

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen 51
Volume

Número 2
Number

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Cistinosis. Presentación clínica en cuatro hermanos

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Hedigraphic.com

Cistinosis.

Presentación clínica en cuatro hermanos

Palabras clave: Cistinosis, síndrome de Fanconi, raquitismo.

Key words: Cystinosis, Fanconi's syndrome, rickets.

Recibido: 23/04/2004
Aceptado: 17/05/2004

Jesús E Romo,* Juan de Dios Díaz-Rosales,** Jorge Granados-Chávez,*** Lilia Ortiz-Morales,*** Miguel P Barahona,**** Leticia Belmont-Martínez*****

- * Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB), Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ).
- ** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
- *** Hospital General de Zona No 35, Ciudad Juárez, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- **** Departamento de Investigación, Medicina Interna y Nefrología, ICB, UACJ.
- ***** Pediatría Médica y Medicina Interna Pediátrica. Adscripción: Servicio de Escolares y Adolescentes, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F., Cystinosis Foundation México.

Correspondencia:
Jesús E Romo
jesusromo@salud.gob.mx. mpaz@uacj.mx

63

Resumen

La cistinosis es una enfermedad metabólica poco frecuente que provoca acumulación de cistina en los tejidos orgánicos y con ello la aparición de cristales de cistina en la córnea, conjuntiva, médula ósea, ganglios linfáticos, leucocitos y vísceras como el riñón, principalmente. Se presenta una serie de casos de pacientes pediátricos hermanos, quienes acudieron a servicios médicos por presentar mal estado general, fotofobia, disfagia, malnutrición, deformidad en miembros inferiores, retraso del crecimiento y déficit intelectual. El laboratorio reportó datos de insuficiencia renal; sobresalen también datos de raquitismo en los estudios de imagen. La biopsia renal evidenció células multinucleadas y la microscopía electrónica confirmó la existencia de células multinucleadas localizándose en células epiteliales del capilar glomerular, así como depósitos intracelulares de cristales refringentes en regiones del intersticio y de los glomérulos. El diagnóstico realizado para estos pacientes fue: cistinosis nefropática de inicio tardío. Concluimos que todos los pacientes que muestren datos como los presentados se les debe estudiar de forma integral y sospechar de cistinosis u otros trastornos metabólicos.

Summary

Cystinosis is little frequent a metabolic disease that causes accumulation of cystine in organic weaves and with it the crystal appearance of cystine in the cornea, conjunctive, bone marrow, lymphatic ganglia, leukocytes and organs like the kidney mainly. A series of cases of pediatrics patients appears brothers, who went to medical services to present/display general state badly, photophobia, dysphagia, malnutrition, deformity in inferior members, undergrowth and intellectual deficit. The laboratory reported data of renal insufficiency; they also excel data of rickets in the image studies. The renal biopsy demonstrated multinucleate cells and electronic microscopy confirms the existence of multinucleate cells being located in epithelial cells of the capillary to glomerular, as well as intracellular refringents crystal deposits in regions of the interstice and the glomerulo. I diagnose made for these patients was: Cystinosis Nephropathic. We concluded that all the patients who present/display data like the presented/displayed ones, is due to study to them of integral form and to suspect cystinosis or other metabolic upheavals.

Introducción

La cistinosis es un trastorno hereditario autosómico recesivo que altera el metabolismo de los aminoácidos. Su frecuencia es de un caso en 320,000 nacidos vivos. Se caracteriza por una acumulación de cistina libre intralisosómica en los tejidos orgánicos, lo cual da lugar a la aparición de cristales de cistina en córnea, conjuntiva, médula ósea, ganglios linfáticos, leucocitos y vísceras como el riñón, principalmente. Producto de un defecto en el transporte de la cistina al exterior de la célula, ocasionado por una alteración en la proteína transportadora de cistina, lo cual impide que ésta pase a través de la membrana lisosomal y que se acumule en forma de cristales hexagonales dentro de los tejidos ya mencionados. La acumulación de cistina en el riñón provoca insuficiencia renal en la mayoría de los casos. La cistinosis se hereda como rasgo autosómico recesivo y se expresa clínicamente con datos que pueden ser variados, destacando principalmente: retraso del crecimiento, vómitos, fiebre, raquitismo, poliuria, deshidratación, acidosis metabólica, síndrome de Fanconi, fotofobia y deficiencia intelectual (aunque esta última característica es debatible).

De acuerdo con la edad de presentación, se describen tres tipos de esta enfermedad: infantil, de inicio tardío y del adulto. La cistinosis nefropática que causa el síndrome de Fanconi e insuficiencia renal es la más grave y más común; se subdivide en infantil y juvenil (o de inicio tardío). Los pacientes con cistinosis infantil, antes de los dos años de edad, presentan poliuria, polidipsia, deshidratación, acidosis y retraso del crecimiento; con menor frecuencia se manifiesta con vómito, anorexia y constipación. Durante la presentación inicial de la cistinosis nefropática, algunos signos pueden no ser reconocidos ya que los pacientes presentan deshidratación severa, desequilibrio hidroelectrolítico y acidosis metabólica durante una enfermedad.

Los pacientes con cistinosis juvenil (o nefropática de inicio tardío) comienzan entre los dos y 26

años, aunque la mayoría son diagnosticados entre los 12 y 13 años por presencia de cristales de cistina en córnea y conjuntiva, así como en el aspirado de médula ósea. Estos pacientes frecuentemente no desarrollan síndrome de Fanconi completo, pero su función renal se deteriora como en la cistinosis infantil nefropática.

La cistinosis no nefropática se considera una variante benigna y por lo general es diagnosticada por un oftalmólogo ante la presencia de fotofobia.

Una variante que se debe considerar siempre en toda patología es que existe la posibilidad de una presentación atípica, lo cual puede desorientar el diagnóstico exacto. En este trabajo fundamentamos esta rara entidad patológica y hacemos relevancia en su presentación atípica.

Descripción de los casos clínicos

Se trata de cuatro hermanos de origen Rarámuri (etnia de la sierra tarahumara del estado de Chihuahua en México): tres hombres y una mujer de 15, 12, 10 y ocho años de edad, respectivamente; quienes acuden a servicios médicos por presentar mal estado general, palidez, astenia, adinamia de evolución progresiva, fotofobia, disfagia, datos de malnutrición, deformidad en miembros inferiores y retraso del crecimiento (*figura 1*), estatura baja, peso bajo (evaluado según las percentilas de desarrollo para su edad y sexo, ubicándose por debajo de la percentila 3 en los cuatro casos) y déficit intelectual. Antecedentes perinatales sin importancia patológica, aunque cabe la posibilidad de consanguinidad por parte de los padres (costumbres étnicas, etcétera).

Entre los antecedentes patológicos, cabe señalar que estos pacientes (excepto el de mayor edad) comenzaron con deformación en genu-valgus a edad temprana (promedio de tres años), destacando deformidades importantes en miembros inferiores y defectos a la deambulación.

En el rastreo clínico de laboratorio realizado al ingreso, se registró creatinina sérica alta, uremia,

desequilibrios hidroelectrolíticos; en el examen general de orina (EGO): pérdida excesiva de aminoácidos, glucosuria y fosfaturia, especialmente; así como precipitado de cristales de cistina en orina en los cuatro pacientes.

Los estudios de imagenología (radiología básica) evidenciaron, en general, cardiomegalia global grado II (*figura 2*), disminución de las siluetas renales; centros de osificación correspondientes a la edad, pero con franco retardo de madurez esque-



Figura 1. Cuatro hermanos (tres hombres y una mujer) Raramuri en los que se encontró cistinosis.

lética, desmineralización generalizada y esclerosis de la zona de calcificación provisional de la fisis de huesos largos; deformación en genu-valgus (*figura 3*) y ensanchamiento de fisis distal de fémur (*figura 4*), ensanchamiento de fisis proximal (tibia-peroné), así como lesiones pseudoquísticas y quísticas subcorticales en epífisis; en las manos se observó ensanchamiento de la fisis e irregularidades en áreas de calcificación. Fondo de ojo: cristales birrefringentes en córneas de tres pacientes.

Mediante microscopia de luz, la biopsia renal mostró algunas células multinucleadas (*figuras 5 y 6*), lo que sugiere proceso inflamatorio. El estudio de inmunofluorescencia resultó negativo.

La microscopía electrónica confirmó la existencia de células multinucleadas, localizándose en células epiteliales del capilar glomerular (*figura 7*), así como depósitos intracelulares de cristales restringentes en regiones del intersticio y de los glomérulos (*figura 8*).

Tratamiento y evolución

65

Los cuatro pacientes fueron hospitalizados y se les administró tratamiento conservador con sales de calcio, hidróxido de aluminio y dieta fija de 1 g de proteínas/kg de peso. Se aplicaron paquetes globulares. Se realizó biopsia abierta de riñón en dos enfermos y se encontraron datos de fibrosis difu-



Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

Figuras 2, 3 y 4. Estudios radiológicos que demuestran cardiomegalia global grado II (fig. 2); deformación en genu-valgus (fig. 3) y ensanchamiento de fisis proximal (fig. 4).

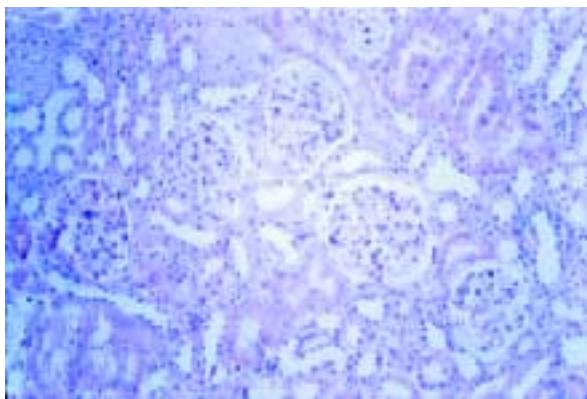
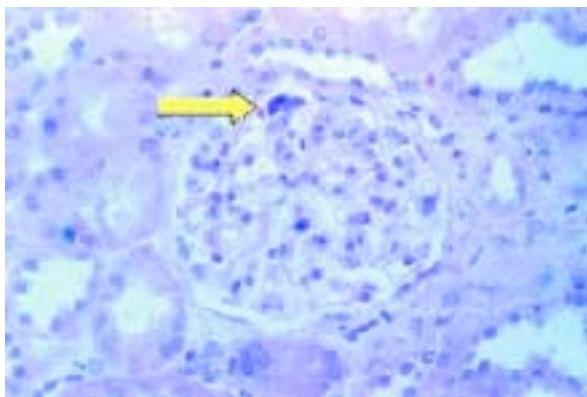


Figura 5.



66

Figura 6.

Figuras 5 y 6. Mediante microscopia de luz, la biopsia renal mostró algunas células multinucleadas.

sa y atrofia de los glomérulos. Con el tratamiento conservador instituido, las condiciones clínicas de los pacientes mejoran temporalmente durante un año, indicándose diálisis peritoneal para cada paciente y, de manera ocasional, transfusión de paquetes globulares ante el síndrome anémico.

El diagnóstico realizado para estos pacientes fue: cistinosis nefropática de inicio tardío. La realización del diagnóstico no fue fácil; fue sospechado mediante la clínica y confirmado con la biopsia.

Dadas las condiciones hospitalarias en aquel momento, no se pudo ofrecer la opción de trasplante renal. Los pacientes dejaron de asistir a la consulta por motivos socioeconómicos. Finalmen-

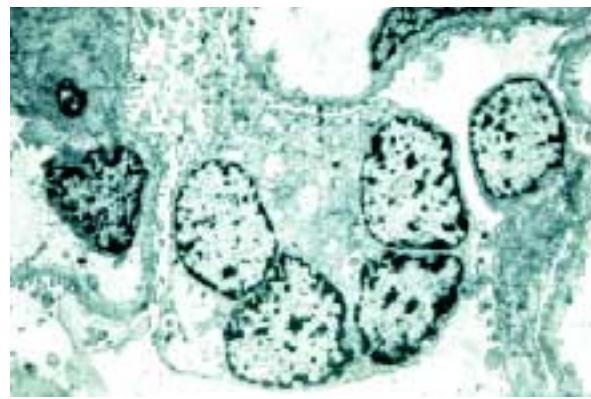


Figura 7.

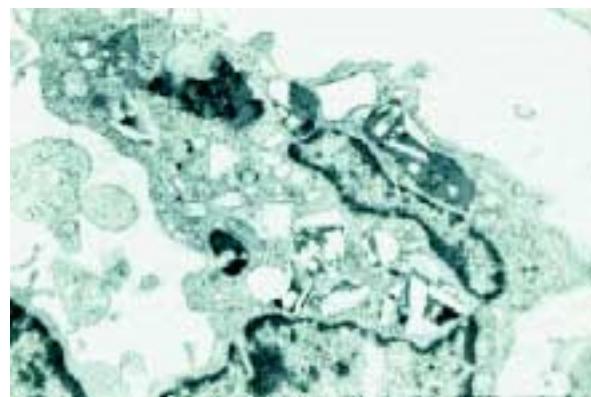


Figura 8.

Figuras 7 y 8. Con microscopia electrónica se confirmó la existencia de células multinucleadas, en células epiteliales del capilar glomerular (fig. 7) y depósitos intracelulares de cristales refringentes en regiones del intersticio y de los glomérulos (fig. 8).

te, después de haber sido diagnosticados, los enfermos perecieron por insuficiencia renal a la edad de 15, 16, 15 y 11 años, respectivamente.

Discusión y conclusiones

El diagnóstico realizado a los cuatro pacientes fue el de cistinosis nefropática de inicio tardío; entidad que tiene una frecuencia incluso menor que la cistinosis nefropática infantil. La diferencia más marcada entre éstas es la edad de inicio; la cistinosis nefropática infantil comienza pocos meses después del nacimiento.

to, mientras que la cistinosis nefropática de inicio tardío, como su nombre lo indica, empieza después de los dos años de edad. En esta patología, la sintomatología también está dada por el depósito de cistina en los diversos tejidos; el cual empieza a almacenarse tardíamente, pero llega a consecuencias fatales, tal y como la cistinosis nefropática infantil. Casi por regla, el desarrollo de la insuficiencia renal sucede a los pocos años de realizado el diagnóstico, característica de muy mal pronóstico y que es compartida por ambos tipos de cistinosis y que, finalmente, fue la causa del deceso de nuestros cuatro pacientes.

Los enfermos atípicos pueden o no evidenciar aminoaciduria (como en el caso del primer paciente) y la estatura puede ser normal. Existe fotofobia (caso 4), retinopatía pigmentaria y cefaleas crónicas (que no existieron en ninguno de nuestros pacientes). A nivel renal, los cuatro niños presentaron la forma clásica con disfunción tubular proximal, habiendo podido cursar con síndrome de Bartter o diabetes insípida nefrogénica o con ambos. Cuando ocurre, es porque la cistina libre aumenta de 50 a 100 veces el valor normal.

La alteración del crecimiento se debe a varios factores entre los que destacan: desarrollo de hipotroidismo, trastornos gastrointestinales (vómito, náuseas, disfagia, etcétera) que provocan que el paciente rechace la comida, así como falta de apetito. Diversos estudios han demostrado que los pacientes que asisten a la escuela normalmente y tienen contacto con otros niños desarrollan una mejor calidad de vida y su crecimiento es un poco mayor que los enfermos que carecen de este contacto. Esto se debe al estímulo, pues acompañan a comer a sus compañeros y, aunque no tengan hambre, comen en mayor proporción que los pacientes aislados.

Para que esta entidad tenga lugar, es necesario que el gen que codifica la proteína cistinosin presente mutación. Sin embargo, en este caso, el gen mutado contiene la información para desarrollar la cistinosis nefropática infantil, por un lado, y la información para desarrollar la cistinosis benigna, por otro; la mezcla de estas mutaciones produce

un cuadro atípico, como el observado en los casos mostrados.

Estos pacientes bien pueden ser doble heterocigotos, los cuales tienen un gen para la cistinosis nefropática infantil proveniente de uno de los progenitores, y un segundo gen para la cistinosis de tipo benigno proveniente del otro progenitor. Attard y colaboradores demostraron 23 diferentes mutaciones en cistinosis nefropática de inicio tardío, 14 de las cuales eran nuevas.

Una vez establecido el diagnóstico mediante la clínica y confirmado con biopsia en los dos primeros pacientes, el antecedente familiar de consanguinidad ya presente en éstos hizo sospechar y orientó hacia el diagnóstico de los dos enfermos restantes. Sin embargo, siempre se debe preguntar sobre la existencia de datos que nos hagan sospechar de esta patología en algún miembro familiar, cuando uno de los diagnósticos diferenciales sea cistinosis.

La posible relación familiar entre los padres de los pacientes subraya el porqué de la presencia de este padecimiento recesivo y el porqué de su expresión en cada producto de esta familia. McDowell y colaboradores realizaron un estudio que demostró que la mayoría de los padres con hijos cistinóticos tienen algún rasgo de consanguinidad.

El daño renal es progresivo y algunas veces irreversible, como en los casos presentados. Tarde o temprano los pacientes que desarrollan insuficiencia renal ameritan diálisis o trasplante renal. Hasta el momento, el trasplante renal no ha demostrado diferencias significativas en sujetos con otras nefropatías que no sean por cistinosis. Sin embargo, cabe mencionar que el daño en los demás tejidos continúa a pesar del trasplante y no se modifica su pésimo pronóstico, porque simplemente el depósito de cistina ha invadido otros órganos.

La cistinosis es típicamente considerada como una enfermedad de individuos de descendencia europea; pero casos como éstos demuestran que también existe en población de color o hispana, incluso ha sido descrita en asiáticos (chinos y japoneses).

En México, se tienen reportados y bajo control sólo siete pacientes cistinósticos. Hasta hace algunos años, sólo se habían registrado cinco pacientes en toda la república mexicana. Suponemos que las cifras anteriores no representan ni la mitad de los pacientes reales; deben existir sujetos que en este momento sufren la enfermedad y no son atendidos de manera correcta por no pensar en estos diagnósticos; por ello, aunque este padecimiento es raro en nuestro país, también debe ser considerado.

Indudablemente, el conocimiento en biomedicina molecular y el actual desarrollo de la era genómica (la localización del gene responsable de la cistinosis, CTNS, fue descrita en 1998), abren paso a un mayor entendimiento del comportamiento fisiopatológico de la cistinosis. En la actualidad, el descubrimiento de los procesos que envuelven a esta patología es una luz que aclara el camino a los clínicos que se confrontan con estas enfermedades. Entre más conoczamos del microcomportamiento de esta patología, que años atrás era oscura y enigmática, más podremos saber sobre su control y su tratamiento.

Una de las situaciones más importantes para la comunidad médica es, en general, admitir que las enfermedades metabólicas no son fáciles de diagnosticar. En muchas ocasiones el primer contacto es con el médico general y cuando se recurre a un servicio de segundo o tercer nivel, ha transcurrido ya un tiempo considerable y valioso para establecer el diagnóstico e iniciar la terapia específica, de lo cual depende el pronóstico del paciente.

Es necesario hacer una buena historia clínica, una excelente semiología y exploración física. Y aunque no se realice el diagnóstico exacto, se debe sospechar y canalizar al médico especialista.

A todos los pacientes que presenten acidosis tubular renal, anormalidad en el crecimiento, síndrome de Fanconi, raquitismo, hiporexia/anorexia, náuseas y vómito, así como deshidratación considerable, se les debe estudiar de forma integral y tener en cuenta el diagnóstico de cistinosis, además de tener presentes otras enfermedades metabólicas raras que

puedan manifestarse y hacer sospechar los que antes eran diagnósticos de exclusión.

Bibliografía

1. Attard M, Jean G, Forestier L, Cherqui S, van't Hoff W, Broyer M et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: Predicted effect on the model of cystinosis. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 2507-2514.
2. Bois E, Feingold J, Frenay P, Briard ML. Infantile cystinosis in France: Genetics, incidence, geographic distribution. *J Med Genet* 1976; 13: 434-438.
3. Burke JR, El-Bishti MM, Maisey MN, Chantler C. Hyperthyroidism in children with cystinosis. *Arch Dis Child* 1978; 53: 947-951.
4. da Silva VA, Zurbrugg RP, Lavanchy P, Blumberg A, Suter H, Wyss SR et al. Long-term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *New Engl J Med* 1985; 313: 1460-1463.
5. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered* 1991; 41: 141-146.
6. Fivush B, Flick JA, Gahl WA. Pancreatic exocrine insufficiency in a patient with nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 1988; 112: 49-51.
7. Fivush B, Green OC, Porter CC, Balfe JW, O'Regan S, Gahl WA. Pancreatic endocrine insufficiency in post-transplant cystinosis. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1087-1089.
8. Forestier L, Jean G, Attard M, Cherqui S, Lewis C, van't Hoff W et al. Molecular characterization of CTNS deletions in nephropathic cystinosis: Development of a PCR-based detection assay. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 353-359.
9. Gahl WA. Personal communication. Bethesda, Md, 1997.
10. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Bernardini I, Schulman JD. Lysosomal cystine transport is defective in cystinosis. *Science* 1982; 217: 1263-1265.
11. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Schulman JD. Lysosomal cystine counter-transport in heterozygotes for cystinosis. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 277-282.
12. Gahl WA, Dalakas MC, Charnas L, Chen KTK, Pezeshkpour GH, Kuwabara T et al. Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *New Engl J Med* 1988; 319: 1461-1464.
13. Gahl WA, Hubbard S, Orloff S. Decreased sweat production in cystinosis. *J Pediatr* 1984; 104: 904-905.
14. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: Natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Molec Genet Metab* 2000; 71: 100-120.
15. Gahl WA, Reed GG, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *New Engl J Med* 1987; 316: 971-977.
16. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New Engl J Med* 2002; 347: 111-121.
17. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA, O'Regan S, Kaiser-Kupfer MI, Kuwabara T. Cystinosis: progress in a prototypic disease. *Ann Intern Med* 1988; 109: 557-569.
18. Hurley JK, Liu HM. Myxedema coma in cystinosis. (Letter) *J Pediatr* 1977; 91: 341-342.
19. Jean G, Fuchshuber A, Town MM, Gribouval O, Schneider JA, Broyer M et al. High-resolution mapping of the gene for cystinosis, using combined biochemical and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 535-543.

20. Jonas AJ, Conley SB, Marshall R, Johnson RA, Marks M, Rosenberg H. Nephropathic cystinosis with central nervous system involvement. *Am J Med* 1987; 83: 966-970.
21. Jonas AJ, Smith ML, Schneider JA. ATP-dependent lysosomal cystine efflux is defective in cystinosis. *J Biol Chem* 1982; 257: 13185-13188.
22. Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *New Engl J Med* 1987; 316: 775-779.
23. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocr Metab* 1995; 80: 3257-3261.
24. Lucky AW, Howley PM, Megyesi K, Spielberg SP, Schulman JD. Endocrine studies in cystinosis: Compensated primary hypothyroidism. *J Pediat* 1977; 91: 204-210.
25. Mahoney CP, Striker GE, Hickman RO, Manning GB, Marchioro TL. Renal transplantation for childhood cystinosis. *New Engl J Med* 1970; 283: 397-402.
26. Malekzadeh MH, Nurstein HB, Schneider JA, Pennisi AJ, Ettenger RB, Uittenbogaart CH, Kogut MD, Fine RN. Cadaver renal transplantation in children with cystinosis. *Am J Med* 1977; 63: 525-533.
27. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *New Engl J Med* 1993; 328: 1157-1162.
28. McDowell GA. Personal communication. Bethesda, Md, 6/2/1995.
29. McDowell GA, Gahl WA, Stephenson LA, Schneider JA, Weissenbach J, Polymeropoulos MH et al. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nature Genet* 1995; 10: 246-248.
30. McGowan-Jordan J, Stoddard K, Podolsky L, Orrbline E, McLaine P, Town M, Goodyer P et al. Molecular analysis of cystinosis: Probable Irish origin of the most common French Canadian mutation. *Europ J Hum Genet* 1999; 7: 671-678.
31. Patrick AD, Young EP, Mossman J, Warren R, Kearney L, Rodeck CH. First trimester diagnosis of cystinosis using intact chorionic villi. *Prenatal Diag* 1987; 7: 71-74.
32. Pisoni RL, Lemons RM, Paelicke KM, Thoene JG. Description of a selection method highly cytotoxic for cystinotic fibroblasts but not normal human fibroblasts. *Somat Cell Molec Genet* 1992; 18: 1-6.
33. Reiss RE, Kuwabara T, Smith ML, Gahl WA. Successful pregnancy despite placental cystine crystals in a woman with nephropathic cystinosis. *New Engl J Med* 1988; 319: 223-226.
34. Schnaper HW, Cottel J, Merrill S, Marcusson E, Kissane JM, Shackson GD et al. Early occurrence of end-stage renal disease in a patient with infantile nephropathic cystinosis. *J Pediat* 1992; 120: 575-578.
35. Schneider JA. Therapy of cystinosis (Editorial). *New Engl J Med* 1985; 313: 1473-1474.
36. Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE. Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science* 1967; 157: 1321-1322.
37. Schneider JA, Schulman JD, Seegmiller JE. Cystinosis and the Fanconi's syndrome. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS. *Metabolic basis of inherited disease*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1978; 1660-1682.
38. Schneider JA, Verroust FM, Kroll WA, Garvin AJ, Horger EO III, Wong VG et al. Prenatal diagnosis of cystinosis. *New Engl J Med* 1974; 290: 878-882.
39. Schulman JD. *Cystinosis*. Washington: US Government Printing Office, 1973.
40. Schulman JD, Bradley KH. Cystinosis: Therapeutic implications of *in vitro* studies of cultured fibroblasts. *J Pediat* 1971; 78: 833-836.
41. Schulman JD, Fujimoto WY, Bradley KH, Seegmiller JE. Identification of heterozygous genotype for cystinosis in utero by a new pulse-labeling technique: Preliminary report. *J Pediat* 1970; 77: 468-470.
42. Sensenbrenner JA, Howell RR, Blizzard RM, Kenyon KR. Childhood cystinosis with hypothyroidism. *Birth Defects Orig Art Ser* 1974; 10 (4): 165-167.
43. Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1352-1362.
44. Smith ML, Pellett OL, Cass MMJ, Kennaway NG, Buist NRM, Buckmaster J et al. Prenatal diagnosis of cystinosis utilizing chorionic villus sampling. *Prenatal Diag* 1987; 7: 23-26.
45. Smolin LA, Clark KF, Schneider JA. An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 266-275.
46. Sonies BC, Ekman EF, Andersson HC, Adamson MD, Kaler SG, Markello TC, Gahl WA. Swallowing dysfunction in nephropathic cystinosis. *New Engl J Med* 1990; 323: 565-570.
47. Spear G, Slusser RJ, Tousimis AJ, Taylor CG, Schulman JD. Cystinosis: An ultrastructural and electron probe study of the kidney with unusual findings. *Arch Path* 1971; 21: 206-221.
48. Steinherz R, Raiford D, Mittal KK, Schulman JD. Association of certain human leukocyte antigens with nephropathic cystinosis in the absence of linkage between these loci. *Am J Hum Genet* 1981; 33: 227-233.
49. Steinherz R, Tietze F, Raiford D, Gahl WA, Schulman JD. Patterns of aminoacid efflux from isolated normal and cystinotic human leukocyte lysosomes. *J Biol Chem* 1982; 257: 6041-6049.
50. Steinherz R, Tietze F, Triche T, Modesti A, Gahl WA, Schulman JD. Heterozygote detection in cystinosis, using leukocytes exposed to cystine dimethyl ester. *New Engl J Med* 1982; 306: 1468-1470.
51. Teree TM, Friedman AB, Kent LM, Fetterman GH. Cystinosis and proximal tubular nephropathy in siblings: progressive development of the physiological and anatomical lesion. *Am J Dis Child* 1970; 119: 481-487.
52. Touchman JW, Anikster Y, Dietrich NL, Maduro VVB, McDowell G, Shotelersuk V et al. 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: 165-173.
53. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature Genet* 1998; 18: 319-324.
54. Weinberg T. Cystine storage disease: Report of a case. *Am J Clin Path* 1958; 29: 54-60.
55. Williams BLH, Schneider JA, Trauner DA. Global intellectual deficits in cystinosis. *Am J Med Genet* 1994; 49: 83-87.
56. Worthen HG, Good RA. The Toni-Fanconi's syndrome with cystinosis: Clinical and metabolic study of two cases in a family and a critical review of the nature of the syndrome. *Am J Dis Child* 1960; 100: 653-688.
57. Yudkoff M, Foreman JW, Segal S. Effects of cysteamine therapy in nephropathic cystinosis. *New Engl J Med* 1981; 304: 141-145.