

Xantínuria: una causa rara de urolitiasis en el gato

Xanthinuria: a rare cause of urolithiasis in the cat

Javier Del-Ángel-Caraza*,** Carlos César Pérez-García*
Israel Alejandro Quijano-Hernández* Claudia Iveth Mendoza-López*
Inmaculada Diez-Prieto** José Simón Martínez-Castañeda***

Abstract

Xanthinuria is a very rare disease in cats. Its etiology may have a genetic origin or may be due to an iatrogenic xanthine-dehydrogenase inhibition that finally results in urolithiasis. The present work reports two cases of xanthine urolithiasis in European Shorthair unrelated male and female cats. Both uroliths were analyzed by stereoscopic microscopy, infrared spectroscopy and scanning electron microscopy. Besides the report of these two clinical cases, a detailed pathophysiologic review and some updated recommendations for diagnosis and treatment for this condition were done.

Key words: XANTHINURIA, UROLITHIASIS, CAT.

Resumen

La xantínuria es una patología que se presenta raramente en los gatos. Su etiología puede tener origen genético o deberse a una inhibición iatrogénica de la enzima xantina deshidrogenasa, que generalmente se manifiesta con urolitiasis. En este trabajo se informa el hallazgo de dos urolitos de xantina en dos gatos, un macho y una hembra, de raza Europea de pelo corto, no emparentados. Los urolitos fueron analizados mediante microscopía estereoscópica, espectroscopía infrarroja y microscopía electrónica de barrido. Además de informar sobre estos casos clínicos, se hace una revisión detallada de la fisiopatología y de las recomendaciones actuales para el diagnóstico y manejo médico de esta patología.

Palabras clave: XANTINURIA, UROLITIASIS, GATO.

Recibido el 11 de mayo de 2012 y aceptado el 12 de octubre de 2012

*Hospital Veterinario para Pequeñas Especies, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México. Jesús Carranza 203, col. Universidad, 50130, Toluca, México.

**Laboratorio de Investigación en Urolitiasis, Departamento de Medicina, Cirugía y Anatomía Veterinaria, Facultad de Veterinaria de la Universidad de León. Campus de Vegazana s/n, 24071, León, España.

***Centro de Investigación y Estudios en Salud Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México. Carretera Panamericana Toluca-Atzacomulco Km. 15.5, 50200, Toluca, México.

Responsable de correspondencia: Javier Del-Ángel-Caraza, tel.: +52 722 2195988, 2194173, correo electrónico: dlangel@uaemex.mx

Introduction

The concept of “feline lower urinary tract diseases” (FLUTD) is used to describe different diseases affecting the urinary bladder or the urethra of cats regardless the origin of the problem, it is often characterized clinically by express dysuria, pollakiuria, stranguria, hematuria and periuria.¹

Several epidemiological studies cite that the most common causes of FLUTD are: idiopathic cystitis, urethral plugs and urolithiasis. In these studies, urolithiasis has been mentioned with a frequency of 15 to 23%.¹⁻⁶ The most frequent type of uroliths in the cat are the calcium oxalate, struvite and urates; and rarely of cystine, silicate, calcium phosphate and xanthine.⁷⁻⁹

Xanthine (C₅H₄N₄O₂) uroliths are reported in cats in five epidemiological studies made in different geographic areas. In Canada, between 1998-2008, 11,353 uroliths were analyzed; only 14 cases (0.12 %) were composed of xanthine. In two studies from the United States of America, data were analyzed between 1985 and 2004, 8 cases of 5,230 (0.15 %) were xanthine uroliths;⁷ and the other study reported 171 cases of 77,393 (0.22 %) between 1998 and 2007. In Europe appeared 6 cases out of 1,797 uroliths analyzed in a period of 20 years (0.33 %).¹⁰ It is thus not surprising that Osborne *et al.*¹¹ suggested that xanthine urolithiasis should be regarded as a new cause of FLUTD, due to the increase in the frequency of presence of this type of uroliths.

In Mexico, there are few studies on the causes of FLUTD in cats, especially on urolithiasis and particularly on the implications of the xanthine urolithiasis. Therefore, the aim of this work is to report on the discovery of two xanthine uroliths from two European Domestic short hair cats, unrelated. Considering that this disease is rare, there was a detailed review of the physiopathology and current recommendations for the diagnosis and management of the xantinuria in cats.

Overview of the clinical features of cases and analysis of the uroliths

Case 1

The first urolith was obtained from a 7-year-old, European Domestic Shorthair, neutered, male cat, fed with a diet based on meat and chicken liver, turkey ham, tuna and milk (which is a diet rich in purines). In the background information clinical signs of FLUTD were obtained, which had been introduced intermittently along two years of evolution. Four months earlier the cat was diagnosed with urolithiasis, for unknown reasons he was prescribed allopurinol at doses of 10 mg/

Introducción

El término “enfermedades del tracto urinario caudal de los gatos” (ETUCG) se utiliza para describir diferentes patologías que afectan a la vejiga urinaria o la uretra de los gatos y que, independientemente del origen del problema, a menudo se caracterizan clínicamente por manifestar disuria, polaquiuria, estranguria, hematuria y periuria.¹

En diversos estudios epidemiológicos se ha citado que las causas más comunes de las ETUCG son: la cistitis idiopática, los tapones uretrales y la urolitiasis. En estos estudios, la urolitiasis ha sido referida con una frecuencia de 15 a 23%.¹⁻⁶ Los urolitos más frecuentes en esta especie son los de oxalato de calcio, estruvita y uratos, y de rara presentación, los de cistina, silicato, fosfato de calcio y xantina.⁷⁻⁹

Se han registrado urolitos de xantina (C₅H₄N₄O₂) en gatos en cinco estudios epidemiológicos realizados en diferentes áreas geográficas. En Canadá, entre 1998-2008, se analizaron 11,353 urolitos, de los cuales 14 casos (0.12%) correspondieron a urolitos de xantina.⁸ En Estado Unidos de América se realizaron dos estudios: en el primero, se analizaron datos entre 1985 y 2004, en el que se encontraron 8 casos de 5,230 (0.15%);⁷ y en el segundo, se informó de 171 casos, de 77,393 estudiados entre 1998 y 2007 (0.22%).⁹ En Europa se estudiaron 6 casos sobre 1,797 en un periodo de 20 años (0.33%).¹⁰ Por estos resultados, no es sorprendente que Osborne *et al.*¹¹ sugirieran que la urolitiasis de xantina debe considerarse como una nueva causa de ETUCG, debido al incremento en la frecuencia de presentación de este tipo de urolitos.

En México, existen pocos estudios sobre las causas de ETUCG en gatos, especialmente sobre la urolitiasis y particularmente sobre las implicaciones de la urolitiasis de xantina. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue informar sobre el hallazgo de dos urolitos de xantina provenientes de dos gatos Europeos Domésticos de pelo corto, no emparentados. Por considerar que esta patología es poco común, se realizó una revisión detallada de la fisiopatología y de las recomendaciones actuales para el diagnóstico y manejo de la xantinuria en gatos.

Reseña de los casos clínicos y análisis de los urolitos

Caso clínico 1

El primer urolito se obtuvo de un gato macho de 7 años de edad, Europeo Doméstico de pelo corto, castrado, que era alimentado con una dieta a base de carne e hígado de pollo, jamón de pavo, atún y leche (lo

kg, medication that was administered only during two weeks, without a history of previous episodes of urolithiasis.

Case 2

The second urolith came from a 3-year-old, European Domestic Shorthair, female cat, fed with a dry commercial diet. Clinical signs of FLUTD were observed during 10 days of evolution; no previous history of urolithiasis was commented.

In both cases, the uroliths were surgically removed from the urinary bladder and were sent for mineral analysis. Only data from the medical history, without any further information on imaging studies or other laboratory analyses were available

Urolith analysis

After weighing the uroliths and visual inspection of the external surface, both uroliths were fragmented in two, with the purpose to evaluate the structure of the different composing layers, with a study of stereoscopic microscopy.* The chemical composition was quantitatively determined by means of Fourier transform infrared spectroscopy** with an ATR (accessory attenuated total reflection) of diamond and the preparation of pills of potassium bromide. The spectra were compared with those obtained by reference to a bookshop e-cooperation.*** In order to complete the study, samples were processed using scanning electron microscopy.†

The first urolith was oval-shaped, medium size $18 \times 12 \times 4$ mm and weighed 1892 mg; it showed three layers: the stone (internal), of brown and yellowish solid appearance, formed by different foils; the shell (full outer) had a rough appearance and a yellow color, and crystals of surface (outer layer incomplete) (Figure 1). The layers were composed as follows: stone, 90% xanthine and 10% of calcium oxalate monohydrate; shell, 95% of xanthine and 5% of calcium oxalate monohydrate; and the crystals surface, 100% of xanthine (Figure 2). The second urolith also presented an oval shape, with a size of $12 \times 7 \times 3$ mm and a weighed 980 mg; it had two layers, a colored stone greenish brown and solid, with different layers and shell of greenish yellow color. The stone was formed by 75% of xanthine and 25% of ammonium urate, and the shell was 100% xanthine. In accordance with the compositions analyzed in the different layers, it was considered that uroliths had a structure of xanthine.¹² In the study of scanning electron microscopy, it was possible to observe the crystals' surface in detail and these were composed of xanthine (Figure 3).

que constituye una dieta rica en purinas). En los antecedentes se obtuvo información sobre signos clínicos de ETUCG, que se presentaron de forma intermitente en dos años de evolución. Cuatro meses antes de ser diagnosticada la urolitiasis, por razones desconocidas le prescribieron alopurinol a dosis de 10 mg/kg, medicamento que fue administrado sólo durante dos semanas, sin historia de episodios previos de urolitiasis.

Caso clínico 2

El segundo urolito procedía de un gato hembra de 3 años de edad, Europeo Doméstico de pelo corto, no castrada, que se alimentaba con una dieta comercial seca. Presentaba signos de ETUCG con 10 días de evolución, sin historia clínica previa de urolitiasis.

En ambos casos, los urolitos fueron extraídos quirúrgicamente de la vejiga urinaria y enviados para su análisis. Sólo se contó con los datos de la historia clínica, sin más información sobre estudios de imagen u otros análisis de laboratorio realizados.

Análisis de los urolitos

Después de pesar los urolitos y revisar visualmente su superficie externa, ambos fueron fragmentados por la mitad, con la finalidad de evaluar la estructura de las diferentes capas que los conforman, con un estudio de microscopía estereoscópica.* La composición química se determinó cuantitativamente por medio de espectroscopía infrarroja transformada de Fourier,** con un ATR (accesorio de reflexión total atenuada) de diamante y la preparación de pastillas de bromuro de potasio. Los espectros obtenidos se compararon con los de referencia de una librería electrónica.*** A fin de completar el estudio, las muestras se procesaron mediante microscopía electrónica de barrido.†

El primer urolito tenía forma ovalada, medía $18 \times 12 \times 4$ mm y pesaba 1892 mg; mostraba tres capas: la piedra (interna), de color café amarillento y apariencia sólida, formada por diferentes láminas; la corteza (externa completa) tenía un aspecto rugoso y un color amarillo, y los cristales de superficie (capa externa incompleta) (Figura 1). La composición de las capas fue la siguiente: piedra 90% de xantina y 10% de oxalato de calcio monohidratado, corteza, 95% de xantina y 5% de oxalato de calcio monohidratado y los cristales de superficie, 100% de xantina (Figura 2). El segundo urolito también presentó una forma ovalada, con un tamaño de $12 \times 7 \times 3$ mm y un peso de 980 mg;

*Zoom Stereomicroscope SWZ1500, Nikon Instruments, Japón.

**FT-IR Spectrom Two, Perkin Elmer, Reino Unido.

***NICODOM IR Kidney stones 1668 spectra, Nikodom, República Checa.

†Jeol JSM-6480LV, JEOL Tokio, Japón.

Discussion

The purine metabolism consists on the transformation of endogenous or exogenous purines to hypoxanthine, then xanthine and finally to uric acid, these reactions are catalyzed by xanthine-dehydrogenase (or xanthine oxidase); the uric acid is then metabolized to allantoin by urate-oxidase enzyme (or uricase), allantoin is a highly soluble compound in the urine, that does not precipitate (Figure 4).¹³ Only a few species of mammals such as humans, some primates and rodents, excrete uric acid in the urine.

In dogs, in most cases xanthinuria is associated with a secondary cause, such as medication with allopurinol, which is an inhibitor of xanthine-dehydrogenase, along with consumption of a diet with a high amount of purines that favors urinary oversaturation with xanthine, such as during medical management of dogs with leishmaniosis.^{13,14} However, in some breeds such as Cavalier King Charles Spaniel and Dachshund, xanthinuria has been observed, as a primary form,^{15,16} it is due to a genetic deficiency to produce xanthine-dehydrogenase, attributed to an autosomal recessive gene.¹⁷ On the other hand, cases in cats have been related to a primary xanthinuria,^{11,18-20} and only recently from anecdotic reports had medication with allopurinol as a possible source of the xanthinuria in this species.¹³

The genetic features of the xanthinuria in cats have not been well established, because it is a very rare pathology and there are only three reports;⁸⁻²⁰ for this reason, it has not been possible to determine whether the xanthinuria that has been presented in these cats was inherited or produced by *de novo* mutations in any of the genes related to the path of the degradation of pu-

tenía sólo dos capas, una piedra de color café verdoso de apariencia sólida y una corteza de color amarillo verdoso. La piedra estaba formada por 75% de xantina y 25% de urato de amonio; la corteza era 100% de xantina. De acuerdo con las composiciones encontradas en las diferentes capas, se consideró que los urolitos tenían una estructura de xantina, según los criterios publicados en la literatura.¹² En el estudio de microscopía electrónica de barrido se pudieron observar con detalle los cristales de superficie compuestos de xantina (Figura 3).

Discusión

El metabolismo de las purinas consiste en que el conjunto de purinas endógenas y las provenientes de la dieta son transformadas a hipoxantina, ésta a xantina y ésta a ácido úrico por acción de la enzima xantina deshidrogenasa (xantina oxidasa); el ácido úrico es metabolizado a alantoína por acción de la enzima urato oxidasa (uricasa), este compuesto es muy soluble en la orina, por lo que no precipita (Figura 4).¹³ De forma normal, sólo algunas especies de mamíferos como los seres humanos, primates y roedores, excretan el ácido úrico en la orina.

En los perros, en la mayoría de los casos la xanthinuria está asociada con una causa secundaria, como la medicación con alopurinol, que produce la inhibición de la enzima xantina deshidrogenasa, y que junto al consumo de una dieta con una alta cantidad de purinas favorece la sobresaturación urinaria con xantina, como sucede en los casos del manejo médico de los perros con Leishmania.^{13,14} Sin embargo, en algunas razas como el Cavalier King Charles Spaniel y el Dachshund

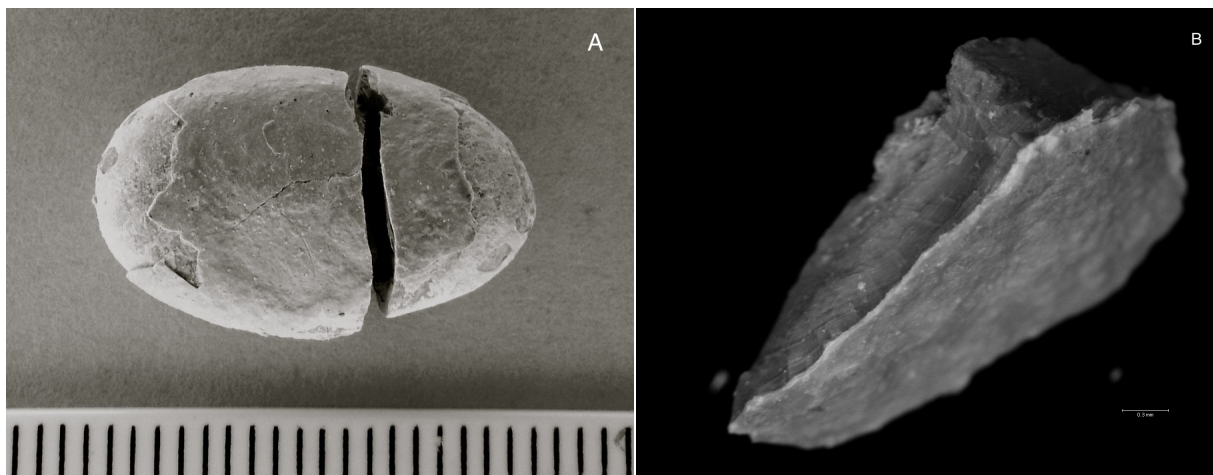


FIGURA 1. A) Aspecto externo de un urolito de xantina, B) Detalle de un fragmento del urolito; nótese la estructura multilaminar de la piedra, la corteza y cristales de superficie en una capa rugosa (6X).

FIGURE 1. A) External appearance of a xanthine urolith, B) Detail of a fragment of urolith, note the multilayered structure of the stone; and the cortex and crystals surface in a rough layer (6X).

rines. In dogs and humans that have not been treated with allopurinol, xanthinuria is due to an autosomal recessive inheritance, so that the possibility exists that an inherited form is present in these cats.¹⁸⁻²⁰ Therefore it is important to evaluate by molecular means the identity of the genes associated with this pathology.

Because the xanthine is the least soluble of the purine excreted in the urine, xanthinuria is associated with the formation of xanthine uroliths, as in all the cases recorded in dogs, cats and bovines.^{11,15-21} In dogs and cats the risk of urolithiasis is higher with an acidic urinary pH, the urine is too concentrated or there is

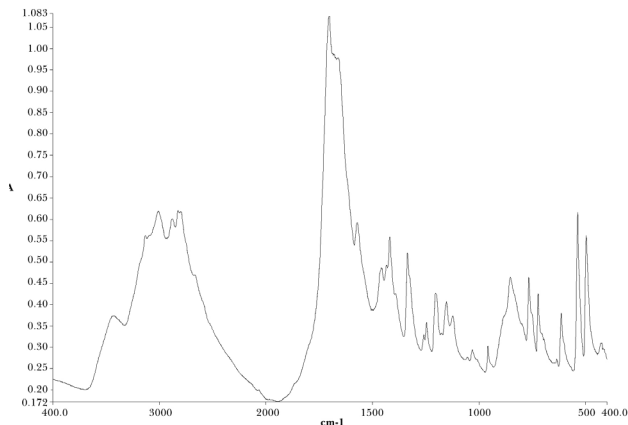


FIGURA 2. Espectro infrarrojo característico de los cristales de superficie 100% xantina del urolito del gato del caso clínico 1.

FIGURE 2. Characteristic infrared spectrum of crystal surface of 100% xanthine of the urolith of a cat of the clinical case 1.



FIGURA 3. Microscopía electrónica de barrido de la corteza de uno de los urolitos (650X). Los urolitos estaban compuestos de múltiples cristales de xantina, que son esféricos, con una estructura en la que se observan numerosas proyecciones en forma de aguja u hoja.

FIGURE 3. Scanning electron microscopy of the cortex of one urolith (650X). The crystals are spherical with a numerous needle-shaped projections or sheet structure. The uroliths were composed of multiple spherical xanthine crystals.

se han registrado casos esporádicos de xantiniuria, que se presenta de forma primaria,^{15,16} relacionada con una deficiencia de la enzima xantina deshidrogenasa de origen genético, atribuida a un rasgo autosómico recesivo.¹⁷ En cuanto a los gatos, los informes de casos clínicos y epidemiológicos hacen referencia a una xantiniuria primaria,^{11,18-20} y sólo recientemente se ha citado de forma anecdótica la medicación con alopurinol como posible origen de la xantiniuria en esta especie.¹³

Las características genéticas de la xantiniuria en los gatos no han sido bien establecidas, debido a que es una patología muy rara y sólo se ha estudiado en tres casos;¹⁸⁻²⁰ por este motivo no se ha podido establecer si la xantiniuria que se ha presentado en estos gatos fue heredada o se produjo por mutaciones *de novo* en alguno de los genes relacionados con la ruta de la degradación de las purinas. En perros y en humanos que no han sido tratados con alopurinol, la xantiniuria se debe a una herencia autosómica recesiva, por lo que existe la posibilidad de que una forma hereditaria esté presente en estos gatos.¹⁸⁻²⁰ Por ello es importante realizar

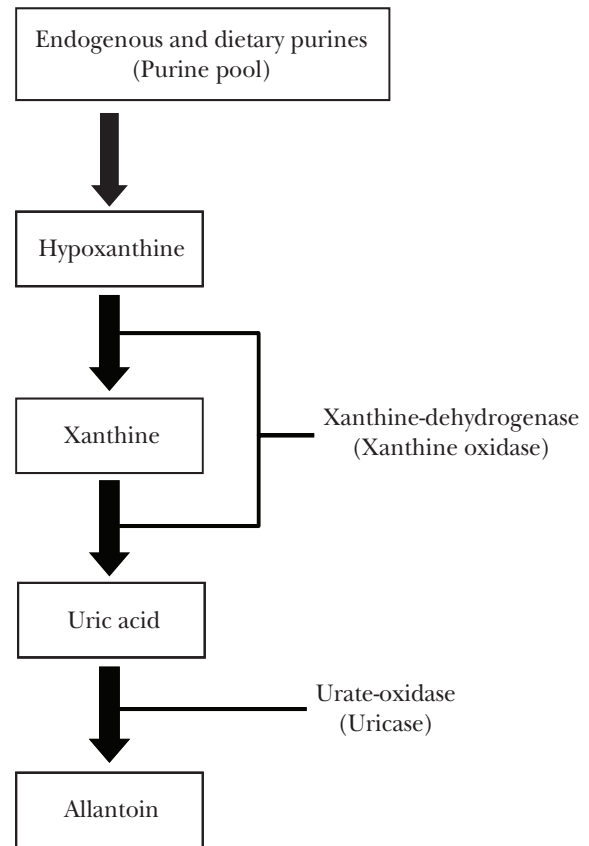


FIGURA 4. Diagrama del metabolismo de las purinas, donde se ilustra la acción de la xantina oxidasa en la oxidación de la hipoxantina y xantina. (Modificado de Osborne *et al.* 2009).¹³

FIGURE 4. Diagram of purine metabolism, which illustrates the action of xanthine oxidase in the oxidation of hypoxanthine and xanthine (Modified of Osborne *et al.* 2009).¹³

a infrequent or incomplete emptying of the bladder (Figure 5).¹¹

The cat of case 1 was formerly medicated with allopurinol during two weeks; however, the size of the urolith analyzed suggests a long time for formation, it is assumed that no pharmacological causes were the cause, due to the short period of medication; although it could accelerate the formation along with the high-purine diet of this cat. The cat of case 2 did not receive medication with allopurinol and was fed with a diet of commercial dry food; this patient formed a urolith of almost half the weight of case 1. With these arguments, it is considered that both uroliths analyzed were originated from a primary xantinuria and that in case 1, the medication with allopurinol enhanced urolith growing.

It has been suggested that probably cats with xantinuria are developing an early chronic renal disease, associated with nephrolithiasis, tubular obstruction by crystals, damage to the tubular epithelial cells, edema and interstitial inflammation, in addition to oxidative damage,²⁰ as it has been described in other species such as cattle²¹ and human.^{22,23} Therefore, determination of plasma and urinary purine concentrations from

estudios moleculares para la identificación de genes asociados con esta patología.

Debido a que la xantina es la menos soluble de las purinas excretadas en la orina, la xantinuria está asociada con la formación de urolitos de xantina, como se ha informado en todos los casos registrados en perros, gatos y bovinos.^{11,15-21} En los perros y gatos el riesgo de la urolitiasis se incrementa cuando el pH urinario es ácido, la orina es muy concentrada o se produce un incompleto o poco frecuente vaciamiento de la vejiga (Figura 5).¹¹

El gato del caso clínico 1 fue medicado con alopurinol durante dos semanas; sin embargo, el tamaño del urolito analizado refleja un largo tiempo de formación, por lo que no se originó por causas farmacológicas, debido al corto periodo de medicación; aunque, aunado a la dieta claramente rica en purinas, sí pudo influir en su crecimiento. El gato del caso clínico 2 no recibió medicación con alopurinol y fue alimentado con una dieta comercial de croquetas; este paciente formó un urolito de casi la mitad de peso que el gato del caso clínico 1. Con estos argumentos, se considera que ambos urolitos analizados tuvieron como origen la xantinuria primaria y que en el primer caso, la medicación con alopurinol favoreció el crecimiento del urolito.

Se ha sugerido que probablemente los gatos con xantinuria manifiesten una enfermedad renal crónica temprana, relacionada con nefrolitiasis, obstrucción tubular por cristales, daño de las células epiteliales tubulares, edema e inflamación intersticial, además del daño oxidativo,²⁰ así se ha descrito en otras especies como los bovinos²¹ y el humano.^{22,23} Por esta razón, la determinación de las concentraciones de las purinas plasmáticas y urinarias a partir de una muestra única puede ser útil como prueba diagnóstica.²⁰ De forma general, los trabajos coinciden en que los gatos afectados presentaron concentraciones plasmáticas y urinarias de xantina e hipoxantina mayores, así como una elevada relación de xantina:creatinina e hipoxantina:creatinina, en comparación con los gatos testigo (Cuadro 1).^{19,20,24} Sin embargo, es necesario realizar más estudios para determinar la precisión de estas pruebas.

En los gatos con urolitiasis de xantina no se ha determinado una predisposición racial,¹¹ ya que se ha encontrado en 11 diferentes razas, incluyendo al Europeo Doméstico de pelo corto (70%), el Europeo Doméstico de pelo largo (17%), el Europeo Doméstico de pelo medio (5%) y el Siamés (2%). Otros datos epidemiológicos de interés son: la edad media de los afectados, que se sitúa en los 36 meses (con un intervalo de 3 a 176 meses) y una distribución del 55% de los casos en machos castrados, el 10% en machos no castrados, el 33% en hembras esterilizadas y el 1% en hembras no esterilizadas.¹³

Los gatos con urolitiasis de xantina pueden presen-

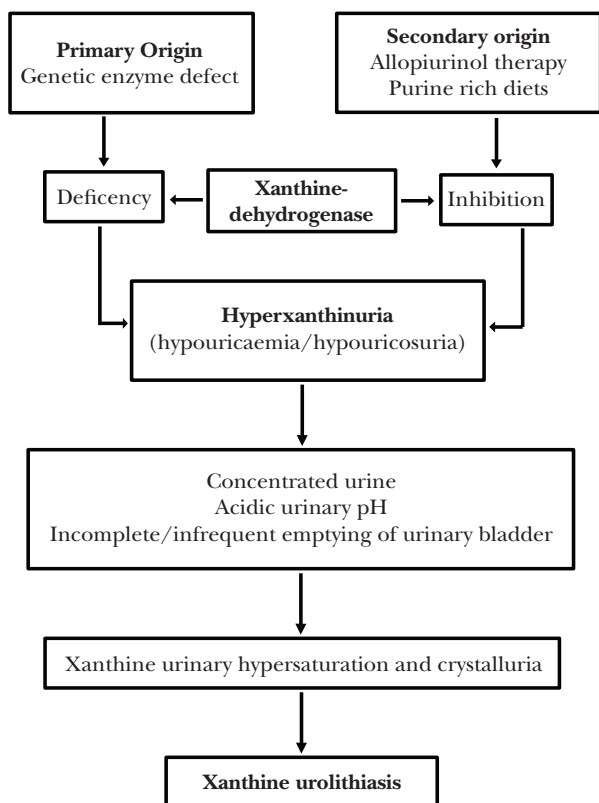


FIGURA 5. Esquema de la fisiopatología de la urolitiasis de xantina. (Modificado de Hesse y Neiger 2009).¹⁰

FIGURE 5. Diagram of xanthine urolithiasis pathogenesis. (Modified of Hesse y Neiger 2009).¹⁰

a single sample can be useful as diagnostic evidence.²⁰ In general, studies agree that cats affected have higher plasmatic and urinary xanthine and hypoxanthine concentrations, as well as a high oxanthine:creatinine and hypoxanthine:creatinine ratios, in comparison to control cats (Table 1).^{19,20,24} More studies are needed to determine the accuracy of these tests.

In cats with xanthine urolithiasis no breed predisposition has been demonstrated,¹¹ it has been observed in 11 different breeds, including: European Domestic Shorthair (70%), European Domestic Longhair (17%), European Domestic Mediumhair (5%) and Siamese (2%). Other epidemiological data of interest are: the mean age, which is located in the 36 months (with a range of 3 to 176 months) and a distribution of 55% of the cases in castrated males, 10% in non-neutered males, 33% in spayed females and 1% in non-spayed females.¹³

tar signos clínicos evidentes de ETUCG, que se acompañan de cambios característicos de inflamación de la vejiga y uretra. El color de la orina suele ser amarillo, con un pH entre 6 y 8; y los cristales de xantina no siempre son fáciles de distinguir de los de uratos amorfos o ácido úrico.¹¹

La radiodensidad de los urolitos de xantina es similar a los tejidos blandos, por lo que no pueden ser fácilmente observados en radiografías simples. Sin embargo, los urolitos que contienen una mezcla con otros minerales, como el oxalato de calcio o la estruvita, pueden ser ligeramente radiopacos. A menudo, es necesario realizar estudios ultrasonográficos o radiográficos con medio de contraste para evidenciarlos en el paciente.¹¹

Como no se han desarrollado protocolos médicos para la disolución de este tipo de urolitos, es necesario extraerlos de las vías urinarias.¹¹

CUADRO 1

Valores de diferentes parámetros de las purinas plasmáticas y urinarias en gatos con urolitiasis de xantina y testigos, obtenidos con cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)

Plasmatic and urinary purine concentrations in cats with xanthine urolithiasis and control cats obtained with high performance liquid chromatography (HPLC)

	<i>Case</i>	<i>Controls</i>	<i>Reference</i>
Plasmatic			
Xanthine (µmol/L)	55.8	0	20
(µmol)	12.82	0.7	19
Hipoxanthine (µmol/L)	19.4	0.9-3.5	20
(µmol)	4.63	19.02	19
Uric acid (mg/dL)	0.2	0.17	19
Urine			
Xanthine (mmol/L)	1484	0-4	20
(mmol/kg/day)	169.6	0-1	19
(mg/kg/day)	2.46 ± 1.17	Not detected	24
Xanthine:creatinine ratio	63.3	0.072	19
	0.3	0-0.002	20
Hipoxanthine (mmol/L)	476	8-26	20
(mmol/kg/day)	9.6	1.1-3.8	19
(mg/kg/day)	0.65 ± 0.17	Not detected	24
Hipoxanthine:creatinine ratio	0.017	0.003-0.008	20
Uric acid (mmol/L)	16	101-210	20
(mg/kg/day)	2.09 ± 0.8	1.4 ± 0.56	24
Uric acid:creatinine ratio	0.035	0.034	19
	0.004	0.04-0.072	20

En el trabajo de Schweighauser *et al.*²⁰ los valores testigo proceden de tres gatos con ETUCG sin cristalluria, Tsuchida *et al.*¹⁹ no hacen referencia al número ni características de los testigos, y Osborne *et al.*²⁴ sólo cita los testigos como gatos sanos.

In the paper of Schweighauser *et al.*²⁰ control values are from three cats with FLUTD without crystalluria, Tsuchida *et al.*¹⁹ did not refer to the number or characteristics of the controls and Osborne *et al.*²⁴ cites only healthy cats.

Cats with xanthine urolithiasis may show clinical signs of FLUTD, accompanied by characteristic changes of inflammation of the urinary bladder and urethra. The color of the urine is usually yellow, with a pH between 6 and 8; and the xanthine crystals are not always easily distinguishable from amorphous urate or uric acid crystals.¹¹

Radiodensity of xanthine uroliths is similar to soft tissues, and may not be easily observed in simple radiographs. However, the uroliths containing a mixture with other minerals, such as calcium oxalate or struvite, can be slightly radiopaque. It is often necessary to perform ultrasonographic studies or contrast medium radiographies in order to reveal the uroliths in the patient.¹¹

Since medical protocols have not been developed for dissolution of this type of uroliths, it is necessary to extract them surgically. Thus, it is essential to identify the composition of the uroliths to understand the specific physiopathology and design the appropriate treatment to prevent the recurrence of the problem.

Current recommendations for the management of the xantinuria are: feeding the patients with an alkalinizing low protein diet (if possible wet) and increase the consumption of water; in recurrent cases perineal urethrostomy is recommended.¹¹ According to the records, the recurrence of this uroliths is 21.63 %, that may be present from 3 to 12 months after surgery.^{11,13,19}

In Mexico, there are no published data about the general composition of the different uroliths in cats, these two cases demonstrate that there are animals that can present xantinuria of primary origin, which might be considered as a potential cause of FLUTD, thus it is necessary to make an appropriate diagnosis of urolithiasis with mineral composition analysis of uroliths, and considering that not controlled allopurinol medication in cats and dogs can predispose patients to develop xanthinuria and further formation of xanthine uroliths.

The search for mutations in candidate genes associated with primary xantinuria will enable the development of specific molecular diagnostic tests, to identify those cats carrying the altered gene and thus establish an appropriate program of reproduction to eliminate the mutated allele from cat population; this could prevent the presence of homozygous animals manifesting the disease.

Acknowledgements

Authors thank the Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología in Mexico (CONACyT) and the Programa del Mejoramiento del Profesorado of the Secretaría de Educación Pública of Mexico 2011 (PROMEP-SEP), the complementary support for this work.

Es indispensable identificar la composición de los urolitos para comprender la fisiopatología específica del tipo de urolitiasis y diseñar el tratamiento adecuado para evitar la reincidencia del problema.

Las recomendaciones actuales para el manejo de la xantinuria son: alimentar a los pacientes con una dieta baja en proteínas y alcalinizante (de ser posible húmeda) e incrementar el consumo de agua y, en casos recurrentes, la uretrotomía perineal.¹¹ Según los registros, la reincidencia de este tipo de urolitos es de 21.63%, pudiendo presentarse entre 3 y 12 meses después de haberlos eliminado del tracto urinario.^{11,13,19}

En México, no se cuenta con datos publicados sobre la composición de los diferentes urolitos en los gatos, pero estos dos casos demuestran que en el país existen animales que pueden presentar xantinuria de origen primario, que es una causa potencial de ETUCG, por lo que es necesario realizar un correcto diagnóstico de la urolitiasis con el análisis de la composición mineral de los urolitos, además de considerar que la medicación con alopurinol no controlada en perros y gatos puede predisponer a los pacientes a presentar xantinuria y, secundariamente, a la formación de urolitos de xantina.

La búsqueda de mutaciones en genes candidatos asociados con la xantinuria permitirá en un futuro, que se desarrollen pruebas de diagnóstico molecular, con la finalidad de identificar aquellos gatos portadores del gen mutado y así establecer un programa de reproducción apropiado para eliminar el alelo mutado de la población de gatos, en la que se podría evitar la presencia de animales homocigotos que manifiesten la enfermedad.

Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT) y al Programa de Mejoramiento del Profesorado de la Secretaría de Educación Pública de México 2011 (PROMEP-SEP), el apoyo complementario para la realización de este trabajo.

References

1. LEKCHAROENSUK C, OSBORNE CA, LULICH JP. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218:1429-1435.
2. KRUGER JM, OSBORNE CA, GOYAL SM, WICKSTROM SL, JOHNSTON GR, FLETCHER TF *et al.* Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199:211-216.
3. BUFFINGTON CA, CHEW DJ, KENDALL MS, SCRIVANI PV, THOMPSON SB, BLAISDELL JL *et al.*

- Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210:46-50.
4. RECHE A, HAGIWARA MK, MAMIZUKA E. Estudo clínico da doença do trato urinário inferior em gatos domésticos de São Paulo. *Braz. J Vet Res Anim Sci São Paulo* 1998; 35:69-74.
 5. GERBER B, BORETTI FS, KLEY S, LALUHA P, MÜLLER C, SIEBER N *et al.* Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005;46:571-577.
 6. SAEVIC BK, TRANGERUD C, OTTESEN N, SORUM H, EGGERTSDÓTTIR AV. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Fel Med Surg* 2011; 13:410-417.
 7. CANNON AB, WESTROPP JL, RUBY AL, KASS PH. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231:570-576.
 8. HOUSTON DM, MOORE AEP. Canine and feline urolithiasis: Examination of over 50000 urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre from 1998 to 2008. *Can Vet J* 2009; 50:1263-1268.
 9. OSBORNE CA, LULICH JP, KRUGER JM, ULRICH LK, KOEHLER LA. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009; 39:183-197.
 10. HESSE A, NEIGER R. Urinary stones in cats. In: HESSE A, NEIGER R, editors. *A color handbook of urinary stones in small animal medicine*. London: Manson-Publishing, 2009:105-131.
 11. OSBORNE CA, LULICH JP, LEKCHAROENSUK C, ALBASAN A, KOEHLER LA, CARPENTER KA *et al.* Feline xanthine urolithiasis: A newly recognized cause of feline lower urinary tract disease. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum*; 2003 June 4-7; Charlotte, USA: ACVIM Forum, 2003:781-782.
 12. OSBORNE CA, LULICH JP, POLZINDJ, SANDERSON SL, KOEHLER LA, ULRICH LK *et al.* Analysis of 77,000 canine uroliths. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29:17-38.
 13. OSBORNE CA, LULICH JP, SWANSON LL, ALBASAN H. Drug-induced urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009; 39:55-63.
 14. LING GV, RUBY AL, HARROLD DR, JOHNSON DL. Xanthine-containing urinary calculi in dogs given allopurinol. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198:1935-1940.
 15. KUCERA J, BULKOVA T, RYCHLAR, JAHN P. Bilateral xanthine nephrolithiasis in a dog. *J Small Anim Pract* 1997; 38:302-305.
 16. FLEGEL T, FREISTADT R, HAIDER W. Xanthine urolithiasis in a Dachshund. *Vet Rec* 1998; 143:420-423.
 17. VAN ZUILEN CD, NICKEL RF, VAN DIJK TH, REJINGOUD DJ. Xanthinuria in a family of Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Q* 1997; 19:172-174.
 18. WHITE RN, TICK NT, WHITE HL. Naturally occurring xanthine urolithiasis in a domestic shorthair cat. *J Small Anim Pract* 1997; 38:299-301.
 19. TSUCHIDA S, KAGI A, KOYAMA H, TAGAWA M. Xanthine urolithiasis in a cat: a case report and evaluation of candidate gene for xanthine dehydrogenase. *J Feline Med Surg* 2007; 9:503-508.
 20. SHWEIGHAUSER A, HOWARD J, MALIK Y, FRANCEY T. Xanthinuria in a domestic shorthair cat. *Vet Rec* 2009; 164:91-92.
 21. MIRANDA M, RIGUEIRA L, SUAREZ ML, CARBAJALES P, MOURE P, FIDALGO LE *et al.* Xanthine Nephrolithiasis in a Galician Blond Beef Calf. *J Vet Med Science* 2010; 72:921-923.
 22. PAIS VM, LOWE G, LALLAAS CD, PREMINGER GM, ASSIMOS DG. Xanthine urolithiasis. *Urology* 2006; 67(1084.e):9-11.
 23. ARIKYANTS N, SARKISSIAN A, HESSE A, EGGERMANN, LEUMAN E, STEINMANN B. Xanthinuria type I: a rare cause of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:310-314.
 24. OSBORNE CA, BARGES JP, LULICH JP, ULRICH L, CARPENTER K, KOEHLER L. Feline xanthine urolithiasis: A newly recognized cause of feline lower urinary tract disease. *Abstracts of the 10th International Symposium on Urolithiasis*; 2004 May 25-28; Hong Kong. *Urol Res* 2004; 32:171-172.