
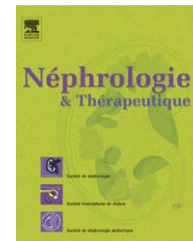




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Hypo-uricémie rénale héréditaire chez un sujet d'origine caucasienne : présentation d'un cas clinique et revue de la littérature

Hereditary renal hypouricemia in a Caucasian patient: A case report and review of the literature

Georges Ouellet^a, Shih-Hua Lin^b, Linda Nolin^a, Alain Bonnardeaux^{a,*}

^a Service de néphrologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec H1T 2M4, Canada

^b Division of Nephrology, Department of Medicine, Tri-Service General Hospital, no. 325, section 2, Cheng-Kung Road, Taipei, Neihu 114, Taiwan

Reçu le 29 octobre 2008 ; accepté le 18 mars 2009

MOTS CLÉS

Hypo-uricémie ;
Acide urique ;
Insuffisance rénale aiguë ;
Exercice ;
URAT1 ;
Mutation ;
Analyse moléculaire ;
Caucasien

KEYWORDS

Hypouricemia ;
Uric acid ;
Acute renal failure ;

Résumé L'hypo-uricémie rénale héréditaire se caractérise par un niveau sérique d'acide urique abaissé, une fraction d'excrétion de l'acide urique supérieure à la normale et l'absence d'autre cause d'hypo-uricémie hyperuricosurique. Cette pathologie, le plus souvent causée par une mutation du transporteur URAT1, est relativement fréquente dans les populations d'origine asiatique, mais très rare chez les Caucasiens. Son association avec l'insuffisance rénale aiguë induite par l'exercice est bien connue. Cet article présente le cas d'un homme d'origine italienne âgé de 47 ans chez qui un diagnostic d'hypo-uricémie rénale héréditaire a été posé après un épisode d'insuffisance rénale aiguë induite par l'exercice. Une analyse moléculaire du gène SLC22A12 codant pour URAT1 a été réalisée sur l'ADN génomique du patient. Le dépistage de polymorphisme par analyse simple brin (SSCP) et le séquençage direct n'ont révélé aucune mutation d'URAT1. Ce résultat suggère qu'un autre gène puisse être impliqué dans l'hypo-uricémie familiale.

© 2009 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Hereditary renal hypouricemia is characterized by a decreased serum uric acid, a uric acid fractional excretion above normal and the absence of another cause of hyperuricosuric hypouricemia. This pathology, generally caused by a mutation of urate renal transporter URAT1, is relatively common in Asia, but occurs very infrequently in Caucasian populations. The disease's association with exercise-induced acute renal failure is well known. This article reports the case of a 47-year-old man of Italian origin who was diagnosed with hereditary renal hypouricemia after

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alain.bonnardeaux@umontreal.ca (A. Bonnardeaux).

Exercise;
URAT1;
Mutation;
Molecular analysis;
Caucasian

an episode of exercise-induced acute renal failure. Molecular analysis of SLC22A12 encoding URAT1 for renal hypouricemia using peripheral blood genomic DNA of the patient was performed. Single-strand conformation polymorphism screening, amplification, and direct sequencing of SLC22A12 revealed no mutation in this patient. This suggests that another gene can be involved in this disease.

© 2009 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cas clinique

Un homme de 45 ans d'origine italienne est évalué en néphrologie suite au développement d'une insuffisance rénale aiguë. Le patient est connu pour une hypertension artérielle, non traitée. Il aurait également eu un épisode d'insuffisance rénale aiguë transitoire l'année précédente, lequel avait été attribué à la prise de cilazapril. Ses parents ne sont pas consanguins. Il a deux sœurs, de même qu'un frère jumeau non identique ; tous sont en bonne santé. Il n'y a pas d'histoire familiale de maladie rénale. Le patient ne prend aucun médicament, ni produit naturel et les habitudes de vie sont sans particularité.

Quelques heures après l'utilisation prolongée d'un marteau-piqueur, le patient développe une douleur intense aux deux flancs. Cette douleur est décrite comme identique à celle ressentie, un an auparavant, lors de l'épisode d'insuffisance rénale aiguë. Deux jours plus tard, il rapporte une soif importante, une polyurie et des nausées.

Le patient consulte six jours après le début des symptômes. La créatininémie est à 262 $\mu\text{mol/L}$ et la formule sanguine est normale. Trois jours plus tard, la créatininémie est à 129 $\mu\text{mol/L}$. L'analyse d'urine montre l'absence de glycosurie ou de protéinurie, une densité urinaire à 1,015, un pH à 5,0 et un à deux globules rouges par champ. La CK est normale (108 UI/L). Les reins sont normaux à l'échographie abdominale. Une angiographie des artères rénales par résonance magnétique est également normale.

À distance de l'événement, on note une créatininémie à 76 $\mu\text{mol/L}$ et une uricémie à 15 $\mu\text{mol/L}$ (normale entre 200 et 460 $\mu\text{mol/L}$). Une collecte urinaire montre une excrétion d'urate de 4,70 mmol/d, avec une fraction d'excrétion de l'urate de 137 % (normale : 5 à 15 %).

Deux ans après l'épisode, le patient évolue favorablement, sans récurrence de symptômes. Aux collectes urinaires de contrôle, sa fraction d'excrétion de l'urate demeure élevée (Tableau 1). Il présente également une hypercalciurie idiopathique et une hématurie microscopique sans lésion urologique décelée. Quant à sa fratrie, l'uricémie a été mesurée et s'est avérée normale.

Analyse génétique

Le bilan a été complété par une analyse moléculaire visant à détecter une mutation du gène SLC22A12. Des amorces sens et antisens spécifiques à URAT1 ont été utilisées pour amplifier le gène par PCR. L'ADN obtenu par PCR a été séquencé avec le kit BigDye® Terminator v3.1 et des amorces spécifiques à URAT1, à l'aide d'un séquenceur automatique ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems 3130 DNA analyzers). Aucune mutation n'a été détectée sur le gène SLC22A12. La migration des fragments de PCR sur gel d'acrylamide non dénaturant n'a révélé la présence d'aucune anomalie. À l'analyse quantitative, la taille de chaque exon était la même chez le sujet étudié et chez le témoin. Une délétion est donc improbable.

Manipulation rénale de l'acide urique

L'urate, qui est très peu lié aux protéines plasmatiques, est filtré librement par le glomérule. Son transport ne s'effectue qu'au niveau du tubule proximal. Il est ensuite soumis à la fois à une réabsorption et à une sécrétion ; le résultat net étant une sécrétion de l'ordre de 10 %.

Découvert en 2002 par Enomoto et al., URAT1 est le principal transporteur responsable de la réabsorption de l'urate par le tubule proximal [1] (Fig. 1). Cet échangeur urate/anion organique est codé par le gène SLC22A12, sur le chromosome 11q13. Il est exprimé uniquement à la membrane apicale des cellules épithéliales tubulaires proximales. Le rôle d'un autre transporteur apical dans la réabsorption de l'urate a récemment été caractérisé [3]. Cet échangeur, OAT4, a toutefois une affinité moindre pour l'urate. URAT1 et OAT4 étant situés au même locus, les deux gènes semblent avoir évolué à partir d'un même gène ancestral. Quant à la sécrétion d'urate, elle s'effectue via d'autres transporteurs dont le rôle n'a pas été formellement établi jusqu'à présent [4].

Hypo-uricémie rénale héréditaire

L'hypo-uricémie rénale héréditaire est une maladie rare à transmission autosomique récessive. Plusieurs mutations

Tableau 1 Mesures des indices plasmatiques et urinaires et fraction d'excrétion de l'urate à différents moments.

	Janvier 2006	Août 2006	Mai 2007	Décembre 2008
Uricémie ($\mu\text{mol/L}$)	15	17	12	15
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	76	86	80	83
Uricosurie (mmol/24 h)	4,70	4,65	3,62	4,63
Créatinine urinaire (mmol/24 h)	17,38	15,72	14,00	20,90
Fraction d'excrétion de l'urate (%)	137	150	172	123

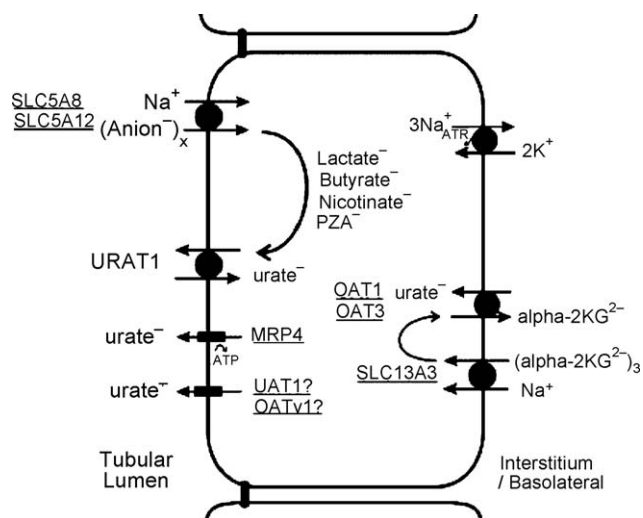


Figure 1 Transport de l'urate au tubule proximal. L'entrée sodium-dépendante d'anions comme le lactate par les cotransporteurs SLC5A8 et SLC5A12 stimule la réabsorption luminale d'urate via URAT1. La sécrétion apicale d'urate pourrait se produire via un mécanisme ATP-dépendant (MRP4) ou par une voie voltage-sensible (OATv1 ou UAT1). L'entrée basolatérale d'urate lors de la sécrétion est stimulée par l'entrée de l'anion α -cétoglutarate via SLC13A3, menant à l'échange urate/ α -cétoglutarate via OAT1 ou OAT3. Le mécanisme basolatéral de sortie de l'urate n'est pas connu (adaptée de Mount et al. [2], avec permission).

entraînant une perte de fonction du transporteur URAT1 ont déjà été identifiées [1,5–9]. Outre ce cas, la maladie a également été décrite chez des sujets dont l'analyse du gène SLC22A12 n'a démontré aucune mutation [10] (S.H. Lin, communication personnelle). Cela suggère que des mutations d'autres gènes impliqués dans le transport de l'urate puissent être en cause.

Les critères diagnostiques de l'hypo-uricémie rénale héréditaire sont les suivants [5] :

- un niveau sérique d'acide urique inférieur à $120 \mu\text{mol/L}$;
- une fraction d'excrétion de l'acide urique supérieure à 10 % ;
- aucune autre cause identifiable d'hypo-uricémie hyperuricosurique.

L'hypo-uricémie rénale héréditaire est habituellement une anomalie sans conséquence clinique, découverte de façon fortuite. Ce désordre peut toutefois être associé à des néphrolithiases d'acide urique, une hématurie microscopique ou une hypercalciurie. De plus, l'association entre l'hypo-uricémie rénale héréditaire et l'insuffisance rénale aiguë induite par l'exercice est maintenant bien connue. Le premier cas a été rapporté par Erley et al. en 1989 chez un patient d'origine turque [11]. Depuis, plus d'une vingtaine de cas ont été rapportés [5,12,13]. Bien que la maladie soit décrite dans certaines populations caucasiennes, notamment chez les Juifs non Ashkénazes [14] et les Grecs [10], l'association entre l'hypo-uricémie rénale héréditaire et l'insuffisance rénale aiguë induite par l'exercice n'a été

décrite, depuis le cas d'Erley et al., que chez des patients d'origine asiatique. Typiquement, le tableau clinique se manifeste par des nausées et des vomissements, une douleur aux flancs, de la fatigue et une fièvre légère. L'insuffisance rénale, non oligurique, peut parfois être sévère au point de nécessiter temporairement des traitements de suppléance rénale. Dans la majorité des cas, la fonction rénale se normalise en cours d'évolution et aucun patient, parmi les cas rapportés, n'a développé d'insuffisance rénale chronique. Une étude rétrospective, réalisée au Japon en 2004 [13], a permis de dégager quelques caractéristiques cliniques de cette entité. Les patients sont dans une grande majorité des hommes, l'âge médian au premier épisode d'insuffisance rénale aiguë est de 17 ans et l'exercice ayant induit le tableau est généralement intense mais bref, tel que la course sur courte piste.

La physiopathologie de l'atteinte rénale n'est pas claire. Deux hypothèses sont évoquées, chacune étant supportée par certaines preuves indirectes. La première est celle d'un phénomène d'ischémie rénale. En réponse à l'exercice, il y aurait production de radicaux libres et de différentes substances vasoconstrictrices [15]. Or l'acide urique est un antioxydant puissant [16]. L'hypo-uricémie favoriserait donc les dommages rénaux ischémiques. En ce sens, les biopsies effectuées chez ces patients démontrent des changements compatibles avec une nécrose tubulaire aiguë [13]. On a également démontré des zones d'ischémie rénale focale et réversible chez les patients soumis à une tomographie axiale avec contraste [17] ou à une scintigraphie rénale au 99mTc-DTPA [18].

La seconde hypothèse suggère une néphropathie aiguë aux cristaux d'urate, similaire à l'atteinte rénale due à la lyse tumorale. Dans le cas rapporté par Erley et al. [10], la biopsie rénale montrait des cristaux amorphes d'acide urique dans la lumière de certains tubules. Cette observation n'a toutefois jamais été répétée. Par ailleurs, Yuen et Hasbergen [19] ont prévenu, par l'administration d'allopurinol, la survenue de récurrences chez un patient ayant présenté plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë induite par l'exercice.

Conclusion

Le cas présenté est intéressant à plusieurs égards. D'abord, l'absence de mutation du transporteur URAT1 suggère qu'au moins un autre gène soit impliqué. De plus, il ne s'agit que du second cas d'insuffisance rénale aiguë induite par l'exercice associée à l'hypo-uricémie rénale héréditaire chez un Caucasien rapporté dans la littérature. Enfin, l'âge de présentation et l'exercice ayant induit l'épisode sont également inhabituels.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur [doi:10.1016/j.nephro.2009.03.003](https://doi.org/10.1016/j.nephro.2009.03.003).

Références

- [1] 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.
- [2] Mount D, Kwon C, Zandi-Nejad K. Renal urate transport. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:313–31.
- [3] Hagos Y, Stein D, Ugele B, Burckhardt G, Bahn A. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:430–9.
- [4] Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005;20:125–33.
- [5] 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.
- [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.
- [7] Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan: Influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164–73.
- [8] Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Wakita N, Adachi M, Nonoguchi H, et al. Two male siblings with hereditary renal hypouricemia and exercise-induced ARF. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1287–92.
- [9] Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, Kokubo Y, Endou H. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 2004;66:935–44.
- [10] Tzouvaras V, Chatzikyriakidou A, Bairaktari E, Liberopoulos EN, Georgiou I, Elisaf M. Absence of SLC22A12 gene mutations in Greek Caucasian patients with primary renal hypouricemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:589–95.
- [11] Erley CM, Hirschberg RR, Hofer W, Schaefer K. Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Klin Wochenschr* 1989;67:308–12.
- [12] Ohta T, Sakano T, Ogawa T, Kato J, Awaya Y, Kihara H, et al. Exercise-induced acute renal failure with renal hypouricemia: a case report and a review of the literature. *Clin Nephrol* 2002;58:313–6.
- [13] Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T, et al. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1447–53.
- [14] Sperling O. Hereditary renal hypouricemia. *Mol Genet Metabol* 2006;89:14–8.
- [15] Cooper CE, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2002;30:280–5.
- [16] Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993;14:615–31.
- [17] Ishikawa I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* 2002;91:559–70.
- [18] Nishida H, Kaida H, Ishibashi M, Baba K, Kouno K, Okuda S. Evaluation of exercise-induced acute renal failure in renal hypouricemia using Tc-99m DTPA renography. *Ann Nucl Med* 2005;19:325–9.
- [19] Yuen JY, Hasbergen JA. Renal hypouricemia: prevention of exercise-induced acute renal failure and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1995;25:937–46.