

César García-Cantón<sup>a,b,\*</sup>, Ana Ródenas Gálvez<sup>a</sup>,  
Celia Lopez Aperador<sup>b</sup>, Yaiza Rivero<sup>a</sup>, Noa Diaz<sup>a</sup>,  
Gloria Antón<sup>c</sup> y Noemi Esparza<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>c</sup> Centro de Hemodiálisis Avericum, Las Palmas de Gran Canaria, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cgarcan@gmail.com](mailto:cgarcan@gmail.com) (C. García-Cantón).

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.012>

## Litiasis por 2,8-dihidroxiadenina, utilidad del estudio genético

### Litiasis due to 2,8-dihydroxyadenine, usefulness of the genetic study

Sr. Director:

La litiasis renal afecta a un 6-15% de la población occidental<sup>1</sup>, con causas generalmente bien identificadas. No obstante, en algunos casos el diagnóstico es más complejo y su rapidez entraña consecuencias importantes para el pronóstico funcional del paciente. Un ejemplo de esto es el caso que exponemos a continuación.

Se trata de un varón de 27 años derivado desde atención primaria a nuestras consultas por hematuria. Como antecedentes personales destacaban alergia a AAS, fumador activo y apendicectomía previa. Comenzó a los 13 años con hematuria macroscópica estudiada en otro hospital, con diagnóstico de hematuria por esfuerzo. A los 23 años padeció una infección urinaria de vías bajas tratada convencionalmente. A los 24 años padece un primer cólico renal expulsivo que se repite 6 meses después. Sin estudio litiásico. Como antecedente familiar, su abuela materna padeció cólicos de repetición. Desde este momento se acelera la frecuencia de los cólicos, que se acompañan ocasionalmente de infecciones de orina bajas por *E. coli* multisensible. En el momento de la valoración no seguía tratamiento médico alguno. Es un paciente normoconstituido de fenotipo atlético, normotenso, que lleva a cabo un trabajo físico moderado tras el cual ocasionalmente se repite la hematuria con síntomas miccionales. No refiere alteraciones cutáneas, dolor abdominal ni articular. El cuadro no se repite con infecciones. En la ecografía renal se objetivan 2 litiasis de 11 y 15mm en el riñón izquierdo y otras 2 en el riñón derecho de 6 y 8mm, que no inducen hidronefrosis; son radiolúcidas en la Rx simple de abdomen. En la analítica mantiene un filtrado glomerular conservado con hematuria moderada y proteinuria de 0,06g/día. En el estudio de litiasis no se hallaron alteraciones significativas (PTH, uricemia, calcemia, fosforemia, magnesemia, calciuria, fosfaturia, uricosuria, magnesuria, citrato y ácido oxálico en orina normales; orina elemental con pH 5,5). Se estima una dieta con un consumo

proteico de 90g/día y 12g de sal/día. El estudio inmunológico es normal, incluyendo IgA. Se realiza estudio de litiasis de aspecto irregular, consistencia blanda y color marrón, que demuestra composición de 2,8-dihidroxiadenina. Se inicia tratamiento con alopurinol oral y se solicita estudio genético, que confirma la presencia en homocigosis de un cambio de G por T en el nucleótido 359, exón 4, que condiciona un cambio de glicina por valina en el aminoácido 120; NM 000485.2 (del gen APRT): c.359G>T (p.Gly120Val), definida mediante el sistema *mutation taster* como de significado incierto y por *Polymorphism Phenotyping v2* y *Sorting Intolerant from Tolerant* como probablemente patológica. Poco después de iniciar el tratamiento el paciente padeció nuevos cólicos expulsivos y debió ser tratado mediante endocaterización ureteral. En el momento de escribir esta carta no disponemos de nuevos análisis que corroboren la eficacia del tratamiento propuesto.

La litiasis por 2,8-dihidroxiadenina se produce por un trastorno del catabolismo de las purinas de herencia autosómica recesiva (OMIM 102600), por el déficit de la enzima APRT, cuyo gen formado por 5 exones y 4 intrones que codifican 180 aminoácidos y se localiza en el cromosoma 16q24.3 condiciona una alteración del paso de adenina a AMP y acúmulo renal de 2,8-dihidroxiadenina<sup>2-4</sup>. Es un trastorno descrito en 1968<sup>5</sup>, con una incidencia de homocigotos entre 1/50-100.000 personas, de 0,4 a 1,2% de heterocigotos<sup>6</sup>, con mayor frecuencia en franceses, islandeses y japoneses. El trastorno genético subyacente condiciona la diferenciación en 2 tipos: el tipo 1 es más frecuente en el norte de Europa, con un déficit absoluto de actividad de la APRT, y el tipo 2 es más común en japoneses, con una actividad de APRT de entre 15-20%. Se han descrito más de 40 mutaciones, aunque no todas inducen déficit de actividad enzimática<sup>1,6,7</sup>. Puede manifestarse tanto por insuficiencia renal crónica progresiva, por daño intersticial crónico por nefropatía por cristales o por litiasis de repetición, no siempre presente<sup>6</sup>, como por insuficiencia renal aguda<sup>8-12</sup>. Aunque el déficit enzimático está presente en todas las células, no se ha descrito clínica extrarrenal. Puede recidi-

var tras trasplante renal<sup>13-16</sup> y la alcalinización de la orina no es eficaz para su tratamiento. Si lo es el empleo de alopurinol<sup>8</sup>, por su acción inhibitoria de la enzima xantina deshidrogenasa, y de febuxostat<sup>15,17</sup>. Ambos pueden retrasar la progresión y enlentecer su curso. El diagnóstico requiere el análisis de los cristales, característicamente esféricos o granulares en forma de abanico, birrefringentes a la luz polarizada y de color marrón<sup>3</sup>, o del cálculo, cuya composición es patognomónica. La determinación de la actividad de la APRT en hematíes y el estudio genético no son imprescindibles, pero pueden contribuir al consejo genético y a la certeza del diagnóstico. En algunas series retrospectivas<sup>6</sup> se objetiva una media de 7 años de retraso en el diagnóstico con picos de hasta 40 años, lo que condiciona el pronóstico.

La importancia de este caso consiste en caracterizar una causa de insuficiencia renal crónica poco frecuente, difícil de identificar si no va unida a litiasis de repetición, y potencialmente tratable que requiere un diagnóstico precoz, y la descripción de una mutación, pGly120Val, poco frecuente y de significado incierto, que en este caso condiciona una nefropatía por litiasis de repetición de curso agresivo. Creemos que el déficit de APRT debe sospecharse en litiasis que comienzan en la infancia, cuadros de repetición o que condicionen insuficiencia renal crónica de origen poco claro, y la actividad de APRT debe cuantificarse sistemáticamente en trasplantes renales que hayan padecido litiasis renal previamente<sup>8</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Rumsby G. Genetic defects underlying renal stone disease. *Int J Surg*. 2016;36:590-5.
- Ceballos-Picot I, Daudon M, Harambat J, Bensman A, Knebelmann B, Bollée G. 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis: A not so rare inborn error of purine metabolism. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2014;33:241-52.
- Agrawal V, Gibson PC, Sahota A, Nasr SH. Quiz page May 2015: Crystalline nephropathy in an identical twin. *Am J Kidney Dis*. 2015;65: A17-9.
- Runolfsson HL, Palsson R, Agustsdottir IM, Indridason OS, Edvardsson VO. Kidney disease in adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:431-8.
- 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.
- Valaperta R, Rizzo V, Lombardi F, Verdelli C, Piccoli M, Ghiroldi A, et al. Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency: Identification of a novel nonsense mutation. *BMC Nephrol*. 2014;15:102.
- Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1923-42.
- Bollée G, Harambat J, Bensman A, Knebelmann B, Daudon M, Ceballos-Picot I. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1521-7.
- Sharma A, Jayaballa M, Ng T, Tchan M, Vucak-Dzumhur M. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency as a cause of renal failure. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20:439-40.
- Harambat J, Bollée G, Daudon M, Ceballos-Picot I, Bensman A, APRT Study Group. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27: 571-9.
- Ueno K, Shimizu M, Kubo T, Igarashi N, Hatasaki K. An infant with nephrolithiasis and renal failure: Answers. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1083-4.
- Chong SL, Ng YH. Obstructive uropathy and severe acute kidney injury from renal calculi due to adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *World J Pediatr*. 2016;12:243-5.
- Zaidan M, Palsson R, Merieau E, Cornec-Le Gall E, Garstka A, Maggiore U, et al. Recurrent 2,8-dihydroxyadenine nephropathy: A rare but preventable cause of renal allograft failure. *Am J Transplant*. 2014;14:2623-32.
- Brilland B, Augusto JF, Croue A, Subra JF, Sayegh J. A rare case of primary non-function of renal allograft due to adenine phosphoribosyl transferase deficiency. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:1589-91.
- Nanmoku K, Kurosawa A, Shinzato T, Shimizu T, Kimura T, Yagisawa T. Febuxostat for the prevention of recurrent 2,8-dihydroxyadenine nephropathy due to adenine phosphoribosyltransferase deficiency following kidney transplantation. *Intern Med*. 2017;56: 1387-91.
- Kaartinen K, Hemmilä U, Salmela K, Räisänen-Sokolowski A, Kouri T, Mäkelä S. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency as a rare cause of renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:671-4.
- Arnadóttir M. Febuxostat in adenosine phosphoribosyltransferase deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:316.

M. Carmen Jiménez Herrero, Vladimir Petkov Stoyanov, M. José Gutiérrez Sánchez y Juan A. Martín Navarro \*

Unidad de Nefrología, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juanmartinnav@hotmail.com](mailto:juanmartinnav@hotmail.com) (J.A. Martín Navarro).

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.08.002>