

سیستینوژ

(گزارش ۲ مورد)

مجله نظام پزشکی

سال ششم ، شماره ۶ ، صفحه ۴۸۸ - ۴۸۷ ، ۱۳۵۷

*دکتر محمد حسین سلطان زاده

وباكليسیم ۱/۸ میلی گرم درصد و فسفر پائین ۲/۲ میلی گرم درصد و آکالان فسفاتاز بالا تشخیص راشی تیسم داده شد و تحت درمان دوتزریق ویتامین D ۰۰۰۶ 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 تیسم را نشان میدهد ولی همچنان افزایش حجم ادرار و تشنجی زیاد بیمار ادامه میابد. در آزمایش ادرار، دفع اسیدهای آمینه باروش کروماتوگرافی از نظر کمیت طبیعی و از نظر کیفیت دفع گلواتامیک اسیدو گلیسین بشیش از حد طبیعی و تورین (Taurine) و سرین (Serine) کمتر از حد طبیعی بوده است.

در ۳-۱ سالگی با تشخیص احتمالی سیستینوژ در مسر کز طبیعی 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، سرو گردن طبیعی، سمع قلب و ریه طبیعی، کبد ۲ سانتیمتر بزرگ و طحال طبیعی بود. در آزمایش‌های انجام شده، الکتروولیت‌ها، قند خون و کلسیم و فسفر خون طبیعی، آکالان فسفاتاز ۷۶ (۷۱-۱۷۱ طبیعی)، ازت اوره خون (BUN) ۱۴ و کراتینین ۱/۵ میلی گرم درصد، حجم ادرار ۲۴ ساعته ۰.۱۵۰ سانتیمتر مکعب، کلسیم آن ۱۵ میلی گرم و فسفر آن ۱۲/۵ میلی گرم، قند + آدیس کانت ۲ ساعته طبیعی بود. در بزل مغز استخوان بلورهای سیستین مشاهده نشده است، ولی در معاینه چشم که توسط چشم پزشک بعمل آمده ضایعه سیستینوژ در قسمت قدامی قرنیه گزارش شده است. پرتونگاری جمجمه طبیعی بوده است. تابحال ۵ مرتبه با فاصله ۶ ماه کودک توسط متخصص مشاهده شده است. پس از پرتونگاری که علامت Cupping نشان داد

Lignac syndrome: Fanconi syndrome with cystinosis.

مقدمه

سیستینوژ را نخستین بار در سال ۱۹۰۳ در آزمایش بعدها مرج (اتوپسی) یک بیمار تشخیص دادند و Lignac در سال ۱۹۲۴ آنرا بصورت یک واحد بالینی شرح داد. این اختلال متابولیک با اجتماع تابلوی بالینی سندروم فانکونی (راشی تیسم مقاوم همراه با امینو اسیدوری - گلیکوزوری کلیوی، نقصان فسفات خون و افزایش فسفات ادرار - پروتئینوری - اسیدور و کاهش پتانسیم خون - کوتاهی قد) همراه با رسوب بلورهای سیستین در نسوج مختلف مشخص میشود و بصورت کروموزوم غیر جنسی مغلوب (اتوزومال رسسیو) منتقل میشود.

بیمار اول:

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

کودک ن-۵، دختر ۲/۲ ساله‌ای است که بعلت عدم توانایی در راه رفتن، عدم رشد، افزایش حجم ادرار و تشنجی زیاد مراجعت کرده است و در معاینه قفسه سینه شانه‌های راشی تیسم بصورت دانه‌های تسبیح (Rachitic Rosary)، فرورفتگی در آن بنام شیارهاریسون (Harrison's groove) و پهن شدن مج 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 لیزوژوم (Lysosome) باشد مشخص میشود (۱۰-۱۱-۱۳).

رسوب سیستین در قرنیه - ملتجمه - مغز استخوان - گرهای لنفاوی - گلوبولهای سفید و اعضای داخلی میباشد. ژن غیرطبیعی اولیه که منجر به تجمع سیستین میشود باید مشخص شود (۱۷-۱۹).

نشانه‌های بالینی و تظاهرات بیماری‌ای:

کودکانی که به سیستینوز 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 تتجه ادرار زیاد و تشنجی فراوان کودکان را بخصوص بطرف کم شدن آب بدن پیش‌میرد و بهمین علت تبهای عود کننده از شایع‌ترین تظاهرات و نشانه‌های شروع بیماری میباشد. در یکسالگی معمولاً تأخیر رشد - راشی‌تیسم - اسیدوروسایر تظاهرات شیمیائی، اختلال‌های لوله‌های کلیوی مثل ترشح قند در ادرار - آمینو اسید - فسفات و پتاپتیسم در ادرار دیده میشود و در نتیجه تدریجیاً نارسانی پیش‌روندگی گلومرولها رخ میدهد که ندرتاً با آزمایش‌های متعدد و دقت زیاد و امتحان دقیق در سنین کمتر ممکنست تشخیص داده شود.

بعضی از بیماران حملات عود کننده ضعف و یحالی شدید و کلپس قلبی و عروقی که منجر به مرگ ناگهانی میشود نشان میدهد و این در مواقع تجویز داخل وریدی گلوکر بی‌آنکه علت آن مشخص شود اتفاق افتاده است. نارسانی در پیشرفت رشد بدن از تظاهرات بر جسته بیماری است. کودکان مبتلا در سال اول یا بعداز آن، وزن و قد زیر متنحنی ۳ درصد نشان میدهد. هورمن رشد در این بیماران طبیعی است. در مرحله دیگر بیماری ممکنست کم کاری تیر و گرد تظاهر کند که احتمالاً ثانوی به رسوب سیستین در غده تیر و گرد است که احتیاج بدرمان با تیر و کسین جانشینی خواهد داشت (۳) و از علائم زودرس کم کاری تیر و گرد در این بیماران افزایش TSH میباشد (۹). رشد مغزی طبیعی است. راشی‌تیسم در سال اول حتی با مصرف معمولی مقدار پیشگیری ویتامین D (۴۰۰ واحد روزانه) ظاهر میشود. بر جستگی پیشانی (Frontal Bossing)، نزدیک شدن زانوها یکدیگر (Genu Valgum) و پهن شدن مج دست، دانهای تسبیح و شیارهای رسون در قفسه سینه اغلب دیده میشود.

پرتونگاری استخوانهای دراز، اپی‌فیزهای پهن و خورده شده (Broaden and Frayed)

چشم معاینه شده و هنوز بلورهای سیستین در فرنیه وجود داشته است. پرتوثین ادار ۲۴ ساعته در تمام موقع و بفوایل ۶ ماه تایکسال انجام شده که حدود ۹۵۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت بوده است. T4 و PBI طبیعی بودند. اوروگرافی که در عساکلی انجام شده کالیسهای تحتانی کلیه چپ متسفع و امکان پبلونفریت مزمن را نشان میدهد. بیمار تحت درمان پنسیلامین نیز قرار میگیرد که تغیری 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 تشنجی فراوان بر طرف شده راه رفتن و تکلم طبیعی است.

بیمار دوم :

۲ - ر بیمار پسر ۱۳ ماهه‌ای است که بعلت افزایش حجم ادرار تشنجی فراوان مراجعت و در مر کن طبیعی کودکان بسته شده است. تا ۵ ماه پیش حال بیمار کاملاً خوب بوده و از آن پیش مادر بیمار متوجه ادرار زیاد و عطش فراوان طفل شده است به پزشک مراجعت 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 نمی‌داند ولی از زیبادی ادرار آنها شکایت داشته است. پدر و مادر دختر عمه و پسر دائی میباشند. بیمار بسته با حالت نسبتاً متوسط، فشار خون $\frac{12}{7}$ ، بیض ۱۶۰ در دقیقه، دور سر ۴۶ سانتیمتر، جاندane (فوتانل) قدامی باز، وزن ۷ کیلو و ۰۰۰ گرم، قد ۶۹ سانتیمتر، درجه حرارت طبیعی، سر و گرد طبیعی، در روی قفسه سینه بر جستگی‌های بصورت دانه‌های تسبیح (Chapelet costal) موجود است. سایر اندازها 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 ۲۱ واحد. فسفر ۴/۱ میلی‌گرم در صد، پتاپتیسم ۲/۱ میلی‌اکی والان، سدیم ۱۴۵ میلی‌اکی والان، اوره و کلسیم خون طبیعی، قند خون طبیعی، وزن مخصوص ادرار ۱۰۲۲، ادرار ۳ + آلبومین ۵/۲ + قند داشته است. بزل مغز استخوان طبیعی بود. پرتونگاری جمجمه طبیعی، سن استخوانی ۴ ماه، در پرتونگاری مج دست علائم راشی‌تیسم مشاهده شد و اوروگرافی طبیعی بوده است.

بحث :

سیستینوز: یک اختلال متابولیک است که بصورت مغلوب

اسیدوز با تجویز املاح قلیائی ممکنست توانی بدهد.

نشانه‌های آزمایشگاهی :

پیشرفت علامت بالینی در سندرم فانکونی بموازات تظاهرات آزمایشگاهی و اختلالات لوله‌های کلیوی است که شامل گلیکوزوری همراه ترشح حدود ۵-۶ گرم گلو کز درادرار و آمینواسیدوری، ترشح سیستین نیز همراه آمینواسیداوری افزایش می‌یابد. ترشح فسفات نیز گزارش شده است (۱۶).

پروتئینوری اغلب ظاهر می‌شود که پرتوئین لوله‌ای همراه با بیماری فانکونی نامیده می‌شود. علیرغم اسیدوز عمومی، ادرار قلیائی و افزایش یون آمینیوم را نشان میدهد. در آزمایش میکروسکوپی تعدادی استوانه‌های گرانولو ندرتاً گلوبول قرمز مثل ضایعات گلومرول پیشونده پیدا می‌شود.

ضایعات گلومرولی بعداً ظاهر می‌کند. تعدادی از علامت سیستینوز مر بوط 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 سیستین در قرنیه و ملتحمه می‌باشد که بوسیله آزمایش Slit - Lamp و توسط چشم پزشک شخص می‌شود که معمولاً قبل از تظاهرات سیستینوز کلیوی دیده می‌شود (۱۶). ضایعات شبکیه چشم بصورت اختلال‌های مواد رنگی که حتی قبل از سن ۵ هفته‌گی ممکنست مشخص کننده بیماری باشد و حتی قبل از تغییرات قرنیه مشاهده شود.

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

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

نشانه‌های عمومی	خوش خیم	بنیانی	نفر و پاتیک
شروع علامت	علائم ندارد	۱۸ سال تا ۱۸ ماه	۱۰-۶ ماه
رشد	طبیعی	مختلف	تأثیر دارد
پیکما تاسیبون پوست	طبیعی	مختلف	معمولًا وجود دارد
راشی تیسم	ندارد	مختلف	وجود دارد
بلورهای سیستین در منز استخوان	ظاهر می‌شود	ظاهر می‌شود	ظاهر می‌شود
چشمی			
رتینوپاتی	ندارد	مختلف	ظاهر می‌شود
رسوب بلور سیستین 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 گلومرول	ندارد	بعداً ایجاد می‌شود	ظاهر می‌شود
ارث	کرموزوم غیرجنSSI مغلوب	کرموزوم غیرجنSSI مغلوب	کرموزوم غیرجنSSI مغلوب

Crawhall و همکارانش^(۵) چهار بیمار را با مقدار زیاد پنیسیلامین (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 آزادرا در پلاسمما کاهش داد ولی سیستین آزاد گلوبول 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 مرحله ابتدائی است که با مقدار ۲۵ میلی گرم بازاء هر کیلو گرم وزن بدن در هر ۸ ساعت داده میشود و در این بیماران سیستین گلوبولهای سفید نیز تدریجی کاهش نشان داده است. اعمال کلیه درمدت درمان در حالت پایدار (Stable) باقی میماند. و با قطع DTT ادامه میباشد و این طریقه درمان هنوز در حال ارزیابی میباشد. اخیراً ترکیب دیگری بنام سیستین (Cysteamine) گزارش شده (۱۴-۲۰). است از ترکیبات دیگر اسیداسکوربیک میباشد که پیشنهاد شده و بطور in vitro بتوسط آن بیش از ۵۰ درصد سیستین آزاد میتواند برداشت شود^(۸).

دوم رژیم - کوشش درباره رژیم پائین متابونین (Methionin) و سیستین ادامه دارد (۱۱-۱۲) با کاهش سیستین در رژیم، ذخیره سیستین داخل سلولی کاهش میباشد^(۱۸). اخیراً Bickel و همکارانش (۱۱-۱۲) درمان ۲۱ بیمار مبتلا به سیستینوز را با رژیم پائین آمینواسید شروع کردند اما رژیم روی رشد و نارسائی کلیه بیماران مؤثر نبوده است.

سوم پوند کلیه - از آنجایی که بیماران مبتلا به سیستینوز بنارسائی کلیه دچار میشوند، بعضی ها پوند کلیه انجام داده اند. ولی هنوز این درمان نیز در حال ارزیابی میباشد. همو دیالیز و دیالیز فیز در بعضی ها 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 متabolیک با کاهش Co_2 و نیز با کاهش کلیوی یکر بنا همراه است. نقصان فسفات خون که با ظاهر راشی تبسم ارتباط دارد. آلاللن فسفاتاز افزایش میباشد. افزایش پیروات (Pyruvate) خون در بعضی از بیماران (نه در همه آنها) احتمالاً نتیجه اثر سیستین روی آنزیم سولفیدریل (Sulphydryl) میباشد. پتانسیم خون ممکن است شدیداً کاهش میباشد. ازت اوره خون و کراتینین کاهش میباشد. قبل از نارسائی کلیه کم خونی خفیف ممکنست ایجاد شود.

دوره بالینی :

بیماری با پیشرفت ضایعات گلومرولی و اورمی سرانجام منجر به مرگ قبل از بلوغ میشود و زمان بروز ضایعات گلومرولی مشخص نیست. در بعضی از بیماران پیشرفت ضایعات کلیوی خلی زود در ۲ سالگی بصورت افزایش اوره و کراتینین میباشد. در این بیماران آمینو اسیدوری ممکنست مشاهده شود. نقصان فسفات و پتانسیم خون با پیشرفت ضایعات کلیوی بهتر و اصلاح میشود و تدریجی به افزایش فسفات و پتانسیم خون تبدیل میگردد و بطور ثانوی کاهش کلسیم خون اضافه میشود. اسیدوز مهم است و اصلاح اسیدوز با تجویز املال قلبی ممکنست تنانی بدهد.

افزایش ادرار و تشنجی زیاد با ظاهر نارسائی گلومرولر کاهش میباشد. تدریجی نشانه های نارسائی کلیه و اورمی ظاهر میشود. ضعف و خواب آلودگی (Lethargy) همراه ورم و نارسائی قلب در نتیجه احتیاض نمک عارض میگردد. کمخونی شدید بعلت بی کفايتی 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 توجیه نشده است.

سیستینوز خوش خیم:

نخستین مرتبه Cogan در سال ۱۹۵۷ در این نوع خوش خیم آنرا شرح داد. افراد این نوع خوش خیم، با ضایعات کلیوی (نفروپاتیک) و یعناینی (Intermedate) 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^(۴) شروع شد. D, L-Penicillamine (BAL)

گویچمهای سفید مشخص میشود و با علائم راشی تیسم، ادرار زیاد، عطش فراوان، آمینواسیداوری، گلیکوزوری کلیوی، نقصان فسفات خون، افزایش فسفات ادرار، پروتئینوری، اسیدوز، کاهش پتانسیم خون، کوتاهی قد و عدم رشد قطاهر میکند. اولین بار در سال ۱۹۰۳، در آزمایش بعدازمرگ (اتوپسی) تشخیص داده شد و در سال ۱۹۲۴، Lignac بصورت یک واحد بالبینی شرح داد. علت بیماری ای مرض مشخص نیست و درمان خاصی ندارد. پنی سیلامین در درمان بیماری پیشنهاد شده است.

توانایی در ایستادن و راه رفتن، عدم رشد، کوتاهی قد، افزایش حجم ادرار، تشنگی زیاد، علائم راشی تیسم، وجود بلورهای سیستین در قرنیه و آمینواسیداوری و گلیکوزوری میباشد.

یکی از این بیماران مدت ۵ سال است که تحت نظر بوده و اکنون $\frac{1}{2}$ ساله است.

این بیماری یکی از اختلالهای متابولیک است که بصورت کرموزمهای غیر جنسی منتسب (آتوزومال رسسیو) منتقل میشود و با رسوب سیستین در قرنیه، ملتجمه، مغز استخوان، گرههای لنفاوی و

جدول شماره ۲ - علل سندروم فانتکونی

۱- اختلالهای ارثی (Hereditary)

الف - سیستینوز

ب - نامعلوم

پ - سندروم (Oculo - Cerebro - Renal Syndrome) Low

ت - تیروزینمی تیپ یک (Tyrosinemia)

ث - نفرور فامیلیار

ج - کالاگتوسمی

ج - 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 بنس ژونس (Myeloma or bence - Jones proteinuria)

ب - امیلوئیدوز

ت - سندروم اس جو گرن (Sjogren Syndrome)

ث - سندروم نفروتیک

ج - سلطان پانکراس

ج - پرکاری تیروئید

۳- مسمومیت‌ها :

فلزات سنگین مخصوصاً سرب و جیوه

غیر فلزات: لیزول - اسیدمالئیک - Methy 13 - chromone

تراسیکلین تاریخ گذشته - استرپتومایسین - 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. Schmeider, 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 diatetischen Behandlung der cystinose. *Mschir. Kinderhdilk.*, 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.