

# Bedre prognose af cystinose ved behandling med cysteamin og nyretransplantation

Anna Ewa Oczachowska-Kulik<sup>1</sup>, Allan Meldgaard Lund<sup>2</sup>, Flemming Skovby<sup>2</sup> & Erling Bjerregaard Pedersen<sup>3</sup>

## OVERSIGTSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro,  
2) Klinisk Genetisk Afdeling, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, og  
3) Medicinsk Forskning, Regionshospitalet Holstebro

## RESUME

Cystinose er en sjælden, autosomal recessiv sygdom med cystinaflejrning i forskellige væv. Symptomerne kommer først fra nyrerne og øjnene, men senere i sygdomsforløbet kan mange andre organer også være afficeret. Sygdommen havde tidligere en meget dårlig prognose, men den er nu væsentligt forbedret takket være nye behandlingsmetoder. Formålet med artiklen er at give en kort oversigt over sygdommen og omtale den betydelige forbedring i prognosen, der er opnået med specifik medicinsk behandling med cysteamin og, om nødvendigt, med nyretransplantation.

Cystinose er en sjælden, arvelig sygdom med primær intracellulær cystinophobning og sekundær dysfunktion af mange organer. Tidlig diagnose og påbegyndelse af medicinsk behandling med cysteamin og eventuel senere nyretransplantation er afgørende for prognosen.

## METODE

Litteratursøgning er foretaget i PubMed med nøgleordene: *cystinosis*, *cysteamine* og *kidney transplant* i perioden fra 1. januar 1960 til 1. februar 2010. Der blev fundet 197 artikler. Efter gennemlæsning af resume og referencer er der udvalgt 40 artikler, som er grundlag for nærværende artikel.

## HISTORISKE ASPEKTER

Det første tilfælde af cystinose blev beskrevet i 1903 hos et 21 måneder gammelt barn [1]. Væksthæmning og rakitisk pga. cystinose blev påvist i 1924 [2] og i løbet af 1930'erne efterfulgt af påvisning af sygdomsmanifestationer som renal glukosuri, fosfaturi og proteinuri [3]. I 1967 lykkedes det at bestemme cystinniveauet i væv ved anvendelse af en kromatografisk metode [4]. Den cystindepleterende effekt af cysteamin blev opdaget i 1976 [5]. Opdagelsen af *CTNS*-genet i 1995 [6] førte til fund af patogene mutationer i 1998 [7].

## GENETIK

Cystinose er en autosomal recessiv sygdom, der er forårsaget af mutationer i *CTNS*-genet, der er lokaliseret på kromosom 17p13. *CTNS*-genet koder for cy-

stinosin, som transporterer cystin fra lysosomer til cytoplasma [7]. Der er beskrevet flere end 50 forskellige *CTNS*-mutationer, men den hyppigste er en 57,257-bp-deletion, som forekommer hos omkring 50% af de europæiske patienter med cystinose [8]. Patienter med infantil nefropatisk cystinose har to alvorlige mutationer, mens patienter med juvenil og nonnefropatisk form har én alvorlig og én mild mutation, så cystinosinaktiviteten er delvist bevaret [7, 8].

## PATOFYSIOLOGI

Cystin er den oxiderede form af aminosyren cystein, hvor to molekyler cystein er bundet via en disulfidbinding. Ved manglende aktivitet af cystinosin kan cystin ikke transporteres ud af lysosomerne, men aflejres i stedet som krystaller i næsten alle celler og væv, bl.a. nyrer, cornea, conjunctiva, lever, milt, lymfeknuder, muskler, skjoldbruskkirtel, tarmkanal, pancreas, knoglemarv og hjerne med deraf følgende dysfunktion. Krystallerne er heksagonale, rombeformede eller polymorfe og kan ses i polariseret lys.

Det første symptom hos børn med nefropatisk cystinose er polyuri pga. nedsat renal koncentration af urinen. Ved nyrebiopsi ses der atrofi af de proksimale tubuli (svanehalsdeformitet), interstitiel nefritis samt senere fokal og segmental glomerulosklerose [9-11]. Disse forandringer kan forekomme uden påviselige cystinkrystaller i nyrerne, muligvis fordi cystinophobning i lysosomerne stimulerer apoptosen [12]. Tubulusatrofien kan også være sekundær til en ændret cellemetabolisme [13].

## PRÆVALENS OG INCIDENS

Cystinose har en estimeret forekomst på et tilfælde pr. 100.000 fødsler. Der er ca. 15 nye tilfælde om året i USA, hvor antallet af patienter er 300-400. I Danmark har der i de seneste 30 år været 15-20 patienter, hvoraf ni er nulevende.

## KLASSIFIKATION OG FORLØBSTYPER

Cystinose klassificeres primært som nefropatisk eller nonnefropatisk. Den nefropatiske form forekommer i en infantil og en juvenil form, afhængig af debutalder.

### Infantil nefropatisk cystinose

Infantil nefropatisk cystinose er den hyppigste form, som debuterer inden for det første leveår med polyuri, dehydrering, hypokaliæmi, hyponatriæmi, acidose og hypofosfatæmi pga. Fanconis syndrom (proksimalt tubulært tab af bl.a. glukose, aminosyrer, kalium, natrium, bikarbonat og fosfat) og hypofosfatæmisk rakitis [3, 14]. Nyrefunktionen aftager gradvist, og patienterne er i terminal uræmi i 7-10-års-alderen [15]. I 1-2-års-alderen starter aflejring af cystinkrystaller i cornea og conjunctiva, og sollysets brydning i krystallerne giver udtalt fotofobi i 8-12-års-alderen. Krystaller kan også aflejres i andre dele af øjet, bl.a. retina og nervus opticus, og der kan komme blefarospasme og glaukom [16]. I de følgende år udvikles der gradvis dysfunktion af andre organer.

### Juvenil nefropatisk cystinose

Juvenil nefropatisk cystinose debuterer omkring 12-års-alderen og har en langsommere progression. Denne form er som regel begrænset til øjne og nyrer med terminal uræmi i løbet af 5-10 år. Fanconis syndrom er ikke altid til stede ved sygdomsdebut.

### Nonnefropatisk cystinose

Nonnefropatisk cystinose har et mildt forløb med ekstrarenale symptomer, mest fra øjnene, hvor der er cystinaflejringer i cornea, men ikke i retina. Diagnosen kan stilles ved spaltelampeundersøgelse i forbindelse med udredning af fotofobi i ca. 30-års-alderen. Der er desuden cystinkrystaller i leukocytter og knoglemarv [9].

## SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

De første kliniske symptomer på infantil nefropatisk cystinose stammer fra nyrer og øjne som ovenfor beskrevet. Senere kan der komme manifestationer fra alle organsystemer (Tabel 1).

### Vækst

Der er nedsat vækst pga. acidose, rakitis og aftagende nyrefunktion [17, 18].

### Endokrine organer

Krystalaflejringer i gl. thyroidea kan medføre hypothyroidisme [17]. Aflejring i ovarier og testikler kan resultere i hypergonadotrop hypogonadisme [19]. Nogle patienter får diabetes mellitus, og der er påvist nedsat funktion af betacellerne i pancreas [18].

### Eksokrine kirtler

Cystinophobning i forskellige kirtler resulterer i nedsat produktion af sved, spyt og tårer allerede i barndommen [20].

### Knoglemarv

Cystinaflejringer i knoglemarven kan medføre anæmi [18].

### Muskulatur

Ved ubehandlet sygdom kan der i 20-30-års-alderen opstå progressiv, vakuolær myopati med progredierende svækkelse af hændernes muskulatur, især med atrofi af thenar, hypothenar og mm. interossei [21, 22]. Efterfølgende kan affektion af muskulaturen i cavum oris, pharynx, øsofagus og respirationsmusklerne resultere i synkebesvær, underernæring, risiko for pneumoni og respirationsinsufficiens [23, 24].

### Centralnervesystem

De syge børns IQ ligger som regel i normalområdet, men de har større risiko for at få psykosociale problemer end raske børn [1]. Sent i sygdomsforløbet har man ved computertomografi påvist cerebral atrofi med demens. Frekvensen af komplikationer i centralnervesystemet er relateret til patientens alder, men næppe til andre ekstrarenale symptomer [25]. Der er desuden set intrakranial hypertension [18].

### Kredsløb

Der er øget risiko for forhøjet blodtryk, og den kardiovaskulære risiko er forøget også efter nyretransplantation pga. kalcifikationer i arterierne, bl.a. aa. coronariae, a. carotis interna og aorta [26]. Desuden er der beskrevet kardiomyopati [27].

### Gastrointestinale forhold

Der ses hepatomegali, som regel uden tegn på leverinsufficiens. Sygdommen kan også ramme pancreas med kronisk insufficiens til følge.



TABEL 1

Aldersafhængige kliniske manifestationer ved ubehandlet infantil nefropatisk cystinose [3].

Alder	Manifestationer	Prævalens, %
6-12 mdr.	Fanconis syndrom	95
5-10 år	Hypothyroidisme	50
8-12 år	Fotofobi	50
8-12 år	Kronisk nyresvigt	95
12-40 år	Myopati, synkebesvær	20
13-40 år	Retinal blindhed	10-15
18-40 år	Diabetes mellitus	5
18-40 år	Hypogonadisme	70
21-40 år	Respiratorisk insufficiens	100
21-40 år	Kalcifikationer i CNS	15
21-40 år	Generel svækkelse af CNS-funktioner	2

CNS = centralnervesystemet

### Knogler

Acidose og hypofosfatæmisk raktis fører til lav højde, udvidede metafyselinjer, rosenkrans, genu valgum og gangbesvær.

### Graviditet

Graviditet er rapporteret hos patienter med cystinose.

### DIAGNOSE

Diagnosen bekræftes ved måling af intracellulært cystin i polymorf nukleære leukocyter. Koncentrationen hos raske personer er < 0,2 nmol hemicystin pr. mg protein og hos cystinosepatienter 5-23 nmol hemicystin pr. mg protein [9, 28]. Ved spaltelampeundersøgelse kan man påvise cystinkrystaller i cornea og conjunctiva allerede i 12-16-måneders-alderen hos

patienter med den infantile form af cystinose, og disse forandringer er patognomiske for cystinose. Prænatal diagnostik er mulig ved molekylærgenetisk undersøgelse eller ved at måle cystinkoncentrationen i chorionvilli [9].

Cystinose er den hyppigste årsag til Fanconis syndrom hos børn. Differentialdiagnostiske overvejelser omfatter andre sygdomme med polyuri og Fanconis syndrom, herunder diabetes mellitus, diabetes insipidus, Bartters syndrom, Wilsons sygdom, Dents sygdom og andre sjældne metaboliske sygdomme [3].

Cystinuri er en isoleret tubulær defekt i reabsorptionen af dibasiske aminosyrer (arginin, cystin, lysin og ornitin) i de proksimale tubuli og har intet med cystinose at gøre.

### BEHANDLING

Behandlingen afhænger af sygdomsstadiet og er både specifik og symptomatisk.

#### Specifik terapi

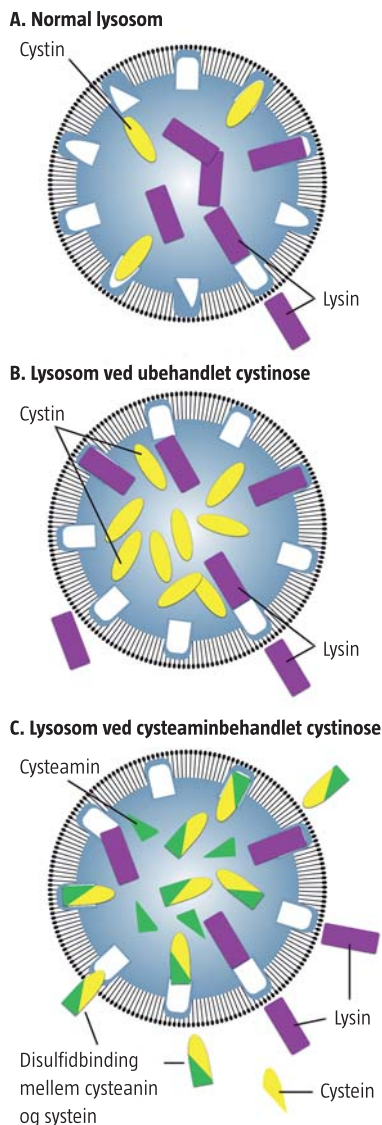
Specifik terapi blev introduceret i 1980'erne med cysteamin ( $\beta$ -mercaptoethylamin), som reducerer cystinophobningen i lysosomerne [5]. Cysteamin danner kompleks med hemicystin (cystein), og dette kompleks kan transporteres ud af lysosomerne via transportkanalen for lysin (**Figur 1**). I cytoplasmaet er komplekset reduceret til cystamin (di-cysteamin) og cystein, og cystamin kan derfor genanvendes til reaktionen med cystin [3, 28]. Langvarig terapi med cysteamin forhindrer eller forsinket faldet i glomerulær filtrationsrate (GFR), forbedrer lineær vækst og reducerer risikoen for alvorlige systemiske komplikationer [29-34]. Den cystindepleterende virkning er markant, når behandlingen påbegyndes i den tidlige barnealder. Det forhindrer dog ikke udvikling af tubulær dysfunktion [10, 33]. Der er også rapporteret om en gavnlig effekt af cysteamin på eksisterende komplikationer, bl.a. encefalopati og øjenforandringer [25, 34].

Cysteamin er indiceret hos patienter med nefropatisk cystinose, og cysteaminbehandling bør påbegyndes, så snart diagnosen er stillet, og fortsættes livslangt. Cysteamin bliver markedsført som Cystagon (cysteaminbitartrat) kapsler a 50 og 150 mg. Startdosis er 10 mg/kg, fordelt på fire doser med seks timers interval. Dosis øges gradvis til 60-90 mg/kg (eller maksimalt 1,9 g/m<sup>2</sup>) pr. døgn, idet man tilstræber at opnå en koncentration af leukocytcystin på under 1,0 nmol hemicystin/mg protein [28]. Dyspeptiske bivirkninger som kvalme og opkastninger forekommer hos 10-15% af patienterne [35], men der er god effekt af esomeprazol [36].

Temperaturstigning, udslæt, neutropeni, kramper og encefalopati er blevet observeret ved introduk-

FIGUR 1

Cystindepleterende virkning af cysteamin [3]. **A.** I normale lysosomer kan cystin og lysin passere frit gennem membranen. **B.** I cystinotiske lysosomer kan kun lysin passere frit gennem membranen, mens cystin akkumuleres i lysosomerne. **C.** I cysteaminbehandlet lysosom danner cysteamin kompleks med hemicystin (cystein), og dette kompleks kan transporteres ud af lysosomerne via transportkanalen for lysin. Kilde: Copyright 2002 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



tionen af cysteaminbehandling [28, 37], men forekommer ikke ved gradvis øgning af dosis.

Den systemiske cystindepleterende behandling har ingen effekt på cystinkrystaller i cornea, der kræver behandling med cysteamin som øjendråber [16].

### Symptomatisk terapi

Symptomatisk terapi omfatter erstatning af tab af vand, elektrolytter, bikarbonat, fosfat og evt. karnitin forårsaget af den nedsatte tubulære reabsorption ved Fanconis syndrom. Ofte er der behov for tilskud af D-vitamin, bedst som alfacalcidol. Døgndiuresen hos børn med cystinose kan være 3-4 l, og de bør derfor have fri adgang til at drikke vand hele døgnet. Man bør også være opmærksom på, at opkastninger og diare hurtigt kan føre til livstruende dehydrering. For at opnå et tilstrækkeligt kalorieindtag kan sondeernæring om natten blive nødvendig. Patienterne med dysfagi kan have gavn af prokinetiske midler og syrepumpehæmmere [28, 36]. Substitutionsbehandling med væksthormon, L-tyroksin og kønshormoner kan være indiceret [18, 38]. Behandling af nyresvigt og terminal uræmi følger konventionelle principper med hæmodialyse eller peritoneal dialyse, idet man tilstræber nyretransplantation, inden der opstår behov for dialyse. Hvis de native nyrer forbliver in situ, kan symptomer på Fanconis syndrom fortsætte, men en transplanteret nyre ophober ikke cystin, og der udvikles derfor ikke Fanconis syndrom. Nyretransplantation korrigerer ikke den metaboliske defekt i andre organer, og livslang cystindepleterende behandling er nødvendig for at beskytte dem mod cystinaflejringer.

Komplikationer, f.eks. diabetes mellitus, pankreatitis eller hypertensio arterialis, behandles efter sædvanlige principper.

### MONITORERING OG KONTROL

Opfølgning af patienter, der er i behandling for nefropatisk cystinose, omfatter måling af leukocycystin hver 3.-6. måned, regelmæssig kontrol af de øvrige metaboliske abnormiteter og årlig oftalmologisk vurdering.

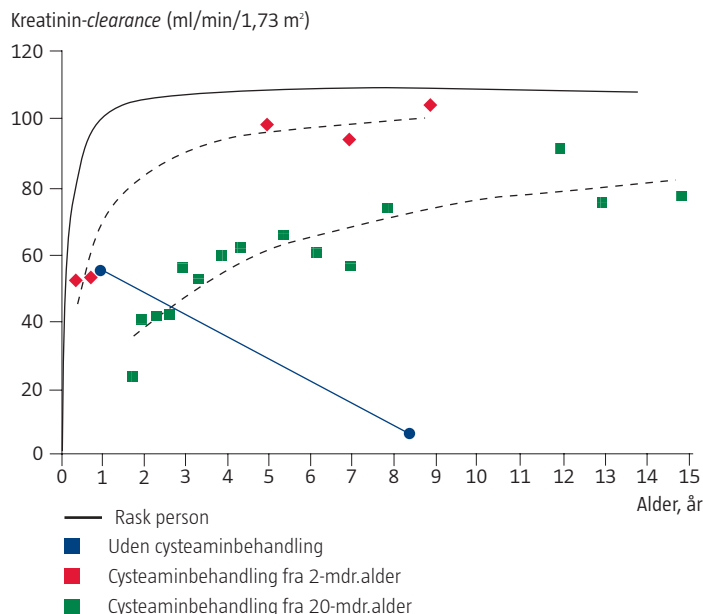
### PROGNOSEN

Forløb og sværhedsgrad afhænger af den genetiske basis og patientens alder, da diagnosen blev stillet og relevant behandling påbegyndt. Før man havde mulighed for nyretransplantation, var prognosen meget dårlig, og patienter med infantil nefropatisk cystinose døde i 8-10-årsalderen. Fra 1960'erne forlængede nyretransplantation levetiden, men afdækkede også senkomplikationer som følge af mangeårig ophobning af cystin i resten af kroppen.

Siden 1976 har cystindepleterende behandling

FIGUR 2

Sammenligning af nyrefunktionen som funktion af alderen hos raske patienter og patienter med cystinose i relation til varighed af behandling med cysteamin [28].



forbedret prognosen for patienterne meget sammenlignet med prognosen for historiske kontrolpersoner [39]. I slutning af observationsperioden var kreatinin-clearance højere i cysteamingruppen end i kontrolgruppen hhv. 38,5 og 29,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Højdevæksten i cysteamingruppen var også bedret, idet børn i 2-3-årsalderen voksede til 93% af normalværdien sammenlignet med 54% i kontrolgruppen [39]. Lignende resultater blev fundet i et andet observationsstudie [32]. Hver måneds optimal behandling startet før toårsalderen hos patienter med infantil nefropatisk cystinose og optimalt niveau af cystin i leukocyterne forsinkede faldet i GFR, således at forventet alder med dialysebehov var 9,5 år i den ubehandlede gruppe, 20 år hos suboptimalt behandlede patienter, dvs. hvor behandlingen var påbegyndt efter toårsalderen eller med for høj leukocycystinkoncentration, og mange år ved optimal terapi [30] (Figur 2).

Dødelighed og forekomst af diabetes mellitus, myopati, respirationsinsufficiens og hypothyroidisme faldt under cysteaminterapi. Hos de patienter, der ikke fik cysteaminterapi i mindst 20 år, var hyppigheden af diabetes mellitus, myopati, død og respirationsinsufficiens hhv. 38%, 73%, 48% og 87%. Hos de patienter, der fik cystindepleterende behandling i over 20 år, var de tilsvarende hyppigheder 0% [40]. Effekten af cysteaminterapi for at forhindre hypothyroidisme blev ligeledes påvist i et andet observationsstu-





## FAKTABOKS

Cystinose er en sjælden, autosomal recessiv aflejrings sygdom.

Cystinose er forårsaget af mutationer i *CTNS*-genet, hvilket fører til defekt i transporten af cystin ud af lysosomer og til sekundær intracellulær cystinophobning.

Cystinkrystaller aflejres især i nyrer og cornea, men også i andre organer.

Behandlingen omfatter cystindepletion med cysteamin (kapsler og øjendråber), erstatning af renale tab pga. Fanconis syndrom og symptomatisk behandling af multiorgansdysfunktion, inklusive dialyse og nyretransplantation hos patienter med kronisk nyresvigt.

Ubehandlet cystinose er letal i barnealderen, men en tidlig diagnose og behandling hæmmer sygdomsudviklingen.

die [31]. Øjensymptomer, både forandringer i posteriore segment og i retina, blev også reduceret af tidligt iværksat oral cysteaminbehandling [34]. Aflejringer af cystin i cornea svandt ved behandling med cysteaminøjendråber [16].

Langvarig cysteaminterapi kan muligvis også forsinke/forhindre udvikling af synkebesvær og underernæring [23]. Cysteamin reducerer cystinosepatienternes risiko for at få vaskulære calcifikationer og aterosklerose [26], og behandlingen forbedrer cystinotisk encefalopati [25].

Takket være cystindepleterende lægemidler, effektiv symptomatisk behandling af Fanconis syndrom og nyretransplantation er det kliniske forløb af cystinose ændret fra at være en dødeligt forløbende sygdom hos børn til at være en kronisk sygdom med mulighed for et næsten normalt liv. Forudsætningen er dog en tidlig diagnose; jo tidligere behandlingen påbegyndes, des bedre er prognosen ved cystinose.

## KONKLUSION

I de seneste årtier har cystindepleterende behandling og nyretransplantation forbedret prognosen ved nephropatisk cystinose væsentligt.

**KORRESPONDANCE:** Anna Ewa Oczachowska-Kulik, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro, Hospitalsenheden Vest, 7500 Holstebro.

E-mail: aocza@hotmail.com

**ANTAGET:** 28. januar 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 16. maj 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

1. Abderhalden E. Familiäre Cystindiathese. *Z Physiol Chem* 1903;38:557-61.
2. Lignac GOE. Über störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern. *Deut Arch Klin Med* 1924;145:139-50.
3. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;1347:111-21.
4. Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE. Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science* 1967;157:1321-2.
5. Thoene J, Oshima R, Crawhall J et al. Cystinosis: intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1976;58:180-9.
6. The Cystinosis Collaborative Research Group. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet* 1995;10:246-8.
7. Town M, Jean G, Cherqui S et al. Novel gene encoding an integral membrane

- protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998;18:319-24.
8. Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998;63:1352-62.
  9. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis: a disorder of lysosomal membrane transport. I: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:5085-101.
  10. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2000;15:50-6.
  11. Koizumi F, Koeda T, Wakaki K et al. Cystinosis with marked atrophy of the kidneys and thyroid. *Acta Pathol Jpn* 1985;35:145-55.
  12. Park M, Helip-Wooley A, Thoene J. Lysosomal cystine storage augments apoptosis in cultured human fibroblasts and renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2878-87.
  13. Kalatzis V, Antignac C. Cystinosis: from gene to disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1883-6.
  14. Gahl WA. Cystinosis coming of age. *Adv Pediatr* 1986;33:95-126.
  15. 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;8:466-71.
  16. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS et al. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis post-renal transplantation. *Arch Ophthalmol* 1986;104:706-11.
  17. Burke JR, El-Bishti MM, Maisey MN et al. Hypothyroidism in children with cystinosis. *Arch Dis Child* 1978;53:947-51.
  18. Nestorowa G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multi-systemic disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:863-78.
  19. Winkler L, Offner G, Krull F et al. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 1993;152:244-9.
  20. Gahl WA, Hubbard VS, Orloff S. Decreased sweat production in cystinosis. *J Pediatr* 1984;104:904-5.
  21. Charnas LR, Luciano CA, Dalakas M et al. Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Ann Neurol* 1994;35:181-8.
  22. Gahl WA, Dalakas MC, Charnas L et al. Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1988;319:1461-4.
  23. Sonies BC, Almajid P, Kleta R et al. Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:137-46.
  24. Anikster Y, Lacbawan F, Brantly M et al. Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. *Chest* 2001;119:394-401.
  25. Broeyer M, Tete MJ, Guest G et al. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. *J Inher Metab Dis* 1996;19:65-75.
  26. Ueda M, O'Brien K, Rosing D et al. Coronary artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:555-62.
  27. Dixit MP, Greifer I. Nephropathic cystinosis associated with cardiomyopathy: a 27-year clinical follow-up. *BMC Nephrol* 2002;3:8.
  28. Kleta R, Gahl WA. Pharmacological treatment of nephropathic cystinosis with cysteamine. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2255-62.
  29. Gahl W. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 2003;162 (suppl 1):S38-41.
  30. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993;328:1157-62.
  31. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR et al. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3257-61.
  32. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA et al. NIH conference. Cystinosis: progress in a prototypic disease. *Ann Intern Med* 1988;109:557-69.
  33. Kleta R, Bernardini I, Ueda M et al. Long-term follow-up of welltreated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr* 2004;145:555-60.
  34. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G et al. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology* 2006;113:1002-9.
  35. Kleta R, Gahl WA. Cystinosis: antibodies and healthy bodies. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2189-91.
  36. Dohil R, Fidler M, Barsho B et al. Esomeprazol therapy for gastric acid hypersecretion in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1786-93.
  37. Corden BJ, Schulman JD, Schneider JA et al. Adverse reactions to oral cysteamine use in nephropathic cystinosis. *Dev Pharmacol Ther* 1981;3:25-30.
  38. Wühl E, Haffner D, Offner G et al. European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with Nephropathic Cystinosis. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 2001;138:880-7.
  39. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987;316:971-7.
  40. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Int Med* 2007;147:241-50.