

Revisión

Hipouricemia renal hereditaria tipo 1 y 2 en tres niños españoles. Revisión de casos pediátricos publicados

Amelia Peris Vidal^{a,*}, Juan Marin Serra^b, Elena Lucas Sáez^c,
Susana Ferrando Monleón^b, Félix Claverie-Martin^d, Ana Perdomo Ramírez^d,
Jorge Trujillo-Suarez^d y Jaime Fons Moreno^b

^a Centro de Salud Serrería II, Valencia, España

^b Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^c Hospital de Manises, Valencia, España

^d Unidad de Investigación, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Hipouricemia renal hereditaria
Ácido úrico
SLC22A12
SLC2A9

R E S U M E N

La hipouricemia renal hereditaria es un trastorno genético, poco frecuente, causado por un defecto aislado en la reabsorción del ácido úrico a nivel del túbulo renal. Los pacientes presentan concentraciones séricas de ácido úrico inferiores a 2 mg/dl (119 micromol/L), y un incremento en la excreción fraccional de ácido úrico mayor del 10%. La mayoría son asintomáticos y se detectan accidentalmente, aunque pueden aparecer complicaciones como la nefrolitiasis, hematuria, daño renal agudo inducido por ejercicio físico o tras un episodio de deshidratación por gastroenteritis aguda, o el síndrome de encefalopatía posterior reversible.

La hipouricemia renal hereditaria se confirma por el análisis molecular de los dos genes que codifican los transportadores de urato a nivel del túbulo renal. La hipouricemia renal tipo 1 (OMIM 220150) con pérdida de función en el gen SLC22A2 que codifica el transportador URAT1 y la hipouricemia renal tipo 2 (OMIM 612076) con mutaciones en el gen SLC2A9 que codifica el transportador GLUT9. Las formas más graves se producen en pacientes con mutaciones en el gen SLC2A9 en homocigosis. La mayoría de mutaciones se han descrito en adultos Japoneses, y sólo unos pocos casos en niños. Presentamos tres casos de niños españoles asintomáticos con hipouricemia renal confirmada genéticamente y realizamos revisión de los casos pediátricos con estudio genético, publicados en la literatura.

© 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/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ameliaperis@gmail.com (A. Peris Vidal).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.08.010>

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/>).

Hereditary renal hypouricemia type 1 and 2 in three spanish children. Revision of published pediatric cases

A B S T R A C T

Keywords:

Hereditary renal hypouricemia
Uric acid
SLC22A12
SLC2A9

Hereditary renal hypouricemia is a rare autosomal recessive genetic disorder that involves an isolated defect in uric acid reabsorption at the renal tubules. Patients present with serum uric acid concentrations of less than 2mg/dl (119 micromol/L) with increased fractional excretion above 10%. Most of the patients are asymptomatic and are detected incidentally. However, complications such as nephrolithiasis, hematuria, acute renal failure exercise-induced or after dehydration for acute gastroenteritis, or posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) may develop.

Hereditary renal hypouricemia is confirmed by molecular genetic analysis of the two genes which codify the uric acid transport in the kidney tubules. The renal hypouricemia type 1 (OMIM 220150) is characterized by loss-of-function mutations in the SLC22A12 gene which encodes URAT 1 transporter, and the hypouricemia type 2 (OMIM 612076) is caused by defects in the SLC2A9 gene. Homozygous mutations of SLC2A9 cause the most severe forms of the disease.

Most mutations have been identified in Japanese adults, and only a few in children.

We describe three asymptomatic pediatric Spanish patients with renal hypouricemia, with genetic confirmation, and we make a revision of all of the pediatric cases with genetic study published in the literature.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipouricemia renal hereditaria (HRH) es un trastorno genético poco frecuente e infradiagnosticado, incluido en el grupo de enfermedades raras (ORPHA 94088). Es causado por un defecto aislado en el transporte renal del ácido úrico a nivel tubular renal, bien por disminución en su reabsorción y/o por un aumento de su secreción^{1,2}. En niños mayores de un año y adultos, se debe sospechar ante un nivel sérico persistente de ácido úrico (AU) menor de 2 mg/dl (119 micromol/l), con una excreción fraccional de AU (EFAU) mayor del 10% (normal $7,25 \pm 2,98\%$)³⁻⁵. La HRH se confirma por el análisis molecular de los 2 genes conocidos que codifican los transportadores de AU a nivel tubular: el gen SCL22A12 y el gen SLC2A9^{4,6}. El gen SLC22A12 codifica el transportador URAT1 localizado en la membrana apical del túbulo proximal (TP). Sus mutaciones, con un patrón de herencia autosómico recesivo, son responsables de la HRH tipo 1 (OMIM 220150)⁷. El gen SLC2A9 codifica dos isoformas del transportador GLUT9, una larga y otra corta, localizadas respectivamente en la membrana basolateral del TP y en la apical del túbulo colector. Sus mutaciones, que siguen un patrón de herencia autosómico recesivo y en algún caso dominante, son responsables de la HRH tipo 2 (OMIM 612076)^{8,9}.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, sobre todo durante la edad pediátrica, por lo que muchos no se diagnostican o se descubren de forma casual. En ocasiones, la primera manifestación puede ser hematuria o el hallazgo de hipercalciuria, pero la mayoría de las veces el diagnóstico se realiza al aparecer alguna de sus complicaciones como

nefrolitiasis, daño renal agudo (DRA) inducido por el ejercicio físico intenso o menos frecuente, tras un episodio de deshidratación por gastroenteritis aguda por rotavirus¹⁰⁻¹⁷ o el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes con DRA asociado con el ejercicio¹⁸⁻²⁰.

La prevalencia de la HRH es desconocida y solo existen algunos datos sobre prevalencia de hipouricemia²¹⁻²⁴.

En la literatura se han comunicado más de 150 pacientes con HRH tipo 1, la mayoría adultos asiáticos (Japón, Corea del Sur), siendo la mutación más frecuente (2,30-2,37%) la p.W258X, y solo un escaso número se han publicado con HRH tipo 2²⁵⁻³⁰.

Estudios recientes muestran que esta enfermedad no está limitada a la población asiática ya que los estudios genéticos han permitido diagnosticar pacientes europeos de diferentes grupos étnicos^{6,27-29,31}.

Se han descrito en todo el mundo 47 mutaciones del gen SCL22A12 (36 de ellas de cambio de sentido o sin sentido) y 25 del gen SLC2A9 (15 de ellas de cambio de sentido o sin sentido), de las que 30 y 13 respectivamente, producen enfermedad³².

Hemos realizado una revisión bibliográfica de los casos pediátricos publicados con estudio genético. Los datos analíticos, mutaciones encontradas y manifestaciones clínicas más relevantes se recogen en las [tablas 1 y 2](#)^{4,6,10,12,13,16-20,23,26,27,30,32-39}. En total 27 niños con HRH tipo 1 y 14 con HRH tipo 2, de los que 9 casos son españoles³⁰.

Presentamos dos niños con HRH tipo 1, de dos familias de etnia romaní no emparentadas, y un niño caucásico con HRH tipo 2 ([tabla 3](#)).

Tabla 1 – Niños con HRH tipo 1: mutaciones descritas en el gen SLC22A12

Origen/ referencia	Edad/sexo	AUmg/dl	EFAU%	Mutación	Complicación
Japón/ Komoda 2004 ²⁶	7m/H	0,7	50,6	p.W258X*	No
	6a/M	0,7	105	p.W258X/p.T217M	No
	13a/H	0,7	55	p.W258X*	DRA ejercicio
	13a/H	0,5	35	p.W258X*	DRA ejercicio
Corea/ Cheong 2005 ³²	7a/H	0,4	45,1	p.W258X*	No
	11a/M	0,6	57,8	p.W258X/p.R477H	Hematuria
	15a/M	1,3	14,5	p.W258X/+	Hematuria
Japón/ Takahashi 2005 ²³	14a/H	0,74	74	p.Q297X/IVS2	No
Japón/ Lee 2006 ³⁴	3a/H	0,7	41,7	p.W258X*	Orina naranja
Japón/ Kaneko 2009 ³⁵	15a/M	0,7	51,7	p.R90H/p.W258X	No
Macedonia/ Tasic 2011 ⁶	7a/M	0,72	21	p.R434C/+	Litiasis
	7a/M	1,28	17	p.R434H/+	No
República Checa / Sebesta 2011 ⁴	5a/H	1,6	52,6	p.1242-1250del	Litiasis
Japón/ Nishizaki 2012 ¹⁰	4a/M	0,3	78	p.W258X*	Litiasis
República Checa/ Stiburkova 2013 ³³	9a/H	0,5	39	p.L415_G417del*	No
	8a/M	0,4	40		No
	7a/H	0,5	57		No
Japón/ Fujinaga 2013 ¹⁹	13a/H	0,9	61,1	p.W258X*	DRA ejercicio SEPR
Japón/ Kamei 2014 ¹⁶	7m/H	0,3	46,8	p.W258X*	DRA diarrea
Japón/ Fujinaga 2016 ¹⁷	2a/H	1,1	40	p.W258X/p.R90H	DRA diarrea
España/ Claverie-Martin 2018 ³⁰	3a/H	1,35	26	p.A476D/-	No
	5a/M	1,79	27	p.A476D/-	No
	1a/H	0,80	60	p.T467M/-	No
	7a/H	1,0	28	p.T467M/p.T467M	No
	12a/M	2,2	13	p.T467M/-	No
	5a/H	0,9	20	p.L415_G417del	No
Rep.Checa/ Stiburkova2018 ^{36,37}	12a/M	0.83	32	p.t467M y p.L415_G417del	No

a: años; AU: ácido úrico sérico; DRA: daño renal agudo; EFAU: excreción fraccional de ácido úrico; H: hombre; m: meses; M: mujer; SEPR: síndrome de encefalitis posterior reversible; *: homocigosis; +: alelo salvaje; -: no mutación en el otro alelo.

Casos clínicos

Familia 1. Niño de 10 años, sin antecedentes personales de interés; peso y talla en p50. Padres no consanguíneos, de etnia romaní, sin antecedentes nefrourológicos conocidos. Hermanos de 8 y 4 años sanos. Abuelos paternos primos hermanos. La abuela paterna refería cólicos renales. En un análisis realizado por control de tratamiento con metilfenidato en 2 ocasiones destacó un AU sérico de 0,6 mg/dl. En un análisis realizado 4 años antes por anorexia, la cifra era de 0,7 mg/dl, dato que pasó «desapercibido». Tras diagnosticar hipouricemia mantenida en niño asintomático con transaminasas normales, se estudió la función renal. En muestra aislada de orina no se detectó glucosuria, proteinuria, ni hipercalcemia siendo la EF AU del 48%. El equilibrio ácido-base y la ecografía renal fueron normales. Tras revisar los datos familiares, la abuela paterna tenía una hipouricemia mantenida entre 0,9-1,1 mg/dl, no valorada previamente y la

EFAU de 54%. Ante la sospecha de hipouricemia renal y tras consentimiento informado, se realizó estudio genético en el niño, encontrando dos mutaciones en heterocigosis en el gen SLC22A12 (p.T467M y p.L415_G417del). La abuela no permitió su estudio genético y tampoco se consiguió estudiar a los padres y hermanos porque vivían en otra comunidad.

Familia 2. Niña de 12 años, sin antecedentes de interés; peso en p97 y talla en p50. Abuelos maternos y padres, primos hermanos, de etnia romaní. Antecedentes de cólico nefrítico en la madre, abuela y tía materna. Hermanos sanos. A los 3 años en estudio de anorexia, se detectó anemia ferropénica y un AU sérico de 0,4 mg/dl, tras tratamiento con hierro oral se realizó análisis de control a los 6 meses, persistiendo la hipouricemia (0,5 mg/dl). En muestra aislada de orina no se detectó glucosuria, proteinuria ni hipercalcemia, y la EFAU era de 12%. Un cambio de domicilio impidió continuar con el estudio. Reapareció a los 10 años, asintomática, con AU sérico de 1 mg/dl y EFAU de 33% y se completaron las exploraciones diagnósticas en ella y en su madre, que tras revisar su historia presentaba

Tabla 2 – Niños con HRH tipo 2: mutaciones descritas en el gen SLC2A9

Origen/ referencia	Edad/sexo	AU mg/dl	EFAU%	Mutación	Complicación
Árabe Israel/ Dinour 2010 ³⁸	10a/M	0,01	>150	p.L75R*	No
Japón/ Shima 2011 ¹⁸	11a/M	0,10	58,3	p.G207X/dupExon1a	DRA ejercicio SEPR
Árabe Israel/ Dinour 2012 ³⁹	2a/M	0,20	88,8	p.R171C*	No
	5a/H	0,10	157,0		No
	7a/M	0,10	138,0		No
República Checa/ Stiburkova 2012 ¹²	12a/H	0,50	45,8	p.G216R/p.N333S	DRA ejercicio
	14a/H	0,67	93,0	p.G216R*	DRA ejercicio
China/ Shen 2014 ¹³	12a/M	0,05	296,9	p.W23X*	DRA ejercicio
China/ Mou 2015 ²⁰	11a/H	0,10	139,0	c.1215+1G>A	DRA ejercicio SEPR
Austria/ Windpess 2016 ²⁷	16a/M	0,10	>150	p.R171H*	No
España/ Claverie-Martin 2018 ³⁰	3a/H	0,94	17	T125M	No
	11a/M	<0,5	55		No
	12a/H	<0,5	80	T125M/T125M	DRA ejercicio

a: años; AU: ácido úrico sérico; DRA: daño renal agudo; EFAU: excreción fraccional de ácido úrico; H: hombre; m: meses; M: mujer; SEPR: síndrome de encefalitis posterior reversible; *: homocigosis; +: alelo salvaje; -: no mutación en el otro alelo.

Tabla 3 – Datos clínicos y genéticos de los pacientes y sus familiares

	Familia 1		Familia 2				Familia 3		
	Abuela	Niño	Niña	Madre	Hermanos		Niña	Hermana	Madre
Edad (años)	61	10	12	32	8	4	11	7	38
Cr (mg/dl)	0,76	0,47	0,55	0,68	0,35	0,24	0,49	0,45	0,6
AU (mg/dl)	1	0,8	1	0,5	2,9	2	1,3	2,1	2,8
EFAU (%)	54	48	33,4	48,2	7,5	9,4	27	22,2	10,9
Gen	No	SLC22A12					SLC2A9		
Mutación	hecho	p.T467M p.L415_G417del	p.T467M p.T467M	p.T467M p.T467M	p.T467M		p.T125M p.T125M	p.T125M -	p.T125M -

AU: ácido úrico sérico; Cr: creatinina plasmática; EFAU: excreción fraccional de ácido úrico

también hipouricemia persistente, AU sérico de 0,5-0,6 mg/dl, no valorada, a pesar de presentar cólicos nefríticos. En ambas, el equilibrio ácido-base y la ecografía renal fueron normales. Ante la sospecha de HRH y tras consentimiento informado, se solicitó también estudio a los hermanos que tenían cifras de AU sérico normales. El estudio genético demostró que la madre y la niña son homocigotas y los 2 hermanos heterocigotos, para la mutación p.T467M del gen SLC22A12. La tía materna que tenía hipouricemia de 0,6 mg/dl y la abuela no permitieron su estudio.

Familia 3. Niña de 11 años con antecedente de episodio de pielonefritis aguda; peso y talla en p50. Padres no consanguíneos, de raza caucásica, sin antecedentes nefrourológicos conocidos. Hermanas de 7 y 2 años de edad, sanas. En el análisis sanguíneo realizado durante el episodio de pielonefritis y durante su seguimiento, destacan concentraciones séricas de AU entre 1,2 y 1,8 mg/dl, datos que pasaron inicialmente «desapercibidos». En el estudio de orina, no se detectó glucosuria, proteinuria ni hipercalcemia, y la EFAU fue del 27%. Ante la sospecha de HRH por hipouricemia asintomática con EFAU aumentada y tras consentimiento informado, se realiza

estudio genético, que demostró una mutación en homocigosis del gen SLC2A9 (p.T125M). Se amplió estudio a familiares de primer grado, con el hallazgo de que la madre y la hermana de 7 años, son portadoras en heterocigosis de la misma mutación.

Análisis mutacional de los genes SLC22A12 y SLC2A9

Utilizando muestras de sangre periférica de los pacientes y sus familiares se aisló el DNA genómico utilizando un kit comercial (Gen Elute Blood Genomic DNA kit, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.). Los exones codificantes de SLC22A12 y SLC2A9 se amplificaron mediante PCR, y se analizaron por secuenciación automática con el kit BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing en el 3500 Series Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). Las secuencias de DNA se compararon con sus respectivas secuencias de referencia (SLC22A12, NCBI: NG.008110.1; SLC2A9, NCBI: NG.011540.1).

Comentarios

Este es el único trabajo que incluye una revisión bibliográfica de todos los casos pediátricos con HRH y la primera publicación en España de casos pediátricos confirmados genéticamente. Presentamos dos niños de etnia romaní con HRH tipo 1: un niño heterocigoto compuesto (p.T467 M/p.L415_G417) y un homocigoto (p.T467 M/ p.T467 M), junto con dos hermanos heterocigotos para la mutación p.T467 M/+. Ambas mutaciones han sido descritas previamente en niños y adultos de etnia romaní, españoles y de la República Checa²⁸⁻³⁰. La frecuencia de estas mutaciones en la cohorte romaní de España son mayores que en la República Checa (9,19 y 4,17% vs. 5,56 y 1,87%), y son las más altas del mundo, lo que sugiere una elevada incidencia de HRH en este grupo étnico, donde la endogamia y la litiasis renal son frecuentes²⁹. Recientemente, se han descrito tres niños españoles con la mutación p.T467 M, uno homocigoto y dos heterocigotos, junto con tres hermanos adultos homocigotos para esta mutación³⁰.

La niña con HRH tipo 2, de raza caucásica, presenta la mutación p.T125 M en homocigosis en el gen SLC2A9, mientras que la hermana y la madre son portadoras en heterocigosis. Esta mutación fue primero identificada en un adulto de 84 años judío-sefardí, y posteriormente en tres niños españoles, dos de ellos asintomáticos y uno que presentó DRA inducido por ejercicio físico intenso^{20,30}.

El conocimiento de la etnia es importante en el diagnóstico y facilitar la búsqueda del tipo de mutación.

En la edad pediátrica, se debe definir hipouricemia como una concentración sérica de AU menor de 2 mg/dl en mayores de un año. Esta definición es consecuencia de que entre los 2 y 12 meses de vida, debido a la «inmadurez tubular», la EFAU está aumentada (entre $27 \pm 21\%$)⁴ y el nivel de AU sérico relativamente disminuido (entre 2,2-2,5 mg/dl). A partir del año, la EFAU desciende a $8 \pm 6\%$ y el AU sérico aumenta entre 3,5-4,5 mg/dl, manteniéndose estos niveles hasta los 12 años, y a partir de esta edad las cifras son similares a las del adulto^{4,5}.

Queremos llamar la atención sobre la importancia que tiene la hipouricemia, ya que al no tener síntomas reconocidos, este dato analítico con frecuencia pasa desapercibido o se atribuye a un error de laboratorio. Toda hipouricemia debe ser estudiada. El diagnóstico diferencial se realiza en función de la EFAU³; si esta se encuentra aumentada (mayor del 10%) es de origen tubular renal, bien en forma de tubulopatía compleja (síndrome de Fanconi primario o secundario) o de una tubulopatía aislada (HRH).

Aunque todos nuestros pacientes están asintomáticos, y se descubrieron de forma casual, se sabe que la HRH presenta una importante variabilidad clínica. Solo un 10% de los pacientes con mutaciones en el gen SLC22A12 presentan clínica, mientras que los pacientes con mutaciones en homocigosis del gen SLC2A9 son lo que pueden presentar síntomas más graves debido a su mayor EFAU (incluso mayor del 150%)^{8,9}.

La nefrolitiasis se presenta en el 10% de los adultos con defecto en el transportador URAT1 y en el 40% de los que la alteración se encuentra en el transportador GLUT9³. Esta com-

plicación se ha comunicado en tres pacientes pediátricos con mutación en el gen SLC22A12^{4,6,10}.

La aparición brusca de DRA h o días después de realizar un ejercicio físico, como una carrera de corta distancia o tras un episodio de gastroenteritis aguda por rotavirus, debe orientar al diagnóstico de HRH. Esta complicación, se ha comunicado en cuatro niños con mutación en el gen SLC22A12^{16,17,19,26} y cinco en el gen SLC2A9, uno de ellos español de 12 años caucásico^{12,13,18,20,30}. Los síntomas iniciales suelen ser dolor lumbar o abdominal junto con náuseas y fatiga muscular, que pueden confundirse con un proceso viral y demorar el diagnóstico. Ante un fallo renal agudo con una concentración sérica de AU «relativamente baja», debe plantearse la posibilidad de esta enfermedad e investigar si existen determinaciones de AU previas y repetir las tras la normalización de la función renal, la cual en la mayoría de los casos se produce tras unos días sin que se requiera diálisis³.

Los mecanismos patogénicos propuestos de DRA asociado con el ejercicio en la HRH son:

1. Aumento de la producción de AU durante el ejercicio y de su eliminación urinaria, lo que junto a una orina más concentrada (por la hipovolemia relativa a la escasa ingesta de líquidos), y ácida (por el ejercicio) facilita la precipitación y obstrucción intratubular de AU⁴⁰.
2. La disminución de la capacidad antioxidante, debida a la hipouricemia, posibilita que el aumento de radicales libres durante el ejercicio físico provoquen una disfunción endotelial y vasoconstricción de las arterias renales⁴¹.
3. En pacientes con pérdida de función de los transportadores de urato (URAT 1 y GLUT 9), no solo está disminuida la reabsorción tubular de AU, sino que además está reducida la secreción de aniones orgánicos a la luz tubular, acumulándose y dañando las células del TP³⁸.

El interés del diagnóstico de esta complicación es establecer medidas preventivas para evitar recidivas: limitar el ejercicio físico anaeróbico, mantener una adecuada hidratación (antes, durante y tras el ejercicio físico) con ingesta abundante de agua, tomar antioxidantes (vitamina C, carotenos), e incluso tratamiento con alopurinol³⁷.

Se han descrito dos mecanismos por los que actuaría el alopurinol:

1. Disminución de la producción de AU, con menor cantidad de AU filtrado, disminuyendo el riesgo de precipitación intratubular del AU⁴⁰.
2. Mejoría del daño endotelial al reducir el estrés oxidativo vascular⁴².

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es una entidad clínico-radiológica que se caracteriza por cefalea, disminución del nivel de conciencia, convulsiones y alteraciones visuales, con imágenes en la resonancia magnética cerebral de edema cerebral, más intenso en la sustancia blanca parietooccipital. Se ha descrito en pacientes con HRH y DRA asociado al ejercicio y recientemente en pacientes pediátricos: un niño de 13 años con mutación en el gen SLC22A12 y dos de 11 años con mutación en el SLC2A9¹⁸⁻²⁰. Se piensa que

la presencia de un aumento brusco de la presión arterial sería responsable de un edema vasogénico cerebral. El diagnóstico precoz junto con el control adecuado de las convulsiones y de la hipertensión, evitando un exceso de fluidos intravenosos, son el fundamento para prevenir la aparición de secuelas neurológicas⁴³.

Conceptos clave

1. La hipouricemia es un dato analítico que con frecuencia pasa desapercibido o se atribuye a un error de laboratorio. Toda hipouricemia por debajo de 2 mg/dl debe estudiarse.

2. En niños mayores de un año, con AU <2 mg/dl y EFAU >10% se debe sospechar HRH.

3. El diagnóstico de HRH se confirma por el análisis molecular de 2 genes, el gen SLC22A12 (HRH tipo1) el gen SLC2A9 (HRH tipo2).

4. La mayoría de los pacientes con HRH son asintomáticos. Las complicaciones más frecuentes son hematuria macro- o microscópica, hipercalciuria, litiasis y DRA tras ejercicio físico.

5. Para evitar las complicaciones y la recurrencia del DRA, se recomienda ingesta abundante de líquidos, antes, durante y después del ejercicio, e incluso el tratamiento con alopurinol.

Agradecimientos

El análisis genético fue financiado por PI14/00760, integrado en el Plan Nacional de I+D+I 2013-2016 y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa».

BIBLIOGRAFÍA

- Sperling O. Hereditary renal hypouricemia. *Mol Genet Metab.* 2006;89:14-8.
- Stiburkova B, Stekrova J, Nakamura M, Kimiyoshi Ichida K. Hereditary renal hypouricemia type 1 and autosomal dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Med Sci.* 2015;350:268-71.
- Esparza Martín N, García Nieto V. Hipouricemia y manejo renal del ácido úrico. *Nefrología.* 2011;31:44-50.
- Sebesta I, Stiburkova B, Bartl J, Ichida K, Hosoyamada M, Taylor J, et al. Diagnostic tests for primary renal hypouricemia. *J Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30:1112-6.
- Stiburkova B, Bleyer AJ. Changes in serum urate and urate excretion with age. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19:372-6.
- Tasic V, Hynes AM, Kitamura K, Cheong HI, Lozanovski VJ, Gucev Z, et al. Clinical and functional characterization of URAT1 variants. *PLoS One.* 2011;6:e28641.
- Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417:447-52.
- Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet.* 2008;83:744-51.
- Kimura T, Takahashi M, Yan K, Sakurai H. Expression of SLC2A9 isoforms in the kidney and their localization in polarized epithelial cells. *PLoS One.* 2014;9:e84996, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084996>.
- Nishizaki N, Fujinaga S, Hirano D, Kanai H, Kaya H, Ohtomo Y, et al. Hereditary renal hypouricemia: a cause of calcium oxalate urolithiasis in a young female. *Clin Nephrol.* 2012;77:161-3.
- Watanabe T, Abe T, Oda Y. Exercise-induced acute renal failure in a patient with renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:851-2.
- Stiburkova B, Taylor J, Marinaki AM, Sebesta I. Acute kidney injury in two children caused by renal hypouricemia type 2. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1411-5.
- Shen H, Feng C, Jin X, Mao J, Fu H, Gu W, et al. Recurrent exercise-induced acute kidney injury by idiopathic renal hypouricemia with a novel mutation in the SLC2A9 gene and literature review. *BMC Pediatr.* 2014;14:73.
- Fujinaga S, Kaneko K, Ohtomo Y, Takada M, Kobayashi K, Tada M, et al. Acute renal failure due to obstructive uric acid stones associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:239-40.
- Fujita T, Shimooka T, Teraoka Y, Sugita Y, Kaito H, Iijima K, et al. Acute renal failure due to obstructive uric acid stones associated with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2467-9.
- Kamei K, Ogura M, Ishimori S, Kaito H, Iijima K, Ito S, et al. Acute kidney injury after acute gastroenteritis in an infant with hereditary hypouricemia. *Eur J Pediatr.* 2014;173:247-9.
- Fujinaga S, Nishino T. Acute kidney injury due to rotavirus gastroenteritis-associated obstructive uric acid stones in a Japanese infant harboring a heterozygous W258X mutation. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2379-80.
- Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, et al. Recurrent ELARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics.* 2011;127:e1621-5.
- Fujinaga S, Ito A, Nakagawa M, Watanabe T, Ohtomo Y, Shimizu T. Posterior reversible encephalopathy syndrome with exercise-induced acute kidney injury in renal hypouricemia type 1. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1557-60.
- Mou LJ, Jiang LP, Hu Y. A novel homozygous GLUT9 mutation cause recurrent exercise-induced acute renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Nephrol.* 2015;28:387-92.
- Casas E, Serrano C, Daimiel E, Michán A, Mateos F, García Puig J. Prevalencia, fisiopatología y procesos asociados a hipouricemia en una población hospitalaria: análisis de 27.987 determinaciones analíticas. *Rev Clin Esp.* 1990;186:211-5.
- Igarashi T. Normal serum uric acid concentrations for age and sex and incidence of renal hypouricemia in Japanese school children. *Pediatr Nephrol.* 1993;7:239-40.
- Takahashi T, Tsuchida S, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, Saito S, et al. Recurrent URAT1 gene mutations and prevalence of renal hypouricemia in Japanese. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:576-8.
- Nakamura A, Niimi R, Yanagawa Y. Renal hypouricemia in school-aged children: screening of serum uric acid level before physical training. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1898-900.
- Lee JH, Choi HJ, Lee BH, Kang HK, Chin HJ, Yoon HJ, et al. Prevalence of hypouricemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects. *Nephrology.* 2008;13:661-6.
- Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, et al. The W258X mutation in SLC22A12 is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:728-33.

27. Windpessl M, Ritelli M, Wallner M, Colombi M. A novel homozygous SLC2A9 mutation associated with renal-induced hypouricemia. *Am J Nephrol*. 2016;43:245–50.
28. Stiburkova B, Gabrikova D, Čepek P, Šimek P, Kristian P, Cordoba-Lanus E, et al. Prevalence of URAT1 allelic variants in the Roma population. *J Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2016;35:529–35, <http://dx.doi.org/10.1080/15257770.2016.1168839>.
29. Claverie-Martin F, Stiburkova B, Nakamura M, Gonzalez-Acosta H, Mancikova A, Trujillo-Suarez J, et al. Idiopathic renal hypouricemia: identification and characterization of SLC22A12 mutations in spanish patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30Suppl3:381–92.
30. Claverie-Martin F, Trujillo-Suarez J, Gonzalez-Acosta H, et al. URAT1 and GLUT9 mutations in Spanish patients with renal hypouricemia. *Clin Chim Acta*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2018.02.030>. S00098981(18)30099-8.
31. Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, et al. Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:886–90.
32. Cooper DN, Ball EV, Stenson PD, Phillips AD, Evans K, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
33. Stiburkova B, Sebesta I, Ichida K, Nakamura M, Hulkova H, Krylov V, et al. Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:1067–73.
34. Lee JH, Choi JH, Park YS, Yoo HW, Jeong JY. A case of idiopathic renal hypouricemia with URAT1 gene mutation who showed persistent orange-colored urine. *J Korean Soc Pediatr Nephrol*. 2006;10:65–71.
35. Kaneko K, Taniguchi N, Tanabe Y, Nakano T, Hasui M, Nozu K. Oxidative imbalance in idiopathic renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:869–71.
36. Stiburkova B, Sebesta I. Hypouricemia and hyperuricosuria in a pubescent girl: Question. *Pediatr Nephrol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3926-2>.
37. Stiburkova B, Sebesta I. Hypouricemia and hyperuricosuria in a pubescent girl: Answers. *Pediatr Nephrol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3934-2>.
38. Dinour D, Gray NK, Campbell S, Shu X, Sawyer L, Richardson W, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:64–72.
39. Dinour D, Gray NK, Ganon L, Knox AJ, Shalev H, Sela BA, et al. Two novel homozygous SLC2A9 mutations cause renal hypouricemia type 2. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1035–41.
40. Bhasin B, Stiburkova B, de Castro-Pretelt M, Beck N, Bodurtha JN, Atta MG. Hereditary renal hypouricemia: a new role for allopurinol? *Am J Med*. 2014;127:e3–4.
41. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M, et al. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. *Circ J*. 2015;79:1125–32.
42. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114:2508–16.
43. Endo A, Fuchigami T, Hasegawa M, Hashimoto K, Fujita Y, Inamo Y, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood. Report of four cases and review of the literature. *Pediatr Emer Care*. 2012;28:153–7.