

Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi : Toni-Debré-Fanconi syndrome

Boussetta. A, Jellouli. M, Naija. O, Gargah. T

Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007 Tunis, Tunisie
Hôpital Charles Nicolle, Service de pédiatrie

RÉSUMÉ

Le syndrome de De Toni Debré Fanconi est secondaire à un défaut plus ou moins généralisé de réabsorption au niveau du tube proximal aboutissant à une perte excessive d'acides aminés, de glucose, de phosphore, de bicarbonate et d'autres électrolytes. Les enfants développent un retard de croissance, un rachitisme, une polyurie et une déshydratation. Les causes peuvent être génétiques, acquises ou toxiques. Le traitement est essentiellement symptomatique et vise à corriger les troubles hydro-électrolytiques.

Mots clés : Syndrome de De Toni Debré Fanconi, tube contourné proximale, cystinose, retard de croissance, déshydratation, troubles hydro-électrolytiques.

ABSTRACT

De Toni Debré Fanconi syndrome is secondary to a more or less generalized defect in proximal tube reabsorption resulting in excessive loss of amino acids, glucose, phosphorus, bicarbonate and other electrolytes. Children develop growth retardation, rickets, polyuria and dehydration. The causes can be genetic, acquired or toxic. The treatment is mainly symptomatic and aims to correct hydro-electrolytic disorders.

Keywords : De Toni Debré Fanconi syndrome, proximal renal tubular, cystinosis, growth retardation, dehydration, hydro electrolytic disturbances.

INTRODUCTION

Le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi fut décrit pour la première fois en 1933 par le pédiatre suisse « Fanconi » ayant rapporté une observation d'un enfant avec un nanisme, une glycosurie, une hypophosphatémie et un rachitisme. En 1945, Debré le pédiatre français a ajouté à cette description la présence d'acides organiques urinaires. Le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi fut individualisé dans sa forme complète en 1974 par monsieur Dent [1]. Cette entité correspond à une insuffisance tubulaire proximale globale. Les étiologies sont nombreuses, et peuvent être héréditaires ou acquises. Le traitement est avant tout symptomatique, cependant le traitement de la pathologie causale s'il est disponible est fondamental.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les reins sont capables de générer 150 litres de filtrat par jour parmi lesquels 99% sont réabsorbé quotidiennement pour produire finalement 1 à 2 litres d'urines. Cette réabsorption est effectuée en majorité par le tubule proximal (TP) qui représente environ 40% de la longueur totale du néphron. Le TP réabsorbe la totalité du glucose, des acides aminés et des protéines filtrées, et 80% des phosphates et bicarbonates filtrés. Il assure également la réabsorption des deux tiers des ions Na⁺, K⁺, Ca²⁺ ainsi que les trois quarts de l'eau filtrée et le tiers du Mg²⁺ filtrés. Ces différents échanges ont lieu grâce à la présence de transporteurs apicaux et basolatéraux [1,2,3]. Cette énorme capacité de réabsorption est rendue possible grâce à l'existence de canaux apicaux, basolatéraux

Auteur correspondant :

BOUSSETTA Abir

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Tél. : +216 22 685 409

E-mail : abir.boussetta@gmail.com

JELLOULI Manel

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

NAIJA Ouns

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

GARGAH Tahar

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

et paracellulaires guidés par des gradients électriques et chimiques générés par une ATPase Na⁺/K⁺ [4] (Figure 1).

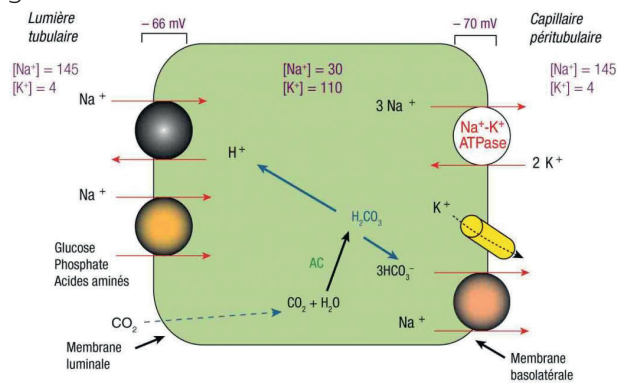


Figure 1 : Schéma des principales voies de réabsorption du tubule proximal et des principaux transporteurs impliqués (d'après Zhuo & Li,2013;Blaine et al.,2015)

Bien que les mécanismes physiopathologiques du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi restent non complètement élucidés, l'hypothèse la plus plausible suggère que le syndrome est lié à un dysfonctionnement des pompes Na⁺/K⁺ et H⁺ ATPase du TP responsable d'un déficit énergétique lui-même responsable d'un dysfonctionnement d'un certain nombre de transporteurs au niveau du TP [5,6]. Ce dysfonctionnement au niveau du TP engendre 3 ordres de faits : (Figure 2).

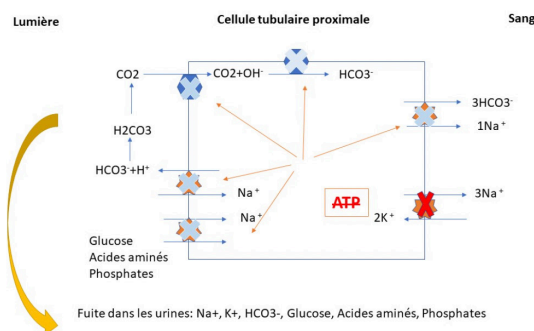


Figure 2 : Physiopathologie du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi

- 1) Absence de réabsorption des solutés qui sont uniquement réabsorbés au niveau du TP tels que le glucose, les acides aminés (AA), les protéines de bas poids moléculaire (rétilin binding protein, vitamin D binding protein, transferrine, albumine, apolipoprotéine, hormones, α1 et β2 microglobulines [7].
- 2) Dépassement de la capacité d'absorption du tube distale (TD) secondaire au dysfonctionnement du TP : ceci concerne des solutés comme le NaCl, le phosphate, les bicarbonates, le calcium et le citrate [8].
- 3) Dysfonctionnement du TD secondaire à une anomalie primitive du TP : les bicarbonates en excès arrivant au niveau du TD engendrent un trou anionique luminaire négatif stimulant l'excrétion du potassium au niveau distal [9]. L'hypokaliémie engendrée contribue elle-même aux troubles de la concentration des urines par les lésions tubulaires qu'elle occasionne.

Conséquences du dysfonctionnement tubulaire proximal :

Le dysfonctionnement du TP comme cause principale du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi permet de comprendre les différentes conséquences observées au cours de la maladie. La perte des solutés organiques dont le glucose entraîne une polyurie elle-même aggravée par l'hypokaliémie. Cette dernière a une origine multifactorielle : elle est secondaire aux pertes rénales de sodium et de bicarbonates mais aussi à l'activation du système rénine-angiotensine du fait de la contraction du volume extracellulaire secondaire à la déshydratation. Les différentes conséquences et leur physiopathologie sont illustrées par la figure 3.

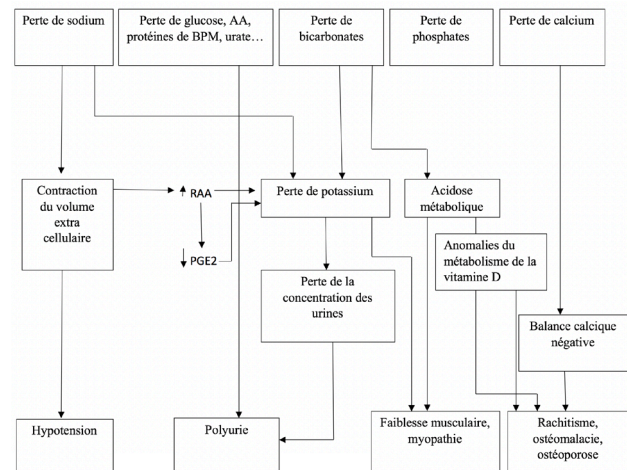


Figure 3 : mécanismes physiopathologiques et leurs corrélations clinico-biologiques

Clinique :

Les principales manifestations cliniques sont :

- **Syndrome polyuro-polydipsique :**

Une polyurie étant défini par une diurèse :

- > 4 ml/Kg/h chez le nouveau-né et le nourrisson
- > 50 ml/Kg/j chez l'enfant
- > 600 ml/m² sc /j chez l'adulte

La diurèse des 24 heures doit être calculée 3 jours de suite.

- **Déshydratation :**

Elle est secondaire au syndrome polyuro-polydipsique, son degré de sévérité varie d'un patient à un autre et elle est généralement plus sévère chez les jeunes nourrissons.

- **Retard de croissance :**

Les causes du retard de croissance sont nombreuses, il est secondaire à l'hypophosphatémie, le rachitisme, l'acidose. Ajoutons à cela l'hypokaliémie chronique et la déshydratation extracellulaire.

- **Signes cliniques de rachitisme, déformations osseuses :**

Secondaires aux anomalies du métabolisme phosphocalcique, à la carence en 1,25 vitamine D3 et à l'acidose. Les signes cliniques de rachitisme sont à rechercher par l'examen clinique : craniotabès, bourrelets métaphysaires, chapelet costal, déformations des membres inférieurs.

Biologie :

- Dans le sang : acidose métabolique hyperchlorémique, Hypokaliémie, Hypophosphatémie, hypo-uricémie, carnitine plasmatique basse.
- Dans les urines : glycosurie normoglycémique, aminoacidurie généralisée, protéinurie tubulaire, hypercalciurie, natriurèse et kaliurèse élevées, taux de réabsorption du phosphore (TRP) bas.

Signes radiologiques :

Les radiographies standards peuvent montrer des signes de rachitisme (déformation en cupule des métaphyses, lignes métaphysaires irrégulières, noyaux épiphysaires petits et flous, diminution de la densité osseuse, déformations osseuses, image de bouchon de champagne au niveau de la jonction chondro---costale). L'échographie rénale n'a pas d'intérêt pour le diagnostic, mais peut montrer une lithiase rénale et/ou une néphrocalcinose.

Etiologies :

Causes héréditaires :

1. La cystinose

Maladie lysosomale rare autosomique récessive, résultant d'une mutation du gène CTNS qui code pour la cystinosine, protéine de transport membranaire permettant l'efflux de la cystine des lysosomes vers le cytoplasme [10]. La dysfonction de cette protéine entraîne une accumulation intralysosomale de cystine aboutissant à une dysfonction multiviscérale progressive [11]. Trois formes cliniques sont décrites : la forme infantile, la forme juvénile et la forme adulte sans atteinte rénale. La forme infantile se complique avant l'âge de 2 ans d'un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi sévère aboutissant à un retard de croissance, un syndrome polyuro-polydipsique et à un rachitisme par fuite rénale de phosphates. L'atteinte ophtalmologique se traduit par la présence de cristaux cornéens à la lampe à fente à partir de l'âge de 1 an. D'autres atteintes sont possibles tels qu'une hypothyroïdie, un diabète insulino-dépendant, une dysfonction pancréatique, ou une atteinte musculaire [12]. La forme juvénile est caractérisée par une néphropathie hétérogène, et par une atteinte ophtalmologique [13,14]. La forme adulte est caractérisée par une atteinte ophtalmologique prédominante [15]. Le traitement symptomatique repose sur la correction hydro-électrolytique, le traitement de fond repose sur la prescription de cystéamine ayant pour but de dépléter les lysosomes en cystine [16-20]. L'examen biologique de référence pour le diagnostic et le suivi des patients est le dosage de la cystine dans les leucocytes totaux ou les polynucléaires neutrophiles [21].

2. Maladie de Dent (MD)

De transmission est liée à l'x, elle est secondaire à des anomalies du CICN5 (MD type 1) ou d'OCRL1 (MD type 2) [22,23]. La maladie peut se manifester par un syndrome de Fanconi, les autres modes de révélation peuvent être une hypercalciurie associée à une lithiase rénale, un rachitisme hypophosphatémique [24]. Le

diagnostic est basé sur la présence d'une protéinurie de bas poids moléculaire, une hypercalciurie et d'au moins un des signes suivants : néphrocalcinose, calculs rénaux, hématurie, hypophosphatémie ou insuffisance rénale. Le diagnostic est confirmé par la génétique moléculaire. La prise en charge est symptomatique repose sur la prescription de diurétiques thiazidiques en cas d'hypercalciurie [25,26].

3. Syndrome de Lowe

Le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe est une maladie génétique rare de transmission récessive liée à l'x. Il est causé par une mutation du gène OCRL1 [27,28]. Il se manifeste par une cataracte congénitale, un retard psychomoteur. Le syndrome de Fanconi est rarement complet, son expression peut varier d'un patient à l'autre [29,30]. Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique. Le traitement est symptomatique [31].

4. Tyrosinémie

Maladie de transmission autosomique récessive, due à un déficit n fumarylacétoacétate hydrolase [32]. L'atteinte tubulaire est secondaire à l'élévation du fumarylacétoacétate entraînant une apoptose cellulaire et une inhibition de la réabsorption tubulaire [33]. L'atteinte tubulaire peut être précoce et le diagnostic est évoqué devant l'association d'atteintes hépatiques, rénales parfois neurologique. Le traitement repose sur la supplémentation en NTBC [34].

5. La galactosémie

Maladie de transmission autosomique récessive résultant dans sa forme classique d'un déficit en Galactose-1-phosphate Uridyltransférase (GALT) [35]. Les symptômes apparaissent dès les premiers jours de l'allaitement et comportent une insuffisance hépatocellulaire, une cataracte et une tubulopathie [36]. Le diagnostic est confirmé par le dosage enzymatique avant toute transfusion et par la biologie moléculaire [37]. Le traitement repose sur l'exclusion totale et à vie du galactose [38,39].

6. Intolérance héréditaire au fructose

Maladie de transmission autosomique récessive, résultant d'un déficit en aldolase B conduisant à l'accumulation toxique du fructose-1-phosphate dans le foie et le rein expliquant l'atteinte tubulaire. Le diagnostic est confirmé par le dosage enzymatique et par la biologie moléculaire. Le traitement est diététique [40,41,42].

7. Maladie de Wilson

Affection génétique autosomique récessive due à une perte de fonction d'une ATPase (ATP 7B), provoquée par une mutation dans le gène de la protéine, qui se trouve sur le chromosome 13 [43]. Elle entraîne une accumulation de cuivre dans de nombreux organes dont le foie, le cerveau, la cornée et le rein à l'origine de l'atteinte tubulaire. Le diagnostic évoqué sur un faisceau d'arguments clinico-biologique et radiologiques est confirmé par le bilan cuprique montrant une diminution de la céruloplasmine et de la cuprémie associée à une augmentation de la cuprurie. Le traitement associe régime, chélateurs de cuivre et sels de zinc [44,45].

8. La glycogénose de type 1

Maladie de transmission autosomique récessive due à un déficit en glucose 6 phosphatase. En l'absence de cette enzyme, le glycogène va s'accumuler au niveau des reins préférentiellement au niveau du TP [46]. Il est présumé que cette accumulation de glycogène est à l'origine du syndrome de Fanconi [47].

9. Cytopathies mitochondriales

Quelques rares cas de syndrome de De Toni-Debré-Fanconi chez des enfants présentant un déficit en cytochrome C oxydase (syndrome de Leigh) ou encore une délétion de l'ADN mitochondrial donnant lieu à un syndrome de Kearns-Sayre [48-49].

10. Déficit en phosphoénolpyruvate-carboxylase (PEPCK)

Anomalie très rare de la néoglucogénèse se manifestant par une hypoglycémie et une acidose lactique. Le syndrome de Fanconi serait en rapport avec une atteinte tubulaire toxique secondaire à la stéatose [50].

11. Leucodystrophies métachromatiques

La présentation est essentiellement neurologique, l'accumulation de sulfatides dans les reins serait responsable de la toxicité tubulaire [51].

12. Anomalies de la β oxydation des acides gras

Groupe de maladies hétérogènes, la β oxydation mitochondriale des acides gras constitue une source d'énergie pour plusieurs organes notamment pour les cellules rénales. Le déficit en enzymes tels que l'Acyl-CoA-déshydrogénase entraîne une accumulation de lipides dans les cellules du TP [52].

13. Syndrome de Bickel-Fanconi

La glycogénose de type XI est une maladie de transmission autosomique récessive elle est due à une mutation au niveau du gène SLC2A2 codant pour un transporteur de glucose et de galactose Glut 2. Les enfants se présentent avec un retard de croissance, des hypoglycémies rarement symptomatiques, une hépatomégalie et une tubulopathie proximale sévère et généralisée. Le traitement est symptomatique [53].

14. Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL)

L'intolérance aux protéines dibasiques (IPD) avec lysinurie est une anomalie du transporteur des acides aminés dibasiques (arginine, ornithine, lysine) situé dans la membrane basale des cellules. Le tableau clinique associé, souvent après les premières semaines de vie, un retard de croissance staturo-pondéral, une diarrhée, des vomissements, des signes d'hyperammoniémie (après la diversification alimentaire), une hépatosplénomégalie, une ostéopénie, une pancytopenie, et parfois un syndrome d'activation macrophagique, une atteinte rénale avec un syndrome de Fanconi peut se voir. Le diagnostic est basé sur la chromatographie des acides aminés urinaires, le traitement repose sur la supplémentation en citrulline couplée à un régime hypoprotidique [54].

15. Syndrome ARC

Le syndrome ARC (arthrogrypose-atteinte rénale [tubulopathie proximale] -cholestase) est une ma-

ladie génétique exceptionnelle de transmission autosomique récessive secondaire à une mutation VPS33Bou de VIPAR. Elle est rapidement létale, le traitement est symptomatique [55].

16. CDG syndrome

Le CDG syndrome représente un groupe de maladies innées touchant la synthèse des glycoprotéines. Les tableaux cliniques sont hétérogènes, selon le type. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anomalies de glycosylation des N-glycoprotéines sériques (isoélectrofocalisation de la transferrine sérique ou western-blot de différentes glycoprotéines sériques) et le dosage enzymatique ainsi que la recherche des mutations correspondantes. Seule le type Ib est traitable (mannose) [56].

17. Anomalie du transporteur du phosphate Na+Pi-IIa

Il s'agit d'un transporteur du phosphore couplé au sodium exprimé de façon prépondérante au niveau des reins codé par le gène SLC34A2. Une mutation du gène conduit à un tableau de syndrome de De Toni-Debré-Fanconi, avec rachitisme hypophosphatémique, hypercalciurie et une élévation du 1,25-dihydroxyvitamine D3. Le traitement repose sur la supplémentation par du phosphore per os qui corrige le rachitisme mais qui n'a pas d'effet sur la tubulopathie [57]. Les différentes étiologies du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi héréditaire sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Causes héréditaires du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi.

Etiologie	Gène/ Transmission	Traitement
Cystinose	CTNS/AR	Cystéamine
Syndrome de Dent	CLCN5/R-LX	Symptomatique
Syndrome de Lowe	OCRL1/R-LX	Symptomatique
Tyrosinémie	FAH/AR	Diététique+NTBC
Galactosémie	GALT/AR	Diététique
Intolérance héréditaire au fructose	ALDOB/AR	Diététique
Maladie de Wilson	ATP7/AR	Diététique/Chélateurs de cuivre/sels de zinc
Glycogénose de type 1	G6pc (Ia), G6pt (Ib)/AR	Diététique
Syndrome de Bickel-Fanconi	SLC5A2/AR	Symptomatique
Cytopathies mitochondriales	Divers	Symptomatique
Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL)	SLC7A7	Symptomatique
CDG syndrome	Divers	Mannose : type Ib

ARC syndrome	VPS33B	Symptomatique
Déficit en PEPCK	AR ou hérédité mitochondriale	Symptomatique
Leucodystrophie métachromatique	AR/ARSA	Symptomatique Greffe de moelle osseuse Thérapie enzymatique substitutive
Anomalies de la β oxydation des acides gras	Divers	Selon le déficit enzymatique
Anomalie du transporteur du phosphate Na+Pi-IIa	SLC34A1/AR	Symptomatique

Causes acquises :

Certains médicaments peuvent entraîner un syndrome de Fanconi plus ou moins complet par action directe sur les cellules du TCP : ifosfamide surtout, notamment en association avec la cisplatine. Le tableau 2 résume les différentes étiologies du syndrome de Fanconi acquis [58-63]. De même plusieurs maladies de système et néphropathies peuvent entraîner un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi [64-66]. Tableau 2

Tableau 2 : Causes acquises du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi.

Médicamenteuses : <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicine • Ifosfamide • Acide valproïque • Cisplatine • Cidofovir • Déférasirox • Azathioprine • Tétracyclines périmées
Métaux lourds : <ul style="list-style-type: none"> • Plomb • Mercure • Cadmium
Toxiques : <ul style="list-style-type: none"> • Colle • Acide aristolochique
Pathologies rénales acquises : <ul style="list-style-type: none"> • Amyloses • Syndrome de Sjörger • Néphrite interstitielle auto-immune avec glomérulonéphrite extra-membraneuse • Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle-uvéïte (NITU) <ul style="list-style-type: none"> • Greffe rénale • Hémosidérose rénale • Hémoglobinurie paroxystique nocturne
Nutritionnelles : <ul style="list-style-type: none"> • Kwashiorkor • Carence en vitamine D

Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi idiopathique :

On parle de syndrome de De Toni-Debré-Fanconi idiopathique lorsque malgré une enquête étiologique exhaustive aucune étiologie n'a pu être retenue. Quelques cas familiaux ont été décrits, la transmission est autosomique dominante dans la plupart des cas [67,68].

Traitement :

Le traitement étiologique doit être entrepris chaque fois que c'est possible. Le traitement symptomatique repose sur la correction des troubles hydroélectrolytique, un apport hydrique suffisant, une supplémentation en potassium, bicarbonates et pour certains malades en sodium et en magnésium. L'hypophosphorémie doit être recherchée et corrigée par l'administration de 1 à 3 g/jour de phosphore. Une supplémentation en vitamine D et en calcium peut être nécessaire chez certains malades, ainsi qu'une supplémentation en carnitine [69]. Tableau 3

Tableau 3 : traitement symptomatique.

Supplément	Dose
Bicarbonate	2-10 mmol/Kg/j
Potassium	1-5 mmol/Kg/j
Phosphate	500-3000 mg/j
Carnitine	50-100 mg/j
Calcitriol	0.1-0.25 μ g/j

CONCLUSIONS

Le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi traduit une insuffisance tubulaire proximale. Il peut être congénital ou acquis, primitif ou secondaire, complet ou incomplet. La majorité des formes pédiatriques sont secondaires à des anomalies innées du métabolisme. La réalisation d'un bilan rénal devant toute polyurie-polydipsie s'impose d'autant plus qu'il s'y associe un retard de croissance.

RÉFÉRENCES

- [1] Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006; 104: p73-p802.
- [2] Bockenhauer D, Cruwys M, Kleta R et al. Antenatal Bartter's syndrome: why is this not a lethal condition? *QJM* 2008; 101: 927-9423.
- [3] Pohl M, Shan Q, Petsch T et al. Short-term functional adaptation of aquaporin-1 surface expression in the proximal tubule, a component of glomerulotubular balance. *J Am Soc Nephrol* 2014.
- [4] Ashworth SL, Molitoris BA. Pathophysiology and functional significance of apical membrane disruption during ischemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:449-458.

- [5] Foreman JW. Fanconi syndrome. *Pediatr Clin North Am.*2019 ;66(1) :15967.
- [6] Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.*2015;10(10):1866-7.
- [7] Bingham C , Ellard S , Nicholls AJ , et al . The generalized aminoaciduria seen in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha mutations is a feature of all patients with diabetes and is associated with glucosuria . *Diabetes* 2001 ; 50 : 2047 – 52.
- [8] Moe OW , Baum M , Berry CA , Rector FC . Renal Transport of Glucose, Amino Acids, Sodium, Chloride and Water. In: Brenner BM,ed. *The Kidney* . Philadelphia, PA : Saunders,2004 : pp. 413 – 52 .
- [9] Poole-Wilson PA , Cameron IR . Intracellular pH and K₊ of cardiac and skeletal muscle in acidosis and alkalosis . *Am.J.Physiol.* 1975 ; 229 : 1305 – 10.
- [10] Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int.* 2007;72(4):397-410.
- [11] Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998;18:319-24.
- [12] Andrzejewska Z, Nevo N, Thomas L, et al. Cystinosis is a component of the vacuolar H1-ATPase-Ragulator-Rag complex signaling controlling mammalian target of rapamycin complex 1. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1678-88.
- [13] Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med.* 2007;147:241-50.
- [14] Schiefer J, Zenker M, Gröne HJ, Chatzikyrkou C, Mertens PR, Liakopoulos V. Unrecognized juvenile nephropathic cystinosis. *Kidney Int.* 2018 ;94(5) :1027.
- [15] 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;18(1):300.
- [16] Servais A, Goizet C, Bertholet-Thomas A, Decramer S, Llanas B, Choukroun G, et al. Cystinosis in adults: A systemic disease. *Nephrolog Ther.* 2015;11(3):152-9.
- [17] Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):168-178.
- [18] Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016.22;11:47.
- [19] Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 ;29(4) :87-94.
- [20] Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):571-8.
- [21] Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr.* 2018;6:58.
- [22] Gertsman I, Johnson WS, Nishikawa C, Gangoiti JA, Holmes B, Barshop BA. Diagnosis and Monitoring of Cystinosis Using Immunomagnetically Purified Granulocytes. *Clin Chem.* 2016;62(5):766-72.
- [23] Wu F, Reed AA, Williams SE, Loh NY, Lippiat JD, Christie PT, et al. Mutational Analysis of CLC-5, Cofilin and CLC-4 in Patients with Dent's Disease. *Nephron Physiol.* 2009,112:53-62.
- [24] Shrimpton AE, Hoopes RR Jr, Knohl SJ, Hueber P, Reed AA, Christie PT, et al. OCRL1 mutations in Dent 2 patients suggest a mechanism for phenotypic variability. *Nephron Physiol.* 2009,112:27-36.
- [25] Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:28.
- [26] Raja KA, Schurman S, D'mello RG, Blowey D, Goodyer P, Van Why S, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002,13:2938-44.
- [27] Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, Mogenet A, Baudouin V, Boudailliez B, et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008,52:1084-1095.
- [28] Zhou FQ, Wang QW, Liu ZZ, Zhang XL, Wang DN, Dongye MM, et al. Novel mutation in OCRL leading to a severe form of Lowe syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(7):1057-1060.
- [29] Lewis RA, Nussbaum RL, Brewer ED. Lowe syndrome. *GeneReviews*. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- [30] Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2201-12.
- [31] David S, De Waele K, De Wilde B, Faes F, Vanakker O, Walraedt S, et al. Hypotonia and delayed motor development as an early presentation of Lowe syndrome: case report and literature review. *Acta Clin Belg.* 2018;3:1-5.
- [32] Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:9-21.
- [33] Sun MS, Hattori S, Kubo S, Awata H, Matsuda I, Endo F. 16. A mouse model of renal tubular injury of tyrosinemia type 1: development of de

- Toni Fanconi syndrome and apoptosis of renal tubular cells in Fah/Hpd double mutant mice. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(2):291-300.
- [34] Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19(12).
- [35] Anderson S. GALT Deficiency Galactosemia. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2018;43(1):44-51.
- [36] Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Apr 27;14(1):86.
- [37] Yuzyuk T, Viau K, Andrews A, Pasquali M, Longo N. Biochemical changes and clinical outcomes in 34 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(2):197-208.
- [38] Kiss E, Balogh L, Reismann P. Diet treatment of classical galactosemia. *Orv Hetil.* 2017;158(47):1864-67.
- [39] Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):171-176.
- [40] Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients.* 2017;9(4).
- [41] Morris RC Jr, Nigon K, et al: Evidence that the severity of depletion of inorganic phosphate determines the severity of the disturbance of adenine nucleotide metabolism in the liver and renal cortex of the fructose-loaded rat, *J Clin Invest.* 61(1):209-20, 1978.
- [42] Lu M, Holliday LS, et al: Interaction between aldolase and vacuolar H⁺-ATPase : evidence for direct coupling of glycolysis to the ATP-hydrolyzing proton pump, *J Biol Chem* 276(32):30407-13,2001.
- [43] Pfeiffer RF. Wilson disease. *Continuum.* 2016;22:1246-1.
- [44] Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:171-180.
- [45] Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liver Dis.* 2017;21(4):755-767.
- [46] Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 318:7-11.
- [47] Reitsma-Bierens WC. Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur. J. Pediatr.* 1993;152(1):S60-2.
- [48] Berio A, Piazzini A. Kearns-Sayre syndrome associated with de Toni-Debre-Fanconi syndrome due to cytochrome-c-oxidase (COX) deficiency. *Panminerva Med.* 2001; 43:21-14.
- [49] Kuwertz-Broking E, Koch HG, Marquardt T, et al. Renal Fanconi syndrome: first sign of partial respiratory chain complex IV deficiency. *Pediatr. Nephrol.* 2000;14: 495- 8.
- [50] Mandel LJ. Metabolic substrates, cellular energy production, and the regulation of proximal tubular transport. *Annu. Rev. Physiol.* 1985;47:85-101.
- [51] Austin JH. Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. III. Significance of sulfatide and other lipid abnormalities in white matter and kidney. *Neurology* 1960; 10:47-83.
- [52] Chisholm CA, Vavelidis F, Lovell MA, et al. Prenatal diagnosis of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: association with elevated alpha-fetoprotein and cystic renal changes. *Prenat. Diagn.* 2001; 21:856-9.
- [53] Amita M, Srivastava P, Mandal K, De S, Phadke SR. Fanconi-Bickel Syndrome: Another Novel Mutation in SLC2A2. *Indian J Pediatr.* 2017;84(3):236-237.
- [54] De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E., Ottolenghi C, Rabier D. Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie. In: *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme.* Springer, Paris.
- [55] Gissen P, Johnson CA, et al: Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome, *Nat Genet*36(4):400-404, 2004.
- [56] Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):477.
- [57] Lederer E, Wagner CA. Clinical aspects of the phosphate transporters NaPi-IIa and NaPi-IIb: mutations and disease associations. *Pflugers Arch.* 2019;471(1):137-148.
- [58] Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, et al. Effect of heavy metals on and the handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005;99:105-10.
- [59] Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett* 2015;237:219-27.
- [60] Izzedine H, Launay-Vacher V, et al: Drug-induced Fanconi's syndrome, *Am J Kidney Dis* 41(2):292-309, 2003.
- [61] Skinner R, Cotterill SJ, et al: Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. *United Kingdom Children's Cancer Study Group, Br J Cancer* 82(10):1636-45, 2000.

- [62] Loebstein R, Atanackovic G, et al: Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children, *J Clin Pharmacol* 39(5):454-61, 1999.
- [63] Macpherson NA, Moscarello MA, et al: Aminoaciduria is an earlier index of renal tubular damage than conventional renal disease markers in the gentamicin-rat model of acute renal failure, *Clin Invest Med* 14(2):101-10, 1991.
- [64] Ram R, Swarnalatha G, Ashok KK, Madhuri HR, Dakshinamurthy KV. Fanconi syndrome following honeybee stings. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(1):315-8.
- [65] Ram R, Adiraju KP, Gudithi S, Dakshinamurthy KV. Renal Manifestations in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):289-293.
- [66] Ryuge A, Ito Y, Yamakawa T, Tanaka H, Yasui H, Mashimo S, Watanabe K. Fanconi Syndrome Associated with Hyponatremia in Two Patients with Legionella Pneumonia. *Intern Med*. 2016;55(23):3479-3484.
- [67] Neimann N, Pierson M, et al: [Familial glomerulo-tubular nephropathy with the de Toni-Debre-Fanconi syndrome], *Arch Fr Pedia-tr* 25(1):43-69, 1968.
- [68] Friedman AL, Trygstad CW, et al: Autosomal dominant Fanconi syndrome with early renal failure, *Am J Med Genet* 2(3):225-32, 1978.
- [69] Fathallah-Shaykh S, Spitzer A. Fanconi syndrome: treatment and medication, 2008. [HTTP://WWW.emedecine.medscape.com/article/981774](http://www.emedecine.medscape.com/article/981774).