

Cuando el sedimento ayuda a la genética. Un caso de déficit de adenina-fosforribosiltransferasa

Clara M. Cases Corona¹, M. Carmen Guerrero Márquez², Juan Manuel Acedo Sanz³,
Beatriz Sánchez Álamo¹, Patricia Domínguez Torres¹, Javier Villacorta Pérez¹,
Gema M. Fernández Juárez¹

¹ Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

² Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

³ Unidad de Laboratorio. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

NefroPlus 2019;11(1):95-100

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 39 años, natural de República Dominicana, con episodios de nefrolitiasis en la infancia como únicos antecedentes de interés, que debuta con un cuadro de insuficiencia renal grave (enfermedad renal crónica estadio 5) y microhematuria. En la biopsia renal se observa una nefritis tubulointersticial crónica con presencia de cristales de color marrón-rojizo en el compartimiento tubulointersticial. Estos cristales también se identificaron en el sedimento de orina. El estudio morfológico de los cristales fue compatible con cristales de hidroxadenina y los niveles en orina de adenina y 2,8-dihidroxiadenina mediante cromatografía líquida de alta resolución estuvieron elevados. Con el diagnóstico de déficit de adenina-fosforribosiltransferasa, se inicia tratamiento con febuxostat (inhibidor de la xantina oxidasa) con nula mejoría de la función renal. El paciente inició diálisis en los días siguientes al diagnóstico.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Nefropatías hereditarias. Cristales renales. Litiasis renal.

INTRODUCCIÓN

El daño tubulointersticial crónico es una forma frecuente de enfermedad renal crónica (ERC); sin embargo, en la mayoría de los casos, la biopsia renal no ayuda a establecer el diagnóstico etiológico del patógeno que ha inducido el daño. Una de las excepciones es el daño provocado por cristales, cuyas características permiten en muchos casos determinar la naturaleza química de este. La deficiencia de adenina-fosforribosiltransferasa (APTR) es una entidad rara, que favorece el acúmulo de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA), una sustancia poco soluble, que se elimina a través del riñón y que termina depositándose en el intersticio renal, dañándolo e induciendo ERC. Otras veces, su

cristalización ocurre dentro del túbulo y produce litiasis renal, que característicamente es radiolúcida. Su detección, cuando es precoz, permite iniciar el tratamiento adecuado y evitar la progresión de la enfermedad renal¹.

Se presenta el caso de un varón joven, con insuficiencia renal grave y presencia de nefritis tubulointersticial crónica y cristales en la biopsia renal.

CASO CLÍNICO

Varón de 39 años, natural de República Dominicana, como antecedentes personales destacan episodios de cólicos renoureterales expulsivos durante la infancia, no estudiados. El paciente desconoce antecedentes familiares de litiasis renal o insuficiencia renal.

Acudió al Servicio de Urgencias de nuestro centro por un cuadro de 1 mes de evolución de astenia, hiporexia con pérdida de 8 kg de peso, náuseas y vómitos. Presentaba nicturia desde al menos 1 año antes del inicio de los síntomas. Negó episodios de hematuria macroscópica y no ha presentado cólicos renales desde la infancia. Como otros datos de interés, el paciente era to-

Correspondencia: Clara M. Cases Corona

Unidad de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Budapest, 1. 28922 Alcorcón, Madrid

cmcases@fhacorcon.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

mador crónico de AINE (antiinflamatorios no esteroideos) por cefalea crónica.

- En una analítica rutinaria realizada 2 años antes presentó una creatinina de 1,28 mg/dl, cociente microalbuminuria/creatinina en micción espontánea de 76 mg/g y sedimento normal.
- En la exploración física destacó obesidad, con un IMC (índice de masa corporal) de 38,37 kg/m², sin otros hallazgos significativos. Normotenso, sin lesiones cutáneas ni datos de sobrecarga.
- En la analítica inicial destacaba una creatinina de 10,72 mg/dl, con urea de 250 mg/dl, ácido úrico de 9,8 mg/dl y sin alteraciones iónicas. Presentaba alteración del metabolismo óseo mineral con una PTH-K/DOQI de 366,17 pg/ml, calcemia de 8,6 mg/dl y fosforemia de 6,7 mg/dl.
- En el análisis de orina presentaba hipostenuria (densidad 1.007). En el sedimento se observaban cristales, que inicialmente se interpretaron como de oxalato cálcico, y microhematuria (1-5 eritrocitos por campo).
- Se realizó una ecografía abdominal que mostró riñones de tamaño ligeramente disminuido, aunque simétricos, con moderada hiperecogenicidad medular y adelgazamiento de la cortical. No se observaron sombras acústicas ni datos de uropatía obstructiva. El resto, sin hallazgos significativos.

Dado que se trataba de un paciente con un deterioro de la función renal rápidamente progresiva, con microhematuria en el sedimento de orina, se decidió realizar estudio inmunológico completo, que incluyó: IgM, IgA, IgG, C3, C4, proteinograma, ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), crioglobulinas, anticuerpos anti-SS-A, anticuerpos anti-SS-B, que resultó negativo. Ante la ausencia de diagnóstico se llevó a cabo una biopsia renal con extracción de 2 cilindros, sobre los que se realizaron estudios de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

El material seleccionado para estudio histológico contenía 7 glomérulos, 4 de los cuales presentaban esclerosis global del penacho. Las alteraciones más relevantes se observaron a nivel del compartimiento tubulointersticial, con la presencia de abundantes depósitos de cristales intratubulares e intracelulares con morfología aciculada, que se disponían de forma aislada o formando grandes agregados. Los cristales mostraron una coloración marrón-rojiza con técnicas de hematoxilina-eosina, algunos eran azulados con tricrómico de Masson y negros con técnicas de plata. Asimismo, mostraban birrefringencia con luz polarizada. En las figuras 1 y 2 se muestran estos cristales.

En el intersticio se observaban áreas de edema y de fibrosis, ocupadas por un intenso infiltrado inflamatorio mixto con presencia de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, neutrófilos y células gigantes multinucleadas. Los eosinófilos eran escasos. Se observaron marcada atrofia tubular parcheada y signos de tubulitis.

Los glomérulos no esclerosados mostraban un patrón glomerular conservado con aumento focal y segmentario de la matriz y

la celularidad mesangial, lesiones de esclerosis focal y segmentaria o sinequias a la cápsula de Bowman. De forma ocasional se observaba algún neutrófilo intracapilar. Las cápsulas de Bowman mostraban engrosamiento con reduplicación o fibrosis concéntrica. Algunos vasos estaban engrosados.

Por técnicas de inmunofluorescencia no se observó positividad para ningún anticuerpo.

Se estudiaron 2 glomérulos mediante microscopía electrónica, que mostraron membranas basales de grosor levemente au-

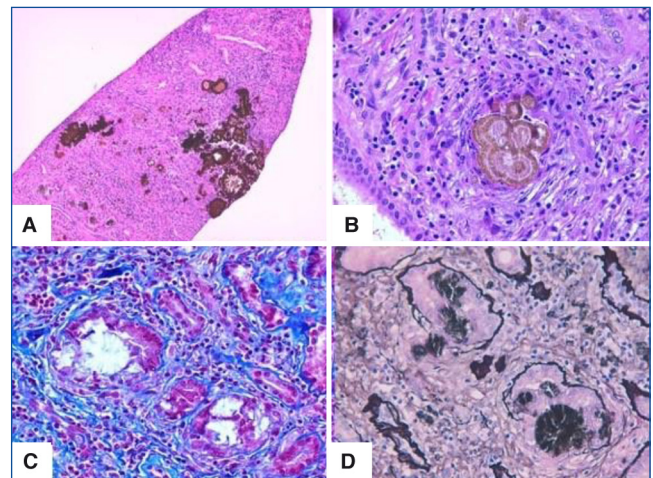


Figura 1. Cristales en tejido renal con distintas técnicas.
 A) Hematoxilina-eosina. Cristales de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA) en luces tubulares, citoplasma celular epitelial e intersticio, de coloración rojiza-marronácea (20x). B) Hematoxilina-eosina. Cristales intratubulares con patrón radial y anular (40x). C) Tricrómico de Masson. Cristales de 2,8-DHA de aspecto azul claro. D) Plata metenamina. Cristales de 2,8-DHA teñidos de coloración negruzca (40x).

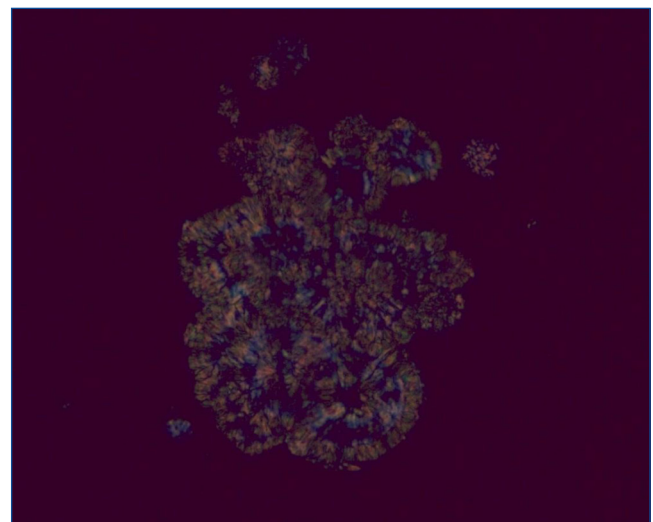


Figura 2. Tejido renal. Birrefringencia de los cristales de 2,8-DHA con el microscopio de luz polarizada.

mentado, con algunas áreas rarefactas en la lámina densa. Los podocitos y las células endoteliales no presentaban alteraciones. No se observaron depósitos a nivel parietal ni mesangial. Tampoco presentaban inclusiones ni depósitos en las células tubulares.

Se solicitó estudio de orina de 24 h, que no mostró alteraciones metabólicas favorecedoras de la formación de litiasis excepto hipocitraturia (proteinuria, 0,36 g/24 h; calcio, 24 mg/24 h; fosfato, 259,2 mg/24 h, ácido úrico, 0,2 g/24 h; ácido oxálico, 13,7 mg/24 h; ácido cítrico, < 46 mg/24 h). Se decidió estudiar los cristales previamente observados en la orina, que resultaron ser cristales de hidroxifenilacetato.

Como se observa en la figura 3, se trataba de cristales de forma esférica y radiales, de distinto tamaño y de color rojo-parduzco. Se realizó el estudio con luz polarizada, que presentó birrefringencia y morfología en cruz de Malta. Ante la sospecha de déficit de APTR, se solicitó la excreción urinaria de adenina y 2,8-DHA mediante cromatografía líquida de alta resolución, que resultaron estar elevadas, lo que es compatible con la sospecha clínica. También se solicitó el estudio de las mutaciones del gen *APTR*, que actualmente está pendiente.

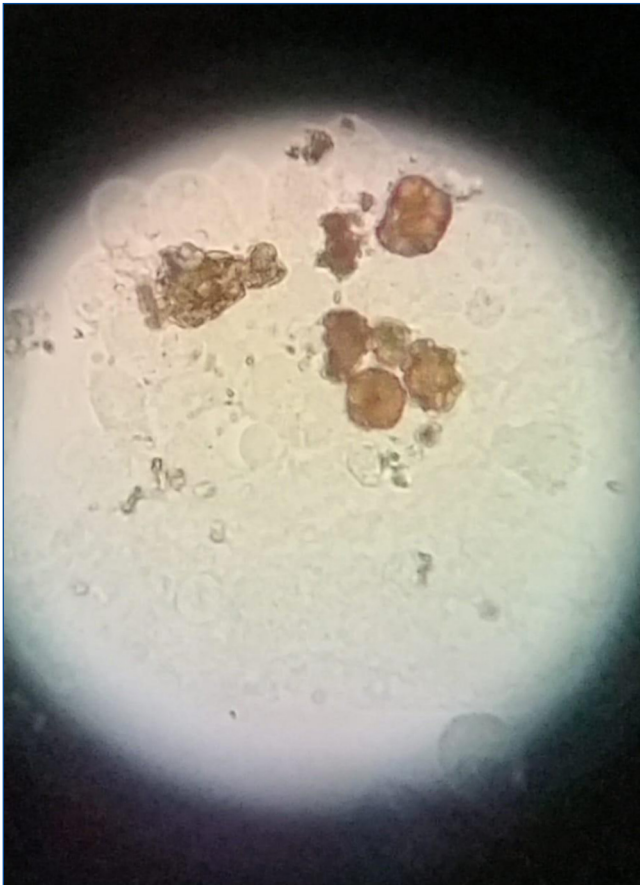


Figura 3. Orina. Presencia de cristales de forma esférica y radiales, de distinto tamaño y de color rojo-parduzco, compatible con cristales de 2,8-DHA.

Ante estos hallazgos, el moderado perfil de riesgo cardiovascular de nuestro paciente y de acuerdo con las evidencias sobre el tratamiento de esta patología, se decide iniciar tratamiento oral con febuxostat. Como era esperable por la grave cronicidad observada en la biopsia renal, el paciente no experimentó ninguna mejoría clínica e inició, durante el ingreso, programa de hemodiálisis crónica a través de catéter tunelizado yugular derecho. Por el mismo motivo no se planteó tratamiento esteroideo. Se mantuvo el tratamiento con febuxostat para evitar nuevos episodios de litiasis renal y como preparación ante el trasplante renal. Adicionalmente, se diagnosticó, por alteración de la glucemia basal, de diabetes mellitus tipo 2.

Actualmente continúa dependiente de diálisis y se ha iniciado el estudio para un posible trasplante renal.

DISCUSIÓN

El déficit de APTR es una causa rara de nefrolitiasis que, secundariamente, puede producir fallo renal grave. Este enzima participa en el metabolismo de las purinas y ayuda a la transformación de adenina en adenosina monofosfato. Su déficit conlleva la acumulación de adenina, que se es metabolizada a 2,8-DHA por la xantina oxidasa, y secundariamente forma cristales insolubles en la orina, causa fundamental de la patología.

Su patrón de herencia es autosómico recesivo, y el gen afectado está situado en el cromosoma 16q24. Se han descrito más de 40 mutaciones patógenas, con cierta agregación geográfica: la mayor parte de los casos se ha localizado en Francia, Islandia y Japón, y los casos reportados en otros países son excepcionales^{2,3}.

De forma general, las alteraciones genéticas producen un déficit completo del enzima; sin embargo, se han descrito pacientes que tienen disminuida sustancialmente la cantidad del enzima, pero sin estar completamente ausente (mantienen aproximadamente un 10-20% de actividad). No está bien definido si esta diferencia cuantitativa supone diferencias en la intensidad clínica de la enfermedad. Este déficit parcial se ha descrito exclusivamente en las cohortes japonesas⁴.

Se trata de una enfermedad que se considera rara, aunque se desconoce su prevalencia exacta. Se ha estimado que puede estar entre 1/27.000 en población japonesa y 1/100.000 en población caucásica⁵. Estudios genéticos poblacionales han estimado que la frecuencia de heterocigotos es del 0,4 al 1,2% en población sana, por lo que la posibilidad de homocigotos debería estar en 1 caso entre 3.000 y 6.000 habitantes, por lo que posiblemente se trate de una enfermedad infradiagnosticada. En la tabla 1 se han resumido las características clínicas y evolutivas de las escasas series de pacientes publicadas hasta ahora.

En pacientes homocigotos, los síntomas presentan un amplio espectro de gravedad, desde nefrolitiasis de repetición hasta ERC con necesidad de terapia renal sustitutiva, como en el caso de nuestro paciente. Los pacientes heterocigotos no suelen pre-

Tabla 1. Comparación de las características clínicas, diagnósticas y evolutivas de las 3 series con mayor número de casos

Estudio	n	Casos hereditarios	Edad al diagnóstico (años)	Forma de presentación (%)	Diagnóstico (n)	Tratamiento (n)	Dosis	Seguimiento (años)	ERC durante el seguimiento (%)	Evolución tras tratamiento
Bollée et al (2010)²	53 diagnósticos, 40 con datos	43 diagnósticos, 33 con datos	36,3	90 nefrolitiasis 2,5 FRA 32,5 ERC (15 Tx-ERC) 5 asintomáticos	31 análisis litiasis 15 cristaluria 6 biopsia renal (53 estudio genético)	35 alopurinol	300 mg	6	5 ERC 5 Tx	5% Tx sin recurrencia 5% ERC, a pesar del alopurinol Resto estable
Runolfsdottir et al (2016)⁷	53	42	37	55 nefrolitiasis 30 FRA 38 ERC (20,75 CKD 5, de los cuales 15 TRS) 9 asintomáticos	8 análisis litiasis 34 cristaluria 2 biopsia renal 2 autopsia	52 alopurinol (7 pacientes cambiaron a febuxostat por EA)	Adultos: 100 mg (n = 7), 150 mg (n = 3), 200 mg (n = 21), 300 mg (n = 7) Niños: 8 mg/kg	10,3	26,4 ERC (22,6 TRS)	3 pacientes presentaron mejoría temporal de función renal 2 desarrollaron CKD 3-5, a pesar del tratamiento
Edvardson et al (2001)³	23	16	37	65 nefrolitiasis 17,4 FRA 17,4 ERC (0,09 ERC avanzada) 22 asintomáticos	22 cristaluria 2 biopsia renal 8 análisis litiasis (6 error) (22 estudio genético)	22 alopurinol	5-10 mg/ kg/día	-	-	87,5% pacientes con deterioro función renal, mejoría función renal

EA: efectos adversos; ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; FRA: fracaso renal agudo; TRS: terapia renal sustitutiva; Tx: trasplante renal.

sentar síntomas, incluso puede resultar complicado encontrar cristales de 2,8-DHA en su orina. De forma general, no se ha descrito la presencia extrarrenal de estos cristales; sin embargo, en 1986 en Bélgica se describieron 2 casos de distrofia corneal, que los autores atribuyeron a cristales de 2,8-DHA, sin que este dato pudiera ser confirmado histológicamente⁶.

La edad del inicio oscila entre 0,5 y 78 años, con una mediana de 36,3 años². Las series francesa e islandesa coinciden en que, en el momento del diagnóstico, el 35% de los pacientes presentaba disminución del FGe (filtrado glomerular estimado), y el 15% estaba en situación de ERC estadio 5. En algunos casos, el diagnóstico se hizo tras la recidiva de la enfermedad en el trasplante renal. Estos 2 estudios divergen en que, en el estudio francés, el 90% de los pacientes había tenido algún episodio de litiasis renal previa, mientras que en la serie islandesa este porcentaje fue del 55%⁷. Probablemente, al ser estudios retrospectivos, la heterogeneidad en la recogida explica estas diferencias.

La presentación como daño renal rápidamente progresivo, como en nuestro caso, se había descrito previamente en el 30% de los casos. A diferencia de la saturación sostenida en el intersticio que ocurre en las formas de progresión crónica, en los casos de presentación aguda el desencadenante suele ser la formación paroxística de cristales intratubulares, posiblemente propiciados por episodios de deshidratación aguda, y cuya fa-

gocitosis induce una reacción inflamatoria aguda mediada por el NLRP3 inflamosoma y con la IL-1. Histológicamente, esta inflamación se manifiesta por la presencia de infiltrado inflamatorio tubulointersticial que rodea al cristal⁶.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades que producen nefrolitiasis o cristalización tisular. En el caso de que la forma de presentación sea una nefrolitiasis, el principal diagnóstico diferencial, por su característica de radioluminiscencia, sería con la litiasis de ácido úrico, cistina, xantina o algunos fármacos. En caso de que existan antecedentes familiares, la hiperoxaluria primaria por déficit de la alanina glicoxilato aminotransferasa, la cistinuria y, en menor medida, la hipercalcemia deberían ser la primera sospecha, sin embargo, hay que considerar que, como ocurrió en nuestro caso, en las enfermedades con herencia autosómica recesiva, con penetrancia clínica variable, los antecedentes familiares no siempre están presentes. Cuando el diagnóstico ocurre tras el hallazgo de nefropatía por cristales, el diagnóstico diferencial debería incluir la cristalización de úrico, fármacos, fosfato y oxaluria secundaria. En la tabla 2 se indican las causas hereditarias y no hereditarias más frecuentes de nefrolitiasis y nefropatía por cristales^{1,8}.

La sospecha diagnóstica, como ocurrió en nuestro paciente, comienza a partir de la detección en el tejido renal, con el microscopio de luz polarizada, y en la orina, de cristales de 2,8-DHA.

Tabla 2. Causas hereditarias y no hereditarias más frecuentes de nefrolitiasis y nefropatía por cristales

	Hereditarias	No hereditarias
Nefrolitiasis	Hipouricemia renal familiar	Malabsorción
	Enfermedad de Dent	Dieta
	Cistinosis	Fármacos
	Déficit de adenina-fosforribosiltransferasa	Relacionadas con infecciones urinarias
	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis	Síndrome hiperuricosúrico
	Síndrome de Bartter	
	Xantinuria hereditaria	
Cristales	Hiperoxaluria primaria	Inducidos por la dieta
	Déficit de adenina-fosforribosiltransferasa	Farmacológicas
	Cistinosis	Malabsorción
	Formas genéticas de acidosis tubulares	Rabdomiólisis
	Formas genéticas de hiperuricosuria	Cadenas ligeras
	Síndrome de Dent	Gota
	Síndrome de Lowe	Crioglobulinemias

La ausencia de actividad del enzima en glóbulos rojos lisados y la determinación de elevada cantidad de esta sustancia en orina ayudan a confirmar el diagnóstico. El diagnóstico definitivo viene dado por el hallazgo de alguna mutación en el gen que codifica el enzima.

El alopurinol y el febuxostat son la base del tratamiento de esta patología, dada su capacidad para bloquear la xantina oxidasa. En un estudio, Edvardsson et al evaluaron la eficacia del tratamiento con alopurinol, a dosis de 400 mg/día durante 14 días, sobre la reducción en la excreción urinaria en 24 h de 2,8-DHA en 8 pacientes. Tras un período de lavado de 7 días, todos los participantes recibieron febuxostat 80 mg durante 14 días. El estudio mostró que el tratamiento con febuxostat consiguió una mayor reducción de la excreción de 2,8-DHA. También se observó una mayor reducción en los niveles de ácido úrico plasmático⁹. En otro estudio observacional retrospectivo, se evaluó el uso de alopurinol a dosis de 200 a 300 mg/día en 22 adultos y en 11 niños utilizando una dosis de 9-10 mg/kg/día. Se observó un descenso marcado en el número de cristales (67 ± 8 frente a $1.117 \pm 384/\mu\text{l}$; $p < 0,001$) y la desaparición de la cristaluria en el 60,9% de las muestras².

Se han descrito casos de recurrencia de esta patología tras el trasplante renal. En estos pacientes pueden detectarse los cristales de 2,8-DHA en la orina a los pocos días del trasplante, lo que puede llevar, a corto plazo, a la disfunción del injerto. En el estudio realizado por Zaidan et al en 9 pacientes trasplantados renales que no habían sido previamente diagnosticados, la media del diagnóstico fue de 5 semanas desde la cirugía, con un rango entre 1,5 y 312 semanas. La forma de presentación fue retraso en la función del injerto en 2 pacientes, disfunción aguda del injerto en un paciente y deterioro agudo sobre daño crónico en 5 pacientes. Tras el tratamiento con alopurinol (dosis

inicial entre 100 y 300 mg/día, que en 4 pacientes se aumentó hasta 400 mg/día) o febuxostat (80 mg/día; $n = 1$), la función del injerto mejoró en 7 pacientes, se mantuvo estable en un caso y empeoró en otro. Tras el seguimiento (seguimiento medio de 24 meses), 2 pacientes volvieron a hemodiálisis por recurrencia de la enfermedad, otros 2 mantuvieron una adecuada función del injerto y 5 presentaron disfunción crónica del injerto, con un FG medio de $31 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ¹⁰.

El reconocimiento de la enfermedad previo al trasplante es fundamental, puesto que el tratamiento profiláctico con alopurinol o febuxostat ha demostrado que evita la recaída de la enfermedad¹¹.

CONCLUSIÓN

La deficiencia de APTR es una enfermedad genética poco frecuente, que afecta casi exclusivamente al riñón. Sus formas de presentación son la litiasis renal recidivante de aparición precoz y la nefritis intersticial crónica por cristalización tisular de 2,8-DHA. En ambos casos, el estudio cuidadoso del sedimento de la orina y el hallazgo de cristales característicos deberían ayudar a sospechar esta entidad. Su reconocimiento precoz es crucial para instaurar tratamiento con fármacos inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol-febuxostat), que limitan la progresión de la enfermedad y evitan la recaída tras el trasplante en caso de que el diagnóstico haya sido tardío.

Conflicto de intereses

Los Dres. Clara Maria Cases Corona ,M.^a Carmen Guerrero Márquez, Juan Manuel Acedo Sanz, Beatriz Sánchez Álamo, Patricia Domínguez Torres, Javier Villacorta Pérez y Gema M.^a Fernández Juárez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mulay SR, Anders H-J. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:226-40.
- Bollée G, Dollinger C, Boutaud L, Guillemot D, Bensman A, Harambat J, et al. Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:679-88.
- 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.
- Kamatani N, Terai C, Kuroshima S, Nishioka K, Mikanagi K. Genetic and clinical studies on 19 families with adenine phosphoribosyltransferase deficiencies. *Hum Genet*. 1987;75:163-8.
- George SA, Al-Rushaidan S, Francis I, Soonowala D, Nampoory MRN. 2,8- Dihydroxyadenine Nephropathy Identified as Cause of End-Stage Renal Disease After Renal Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017;15:574-7.
- Neetens A, Van Acker KJ, Marien N. Corneal dystrophy and total adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1986;213:93-7.
- Runolfsson HL, Palsson R, Agustsdottir IM, Indridason OS, Edvardsson VO. Kidney Disease in Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:431-8.
- Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel)*. 2018;4:49-57.
- Edvardsson VO, Runolfsson HL, Thorsteinsdottir UA, Sch Agustsdottir IM, Oddsdottir GS, Eiriksson F, et al. Comparison of the effect of allopurinol and febuxostat on urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with Adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRTd): A clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2018;48:75-9.
- 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.
- 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.