

# ファンコニー症候群，腎機能低下から診断し，幼少期からシステアミン投与を開始したシスチノーシス症例

後藤 芳 充<sup>\*1</sup> 笠置 俊 希<sup>\*1</sup> 真島 久 和<sup>\*1</sup> 笠原 克 明<sup>\*1</sup>  
 武田 朝 美<sup>\*2</sup> 加藤 紀 子<sup>\*3</sup> 岡村 匡 史<sup>\*4</sup> 清水 有 紀子<sup>\*4,5</sup>

A case report of cystinosis with Fanconi syndrome and renal dysfunction treated with cysteamine from infancy

Yoshimitsu GOTOH<sup>\*1</sup>, Toshiki KASAGI<sup>\*1</sup>, Hisakazu MAJIMA<sup>\*1</sup>, Katsuaki KASAHARA<sup>\*1</sup>, Asami TAKEDA<sup>\*2</sup>,  
 Noriko KATO<sup>\*3</sup>, Tadashi OKAMURA<sup>\*4</sup>, and Yukiko SHIMIZU<sup>\*4,5</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Pediatric Nephrology, <sup>\*2</sup>Department of Nephrology,

<sup>\*3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, Aichi,

<sup>\*4</sup>Research Institute National Center for Global Health and Medicine, Tokyo

<sup>\*5</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan

## 要 旨

シスチノーシスはライソゾーム内のシスチンが細胞質内に出ることができず蓄積した結果，腎機能障害，甲状腺機能低下症，糖尿病，および筋力低下などの多彩な症状を呈する遺伝性ライソゾーム病である。シスチンを細胞外に運ぶ細胞膜に存在するシスチノシンの遺伝子異常を原因とする。シスチンを細胞外に出す作用のあるシステアミンは劇的に病気の進行を止める。

われわれの経験した症例は，1歳5カ月時に体重増加不良の精査からファンコニー症候群と診断。腎機能障害も呈していたことから，腎生検を行ったところ，障害は尿細管が主体で，尿細管上皮の膨化，剥離，平定化，空胞変性，腫大した核以外に多核の上皮細胞が散見された。臨床経過と所見からシスチノーシスを疑い，蛍光用の凍結切片を使用して，HE染色を行い，偏光をかけたところ，間質にシスチン結晶を疑わせる偏光を認めた。電子顕微鏡でもマクロファージ内に多角形の結晶が集簇している像が得られた。その後，シスチノシン遺伝子の複合ヘテロ接合性変異であることが判明しシスチノーシスと確定診断した。2歳6カ月時から治療薬であるシステアミン(ニシスタゴン<sup>®</sup>)を投与し，腎機能障害の進行が抑えられた。しかし，腎機能はeGFRで44.7 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>と悪いことと，ファンコニー症候群は改善せず，補充療法を続けており，今後も厳重な管理を必要としている。また，羞明を引き起こす角膜へのシスチン蓄積には，システアミンの内服は効果なく，欧米では点眼薬が承認されているが，本邦では保険収載されていない。

本症例は比較的幼少期から治療を開始できたが，確定診断までに約1年を要した。シスチノーシスは本邦では稀な常染色体劣性の疾患であり，報告では30例に満たない。早期に診断および治療を開始しない場合，多彩な合併症に悩まされることになる。有効な治療薬がある疾患であり，早期に確定診断をすることが必須である。

Cystinosis is caused by mutations in the *CTNS* gene, which encodes for the lysosomal cystine/proton symporter termed cystinosis. Cystine accumulation in lysosomes can lead to renal dysfunction, hypothyroidism, diabe-

<sup>\*1</sup>名古屋第二赤十字病院小児腎臓科，<sup>\*2</sup>同腎臓内科，<sup>\*3</sup>同産婦人科，<sup>\*4</sup>国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所，

<sup>\*5</sup>順天堂大学大学院医学研究科小児思春期発達・病態学

(平成30年10月5日受理)

tes mellitus, and myopathy. Cysteamine can deplete cysteine in lysosomes and is currently the mainstay therapy. Although cysteamine does not cure the disease, it dramatically improves the overall prognosis. Therefore, early diagnosis and treatment are important.

A 17-month-old girl was referred to our hospital because of weight loss and polydipsia. As she had renal dysfunction and Fanconi syndrome, we performed a renal biopsy. The primary region of the renal damage was in the tubulointerstitial area. The damaged proximal tubular epithelial cells showed flattening, swelling, detachment, and vacuolization, and were characteristically multinucleated. Therefore, we strongly suspected cystinosis and polarized a tissue sample for fluorescence. Polymorphous crystals were found in macrophages, a characteristic of cystinosis. In subsequent testing, we found compound heterozygous mutations in the *CTNS* gene, which confirmed the diagnosis of cystinosis. With confirmation of elevated cysteine levels in her white blood cells, we started cysteamine. Her creatinine level decreased from 0.9 mg/dL to 0.6 mg/dL, and then stabilized. However, her creatinine level was 0.6 mg/dL, indicating an estimated glomerular filtration rate of 44.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, which required strict monitoring of renal function.

We made a diagnosis of cystinosis and started therapy at a relatively younger age, even though the diagnosis was not confirmed until 1 year later. In Japan, cystinosis is rare. As drug treatment is effective for cystinosis, early and accurate diagnosis is highly important.

Jpn J Nephrol 2019 ; 61 : 36-43.

**Key words** : cystinosis, pediatrics, cysteamine, Fanconi syndrome, renal dysfunction

## 緒言

シスチノーシスはライソゾーム内のシスチンが細胞質内に出ることができず蓄積する結果、細胞障害を引き起こされ腎機能障害、甲状腺機能低下症、糖尿病、ミオパシーなどの多彩な症状を呈する疾患である。ライソゾーム膜に存在し、シスチンを細胞質に輸送する輸送体であるシスチノシンの遺伝子異常を原因とする、常染色体劣性のライソゾーム病であり、治療薬であるシステアミンを使用することで劇的に症状の進行を抑え込むことができるため、早期診断、早期治療開始が重要である。

われわれは、1歳5カ月時、体重増加不良の精査からシスチノーシスの診断に至った女児例を経験した。ファンコニー症候群を呈しており、腎生検組織がシスチノーシスに特徴的な所見を有していたことと、遺伝子検査結果から確定診断となった。治療薬であるシステアミンを投与することで腎機能障害の進行を抑えることができたため報告する。

## 症例

**病歴**：来院時、1歳5カ月の女児。離乳食を始めるまで完全母乳で1～2時間ごとに母乳を与えていた。生後6カ月頃から離乳食を開始したが、あまり食べない。10カ月に断乳し、離乳食を食べさせようとしたところ、夜に水分を欲しがるようになり、多尿を呈していた。日中も水分を飲まない食事ができなくなった。体重は6～7カ月健診で7.8 kg、9～10カ月健診8 kgであったが、来院時

の1歳5カ月には7.1 kgに減少していた。体重増加不良(体重減少)を主訴に当院紹介となった。

**既往歴**：在胎週数36週1日、体重2,676 gで出生。新生児低血糖があり、NICUに1週間入院。低血糖は出生前の母体に対するリトドリン(陣痛抑制薬)投与が原因といわれていた。発達は1歳5カ月で自立不可、喃語程度であった。

**家族歴**：6歳年上の兄は軽度の発達障害がある。他に腎機能障害や腎疾患の家族歴はない。

**所見**：身長71.8 cm (-2.44SD)、体重7.1 kg (-2.6SD)

**検査結果**(Table)：血液ガスはpH 7.268, PCO<sub>2</sub> 27.6 mmHg, HCO<sub>3</sub> 13.1 mmol/Lと代謝性アシドーシスを認めた。血清Naは132 mmol/L、血清Pは2.2 mg/dL、尿酸1.96 mg/dLと低下していた。Crは0.44 mg/dLで正常GFRの50%程度であった。尿検査では比重が1.004と低く、pH 6.5、蛋白(1+)、尿潜血(-)、尿糖(2+)、β<sub>2</sub>MG 14,740 μg/Lと著明に高値を示していた。FeNa 6.5%、%TRP 36.2%、FeUA 67%と尿細管の再吸収異常を呈しており、尿中アミノ酸はすべて高値を示していた。以上の所見からファンコニー症候群と診断し、その原因疾患を調べるため、未診断疾患イニシアチブ(IRUD)に遺伝子検査を依頼した。

**その後の経過**：1歳8カ月、1歳10カ月時、低カリウム血症のため入院。2歳2カ月時、0.6 mg/dL程度のCrが0.9 mg/dLに上昇し、2歳4カ月で腎機能異常の原因検索のために腎生検を行った。

**腎生検所見**(Fig. 1)：糸球体38個、荒廃糸球体1個

**糸球体所見**(Fig. 1a)：ほとんどが未熟なものか虚血性変化の強い糸球体であった。上皮細胞の核が目立ち capping

Table. Data of thorough examination (17-month-old)

Blood cell counts		Blood chemistry		Urinalysis	
WBC	8,800 / $\mu$ L	Na	132 mmol/L	pH	6.5
RBC	$48 \times 10^4$ / $\mu$ L	K	3.6 mmol/L	UP	(1+)
Hb	10.6 g/dL	Cl	110 mmol/L	Glu	(2+)
Ht	33.1%	Ca	9.2 mg/dL	OB	(-)
Plt	30.8 / $\mu$ L	P	2.2 mg/dL	RBC	<1/1
		BUN	11.0 mg/dL	gravity	1.004
		Cr	0.44 mg/dL	$\beta_2$ MG	14,740.1 $\mu$ g/L
		(about GFR 50%)		FeNa	6.5%
		$\beta_2$ MG	7.5 mg/L	% TRP	36.2%
		UA	1.96 mg/dL	FeUA	67%
		TP	6.78 g/dL	Urine amino acids :	
		Alb	4.17 g/dL	All values elevated	
		AST	41 U/L		
		ALT	15 U/L		
		Alp	1,429 U/L		
		LDH	224 U/L		

様であるが、明らかな多核の上皮細胞は認められなかった。メサンギウム増殖性変化や分節性の硬化病変は呈していなかった。

**尿細管間質所見 (Fig. 1b) :** びまん性に高度に障害されており主病変であった。虚血系球体の周囲は線維化、萎縮尿細管が広がっていた。近位尿細管上皮はびまん性に障害されており、上皮の膨化、剥離、平低化、粗大な空胞変性、腫大した核が目立ち、多核の上皮細胞も散見された (Fig. 1b 白矢印)。蛍光染色はC3で小動脈周囲にわずかに染まるのみで、ほとんど染まっていなかった。これらの所見とファンコニー症候群の発症時期からシスチノーシスを疑い、シスチン結晶の存在を確認するため、蛍光抗体法用の凍結腎組織をHE染色し、偏光をかけたところ、間質に白色に光る結晶を認めた (Fig. 1c 白矢印)。

**電子顕微鏡所見 (Fig. 1d) :** 間質には多数のマクロファージが浸潤しており、それらのマクロファージ細胞質内には集簇する多角形の結晶が認められた。尿細管上皮細胞、糸球体上皮細胞内には結晶物は認められなかった。

**遺伝子検査結果 (Fig. 2) :** 全エクソーム解析から17番染色体のシスチノシン (CTNS) 遺伝子部位に2カ所の変異が認められた (Fig. 2a)。サンガー法により922番目のDNAがGからAに(ミスセンス変異)、1,054番目のDNAがCからTに(ナンセンス変異)点変異していることが判明した (Fig. 2b)。両親の検体が得られなかったため、TAクローニングを行い、それぞれの点変異が別のアリルのものであることが判明した (Fig. 2c)。その結果、CTNS 遺伝子の複合ヘテ

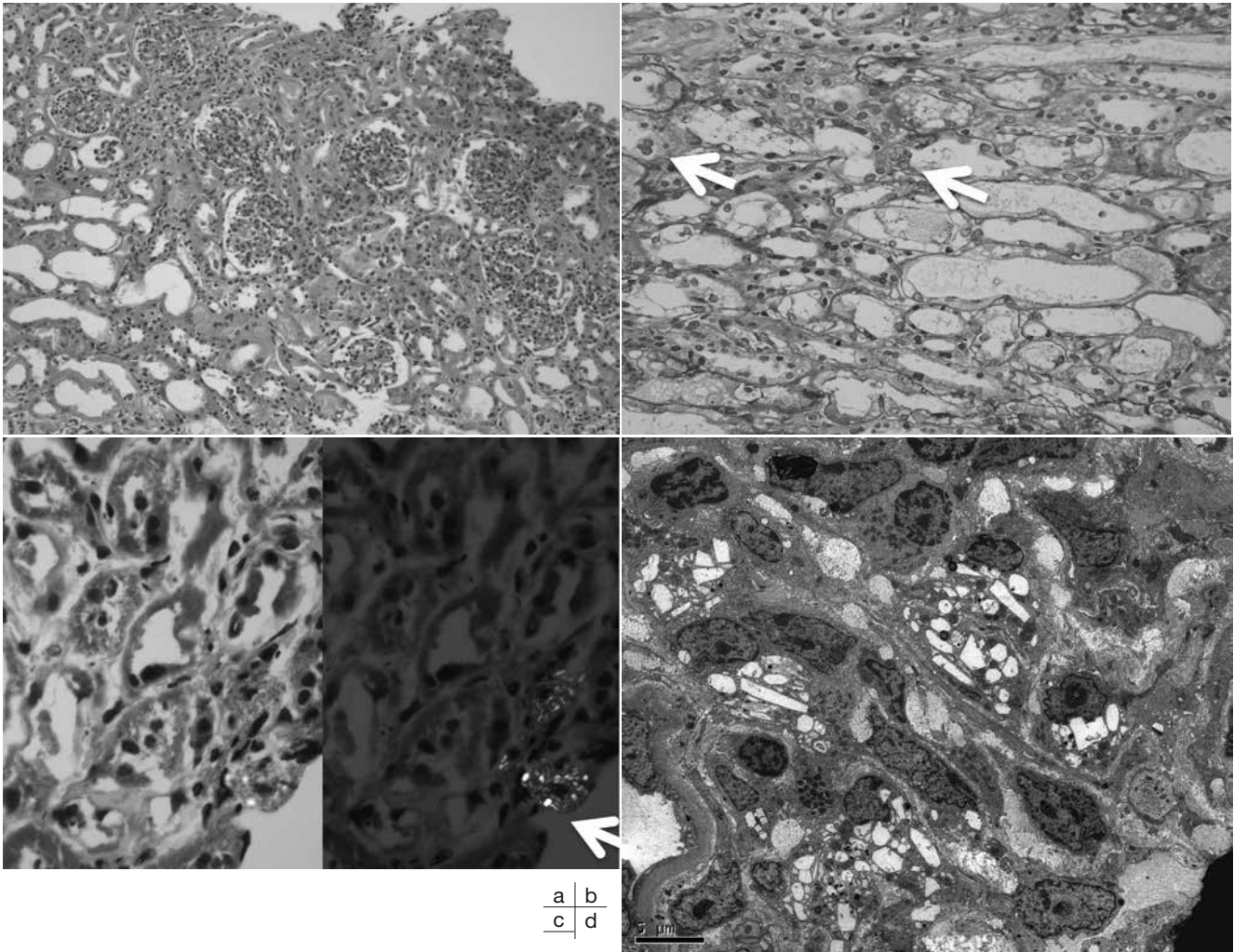
ロ接合性変異と確定した。

1歳5カ月時の精査時の眼科受診では異常は指摘されなかったが、再度眼科に診察を依頼したところ、シスチン結晶が角膜内に存在していることが判明した。白血球内シスチン量は17.32 nmol 1/2 cystine/mg protein (基準値 腎障害型 3.0~23.0 非保因者 <0.2) と、著明に上昇していた。

上記のことからシスチノーシスと確定診断し、2歳6カ月時から、治療薬であるシステアミン (ニシスタゴン<sup>®</sup>) の投与を開始した。1カ月後の白血球内シスチン量は1.65 nmol 1/2 cystine/mg protein にまで著明に低下し、10カ月後も0.52 nmol 1/2 cystine/mg protein と低値は持続していた。システアミン投与により、上昇傾向にあったCrは速やかに0.6 mg/dL にまで低下し、維持している (Fig. 3)。しかし、尿中 $\beta_2$ MGはシステアミン投与後若干低下したが、高値を示しており、ファンコニー症候群は改善しておらず、引き続き大量のカリウム製剤、クエン酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リンの補充療法を必要としている。

## 考 察

1歳5カ月時に指摘された、体重増加不良に対する原因検索で、ファンコニー症候群を呈していること、腎生検所見からシスチノーシスが想定され、遺伝子検査と白血球内シスチン量測定により、約1年の経過でシスチノーシスの確定診断をした症例を経験した。治療薬であるニシスタゴン<sup>®</sup> の投与で腎機能障害の進行は抑えられた。



**Fig. 1. Histological findings of renal biopsy specimen**

- a : HE staining: Although there are many immature glomeruli, major impairment is observed in the interstitium. Renal tubular cells are lost and flattened, and cellular infiltration is observed in the interstitium.
- b : PAS staining: Proximal renal tubules are particularly impaired, and exfoliation, swelling, vacuolar degeneration, and multinucleation (arrows) of the epithelial renal tubules are observed.
- c : HE staining using tissue for fluorescence (left: normal, right : polarized): Crystals in the interstitium are observed in the lower right and can be clearly seen by polarization (arrow).
- d : Electron microscope: Crystals in macrophages. Multiple polygonal crystals in various size are observed.

シスチノーシスはライソゾーム膜に存在するシスチンが細胞質へ運ばれなくなりライソゾーム内に蓄積する結果、全身の細胞が障害され、腎機能障害、甲状腺機能低下、糖尿病、およびミオパシーなどの多彩な症状を呈する疾患である。シスチンを細胞質内に移動するライソゾーム膜輸送担体であるシスチノシン(*CTNS*)の遺伝子異常を原因とした、常染色体劣性遺伝の疾患である。適切な治療が行われない場合、腎不全、糖尿病、甲状腺機能低下、羞明、筋力低下などの多彩な症状が進行性に現われる。腎障

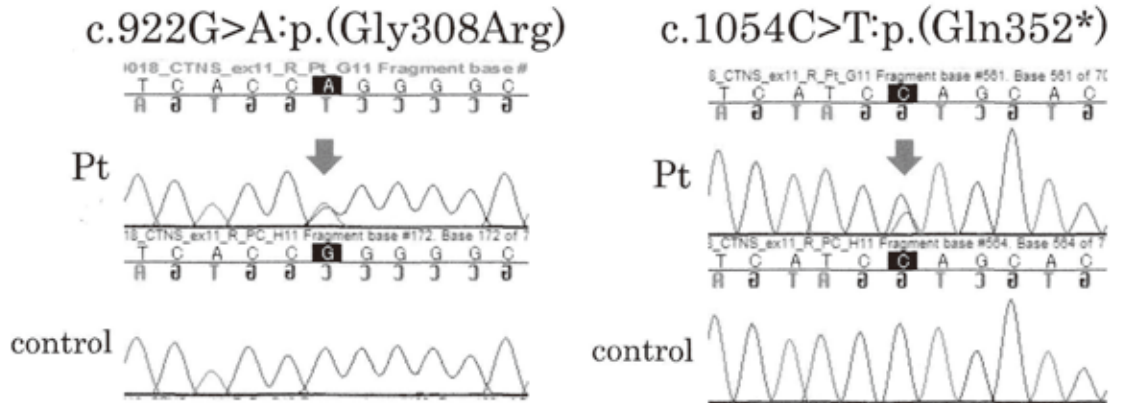
害型、中間型、非腎型の3つの病型があり、腎障害型は生後6カ月頃からファンコニー症候群を発症し、体重増加不良、アシドーシス、腎障害などを呈し、未治療の場合10歳頃までに腎不全に至る。本症例は最も重症なこの腎障害型にあたる。

欧米での発症頻度は約10～20万人に1人とされている<sup>1)</sup>。しかし、本邦では少なく、1981年に行われた代謝性蓄積病の実態調査では5例<sup>2)</sup>、平成23年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況ではわずか4例の登録し

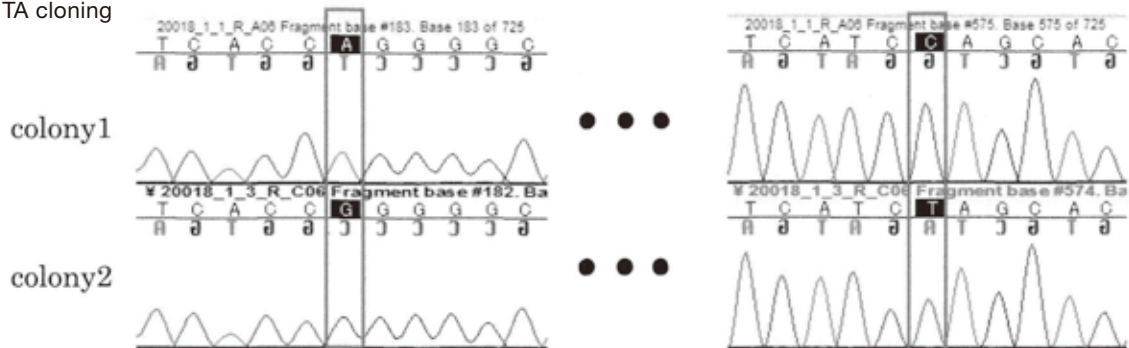
## a. Whole-exome sequencing

Gene	Chr	position	Exonic fune	AAChange	SIFT	Polyphen-2	Mutation taster	ExAC All	Tommo 2K	JPN Control
<i>CTNS</i>	17	3563221	nonsynonymous SNV	NM_004937.2 c.922G>A p.(Gly308Arg)	Damaging	Probably damaging	Disease causing	0.000008296	0	0/575
<i>CTNS</i>	17	3563613	stopgain SNV	NM_004937.2 c.1054C>T p.(Gln352*)	—	—	Disease causing	0	0	0/575

## b. Sanger sequencing



## c. TA cloning

Fig. 2. Result of genetic test (*CTNS* : Cystinosis)

a : Whole-exome sequencing: Two mutations were detected on chromosome 17.

b : Sanger sequencing: Guanine was replaced by adenosine on the 922nd DNA, and glycine was mutated to arginine (missense mutation). Cytosine was replaced by thymine on the 1,054th DNA, and amino acids cannot be produced (nonsense mutation).

c : TA cloning was conducted as blood samples of the parents were not provided. The two mutations were caused by different alleles.

かない<sup>3)</sup>。症例報告では25例程度の報告である<sup>4)</sup>。

シスチノーシスの診断には、多核白血球中のシスチン量の増加、細隙灯顕微鏡(スリットランプ)による角膜のシスチン結晶の同定、*CTNS* 遺伝子により両アレルに病変変異の同定の3つのうち1つでも所見があれば確定診断となる。本症例は3つとも当てはまったが、眼科的には確定診断後

に角膜のシスチン結晶を指摘された。

シスチノーシスは特徴的な腎生検所見を呈する。最も特徴的な所見は糸球体近傍の尿細管が細くなる所見で、スワンネック変形(swan-neck deformity)と呼ばれているものであるが、本症例では認められなかった。障害部位の中心が、尿細管間質で、特に近位尿細管の障害が強く、刷子縁

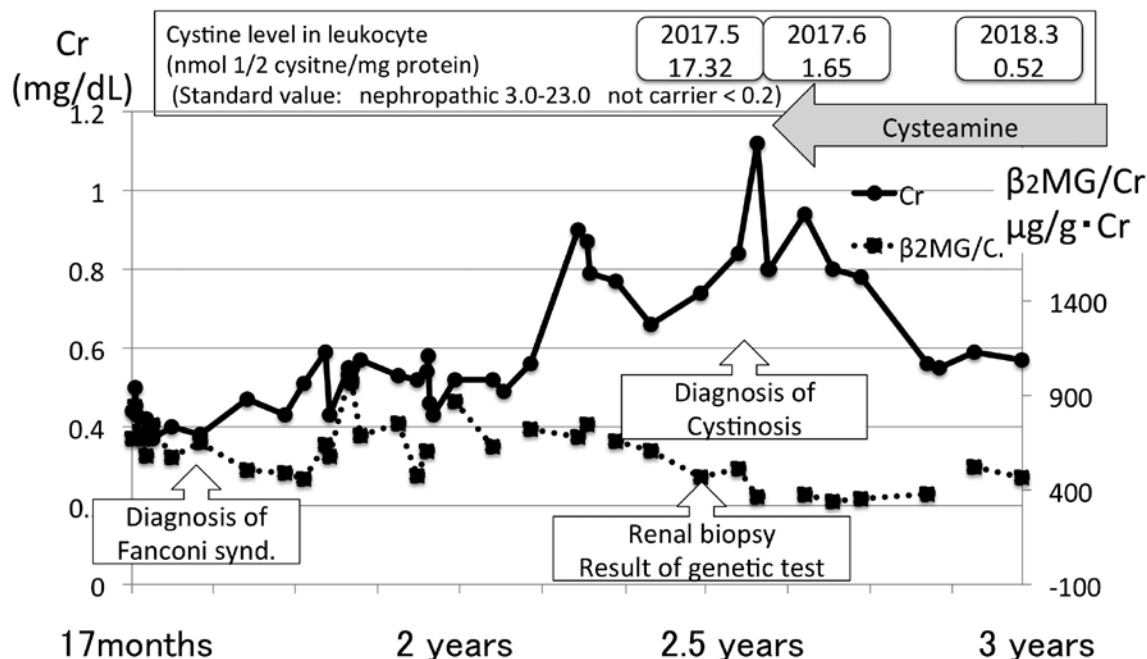


Fig. 3. Transition of serum Cr and urine  $\beta_2$ MG/Cr ratio before and after the administration of cysteamine

(brush border)が消失し、上皮の剥離、平低化、膨化、空胞化とさまざまな変化を呈していたが、特に特徴的であったのが尿細管上皮の多核化であった(Fig. 1b)。この腎生検所見と、ファンコニー症候群、発症年齢から、シスチノーシスを強く疑い、シスチン結晶を証明するために、蛍光用の組織をHE染色し、偏光をかけたところ、間質のマクロファージ内に多角形の結晶が認められた(Fig. 1c)。光学顕微鏡用の組織はホルマリン固定をしており、水溶液が結晶を溶解してしまうため、蛍光用に処理した凍結組織を使用した。興味深いことは、最も障害の強い尿細管上皮の中にシスチン結晶は認められず、間質のマクロファージ内に存在していたことである。ただ、教科書的にはわずかではあるが、尿細管上皮や糸球体上皮内にも結晶が存在する。

北欧系のシスチノーシス患者の約50%がCTNS遺伝子を含む約57 kbの欠失であり、点突然変異は30%程度と報告されている<sup>5,6)</sup>。本邦におけるシスチノーシスの症例は非常に少ないため、CTNS遺伝子の解析はほとんど行われておらず、本邦では欠失症例の報告がない<sup>7)</sup>ことが、本邦にシスチノーシスが少ない一つの理由かもしれない。本症例は、CTNS遺伝子のミスセンス変異とナンセンス変異の複合ヘテロ接合性変異であった(Fig. 2)。

シスチノーシスは確定診断がついた時点で、できるかぎり早急に治療をする必要がある。早期に治療を開始すれば

長期予後を改善することができる<sup>8)</sup>。システアミンは本邦ではニシスタゴン<sup>®</sup>(マイラン製薬)として2014年に認可された。システアミンは、タウリンの生合成過程で生ずる内在性の還元剤である。ライソゾーム内に蓄積したシスチンはシステアミンにより還元され、システインとシステイン-システアミンの複合体となり、システイン輸送体、および陽イオン性アミノ酸輸送体によりライソゾーム外に排泄される。本症例はシステアミン投与前の白血球内シスチン量は17.32 nmol 1/2 cystine/mg protein(非保因者は0.2未満)と著明に上昇していたが、システアミン投与により1.65 nmol 1/2 cystine/mg proteinと低下した。10カ月後も0.52 nmol 1/2 cystine/mg proteinと低値は維持できていた。システアミン投与により、速やかにCrは前値の0.6 mg/dLにまで低下した。しかし、eGFRは44.7 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>と低く、腎機能障害を残してしまった。1歳5カ月の精査の時にファンコニー症候群の診断がつき、腎機能もeGFRで50%程度であったことから、この時点で腎生検を行い、シスチノーシスを疑うことができれば、白血球内シスチン量を測定することで、さらに早く確定診断ができた可能性があり、反省すべき点である。

システアミンの投与量は1日60~90 mg/kg(1日1.3~1.9 g/m<sup>2</sup>)であり、4回に分けて6時間ごとに内服する必要がある。しかし、一生内服する必要がある、常に6時間ご

とに薬を飲み続けることは難しく、怠業なく内服できていたのは25%未満であったという報告もある<sup>9)</sup>。海外では12時間ごとの内服ですむ徐効性のシステアミン薬が開発され、安全性および有用性が報告されており<sup>10,11)</sup>、本邦でも承認されることが望まれる。早期にシステアミンの服用を開始すると、腎代替療法の導入を遅延させることができることから<sup>12)</sup>、より早期に確定診断し治療を開始することが必須である。

一般的にシスチノーシス患者にシステアミンを投与した場合、腎機能障害の進行は抑制するが、ファンコニー症候群は改善されないといわれている。この理由はまだよくわかっていない。Parkらは、尿管上皮のライソゾーム内にシスチンを蓄積させるとアポトーシスが2倍になり<sup>13)</sup>、そのアポトーシスには前アポトーシスキナーゼ蛋白であるプロテインキナーゼC $\delta$ が関与している可能性を述べている<sup>14)</sup>。またWilmerらは、シスチノーシス患者の尿管上皮はシステアミン投与によりグルタチオンやATP代謝を改善するが、リンの再吸収は改善しないことを示した<sup>15)</sup>。さらに、腎機能障害進行抑制にはシステアミンの抗酸化作用が寄与しているのではないかと推測している<sup>15)</sup>。本症例も腎機能障害の進行は抑制できているが、ファンコニー症候群に対する補充療法の薬剤は減らすことができず、カリウムは特に保持が難しく、投与量を増やす必要があった。また、尿中 $\beta_2$ MG/Cr比も高いままである(Fig. 3)。

シスチノーシスの合併症の一つに、羞明を引き起こす角膜内のシスチン結晶の蓄積があるが、システアミンの内服は効果がなく<sup>1)</sup>、改善するためにはシステアミンの点眼薬が必要である<sup>16~18)</sup>。しかし、本邦では点眼薬は認可を受けておらず、治療に向けて準備が進められているところである。

われわれの症例は、今後もファンコニー症候群に対する補充療法に加え、腎機能障害の進行、その他の随伴症状に注意することや、成長発育が遅れないようにフォローアップしていく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Eng J Med* 2002 ; 347 : 111-121.
- 大和田 操, 北川照男, 有馬正高, 衛藤義勝, 折居忠夫, 楠木智一, 鈴木義之, 多田啓也, 垂井清一郎. 我が国における先天性代謝蓄積症の実態. *産婦人科の世界* 1985 ; 37 : 9-15.

- 平成 23 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況. [https://www.shouman.jp/research/pdf/14\\_24/24\\_02.pdf](https://www.shouman.jp/research/pdf/14_24/24_02.pdf) (2018 年 7 月 1 日確認)
- バックグラウンドクエスチョン BQ4 シスチノーシスの発症頻度は？シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン作成委員会(編). シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2018. 東京：診断と治療社, 2018 : 12.
- Shotelersuk V, Larson D, Anister Y, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I, Guo H, Thoene J, Gahl WA. CTNS mutation in American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 : 1352-1362.
- Forestier L, Jean G, Attard M, Cherqui S, Lewis C, Hoff W, Broyer M, Twon M, Antignac C. Molecular characterization of CTNS deletions in nephropathic cystinosis: development of a PCR-based detection assay. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 353-359.
- Higashi S, Matsunoshita N, Otani M, Tokuhiko E, Nozu K, Ito S. Diagnostic challenge in a patient with nephropathic juvenile cystinosis: a case report. *BMC Nephrol* 2017 ; 28 : 300.
- Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatric Nephrol* 2017 ; 19. doi : 10.1007/s00467-017-3856-4. [Epub ahead of print]
- Levtchenko EN, Dael CM, Graaf-Hess AC, Wilmer MJG, Heuvel LP, Monnens LA, Blom HJ. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatric Nephrol* 2006 ; 21 : 110-114.
- Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschenes G, Vornelissen E, Morin D, Cochat P, Matossian D, Gaillard S, Bagger MJ, Rioux P. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1112-1120.
- Langman CB, Rioux P, Greenbaum L, Deschenes G, Grimm PC, Cochat P, Morin D, Niaudet P, Corenelissen E, Ellenberg E. Extended treatment of patients with cystinosis and CKD with RP103 demonstrates efficacy and safety. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 1363.
- Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moysse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 179-189.
- 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 : 2878-2887.
- Park MA, Pejovic V, Kerisit KG, et al. Increased apoptosis in cystinotic fibroblasts and renal proximal tubule epithelial cells results from cysteinylolation of protein kinase Cdelta. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3167-3175.
- Wilmer MJ, Kluijtmans LA, van der Velden TJ, Willems PH, Scheffer PG, Masereeuw R, Monnens LA, Heuvel LP, Levtchenko EN, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 179-189.

- enko EN. Cysteamine restores glutathione redox status in cultured cystinotic proximal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1812 : 643-651.
16. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000 ; 71 : 100-120.
17. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2007 ; 52 : 97-105.
18. Liang H, Labbé A, Le Mouhaer J, Plisson C, Baudouin C. A new viscous cysteamine eye drops treatment for ophthalmic cystinosis: An open-label randomized comparative phase III pivotal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017 ; 58 : 2275-2283.
17. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC. Ophthalmic