

НЕФРОПАТИЧЕСКИЙ ЦИСТИНОЗ. НЕДООЦЕНЕННАЯ ПРОБЛЕМА ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

А.Н. ЦЫГИН¹, М.Ю. КАГАН², Н.Н. КАРТАМЫШЕВА¹, Н.А. КАРАГУЛЯН¹, Е.Н. ЛЕВЧЕНКО³

¹ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, МОСКВА

² ОРЕНБУРГСКАЯ ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ БОЛЬНИЦА, ОРЕНБУРГ

³ ГОСПИТАЛЬ КАТОЛИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА Г. ЛЕЙВЕНА, БЕЛЬГИЯ

В СТАТЬЕ ПРИВОДИТСЯ ОБЗОР ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ ЦИСТИНОЗА, ПРИВОДИТСЯ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

Ключевые слова: НЕФРОПАТИЧЕСКИЙ ЦИСТИНОЗ, СИНДРОМ ФАНКОНИ, ЦИСТЕАМИН.

KEYWORDS: NEPHROPATHIC CYSTINOSIS, FANCONI SYNDROME, CYSTEAMINE

В российской педиатрической практике диагноз цистиноза длительно оставался казуистическим, и пациенты, страдающие данным заболеванием, относились к группам тубулопатий неустановленного характера. Из-за незнания клиники не принимались во внимание глазные симптомы, эндокринные нарушения и изменения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), считавшиеся вторичными по отношению к почечной недостаточности. Прогрессирующее поражение почек заканчивалось терминальной почечной недостаточностью и в отсутствие возможности трансплантации – гибелью больных. Более того, часть больных погибали в раннем возрасте – задолго до наступления хронической почечной недостаточности (ХПН), вероятно вследствие дегидратации, тяжелых электролитных расстройств и ацидоза.

Опыт нашей работы с больными цистинозом непродолжителен, однако прогресс за последние пять лет очевиден и мы считаем возможным поделиться информацией о заболевании и текущем состоянии проблемы.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Цистиноз – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого является мутация в гене *CTNS*, кодирующем лизосомальный переносчик цистина. При этом заболевании в различных органах и тканях происходит накопление цистина в лизосомах и отложение его кристаллов. Выделено три клинические формы болезни, различающиеся по тяжести и времени дебюта. Наиболее тяжело протекает классическая инфантильная нефропатическая форма цистиноза (OMIM # 219800). Впервые она была описана в начале XX в. Aberhalden как заболевание, неизбежно приводящее к терминальной уремии в детском возрасте [1, 2]. Позднее были опубликованы наблюдения и за более легкими случаями болезни. Ювенильная, или промежуточная, форма (OMIM # 219900) также сопровождается поражением почек, но с манифестацией в подростковом возрасте. Взрослая, или “доброкачественная”, форма цистиноза (OMIM # 219750) проявляется поражен-

ем глаз с развитием фотофобии без признаков вовлечения других органов. При этом варианте болезни кристаллы цистина откладываются только в роговице и костном мозге [3]. В США цистиноз встречается с частотой 1 : 200000; в Европе 1 : 179000; ювенильная и взрослая формы отмечаются менее чем в 5 % случаев.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

Клинические проявления при нефропатическом цистинозе также имеют определенный диапазон тяжести, но в среднем в отсутствие специфической терапии терминальная почечная недостаточность развивается к 10-летнему возрасту [4]. С развитием трансплантации почки продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась и в трансплантат болезнь не возвращается. Однако и после почечной трансплантации продолжается отложение кристаллов цистина в экстраренальных органах, включая мышцы, головной мозг, костный мозг, печень, селезенку, лимфатические узлы, роговицу, конъюнктиву, щитовидную, поджелудочную железы, яички и кишечник [1]. Наряду с прежней, в основном симптоматической, терапией было разработано специфическое лечение, направленное на коррекцию основного патогенетического механизма. Было обнаружено, что длительная и упорная терапия цистеамином, донатором сульфгидрильных групп, вызывает деплецию цистина и значительно отдалает почечную недостаточность, улучшает показатели роста ребенка и предотвращает серьезные поздние экстраренальные осложнения [7–16].

Ген цистинозина, *CTNS*, располагается на хромосоме 17p13 [17]. *CTNS* состоит из 12 экзонов и кодирует синтез цистинозина – интегрального белка лизосомальной мембраны, представленного 367 аминокислотами. Функцией цистинозина является перенос цистина из лизосомы в цитоплазму [18, 19]. В Северной Америке и Европе почти 75 % всех исследованных аллелей имеют делецию 57-kb, и это самая частая мутация *CTNS* [20]. Было описано около 60 других мутаций [21–24]. Пациенты с классическим инфантильным цистинозом имеют делеции или другие мутации, приводящие к полному отсутствию цистинозина, в то время как более легкие случаи (ювенильная и взрослая формы) обычно компаунд гетерозиготны и имеют наряду с тяжелой (например, нонсенс) более легкую мутацию (например, миссенс) [25]. У бессимптомных гетерозиготных носителей отмечается двукратное снижение активности цистинозина [26]. При этом уровень внутриклеточного цистина остается лишь слегка повышенным [27]. В целом, тяжесть клинических проявлений болезни, как правило, имеет прямую корреляцию с концентрацией внутрилизосомального

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цыгин А.Н. – зав. нефрологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН
E-mail: tsygin@nczd.ru;

Каган М.Ю. – зав. нефрологическим отд. Оренбургской областной детской больницы

Картамышева Н.Н. – ведущий научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Карагулян Н.А. – врач-офтальмолог Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей РАМН

Левченко Е.Н. – зав. нефрологическим отделением госпиталя католического университета г. Лейвена (Бельгия)

цистина и обратную корреляцию с резидуальной функцией цистинозина [28, 29]. Тем не менее нельзя исключить возможного модифицирующего влияния на фенотип других генов и экологических воздействий.

Самым ярким проявлением нарушения лизосомального транспорта цистина является образование кристаллов вследствие плохой растворимости цистина в воде. Кристаллы обычно имеют форму шестиугольника или прямоугольника, но могут быть игольчатыми и обладают свойством двойного преломления в поляризованном свете. Интересно, что тяжесть повреждения тканей не вполне коррелирует с распространенностью отложения кристаллов. Например, в печени и тонком кишечнике отмечается значительное интрацеллюлярное отложение кристаллов цистина, но это редко клинически проявляется. Этот факт, по всей вероятности, объясняется значительным функциональным резервом некоторых органов/более коротким клеточным циклом и быстрой сменой клеточной популяции. В некоторых клетках, например фибробластах, кристаллы никогда не образуются, несмотря на высокое содержание внутриклеточного цистина [30].

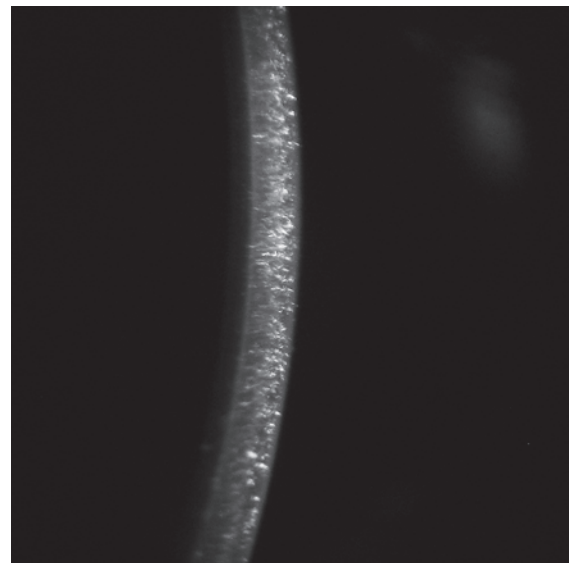
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы цистиноза развиваются постепенно. Как правило, в первые 3–6 месяцев жизни клинические проявления болезни отсутствуют. К 6–12 месяцам появляются такие неспецифические симптомы, как анорексия, рвота, полиурия и запоры. Возможно развитие эпизодов лихорадки с признаками дегидратации. Существенно уменьшается прибавка в весе и росте, прогрессирующая в дальнейшем.

Поражение почек обычно манифестирует клиникой синдрома Фанкони (Де Тони–Дебре–Фанкони) к 1-му году жизни. У пациентов отмечается потеря жидкости и электролитов, аминоацидурия, низкомолекулярная протеинурия, нормогликемическая глюкозурия, фосфатурия, гиперкальциурия и гиперхлоремический ацидоз. В дальнейшем отмечается прогрессирующая потеря гломерулярной функции и развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) в 7–12 лет [30, 31]. В настоящее время цистиноз считается самой частой причиной врожденного синдрома Фанкони в детском возрасте. Диурез может быть столь значительным, что у некоторых больных на начальном этапе предполагается наличие несахарного диабета [2]. У некоторых детей значительная экскреция кальция и фосфатов приводит к медулярному нефрокальцинозу [32]. У многих, хотя и не у всех, пациентов развивается гипофосфатемический рахит с высокой экскрецией фосфатов, нормальным уровнем витамина D, повышением активности щелочной фосфатазы и такими клиническими проявлениями, как остеомаляция, деформации костей и задержка формирования моторных навыков [9, 30]. При развитии гиперкальциурической гипокальциемии возможно возникновение тетании. Гипокалиемия (в ряде случаев ниже 2,0 mEq/l) может приводить к нарушениям сердечной проводимости. Карнитин также теряется при синдроме Фанкони [33], что может быть причиной мышечной слабости [34]. У взрослых больных наблюдается прогрессирующая потеря мышечной массы, периферическая полинейропатия.

В Северной Америке и Европе цистиноз составляет приблизительно 5 % случаев ХПН у детей [31]. По данным The European Dialysis and Transplant Association Registry, средний возраст детей

Рис. Характерное отложение игольчатых кристаллов цистина в роговице больного цистинозом



с цистинозом, нуждающихся в заместительной терапии, составляет 9,5 лет с колебаниями от 1 до 20 лет [35]. Гистопатологически при цистинозе развивается атрофия клеток проксимальных канальцев с их деформацией по типу лебединой шеи [36]. Весьма характерно повреждение подоцитов, приобретающих вид многоядерных гигантских клеток. В подоцитах и интерстициальных клетках отмечается отложение кристаллов цистина [35].

Характерно развитие полиэндокринопатии с нарушением функции щитовидной, поджелудочной, половых желез. Цистиноз поражает многие железы, в связи с чем у пациентов нарушаются потоотделение [5], продукция слезной жидкости, саливация, что делает их склонными к развитию гипертермии, сухости глаз, рвоте. У больных может отмечаться анемия, обусловленная прежде всего уменьшением ренальной продукции эритропоэтина при почечной недостаточности и в меньшей степени – отложением кристаллов цистина в костном мозге [37].

Ранними и патогномичными проявлениями болезни являются отложения кристаллов в роговице и конъюнктиве [1]. Корнеальные кристаллы почти всегда имеются к возрасту 16 месяцев и выявляются при осмотре с помощью щелевой лампы в виде игольчатых, опалесцирующих помутнений (рис. 1) [4]. В первую очередь в этот процесс вовлекается эпителий роговицы. На второй декаде жизни развивается фотофобия и возможно возникновение тяжелой кератопатии с нарушением зрения. Иногда кристаллы откладываются и в передней камере, радужной оболочке, цилиарном теле, сосудистой оболочке, на глазном дне и в зрительном нерве [16, 38]. В некоторых случаях развитие пигментной ретинопатии предшествует появлению корнеальных кристаллов [39].

ДИАГНОСТИКА

Ранняя верификация диагноза и своевременное начало специфической терапии цистеамином имеют решающее значение для судьбы детей, страдающих цистинозом [10]. Диагноз цистиноза подтверждается определением высокого

уровня цистина в гранулоцитах — отношение концентрации цистина к концентрации белка более 0,5 нмоль/мг белка [2]. Для верификации цистиноза считается достаточным выявление кристаллов в роговице у пациента с синдромом Фанкони, т. к. подобные кристаллы не обнаруживаются при других причинах этого синдрома у детей, таких как тирозинемия, галактоземия, гепаторенальный гликогеноз, болезнь Дента, синдром Лове и т. д. С другой стороны, отсутствие кристаллической кератопатии не позволяет исключать цистиноз, особенно у младенцев. В прошлом для верификации диагноза применялась диагностическая биопсия различных органов, включая костный мозг, конъюнктиву и почки [2]. Однако в настоящее время общепризнанно, что для установления диагноза эти инвазивные процедуры не являются необходимыми. Ранний диагноз может быть установлен и с помощью молекулярно-генетического исследования. При наличии в семье хотя бы одного ребенка с цистинозом при каждой следующей беременности рекомендуется пренатальная диагностика болезни с помощью измерения уровня свободного цистина в культуре амниоцитов или клетках ворсин хориона, или с помощью генетического исследования [2].

ТЕРАПИЯ

Лечение цистиноза состоит из симптоматической и специфической терапии. Симптоматическая терапия направлена на коррекцию тубулярных потерь бикарбоната, воды, калия, натрия, фосфата под контролем их уровней в плазме [40]. Назначаются препараты витамина D для лечения рахита, L-тироксин для коррекции гипотиреоза, L-карнитин до 50 мг/кг. При задержке роста — препараты рекомбинантного гормона роста.

Цистеамин (HS-CH₂-NH₂) — единственное вещество, доказавшее *in vitro* и *in vivo* свою эффективность в качестве супрессора отложения цистина внутри лизосом. Цистеамин проникает в лизосому, где расщепляет цистин на две молекулы цистеина и затем соединяется с одной из них с помощью дисульфидной связи [40, 41]. Образующиеся при этом цистеин-цистеаминовый комплекс и цистеин не нуждаются в цистинозине для выхода из лизосомы. Дисульфидное соединение, являющееся аналогом лизина, переносится через лизиновый порт (рис. 1). Цистеамин производится в виде битартрата — коммерческое название препарата Цистагон (Cystagon®). Лечение должно начинаться сразу после подтверждения диагноза. Доза постепенно в течение 6–8 недель увеличивается от 0,2 до 1,3 грамма/м² в день [2, 10]. Максимальная доза препарата составляет 1,95 грамма/м² в день [9]. Цистеамин хорошо всасывается, его максимальный эффект развивается через 1–2 часа и длится не более 6 часов [5, 25]. Поэтому суточная доза должна назначаться в четыре приема. Поскольку ответ на терапию переменчив, эффективность и достаточность дозы препарата контролируются определением концентрации цистина в гранулоцитах. Целевым значением через 6 часов после приема очередной дозы препарата является концентрация не выше 1 наномоль 1/2 цистина на миллиграмм белка [9]. Своевременная терапия цистеамином доказала свою эффективность в плане замедления снижения почечных функций и улучшения роста у детей с цистинозом в диализную стадию [19]. Даже при позднем начале терапии возможно улучшение показателей клубочковой фильтрации, однако

синдром Фанкони, как правило, не подвергается обратному развитию [28]. Оральная терапия цистеамином не приводит к растворению кристаллов в роговице. Этого эффекта можно достичь применением содержащих цистеамин глазных капель (0,5%-ный раствор — минимум 4 раза в день) [41].

Цистиноз в стадии терминальной уремии не представляет какой-либо специальной проблемы в плане выбора способа замещения функции почек. В этих обстоятельствах применяются и гемодиализ, и перитонеальный диализ, но методом выбора, как и при других вариантах конечной стадии болезни почек в детском возрасте, является трансплантация почки [40]. В трансплантате никогда не рецидивирует синдром Фанкони, а выявление кристаллов цистина в почечной ткани объясняется их заносом лейкоцитами и макрофагами хозяина [1]. Родственники пациента, являющиеся гетерозиготными носителями цистиноза, могут быть донорами почки, т. к. это заболевание у них никогда не развивается.

Лечение цистеамином после трансплантации почки продолжается для воздействия на экстраренальные проявления цистиноза.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В настоящее время диагноз нефропатического цистиноза в России подтвержден у 8 пациентов в возрасте от 1,5 до 26 лет. Четверем из них диагноз был установлен в раннем детском возрасте на основании сочетания синдрома Фанкони и характерных данных офтальмологического исследования. У одного ребенка глазные изменения не выявлены и диагноз цистиноза подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. В двух семьях имелись указания на гибель предыдущих детей в раннем возрасте при симптомах, сходных с имеющимися у детей, наблюдаемых нами.

У одного ребенка заболевание проявлялось протеинурией до 2 г в сутки. В возрасте 2 лет была выполнена нефробиопсия, показавшая фокально-сегментарный гломерулосклероз. Был назначен эналаприл, однако ребенок активно не наблюдался и попал в наше поле зрения лишь в возрасте 12 лет с картиной терминальной стадии ХПН. В то же время обнаружены характерные отложения игольчатых кристаллов в роговице, подтвердившие цистиноз. Была выполнена трансплантация почки от живого родственного донора. На протяжении 3 лет функция трансплантата хорошая. У одной пациентки диагноз цистиноза был установлен лишь в возрасте 23 лет — через 7 лет после трансплантации почки, на основании специфического тяжелого кератоконъюнктивита и анамнестических указаний на “тубулопатию” как первичное заболевание почек.

У 7 детей диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, в большинстве случаев обнаружившим делеции в гене цистинозина, реже — миссенс и сплайсинг-мутации.

Лишь у троих детей, у которых диагноз цистиноза был установлен в возрасте до двух лет, одновременно было начато лечение Цистагоном®, на фоне которого уменьшилась полиурия. Только у них на протяжении 2–3 лет к настоящему моменту остается сохранной скорость клубочковой фильтрации (СКФ). У оставшихся троих детей наблюдается прогрессирующее падение СКФ до 23–55 мл/мин/1,73 м². Прогрессирование достигнуто только в уменьшении выраженности метаболических изменений, связанных с синдромом Фанкони и рахита. Данный

факт согласуется с общепринятой точкой зрения о том, что отсрочить развитие терминальной ХПН при цистинозе можно только ранним началом патогенетической терапии [41].

К сожалению, из-за отсутствия регистрации Цистагона® в Российской Федерации и нерегулярного снабжения препаратом эффективность лечения недостаточна. Недостаточной

остается и настороженность врачей в отношении данного заболевания, что ведет к поздней диагностике или вовсе к отсутствию таковой. Решение данных проблем зависит от координированных действий медицинской общественности и коррекции законодательства в области орфанных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. Cystinosis. *N. Engl. J. Med.* 2002;1347:111–121.
- Scriver C., Beaudet A., Sly W. et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill 2001;5085–5101.
- Anikster Y., Lucero C., Guo J. et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatr. Res.* 2000;47:17–23.
- Broyer M., Gubler M. Cystinosis, from *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd Edition, Oxford University Press 2005;2367–2373.
- Gahl W.A., Kaiser-Kupfer M.I. Complications of nephropathic cystinosis after renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 1987;1:260–268.
- Theodoropoulos D.S., Krasnewich D., Kaiser-Kupfer M.I. et al. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *JAMA* 1993;270:2200–2204.
- Gahl W.A. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur. J. Pediatr.* 2003;162[Suppl. 1]:S38–41.
- Gahl W.A., Reed G.F., Thoene J.G. et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N. Engl. J. Med.* 1987;316:971–977.
- Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. et al. Cystinosis: progress in a prototypic disease. *Ann. Intern. Med.* 1988;109:557–569.
- Kimonis V.E., Troendle J., Rose S.R. et al. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80:3257–3261.
- Kleta R., Bernardini I., Ueda M. et al. Long-term follow-up of welltreated nephropathic cystinosis patients. *J. Pediatr.* 2004;145:555–560.
- Kleta R., Kaskel F., Dohil R. et al. NIH Office of Rare Diseases. First NIH/Office of Rare Diseases Conference on cystinosis: past, present, and future. *Pediatr. Nephrol.* 2005;20:452–454.
- Markello T.C., Bernardini I.M., Gahl W.A. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1157–1162.
- Sonies B.C., Almajid P., Kleta R. et al. Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:137–146.
- Thoene J.G. Cysteamine treatment of nephropathic cystinosis. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1983;127:125–131.
- Tsilou E.T., Rubin B.I., Reed G. et al. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology* 2006;113:1002–1009.
- McDowell G.A., Town M.M., van't Hoff W. et al. Clinical and molecular aspects of nephropathic cystinosis. *J. Mol. Med.* 1998;76:295–302.
- Kalatzis V., Cherqui S., Antignac C. et al. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H⁺-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J.* 2001;20:5940–5949.
- Town M., Jean G., Cherqui S. et al. Novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998;18:319–324.
- Shotelersuk V., Larson D., Anikster Y. et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998;63:1352–1362.
- Kalatzis V., Antignac C. Cystinosis: from gene to disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17:1883–1886.
- Kleta R., Anikster Y., Lucero C. et al. CTNS mutations in African American patients with cystinosis. *Mol. Genet. Metab.* 2001;74:332–337.
- McGowan-Jordan J., Stoddard K., Podolsky L. et al. Molecular analysis of cystinosis: probable Irish origin of the most common French Canadian mutation. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999;7:671–678.
- Shotelersuk V., Larson D., Anikster Y. et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am. J. Hum. Genet.* 1998;63:1352–1362.
- Thoene J., Lemons R., Anikster Y. et al. Mutations of CTNS causing intermediate cystinosis. *Mol. Genet. Metab.* 1999;67:283–289.
- Gahl W.A., Bashan N., Tietze F. et al. Lysosomal cystine counter-transport in heterozygotes for cystinosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1984;36:77–82.
- Ray T.L., Tobias J.D. Perioperative care of the patient with nephropathic cystinosis. *Paediatr. Anaesth.* 2004;14:878–885.
- Attard M., Jean G., Forestier L. et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosis. *Hum Mol Genet* 1999;8:2507–2514.
- Gahl W.A., Tietze F. Lysosomal cystine transport in cystinosis variants and their parents. *Pediatr. Res.* 1987;21:193–196.
- Gahl W.A. Cystinosis coming of age. *Adv. Pediatr.* 1986;33:95–126.
- Middleton R., Bradbury M., Webb N. et al. Cystinosis. A clinicopathological conference. "From toddlers to twenties and beyond" Adult-Paediatric Nephrology Interface Meeting, Manchester 2001. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:2492–2495.
- Theodoropoulos D.S., Shawker T.H., Heinrichs C. et al. Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* 1995;9:412–418.
- Bernardini I., Rizzo W.B., Dalakas M. et al. Plasma and muscle free carnitine deficiency due to renal Fanconi syndrome. *J. Clin. Invest.* 1985;75:1124–1130.
- Manz F., Gretz N. Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. *European Collaborative Study on Cystinosis. Pediatr. Nephrol.* 1994;8:466–447.
- Mahoney C.P., Striker G.E. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* 2000;15:50–56.
- Koizumi F., Koeda T., Wakaki K. et al. Cystinosis with marked atrophy of the kidneys and thyroid. Histological and ultrastructural studies in an autopsy case. *Acta. Pathol. Jpn.* 1985;35:145–155.
- Busuttill D.P., Liu Yin J.A. The bone marrow in hereditary cystinosis. *Br J Haematol* 2000;111:385.
- Tsilou E.T., Rubin B.I., Reed G.F. et al. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis. *Cornea* 2002;21:173–176.
- Wong V.G. Ocular manifestations in cystinosis. *Birth. Defects Orig. Arctic. Ser.* 1976;12:181–186.
- Broyer M., Gubler M. Cystinosis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd Edition, Oxford University Press 2005;2367–2373.
- Gahl W.A. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur. J. Pediatr.* 2003;162[Suppl. 1]:S38–S41.