

سیستینوز

(گزارش ۲ مورد)

مجله نظام پزشکی

سال ششم ، شماره ۶ ، صفحه ۴۸۸ ، ۱۳۵۷

دکتر محمد حسین سلطان زاده *

و با کلسیم ۸/۱ میلی گرم درصد و فسفر پائین ۲/۲ میلی گرم درصد و آلکالن فسفاتاز بالا تشخیص راشی تیسیم داده شد و تحت درمان دو تزریق ویتامین D ۶۰۰ هزار واحد، هر ماه یک تزریق قرار میگیرد که چون بهبود حاصل نمیشود یک تزریق دیگر انجام میشود که پس از آن پرتونگاری بهبود راشی تیسیم را نشان میدهد ولی همچنان افزایش حجم ادرار و تشنگی زیاد بیمار ادامه مییابد . در آزمایش ادرار، دفع اسیدهای آمینه باروش کروماتوگرافی از نظر کمیت طبیعی و از نظر کیفیت دفع گلو تامیک اسیدو گلیسین بیش از حد طبیعی و تورین (Taurine) و سرین (Serine) کمتر از حد طبیعی بوده است .

در ۳-۴ سالگی با تشخیص احتمالی سیستینوز در مرکز طبی کودکان بستری میشود. کودک فرزند سوم خانواده است و ۲ فرزند دیگر سالم هستند. مورد مشابهی در خانواده مشاهده نشده است. در معاینه وزن و قد زیر منحنی ۳ درصد بوده است، سروگردن طبیعی، سمع قلب و ریه طبیعی، کبد ۲ سانتیمتر بزرگ وطحال طبیعی بود. در آزمایشهای انجام شده، الکتروولیتها، قند خون و کلسیم و فسفر خون طبیعی، آلکالن فسفاتاز ۷۶ (۴۷۱-۱۷۱ طبیعی)، ازت اوره خون (BUN) ۱۴ و کراتینین ۰/۵ میلی گرم درصد، حجم ادرار ۲۴ ساعته ۱۵۰ سانتیمتر مکعب، کلسیم آن ۵ میلی گرم و فسفر آن ۱۲/۵ میلی گرم، قند ++ آدیس کانت ۱۲ ساعته طبیعی بود. در بزل مغز استخوان بلورهای سیستین مشاهده نشده است، ولی در معاینه چشم که توسط چشم پزشک بعمل آمده ضایعه سیستینوز در قسمت قدامی قرنیه گزارش شده است. پرتونگاری جمجمه طبیعی بوده است. تا بحال ۵ مرتبه بفاصله ۶ ماه کودک توسط متخصص

Lignac syndrome: Fanconi syndrome with cystinosis.

مقدمه

سیستینوز را نخستین بار در سال ۱۹۰۳ در آزمایش بعد از مرگ (اتوپسی) یک بیمار تشخیص دادند و Lignac در سال ۱۹۲۴ آنرا بصورت یک واحد بالینی شرح داد. این اختلال متابولیک با اجتماع تابلوی بالینی سندرم فانکونی (راشی تیسیم مقاوم همراه با امینواسیدوری - گلیکوزوری کلیوی، نقصان فسفات خون و افزایش فسفات ادرار - پروتئینوری - اسیدوز و کاهش پتاسیم خون - کوتاهی قد) همراه با رسوب بلورهای سیستین در نسوج مختلف مشخص میشود و بصورت کروموزوم غیر جنسی مغلوب (اتوزومال رسیو) منتقل میشود .

بیمار اول:

یک مورد سیستینوز که از ۲/۵ سالگی تشخیص داده شد و تا ۷-۸ سالگی دنبال شده است شرح داده میشود.

کودک ن - ۵، دختر ۲-۱/۴ ساله ای است که بعلمت عدم توانائی در راه رفتن، عدم رشد، افزایش حجم ادرار و تشنگی زیاد مراجعه کرده است و در معاینه قفسه سینه نشانه های راشی تیسیم بصورت دانه های تسبیح (Rachitic Rosary)، فرورفتگی در آن بنام شیار هاریسون (Harison's groove) و پهن شدن مچ دست مشاهده شده است. پس از پرتونگاری که علامت Cupping نشان داد

* تهران - قلهک - خیابان دولت - چهارراه قنات .

(Recessive) منتقل میشود و از نظر بیوشیمی با افزایش سیستین آزاد داخل سلولی که بنظر میرسد یکی از اجزاء لیزوزوم (Lysosome) باشد مشخص میشود (۱۰-۱۱-۱۳).

رسوب سیستین در قرنیه - ملتحمه - مغز استخوان - گره‌های لنفاوی - گلبولهای سفید و اعضای داخلی میباشد. ژن غیر طبیعی اولیه که منجر به تجمع سیستین میشود باید مشخص شود (۱۷-۱۹).

نشانه‌های بالینی و تظاهرات بیماریزایی:

کودکانی که به سیستموز همراه با ضایعه کلیوی مبتلا میشوند در موقع تولد و ۶ ماه اول تولد طبیعی میباشند. اولین علائم واضح و آشکار بیماری معمولاً با اختلال و نقص لوله‌های کلیوی در جذب مجدد آب میباشد در نتیجه ادرار زیاد و تشنگی فراوان کودکان را بخصوص بطرف کم شدن آب بدن پیش میبرد و بهمین علت تب‌های عود کننده از شایع‌ترین تظاهرات و نشانه‌های شروع بیماری میباشد. در یکسالگی معمولاً تأخیر رشد - راشی‌تیس - اسیدوز و سایر تظاهرات شیمیایی، اختلال‌های لوله‌های کلیوی مثل ترشح قند در ادرار - آمینواسید - فسفات و پتاسیم در ادرار دیده میشود و در نتیجه تدریجاً نارسائی پشرونده گلو مریولها رخ میدهد که ندرتاً با آزمایش‌های متعدد ودقت زیاد و امتحان دقیق در سنین کمتر ممکنست تشخیص داده شود.

بعضی از بیماران حملات عود کننده ضعف و بیحالی شدید و کلاپس قلبی و عروقی که منجر به مرگ ناگهانی میشود نشان میدهند و این در مواقع تجویز داخل وریدی گلوکز بی آنکه علت آن مشخص شود اتفاق افتاده است. نارسائی در پیشرفت رشد بدن از تظاهرات برجسته بیماری است. کودکان مبتلا در سال اول یا بعد از آن، وزن و قد زیر منحنی ۳ درصد نشان میدهند. هورمن رشد در این بیماران طبیعی است. در مراحل دیگر بیماری ممکنست کم کاری تیروئید تظاهر کند که احتمالاً ثانوی به رسوب سیستین در غده تیروئید است که احتیاج بدرمان با تیروکسین جانشینی خواهند داشت (۳) و از علائم زودرس کم کاری تیروئید در این بیماران افزایش TSH میباشد (۹). رشد مغزی طبیعی است. راشی‌تیس در سال اول حتی با مصرف معمولی مقدار پیشگیری ویتامین D (۴۰۰ واحد روزانه) ظاهر میشود. برجستگی پیشانی (Frontal Bossing)، نزدیک شدن زانوها یکدیگر (Genu Valgum) و پهن شدن مچ دست، دانه‌های تسبیح و شیارهای سون در قفسه سینه اغلب دیده میشود.

پرتونگاری استخوانهای دراز، اپی‌فیزهای پهن و خورده شده (Broaden and Frayed) بطور مشخص راشی‌تیس را نشان میدهد.

چشم معاینه شده و هنوز بلورهای سیستین در فرنیه وجود داشته است. پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در تمام مواقع و بفواصل ۶ ماه تا یکسال انجام شده که حدود ۹۵۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت بوده است. T4 و PBI طبیعی بودند. اوروگرافی که در ۶ سالگی انجام شده کالیسهای تحتانی کلیه چپ متسع و امکان پیلونفریت مزمن را نشان میدهد. بیمار تحت درمان پنیسیلامین نیز قرار میگیرد که تغییری در رسوب سیستین در چشم نمیدهد در حال حاضر کودک ۷/۵ ساله است وزن ۱۱ کیلو و قد ۸۵ سانتیمتر، افزایش حجم ادرار و تشنگی فراوان برطرف شده راه رفتن و تکلم طبیعی است.

بیمار دوم:

۴- ر بیمار پسر ۱۳ ماهه‌ای است که بعلت افزایش حجم ادرار تشنگی فراوان مراجعه و درمرکز طبی کودکان بستری شده است. تا ۵ ماه پیش حال بیمار کاملاً خوب بوده و از آن بعد مادر بیمار متوجه ادرار زیاد و عطش فراوان طفل شده است به پزشک مراجعه و ضمن آزمایش متوجه میشوند که ادرار بیمار ۲ گرم قند دارد. بیمار فرزند پنجم خانواده است ۲ فرزند آنها در سن یکسالگی فوت شده که علت مرگ را نمی‌دانند ولی از زیادی ادرار آنها شکایت داشته است. پدر و مادر دختر عمه و پسر دایی میباشند. بیمار بست با حالت نسبتاً متوسط، فشار خون $\frac{12}{9}$ ، نبض ۱۶۰ در دقیقه، دور سر ۴۶ سانتیمتر، جاندا نه (فونتانل) قدامی باز، وزن ۷ کیلو و ۷۰۰ گرم، قد ۶۹ سانتیمتر، درجه حرارت طبیعی، سر و گردن طبیعی، در روی قفسه سینه برجستگی‌هایی بصورت دانه‌های تسبیح (Chapelet costal) موجود است. سایر اندامها طبیعی است. بیمار قادر به ایستادن و راه رفتن نیست. در معاینه چشم که توسط چشم پزشک بعمل آمد دانه‌های سیستین در قرنیه چشم چپ دیده شده است. از بیمار نمونه برداری (بیوپسی) کلیه شده که طبیعی بود. آلکالن فسفاتاز ۳۱ واحد. فسفر $\frac{3}{4}$ میلی‌گرم درصد. پتاسیم $\frac{2}{1}$ میلی‌اکی‌والان، سدیم ۱۴۵ میلی‌اکی‌والان، اوره و کلسیم خون طبیعی، قند خون طبیعی، وزن مخصوص ادرار ۱۰۲۲، ادرار ۳+ آلبومین و ۲+ قند داشته است. بزل مغز استخوان طبیعی بود. پرتونگاری جمجمه طبیعی، سن استخوانی ۴ ماه، در پرتونگاری مچ دست علائم راشی‌تیس مشاهده شد و اوروگرافی طبیعی بوده است.

بحث:

سیستموز: يك اختلال متابوليك است كه بصورت مغلوب

اسیدوز با تجویز املاح قلیائی ممکنست تثنائی بدهد.

نشانه‌های آزمایشگاهی :

پیشرفت علائم بالینی در سندرم فانکونی بموازات تظاهرات آزمایشگاهی و اختلالات لوله‌های کلیوی است که شامل گلیکوزوری همراه ترشح حدود ۴-۵ گرم گلوکز درادرار و آمینواسیدوری، ترشح سیستمین نیز همراه آمینواسیدآوری افزایش می‌یابد. ترشح فسفات نیز گزارش شده است (۱۶).

پروتئینوری اغلب ظاهر میشود که پروتئین لوله‌ای همراه با بیماری فانکونی نامیده میشود. علیرغم اسیدوز عمومی، ادرار قلیائی و افزایش یون آمینوم را نشان میدهد. در آزمایش میکروسکپی تعدادی استوانه‌های گرانولر و ندرتاً گلبول قرمز مثل ضایعات گلومرولر پیشرونده پیدا میشود.

ضایعات گلومرولی بعداً تظاهر میکند. تعدادی از علائم سیستموز مربوط به اختلالات و ضایعات گلومرول است. در سالهای اول ابتلاء ترس از نور شدید در اکثر کودکان مبتلا ظاهر میشود. از نشانه‌های مشخص کننده چشمی رسوب سیستمین در قرنیه و ملتحمه میباشد که بوسیله آزمایش Slit - Lamp و توسط چشم پزشک مشخص میشود که معمولاً قبل از تظاهرات سیستموز کلیوی دیده میشود (۱۶). ضایعات شبکیه چشم بصورت اختلال‌های مواد رنگی که حتی قبل از سن ۵ هفتگی ممکنست مشخص کننده بیماری باشد و حتی قبل از تغییرات قرنیه مشاهده شود.

اسیدوزی ممکنست مشاهده شود. نقصان فسفات و پتاسیم خون با پیشرفت ضایعات کلیوی بهتر میشود و اصلاح میشود و تدریجاً به افزایش فسفات و پتاسیم خون تبدیل میشود و بطور ثانوی کاهش کلسیم خون اضافه میشود. اسیدوز خیلی قابل توجه است و اصلاح

جدول شماره ۱ - بعضی از مشخصات افتراق دهنده ۳ نوع سیستموز

نشانه‌های عمومی	خوش خیم	بینایی	نفروپاتیک
شروع علائم	علائم ندارد	۱۸ ماه تا ۱۸ سال	۶-۱۰ ماه
رشد	طبیعی	مختلف	تأخیر دارد
پیگمانتاسیون پوست	طبیعی	مختلف	معمولاً وجود دارد
راشی تیسیم	ندارد	مختلف	وجود دارد
بلورهای سیستمین در منفر استخوان	ظاهر میشود	ظاهر میشود	ظاهر میشود
چشمی			
رتینوپاتی	ندارد	مختلف	ظاهر میشود
رسوب بلور سیستمین در قرنیه و ملتحمه	ظاهر میشود	ظاهر میشود	ظاهر میشود
ترس از نور	ندارد	مختلف	ظاهر میشود
کلیه			
اختلال‌های لوله‌ای (سندرم فانکونی)	ندارد	اغلب ناکامل است	ظاهر میشود
نارسائی گلومرولر	ندارد	بعداً ایجاد میشود	ظاهر میشود
ارت	کرموزوم غیرجنسی مغلوب	کرموزوم غیرجنسی مغلوب	کرموزوم غیرجنسی مغلوب

Crawhall و همکارانش (۵) چهار بیمار را با مقدار زیاد پنسیلامین (۲۰۰-۴۰۰ میلی گرم روزانه) برای مدت ۹ ماه درمان کردند و هیچکدام بهبود بالینی نشان ندادند و این دارو در نصف بیماران غلظت سیستین آزاد را در پلاسما کاهش داد ولی سیستین آزاد گلبول سفید را تغییر نداد.

یک طریقه درمان جدید توسط Goldman و همکارانش پیشنهاد شده که Dithiothreitol (DTT) است و در تقلیل سیستین داخل سلولی مؤثر است (۶). البته این نحوه درمان در مراحل ابتدایی است که با مقدار ۲۵ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن در هر ۸ ساعت داده میشود و در این بیماران سیستین گلبولهای سفید نیز تدریجاً کاهش نشان داده است. اعمال کلیه در مدت درمان در حالت پایدار (Stable) باقی میماند. و با قطع DTT ادامه مییابد و این طریقه درمان هنوز در حال ارزیابی میباشد.

اخیراً ترکیب دیگری بنام سیستین (Cysteamine) گزارش شده (۱۴-۲۰). است از ترکیبات دیگر اسید اسکوریک میباشد که پیشنهاد شده و بطور *in vitro* بتوسط آن بیش از ۵۰ درصد سیستین آزاد میتواند برداشته شود (۸).

دوم رژیم-کوشش درباره رژیم پائین متیونین (Methionin) و سیستین ادامه دارد (۱-۱۲) با کاهش سیستین در رژیم ذخیره سیستین داخل سلولی کاهش مییابد (۱۸). اخیراً Bickel و همکارانش (۱-۱۲) درمان ۲۱ بیمار مبتلا به سیستینوز را با رژیم پائین آمینواسید شروع کردند اما رژیم روی رشد و نارسایی کلیه بیماران مؤثر نبوده است.

سوم پیوند کلیه - از آنجائی که بیماران مبتلا به سیستینوز بنارسایی کلیه دچار میشوند، بعضیها پیوند کلیه انجام دادند. ولی هنوز این درمان نیز در حال ارزیابی میباشد. همودیالیز و دیالیز نیز در بعضیها اثر نسبی (Palliative) داشته است.

تشخیص قبل از تولد :

با اندازه گیری سیستین آزاد مایع آمنیوتیک میتوان بیماری را تشخیص داد (۱۵).

سایر علل سندرم فانکونی:

علاوه بر سیستینوز علل دیگری برای سندرم فانکونی شرح داده شده که در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

خلاصه :

دو مورد سیستینوز گزارش میشود که نکات مثبت بیماران ، عدم

قند خون طبیعی است . اسیدوز متابولیک با کاهش CO_2 و نیز با کاهش کلیوی بیکربنات همراه است . نقصان فسفات خون که با تظاهر راشی تسم ارتباط دارد. آلکلن فسفاتاز افزایش مییابد. افزایش پیروات (Pyruvate) خون در بعضی از بیماران (نه در همه آنها) احتمالاً نتیجه اثر سیستین روی آنزیم سولفیدریل (Sulfhydryl) میباشد. پنتاسیم خون ممکن است شدیداً کاهش یابد. ازت اوره خون و کراتینین کاهش مییابد. قبل از نارسایی کلیه کمخونی خفیف ممکنست ایجاد شود .

دوره بالینی :

بیماری با پیشرفت ضایعات گلومرولی و اورمی سرانجام منجر به مرگه قبل از بلوغ میشود و زمان بروز ضایعات گلومرولی مشخص نیست. در بعضی از بیماران پیشرفت ضایعات کلیوی خیلی زود در ۲ سالگی بصورت افزایش اوره و کراتینین میباشد. در این بیماران آمینو اسیدوری ممکنست مشاهده شود. نقصان فسفات و پنتاسیم خون با پیشرفت ضایعات کلیوی بهتر و اصلاح میشود و تدریجاً به افزایش فسفات و پنتاسیم خون تبدیل میگردد و بطور ثانوی کاهش کلسیم خون اضافه میشود. اسیدوز مهم است و اصلاح اسیدوز با تجویز املاح قلیائی ممکنست نتانی بدهد.

افزایش ادرار و تشنگی زیاد با تظاهر نارسایی گلومرولر کاهش مییابد. تدریجاً نشانه های نارسایی کلیه و اورمی ظاهر میشود. ضعف و خواب آلودگی (Lethargy) همراه ورم و نارسایی قلب در نتیجه احتباس نمک عارض میگردد. کمخونی شدید بعلت بی کفایتی کلیه اضافه میشود. کودک کوتاه قد باقی میماند و علت آن معلوم نیست احتمالاً بعلت اختلال کار کلیه میباشد . علیرغم تغییرات چشمی ، بیماران سیستینوز هیچ ناهنجاری ندارند بجز ترس از نور آزار دهنده که علت دقیق آن توجه نشده است.

سیستینوز خوش خیم:

نخستین مرتبه Cogan در سال ۱۹۵۷، نوع خوش خیم آنرا شرح داد. افتراق بین نوع خوش خیم، با ضایعات کلیوی (نفروپاتیک) و بینایی (Intermediate) در جدول شماره یک شرح داده شده است.

درمان :

اول داروهای مخصوص - درمان با ترکیبات Thiol نخستین بار توسط Clayton و Patrick (۴) و همچنین Dimercaprol (BAL) و D, L - Penicillamine شروع شد .

گویچه‌های سفید مشخص میشود و با علائم راشی تبسم، ادرار زیاد، عطش فراوان، آمینواسیداورى، گلیکوزوری کلیوی، نقصان فسفات خون، افزایش فسفات ادرار، پروتئینوری، اسیدوز، کاهش پتاسیم خون، کوتاهی قد و عدم رشد تظاهر میکند. اولین بار در سال ۱۹۰۳، در آزمایش بعد از مرگ (اتوپسی) تشخیص داده شد و در سال ۱۹۲۴، Lignac بصورت يك واحد بالینی شرح داد. علت بیماریزایی مرض مشخص نیست و درمان خاصی ندارد. پنی سیل آمین در درمان بیماری پیشنهاد شده است.

توانایی در ایستادن و راه رفتن، عدم رشد، کوتاهی قد، افزایش حجم ادرار، تشنگی زیاد، علائم راشی تبسم، وجود بلورهای سیستین در قرنیه و آمینواسیداورى و گلیکوزوری میباشد. یکی از این بیماران مدت ۵ سال است که تحت نظر بوده و اکنون $\frac{1}{4}$ ۶ ساله است. این بیماری یکی از اختلال‌های متابولیک است که بصورت کرموزمهای غیر جنسی مغلوب (اتوزومال رسیسو) منتقل میشود و با رسوب سیستین در قرنیه، ملتحمه، مغز استخوان، گره‌های لنفاوی و

جدول شماره ۲- علل سندرم فانکونی

۱- اختلال‌های ارثی (Hereditary)
الف- سیستینوز
ب - نامعلوم
پ - سندرم Low (Oculo - Cerebro - Renal Syndrome)
ت - تیروزینمی تیپ يك (Tyrosinemia)
ث - نفروز فامیلیال
ج - گالاکتوسمی
چ - گلیکوژنوز (Glycogen storage disease)
ح - عدم تحمل ارثی به فروکتوز (Hereditary fructose intolerance)
خ - بیماری ویلسون
۲- سایر اختلال‌ها :
الف- پیوند کلیه انسانی (Human Kidney Transplantation)
ب - میلوما یا پروتئینوری بنی ژونی (Myeloma or bence - Jones proteinuria)
پ - امیلوئیدوز
ت - سندرم اس جوگرن (Sjogren Syndrome)
ث - سندرم نفروتیک
ج - سرطان پانکراس
چ - پرکاری تیروئید
۳- مسمومیت‌ها :
فلزات سنگین مخصوصاً سرب و جیوه
غیر فلزات: لیزول - اسید مالئیک - Methy 13 - chromone
تراسیکلین تاریخ گذشته - استرپتوما سین - ویتامین D

REFERENCES :

- 1- Bickel, H., Lutz, P., and Schmidt, H. : The treatment of cystinosis with diet or drug. In Schulman, J. D. (ed.): Cystinosis. DHEW Publication No. (NIH) 27-249. Washington, D.C., U. S. Government Printing Office 1973, P. 199.
- 2- Callis, L., Castello, F., Fortuny, G., et al: Effect of hydrochlorothiazide on rickets and on renal tubular acidosis in two patients with cystinosis. *Helv. Acta*, 25: 602, 1970.
- 3- Chan, A.M., Lynch, N.J.G., Bailey, J.D., et al : Hypothyroidism in cystinosis. *Am. J. Med.*, 49: 678, 1970.
- 4- Clayton, B.E., and Patrick, A.D. : Use of dimercaprol or penicillamine in the treatment of cystinosis. *Lancet*, 2: 909, 1961.
- 5- Crawhall, J.C. Lietman, P.S., Schneider, J.A., et al. : Cystinosis : Plasma cystine and cysteine concentrations and the effect of d- Penicillamine and dietary treatment. *Am. J. Med.*, 44: 330, 1968.
- 6- Goldman, H., Scriver, C.R., Aaron, K., et al. : Use of dithiothreitol to correct cystine storage in cultured cystinotic fibroblasts. *Lancet*, 1: 811, 1970.
- 7- Joseph, D. Schulman, M. D. and Jerry, A. Schneider, M. D. Cystinosis and Fanconi syndrome. *Pediat. Clin. North. Amer.* 23: 779; 1976.
- 8- Kroll, W.A., and Schneider, J. A: Decrease in free cystine content of cultured cystinotic fibroblasts by ascorbic acid. *Science*, 186 : 1040, 1974.
- 9- Lietman, P.S., Frazier, P.D., Wong, V.G, et al: Adult cystinosis a benign disorder. *Am. J. Med.*, 40: 511, 1966.
- 10- Lucky, A. W., Megyesi, K., Howley, P.M., et al. : Endocrine function in cystinosis. *Pediatric Research*, in press.
- 11- Mercoff, J. : The Fanconi syndromes. In Rubin, M, L., and Barratt, T.M. (eds): *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1975, P. 729.
- 12- Royer, P., Mabib, R. Mathieu, H., et al. : *Pediatric Nephrology*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1974, PP. 37 - 115.
- 13- Schmidt, H., Lutz P., and Bickel, H. *Werbeurteilung der diätetischen Behandlung der cystinose. Mschr. Kinderhilk.*, 121 : 171, 1973.
- 14- Schneider, J.A., Schulman, J.D., and Seegmiller, J.E. : Cystinosis and the Fanconi syndrome. In Stanbury, J.B., Wyngaarden, J. B., and Fredrickson, D.S. (eds.) : *The Metabolic Basis of Inherited Disease: Edition 4*. New York, Mc Graw - Hill, in press.
- 15- Schneider, J. A., Thoene, J. G., Crawhall, J. C., et al.: Cystine depletion of cystinotic cells by cysteamine (abstract). *Clin. Res.*, 23: 399, 1973.
- 16- Schneider, J.A., Verroust, F.M., Kroll, W.A., et al.: Prenatal diagnosis of cystinosis, *New. Engl. J. Med.*, 290: 878, 1974.
- 17- Schneider, J. A., Wong, V., and Seegmiller, J. E. : The early diagnosis of cystinosis, *J. Pediat.*, 74: 114, 1969.
- 18- Schulman, J. D.: Cystinosis. DHEW Publication No. (NIH) 72 - 249, Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1973.
- 19- Schulman, J.D., and Bradley, K-H., Cystinosis: Therapeutic implications of in vitro studies of cultured fibroblasts. *J. Pediat.*, 78: 833, 1971.
- 20- Seegmiller, J. E.: Cystinosis In Hers, H. G., and Van Hoof, F. (eds.): *Lysosomes and Storage Diseases*. New York, academic press, 1970. P. 485.
- 21- Thoene, J. G., Crawhall, J. oshima, R. G., et al.: Cystine depletion of cystinotic fibroblasts by cysteamine (mercaptoethylamine, MEA) (abstract) *Pediat Res.*, 9: 356, 1975.