



# UN CASO DI XANTINURIA IN UNA PAZIENTE CON MARCATA IPOURICEMIA

Vilma Martella<sup>1</sup>, Efisio Sozzo<sup>1</sup>, Elio Montagna<sup>1</sup>, Salvatore Stefanizzi<sup>1</sup>, Annarita Cito<sup>2</sup>, Enrico Marinello<sup>2</sup>, Lucia Terzuoli<sup>2</sup>, Vanna Micheli<sup>3</sup>, Marcello Napoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. S. Caterina Novella, Galatina (Lecce)

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università di Siena, Siena

<sup>3</sup>Dipartimento di Biotecnologie, Università di Siena, Siena

## A case of Xanthinuria in a patient with marked hypouricemia

Xanthinuria is a rare autosomal recessive disorder associated with a deficiency of xanthine oxidoreductase (XOR), which normally catalyzes the conversion of hypoxanthine to uric acid. The effects of this deficit are an elevated concentration of hypoxanthine and xanthine in the blood and urine, hypouricemia, and hypouricuria. The deficit in XOR can be isolated (type I xanthinuria) or associated with a deficit in aldehyde oxidase (type II xanthinuria) and sulfite oxidase (type III xanthinuria). While the first two variants have a benign course, are often asymptomatic (20%), and clinically indistinguishable, type III xanthinuria is a harmful form that leads to infant death due to neurological damage. The clinical symptoms (kidney stones, CKD, muscle and joint pain, peptic ulcer) are the result of the accumulation of xanthine, which is highly insoluble, in the body fluids.

We describe a case of type I xanthinuria in a 52-year-old woman who presented with hypouricemia, hypouricuria and kidney stones. The diagnosis was based on purine catabolite levels in urine and serum measured by 3 nonroutine methods: high-pressure liquid chromatography, mass spectrometry, and magnetic resonance imaging. To identify the type of xanthinuria the allopurinol test was used. We believe that these tests will facilitate the diagnosis of xanthinuria especially in asymptomatic patients without the need for a biopsy of the liver or intestines, which is useful only for scientific purposes.

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Aldehyde oxidase, Hypouricemia, Hypoxanthine, Xanthine, Xanthine oxidoreductasi, Xanthinuria

### PAROLE CHIAVE:

Aldeide ossidasi, Ipouricemia, Ipoxantina, Xantina, Xantina ossido reductasi, Xantinuria

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Marcello Napoli  
Direttore U.O.C. Nefrologia e Dialisi  
P.O. "S. Caterina Novella" Galatina  
ASL Lecce  
Via Roma 257  
73013 Galatina (Lecce)  
e-mail: mar.napoli@hotmail.com

## INTRODUZIONE

L'ipouricemia è una condizione relativamente rara, rilevabile nello 0.18% della popolazione, che può riconoscere numerose cause, spesso di natura ereditaria (1, 2). La Xantinuria fa parte del gruppo delle ipouricemie da diminuita formazione di acido urico per deficit metabolico geneticamente determinato (Tab. I). La Xantinuria è, infatti, un raro disordine ereditario di tipo autosomico recessivo che interessa il metabolismo purinico (Fig. 1), ascrivibile al deficit di xantina ossido reductasi (XOR), enzima che catalizza l'ossidazione di ipoxantina a xantina e di xantina ad acido urico. Il deficit di XOR può essere isolato o associato ai deficit di altri due enzimi molibdenici, *aldeide ossidasi* e *sulfite ossidasi*, che caratterizzano tre varianti di Xantinuria, di I, II e III tipo (Tab. II) (1-3).

La Xantinuria di III tipo è una malattia molto grave, dovuta al deficit combinato di tutti e tre gli enzimi molibdenici, che conduce a morte nell'infanzia o nell'adolescenza per grave danno neurologico (4). Le altre due forme, che sono a decorso benigno, clinicamente non sono distinguibili tra di loro e, nel 20% dei casi, sono completamente asintomatiche; circa il 40% dei pazienti con Xantinuria è riconosciuto sulla base di concentrazioni sieriche di acido urico molto basse; un altro 40% presenta sintomi riconducibili alla malattia, dovuti all'accumulo di xantina, sostanza altamente insolubile, nei fluidi corporei (3).

Il più comune quadro clinico è costituito da episodi di calcolosi recidivante (in circa la metà dei pazienti il primo episodio di litiasi si verifica entro i primi 10 anni di età), microematuria e infezioni del tratto urinario. Nei casi

**TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELLE IPOURICEMIE**

**- Diminuita formazione di acido urico**

- Deficit metabolici  
**Xantinuria ereditaria**  
Deficit di nucleotide fosforilasi purinica  
Deficit di cofattore del molibdeno
- Ipouricemia iatrogena  
Somministrazione di allopurinolo

**- Aumentata escrezione renale di ac. Urico**

- Ipouricemia ereditaria renale
- S. di Hartnup
- S. di Fanconi - De Toni - Debrè
  - Primitiva
  - Secondaria a deficit metabolici cistinosi, galattosemia, morbo di Wilson
  - Secondaria a m. neoplastiche mieloma, linfoma, ca. polmonare
  - Secondaria ad avvelenamenti metalli pesanti, tetracicline

**- Aumento fluidi extracellulari**

- S. da inappropriata secrezione di ADH

**TABELLA II - VARIANTI DI XANTINURIA**

Varianti Xantinuria	Deficit Enzimatico
Tipo I	Xantina ossido reductasi (XOR)
Tipo II	XOR + Aldeide ossidasi
Tipo III	XOR + Aldeide ossidasi + Sulfito ossidasi

più gravi, si può instaurare insufficienza renale acuta, con un'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica e l'uremia terminale (3, 5).

Un'altra conseguenza del deposito di xantina è rappresentata dall'insorgenza di artralgie, mialgie e crampi muscolari ricorrenti (6). Sono state diagnosticate, in circa il 10% dei pazienti, ulcere duodenali (7). Mialgie e crampi muscolari possono essere aggravati dall'esercizio fisico intenso, il quale aumenta il turnover muscolare di nucleotidi (8).

La diagnosi di Xantinuria viene effettuata, in genere, mediante un'indagine istologico-molecolare su biopsia epatica o della mucosa intestinale, ove l'enzima è maggiormente presente.

Non esiste un trattamento specifico per il deficit di attività enzimatica della xantina ossido reductasi. Una dieta a basso contenuto di purine associata a un notevole apporto di

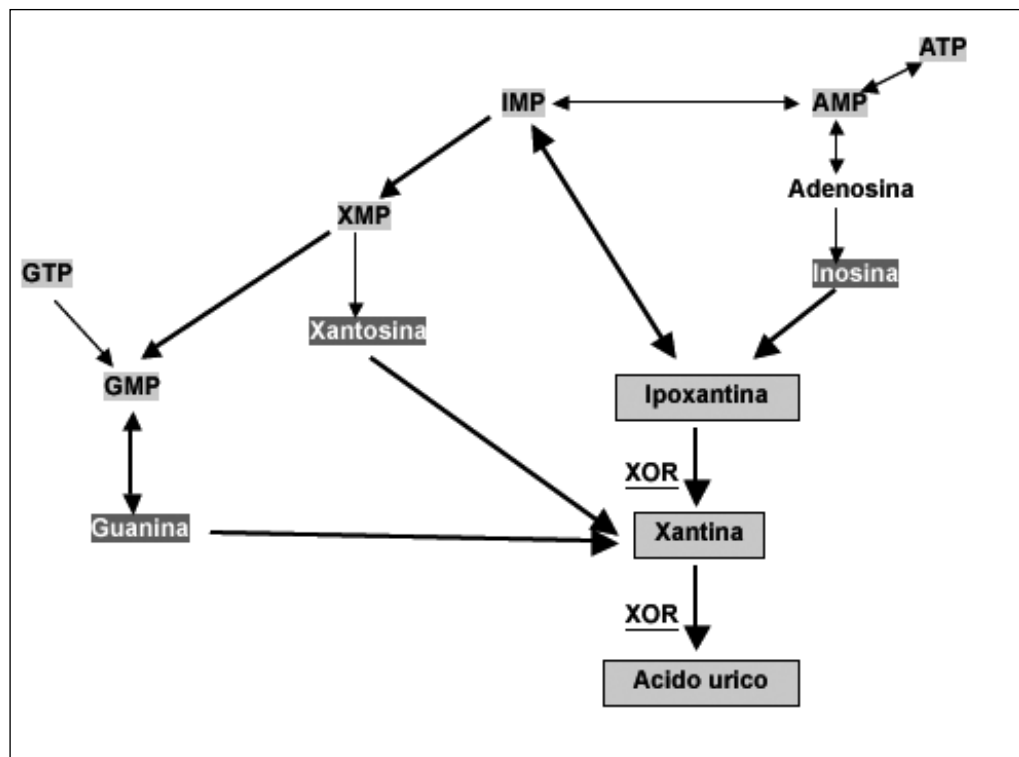


Fig. 1 - Catabolismo delle Purine.

liquidi è indicata per ridurre la produzione di ossipurine e per prevenire la precipitazione di xantina nelle urine (3, 9).

In questo studio, riportiamo il caso di una paziente di 52 anni, giunta alla nostra osservazione per microematuria persistente, calcolosi renale sinistra e ipertensione arteriosa, che presentava alle indagini ematochimiche una marcata ipouricemia (0.30 mg/dL).

## CASO CLINICO

Donna, di 52 anni e di razza caucasica, giunge alla nostra osservazione per microematuria persistente, calcolosi renale sinistra e ipertensione arteriosa. Negli esami di routine esibiti dalla paziente si riscontra una marcata ipouricemia (0.30 mg/dL).

In anamnesi, all'età di 20 anni, la paziente riferisce di aver subito un intervento di litotomia chirurgica per litiasi renale sinistra; la paziente non fornisce alcuna documentazione in merito; in tale occasione ricorda, comunque, che non venne effettuata l'analisi chimico-fisica del calcolo. Riportava, inoltre, la presenza di microematuria persistente e alcuni episodi di colica renale sinistra.

All'età di 45 anni, compaiono alcuni problemi cardiologici (tachiaritmia) e ipertensione arteriosa *borderline* trattata con bisoprololo. Si associa, nello stesso periodo, un quadro di moderata osteoporosi trattata con cicli di calcio, vitamina D e alendronati (ac. risedronico 1 cpr. da 5 mg ogni 7 gg).

Alla prima osservazione, nell'Ottobre del 2009, gli esami di laboratorio esibiti evidenziavano: indici di funzione renale, elettroliti plasmatici (Na, K, Cl, Ca, P) nella norma, ipouricemia marcata (0.30 mg/d), es. urine: microematuria, pH: 5.5, P.S.: 1015. Sedimento: 10-20 Gr x campo, alcuni cristalli di ossalato di calcio, ipercolesterolemia (260 mg/dL, LDL: 200 mg/dL), Emocromo, assetto marziale ed epatico nella norma. Ecografia Renale: microcalcolo (0.4 cm) nella pelvi del rene sinistro.

Sono successivamente richiesti ulteriori controlli laboratoristici che confermano la marcata ipouricemia (0.2-0.1 mg/dL) ed evidenziano una Clearance dell'acido urico pari a 0

mL/min con uricuria non dosabile sulle urine delle 24 h; la Clearance della creatinina e quella dell'urea risultano nella norma, come pure nel range della normalità risultano sodiuria, potassiuria, calciuria, fosfaturia, ossaluria, citraturia e magnesuria sulle urine delle 24 h.

Venivano scartate le cause principali di ipouricemia secondaria (Tab. I), mentre un'indagine tra i consanguinei escludeva una familiarità.

Nel caso della nostra paziente, ci siamo chiesti se non vi fossero altre indagini, oltre alla biopsia intestinale o epatica ritenuta necessaria per la diagnosi, che potessero condurre a una definizione diagnostica della Xanturia.

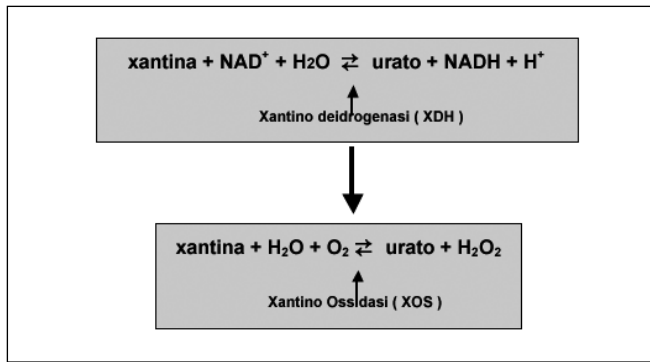
Abbiamo, pertanto, chiesto la collaborazione del Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, dell'Università di Siena, che ha proposto un differente approccio diagnostico. Tale approccio ha previsto il dosaggio sierico e urinario (urine delle 24 h) dei cataboliti purinici (acido urico, ipoxantina e xantina), processati con 3 metodiche di impiego non routinario quali la Cromatografia Liquida ad alta pressione (HPLC) (10), la Spettrometria di massa (LC-MS) (11) e la Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) (12). Le indagini, oltre che sui campioni della paziente, sono state eseguite su 3 controlli (Tab. III).

Le determinazioni tramite HPLC sono state condotte utilizzando un apparecchio, Shimadzu-HPLC, presso il Dipartimento di Medicina Interna Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica dell'Università di Siena. Le analisi mediante LC-MS (*Agilent Technologies*) sono state eseguite presso il Dipartimento di Tecnologia Farmacologica e Chimica dell'Università di Siena. Le ricerche di risonanza magnetica nucleare (NMR Advance Bruker DRX 600 Mhz) sono state effettuate presso il centro di Risonanza Magnetica Nucleare, Università di Siena.

Nella Tabella III sono riportati i risultati dei test, che confermano chiaramente il nostro sospetto diagnostico; infatti, la paziente (A) ha valori bassi di uricemia e uricuria; l'acido urico nelle urine è praticamente indosabile, mentre valori elevati di xantina e ipoxantina sono presenti sia nel siero che nelle urine. I controlli (B) hanno presentato normali valori di uricemia e uricuria e bassi valori sierici di xantina e ipoxantina, che risultano indosabili nelle urine.

**TABELLA III - DOSAGGIO SIERICO E URINARIO DI AC. URICO, IPOXANTINA E XANTINA EFFETTUATO CON TRE METODICHE DIFFERENTI (CROMATOGRAFIA LIQUIDA AD ALTA PRESSIONE (HPLC), SPETTROMETRIA DI MASSA (LC-MS) E RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (NMR) NELLA NOSTRA PAZIENTE (A) E NEI CONTROLLI (B)**

Cataboliti Purine	HPLC		LC-MS		NMR	
	A	B	A	B	A	B
Siero (mg /dL)						
Ac. Urico	<b>0.05</b>	7	<b>0.06</b>	4	<b>Invisibile</b>	Invisibile
Ipoxantina	<b>0.14</b>	0.03	<b>0.15</b>	0.03	<b>0.18</b>	<0.08
Xantina	<b>0.24</b>	0.02	<b>0.30</b>	0.04	<b>0.26</b>	<0.09
Urina (mg/24 h)						
Ac. Urico	<b>18</b>	207	<b>17</b>	179	<b>Invisibile</b>	Invisibile
Ipoxantina	<b>31</b>	-	<b>28</b>	-	<b>55</b>	-
Xantina	<b>184</b>	-	<b>206</b>	-	<b>342</b>	-



**Fig. 2** - Reazioni enzimatiche della Xantina Ossidoreduttasi (XOR) nel catabolismo delle purine. È illustrata la conversione irreversibile della XDH (xantina deidrogenasi) in XOS (xantina ossidasi) con le rispettive reazioni che avviene in particolari situazioni descritte nel testo.

Per poter identificare il tipo di Xantinuria, la paziente è stata sottoposta al *test dell'allopurinolo*. Il test consiste nel somministrare 300 mg di allopurinolo per via orale, con, a seguire, un prelievo di sangue dopo 90' e la raccolta delle urine delle 24 ore successive. Quindi, si ricerca l'ossipurinolo nel sangue e nelle urine della paziente. Infatti, l'ossipurinolo si forma dall'allopurinolo in presenza dell'enzima aldeide ossidasi, enzima che manca nella Xantinuria di II tipo e che è, invece, normalmente presente nella Xantinuria di I tipo (Tab. II). Il dosaggio dell'ossipurinolo è stato eseguito mediante HPLC. Il test all'allopurinolo, evidenziando o meno la presenza di ossipurinolo, è in grado di dimostrare se la paziente è affetta da Xantinuria di I o II tipo.

Il test all'allopurinolo effettuato alla nostra paziente ha evidenziato la presenza di ossipurinolo sia nel sangue che nelle urine. Si è, pertanto, giunti alla conclusione diagnostica che la paziente è affetta da Xantinuria di I tipo.

La paziente attualmente è in buone condizioni cliniche generali, è asintomatica ed effettua una dieta a basso contenuto di purine e una terapia idropinica con acqua oligominerale, la cui quantità viene regolata sulla diuresi giornaliera (almeno 2 litri/24 h), con l'obiettivo di prevenire la precipitazione di xantina nelle urine.

## DISCUSSIONE

Nella letteratura mondiale, i casi di Xantinuria descritti sono solo meno di 200 e interessano 22 nazioni con prevalenza del Mediterraneo e del Medio Oriente; 47 casi sono descritti in Nord Europa (spesso Xantinuria di Tipo I). Il 20% dei casi, totalmente asintomatici, è stato identificato durante indagini familiari, l'8% è stato identificato attraverso il riscontro casuale di una marcata ipouricemia in esami di routine e il 12.9% dei casi presentava calcoli renali. Sicuramente, la casistica è sottostimata sia perché spesso la Xantinuria si può associare ad altre patologie rare sia perché il caso non viene pubblicato (3).

Originariamente, la Xantinuria veniva descritta sia come

*deficit* di xantina ossidasi che di xantina deidrogenasi. Entrambi questi enzimi fanno parte della classe delle ossido reduttasi, pertanto, attualmente, si preferisce etichettare la Xantinuria come dovuta al *deficit* di xantina reduttasi. L'enzima XOR è una flavoproteina contenente ferro, molibdeno e un *cluster* ferro-zolfo ed è prevalentemente localizzato nella mucosa intestinale e negli epatociti. Il gene XOR è stato recentemente localizzato sul cromosoma 2, a livello di p22 (3, 13, 14). In condizioni normali, XOR esiste come XDH e catalizza la conversione della xantina in acido urico usando  $NAD^+$  come substrato accettore di elettroni. Per questo motivo, l'enzima è localizzato prevalentemente nella mucosa intestinale e nel fegato, organi ad alta attività  $NAD^+$ . In caso di *stress ossidativo* o di fenomeni di ischemia-riperfusioni di tessuti, le modificazioni metaboliche risultanti da questi processi trasformano la XDH in XOS (Fig. 2), che, oltre a produrre acido urico, produce anche radicali superossido (15).

Per la dimostrazione diretta di *deficit* di attività di XOR, è necessaria un'agobiopsia epatica o della mucosa intestinale, ove l'enzima è maggiormente presente (3).

Vista la natura benigna della malattia e la mancanza di una terapia efficace, tali possibilità diagnostiche andrebbero utilizzate solo per scopi scientifici (16). Un elemento diagnostico può essere l'evidenza di cristalli di Xantina nel sedimento urinario (piccoli e incolori, a forma di chicco d'orzo, e, più raramente, esagonali o romboidali, presenti nell'urina acida) che, tuttavia, è estremamente rara. L'analisi chimico-fisica del calcolo potrebbe avere un grande valore diagnostico se effettuata con studi specifici; la xantina può essere, infatti, rapidamente identificata con la spettrofotometria, la cromatografia a strato sottile o liquida, la spettroscopia di massa o a infrarossi e la cristallografia a raggi X. Nel nostro caso, in effetti, il momento importante che avrebbe potuto indirizzare verso la diagnosi è stato quando la paziente ha subito una litotomia chirurgica per calcoli del rene sinistro senza che, in tale occasione, venisse effettuata alcuna indagine. I calcoli di xantina, manifestazione specifica della malattia, morfologicamente tondeggianti e a superficie liscia e dal colore biancastro-giallobruno, sono radiotrasparenti, e il pH urinario in cui si formano è indifferente. Nei bambini, spesso contengono sali di calcio, a causa dell'iperocalciuria associata, e possono essere, pertanto, evidenziati con radiografie (5, 17). I calcoli di xantina possono essere anche di origine iatrogena associati alla terapia della sovrapproduzione di acido urico con allopurinolo. Tali casi comprendono la sindrome di Lesch-Nyhan e neoplasie maligne con una notevole massa di cellule tumorali, lisate dalla chemioterapia aggressiva iniziata contemporaneamente alla terapia con allopurinolo e determinanti un aumento delle concentrazioni plasmatiche e urinarie di xantina (15).

In effetti, si viene a creare una situazione clinica di completa analogia con la Xantinuria nei soggetti in trattamento cronico con allopurinolo in cui si trovano tassi ematici e uri-

nari di acido urico molto ridotti, a fronte dei quali si osserva un aumento di quelli di ipoxantina e xantina.

È stato visto, inoltre, come gli eterozigoti, obbligati portatori del difetto genico, sono asintomatici e hanno concentrazioni plasmatiche di ossipurine normali. Alcuni eterozigoti hanno un rapporto di escrezione acido urico-ossipurine relativamente basso, spiegabile con l'incremento di escrezione di xantina e ipoxantina. Purtroppo, questo tipo di escrezione delle ossipurine non è così significativo da poter essere utilizzato nell'individuazione degli eterozigoti (18).

Negli individui normali, il rimaneggiamento renale delle ossipurine è un meccanismo complesso e, almeno per quanto riguarda l'acido urico e la xantina, esiste una componente di secrezione tubulare. Per questo motivo, la *clearance* renale di xantina supera la quota di filtrazione glomerulare, mentre quella di ipoxantina le si avvicina. L'escrezione urinaria di ossipurine varia con il contenuto di purine nella dieta e, in misura minore, con il sesso e l'età (16).

Nei pazienti xantinurici, l'elevata *clearance* renale di xantina spiega l'incremento modesto dei livelli plasmatici e le elevate concentrazioni urinarie, in rapporto con la solubilità della sostanza. La solubilità è di circa 0.5 mM a un pH di 5.0 e aumenta solo fino a 0.9 mM dopo aver portato a 7.0 il pH con l'alcalinizzazione; questo contrasta con il notevole incremento di solubilità dell'acido urico in caso di aumento del pH e spiega come l'eventuale *approccio terapeutico con alcalinizzanti urinari sia inefficace* (15).

La potenziale nefrotossicità della xantina è correlata alla sua elevata *clearance* renale; nel bambino, è frequente la precipitazione di xantina nel tratto urinario, specialmente nel corso di diarrea e vomito o di infezioni ricorrenti delle vie urinarie con danno tubulare sino all'insufficienza renale acuta da necrosi tubulare. Questa nefrotossicità diretta della xantina, già evidenziata da studi sperimentali sull'animale trattato con allopurinolo (19), potrebbe determinare l'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica sino all'Uremia Terminale.

*Non esiste un trattamento specifico per il deficit di attività enzimatica della xantina ossido reduttasi.*

La netta prevalenza della xantina rispetto all'ipoxantina nei liquidi corporei non è dovuta a un'attività enzimatica residua, ma dipende dal fatto che è riutilizzata per la biosintesi dei nucleotidi guanidinici, per poi rientrare nel ciclo del catabolismo purinico sino all'eliminazione renale sotto forma di xantina (Fig. 1) (3). Per questo motivo, la terapia con allopurinolo è del tutto inefficace.

L'approccio terapeutico dovrebbe prevedere la riduzione dei livelli plasmatici e urinari di xantina, più tossica e insolubile dell'ipoxantina. Una possibilità terapeutica è una dieta a basso contenuto di purine associata a un notevole apporto di liquidi.

In conclusione, possiamo affermare che la Xantinuria, pur essendo una malattia rara, spesso completamente asintomatica e misconosciuta, merita di essere presa in considerazione almeno come sospetto diagnostico in queste parti-

colari situazioni:

- 1) in tutti i familiari dei pazienti affetti da Xantinuria, spesso completamente asintomatici;
- 2) nei soggetti che, durante un esame di *screening*, abbiano riscontrato valori ematici molto bassi di acido urico senza alcun segno di malattia;
- 3) nei pazienti pediatrici e in età prepuberale con microematuria persistente, infezioni delle vie urinarie ricorrenti e calcolosi renale recidivante con artralgie e mialgie scatenate da minimi sforzi muscolari;
- 4) nei pazienti neoplastici o con sindrome di Lesch-Nyhan che effettuano una terapia con allopurinolo per iperuricemia da lisi cellulare.

Abbiamo visto come, in assenza di calcoli da esaminare, l'unico approccio diagnostico fosse rappresentato da analisi istologico-molecolari su biopsia epatica o della mucosa intestinale, ove l'enzima è maggiormente presente. Il nostro studio ha evidenziato come, utilizzando metodiche non invasive, quali la HPLC, la LC-MS e la NMR, si possa ugualmente pervenire alla diagnosi. Certamente, le metodiche utilizzate non sono di impiego routinario e, pertanto, non sono facilmente estendibili.

La nostra esperienza ha dimostrato che l'approccio multidisciplinare, in questo caso tra nefrologi e biochimici, può consentire di identificare un maggior numero di pazienti affetti da Xantinuria, sfuggiti alle indagini per via delle scarse manifestazioni cliniche della malattia.

Va, infine, sottolineato che l'analisi chimico-fisica del calcolo può essere un importante momento diagnostico. Infatti, attualmente, la xantina può essere rapidamente identificata con metodi *standard* (spettrofotometria, cromatografia a strato sottile o liquida, spettroscopia di massa o a infrarossi e cristallografia a raggi X) che, ovviamente, anche se non differenziano il tipo di Xantinuria, potrebbero rappresentare la via più semplice e diretta per una diagnosi precoce della patologia.

## TEST DI VERIFICA

### 1) Quale deficit enzimatico caratterizza la Xantinuria Tipo I?

- a. Xantina ossido reduttasi
- b. Xantina ossido reduttasi e Aldeide ossidasi
- c. Xantina ossido reduttasi, Aldeide ossidasi e Sulfito ossidasi
- d. Aldeide ossidasi.

### 2) Quali sono le principali manifestazioni clinico-laboratoristiche della Xantinuria?

- a. Ipouricemia marcata
- b. Ipouricemia e ipouricuria marcate
- c. Calcolosi renale recidivante

d. Ipouricemia, ipouricuria, calcolosi renale recidivante e microematuria.

**3) Quale metabolita dell'acido urico, ematico e urinario, è dosato per differenziare la Xantinuria di Tipo I da quella di Tipo II nel corso del Test all'Allopurinolo?**

- Ipoxantina
- Xantina
- Xantosina
- Ossipurinolo.

## RIASSUNTO

La Xantinuria è un raro disordine autosomico recessivo del metabolismo purinico, dovuto al deficit di xantina ossido reduttasi (XOR) che catalizza la conversione di ipoxantina a xantina e di xantina ad acido urico. Questo deficit determina, come conseguenza, un'elevata concentrazione ematica e urinaria di ipoxantina e xantina con ipouricemia e ipouricuria.

Il deficit di XOR può essere isolato (Xantinuria I tipo) o associato al deficit di aldeide ossidasi (Xantinuria II tipo) e di solfito ossidasi (Xantinuria III tipo). Mentre le prime due varianti sono a decorso benigno, spesso asintomatiche (20%) e clinicamen-

te non distinguibili tra di loro, la Xantinuria III tipo è la forma più grave, che conduce a morte nell'infanzia per grave danno neurologico.

Le manifestazioni cliniche (calcolosi renale, I.R.C., artralgie, mialgie e ulcera duodenale) sono la conseguenza dell'accumulo di xantina, molto insolubile, nei fluidi corporei.

Riportiamo un caso di Xantinuria di I tipo in una paziente di 52 anni, giunta alla nostra osservazione per marcata ipouricemia, ipouricuria e calcolosi renale. La diagnosi è effettuata dosando su siero e urine i cataboliti purinici con 3 metodiche di impiego non routinario; la Cromatografia Liquida ad alta pressione, la Spettrometria di massa e la Risonanza Magnetica Nucleare. Per identificare il tipo di Xantinuria è stato usato il test dell'allopurinolo.

Noi riteniamo che il maggiore impiego clinico di questi test faciliterebbe la diagnosi di Xantinuria soprattutto nei casi asintomatici, senza ricorrere alla biopsia epatica o intestinale, utile solo a scopi scientifici.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Nagae A, Murakami E, Hiwada K, Sato Y, Kawachi M, Kono N. Asymptomatic hereditary xanthinuria: a case report. *Jpn J Med* 1990; 29 (3): 287-91.
- Mayaudon H, Burnat P, Eulry F, et al. Hereditary xanthinuria, rare cause of hypo-uricacidemia. 2 cases. *Presse Med* 1998; 27 (14): 661-3. French.
- Simmonds HA. Hereditary Xanthinuria. *Orphanet Encyclopedia*, Luglio 2003.
- Zannolli R, Micheli V, Mazzei MA, et al. Hereditary xanthinuria type II associated with mental delay, autism, cortical renal cystis, nephrocalcinosis, osteopenia and hair and teeth defects. *J Med Genet* 2003; 40: 121.
- Gargah T, Essid A, Labassi A, Hamzaoui M, Lakhova MR. Xanthine urolithiasis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21 (2): 328-31.
- Jurecka A, Stiburkova B, Krijt J, et al. Xanthine dehydrogenase deficiency with novel sequence variations presenting as rheumatoid arthritis in a 78-year-old patient. *J Inherit Metab Dis* 2010.
- Kawaki M, Kono N, Nimeo I, et al. A family of hereditary xanthinuria: two siblings with peptic ulcer and hypouricemia due to xanthine oxidase deficiency and heterozygote (father) with gout. *Jpn J Med* 1988; 77: 47.
- Kaya M, Moriwaky Y, Ka T, et al. Plasma concentrations and urinary excretion of purine bases (uric acid, hypoxanthine and xanthine) and oxypurinol after rigorous exercise. *Metabolism* 2006; 55 (1): 103-7.
- Havlik J, Plachy V, Fernandez J. Dietary purines in vegetarian meat analogues. *J Sci Food Agric* 2010; 90 (14): 2352-7.
- Safranow K. Identification and quantitation of purine derivatives in urinary calculi as markers of abnormal purine metabolism by using high-performance liquid chromatography (HPLC). *Ann Acad Med Stetin* 2000; 46: 35-49.
- Stocker SL, Franklin ME, Anderson JM, et al. Measurement of urinary oxypurinol by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878 (25): 2363-8.
- Lehnert W, Hunkler D. Possibilities of selective screening for inborn errors of metabolism using high-resolution 1H-FT-NMR spectrometry. *Eur J Pediatr* 1986; 145 (4): 260-6.
- Sakamoto N, Yamamoto T, Moriwaki 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 (4): 279-83.
- Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Identification of a new point mutation in the human molybdenum cofactor sulferase gene that is responsible for xanthinuria type II. *Metabolism* 2003; 52 (11): 1501-4.
- Reviewed in Simmonds, Reiter S, Nishino T, Hereditary xanthinuria. Chapter 54. In Beadet AL, Sly Ws, Valle D. eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: Mc Graw-Hill. 7 th. Edition: 1995; 1781-97.
- Scriver C, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Eight Edition.
- Kiss A, Barényi M, Csontai A. Xanthine stone in the urinary bladder of a male child. *Urol Int* 1999; 63 (4): 242-4.
- Porcelli B, Pizzichini M, Di Stefano A, et al. Analysis of uric acid and oxypurines in normal subjects and in gout patients. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1989; 65 (12): 1201-5.
- Farebrother DA, Hatfield P, Simmonds HA, Cameron JS, Jones AS, Cadenhead A. Experimental crystal nephropathy (one year study in the pig). *Clin Nephrol* 1975; 4 (6): 241-50.