

Güncel Bilgiler Işığında Sistinozis Hastalığı

Kader Zeybek Aydoğan¹

İsmail Baloğlu²

Özet

Sistinozis retiküloendotelyal sistem, lökositler ve fibroblastlarda anormal sistin birikimiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır. CTNS genindeki mutasyonlardan kaynaklanmakta olup otozomal resesif kalıtılmaktadır. Sistin birikimi sonucunda Fanconi sendromu, kronik renal yetmezlik, büyüme geriliği, kornea ile konjunktivada sistin kristali birikimi gibi bozukluklar görülebilir. Hastalığın takip ve tedavisi için kesinleşmiş bir kılavuz bulunmamakta ve yaklaşımlar merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Daha önceleri sıklıkla pediatrik nefrologlar tarafından takip edilen hastaların tıbbi gelişmeler neticesinde yaşam süreleri ve kaliteleri artmıştır. Bu nedenle erişkin hekimlerinde bu hastalığı tanınması ve yönetiminde aktif rol oynaması gerekmektedir.

GİRİŞ

Tıp literatüründe ilk olarak 1903 yılında Abderhalden (İsviçreli biyokimyacı, fizyolog) tarafından tanımlanan sistinoz hastalığı, sistin birikiminin neden olduğu bir lizozomal depo hastalığı olarak sınıflandırılır ve lizozomal depo hastalığı bozuklukları grubuna ait belgelenmiş ilk genetik hastalıktır. Hastalığın sistematik tanımı Hollandalı patolog George Lignac (1891-1954) tarafından yapılmıştır. Nadir bir genetik hastalık olan sistinozis, bir DNA lizozomal sistin taşıyıcısı olan sistinozisi kodlayan kromozom 17'deki CTNS genindeki bir mutasyondan kaynaklanır ve sistin, spesifik bir taşıyıcının olmaması nedeniyle taşınamaz ve lizozomlarda birikir ve zamanla tüm organları etkiler ve onlara zarar verir.

Epidemiyoloji

Nefropatik sistinoz olarak da adlandırılan infantil sistinoz, sistinozun en yaygın şeklidir ve her 100.000 ila 200.000 çocuktan 1'ini etkilediği tahmin

- 1 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, kzaydogan@gmail.com, Orcid: 0000-0002-9331-9349
- 2 Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, i_baloglu@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-8751-5490

edilmektedir. Fransa'daki Brittany veya Kanada'daki Saguenay-Lac-Saint-Jean, Quebec gibi bazı bölgelerde daha yüksek bir insidans kaydedilmiştir. Ayrıca otozomal resesif geçiş nedeniyle akraba evliliğinin yaygın olduğu bölgelerde (Türkiye, Orta Doğu, Kuzey Afrika) daha sık görülmektedir.

Genetik

Sistinozis otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu CTNS geni 17. kromozom üzerindedir ve ilk olarak 1998 yılında tanımlanmıştır. CTNS geni toplam 12 ekzondan oluşur ve 23 kb genomik DNA taşır. Bu gen, 367 amino asitli sistinosin proteinini kodlar. Bu proteinin 7 transmembran alanı vardır. Sistinozise neden olan bu gende 200'den fazla mutasyon (delesyon, insersiyon, saçmalık, yanlış anlam ve birleşme yeri) tanımlanmıştır. Bu gendeki en yaygın mutasyon, 57257 baz çiftinin silinmesidir. Bu delesyon, CTNS geninin ilk dokuz ekzonunu ve ekzon 10'un bir kısmını içerir. Bu delesyon, Kuzey Avrupa kökenli sistinozisli hastaların yarısından fazlasından sorumludur. Bu mutasyonun dışında, W138X ve G339R'nin Fransız Kanadalılar ve Güneydoğu Ontario'daki Amish topluluğunda da kurucu mutasyonlar olduğu bulundu. Çoklu gözlemler, aynı genin hastalığın tüm formlarında rol oynadığını göstermektedir. Belirli bir ailede hem infantil hem de juvenil formlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle genetik heterojenliğin olmadığı ve klinik semptomlardaki farklılıkların tek bir gende meydana gelen varyantlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Patogenez

Sistin; molekül ağırlığı 240 Da olan iki "sistein" molekülünün (HS-CH₂-CH(NH₃⁺)COO⁻) bir disülfid bağı ile bağlanması sonucu oluşur. Sistein, asit hidrolazlar tarafından protein hidrolizinin bir sonucu olarak oluşan, lizozomlarda yüksek oranda çözünür bir moleküldür. Sistein oluşuktan sonra sistin molekülüne oksitlenir. Serbest sistin normalde lizozomal zardan sitozole taşınır ve burada sisteine dönüştürüldükten sonra yeniden kullanılır. Sistinozda sistin, lizozomal zar boyunca sistin taşıyan protein olan sistinosini kodlayan gendeki bir kusur nedeniyle lizozomların içinde birikir. Sistin az çözünür ve konsantrasyonu arttıkça kristaller oluşturur. Lizozomlarda sistin kristallerinin sürekli birikmesi nedeniyle lizozomlar parçalanır. Bu bozunma sonucunda hidrolitik enzimler sitoplazmaya salınır ve hücre hasarı başlar. Bu hücreler zamanla fibröz doku ile değiştirilir.

Bununla birlikte, hastalığın patofizyolojisindeki tek olay sistin kristali ile ilişkili hücre hasarı değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, sistin birikiminin apoptozu uyardığı ve sistinosin kaybının diğer endolizozomal

olmayan yolları aktive ettiği ve endojen enflamasyonları uyardığı gösterilmiştir. Hücrelerde sistin birikimine ek olarak, enerji tükenmesi, oksidatif stres, lizozomal genişleme, transkripsiyon faktörü EB (TFEB), bir lizozomal transkripsiyon faktörü ve “memeli hedef rapamisin kompleksi I” (mTORC1) mekanizmalarının da rol oynadığı düşünölmektedir. Bu patofizyolojik mekanizmalar sonucunda vücuttaki hemen hemen tüm organlarda (kornea, konjonktiva, karaciğer, dalak, böbrek, bağırsaklar, pankreas, lenf düğümleri, tiroid bezi vb.) sistin kristalleri birikir. Bu kristaller altıgen veya dikdörtgen şeklindedir ve polarize ışık altında çift kırılmalı görünür.

Hastalığın morbiditesini belirleyen ana organ tutulumu böbreklerdir. Böbreklerdeki ilk değişiklikler böbrek tübüllerinde meydana gelir. Biriken sistin tarafından protein kinaz deltasının sisteinilasyonu, sistin yüklü renal proksimal tübüller hücrenin apoptozunu artırarak tübüller işlev bozukluğuna neden olur. Ek olarak, proksimal tübüller hücrelerde in vitro sistin birikimi, ATP tükenmesi ve Na⁺ bağımlı taşıyıcıların inhibisyonu ile ilişkilidir. Bunun sonucunda tübüller daralır ve kuğu boynu deformitesi gelişir. Bunu interstisyel nefrit, endotelyal glomerüler proliferasyon, nekroz ve hyalinizasyon takip eder. Sistin kristalleri interstisyel boşlukta görülür, ancak nadiren böbrek glomerüllerinde görülür.

Klinik ve laboratuvar bulguları

Hastalığın başlangıç yaşı ve böbrek tutulumunun ciddiyetine göre üç klinik form tanımlanmıştır.

- İnfantil Sistinoz

Hastaların çoğu (%95) bu gruba aittir. Nefropatik infantil sistinozisli hastalar doğumda klinik olarak tamamen normaldir. Bulgular zamanla organlarda sistin kristallerinin birikmesi ile gelişir. Etkilenen bebekler tipik olarak üç ila altı aylıkken renal tübüller disfonksiyonla ilgili belirti ve semptomlar gösterirler. İlk bulgular; büyüme geriliği ve renal Fanconi sendromu bulgularıdır. Sistinoza bağlı Renal Fanconi sendromu temel olarak bir proksimal tübül defektidir. Fanconi sendromunda bikarbonat ve elektrolit kaybına bağlı olarak asidoz, hipokalemi, hiponatremi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi görölebilir. Yaşamın ilk birkaç haftasında asemptomatik proteinüri görölrken, ilerleyen aylarda glukozüri, fosfatüri ve idrar bikarbonat kayıpları görölebilir. Bu, proksimal tübüldeki pompaların sitozin disfonksiyonuna farklı duyarlılığı ile açıklanmaktadır. Bu nedenle hayatın ilk aylarında sistinozis tanısı atlanabilir. Bununla birlikte, hasta altı aylık olduğuunda renal Fanconi sendromu genellikle tamamen yerleşmiştir. Elektrolit ve mineral kayıplarının yanı sıra poliüri, tekrarlayan dehidratasyon atakları

ve polidipsi görülebilen diğer bulgulardır. İdrarla fosfat ve kalsiyum kaybı, alkalın fosfataz düzeylerinde artışa ve raşitizme (frontal kabartı, raşitik testis, genu varum/valgum) yol açar. Hipokalsemi bazı hastalarda ağrılı tetani ataklarına ve hatta nöbetlere neden olur. Hipokalsemi ve asidoz sekonder hipertiroidizme neden olarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırır.

Böbrek fonksiyon testleri genellikle beş yaşına kadar normaldir ve kreatinin nadiren 1 mg/dl'nin üzerine çıkar. Erken çocukluk dönemine doğru ilerledikçe böbrek fonksiyon testlerinde bozulma belirginleşir. Tübül kayıplar, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici bir düşüş nedeniyle altı yaşından sonra kademeli olarak daha az belirgin hale gelir. Tedavi edilmeyen hastalar genellikle 10 yaşına kadar son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ulaşır.

Sistinozisli pediatrik hastaların boy, kilo ve baş çevresi doğumda normaldir. Takipte boy ve kilo persentilleri 6-12 ay civarında azalmaya başlar. Büyüme geriliği genellikle ilk bulgudur. Bir yaşına gelindiğinde, boy yüzdesi yüzde 3'e düşer ve tedavi olmaksızın normalin yüzde 50-60'ında kalır. Büyüme geriliğinin nedenleri arasında hipofosfatemik raşitizm, asidoz, beslenme yetersizliği, kemikte sistin depolanmasına bağlı metabolik kemik hastalığı sayılabilir. Sistinozlu çocuklar genellikle iştahsızdır ve tuzlu ve acı yiyecekler tüketme eğilimindedir. Polidipsi, iştahsızlık, mide bulantısı ve kusmaya katkıda bulunan başka bir faktördür. Ortalama yetişkin boyu erkeklerde tipik olarak sadece 136,5 cm ve kadınlarda 124 cm' dir.

Tüm sistinoz hastalarında korneal sistin birikimi ilk ekstrarenal bulgudur. Çocukluk çağında blefarospazm ve fotofobiye neden olur. Doğumda sistin kristalleri yoktur. Genellikle 12. aydan sonra ortaya çıkmaya başlar ve 18. ayda tüm hastalarda görülür. Adolesanlarda yüzeysel punktat ve filamenter keratopati sık görülürken, erişkin hastalarda bant keratopati, periferik kornea neovaskülarizasyonu ve iris kalınlaşmasına bağlı posterior sineşi daha sık görülür. Retinopati, hastaların %10-15'inde retina körlüğüne yol açabilir.

Sistin kristalleri ile büyümüş Kupffer hücrelerinden kaynaklanan hepatomegali hastaların yüzde 40'ında görülür ve 15 yaşına kadar gelişir. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle etkilenmese de portal hipertansiyon gelişebilir. Portal hipertansiyon, kırmızı pulpada genişlemiş hücreler ile splenomegaliye yol açar. Sistinotik hastalarda kristal birikimine bağlı birçok endokrinopati görülebilir. Özellikle tiroid ve pankreas fonksiyon testleri yakından izlenmelidir. Sistinozisli çocuklar genellikle normal bir bilişsel işleve sahiptir, ancak merkezi sinir sistemi belirtileri de görülebilir. Bu bulgular hipotoni, titreme, konuşmada gecikme, kaba/ince motor becerilerde azalma, idiyopatik intrak-

raniyal hipertansiyon, nörobilişsel işlev bozukluğu, davranış sorunları ve ensefalopatidir.

- Geç başlangıçlı (juvenil) form

Hastaların yaklaşık %5'ine geç çocukluk veya ergenlik döneminde teşhis konur ve ilk semptomlar tipik olarak sekiz yaşında ortaya çıkar. Hastalar hafif renal Fanconi sendromundan nefrotik sendroma kadar geniş bir yelpazede klinik bulgularla başvurabilir. Genellikle 15 yaşından sonra ortaya çıkan SDBH' na hastalar yavaş ilerler. Genellikle ciddi büyüme geriliği görülmez ve böbrek dışı bulgular daha az görülür.

- Erişkin (iyi huylu, oküler) formu

Erişkin sistinozis, gözde ve kemik iliğinde sistin kristallerinin varlığı ile karakterizedir. Hastalar, göz doktoru tarafından korneal kristal birikintilerinin gözlemlenmesiyle teşhis edilen fotofobiden muzdarip olabilir. Böbrekler ve diğer organlar genellikle korunur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hastaların böbrek fonksiyon testlerinin yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Teşhis

Sistinozis hastalığında tedaviye erken başlanması hastalığın prognozu üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle erken teşhis çok önemlidir. Sistinozis için üç temel tanı yöntemi vardır. Altın standart tanı yöntemi lökosit sistin düzeyi ölçümüdür. Teşhis için oldukça hassas ve kesin olan bu yöntem Oshima ve ark. 1974 yılında tanımlanmıştır. Günümüzde Oshima ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntemden farklı olarak "yüksek performanslı sıvı kromatografisi" (HPLC) veya "sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi" (LC-MS/MS) ile ölçümler yapılmaktadır. Nefropatik sistinozlu hastalarda lökositlerdeki serbest sistin içeriği normal değerlerin yaklaşık 10 ila 50 katıdır. Lökosit sistin seviyesi; Yeni teşhis sistinozlu hastalarda 3-20 nmol/yarım-sistin/mg protein, sistinozisi olmayan kişilerde <0.2 nmol/yarım-sistin/mg ve heterozigot CTNS taşıyıcılarında <1 nmol/yarım-sistin/mg ile sonuçlanır.

Tanıda kullanılan ikinci yol ise CTNS gen mutasyonlarının moleküler yöntemlerle saptanmasıdır. Hastaların yaklaşık %5'inde, klasik CTNS gen dizilimi ile hiçbir mutasyon saptanamaz. Bunun nedeni, mutasyonun derin intronik bölgede veya "promoter" bölgede olmasıdır. Teşhis için kullanılan üçüncü yol kornea sistin kristallerinin gösterilmesidir. Diğer iki yönteme göre daha ucuz olan bir yöntemdir. Deneyimli bir göz doktoru, gözdeki sis-

tin kristallerini belirleyebilir. Gözdeki sistin kristalleri genellikle bir yaşından sonra ortaya çıkar ve 18 aylıkken tüm hastalarda bulunur.

Tedavi

Sistinozis hastalığının tedavisini iki kısımda incelemek mümkündür. Birinci bölüm renal Fanconi sendromu ve böbrek dışı bulgular için uygulanan semptomatik tedavilerden, ikinci bölüm ise sistin düzeylerinin azaltılmasını hedefleyen spesifik tedavilerden oluşmaktadır.

- Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavinin amacı, yeterli sıvı-elektrolit replasmanının sağlanması, beslenme desteğinin sağlanması, raşitizm gelişiminin önlenmesi ve gerekli hormon replasmanının sağlanması olarak özetlenebilir. Büyüme geriliğini önlemek için yüksek kalorili bir diyet önerilmelidir. Belirgin anoreksisi olan hastalarda nazogastrik sonda ile beslenme desteği verilebilir. Hastalarda poliüri olduğu için suya erişim kesinlikle kısıtlanmamalıdır. Elektrolit takviyesi için oral sodyum, potasyum, fosfor, sodyum bikarbonat veya sodyum/potasyum sitrat kullanılabilir. Plazma bikarbonat konsantrasyonunun azaltılmış tübüler geri emilim kapasitesinin üzerine çıkarılması, eksojen bikarbonatın hızlı idrarla atılmasına neden olduğundan, bazı hastalar günde 10 ila 15 mEq/kg bikarbonata ihtiyaç duyar. Devam eden kayıpları telafi etmek için tüm bu takviyelerin düzenli olarak verilmesi gerekir.

Aktif D vitamini erken çocukluk döneminden itibaren başlanabilir. Poliüri ve polidipsi çok belirgin ise indometazin verilebilir. Tübüler su, sodyum ve potasyum kayıpları, günde 1 ila 3 mg/kg dozlarda indometazin ile büyük ölçüde azaltılabilir. İndometasin tedavisi ayrıca iştahı ve büyümeyi de iyileştirir. Bu ilacın sistinotik hastalarda kullanımı konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, nispeten güvenli ve genç hastalarda iyi tolere edildiği görülmektedir. Dehidrasyon durumunda veya böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa kesilmelidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile birlikte reçete edilmemelidir. Ayrıca bu tedaviye başlandığında böbrek fonksiyon testleri yakından izlenmelidir. Düşük kan ve kas karnitin seviyeleri nedeniyle tartışmalı olsa da karnitin replasmanı başlatılabilir. Proteinüri için tedavi seçeneği bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür.

- Sistinin azaltılması

Şu anda sistinoz tedavisinde hedefe yönelik tek tedavi sisteamin (beta-merkaptotetilamin) tedavisidir. Günümüzde en sık kullanılan sisteamin preparatı sisteamin bitartratıdır. Sisteamin uygulaması, hücre içi sistin içeriğini azaltarak hastalığı doğrudan tedavi eder. Sisteamin hücreye girer ve lizo-

zomlarda yoğunlaşır ve burada sistein ile reaksiyona girerek hem sisteinden hem de lizozomlardan ayrılabilen bir sistein-sisteamin kompleksi oluşturur.

Tedavi, SDBH'nın gelişimini ve böbrek dışı komplikasyonlarını önler veya geciktirir. Erken dönemde başlanması halinde sistinozis hastalarında büyüme geriliğini önlediği gösterilmiştir. Bu nedenle hastada tanı konulduktan sonra erken dönemde sisteamin tedavisine başlanması ve ömür boyu kullanılması önerilir. İnfantil nefropatik sistinozis tedavisinde sisteamin tedavisine ilk bir yıl içinde başlanması, kesintisiz olarak devam edilmesi ve intralkosit sistin tedavisinin < 1 nmol/yarım-sistin/mg düzeyinde tutulması önerilir. Son yıllarda ilaç doz hesabı için vücut yüzey alanının kullanılması önerilmiştir. Hedef dozun $1,3$ g/m²/gün (maksimum $1,95$ g/m²/gün) olarak hesaplanması gerektiği bildirilmiştir. İlaı aldıktan sonraki 6 saat içinde lökosit sistin seviyesi düzeldiği için her 6 saatte bir ilaç verilir. Son yıllarda günde dört kez verilen klasik sisteamin bitartrat dışında günde iki kez kullanılan bir sisteamin preparatı da bulunmaktadır. Bu yeni enterik kaplı preparasyon ince bağırsakta açılır ve daha uzun süreli bir plazma konsantrasyonu sağlar. Günde dört kez kullanılan sisteamin bitartrattan daha az etkili olmadığı gösterilmiştir.

Ancak oral sisteamin tedavisinin renal Fanconi sendromu, erkek kısırlığı ve korneal sistin birikimi üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle korneal sistin birikimini önlemek için gün içinde sık sık sisteamin içeren göz damlaları kullanılması önerilir.

İlaç alımıyla ilişkili en önemli yan etkiler mide bulantısı, kusma, epigastrik ağrı ve artan gastrik asit sekresyonudur. Bu nedenle ilaca başlarken hedef dozun altında bir dozla başlanır ve doz kademeli olarak artırılır. Gerekirse proton pompası inhibitörü de verilmelidir. Gastrik hipersekresyon dışında, diğer yan etkiler arasında hipertermi, uyuşukluk, ntropeni, nöbetler ve alerjik döküntü bulunur. Bu yan etkiler genellikle geri dönüşümlüdür. Yüksek doz sisteamin tedavisi alan hastalarda (> 1.95 g/m²/gün) dirseklerde deri çizgileri, kemik ağrısı, miyalji ve endotelyal proliferatif lezyonlar bildirilmiştir. İlaça yanıt değerlendirilirken lökosit sistin düzeyi izlenir. Sistin kristalleri, lenfositlerden ziyade polimorfonükleer lökositlerde birikir. Bu nedenle, lenfositler yerine polimorfonükleer lökositler izole edilir. Ancak polimorfonükleer lökosit ömrünün çok kısa olması (yaklaşık 12 saat), çok miktarda kan gerektirmesi ve teknik zorluklar nedeniyle bu yöntem her yerde uygulanamamaktadır.

Böbrek nakli

Sistinozisli hastalarda böbrek transplantasyonunun uzun dönem sonuçları mükemmeldir. Sistin interstisyel hücrelerde birikmesine rağmen, sistine bağlı greft disfonksiyonu beklenmez. Böbrek nakli sonrası en kısa sürede sisteamin tedavisi verilmelidir. Bununla birlikte, böbrek naklinden sonra ekstrarenal sistinoz nedeniyle uzun süreli morbidite riski devam etmektedir.

Sonuç olarak, hastalığın yönetimi için fikir birliği ve kılavuzlar henüz mevcut değildir ve bu nedenle mevcut yönetim, bireysel deneyime, vaka raporlarına ve vaka serilerine dayanmaktadır. Önceleri sıklıkla pediatrik nefrologlar tarafından takip edilen sistinozis tıbbi ve bilimsel gelişmeler neticesinde artık erişkin hekimlerinde rol alması gereken bir hastalık olmuştur.

Kaynaklar

- Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr* 2014; 103:1258.
- Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(2):115-31.
- Chiavérini C, Kang HY, Sillard L, Berard E, Niaudet P, Guest G, et al. In vivo reflectance confocal microscopy of the skin: a noninvasive means of assessing body cystine accumulation in infantile cystinosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):e111-6.
- Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:925.
- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002; 347:111.
- Prencipe G, Caiello I, Cherqui S, Whisenant T, Petrini S, Emma F, et al. Inflammasome activation by cystine crystals: implications for the pathogenesis of cystinosis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(6):1163-9.
- Brodin Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in lateadolescents and adults. *Kidney Int* 2012;81:179-89.
- Chol M, Nevo N, Cherqui S, et al. Glutathione precursors replenish decreased glutathione pool in cystinotic cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324:231.
- Thoene JG. A review of the role of enhanced apoptosis in the pathophysiology of cystinosis. *Mol Genet Metab* 2007; 92:292.
- Rupar CA, Matsell D, Surry S, Siu V. A G339R mutation in the CTNS gene is a common cause of nephropathic cystinosis in the south western Ontario Amish Mennonite population. *J Med Genet* 2001;38(9):615-6.
- Topaloglu R, Vilboux T, Coskun T, Ozaltin F, Tinloy B, Gunay-Aygun M, et al. Genetic basis of cystinosis in Turkish patients: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2012;27(1): 115-21.
- Topaloglu R, Gülhan B, İnözü M, Canpolat N, Yılmaz A, Noyan A, et al. The clinical and mutational spectrum of Turkish patients with cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017.
- Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadeaux-Vecemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):27-35.
- Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr* 2011;159(6):1004-11.