما به‌هنگام تشخیص، قدری بالاتر از کشورهای اروپایی، به‌ویژه انگلیس بود (۵) که دور از انتظار نیست، زیرا آنان از خدمات پزشکی بهتری برخوردار بوده و علاوه بر این، تشخیص نهایی در آنجا بر پایه میزان سیستم‌نوزیس پلی‌مورفونوکلئرها است، در حالی که، هنوز چنین امکانی برای ما و سایر کشورهای در حال توسعه میسر نیست (۱۵) و نهایی شدن تشخیص بیماران ما، عمدتاً بر پایه مشاهده کریستال‌سیستین در قرنیه است که معمولاً بعد از یک‌سالگی و اکثراً بعد از ۱۶ ماهگی قابل تشخیص است. مشاهده موارد بیشتری از این بیماری توسط متخصصین قرنیه در سال‌های اخیر، سبب شده که آنها زودتر رسوب سیستین را تشخیص دهند. در هر حال، میانگین سن تشخیص نهایی در بیماران مورد مطالعه ما کمتر از سن بیماران مورد مطالعه سلیمان و همکارانش در قاهره (۲۲ ماه در مقابل ۵۲/۷ ماه) بود (۱۶).

به‌طور کلی، سیستم‌نوزیس بیماری ارثی نادری است و تنها در برخی نقاط جهان نظیر شبه‌جزیره بریتانی

در فرانسه با شیوع بالاتری (یک در ۲۶۰۰۰ نفر) گزارش شده است (۲). در ایالات متحده آمریکا، از هر ۱۵۰ تا ۲۰۰ نفر، یک فرد دارای ژن CTNS جهش یافته است و هم‌اکنون ۵۰۰ تا ۶۰۰ فرد مبتلا به این بیماری در آنجا زندگی می‌کنند. اما، به عقیده Gahl محقق برجسته سیستم‌نوزیس (در شهر Bethesda ایالت مریلند) از مؤسسه ملی سلامت آمریکا، این بیماری در سراسر جهان گسترده بوده که گواه آن گزارش موارد بیماری از مکزیک، برزیل، هند، ایران، مصر، استرالیا و نقاط مختلف اروپا است. از این رو، ایشان توزیع سیستم‌نوزیس را گسترده در همه نژادها دانسته و عقیده دارد که در کشورهای در حال توسعه، این بیماری غالباً تشخیص داده نمی‌شود و مبتلایان فوت می‌کنند (۲). با توجه به این که، نیمی از بیماران مورد مطالعه ما عرب بودند، می‌توان گفت که سیستم‌نوزیس در جمعیت عرب کشور ما، بسیار شایع‌تر از جمعیت فارس و آذری است. در مطالعه ما، در بین استان‌های ایران، استان خوزستان با ۲۰ نفر (۴۵/۴۵ درصد) و استان آذربایجان شرقی و اردبیل با ۴ نفر (۹/۱ درصد)، بیش‌ترین موارد ابتلا را داشتند. ولی از استان‌های واقع در نیمه شرقی ایران (از جمله استان‌های خراسان و بلوچستان و سیستان) موردی در میان بیماران ما مشاهده نشد. اگرچه، دلایل دیگری از قبیل عدم ارجاع بیماران به مراکز یاد شده در تهران و یا عدم شناخت موارد آن نیز مطرح است. در هر حال، احتمالاً وجود ژن جهش‌یافته سیستم‌نوزین در میان مردم آن مناطق، کمتر از سایر نواحی کشورمان به‌ویژه، منطقه جنوب غرب است.

با توجه به اینکه ۱۹ بیمار از مجموع ۴۴ بیمار مبتلا (و ۱۹ بیمار از ۲۰ بیمار گزارش شده از بیمارستان ابوذر اهواز) عرب ایرانی و ۲ نفر از ۴۴ نفر عرب عراقی بودند، و همچنین، وجود موارد متعددی از مرگ کودکان با علائم مشابه در برخی از این خانواده‌ها که احتمالاً موارد تشخیص داده نشده همین بیماری است، به وضوح می‌توان بیان کرد که سیستم‌نوزیس در میان جمعیت عرب ایران و یا عرب شیعی (که ازدواج خویشاوندی بین آنها

بسیار مرسوم است)، بیماری ارثی شایعی با شیوعی نزدیک به شبه‌جزیره بریتانی در فرانسه است (۵). همچنین با گزارش چند مورد سیستم‌نوزیس از استان آذربایجان شرقی (حوالی شهر مرند) (۱۳) و با عنایت به این که این بیماران عمدتاً در شهرستان‌ها بدون تشخیص مانده و یا تحت عناوین دیگری فوت می‌کنند، مشاهده این موارد را باید به‌عنوان قله کوه یخ در نظر گرفته و در مواجهه با کودکانی با تأخیر رشد شدید (سوء تغذیه مزمن)، ریکتز به‌ویژه هنگامی که بیمار، گلوکوزوری هم داشته باشد، همواره باید سیستم‌نوزیس را نیز مدنظر داشت. همچنین منطقی است که مسئولان بهداشتی کشور، کلیه موارد سیستم‌نوزیس را ثبت و در مناطق شایع، بررسی ملکولی و شناسایی موتاسیون‌های شایع آن را مورد توجه قرار دهند، تا انجام تشخیص قبل از تولد این بیماری در آزمایشگاه‌های ژنتیک آن مناطق میسر شود. از میان بیماران مورد مطالعه، تنها یک مورد زود هنگام و در سن ۵ ماهگی، آن هم از روی مشاهده قند در ادرار در آزمایش‌های مکرر (همراه با طبیعی بودن قند خون بیمار) و وجود سابقه بیماری در خانواده، تشخیص داده شد. در سایر موارد، مبتلایان به کرات با حال عمومی بد و با علائم کم-آبی شدید، تنفس اسیدوتیک و شرایط بحرانی در شهرستان‌ها، به دلیل ناشناخته بودن بیماری، تحت عناوین اسهال و استفراغ، سوء تغذیه مزمن، برگشت محتوای معده به مری، دیابت بی‌مزه و غیره بستری شده بودند. پس از ارجاع و نهایی شدن تشخیص نیز، به دلیل کمیاب بودن و قیمت بسیار بالای داروی اختصاصی بیماری (فسفوسیسته آمین) و داروهای ترکیبی مورد نیاز آنان (محلول پلی‌سیترا، محلول ژولی یا قرص فسفات) و همچنین هورمون رشد، اریتروپوئیتین، ویتامین D فعال و نیاز به انجام آزمایش‌های مکرر، بیماران پیگیری منظم ندارند و در نتیجه عدم پی‌گیری و یا عدم تحمل دارو، اکثراً فوت می‌کنند. از میان بیماران ما، تنها ۱۶ نفر (۳۶/۴ درصد) موفق به دریافت پیوند شدند که از میان آنها، پیوند حداقل ۷ نفر (حدود ۴۴ درصد پیوندشدگان) طی سال‌های پی‌گیری رد و مجدداً

قبل از ازدواج این بیماری (حداقل در استان خوزستان) فراهم شود.

پیشنهاد: شایسته است که وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، این بیماران را در زمره بیماران خاص به حساب آورده و تحت پوشش و حمایت خود قرار دهد تا از رنج خانواده این بیماران آنان قدری کاسته شود.

قدردانی

این مطالعه، حاصل همکاری دو بخش نفرولوژی کودکان در دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و جندی شاپور اهواز بود و در چارچوب طرح مصوب (موضوع پایان‌نامه پزشکی) شماره ۲۷۵ مورخه ۱۳۸۸/۹/۲۸ معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی صورت گرفت. از همکاری و مساعدت خانم دکتر میترا زمانی فوق تخصص قرینه و آقای دکتر احسان ولوی فوق تخصص نفرولوژی اطفال و همچنین آقای مهندس چراغیان متخصص آماری، سپاسگزاری می‌شود.

نیازمند دیالیز شدند. رد پیوند حدود نیمی از این بیماران نیز به نوبه خود نیازمند مطالعه بیشتر است. در هر حال، باید دانست که سیستم‌نوزیس، یک بیماری مولتی سیستمیک است و ذخیره سیستمین، منحصر به کلیه نیست و سایر دستگاه‌ها و اعضای بدن را نیز در بر می‌گیرد. از این رو، مصرف همیشگی فسفوسیسته آمین، آن هم با کنترل میزان تأثیر آن (با اندازه‌گیری دوره‌ای سیستمین نوتروفیل‌ها و حفظ آن کمتر از 1nmolhalf-cystine/mg protein) ضروری است (۲)، که در کشور ما هنوز این اندازه‌گیری میسر نیست.

نتیجه‌گیری

اگرچه سیستم‌نوزیس نفروپاتیک، بیماری نادری است، ولیکن در ایران به‌ویژه در جمعیت عرب ایران، بیماری ارثی نسبتاً شایعی است که در اکثر موارد منجر به مرگ کودک مبتلا می‌شود و تنها تعدادی کمی از این مبتلایان، آن هم با صرف هزینه زیاد و دریافت پیوند کلیه، قادر به ادامه حیات هستند. از این رو، مطالعه اپیدمیولوژی و مولکولی بیشتری را طلب می‌کند تا با شناسایی موتاسیون‌های شایع ژن سیستم‌نوزین، مقدمات مشاوره

منابع

- 1-Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, White more SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature Genet.* 1998; 18(4): 319-24. [PMID: 9537412]
- 2-Gahl WA. Cystinosis. In: Avener ED, Harmon WE, Niadet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Berlin: Spriner-Verlag; 2009: p.1020-5.
- 3-Mc Dowell GA, Gahl WA, Stephenson. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nature Gent.* 1995; 10: 246-248. [PMID:7663525]
- 4-Touchman JW, Anikser Y, Dietrich NL. The genomic region encompassing the nephropathic cystinosis gene (CTNS): complete sequencing of a 200- kb segment and discovery of a novel gene within the common cystinosis- causing deletion. *Genome Res.* 2000; 10(2): 165-73. [PMID: 10673275]
- 5-Van't Hoff W. Cystinos Symposium, in Abstract book. 36th ESPN meeting Sep 2002, Bilbao, Spain.
- 6-Haq S, Hoff WV. Cellular dysfunction in cystinosis. In: Broyer M (ed). *Cystinosis*, firsted. Paris: Elsevier; 1999: p.14-18.
- 7-Madani K, Otoukash H, Rastegar A, Why SV. Chronic Renal Failure in Iranian children. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16(2): 120-44. [PMID: 11261681]
- 8-Ahmadzadeh A, Valavi E, Zanganeh- Kamali M, Ahmadzadeh A. Chronic kidney disease in the South Western Iranian children. *Iranian Journal of Pediatric.* 2009; 19(2): 147-152.
- 9-Collin S. Hoff WV. UK cystinosis registry (in Abstract of 3rd International conference). *J Inheret Metab Dis.* 2005; 28: 1211-12.
- 10-Durea P, Huard C, Dufier JL. Cystinosis: Ocular manifestations. In: Broyer M. *Cystinosis*. 1st ed. Paris: Elsevier; 1999: p. 49-55.

- 11- Mirdehghan M, Ahmadzadeh A, Bana- Behbahani M, Motlegh I, Chomeili B. Infantile cystinosis. *Indian Pediatr.* 2003; 40(1): 21-3. [PMID: 12554913]
- 12- Otoukesh H. Nephropathic cystinosis, Abstract book, Annual congress of Iranian society of pediatrics. Tehran, Iran, 1996: 264-66 (in Persian).
- 13- Sahka K. Cystinosis-Case report, Abstract book, 8th International congress of pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, 1996: 345-55 (in Persian).
- 14- Cochat P, Cordier C, Said MH. Cystinosis: epidemiology in France. In: Broyer M. Cystinosis. 1st ed. Paris: Elsevier; 1999: p. 28-35.
- 15- Rigden SA. Data from the ERA- EDTA registry. In: Broyer M. Cystinosis. 1st ed. Paris: Elsevier; 1999: p. 20-7.
- 16- Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, Bazaraa H, Younan A. Nephropathic Cystinosis in Children: An Overlooked Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20(3): 436-42. [PMID: 19414947]

Clinical and Laboratory Evaluation of Cystinotic Patients Admitted at Mofid and Labafinejad Hospitals (In Tehran) and Abuzar Children's Hospital in Ahvaz

Sharifian M¹, Ahmadzadeh A², Ahmadzadeh A^{1*}

1-Professor of Pediatrics
Nephrology.
2-Intern.

1-Department of Pediatric
Nephrology Division, Abuzar
Children's Hospital, Ahvaz
Jundishapur University of
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Intern, Mofid Children's
Hospital, Shahid-Behashti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

*Corresponding author:
Department of Pediatrics,
Nephrology division, Abozar
hospital, Ahvaz Iran.
Tel: ++989161112841
Email: ahmadzadali@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Cystinosis is a rare autosomal recessive disorder caused by accumulation of cystine in different organs. Infantile cystinosis characterized by Fanconi syndrome and growth retardation leading to renal failure. The aim of the study was to evaluate the clinical and laboratory findings of cystinotic patients attending at Mofid, Labafinejad hospitals (in Tehran) and Abuzar children's hospital (in Ahvaz), Iran.

Subjects and Methods: During 1995-2010, all children with cystinosis hospitalized at the above three centers were enrolled. Patients with the following criteria were considered as cases of cystinosis: i) signs and symptoms of Fanconi syndrome ii) Presence of cystine crystals in cornea using slit lamp.

Results: Of all the subjects, 44 children fulfilled the criteria of nephropathic cystinosis. There were 24 (54.05%) females and 20 (45.5%) males. Among them, 21 (47.7%) cases were Arabs. The mean age of onset of symptoms was 8 (range 3-18) months. The mean age at the initial presentation of chronic renal failure was 3 years. The most common clinical features in the patients were growth retardation (100%), presence of cystine crystal in cornea (100%), rickets (86%) and polyuria-polydipsia (83%). The commonest laboratory data were glucosuria (100%), renal tubular acidosis (97%), proteinuria (88.5%) and hyposthenuria (82%). Sixteen (36.3%) of the 44 patients received kidney transplant, of which 7 (43.7%) patients rejected their grafts. Finally, 13 (29.5%) of them were relatively good on medical treatment, 8 (18.1%) died, 2 (4.5%) on waiting list of kidney transplant and 21 (47.7%) missed follow up.

Conclusion: Although cystinosis is a rare disease in the world, it seems to be a relatively common hereditary disease with unfavorable prognosis in Iranian Arabs.

Sci Med J 2011;10(5):535-43

Keywords: Fanconi syndrome, renal tubular acidosis, rickets.

Received: July 6, 2011

Revised: July 30, 2011

Accepted: Sep 27, 2011