

Urólito de xantina em um cão com leishmaniose visceral tratado com alopurinol

Xanthine Urolith in a Dog with Visceral Leishmaniasis Treated with Allopurinol

Milena Sorban Zaniboni[✉], Maria Eduarda Rodrigues Costa[✉],
Vitoria de Oliveira Rodrigues[✉] & João Paulo da Exaltação Pascon[✉]

ABSTRACT

Background: Xanthine urolithiasis is a rare condition in dogs, with a prevalence of less than 1% of cases. Its etiology has not yet been fully understood in this species, and it has been suggested as primary (or hereditary) and secondary (or iatrogenic) to the use of drugs with potential to inhibit the enzyme xanthine oxidase, which is responsible for the transformation of xanthine and hypoxanthine and formation of uric acid, as well as allopurinol, a drug widely used in the treatment of canine visceral leishmaniasis. The aim of the present study was to report the clinical and diagnostic aspects of a case of xanthine urolithiasis in a dog with visceral leishmaniasis receiving low doses of allopurinol.

Case: A 2-year-and-2-month-old male German Shepherd dog with a body mass of 32.2 kg was treated for visceral leishmaniasis using miltefosine (2 mg/kg, once daily) for 28 days, domperidone (0.94 mg/kg, once daily) for 30 days, and allopurinol (9.49 mg/kg, twice daily) uninterrupted for 140 days and presented with stranguria and polyuria. During the consultation, a urinary obstructive condition caused by numerous small stones was identified, and the patient was submitted to imaging exams after clearance, which showed a hyperechoic spherical structure associated with acoustic shading, measuring 0.96 cm × 0.66 cm, also seen radiographically in the region of the urinary bladder, with radiopacity similar to soft tissues, suggestive of urolithiasis. Surgical removal of the urolith was performed via cystotomy, and the specimen was sent for mineralogical analysis. It was characterized as a greenish-brown material composed of 90% xanthine and 10% ammonium urate. The patient had been under constant clinical follow-up before the obstructive condition and had ultrasound results of 3 months before the event, or 80 days after starting treatment with allopurinol, with no significant findings in the urinary bladder. After confirmation of the diagnosis of bladder urolithiasis due to xanthine and considering the history of allopurinol use, stone formation was considered iatrogenic in this case. The therapeutic approach was the suspension of allopurinol and feed management with low-protein dry food to reduce the number of purines of food origin, in addition to clinical, ultrasound, radiographic, and hematologic follow-up of the patient for 6 months after the interruption of the drug, and there were no signs of recurrence of the condition.

Discussion: The rate at which the urolith developed was surprising because the dog was submitted to allopurinol therapy for only 140 days, unlike most reported cases in which the animals receive treatment for long periods, usually years, until the identification of xanthine urolithiasis. A few reports mention stone formation after a short period of allopurinol use, but they do not present screening imaging exams performed before the beginning of treatment, which does not allow ruling out the existence of changes before the use of allopurinol. It can be concluded that the formation of xanthine uroliths should be considered in the differential diagnosis of dogs treated with allopurinol, even for short periods of time, regardless of the dosage used, and that ultrasound and radiographic exams performed before the initiation of medication and regularly during its use are very important for early intervention.

Keywords: CVL, small animal medical clinic, urolithiasis, xanthinuria, zoonosis.

Descritores: LVC, clínica médica de pequenos animais, urolitíase, xantínúria, zoonoses.

DOI: 10.22456/1679-9216.148080

Received: 30 October 2025

Accepted: 23 March 2026

Published: 18 April 2026

Hospital Universitário Veterinário, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Uruguai, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: M.S. Zaniboni [milenezaniboni.aluno@unipampa.edu.br] & J.P.E. [joapascon@unipampa.edu.br]. Hospital Universitário Veterinário, Faculdade de Medicina Veterinária - UNIPAMPA. Campus Uruguai. CEP 97501-970 Uruguai, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

Os urólitos por xantina em cães são infrequentes na rotina clínica, com prevalência inferior a 1% dos casos [6,9,20] e etiologia ainda não completamente elucidada na espécie. A deficiência da enzima xantina oxidase (XO), envolvida no metabolismo das purinas, é o fator principal para a formação do urólito de xantina [1,3,20], podendo ocorrer de forma hereditária, bem descrita em seres humanos [4,8], ou iatrogênica secundária ao uso prolongado de fármacos inibidores dessa enzima [19,20].

Dentre os fármacos com potencial iatrogênico de inibição da XO destaca-se o alopurinol, tendo em vista a sua ampla utilização em regiões endêmicas para leishmaniose visceral canina (LVC) [15,16,23], agindo no controle da carga parasitária de forma isolada ou associada a outros fármacos [6,19]. A formação de urólitos de xantina está associada ao acúmulo excessivo de xantina nos rins. A xantina oxidase (XO) catalisa a conversão de hipoxantina em xantina e, em seguida, em ácido úrico. Sua inibição pelo alopurinol e seu metabólito, o oxipurinol, reduz a produção de ácido úrico, mas provoca acúmulo de xantina, pouco solúvel em água. Esse acúmulo favorece a formação de cristais e urólitos renais. Embora o uso prolongado do alopurinol esteja associado à xantínúria e urolitíase por xantina em cães, a baixa incidência clínica sugere a influência de outros fatores ainda desconhecidos [6,19].

Neste contexto, objetiva-se relatar os aspectos clínicos e diagnósticos de um caso de urolitíase por xantina, em 1 cão com LVC recebendo baixas doses de alopurinol associado a outros fármacos.

CASO

Um cão, macho, da raça Pastor Alemão, com 2 anos e 2 meses de idade, com massa corporal de 32,2 kg, apresentando estrangúria e polaciúria, foi atendido em maio de 2023. O animal foi diagnosticado com LVC e estava em tratamento medicamentoso há 5 meses, utilizando miltefosina¹ [Milteforan® - 2 mg/kg, SID, VO, durante 28 dias], domperidona² [Domperidona® - 0,94 mg/kg, BID, VO, durante 30 dias] e alopurinol³ [Alopurinol® - 9,49 mg/kg, BID, VO] de forma ininterrupta até o momento do atendimento. Ao exame físico, observou-se distensão da vesícula urinária e abdominalgia. A inspeção macroscópica permitiu a identificação de sedimento semelhante a pequenos cálculos (Figura 1). A análise qualitativa da urina

evidenciou coloração amarelo escuro e aspecto turvo, incontáveis hemácias por campo, poucos leucócitos por campo (0 - 3 por campo), poucas células epiteliais e escamosas (0 - 2 e 0 - 3 por campo, respectivamente), e sedimento semelhante a coágulo, sem a presença de cristalúria.

A análise hematimétrica demonstrou apenas leucocitose leve (Leucócitos totais 17.100/ μ L) por neutrofilia, sem desvio (neutrófilos segmentados 14.877/ μ L e 0/ μ L bastonetes), sem alterações nas concentrações séricas de creatinina (1,04 mg/dL), ureia (60 mg/dL) e fósforo (4,31 mg/dL). Por sua vez, a ultrassonografia abdominal revelou a presença de estrutura esférica hiperecogênica, formadora de sombreamento acústico, medindo aproximadamente 0,96 cm x 0,66 cm (Figura 2A), indicando a presença de urólito vesical, além do espessamento da parede da vesícula urinária e intensa mineralização renal concentrada em área de pelve e divertículo (Figura 2B).

Cabe ressaltar que o cão havia sido submetido previamente a ultrassonografia em março do mesmo ano para contribuição no estadiamento da leishmaniose visceral, data em que fazia 80 dias do início da terapia com alopurinol, sem achados significativos na vesícula urinária, sugerindo a rápida formação do urólito. O mesmo também foi visibilizado na radiografia lateral de abdome, em região da vesícula urinária, com radiopacidade semelhante aos tecidos moles, medindo aproximadamente 7,9 mm x 8,2 mm (Figura 3).

O cão foi submetido a cistotomia para exérese do urólito vesical, com a finalidade diagnóstica e



Figura 1. Amostra de urina acondicionada em seringa, evidenciando sedimento compatível com microcálculos urinários, observados como partículas puntiformes de coloração escura. {Fonte: M.S. Zaniboni, 2023}.

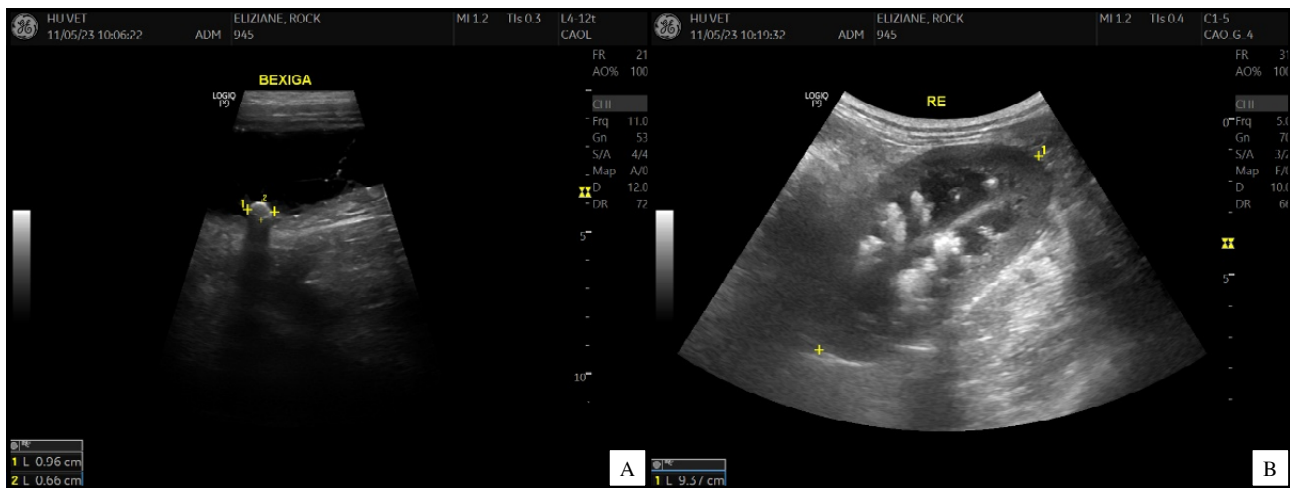


Figura 2. A- Ultrassonografia da vesícula urinária demonstrando material ecogênico com formação de sombreamento acústico posterior, compatível com conteúdo mineralizado. B- Ultrassonografia do rim esquerdo evidenciando intensa mineralização em topografia de pelve renal e divertículo. [Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem do HUVet, 2023].

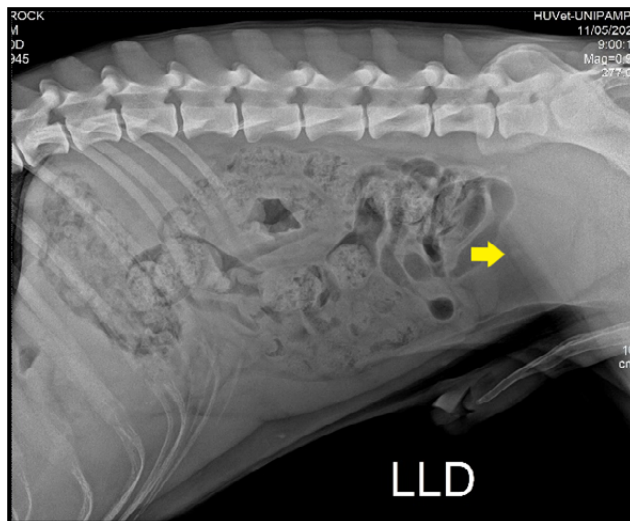


Figura 3. Radiografia abdominal em projeção latero-lateral direita, evidenciando estrutura mineralizada em topografia de vesícula urinária (seta), apresentando baixa radiopacidade e densidade semelhante aos tecidos moles adjacentes. [Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem do HUVet, 2023].



Figura 4. Cálculo urinário principal visualizado em corte transversal, com escala milimétrica (intervalos de 1 mm) para avaliação morfológica. [Fonte: Litolab, 2023].

terapêutica. Na análise da mineralogia, o urólito foi caracterizado como de coloração marrom esverdeado, formato oval, dimensão de 5,6 x 6,5 x 8,0 mm, peso de 0,243 g, estratigrafia com estrutura interna laminada concêntrica com disposição radial dos cristais, tendo núcleo de crescimento sem natureza específica, e corpo composto por 90% de xantina, 10% de urato de amônio, e traços de matriz orgânica amorfa (Figura 4).

Após a confirmação do diagnóstico de urolitíase vesical por xantina, considerando o histórico do uso do alopurinol, a origem iatrogênica de formação foi considerada como principal causa nesse caso. Visando a prevenção de recidiva o uso do alopurinol foi descontinuado, e o quadro clínico acompanhado durante 3 meses subsequentes, sem a recidiva ultrassonográfica da urolitíase (Figura 5A), porém, com a manutenção da mineralização da região de divertículo e pelve renal (Figura 5B). Por sua vez houve redução da leucocitose (leucócitos 9.700 μ L, neutrófilos segmentados 5.141 μ L e bastões 0 μ L) e manutenção da normalidade nas demais análises bioquímicas repetidas, com estabilização do quadro clínico.

DISCUSSÃO

A urolitíase por xantina tem sido descrita em cães de forma infrequente, com etiologia geralmente associada ao uso clínico prolongado do aluporinol, em decorrência de sua ampla utilização como parte da terapia de cães com LVC, caracterizando a origem secundária [18,19]. Já a forma primária em cães, se dá diretamente pela deficiência de XO ocasionada por várias mutações genéticas de caráter hereditário

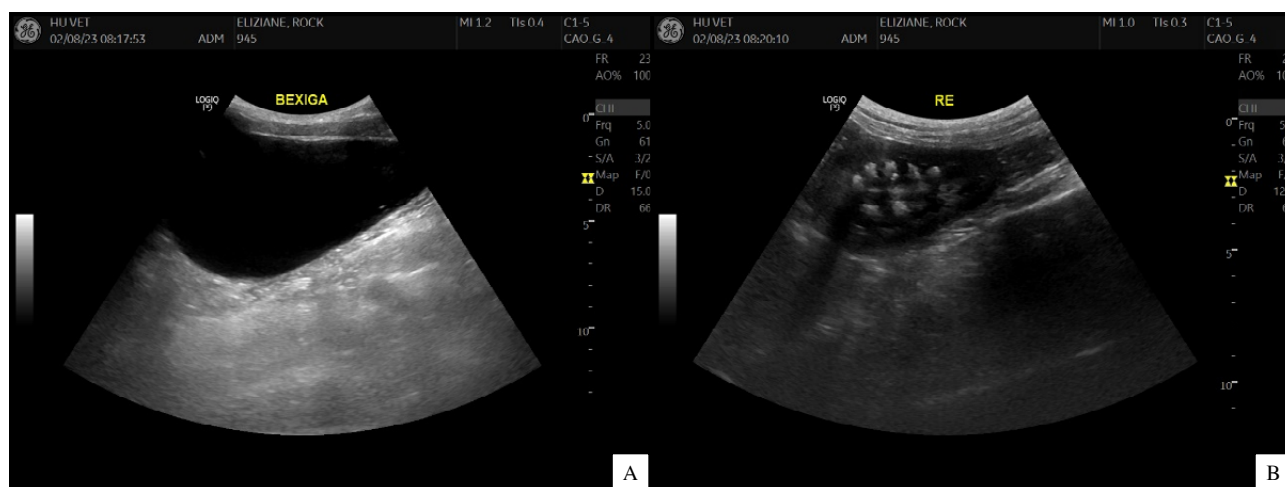


Figura 5. A- Ultrassonografia da vesícula urinária demonstrando raros focos hiperecogênicos residuais. B- Ultrassonografia do rim esquerdo evidenciando persistência de intensa mineralização em topografia de pelve renal e divertículo. [Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem do HUVet, 2023].

[3,9,18], com sugestiva predisposição nas raças Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) [3,22] e Dachshund [1], também relata em espécies como felinos [2,10,14], caprinos [20] e bovinos [11,12,24].

A maioria dos casos classificados como primários foram definidos apenas pela ausência de tratamento com alopurinol, embora não tenham sido identificadas mutações genéticas que comprovem a origem hereditária. Em alguns desses animais, análises urinárias revelaram concentrações elevadas de hipoxantina e xantina - entre 20 e 60 vezes superiores aquelas observadas em cães controle -, valores semelhantes aos encontrados em humanos com deficiência de XO [7,22]. Além disso, exames séricos demonstraram a ausência de valores de referência para esses metabólitos em cães [1]. A escassez de estudos genéticos na espécie canina permite questionar a real natureza hereditária da xantinúria, considerando que tanto ela quanto a urolitíase parecem ter origem multifatorial e ainda pouco compreendida. Dessa forma, a simples ausência de uso de alopurinol não constitui, por si só, evidência científica suficiente para embasar a classificação etiológica como primária.

Existe literatura disponível comparando os tipos de urólitos submetidos a análises laboratoriais nos períodos de 1999 e 2000, e 2009 a 2010, onde identificaram que 0,9% e 2,1% eram de xantina, respectivamente. Ainda, de forma totalizada relataram que em 71% das urolitíases de xantina identificadas havia histórico da administração concomitante de alopurinol, e nos demais casos sem associação ao uso da droga, mencionam que 24% eram cães da raça CKCS [9]. Questiona-se aumento do uso indiscriminado do

alopurinol no tratamento de cães com LVC por períodos indeterminados nos últimos anos como potencial causador do aumento das urolitíases de xantina nos últimos anos, necessitando de mais acompanhamento clínico e investigação ao quadro durante suas prescrições.

Ainda não foram elucidados tratamentos medicamentosos para a xantinúria e urolitíase de xantina, sendo a diminuição da oferta alimentar de proteínas ricas em purinas uma possível atenuação do avanço das alterações, entretanto, não o suficiente para cessá-las [2,3,20], tornando imprescindível nos casos de etiologia secundária a reavaliação do uso do alopurinol, para redução de dose ou interrupção do uso [5,17,19]. O tratamento para os casos mais avançados de urolitíase de xantina é a remoção cirúrgica dos urólitos, principalmente quando há quadros obstrutivos, independente se a causa é primária ou secundária [2,5,20].

No cão deste relato, suspeita-se que a etiologia esteja relacionada ao uso de alopurinol, destacando-se o curto período de administração da medicação (apenas 5 meses). Não foi realizado estudo genético, sérico e/ou urinário de xantina e hipoxantina. Optou-se pela suspensão do alopurinol e acompanhamento de sinais clínicos e hematológicos a cada 3 meses, para identificar possível agudização da LVC. Ainda, realizou-se acompanhamento ultrassonográfico, radiográfico, urinário e clínico do paciente devido ao quadro de urolitíase, não sendo observadas alterações que sugerissem recidiva durante 6 meses após a suspensão do uso da medicação. Assim, descartando possível origem congênita e corroborando para a suspeita clínica de desenvolvimento secundário ao alopurinol. Estudo retrospectivo trouxe um tempo médio prolongado

para o surgimento das complicações relacionadas a xantina pelo uso do alopurinol, como 24 meses de administração do fármaco para desenvolvimento de urolitíase de xantina, com manejo clínico de suspensão ou redução da dosagem da medicação, sem menção de acompanhamento posterior a suspensão investigando possíveis recidivas [19]. Alguns autores encontraram alterações em curto e longo prazo em 13% dos animais recebendo protocolo medicamento restrito em alopurinol, em dose média de 14,2 mg/kg, 2 vezes ao dia por via oral, apresentando, mineralização renal e urolitíase, presenciadas de três semanas a nove anos após início do tratamento com alopurinol, entretanto, não houve controle com exames de imagem prévios a instituição do tratamento. Nesse referido estudo, a urolitíase foi confirmada em 22 (52,38%) desses cães, com maior prevalência na vesícula urinária (59,1%), mas também observada em uretra, rim e ureter [20].

Um estudo retrospectivo multicêntrico avaliou fatores predisponentes à xantinúria em cães com leishmaniose visceral tratados com alopurinol, comparando animais que desenvolveram ou não a condição. Os resultados demonstraram que cães mais jovens, com mediana de 4 anos, e aqueles com concentrações séricas normais de alfa-1 globulina no momento do diagnóstico apresentaram maior predisposição ao desenvolvimento de xantinúria. A mediana do tempo para surgimento da condição após o início do tratamento foi de aproximadamente 150 dias, reforçando a importância do monitoramento precoce em pacientes com esse

perfil [14]. O desenvolvimento do urólito no presente caso surpreende pela rápida formação, visto que a terapia com alopurinol havia sido instituída 140 dias antes do diagnóstico. Embora haja literatura mencionando a rápida manifestação de efeitos adversos associados ao uso de alopurinol, questiona-se a real velocidade de desenvolvimento dessas alterações, uma vez que, em muitos casos, não foram realizados exames de imagem de triagem antes do início do tratamento. Isso levanta a possibilidade de alterações pré-existentes, o que compromete a determinação da etiologia da urolitíase por xantina. No presente caso, no entanto, destaca-se a conduta diferenciada, com acompanhamento clínico e por imagem realizado antes, durante e após a introdução da terapia com alopurinol.

Com base na avaliação do histórico clínico, conclui-se que a formação de urólitos de xantina deve ser considerada como um possível efeito adverso do uso de alopurinol em cães, independente da dose administrada ou da duração do tratamento, mesmo que esta seja curta. Ainda, a suspensão do uso do fármaco pode contribuir para a não recorrência do quadro clínico, reforçando a importância do acompanhamento imagiológico prévio e durante a terapia, a fim de possibilitar a detecção precoce de alterações e a adoção de medidas terapêuticas adequadas.

MANUFACTURERS

¹Virbac France. Carros, France.

²Eurofarma. São Paulo, SP, Brazil.

³Prati-Donaduzzi Industria Farmacêutica. Toledo, PR, Brazil

REFERENCES

- 1 **Flegel T., Freistadt R. & Haider W. 1998.** Xanthine urolithiasis in a Dachshund. *Veterinary Record*. 143: 420-423. DOI: 10.1136/vr.143.15.420
- 2 **Furman E., Hooijberg E.H., Leidinger E., Zedinger C., Giger U. & Leidinger J. 2015.** Hereditary xanthinuria and urolithiasis in a domestic shorthair cat. *Comparative Clinical Pathology*. 24(6): 1325-1329. DOI: 10.1007/s00580-015-2072-5.
- 3 **Gow A.G., Fairbanks L.D., Simpson J.W., Jacinto A.M. & Ridyard A.E. 2011.** Xanthine urolithiasis in a Cavalier King Charles Spaniel. *Veterinary Record*. 169(8): 209. DOI: 10.1136/vr.d3932
- 4 **Ichida K., Amaya Y., Okamoto K. & Nishino T. 2012.** Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *International Journal of Molecular Sciences*. 13(11): 15475-1595. DOI: 10.3390/ijms131115475.
- 5 **Jacinto A.M., Mellanby R.J., Chandler M., Bommer N.X., Carruthers H., Fairbanks L.D. & Gow A.G. 2013.** Urine concentrations of xanthine, hypoxanthine and uric acid in UK Cavalier King Charles spaniels. *Journal of Small Animal Practice*. 54(8): 395-398. DOI: 10.1111/jsap.12106.
- 6 **Jesus C. 2017.** Farmacocinética do alopurinol em cães sob tratamento para leishmaniose visceral naturalmente adquirida. 21f. Salvador, BA. Dissertação (Mestrado em Ciências Animais nos Trópicos) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos (PPGCAT), Universidade Federal da Bahia. Disponível em: < <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/31746> >

- 7 Kucera J., Bulková T., Rychlá R. & Jahn P. 1997. Bilateral xanthine nephrolithiasis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 38(7): 302-305. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1997.tb03471.x.
- 8 Levartovsky D., Lagziel A., Sperling O., Liberman U., Yaron M., Hosoya T., Ichida K. & Peretz H. 2000. XDH gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria: a second report. *Kidney International*. 57(6): 2215-2220. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00082.x.
- 9 Lulich J. P., Osborne C.A., Albasan H., Koehler L.A., Ulrich L.M. & Lekcharoensuk C. 2013. Recent shifts in the global proportions of canine uroliths. *Veterinary Record*. 172(14): 363. DOI: 10.1136/vr.101056.
- 10 Mestrinho L.A., Gonçalves T., Parreira P.B., Niza M.M. & Hamaide A.J. 2013. Xanthine urolithiasis causing bilateral ureteral obstruction in a 10-month-old cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15(10): 911-916. DOI: 10.1177/1098612X13477413.
- 11 Miranda M., Rigueira L., Suarez M.L., Carbajales P., Moure P., Fidalgo L.E., Failde D. & Vázquez S. 2010. Xanthine nephrolithiasis in a galician blond beef calf. *Journal of Veterinary Science*. 72(7): 921-923. DOI: 10.1292/jvms.09-0494.
- 12 Murgiano L., Jagannathan V., Piffer C., Diez-Prieto I., Bolcato M., Gentile A. & Drögemüller C. 2016. A frameshift mutation in MOCOS is associated with familial renal syndrome (xanthinuria) in Tyrolean Grey cattle. *BMC Veterinary Research*. 12(1): 276. DOI: 10.1186/s12917-016-0904-4.
- 13 Osborne C.A., Lulich J.P., Kruger J.M., Ulrich L.K. & Koehler L.A. 2009. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 39(1): 183-197. DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.09.011
- 14 Osborne C.A., Lulich J.P., Kruger J.M., Ulrich L.K. & Koehler L.A. 2009. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 39(1): 183-197. DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.09.011
- 15 Ribeiro R.R., Michalick M.S.M., da Silva M.E., dos Santos C.C.P., Frézard F.J.G. & Silva S.M. 2018. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *BioMed Research Internacional*. 2018: 3296893. DOI: 10.1155/2018/3296893
- 16 Silva R.R., Silva A.S., Santos P.L. & Campos R.N.S. 2022. Leishmaniose visceral em cães no brasil: revisão de literatura. *Science and Animal Health*. 9(1): 54-75. DOI: 10.15210/sah.v9i1.21441
- 17 Solano-Gallego L., Miró G., Koutinas A., Cardoso L., Pennisi M.G., Ferrer L., Bourdeau P., Oliva G., Baneth G. & The LeishVet Group. 2011. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasite Vectors*. 4: 86. DOI: 10.1186/1756-3305-4-86.
- 18 Tate N.M., Minor K.M., Mickelson J.R., Peterson K., Lulich J.P. & Furrow E. 2016. P6030 Three diverse mutations underlying canine xanthine urolithiasis. *Journal of Animal Science*. 9(4): 163. DOI: 10.2527/jas2016.94supplement4163a.
- 19 Torres M., Bardagí M., Roura X., Zanna G., Ravera I. & Ferrer L. 2011. Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *The Veterinary Journal*. 188: 346-351. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.05.025
- 20 Torres M., Pastor J., Roura X., Tabar M.D., Espada Y., Font A., Balasch J. & Planellas M. 2016. Adverse urinary effects of allopurinol in dogs with leishmaniosis. *Journal of Small Animal Practice*. 57: 299-304. DOI: 10.1111/jsap.12484
- 21 Vail K.J., Tate N.M., Likavec T., Minor K.M., Gibbons P.M., Rech R.R. & Furrow E. 2019. Hereditary xanthinuria in a goat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33(2): 1009-1014. DOI: 10.1111/jvim.15431.
- 22 van Zuilen C.D., Nickel R.F., van Dijk T.H. & Reijngoud D.J. 1997. Xanthinuria in a family of Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Quarterly*. 19(4): 172-174. DOI: 10.1080/01652176.1997.9694766. PMID: 9413115.
- 23 Vaz T.P., Quaresma P.F., Rêgo F.D., Souza C.B., Fontes G. & Gontijo C.M.F. 2023. Clinical and Laboratory Response of Domiciled Dogs with Visceral Leishmaniasis Treated with Miltefosine and Allopurinol. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 8: 472. DOI: 10.3390/tropicalmed8100472
- 24 Watanabe T., Ihara N., Itoh T., Fujita T. & Sugimoto Y. 2000. Deletion mutation in *Drosophila ma-l* homologous, putative molybdopterine cofactor sulfurase gene is associated with bovine xanthinuria type II. *Journal of Biological Chemistry*. 275: 21789-21792. DOI: 10.1074/jbc.C000230200.