

Litiasis purínicas infrecuentes: déficit de adenina fosforribosiltransferasa y xantinuria hereditaria

 Localizador web
Artículo 46.775

Juan Antonio Orts Costa^a, Ángel Zúñiga Cabrera^b y Susana Ferrando Monleón^c

^aServicio de Bioquímica. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

^bServicio de Biología Molecular. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

^cServicio de Pediatría. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

Las purinas y pirimidinas son moléculas clave en la construcción del ADN y ARN. Se han descrito, hasta la fecha, 27 defectos en el metabolismo de las purinas y pirimidinas, con una gran variedad de sintomatología, que va desde inmunodeficiencias hasta trastornos neurológicos, anemia, retraso del crecimiento, artritis, rabdomiolisis e incluso cáncer¹.

La mayor parte de los defectos metabólicos de purinas y pirimidinas es de transmisión hereditaria autosómica recesiva, por lo que afecta clínicamente a las homocigotas. Los análisis moleculares realizados han puesto de manifiesto la gran heterogeneidad de mutaciones existentes, lo que dificulta la detección de portadores.

En el metabolismo purínico de los mamíferos, el ácido úrico es el producto final de la biosíntesis *de novo*, recuperación y degradación de las mismas. Hay que destacar el papel antioxidante del ácido úrico, que protege el organismo de los radicales libres, y al que se ha llegado a atribuir la mayor longevidad del ser humano comparada con la de los mamíferos inferiores, en los que la concentración de ácido úrico es 10 veces inferior². Las concentraciones de ácido úrico en el plasma y la orina fuera de los intervalos de referencia pueden orientar hacia defectos en el metabolismo purínico. Nos proponemos revisar las deficiencias enzimáticas de adenina fosforribosiltransferasa (APRT, EC 2.4.2.7) y xantina oxidoreductasa (XOR, EC 1.1.1.204 y EC 1.2.3.22) generadoras de cristalurias y, en muchos casos, de litiasis por 2,8 dihidroxadenina (2,8-DHA) o xantina (xantinuria hereditaria).

Estas enfermedades presentan la dificultad adicional de ser frecuentemente diagnosticadas como úricas, ya que los cálculos son radiotransparentes y el análisis químico por reacción con murexida es positivo, emulando a los de ácido úrico³. En el caso de déficit de APRT el tratamiento con allopurinol, al igual que en las litiasis úricas, es el apropiado, contribuyendo de esta forma a un diagnóstico erróneo (tabla 1).

Ambas enzimas participan activamente en la vía de recuperación de las purinas, vía que constituye un sistema óptimo de ahorro energético puesto que el costo energético de síntesis *de novo* de purinucleótidos es 6 veces más alto (en equivalentes de ATP) que la reutilización de anillos purínicos intactos⁴.

Los errores en las vías metabólicas de las purinas son infradiagnosticados en los hospitales generales, ya que muchas veces carecen de los métodos apropiados para ello⁵. Es lla-

mativo que la bibliografía describa en España únicamente tres casos de deficiencia de APRT⁶ y una decena de XOR⁷⁻¹³, cuando la prevalencia teórica, para cada una de ellas, se sitúa en 3-4 casos/200.000 habitantes (tabla 1).

Es necesario que el déficit de APRT y la xantinuria hereditaria se contemplen en los diagnósticos diferenciales de las litiasis radiolúcidas y cristalurias supuestamente úricas. Los clínicos deben de tenerlas presentes, y los analistas han de disponer en el laboratorio de métodos suficientemente específicos para su diagnóstico correcto. De esta forma, mediante el tratamiento apropiado se evitarán las complicaciones litiasicas que pueden conducir a insuficiencia renal e incluso a la nefrectomía.

El laboratorio debe descartar la realización de pruebas químicas como los tests de murexida y de fosfomolibdato para la determinación del ácido úrico en los cálculos renales. Si se utilizan, es imperativo confirmar la composición úrica mediante otros procedimientos, siendo la espectrometría infrarroja (IR) el método más adecuado para caracterizar los cálculos urinarios.

Déficit de adenina fosforribosiltransferasa

Fundamentos bioquímicos y clínicos

La APRT se distribuye ubicuamente en todas las células humanas, siendo mayor su concentración en las hepáticas. Se trata de una enzima citosólica, dimérica, constituida por 179 aminoácidos por subunidad, con masa molecular relativa por monómero de 19.481 daltons, que cataliza la síntesis de adeninmonofosfato (AMP) a partir de adenina y 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) en la vía de recuperación de las purinas, una reacción que requiere magnesio como cofactor^{14,15}. Provee el único mecanismo por el cual la adenina libre, producto metabólico de la ruta de las poliaminas, puede ser convertida a la forma nucleótida (fig. 1).

En el déficit de APRT la adenina no puede ser recuperada por la vía metabólica correspondiente y se cataboliza oxidativamente mediante la XOR a 8-hidroxadenina y, como producto final, a la extremadamente insoluble en medio acuoso, 2,8-DHA, que es la que causa cristaluria y litiasis, ocasionando un amplio abanico de sintomatología clínica: hematuria, disuria, retención urinaria, cólico abdominal, etc. Cursa con normouricemia y normouricosuria, y puede presentarse desde el nacimiento.

Entre 1968 y 1974 se describió por primera vez el déficit de APRT¹⁶⁻¹⁸. Posteriormente se clasificaron, basándose en la concentración catalítica de APRT en lisados de hematíes, dos tipos de homocigotos:

- *Tipo I*. Se presenta, fundamentalmente, en individuos de raza blanca y se acompaña de actividad virtualmente indetectable de APRT (inferior al 1% de la de sujetos normales). Se han descrito aproximadamente 140 casos en diferentes países (incluyendo 45 en Japón). En el pasado, antes de

Palabras clave: Adenina fosforribosiltransferasa. Xantina oxidoreductasa. Hipouricemia. Hipouricosuria. Litiasis.

Key words: Adenine phosphoribosyltransferase. Xanthine oxidoreductase. Hypouricemia. Hypouricosuria. Lithiasis.

Correspondencia: Dr. J.A. Orts Costa.
Servicio de Bioquímica. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de la Ribera.
Ctra. Alzira-Corbera, Km 1. 46600 Alzira. Valencia.
Correo electrónico: jaorts@hospital-ribera.com

Recibido el 28-2-2002; aceptado para su publicación el 19-4-2002.

TABLA 1

Características de las litiasis purínicas

	Litiasis úrica	Déficit de APRT	Déficit de XOR
Uricemia y uricosuria	N, ↑	N	↓↓
Cáculos y cristaluria	Ácido úrico	2,8 DHA	Xantina
Reacción de la murexida	Positiva	Positiva	Positiva
Genética	(?) No/Sí*	Sí	Sí
Prevalencia estimada	~ 500/200.000	~ 4/200.000	~ 3/200.000
Radiotransparencia	Sí	Sí	Sí
Tratamiento con allopurinol	Sí	Sí	No
Tratamiento con dieta baja en purinas	Sí	Sí	Sí
Tratamiento con ingesta adicional de fluidos	Sí	Sí	Sí
Tratamiento con alcalinización de orina	Sí	No	No
Litotricia	Sí	Sí	Sí

*Los déficit total o parcial de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) (síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller) son enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X que cursan con hiperuricemia y litiasis úrica.

El 50% de las litiasis uráticas están asociadas a gota, y ésta tiene un componente hereditario.

Probablemente la mayoría de las litiasis uráticas (excluyendo las que tienen por etiología la dieta y/o deshidratación y los déficit de HPRT) se deban a la conjunción de determinantes poligénicos todavía no bien establecidos con factores exógenos.

disponer de estudios moleculares, se designó internacionalmente como variante alélica *APRT* Q0*¹⁵.

– *Tipo II*. Afecta a pacientes de origen exclusivamente japonés y cursa con una actividad de APRT disminuida, pero significativa, de un 10 a un 25% respecto a los sujetos normales. Existe una afinidad reducida de la enzima por el sustrato PRPP, con una Km aumentada 10 veces, así como una resistencia incrementada al calor¹⁹. La migración de la enzima afectada, en electroforesis de gel de agarosa, es más anódica, y esta propiedad se propuso como herramienta para caracterizar heterocigotos. Se ha identificado en 138 pacientes pertenecientes a 118 familias japonesas. Antes de disponer de estudios moleculares se designó, internacionalmente, como variante alélica *APRT* J*¹⁵.

Ambos tipos sólo son diferenciables basándose en la actividad de APRT en células intactas *in vivo*, de forma que las células intactas del tipo II son resistentes a los efectos tóxicos de la 2,6 diaminopurina (DAP) y otros análogos de la adenina. Se ha constatado la nefrotoxicidad (ocasionada por la sobreproducción de urato).

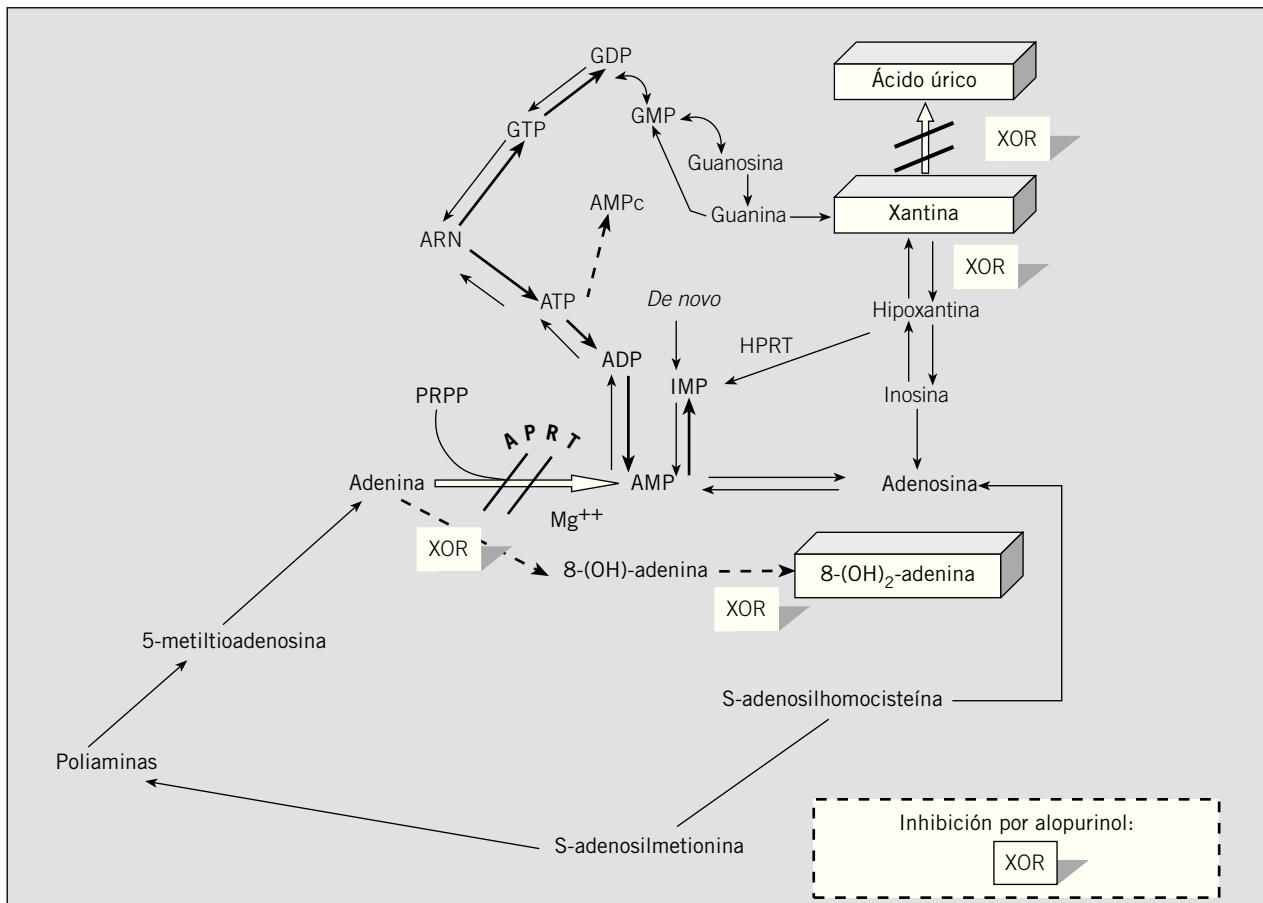


Fig. 1. Ruta metabólica de recuperación de las purinas, con los déficit de APRT y XOR. APRT: adenina fosforribosiltransferasa; XOR: xantina oxidoreductasa; HPRT: hipoxantina fosforribosiltransferasa; PRPP: fosforribosilpirofósfato; ATP: adenosina trifosfato; ADP: adenosina difosfato; AMP: adenosina monofosfato; GTP: guanosina trifosfato; GDP: guanosina difosfato; GMP: guanosina monofosfato; AMPc: AMP cíclico.

ducción de 2,8-DHA) de la adenina en transfusiones masivas de la misma a una amplia variedad de animales de experimentación.

Los heterocigotos para los tipos I y II carecen de presentación clínica, excepto un caso registrado²⁰. Igualmente sólo se ha descrito una manifestación de seudodominancia en un padre y su hija pertenecientes a una familia consanguínea²¹. En Japón se han encontrado heterocigotos compuestos de los tipos I y II con presentación clínica, con una actividad enzimática en lisado de hematíes superponible a la de los homocigotos tipo II¹⁵.

La frecuencia de heterocigotos ha sido estimada, fenotípica y genotípicamente, por diversos autores entre un 0,4 y un 1,2%^{15,22-24}. Esto demuestra que la tasa de homocigotos sería muy superior a la detectada, por lo que debería considerarse una prevalencia de homocigosis con manifestación clínica en torno a uno por cada 50.000 habitantes^{14,25,26}. Es sobresaliente el infradiagnóstico de esta enfermedad genética, que en una población como la estadounidense tiene una prevalencia estimada de unos 2.500 afectados²⁷.

Se presupone que un 10-15% de los homocigotos son asintomáticos¹⁵. Esta presentación clínica diferente se atribuye a diversos factores: la idiosincrasia para sobresaturar la orina con 2,8-DHA; el clima cálido, responsable de una mayor deshidratación que podría desencadenar, con mayor frecuencia, la aparición de la enfermedad, y la indudable repercusión de las dietas ricas en adenina.

El déficit en APRT, al contrario que otras enzimas de las vías purínicas, no parece implicar en modo alguno al sistema inmunitario, siendo normales las respuestas inmunológicas tanto de heterocigotos como de homocigotos²⁸.

Expresión y diagnóstico fenotípico

Se ha propuesto la observación microscópica de la cristaluria en el sedimento urinario como una forma de cribado para la detección de la deficiencia de APRT^{25,29-31}.

El aspecto y las características macroscópicas del cálculo de 2,8-DHA –rugoso, blando, de color gris-crema y deleznable– son diferentes de los de ácido úrico: duro, liso, redondeado, amarillento y difícilmente aplastable.

Los análisis químicos habituales –murexida, reacciones colorimétricas con fosfomolibdato y termogravimétricas– dan positivo al ácido úrico. Por esta razón, la mayoría de las veces las litiasis por 2,8-DHA se confunden con las úricas²⁵.

El espectro infrarrojo (IR) es característico^{6,32-34}, por lo que será el método de elección –si no se trata del procedimiento habitual– para la determinación de la composición en todos aquellos cálculos que han dado positivo en las pruebas químicas usuales. También se han descrito como adecuados los análisis por espectrometría de masas, difracción por rayos X y la observación mediante microscopio electrónico de barrido¹⁵. Recientemente se ha propuesto la caracterización de la composición purínica de los cálculos mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC)³⁵.

La 2,8-dihidroxiadeninuria, determinada por HPLC³¹, permite confirmar un déficit de APRT en los homocigotos (en los heterocigotos no se ha descrito un incremento en la eliminación urinaria de adenina y sus metabolitos), pero no identificará el tipo de deficiencia. Los sujetos sanos no excretan 2,8 DHA. Hay que tener en cuenta que la 2,8-dihidroxiadeninuria está sujeta a ritmo circadiano en los pacientes afectados³¹.

Un forma sencilla para detectar 2,8 DHA es añadir unas gotas de solución acuosa de los cristales sobre papel de filtro, sumergirlo posteriormente en nitrógeno líquido y, por último, observar la emisión fosforescente tras la exposición a luz ultravioleta (254 nm)³⁶.

Las deficiencias de APRT se caracterizan bioquímicamente mediante el estudio, bien de la actividad enzimática (concentración catalítica), bien de la proteína enzimática inmunorreactiva (concentración de masa) en lisados de hematíes³⁷ –lo más frecuente y aconsejable– o en linfoblastos³⁸.

No debe realizarse la determinación en pacientes que han recibido recientemente una transfusión sanguínea, puesto que la APRT exógena enmascararía la deficiencia.

El déficit de APRT puede confirmarse en los homocigotos del tipo I por la ausencia (< 1%) de actividad enzimática, o proteína inmunorreactiva, en lisados de hematíes³⁹. No así en el caso de los homocigotos del tipo II, en los que la concentración catalítica es significativa (hasta un 25% de la media en sujetos normales) y superponible a la de los heterocigotos de tipo I⁴⁰ (25% de la media en sujetos de referencia) y a la de los heterocigotos compuestos, por lo que se debe diferenciar, por tanto, mediante estudios de resistencia a DAP (2,6 diaminopurina) en cultivos celulares de células T, por la incorporación de adenina radiactiva a eritrocitos⁴⁰ o bien, y esto es lo más recomendable, por estudios genéticos.

La actividad enzimática de la APRT también puede cuantificarse indirectamente mediante análisis por HPLC en fase reversa de la inosina, producida por la acción de la fosfataza alcalina (EC 3.1.3.1) y de la adenosina desaminasa (EC 2.7.4.3) sobre la adenosina monofosfato (AMP) y sus metabolitos (productos de la actividad de la APRT)⁴¹.

La resistencia de los cultivos de linfocitos T proliferativos a los inhibidores DAP o 6-metilpurina es útil para establecer la homocigosidad para el tipo II, ya que en éstos se observa crecimiento¹⁵, aunque este procedimiento se ha visto desplazado por los estudios genéticos.

Expresión y diagnóstico genotípico

La determinación de la alteración genotípica por técnicas de biología molecular permitirá establecer un diagnóstico definitivo. El gen APRT se ha localizado en el cromosoma 16q24.3^{42,43}. El gen funcional completo está comprendido en un fragmento *Bgl II-Cla I* de 2,8 kb, en el que se incluyen tanto la región 5' flanqueante como la región 3' no transcrita. Contiene 5 exones y 4 intrones. Hay un total de 2202 pb desde el codón de inicio al de parada, y la región codificante comprende 540 pb (fig. 2). La región del promotor contiene 5 cajas ricas

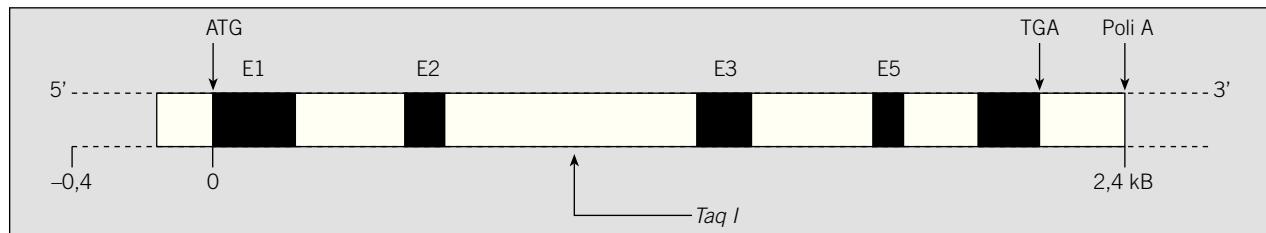


Fig. 2. Diagrama esquemático del gen APRT. Se representan la región codificante y las regiones flanqueantes, indicándose el codón de inicio, de parada y el sitio de poliadenilación. E1 a E5 son los 5 exones del gen; Taq I es uno de los sitios polimórficos descritos; Sph I queda en la región 5' flanqueante (no aparece en la figura).

en GC, que probablemente actúan como sitios de unión para el Sp1 y para otros factores transcripcionales que facilitan la unión de la ARN-polimerasa al ADN. De un modo similar a otros genes *housekeeping*, la región del promotor carece de secuencias TATA y CCAAT^{44,45}. Una característica de este gen es que la distribución de los dinucleótidos CpG se encuentra bastante conservada en organismos muy distintos, lo que parece atribuirles algún papel en su funcionamiento⁴³. Tanto en población blanca como japonesa se han observado, mediante análisis de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), dos polimorfismos para *Taq I* (intrón 2) y para *Sph I* (a 2,8 kb, dirección 5', del sitio *Taq I*)¹⁵. Se ha analizado molecularmente a 19 familias de 14 países distintos afectadas por deficiencia tipo I. Las mutaciones detectadas han sido muy diversas, prácticamente propias de cada familia. Fundamentalmente, son cambios en una sola base y pequeñas delecciones. Ninguno de los pacientes tenía graves alteraciones del gen *APRT* y no se ha observado ninguna sustitución polimórfica de aminoácidos. En total se han descrito 14 alelos mutantes distintos, entre los que cabe destacar:

- Inserción T. Entre los nucleótidos 1834 y 1835, en el sitio donador para la maduración del ARN en el intrón 4, que origina un cambio de la secuencia gtaa → gttaa⁴⁶. Esta mutación produce una maduración errónea del ARN, con la delección del exón 4 en el ARNm. En un paciente se detectó una transversión G a T en el mismo sitio donador de la maduración del ARN del intrón 4, lo que también podría provocar una maduración errónea⁴⁷.
- Leu110Pro. Se produce por una transición en el codón 110 (nucleótido 1759) de una leucina por una prolina⁴⁸.
- Asp65Val. Origina una sustitución de un ácido aspártico por una valina en posición 65, por transversión de una A por T en el exón 3 (nucleótido 1350). Esta mutación se observó inicialmente en 5 pacientes de Islandia, homocigotos para esta mutación, con un déficit completo de APRT⁴⁹. Posteriormente, en el mismo país se amplió el estudio, y se detectaron hasta 23 afectados pertenecientes a 16 familias⁵⁰.

Los análisis moleculares más completos se han realizado en pacientes japoneses con déficit tipo II. Hasta la fecha se han descrito 41 alelos mutantes procedentes de 72 familias (69 afectadas y tres heterocigotas). Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en la población blanca, existen tres mutaciones prevalentes en la población japonesa que cubren la gran mayoría de los casos:

- Trp98Ter. Produce una transición TGG → TGA en el nucleótido 1453, que origina que el triptófano 98 sea sustituido por un codón de parada. Se ha detectado en el 21% de los casos tipo II⁵¹.
- 4-pb dup. Es una duplicación de 4 pb en el exón 3, que origina una secuencia CCGA que da lugar a un déficit completo de la enzima. Se ha encontrado en el 7% de los casos tipo II²³.
- Met136Thr (alelo APRT*J). La sustitución en el exón 5, posición 2069, de una T por C, da lugar al cambio de una metionina por una treonina en posición 136. Como consecuencia, disminuye la actividad enzimática a menos del 10% de la normal. Se debe a que la metionina 136 codifica el sitio de unión del PRPP a la enzima⁵². Esta mutación del gen *APRT* es la más frecuente en la población japonesa, habiéndose observado en el 68% de las familias afectadas²³.

El pequeño tamaño del gen *APRT* (2,4 kb de ADN genómico, 0,54 kb de ADN codificante) permite una fácil identifi-

cación del déficit de APRT mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), subclonación y secuenciación⁵³. También se han desarrollado diversos métodos para detectar algunas de las mutaciones principales como, por ejemplo:

- Digestión por *Mse I* de un fragmento amplificado mediante PCR: para la detección de la mutación por inserción de T (entre los nucleótidos 1834 y 1835), que es relativamente frecuente entre la población blanca⁵⁴.
- Sondas de oligonucleótidos o análisis de polimorfismo (SSCP): para el estudio de la mutación Met136Thr en población japonesa²⁹.
- Sondas de hibridación específicas de alelo: para la detección de la mutación Arg89Gln presente en algunos heterocigotos⁴⁸.
- Utilización de la tecnología Lightcycler⁵⁵.
- Análisis por PCR con transcriptasa reversa (RT-PCR): con objeto de detectar las mutaciones sin sentido que producen transcritos más cortos que el normal⁵⁶.

Presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico

El déficit de APRT cursa clínicamente con cristaluria y litiasis radiotransparente. La edad en que comienza es muy variable, oscilando, en los casos publicados, entre el nacimiento y los 74 años¹⁵. Puede sospecharse y debería incluirse necesariamente en el diagnóstico diferencial de las litiasis radiotransparentes (tabla 1). El diagnóstico temprano es indispensable para evitar las complicaciones inherentes, siendo el tratamiento sencillo y satisfactorio.

No todos los pacientes desarrollan litiasis, estableciéndose la presentación asintomática en torno a un 15%¹⁵. El 60% de los casos descritos corresponde a varones¹⁵ (en las litiasis úricas el porcentaje es del 75%).

La enfermedad se ha simulado, por sobrecarga de adenina, en animales y seres humanos. La nefrotoxicidad de la 2,8 DHA es debida a su baja hidrosolubilidad, sobresaturándose la orina e induciendo precipitados a partir de 0,5 mM (80 mg/l). No se ha constatado toxicidad de la 2,8 DHA en otros tejidos diferentes del renal, lo que indica un alto grado de unión a proteínas plasmáticas y una secreción renal activa¹⁵. Los afectados tienen uricemia y uricosuria normales (a diferencia de los deficientes en XOR)³⁴.

En los lactantes, un hecho llamativo y que puede conducir a un diagnóstico temprano es que suelen manchar los pañales en tonos rojizo-marrones^{49,57}. Hay que considerar que la cristaluria por ácido úrico es muy rara en niños⁵⁸, por lo que en éstos la presencia de litiasis o eliminación de cristales por orina con unas características fisicoquímicas similares a las del ácido úrico invita a un diagnóstico diferencial con las litiasis purínicas infrecuentes.

En el sedimento urinario se pueden apreciar cristales de morfología característica^{25,30,31,59}: esféricos, radiales, de color marrón-rojizo, y presentan forma de cruz de Malta mediante microscopía de polarización.

La sintomatología es la típica de la urolitiasis: cristaluria, hematuria, disuria, infecciones urinarias, hidronefrosis, cólico renal y signos de obstrucción ureteral. Los casos no tratados pueden desarrollar insuficiencia renal aguda por depósito de cristales de 2,8 DHA en túbulos e intersticios renales.

En 6 casos publicados se ha observado fallo renal agudo con carácter reversible. En 28, incluyendo 16 japoneses, se ha descrito fallo renal crónico que precisó diálisis; 14 de los ellos fueron trasplantados con éxito¹⁵. En dos casos, el diagnóstico se realizó después del trasplante, orientado por la biopsia del injerto, en la cual se detectó nefritis intersticial microcristalina²⁷.

El diagnóstico se obtiene por caracterización de la cristaluria o litiasis de 2,8 DHA, por demostración de la deficiencia enzimática en lisado de eritrocitos o bien por técnicas de biología molecular.

El tratamiento adecuado es la administración de allopurinol, que inhibe la XOR, de manera que la excreción de 2,8 DHA disminuye drásticamente en la mayoría de los casos. La dosis recomendada es de 5-10 mg/kg/24 h. Si el enfermo presentara insuficiencia renal, habría que ajustar la dosis, ya que está documentado que el oxipurinol (metabolito del allopurinol) es un depresor de la médula ósea cuya biodisponibilidad se incrementa en los insuficientes renales que reciben allopurinol. Se recomiendan dietas pobres en purinas y no es procedente la alcalinización de la orina. Sí que se aconseja una ingestión elevada de líquidos¹⁵. El pronóstico de los pacientes tratados con allopurinol e ingestión adicional de líquidos es excelente. En aquellos que no se han diagnosticado o en los que se ha hecho tardíamente y han generado litiasis, la litotricia por ondas de choque es eficaz.

Xantinuria hereditaria (déficit de xanturia oxidoreductasa)

Fundamentos bioquímicos y clínicos

La XOR es una enzima dimérica, citosólica, constituida por 1.333 aminoácidos, abundante en hepatocitos y enterocitos⁶⁰, con una masa molecular relativa por monómero, calculada a partir del cADN⁶¹, de 146.604 daltons. Cada monómero consta de tres dominios: el C-terminal (85 kDa) que contiene molibdeno; el intermedio (40 kDa) con un sitio flavinadenindinucleótido (FAD), y el N-terminal (20 kDa), con dos centros diferentes de Fe-S⁵. Pertece al grupo de las oxidoreductasas que contienen molibdeno (Mo). Se encuentra involucrada en el metabolismo oxidativo de las purinas, catalizando la oxidación de la hipoxantina a xantina y de ésta a ácido úrico (fig. 1). Interviene en la síntesis del ácido úrico (molécula con propiedades antioxidantes) pero, en contraposición, como oxidasa (XO), genera anión superóxido y/o peróxido de hidrógeno a partir del oxígeno molecular.

En los mamíferos y en condiciones fisiológicas, la XOR tiene actividad, principalmente, como deshidrogenasa⁴ (XHD, EC 1.1.1.204), con NAD⁺ como acceptor de electrones. Puede convertirse, reversiblemente, por oxidación sulfhidrídrica a xantinoxidasa⁶² (XO, 1.2.3.22), que ha perdido el sitio de unión al NAD⁺ y utiliza oxígeno molecular como receptor de electrones, proporcionando anión superóxido (O₂⁻) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂). También puede transformarse en XO mediante proteólisis irreversible. Es un complejo sistema de transporte de electrones en el que la catálisis es iniciada por la transferencia de dos electrones al átomo de Mo (VI), seguida por el transporte electrónico hacia los centros Fe-S y finalmente al FAD, el cual es oxidado bien por el NAD⁺ o por el O₂.

La xantinuria, excepto en los casos debidos a sobreproducción de ácido úrico (como en el síndrome de Lesch-Nyhan) o en los de iatrogenia por tratamiento con allopurinol, es una enfermedad genética (xantinuria hereditaria) de transmisión autosómica recesiva⁴.

El déficit de XOR, xantinuria hereditaria, fue descrito en 1954 por Dent y Philpot⁶³. Se caracteriza por la excreción de grandes cantidades de xantina y la tendencia a formar cálculos de la misma.

La eliminación preferente de xantina sobre la hipoxantina (en proporción 4-5:1) es debida a que la hipoxantina se recicla satisfactoriamente gracias a la ruta de recuperación de las purinas; mientras que la xantina no es buen sustrato *in vivo* para ésta.

La xantina tiene tendencia a precipitar en orina, debido a su baja solubilidad. A pH alcalino, la hipoxantina es más soluble que el ácido úrico, y éste, a su vez, lo es 10 veces más que la xantina⁶⁴.

El aclaramiento de xantina e hipoxantina es muy elevado, a diferencia del ácido úrico, aproximándose al filtrado renal glomerular; pero también presenta secreción tubular^{14,65}.

La uricemia y la uricosuria se encuentran drásticamente disminuidas, siendo casi indetectables en dietas exentas de purinas.

Se han descrito más de cien casos, en razas diversas, con deficiencia de XOR, siendo la transmisión de tipo autosómica recesiva. La prevalencia estimada varía entre 1:6.000 y 1:69.000 habitantes^{5,66}, así pues, es similar, a la del déficit de APRT, y está igualmente infradiagnosticada en su mayoría.

Se han reconocido dos formas distintas, aunque con similar presentación clínica, de xantinuria hereditaria:

- *Tipo I*. Con déficit aislado de XOR. Pueden metabolizar el allopurinol a oxipurinol y la pirazinamida (un fármaco antituberculoso) a 5-hidroxipirazinamida⁶⁷.

- *Tipo II*. Con deficiencia dual de XOR y aldehído oxidasa (AO, EC 1.2.3.1). No pueden metabolizar el allopurinol. Los casos de doble déficit de XOR y AO se han encontrado generalmente en familias consanguíneas⁶⁸.

La xantinuria también puede ocurrir en la deficiencia conjunta con otras dos molibdoenzimas: AO y sulfito oxidasa (SUOX, EC: 1.8.3.1), además de la XOR. Este déficit combinado de tres molibdoenzimas está asociado a una enfermedad fatal que conduce a la muerte en la infancia o primera juventud. Es similar clínicamente a la deficiencia aislada de SUOX y está ocasionado por un fallo en la síntesis del cofactor con molibdeno, común a las tres oxidadas. Puede diagnosticarse prenatalmente^{69,70}.

Expresión y diagnóstico fenotípico

La hipouricemia/hipouricosuria⁷¹ sería un hecho muy llamativo y motivo suficiente para ampliar el estudio en caso de sospecha de xantinuria.

Los cálculos de xantina son, generalmente, anaranjado-marrones, lisos y ovales, se cortan fácilmente y presentan un aspecto laminado. Excepto para aquellos con un núcleo de oxalatos, son radiolúcidos. También dan positivo en la reacción de murexida para la detección de ácido úrico. Sin embargo, pueden caracterizarse, al igual de los de 2,8 DHA, gracias a IR, espectrometría de masa, cristalografía de rayos X y por HPLC³⁵.

La xantina e hipoxantina urinarias pueden cuantificarse por HPLC. Unas concentraciones elevadas son indicativas de deficiencia en XOR⁴. Su eliminación se encuentra elevada también en los heterocigotos, pero este patrón de excreción no es lo suficientemente consistente para su caracterización. Para distinguir entre los dos tipos de xantinuria, el test de sobrecarga con allopurinol es el más práctico. Se determina el oxipurinol plasmático 90 min después de una dosis de 300 mg de allopurinol; la detección de oxipurinol indica la presencia de actividad AO, identificando, de esta forma, el tipo de xantinuria⁷².

La única manera de demostrar directamente la deficiencia de XOR es analizando su concentración en la biopsia de duodeno o hígado, aunque rara vez está indicado para confirmar el diagnóstico. La actividad enzimática en la mucosa duodenal de los heterocigotos es un 50% de la normal⁷³. El tejido obtenido por biopsia, previo tratamiento con inhibidores de las proteasas (p. ej., fenilmetsulfonilfluoruro y leupeptina) y ditiotreitol para impedir la conversión irreversible

de la enzima, es homogeneizado o sonicado y sometido a ultracentrifugación para obtener la fracción citosólica. El método clásico para el análisis de la XOR es por medición espectrofotométrica de su actividad en la fracción citosólica, con xantina como sustrato y detección del ácido úrico formado. Para evitar la posible inhibición por NADH, se debe añadir LDH (lactato deshidrogenasa; EC 1.1.1.27) y piruvato. Utilizando xantina marcada radiactivamente (¹⁴C-xantina) como sustrato y separando el ácido úrico radiactivo por HPLC, la sensibilidad del procedimiento se incrementa sustancialmente, aunque también lo hace, lógicamente, la complejidad técnica. Se ha descrito un método fluorimétrico con pterina como sustrato, más sensible pero menos específico a causa de la reacción cruzada de otras molibdeno-enzimas⁴.

Expresión y diagnóstico genotípico

El déficit en el tipo I se debe a mutaciones en el gen de la XOR. En cambio, en el tipo II, en el que se produce una deficiencia combinada de XOR y AO, el fallo molecular no parece encontrarse en ninguno de los dos genes de estas enzimas, sino en el mecanismo responsable de introducir un átomo de azufre en el centro activo de ambas enzimas. En apoyo de esta idea se encuentra la existencia de un déficit combinado de XOR y SUOX, debida a una ausencia congénita del cofactor con molibdeno. Recientemente⁷⁴ se ha apuntado hacia el gen de la sulfurasa del cofactor con molibdeno (HMCS) como causante de la xantinuria tipo II. En 1994 Xu et al.⁷⁵, empleando técnicas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), mapearon el gen de la XOR en 2p22. También lo situaron en la misma zona otros autores⁷⁶⁻⁷⁷ utilizando FISH y bandas Q.

Posteriormente⁶², se aisló y caracterizó el gen XOR humano. El gen se compone de 36 exones y 35 intrones, con un tamaño aproximado de 60 kb. La longitud de los exones oscila entre 53 y 279 pb, y el de los intrones entre 0,2 y 8 kb. Se han identificado dos inicios de transcripción localizados a 59 y 82 nucleótidos dirección 5' del codón de inicio ATG. También se ha localizado una secuencia tipo caja Goldberg-Hogness (ATTTAT) a 24 pb dirección 5' del segundo sitio de inicio de transcripción, y dos secuencias invertidas CCA-AT a 19 y 42 pb dirección 5', respectivamente, en la misma ubicación.

En la región flanqueante 5' del gen XOR humano hay una serie de secuencias consenso con un potencial papel regulador. Se han identificado diversos sitios de unión para diversos factores de transcripción (C/EBP, AP-1, AP-2, ETS-1, ATF, GATA, NF-kappaB, y tipo *homeobox*); así como para elementos de respuesta (RE) para: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ), interleucinas (IL-1, IL-6), glucocorticoides y hormonas⁶¹. Actualmente se desconoce cuáles de ellos participan *in vivo* en la regulación de la actividad enzimática.

Hasta la fecha han sido muy pocos los casos molecularmente descritos de la xantinuria tipo I. Las principales variantes alélicas observadas son las siguientes:

– Arg228Ter. Descrita por primera vez en dos gemelos homocigotos para la transición C-T del nucleótido 682 originando el cambio del codón CGA (Arg) a TGA (*stop*), lo que provoca una parada de la síntesis proteica en el codón 228⁷⁸. Al parecer, este codón es un punto caliente del gen XOR para las mutaciones, ya que la C del doblete CpG se encuentra a menudo metilada en la línea germinal.

– 1-pb del 2567C. Observada en un paciente que resultó homocigoto para esta mutación. Consiste en la delección del

nucleótido 2567C en el cADN del gen XOR, lo que origina un codón de terminación a partir del nucleótido 2783⁷⁸.

– Arg149Cys. En la que existe una transición en el exón 6 del gen XOR que ocasiona el cambio de la arginina 149 por un cisteína⁷⁹.

La AO humana está codificada por un gen localizado en el cromosoma 2q33⁸⁰. Tiene aproximadamente 85 kb de longitud con 35 exones y presenta un elevado grado de similitud con el gen XOR. Ambos poseen una estructura exón/intrón muy compleja. Sin embargo, a excepción de un exón suprimido en el gen AO, la localización y tipo de las uniones exón-intrón son idénticos en ambos genes. Este hecho reafirma la opinión de que ambos genes tienen un origen evolutivo común, surgiendo por duplicación. En cambio, la región 5' flanqueante del gen AO es completamente distinta de la del gen XOR, lo que indicaría que su regulación es transcripcional y la distribución de la enzima en los distintos órganos, diferente⁸¹.

El gen HMCS codifica la sulfurasa del cofactor con molibdeno y sus defectos podrían ser los causantes de la xantinuria de tipo II, al suministrar la sulfurasa un átomo de azufre para el cofactor con molibdeno de la XOR y AO. El gen completo aún no se ha identificado, pero en dos pacientes distintos con xantinuria tipo II clásica se ha identificado una mutación consistente en la sustitución de C por T en el nucleótido 1255, que provoca una mutación sin sentido en el codón 149 (Arg149Ter)⁷⁴.

Dado que tanto el cADN como la estructura del gen XOR han sido caracterizados, es posible identificar las mutaciones en los pacientes con xantinuria tipo I. El estudio de nuevos pacientes permitirá dilucidar si la mutación Arg228Ter es realmente un punto caliente del gen XOR. La detección de portadores y el diagnóstico prenatal serán, por lo tanto, accesibles.

Presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico

Al igual que en el déficit de APRT, la edad en que comienza la enfermedad es muy variable, oscilando desde el nacimiento⁸² hasta la vejez⁸³, descubriéndose tardeamente en algún caso como etiología insospechada de fracaso renal u obstrucción uretral⁸⁴. Aproximadamente, la mitad de los casos registrados con nefropatía han sido diagnosticados sobre los 10 años. Las formas asintomáticas homocigotas son muy superiores a las del déficit de APRT, alcanzando el 50%⁸⁵. Los niños pueden presentar síntomas inespecíficos como irritabilidad y pérdida del apetito⁴.

La sintomatología, al igual que en la deficiencia de APRT, es la atribuida a enfermedades por cristaluria o litiasis del trato urinario: infección, hematuria, hidronefrosis, cólico, y fallo renal que, incluso, puede conducir a la nefrectomía⁸⁵. La nefropatía puede precipitarse, desencadenada por alopurinol, en el tratamiento de neoplasias con antimitóticos, cuando es frecuente la administración del mismo para disminuir la hiperuricemia asociada colateralmente al tratamiento antitumoral⁴.

También se ha observado, en 8 casos, miopatía, asociada al depósito de cristales de xantina y/o hipoxantina en el músculo^{86,87}. Puede comenzar a causa de un ejercicio extenuante, el cual incrementa el recambio nucleotídico. Sin embargo, no se han descrito casos de artropatías por depósito de cristales en el líquido sinovial⁴.

La sospecha diagnóstica puede aparecer en un control habitual, al constatarse una extrema hipouricemia⁷¹ –inferior a 1 mg/dl de ácido úrico (59 mmol/l)– e hipouricosuria –inferior a 50 mg/24 h en orina de 24 h (3 mmol/24 h)– con dieta baja en purinas.

La cuantificación de la xantinuria, un análisis riguroso de los cálculos/cristaluria o el genético-molecular (a disposición de los laboratorios especializados) confirmarán la enfermedad. No es aconsejable la determinación enzimática en tejido de biopsia duodenal, por tratarse de un método invasivo. A diferencia del déficit de APRT, no procede el tratamiento con allopurinol, que es motivo, como hemos comentado anteriormente, de precipitación de la enfermedad. El allopurinol, inhibidor de la XOR, no revierte el cociente de las dos oxípurinas: xantina/hipoxantina (esta última más soluble). En ausencia de tratamiento específico se aconsejará una dieta baja en purinas y elevada ingestión de líquidos, que es suficiente normalmente para prevenir las complicaciones. La alcalinización de la orina no es procedente, ya que la xantina es insoluble en un intervalo amplio de pH⁴. En los casos que no se han podido prevenir y se han complicado con litiasis, el tratamiento mediante litotricia de ondas de choque es eficaz⁸⁴.

Un diagnóstico correcto y temprano, junto con las sencillas medidas dietéticas, resulta imprescindible para prevenir las complicaciones renales de la xantinuria hereditaria y ofrecer un excelente pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Gennip AH. Defects in metabolism of purines and pyrimidines. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1999;24:171-5.
2. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides antioxidant defense in humans against oxidant -and radical- caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Nat Acad Sci* 1981;78:6.858-62.
3. Simmonds HA, Cameron JS, Barratt TM, Dillon MJ, Meadow SR, Tromper RS. Purine enzyme defects as a cause of acute renal failure in childhood. *Pediatric Nephrology* 1989;3:433-7.
4. Ravio KO, Saksela M, Lapatto R. Xanthine oxidoreductase -role in human pathophysiology and in hereditary xanthinuria. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 2; p. 2639-52.
5. Simmonds HA, Duley JA, Fairbanks LD, McBride MB. When to investigate for purine and pyrimidine disorders. Introduction and review of clinical and laboratory indications. *J Inher Metab Dis* 1997;20:214-26.
6. Whul O, Vila R, Barceló P, Laguna P, Rousaud A. Litiasis de 2,8 dihidroxadenina (2,8 DHA). A propósito de tres casos. *Actas Urol Esp* 1994; 18:43-6.
7. Cifuentes Delatte L, Castro-Mendoza H. Xantinuria familiar. *Rev Clin Esp* 1967;107:244-56.
8. Castro-Mendoza H, Cifuentes Delatte L, Rapado Errazti A. Una nueva observación de xantinuria familiar. *Rev Clin Esp* 1972;124:341-52.
9. Castro-Mendoza H, Rapado A, De la Piedra C, Castrillo JM. Xanthinuria: the cause of hypouricemia in hepatic disease. *Adv Exp Med Biol* 1980; 122:247-50.
10. Pereg Macazaga V, García Fernández H, Regúlez M, Elorza Olabeogoya JR, Beitia Martín JJ, Vázquez García JA. Xantinuria familiar, 2 nuevos casos. *Med Clin (Barc)* 1984;82:364-5.
11. Mateos FA, Puig JG, Jiménez ML, Fox IH. Hereditary xanthinuria. Evidence for enhanced hypoxantine salvage. *J Clin Invest* 1987;79:847-52.
12. Sastre Pascual JF, Roca Villanueva, Arenas Jiménez MD, Mengual Alate MJ, Zamora Navarro S, Boronat Botella M, et al. Ausencia total de actividad xantin-oxidasa. A propósito de dos casos de xantinuria de incidencia no familiar. *An Med Interna* 1991;4:181-4.
13. Albalate M, De Segura P, Vázquez A, Casado S. Hipouricemia causada por xantinuria. *Rev Clin Esp* 1996;10:726-7.
14. Stone TW, Simmonds HA. Purines: basic and clinical aspects. London: Kluwer Academic Publishers, 1991.
15. Sahota AS, Tischfield JA, Katamani N, Simmonds HA. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and 2,8-Dihydroxyadenine lithiasis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 2; p. 2571-84.
16. Kelley WN, Levy RI, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: a previously undescribed genetic defect in man. *J Clin Invest* 1968;47:2281-9.
17. Henderson JF, Kelley WN, Rosenbloom FM, Seegmiller JE. Inheritance of purine phosphoribosyltransferases in man. *Am J Hum Genet* 1969; 21:61-70.
18. Cartier MP, Hamet M, Hamburger J. Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adénine phosphoribosyltransferase avec lithiasis de 2,8-dihydroxyadénine. *C R Acad Sci (III)* 1974;279:883-6.
19. Fujimori S, Akaoka I, Sakamoto K, Yamanaka H, Nishioka K, Matanai N. Common characteristics of mutant adenine phosphoribosyltransferases from four separate Japanese families with 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis associated with partial enzyme deficiencies. *Hum Genet* 1985;71:1 71-6.
20. Sahota A, Chen J, Bezhadian MA, Ravindra R, Takeuchi H, Stambrook PJ, et al. 2,8-Dihydroxyadenine lithiasis in a Japanese patient heterozygous at the adenine phosphoribosyltransferase locus. *Am J Hum Genet* 1991;48:983-9.
21. Ishidate T, Igarashi S, Kamatani N. Pseudodominant transmission of an autosomal recessive disease, adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Pediatr* 1991;118:90-1.
22. Johnson LA, Gordon RB, Emmerson BT. Adenine phosphoribosyltransferase: a simple spectrophotometric assay and the incidence of mutation in the normal population. *Biochem Genet* 1977;15:265-72.
23. Matanai N, Hakoda M, Otsuka S, Yoshikawa H, Kashiwazaki S. Only three mutations account for almost all defective alleles causing adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Japanese patients. *J Clin Invest* 1992;90:130-6.
24. Matanai N, Terai C, Kuroshima S, Nishioka K, Mikanagi K. The origin of the most common mutation of adenine phosphoribosyltransferase among Japanese goes back to a prehistoric era. *Hum Genet* 1996;98: 596-600.
25. Simmonds HA. 2,8-Dihydroxyadenine lithiasis. *Clin Chim Acta* 1986; 160:103-8.
26. Ceballos-Picot I, Perignon JL, Hamet M, Daudon M, Kamoun P. 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis, an underdiagnosed disease. *Lancet* 1992;339:1050-1.
27. Benedetto B, Madden R, Kurbanov A, Braden G, Freeman J, Lipkowitz GS. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and renal allograft dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2001;37:E37. Disponible en: www.ajkd.org
28. Kishi T, Kidani K, Komazawa Y, Sakura N, Matsuura R, Kobayashi M, et al. Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase: a report of three cases and immunologic and phagocytic investigations. *Pediat Res* 1984;18:30-4.
29. Terai C, Hakoda M, Yamanaka H, Matanai N, Okai M, Takahashi F, et al. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency identified by urinary sediment analysis: cellular and molecular confirmation. *Clin Genet* 1995;48:246-250.
30. Witten FR, Morgan JE, Foster JG, Glenn. 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis: review of the literature and report of a case in the United States. *J Urol* 1983;130:938-42.
31. Hesse A, Miersch D, Classen A, Thon A, Doppler W. 2,8-Dihydroxyadeninuria: laboratory diagnosis and therapy control. *Urol Int* 1988;43: 174-8.
32. Simmonds HA, Barrat TM, Webster DR, Sahota A, Van Acker KJ, Cameron JS, et al. Spectrum of 2,8 dihydroxyadenine urolithiasis in complete APRT deficiency. *Adv Exp Med Biol* 1980;122A:337-41.
33. Daudon M, Reveillaud RJ. Methods of urinary calculus analysis: a critical review. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1986;15:219-44.
34. Mateos F, García Puig, López Jiménez M. Deficiencia de adenín fosforibosiltransferasa (APRT). En: Pinto B, editor. *Litiasis renal*. 2.^a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; p. 265-8.
35. Safranow K, Machoy Z, Ciechanowski K. Analysis of purines in urinary calculi by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 2000;286:224-30.
36. Maddocks JL, Al-Safi SA. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: a simple diagnostic test. *Clin Sci* 1988;75:217-20.
37. Doppler W, Hirsch-Kauffmann MN, Schabel F, Schweiger M. Characterization of the biochemical basis os a complete deficiency of the adenine phosphoribosyl transferase (APRT). *Hum Genet* 1981;57:404-10.
38. O'Toole TE, Wilson JM, Gault MH, Kelley WN. Human adenine phosphoribosyltransferase: characterization from subjects with a deficiency of enzyme activity. *Biochem Genet* 1983;21:1121-34.
39. Jung P, Becht E, Ziegler M, Bommert R, Bach K, Haas HJ. New diagnostic and therapeutic aspects of 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. Another case of complete adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Eur Urol* 1988;14:493-7.
40. Takeuchi F, Matsuta K, Miyamoto T, Enomoto S, Fujimori S, Akaoka I, et al. Rapid method for the diagnosis of partial adenine phosphoribosyltransferase deficiencies causing 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis. *Human Genet* 1985;71:167-70.
41. Kojima T, Nishina T, Kitamura M, Yamanak H, Nishihoka K. A new method for the determination of adenine phosphoribosyltransferase activity in human erythrocytes by reversed phase high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 1991;5:57-61.
42. Tischfield JA, Ruddle FH. Assignment of the gene for adenine phosphoribosyltransferase to human chromosome 16 by mouse-human somatic cell hybridization. *Proc Nat Acad Sci USA* 1974;71:45-9.
43. Broderick TP, Schaff DA, Bertino AM, Dush MK, Tischfield JA, Stambrook PJ. Comparative anatomy of the human APRT gene and enzyme: nucleotide sequence divergence and conservation of a nonrandom CpG dinucleotide arrangement. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987;84:3349-53.
44. Hidaka Y, Tarle SA, O'Toole TE, Kelley WN, Palella TD. Nucleotide sequence of the human APRT gene. *Nucleic Acids Res* 1987;15:9086.
45. Hakoda M, Nishioka K, Matanai N. Homozygous deficiency at autosomal locus APRT in human somatic cells *in vivo* induced by two different mechanisms. *Cancer Res* 1990;50:1738-41.
46. Gathof BS, Sahota A, Gresser U, Chen J, Stambrook PJ, Tischfield JA, et al. Identification of a splice mutation at the adenine phosphoribosyltransferase locus in a German family. *Klin Wochenschr* 1991;69:1152-5.

47. Menardi C, Schneider R, Neuschmid-Kaspar F, Klocker H, Hirsch-Kauffmann M, Auer B, et al. Human APRT deficiency: indication for multiple origins of the most common caucasian mutation and detection of a novel type of mutation involving intrastrand-templated repair. *Hum Mutat* 1997;10:251-5.
48. Sahota A, Bye S, Chen J, Khattar NH, Turker MS, Moro F, et al. Molecular characterization of a novel mutation in APRT heterozygotes. *Adv Exp Med Biol* 1994;370:675-8.
49. Chen J, Sahota A, Laxdal T, Stambrook PJ, Tischfield JA. Demonstration of a common mutation at the adenine phosphoribosyltransferase (APRT) locus in the Icelandic population. *Am J Hum Genet* 1990;47 (Suppl):152.
50. Edvardsson V, Palsson R, Olafsson I, Hjaltadottir G, Laxdal T. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in iceland. *Am J Kidney Dis* 2001;38:473-80.
51. Mimori C, Hidaka Y, Wu VC, Tarle SA, Kamatani N, Kelley WN, et al. A mutant allele common to the type I adenine phosphoribosyltransferase deficiency in japanese subjects. *Am Hum Genet* 1991;48:103-7.
52. Hidaka Y, Tarle SA, Fujimori S, Kamatani N, Kelley WN, Palella TD. Human adenine phosphoribosyltransferase: demonstration of a single mutant allele common to the japanese. *J Clin Invest* 1988;81:945-50.
53. Chen J, Sahota A, Stambrook PJ, Tischfield JA. Polymerase chain reaction amplification and sequence analysis of human mutant adenine phosphoribosyltransferase genes. *Mutat Res* 1991;249:169-76.
54. Gathof BS, Zollner N. The restriction enzyme Mse I applied for the detection of a possibly common mutation of the APRT locus. *Clin Invest* 1992;70:535.
55. Funato T, Nishiyama Y, Ioritani N, Matsuki R, Yoshida K, Sasaki T, et al. Detection of mutations in adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency using the LightCycler system. *J Clin Lab Anal* 2000;14:274-9.
56. Bye S, Sahota A, Chen J, Tischfield JA. Analysis of APRT mutations by reverse transcription PCR. *Adv Exp Med Biol* 1994;370:671-4.
57. Laxdal T. 2,8-dihydroxyadenine crystalluria vs urolithiasis. *Lancet* 1992;340:184.
58. Ward ID, Addison GM. 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis. *Lancet* 1992;339:1296.
59. Van Acker KJ, Simmonds HA, Potter C, Cameron JS. Complete deficiency of adenine phosphorybosyltransferase. *N Engl J Med* 1977;297:127-32.
60. Moriwaki Y, Yamamoto T, Suda M, Nasako Y, Takahashi S, Agbedana OE, et al. Purification and immunohistochemical tissue localization of human xanthine oxidase. *Biochim Biophys Acta* 1993;1164:327-30.
61. Ichida K, Amaya Y, Noda K, Minoshima S, Hosoya T, Sakai O, et al. Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase (oxidase): structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene. *Gene* 1993;133:279-84.
62. Xu P, Huecksteadt TP, Hoidal JR. Molecular cloning and characterization of the human xanthine dehydrogenase gene (XDH). *Genomics* 1996;34:173-80.
63. Dent CE, Philpot GR. Xanthinuria: an inborn error of metabolism. *Lancet* 1954;1:182-5.
64. Pinto B. Xanthinuria. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. 2.^a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; p. 271-4.
65. Posada I, Mateos Anton F, García Puig J, Gaspar G, Ramos T, Martínez ME, et al. Degradación de purín nucleótidos en xantinuria hereditaria por infusión rápida de fructosa: resultados preliminares. *Med Clin (Barc)* 1983;14:615-7.
66. Maeckawa M, Yokoi N, Ito H, Matsumoto K, Usami M, Kanno T. Estimating the prevalence of xanthinuria by laboratory screening. *Clin Chem* 1992;38:2343-4.
67. Yamamoto T, Higashino K, Kono N, Kawachi M, Nanahoshi M, Takahashi S, et al. Metabolism of pyrazinamide and allopurinol in hereditary xanthine oxidase deficiency. *Clin Chim Acta* 1989;180:169-76.
68. Reiter S, Simmonds HA, Zollner N, Braun SL, Knedel M. Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxypurinol. *Clin Chim Acta* 1990;187:221-34.
69. Ogier H, Wadman SK, Johnson JL, Saudubray JM, Duran M, Boue J, et al, Charpentier C. Antenatal diagnosis of combined xanthine and sulphite oxidase. *Lancet* 1983;2:1.363-4.
70. Desiacques P, Mousson B, Vianey-Llaud C, Boulieu R, Bory C, Baltassat P, et al. Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: diagnosis of a new case followed by antenatal diagnosis. *J Inher Metab Dis* 1990;8:117-8.
71. Mayaudon H, Burnat P, Eulry F, Payen C, Dupy O, Ducorps M, et al. La xanthinurie hereditarie, cause rare d'hypo-uricemie: 2 observations. *Presse Med* 1988;14:661-3.
72. Ichida K, Yoshida M, Sakuma R, Hosoya T. Two siblings with classical xanthinuria type 1: significance of allopurinol loading test. *Intern Med* 1998;37:77-82.
73. Kawachi M, Kono N, Mineo I, Yamada Y, Tarui S. Decreased xanthine oxidase activities and increased urinary oxypurines in heterozygotes for hereditary xanthinuria. *Clin Chim Acta* 1990;188:137-46.
74. Ichida K, Matsumura T, Sakuma R, Hosoya T, Nishino T. Mutation of human molybdenum cofactor sulfurylase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;282:1194-200.
75. Xu P, Zhu XL, Huecksteadt TP, Brothman AR, Hoidal JR. Assignment of human xanthine dehydrogenase gene to chromosome 2p22. *Genomics* 1994;23:289-91.
76. Minoshima S, Wang Y, Ichida K, Nishino T, Shimizu N. Mapping of the gene for human xanthine dehydrogenase (oxidase) (XDH) to band p23 of chromosome 2. *Cytogenet Cell Genet* 1995;68:52-3.
77. Rytkonen EMK, Hätilä R, Laan M, Saksela M, Kallionniemi OP, Palotie A, et al. The human gene for xanthine dehydrogenase (XDH) is localized on chromosome band 2p22. *Cytogenet Cell Genet* 1995;68:61-3.
78. Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, Nishino T, Hosoya T, Sakai O. Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 1997;99:2391-7.
79. Sakamoto N, Yamamoto T, Morikawa Y, Teranishi T, Toyoda M, Onishi Y, et al. Identification of a new point mutation in the human xanthine dehydrogenase gene responsible for a case of classical type I xanthinuria. *Hum Genet* 2001;108:279-83.
80. Wright RM, Weigel LK, Varella-Gracia M, Vaitaitis G, Repine JE. Molecular cloning, refined chromosomal mapping, and structural analysis of the human gene encoding aldehyde oxidase (AOX1), a candidate for the ALS2 gene. *Redox Rep* 1997;3:135-44.
81. Terao M, Kurosaki M, Demontis S, Zanotta S, Garattini E. Isolation and characterization of the human aldehyde oxidase gene -conservation of intron/exon boundaries with the xanthine oxidoreductase gene indicates a common origin. *Biochem J* 1998;332:383-93.
82. Badertscher E, Robson WL, Leung AK, Trevenen CL. Xanthine calculi presenting at 1 month of age. *Eur J Pediatr* 1993;152:252-4.
83. Kario K, Matsuo T, Nakao K. An aged case of hereditary xanthinuria with xanthine calculi. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1991;28:63-8.
84. Frankensmidt A, Pohl M, Zimmerhackl LB, Sommerkamp H. Ureteral xanthine calculus and aberrant artery causing ureteral obstruction. *Urol Int* 1997;58:189-91.
85. Simmonds HA, Reiter S, Nishino T. Hereditary xanthinuria. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995;2: p. 1781-97.
86. Chalmers RA, Johnson M, Pallis C, Watts RWE. Xanthinuria with myopathy. *Quart J Med* 1969;38:493-512.
87. Landaa S, Borch K, Aagaard E. A new case with hereditary xanthinuria: Response to exercise. *Clin Chim Acta* 1989;181:119-24.