



# Il peso della non-diagnosi: deficit di adenina fosforibosil transferasi diagnosticato in seguito a nefropatia da cristalli in ricevente di trapianto renale

A. Airoidi<sup>1</sup>, G.B. Fogazzi<sup>2</sup>, D. Palmieri<sup>1</sup>, E. Lazzarich<sup>1</sup>, V. Micheli<sup>3</sup>, C. Bozzola<sup>4</sup>,  
G. Monga<sup>4</sup>, G. Bollée<sup>5</sup>, M. Daudon<sup>5</sup>, P. Stratta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia e Trapianto, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale & International Research Centre Autoimmune Disease (IRCAD)

<sup>2</sup>Laboratorio di Ricerca sulle Urine, Nefrologia, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore-Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

<sup>3</sup>Dipartimento di Biologia Molecolare dell'Università di Siena

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, S.C. Anatomia e Istologia Patologica dell'Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara - Italy

<sup>5</sup>Dipartimento di Biochimica dell'Ospedale Necker, Parigi - Francia

## Introduzione

I registri di Dialisi e Trapianto di tutti i Paesi riportano una prevalenza inaccettabilmente alta di malattia renale terminale da cause non diagnosticate (dal 15 al 50%) ed è verosimile che diversi tipi di insufficienza renale cronica su base genetica rendano ragione di tali percentuali (1-3).

Ovviamente la mancata diagnosi della malattia di base sui reni nativi implica una minore probabilità di un'ottimale riuscita del trapianto renale e ciò è ancora più difficile da accettare se la malattia di base è facilmente trattabile.

È questo il caso del deficit di adenina fosforibosil transferasi (APRT), un disordine del metabolismo delle purine su base autosomica recessiva. In condizioni fisiologiche, APRT catalizza la conversione di adenina in adenina monofosfato.

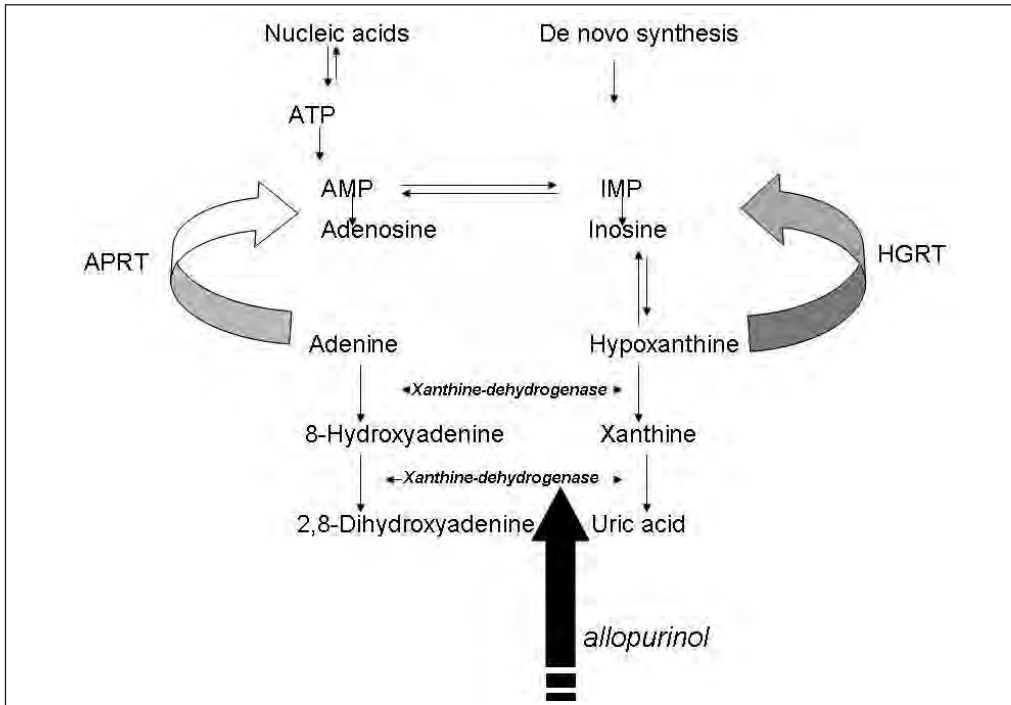
Un difetto dell'attività dell'enzima porta ad un accumulo di adenina che è trasformata dalla xantina-deidrogenasi in 2,8 diidrossiadenina (2,8 DHA). La 2,8 DHA è insolubile a qualsiasi pH e la sua eliminazione attraverso il

rene può portare a cristalluria e formazione di calcoli urinari. Inoltre la 2,8 DHA ha un effetto tossico diretto sul tubulo e a livello interstiziale portando ad insufficienza renale fino allo stadio terminale (4-8).

Da questi presupposti si deduce l'efficacia dell'allopurinolo, che inibendo la xantina-deidrogenasi evita la formazione di 2,8 DHA, e costituisce quindi il farmaco d'elezione (Fig. 1).

Il difetto enzimatico è dovuto a mutazione del gene di APRT localizzato sul cromosoma 16q24 ed è trasmessa come tratto autosomico recessivo; sono noti due tipi di deficit di APRT a seconda dell'attività enzimatica residua: tipo 1, predominante in pazienti di razza caucasica, in cui l'attività enzimatica è completamente assente e tipo 2, descritta solo in pazienti giapponesi, in cui è presente attività enzimatica residua.

I sintomi possono essere colica renale, disuria, infezioni recidivanti delle vie urinarie, con quadri di insufficienza renale acuta da ostruzione tubulare fino all'insufficienza renale cronica terminale; tuttavia una percentuale elevata di pazienti (fino al 15%) giunge alla malattia renale terminale in assenza di sintomi specifici, benché la cri-

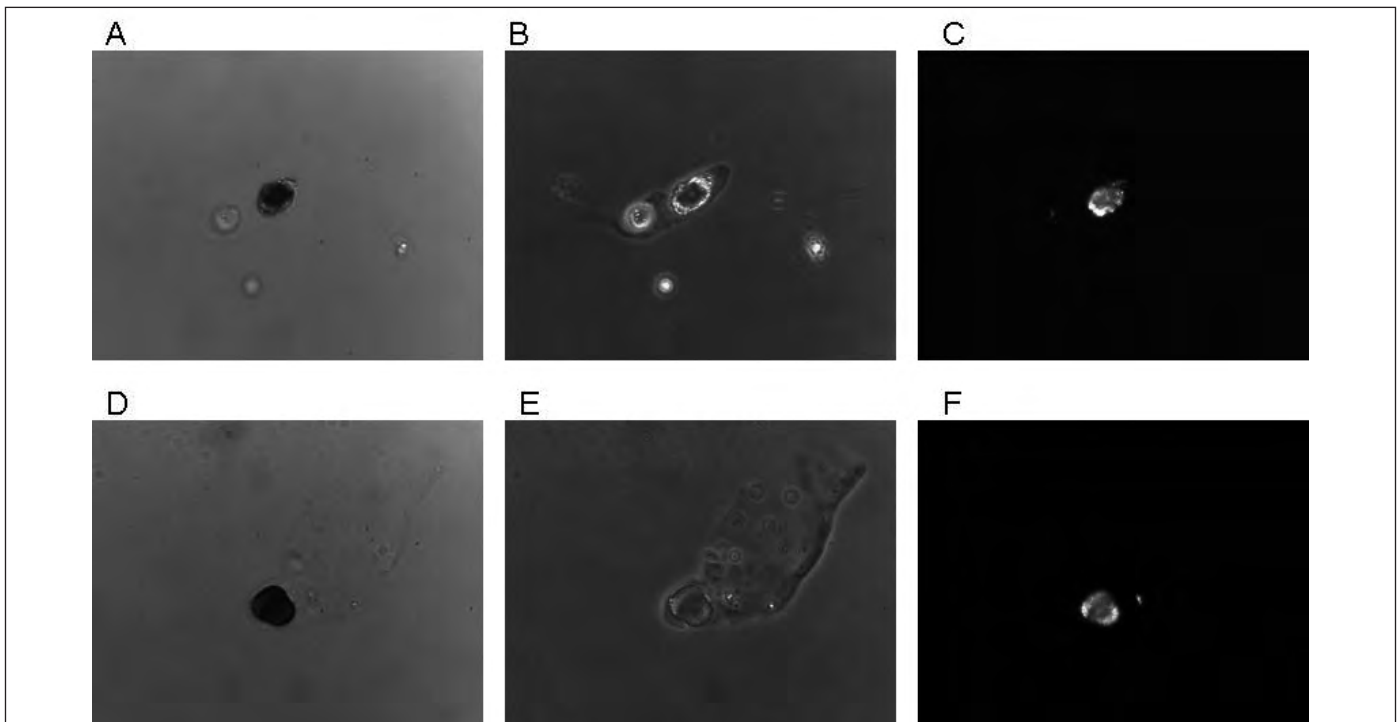


**Fig. 1 - Patogenesi della formazione di calcoli di 2,8 diidrossiadenina.**

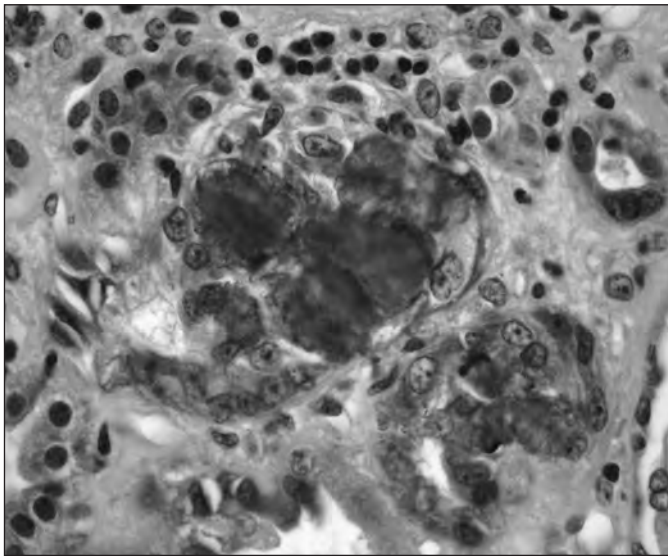
stalluria sia presente in tutti i pazienti omozigoti. Come il caso descritto dimostra, anche le forme con calcolosi recidivante possono rimanere non diagnosticate se non ne è chiarita la natura.

### Caso clinico

Donna di 67 anni di razza caucasica sottoposta a trapianto renale singolo da donatore cadavere 73enne. Nell'in-



**Fig. 2 - Sedimento urinario contenente cristalli di 2,8 di DHA. A-D microscopia ottica. B-E contrasto di fase. C-F luce polarizzata.**



**Fig. 3 - Biopsia renale. Cristalli intratubulari di 2,8 DHA (PAS).**

fanzia vengono descritte ripetute coliche renali con un episodio di espulsione di un calcolo urinario non analizzato; nulla di rilevante in anamnesi familiare a parte ipertensione. La paziente avvia trattamento emodialitico cronico all'età di 61 anni per insufficienza renale da nefropatia non diagnosticata. Dopo il trapianto renale si è assistito ad un recupero funzionale solo parziale con creatininemia fino a 3.5 mg/dL e successivo incremento fino a 5.1 mg/dL. L'ecografia e l'ecoDoppler sono risultati nella norma, mentre al sedimento urinario erano presenti emoglobina e proteine in tracce e rari cristalli di natura incerta (Fig. 2). La biopsia renale sul donatore eseguita prima del trapianto evidenziava modesto danno interstiziale e vascolare (score 2). La paziente è stata pertanto sottoposta a biopsia sul rene trapiantato che ha mostrato ostruzione intratubulare da cristalli negativi alla colorazione di von Kossa per il calcio e verosimilmente della stessa natura di quelli rinvenuti nell'esame del sedimento urinario (Fig. 3). La paziente è stata inizialmente trattata con idratazione e.v. 2000 mL/die e Furosemide con mantenimento di una diuresi di 2000 cc/die ma senza alcun miglioramento funzionale. Lo studio dei cristalli con analisi spettrofotometrica sul materiale bioptico e sul sedimento urinario ha mostrato che erano costituiti da 2,8 DHA. Lo studio con adenina radiomarcata su emazie integre e lisate, eseguito presso il Laboratorio del Prof. Daudon di Parigi, ha mostrato assenza dell'attività enzimatica di APRT permettendo pertanto la diagnosi di deficit di APRT di tipo 1. Lo studio genetico ha confermato trattarsi di una mutazione eterozigote del

gene che codifica per APRT. La paziente è stata trattata con Allopurinolo 300 mg/die e dieta ipopurinica senza significative variazioni istopatologiche alla successiva biopsia a distanza di 40 giorni, ma con miglioramento della funzione renale (Cr<sub>s</sub> 1.9 mg/dL) a distanza di 9 mesi dal trapianto. Lo studio genetico sui familiari è ancora in corso.

## Discussione

Il caso descritto evidenzia due aspetti importanti:

1) il deficit di APRT, prevalentemente descritto in pazienti di razza asiatica, è certamente sottodiagnosticato in quelli di razza caucasica, dove la frequenza di eterozigosi nella popolazione è stimata essere dello 0.4-1.1%; da tale dato bisognerebbe aspettarsi pertanto una frequenza di omozigosi di 1:250'000 - 1:33'000. La possibile assenza di sintomatologia specifica e la difficoltà di accedere a laboratori con tecnologie sofisticate, possono rendere ragione del gap tra casi attesi e casi segnalati nei registri di Dialisi e Trapianto. Il fatto che nella nostra paziente, come in altri riportati in letteratura, la diagnosi non sarebbe stata fatta se non fosse stato eseguito il trapianto, avvalorando ulteriormente l'ipotesi che la malattia è sottodiagnosticata (9-15): infatti i pazienti affetti che giungono al trapianto, appartengono ad un sottogruppo in cui la manifestazione fenotipica della malattia è particolarmente severa, tale da portare alla perdita dei reni nativi e ciò lascia presupporre una mancata diagnosi dei casi con una clinica più sfumata (16-20). Alla luce della possibile evoluzione della malattia verso insufficienza renale terminale e dell'efficacia del trattamento con Allopurinolo, è fondamentale compiere ogni sforzo possibile per giungere ad una tempestiva diagnosi.

2) La mancata diagnosi della nefropatia di base espone il paziente ad un rischio elevato di perdita del trapianto. Ciò è ancora più vero nei casi, come il deficit di APRT, in cui la nefropatia di base è ereditaria e in cui il trattamento può evitare la recidiva sul rene trapiantato (21-23).

## Conclusioni

Il caso presentato sottolinea come un deficit di APRT non riconosciuto, non solo possa portare ad insufficienza renale terminale, ma esponga il paziente ad un rischio elevato di fallimento del trapianto renale; ciò è ancora più inaccettabile se si considera l'efficacia, la semplicità e l'economicità del trattamento.

*Indirizzo degli Autori:*

Andrea Airoidi, MD  
Nefrologia e Trapianto  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
& International Research Centre Autoimmune Disease  
(IRCAD) 1  
Università del Piemonte Orientale  
AOU Maggiore della Carità - Novara  
Corso Mazzini 18  
28100 Novara  
strattanefro@hotmail.com

**Bibliografia**

1. Registro Italiano Dialisi e Trapianto: Report, [www.sinridt.org](http://www.sinridt.org)
2. United States Renal Data System: Annual data report. [www.usrds.org](http://www.usrds.org)
3. ERA-EDTA Registry, Data report <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp>
4. Silva M, Silva CH, Iulek J, Thiemann OH. Three-dimensional structure of human adenine phosphoribosyltransferase and its relation to DHA-urolithiasis. *Biochemistry* 2004 Jun 22; 43 (24): 7663-71.
5. Bouzidi H, Lacour B, Daudon M. [2,8-dihydroxyadenine nephrolithiasis: from diagnosis to therapy]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007 Nov-Dec; 65 (6): 585-92. Review. French.
6. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabat JF, Saban C, Daudon M, Liutkus A. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol* 2009 Jan 21. [Epub ahead of print].
7. Edvardsson V, Palsson R, Olafsson I, et al. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 473-80.
8. Kamatani N, Terai C, Kim SY, Chen CL, Yamanaka H, Hakoda M, Totokawa S, Kashiwazaki S. The origin of the most common mutation of adenine phosphoribosyltransferase among Japanese goes back to a prehistoric era. *Hum Genet* 1996; 98(5): 596-600.
9. Glicklich D, Gruber HE, Matas AJ, Tellis VA, Karwa G, Finley K, Salem C, Soberman R, Seegmiller JE. 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis: report of a case first diagnosed after renal transplant. *Q J Med* 1988; 68 (258): 785-93.
10. Gagné ER, Deland E, Daudon M, Noël LH, Nawar T. Chronic renal failure secondary to 2,8-dihydroxyadenine deposition: the first report of recurrence in a kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994; 24 (1): 104-7.
11. de Jong DJ, Assmann KJ, De Abreu RA, Monnens LA, van Liebergen FJ, Dijkman HB, Huysmans FT. 2,8-Dihydroxyadenine stone formation in a renal transplant recipient due to adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Urol* 1996; 156 (5): 1754-5. No abstract available.
12. Brown HA. Recurrence of 2,8-dihydroxyadenine tubulointerstitial lesions in a kidney transplant recipient with a primary presentation of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (4): 998-1000.
13. 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 (5): E37.
14. Cassidy MJ, McCulloch T, Fairbanks LD, Simmonds HA. Diagnosis of adenine phosphoribosyltransferase deficiency as the underlying cause of renal failure in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Mar;19(3):736-8. No abstract available.
15. Eller P, Rosenkranz AR, Mark W, Theurl I, Laufer J, Lhotta K. Four consecutive renal transplantations in a patient with adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin Nephrol* 2004; 61 (3): 217-21.
16. Witten FR, Morgan JW, Foster JG, Glenn JF. 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis: review of the literature and report of a case in the United States. *J Urol* 1983; 130 (5): 938-42.
17. Arnadóttir M, Laxdal T, Halldorsdóttir B. 2,8-dihydroxyadeninuria: are there no cases in Scandinavia? 1: *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39 (1): 82-6.
18. Konishi N, Takeshita K, Yasui H. [A case of adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency discovered by urine examination] *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1994; 36 (10): 1191-5.
19. Kitami K, Kinoshita Y, Hosaka M. [A case of 2,8-dihydroxyadenine stone with a partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase]. *Hinyokika Kyo* 1990; 36 (1): 73-6.
20. Ohne T, Fujito A, Koga K, Imaide Y, Uchida M. [2,8-dihydroxyadenine urolithiasis due to partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase: a case report]. *Hinyokika Kyo* 1998; 44 (10): 725-8.
21. Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (6): 1052-67.
22. Verdesca S, Brambilla C, Garigali G, Croci MD, Messa P, Fogazzi GB. How a skillful (correction of skilful) and motivated urinary sediment examination can save the kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (6): 1778-81.
23. Fogazzi GB, Garigali G. The clinical art and science of urine microscopy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12 (6): 625-32. Review.



### TEST di VERIFICA - 3

**1) Nei registri di Dialisi e Trapianto in tutti i Paesi qual è la percentuale di malattia renale terminale da cause non diagnosticata:**

- a) <15%
- b) Tra il 15 e il 50%
- c) >50%

**2) Quanti tipi di deficit di APRT si conoscono?**

- a) <2
- b) 2
- c) >2

**3) Qual è la terapia necessaria per evitare l'evoluzione verso la Malattia renale terminale:**

- a) Idratazione
- b) Diuretico
- c) Allopurinolo

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 52-53