

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze della Senescenza Urologiche e Neurourologiche

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia della Senescenza

XXIII Ciclo

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Mariano Malaguarnera

Dott. Marco Fichera

**Opzioni terapeutiche per il trattamento della gotta e delle
iperuricemie nell'anziano**

—————
Tesi di Dottorato
—————

Tutor:
Chiar.mo Prof. Mariano Malaguarnera

Triennio 2008/2010

Indice

CAPITOLO 1

LA GOTTA	1
1.1 Cenni storici	1
1.2 Artropatia gottosa	3
1.3 Patogenesi dell'inflammazione indotta da microcristalli	4
1.4 Attacco acuto	10
1.5 Periodo intercritico	11
1.6 Gotta cronica	12
1.7 Diagnosi	13

CAPITOLO 2

L'IPERURICEMIA	20
2.1 Classificazione delle iperuricemie	23
2.2 Cause di iperuricemia	24
2.3 Metabolismo dell'acido urico	32
2.4 Fattori che influenzano l'eliminazione dell'acido urico	40

CAPITOLO 3

IL TRATTAMENTO	41
3.1 Dietetico	41
3.2 Farmacologico	41
FANS	45
Corticosteroidi	46
Colchicina	48
Farmaci uricosurici	55
Farmaci inibitori della xantina-ossidasi	61
Farmaci urolitici	67
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	68
Rasburicase	69
Canakinumab	76
Febuxostat	77
Sevelamer	77
Acacia confusa	79
Conclusioni	81
Bibliografia	82

Opzioni terapeutiche per il trattamento della gotta e delle iperuricemie nell'anziano.

Abstract

Gotta ed iperuricemia sono patologie strettamente correlate che interessano prevalentemente pazienti anziani, i quali presentano spesso comorbilità associate come i disturbi cardiovascolari e l'insufficienza renale.

Si deve sottolineare che iperuricemia e gotta non sono sinonimi in quanto la prima non sempre è seguita o accompagnata dal quadro della gotta (artrite, tofi, nefropatia). Il disordine metabolico, sempre presente nella gotta, appare come causa necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo di questa malattia, quindi il corretto inquadramento diagnostico prevede una divisione schematica del trattamento che include la terapia del disordine metabolico di base (iperuricemia idiopatica/secondaria) da un lato e la terapia degli attacchi acuti e della gotta cronica dall'altro.

L'utilizzo di FANS, corticosteroidi e colchicina finalizzato al trattamento dell'artropatia gottosa deve essere integrato dal trattamento dell'iperuricemia, che si avvale di numerose opzioni terapeutiche come i farmaci uricosurici (Probenecid; Sulfipirazone; Benzbromarone; Losartan; Fenofibrato), i farmaci inibitori della xantina ossidasi (Allopurinolo; Ossipurinolo; Febuxostat), i farmaci urolitici (Urato ossidasi estrattiva; *Saccharomyces cerevisiae*; Rasburicase) e farmaci di altra natura come il Canakinumab, il Sevelamer e l'Acacia confusa. Risulta dunque molto importante che attraverso la ricerca scientifica vengano individuate nuove molecole dotate di sempre maggiore efficacia e tollerabilità.

Treatment options for gout and hyperuricemia in the elderly.

Abstract

Gout and hyperuricemic syndrome are strictly related, mainly affecting elderly patients often showing associated comorbidity as cardiovascular disease and kidney impairment.

It should be stressed that hyperuricemia and gout are not synonymous as the first is not always followed by gout (arthropathy, tophi, nephropathy). The metabolic disorder shown in gout looks as necessary cause although not sufficient for the development of disease; therefore the correct diagnosis takes in consideration treatment including both therapy of metabolic disorder (idiopathic/secondary hyperuricemia) and treatment of acute conditions as well as chronic gout.

Use of NSAID, steroids and colchicine for treatment of gout arthropathy should be implemented with hyperuricemic therapy through several options as uricosuric drugs (Probenecid; Sulfinpirazone; Benzbromarone; Losartan; Fenofibrato), xantino-oxidase inhibitors (Allopurinol; Ossipurinol; Febuxostat), uricolitic drugs (Urate oxidase extract; Saccharomyces cerevisiae; Rasburicase) and others as Canakinumab, Sevelamer and Acacia confuse.

It is therefore important scientific investigation in order to further investigate new preparations with increased efficacy and tolerability.

1 La GOTTA

1.1 Cenni Storici

L'artrite gottosa è forse una delle più conosciute artriti sin dall'antichità. È stata descritta anche da Ippocrate nel quinto secolo a.c, poi conosciuta come "la malattia dei Re" a causa della sua associazione col consumo di alimenti ricchi e di bevande alcoliche . Infatti, il paziente gottoso veniva spesso descritto come "ricco di capitali, uomo sanguigno, dedito al lauto vivere". La descrizione degli episodi di gotta acuta colpisce per l'affascinante combinazione di accuratezza descrittiva e stile narrativo: "Un uomo si corica in perfetta sanità, e riputandosi disposto a fruire del miglior riposo; ma verso il mezzo della notte, è colto da dolore variamente acerbo, che simula dapprima quello del crampo, ed assume poscia, esacerbandosi, forme differenti in quasi ogni individuo. Giusta la espressione di taluni consiste in una tanagliatura; secondo altri è una sensazione analoga a quella che produrrebbe l'azione di un succhiello, di un chiodo introdotto nei nostri tessuti; quelli lagnansi di contorcimento, di lacerazione, di morsicatura nella parte più profonda dell'articolazione. Da ultimo siffatto dolore riesce tanto acerbo, che il solo peso dei vestiti, delle coperte esercita, sulla parte, compressione insoffribile."

La sezione dedicata al trattamento della gotta è molto ampia ed articolata. La lunga lista di rimedi comprende salassi, sanguisughe, bagni

tiepidi prolungati, purganti, cataplasmi (farina di senape, prezzemolo), applicazioni emollienti (muschio, mirra, belzuino), fregagioni, embrocazioni con materie grasse ed oleose. Mentre non sono immaginabili i risultati dei predetti rimedi, si può ritenere che altri (“soleggiamento ed esposizione dell’arto ad intenso fuoco”) creassero più problemi che vantaggi, anche perché in caso di refrattarietà non ci si asteneva dal ricorrere all’applicazione di “qualche liquido bollente o di un ferro arroventato”. Merita di essere menzionato il singolare “metodo perturbatore di “Cadet-de-Veaux”, che consisteva nel bere 48 bicchieri di “acqua caldissima”. Ma non tutti i rimedi erano singolari o raccapriccianti. Nell’armamentario terapeutico figurano anche “l’applicazione locale del freddo mediante acqua congelata, l’estratto alcolico del colchico ed il legno amaro del Suriman”, la cui efficacia doveva risultare non trascurabile. Purtroppo la globalità delle prescrizioni dei medici dell’epoca comportava al paziente dolorose rinunce che non erano limitate al solo versante alimentare. La ricetta per il tipico paziente gottoso si concludeva infatti con l’imperativa frase: “Si proibiranno severamente i piaceri venerei, e specialmente agl’individui inoltrati cogli anni” (Adelon 1834).

Da allora, il percorso scientifico verso la terapia della gotta passa dal XIX sec, in cui fu scoperta l’associazione della gotta con l’iperuricemia,

per arrivare al XX sec., negli anni '60, con la scoperta delle vie metaboliche per la produzione dell'acido urico, fino alla diagnosi ed alla terapia moderna.

1.2 Artropatia Gottosa

La gotta è una malattia di origine metabolica correlata ad un aumento della concentrazione sierica di acido urico. Le lesioni sono conseguenti alla precipitazione dei cristalli di urato monopedico (UMS) o di acido urico nei diversi tessuti. Nella sua presentazione più classica è una malattia reumatica che si manifesta con iperuricemia associata ad attacchi ricorrenti e caratteristici di artrite acuta durante i quali si possono dimostrare cristalli di urato monosodico nei leucociti del liquido sinoviale. Si associa inoltre a depositi (tofi) articolari ed extrarticolari di UMS, a nefropatia che può interessare i glomeruli, i tubuli, i vasi e l'interstizio e a urolitiasi da calcoli di urato o di acido urico. L'artrite acuta, quasi sempre in forma monoarticolare, nel tempo può evolvere in artrite cronica, in genere poliarticolare e rassomigliante all'artrite reumatoide. La storia naturale più comune della gotta si svolge in fasi che, in successione, comprendono: l'iperuricemia asintomatica, gli attacchi di artrite acuta, gli intervalli "intercritici" tra un episodio e l'altro e infine la gotta cronica tofacea con poliartrite e nefropatia. Si

deve sottolineare che iperuricemia e gotta non sono sinonimi in quanto la prima non sempre è seguita o accompagnata dal quadro della gotta (artrite, tofi, nefropatia). Per questo motivo il disordine metabolico, sempre presente nella gotta, appare come causa necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo di questa malattia. La prevalenza della gotta nella popolazione generale si colloca nei paesi occidentali intorno al 2-3% ed è strettamente correlata al sesso ed all'età, mentre l'incidenza si aggirerebbe intorno allo 0,3% per anno.

1.3 Patogenesi dell'infiammazione indotta da cristalli

L'attacco acuto di gotta rappresenta nell'uomo un modello di processo infiammatorio acuto spontaneo tra i più violenti che sia dato osservare, sia sul piano degli eventi patologici sia sul piano delle manifestazioni cliniche. Sebbene tutti i cristalli possano essere flogogeni, quelli di UMS danno luogo alle manifestazioni più violente. È stato infatti dimostrato che le proprietà flogogene dei microcristalli son in rapporto al piccolo volume, alla conformazione aghiforme, all'irregolarità della superficie e alla carica negativa, caratteristiche possedute dai cristalli di urato monosodico. La risposta infiammatoria si attiva e viene amplificata attraverso una rapida serie di eventi che comprendono l'accumulo di neutrofili, la fagocitosi dei microcristalli,

l'attivazione del sistema del complemento e della coagulazione, la produzione di interleuchine e di altri mediatori della flogosi. La formazione di cristalli all'interno della cavità articolare causa un abbondante accumulo di leucociti polimorfonucleati e la liberazione di numerosi mediatori pro-infiammatori. I meccanismi attraverso i quali essi evocano la risposta infiammatoria non sono del tutto chiari. Una delle ipotesi si basa sulla formazione dei fagolisosomi. Quando i cristalli precipitano per eccesso di soluto, o si staccano da depositi preformati, vengono rivestiti da molecole polipeptidiche o proteiche, in particolare IgG che ne facilitano la fagocitosi. Il riconoscimento di queste proteine, da parte di specifici recettori di superficie nelle cellule polimorfonucleate, porta alla formazione del fagosoma intracellulare che per fusione con i lisosomi e successiva rottura, scatena la reazione infiammatoria (Fig. 1).

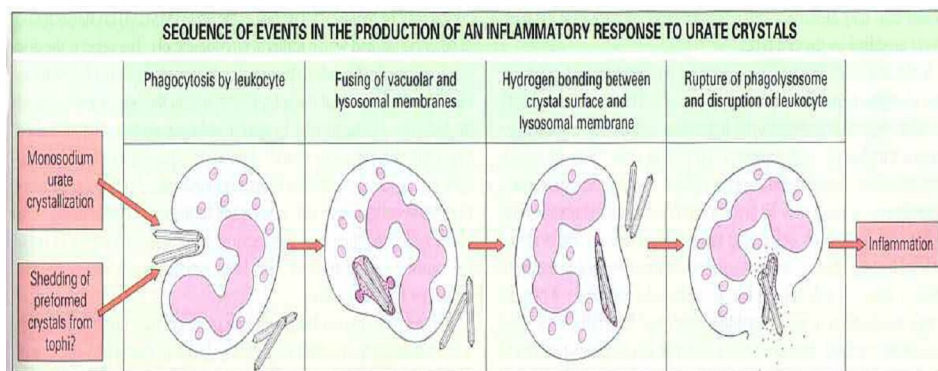


Figura 1. Sequenza degli eventi che portano alla formazione del fagolisosoma e che precedono l'infiammazione da microcristalli.

L'assorbimento proteico non è però una tappa indispensabile per l'attivazione cellulare, in quanto i cristalli sono in grado di interagire direttamente con le membrane cellulari. La risposta infiammatoria successiva alla fagocitosi include l'attivazione delle vie del complemento, l'attivazione del fattore di Hageman, la lisi di neutrofili e lisosomi, la risposta secretoria dei neutrofili, la degranolazione delle mast-cellule e la sintesi di interleuchine proinfiammatorie da parte di monociti e sinoviociti. Durante un attacco acuto numerosi neutrofili vengono reclutati nell'articolazione attraverso l'interazione con l'endotelio attivato (Fig. 2).

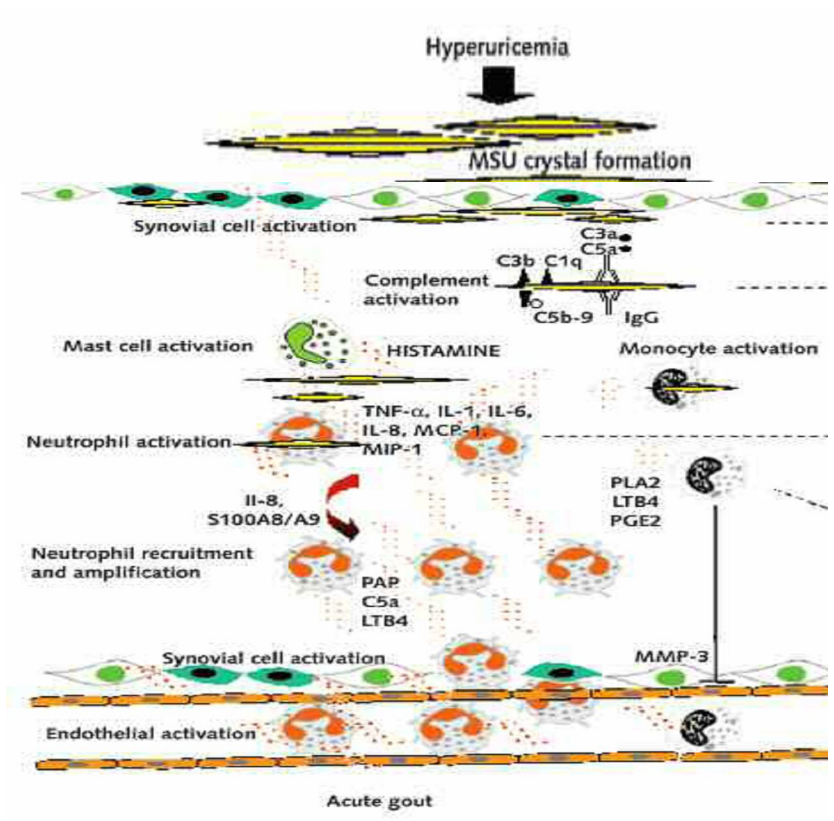


Figura 2. Schema dell'attivazione cellulare indotta dai cristalli di urato monosodico.

L'infiltrato viene sostenuto ulteriormente dalla sintesi locale di fattori chemotattici quali IL-8, MCP-1, C5a e le proteine mieloidi S100A8 e S100A9. Le cellule mononucleate d'altra parte producono mediatori solubili come citochine e chemochine in modo dipendente dalla concentrazione dei cristalli.

Le vie di segnale attivate dai cristalli sono state ampiamente caratterizzate in diversi tipi cellulari ma solo recentemente sono stati messi in luce alcuni meccanismi a monte della cascata infiammatoria. In particolare è stato dimostrato come l'immunità innata sia coinvolta negli eventi iniziali dell'infiammazione da microcristalli e che quindi possa giocare un ruolo chiave nella patogenesi delle malattie ad essa correlate.

I primi ad ipotizzare un ruolo dell'immunità innata nell'infiammazione da microcristalli sono stati Shi e coll. i quali osservarono che l'acido urico rilasciato dalle cellule danneggiate durante i processi metabolici forma cristalli di UMS ed è in grado di mettere in allarme il sistema immunitario inducendo la maturazione delle cellule dendritiche, promuovendo la presentazione dell'antigene, e stimolando i linfociti T. Secondo gli autori i cristalli possono essere considerati degli "adiuvanti" esogeni in grado di attivare in modo diretto la risposta immunitaria.

Qualche anno più tardi, è stato dimostrato per la prima volta che i cristalli di UMS e PFCD sono in grado di interagire con i recettori

dell'immunità innata toll-like receptor (TLR) nei condrociti inducendo rapidamente l'assemblaggio di ligandi intracellulari (Rac1, PI3K, MyD88) e portando all'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B e alla sintesi di ossido nitrico (Fig. 3).

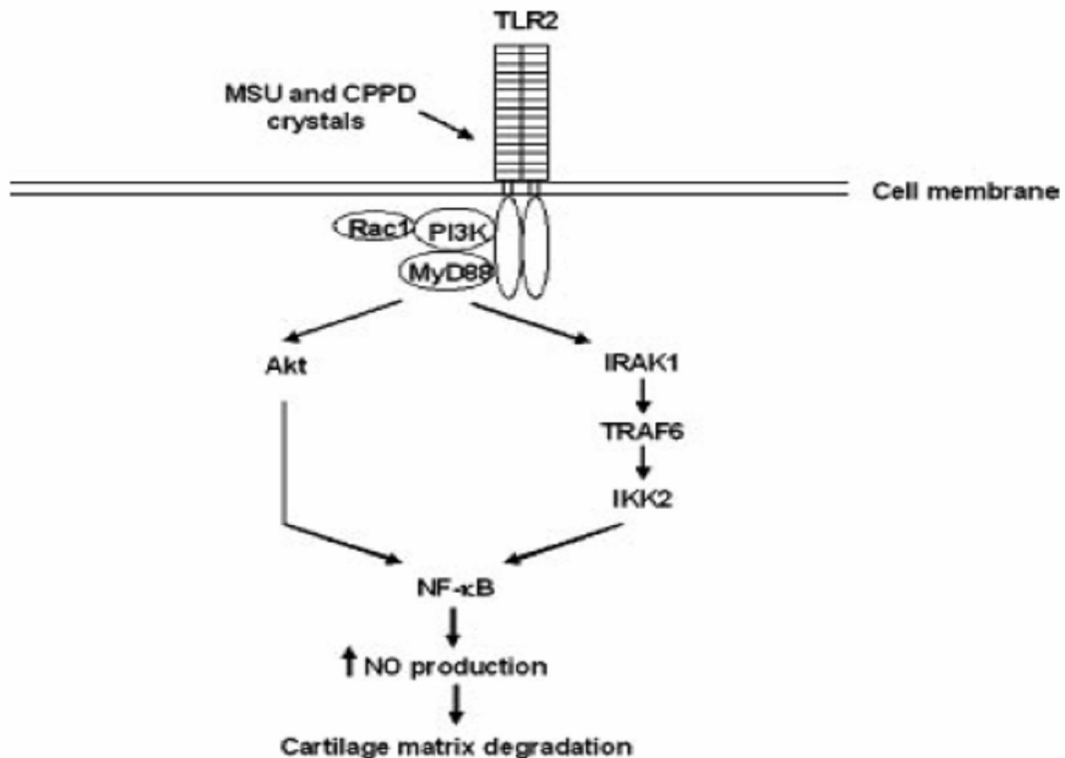


Figura 3. *Meccanismo proposto da Liu-Bryan e coll. secondo il quale i cristalli di UMS e PFCD interagiscono con i recettori TLR2 nell'induzione del segnale infiammatorio.*

La prova definitiva che l'immunità innata e l'IL-1 sono direttamente coinvolte nell'infiammazione da microcristalli viene fornita con la dimostrazione che i cristalli di UMS sono in grado di attivare l'inflammasoma NALP3, complesso costituito da recettori intracellulari dell'immunità innata chiamati NOD-like receptor (NLR). La successiva

attivazione della caspasi-1, la maturazione del precursore dell'IL-1 e la secrezione della citochina nello spazio extracellulare, innescano poi il processo infiammatorio attraverso la via di segnale IL-1R/MyD88. Gli autori propongono un modello di infiammazione che avviene in due fasi:

1. L'attivazione dell'inflammasoma da parte dei cristalli fagocitati da monociti con il successivo rilascio di IL-1
2. L'attivazione del complesso recettoriale IL-1R/MyD88 in altri tipi cellulari, quali i sinoviociti, che porta alla produzione di chemochine e mediatori proinfiammatori e all'accumulo di neutrofili nell'articolazione, evento primario di questo tipo di infiammazione.

La scoperta di questi nuovi meccanismi molecolari non solo chiarisce la patogenesi delle artriti da microcristalli, ma permette di prendere in considerazione nuove strategie terapeutiche basate principalmente sull'inibizione del segnale dell'IL-1.

1.4 Attacco acuto

Nonostante la drammaticità con cui si estrinsecano gli eventi orientati ad amplificare il processo flogistico, i primi attacchi di gotta hanno in genere un'evoluzione limitata nel tempo e, se non trattati, durano in media una settimana o poco più. Questo fenomeno è particolarmente interessante e non completamente spiegato.

I principali motivi chiamati in causa per spiegare la risoluzione spontanea dell'attacco acuto sono l'intensa vasodilatazione provocata dalla flogosi che permette un riequilibrio della concentrazione dell'urato con quella plasmatica, e la conseguente minore tendenza a riformare cristalli; l'aumento della temperatura locale che contribuisce a sciogliere i cristalli mediante l'ausilio delle mieloperossidasi dei leucociti fagocitanti; la stimolazione della corteccia surrenale e la liberazione di cortisolo con effetti antinfiammatori. L'attacco acuto di gotta nella sua forma classica (podagra, dal greco = tagliola al piede) non dà luogo a dubbi diagnostici. Spesso è ricavabile dall'anamnesi una causa scatenante quale, per esempio, un cospicuo introito di cibi o alcolici, un trauma fisico, un intervento chirurgico, uno sforzo fisico in abituale, l'assunzione di farmaci che possono provocare aumenti o diminuzioni rapide dell'uricemia. Il dolore è il primo sintomo e insorge insidiosamente, in genere nelle ore notturne, a letto; progredisce

rapidamente e, entro qualche ora, diventa assai intenso. Ancora più caratteristica è la dolorabilità che giunge a rendere insopportabile il contatto con il lenzuolo. Il rossore accompagnato a notevole calore (aspetto a buccia di cipolla).

La tumefazione che si manifesta precocemente non è però molto marcata. Insieme a questi segni locali si accompagnano spesso sintomi sistemici come febbre, astenia e irrequietezza. Alla fine della crisi acuta si può osservare desquamazione della cute sovrastante, come conseguenza dell'intensità della flogosi.

La localizzazione articolare più tipica, quella che interessa la metatarsofalangea dell'alluce, negli ultimi anni è stata sostituita, a causa delle moderne abitudini di vita, dal coinvolgimento delle articolazioni della caviglia e del ginocchio.

1.5 Periodo intercritico

Dopo il primo attacco non è detto che ne seguano altri, anche in assenza di alcun provvedimento terapeutico, specie se si evitano, una volta riconosciute, le cause scatenanti. Nella maggior parte dei casi vi è invece a varia distanza, anche di qualche anno, un secondo attacco e poi un terzo e così via, con il progressivo accorciamento del periodo intercritico di completo benessere, fino alla scomparsa dei periodi

intercritici e all'instaurarsi della gotta cronica, poliarticolare e persistente.

1.6 Gotta cronica

La gotta cronica è contraddistinta dalla poliartrite, dai tofi e dall'impegno viscerale. Questi quadri possono essere talora isolati o altre volte tra loro associati. La poliartrite è talvolta indistinguibile dall'artrite reumatoide, non solo per il numero di articolazioni colpite, ma anche per il carattere di persistente attività flogistica.

Il passaggio alla fase cronica può essere accelerato oltre che dall'utilizzo dei cortisonici anche dalle modificazioni del tessuto connettivo relativi all'età e dai processi degenerativi come l'artrosi. La gotta cronica è inoltre più frequente negli anziani, soprattutto di sesso femminile, nei quali può presentarsi poliarticolare fin dalle prime fasi. Un elemento che spesso caratterizza la gotta cronica è rappresentato dalle borsiti, in particolare del gomito, di cui la gotta è la causa più frequente. Altri elementi caratteristici, benché non costanti, della fase cronica sono i tofi (gotta tofacea). La prima sede colpita dai tofi è l'elice del padiglione auricolare, i gomiti, il tallone e in seguito anche le mani e i piedi.

Le dimensioni vanno dai pochi millimetri a diversi centimetri. La consistenza per lo più dura, può talora essere molliccia e con tendenza all'ulcerazione con fuoriuscita di materiale biancastro.

Oltre ai tessuti articolari e periarticolari, possono essere coinvolte anche altre strutture, alcune raramente, come l'occhio, il cuore e i nervi, altre frequentemente come i reni. Gli aspetti più importanti dell'impegno renale sono dati dalla nefropatia uratica, che rappresenta un esito naturale piuttosto tardivo della gotta. Questa si manifesta con modesta proteinuria e ridotta capacità di concentrare le urine e può portare all'insufficienza renale. Il rischio di calcolosi renale è correlato con l'escrezione urinaria di acido urico più che con il grado di iperuricemia.

1.7 Diagnosi

Esami di laboratorio

Liquido sinoviale:

Quando un paziente si presenta con artrite infiammatoria monoarticolare acuta, l'aspirazione dall'articolazione interessata è una regola fondamentale per escludere un'artrite infettiva e per cercare di confermare una diagnosi di gotta o pseudogotta dall'identificazione di cristalli. La loro scoperta tramite microscopia con luce polarizzata stabilisce una diagnosi positiva di artrite gottosa. I cristalli di urati, che

tipicamente hanno la forma di aghi, sono negativamente birifrangenti. In pratica, questo significa che sono gialli quando sono allineati in parallelo al raggio lento del compensatore, mentre diventano blu quando sono perpendicolari ad esso. I cristalli di pseudogotta (pirofosfato di calcio) hanno invece la forma di bastoncelli e sono positivamente birifrangenti, il che significa che i colori sono gli opposti di quelli della gotta. Cioè, i cristalli di pseudogotta sono blu quando sono allineati in parallelo al raggio lento del compensatore e gialli quando sono perpendicolari. I cristalli si presentano con margini netti e devono essere distinti da detriti birifrangenti cartilaginei o ossei che hanno solitamente margini sfumati e talora essere incurvati.

Corticosteroidi iniettati nella cavità articolare hanno una struttura cristallina che può essere birifrangente positivamente o negativamente. Per tanto, l'interpretazione della microscopia polarizzata da una articolazione recentemente iniettata di corticosteroidi, è difficile.

La sensibilità dell'analisi del liquido sinoviale per cristalli è 84%, con una specificità di 100%. Se la gotta rimane come considerazione clinica dopo un'analisi negativa, la procedura può essere ripetuta in un'altra articolazione. Anche se la sensibilità è minore, i cristalli di urato possono essere identificati dal liquido sinoviale, aspirato da articolazioni precedentemente infiammate ma non al momento infiammati. Questi

cristalli sono generalmente extracellulari.

Quantità minime di liquido nella siringa sono sufficienti per l'analisi del liquido sinoviale. Una volta che la diagnosi di gotta è stata confermata dai cristalli, le articolazioni non necessitano ripetizione della aspirazione almeno che non ci sia un sospetto di infezione oppure l'articolazione non risponde in modo appropriato alla terapia di gotta. Per pazienti con artrite acuta monoarticolare, il liquido sinoviale deve essere mandato al laboratorio per colorazione Gram, coltura e conta cellulare. Durante gli attacchi acuti, il liquido sinoviale presenta i caratteri dell'infiammazione, con la conta dei GB più di 2000/ μ L (liquido di classe II) e possibilmente più di 50.000/ μ L con una predominanza dei polimorfonucleati neutrofili. I livelli del glucosio nel liquido sinoviale sono di solito normali, mentre nella artrite settica, ed occasionalmente nella artrite reumatoide, possono essere bassi.

Artrite da cristalli e artrite infettiva possono coesistere. Infatti, l'artrite infettiva è più comune nelle articolazioni precedentemente danneggiate, per esempio da artrite gottosa cronica.

Acido urico sierico:

Questo esame non è molto utile nella diagnosi di gotta.

Circa il 5-8% della popolazione ha livelli sierici, di acido urico, elevati (>7 mg/dL), ma di questi solo il 5-20% presenterà la gotta. Perciò, la presenza di un elevato livello di acido urico sierico non significa che il paziente soffre o soffrirà mai di gotta. La gotta viene diagnosticata con la scoperta di cristalli di urato nel liquido sinoviale o nei tessuti molli. Ancora più importante è da notare che un certo numero di pazienti con artrite infettiva, presentano un'articolazione calda e tumefatta ed un alto livello di acido urico nel siero. Questi pazienti non saranno curati se loro liquido sinoviale non verrà aspirato per diagnosticare la loro artrite settica. L'iperuricemia asintomatica non deve essere trattata. Comunque, pazienti con livelli superiori di 11 mg/dL ed iperescrezione di acido urico sono a rischio di nefrolitiasi ed insufficienza renale; Perciò in questi individui la funzionalità renale dovrà essere monitorata.

Il rischio di sviluppare la gotta aumenta con il livello dell'acido urico sierico. Il rischio di sviluppare la gotta a 5 anni è circa 0,6% se il livello è meno di 7.9 mg/dL, 1% se è 8-8.9mg/dL, e 22% se è maggiore di 9 mg/dL.

Circa il 10% dei pazienti gottosi hanno livelli sierici normali di acido urico al momento che si presenta l'attacco acuto. Così, la diagnosi della

gotta può mancare se l'articolazione interessata non verrà aspirata. Livelli elevati sierici di acido urico possono essere osservati in numerose malattie come patologie mieloproliferative, policitemia vera, psoriasi, sarcoidosi, iperparatiroidismo, anemia perniziosa ed anemia falciforme.

Acido urico nell'esame delle urine di 24 ore:

Se il paziente presenta un'escrezione maggiore di 800 mg di acido urico in 24 ore con una dieta regolare, è un' iperescretore e perciò anche iperproduttore di acido urico. I pazienti con un'escrezione maggiore di 1100 mg in 24 ore dovranno avere un monitoraggio stretto della loro funzionalità renale a causa del rischio di nefrolitiasi e nefropatia da urati. I pazienti che sono iperproduttori di acido urico, solo il 10% con gotta, richiedono allopurinolo invece di probenecid per abbassare loro acido urico.

Se il paziente ha già una controindicazione all'uso di probenecid come per esempio un'anamnesi di calcoli renali o di insufficienza renale, allora l'esame delle urine a 24 ore non sarà necessario, siccome il paziente ovviamente dovrà usare allopurinolo.

Esami ematochimici:

Fare una valutazione della funzionalità renale del paziente prima di decidere la terapia per la gotta è importante. Da notare che soltanto dalla creatinina sierica, si può sopravvalutare la funzionalità renale in pazienti anziani o in pazienti con bassa massa muscolare. Pazienti con gotta hanno un'incidenza più alta per diabete mellito.

Esami anormali della funzionalità epatica dovranno essere considerati prima di decidere la terapia.

1.8 Diagnostica per immagini

Radiografie dirette mostrano reperti che si associano con la gotta ma che non sono diagnostici. Il reperto radiografico più comune inizialmente è una tumefazione del tessuto molle oppure una radiografia normale. Un'opacità tipica dei tofi può essere vista tardivamente nella gotta, ed i tofi possono calcificarsi. Erosioni che non sono tipiche di artrite reumatoide possono far pensare alla gotta. Ovvero:

- Erosioni che risparmiano lo spazio intraarticolare.
- Erosioni senza osteopenia periarticolare.
- Erosioni fuori dalla capsula articolare.
- Erosioni con bordi ossei sporgenti (segno del martello).
- Erosioni con margini sclerotiche, altre chiamate “vacuolari” ed

altre “ad unghiata”.

- Erosioni distribuite in modo asimmetrico tra le articolazioni, con forte predilezione per articolazioni distali, specialmente alle estremità inferiori.

2 L'Iperuricemia

L'iperuricemia è definita come una condizione in cui la concentrazione sierica dell'acido urico è superiore a 7 mg/dl nell'uomo e a 6.5 mg/dl nella donna.

La prevalenza dell'iperuricemia nella popolazione generale si ritiene essere variabile dal 5% al 30%, sebbene sembri essere superiore in alcuni gruppi etnici come gli aborigeni di Taiwan nei quali l'iperuricemia è presente in più del 50% della popolazione adulta come nei bambini e non è completamente giustificata da fattori ambientali. La prevalenza dell'iperuricemia sembra in aumento a livello mondiale, probabilmente come conseguenza di una maggiore longevità, aumentata prevalenza dell'ipertensione e maggior uso di certi farmaci. I livelli sierici di acido urico e l'iperuricemia sono il risultato dell'interazione di molti fattori come sesso, età, fattori genetici ed ambientali:

1. Sesso ed età: i livelli sierici di acido urico aumentano negli uomini adulti e nelle donne in postmenopausa, infatti l'iperuricemia è comune nella popolazione anziana e rara sia nei bambini che nelle giovani donne.
2. Fattori genetici: l'ereditarietà per i livelli sierici di acido urico è stimata essere intorno al 40%. I fattori genetici

possono spiegare l'elevata prevalenza dell'iperuricemia in alcuni gruppi etnici.

3. Fattori ambientali: i livelli sierici di acido urico variano in funzione di diversi fattori quali obesità, dieta, consumo di alcool, malattie associate e uso di certi farmaci. La prevalenza dell'iperuricemia in Italia è del 4.3% nei maschi e dello 0.9% nelle femmine; in funzione dell'età dei soggetti varia dall'1.4% dei soggetti maschi di età inferiore ai 30 anni e al 5.2 nei soggetti di età compresa tra i 50 e i 59 anni, mentre nelle femmine di età paragonabile i tassi sono rispettivamente dello 0,9 e del 2.5%. Ben più elevata è la prevalenza presso la popolazione Maori, dove supera il 40% (Fedele D 2001). La definizione d'iperuricemia è basata su criteri fisicochimici, epidemiologici e legati alla malattia.

Dal punto di vista fisico-chimico, si parla d'iperuricemia quando si riscontra una uricemia $> 7\text{mg/dl}$, ovvero una concentrazione di urati nel sangue che supera i limiti di solubilità plasmatica dell'urato monosodico (6.8 mg/dl). Dal punto di vista epidemiologico l'iperuricemia è caratterizzata dal riscontro di valori superiori alla media di 2 deviazioni standard rispetto alla popolazione normale. Quando la misurazione è effettuata in soggetti non selezionati, il 95% presenta una concentrazione

sierica di acido urico $<7\text{mg/dl}$. Infine l'iperuricemia può essere anche definita sulla base del rischio che si sviluppi la gotta o l'urolitiasi. Tale rischio aumenta con concentrazioni di urati nel plasma $>7\text{ mg/dl}$ e aumenta proporzionalmente con l'incremento della uricemia (Reginato A 2002; Wortmann RL 2002).

2.1 Classificazione dell'iperuricemia

Iperproduzione di urati	Diminuita escrezione di acido urico	Diminuita escrezione di acido urico (continua)
<ul style="list-style-type: none"> • Iperuricemia primaria idiopatica • Deficit di Ipo xantina-guanina-fosforibosil transferasi • Iperattività della fosforibosilpirofosfato sintetasi • Processi emolitici • Malattie linfoproliferative • Malattie mieloproliferative • Policitemia vera • Psoriasi (severa) • Morbo di Paget • Rabbdomiolisi • Esercizio fisico • Alcool • Obesità • Dieta ricca di purine • Anemia perniziosa • Anemia falciforme 	<ul style="list-style-type: none"> • Iperuricemia primaria idiopatica • Insufficienza renale • Rene policistico • Diabete insipido • Ipertensione • Acidosi <ul style="list-style-type: none"> --Acidosi lattica --Chetoacidosi • Acidosi diabetica • Sindrome Down • Chetosi da digiuno • Berilliosi • Sarcoidosi • Intossicazione da piombo • Iperparatiroidismo • Ipotiroidismo • Tossinemia gravidica • Sindrome di Bartter 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci <ul style="list-style-type: none"> --Salicilati (meno di 2 g al giorno) --Diuretici --Alcool --Levodopa-carbidopa --Etambutolo --Pirazinamide --Acido nicotinico --Ciclosporine <p>Meccanismo combinatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi • Deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi • Alcool • Shock

2.2 Cause d'iperuricemia

L'iperuricemia può essere classificata in **primitiva** (dovuta ad alterazioni metaboliche intrinseche dell'individuo) e **secondaria** (dovuta sia a situazioni morbose che alterano il metabolismo purinico quali insufficienza renale, omeopatie, psoriasi, glicogenosi, sia alla somministrazione di farmaci quali diuretici tiazidici, furosemide, acido etacrinico, etambutolo, aspirina), a seconda del fatto che dipenda da una patologia congenita o acquisita; tuttavia è più conveniente seguire una classificazione fisiopatologica secondo la quale l'iperuricemia può dipendere da:

- Aumentata biosintesi endogena di acido urico;
- Ridotta capacità di escrezione renale anche se molto spesso coesistono entrambi i difetti.

A) Aumentata produzione di acido urico

La dieta costituisce per l'organismo una fonte esogena di purine, gli alimenti ricchi di purine quali pancetta, fegato, crostacei, carne di vitello, pesce (acciughe, sardine, salmone, merluzzo), influiscono in modo significativo sulla concentrazione sierica degli urati. In effetti, una dieta povera di purine determina una riduzione della concentrazione degli urati nel siero fino a 1 mg/dl e della secrezione urinaria dell'acido urico fino a

200 mg/die. Ma è soprattutto la biosintesi endogena di purine a condizionare la concentrazione degli urati nel siero.

La biosintesi *de novo* di una purina è un processo a più fasi che porta alla produzione di acido inosinico (IMP). La prima fase di questa via biosintetica prevede una reazione tra il 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP) e la glutamina con l'intervento dell'enzima amido-fosforibosiltransferasi (amido-PRT) da cui dipende la velocità della biosintesi delle purine e la conseguente produzione di urati.

L'attività dell'amido-PRT dipende sia dalla disponibilità del substrato (il PRPP) che agisce in senso stimolatorio, sia dalla presenza del prodotto finale del processo biosintetico (IMP e gli altri ribonucleotidi) che esplica un'azione di *feed-back* negativo. Una via secondaria di regolazione è rappresentata dal meccanismo di recupero delle basi puriniche per azione dell'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HGPRT) che catalizza la reazione tra PRPP e l'ipoxantina e la guanina con formazione dei rispettivi ribonucleotidi acido inosinico (IMP) e acido guanilico (GMP). Quindi, un'aumentata attività dell'HGPRT determina una riduzione della concentrazione di PRPP e un aumento dei ribonucleosidi ad azione inibitoria con riduzione della biosintesi *de novo* di purine.

Il meccanismo attraverso il quale si realizza l'aumento della biosintesi purinica e l'iperproduzione dell'acido urico non è ancora del tutto chiarito anche se è riconducibile con tutta probabilità ad un'alterazione della prima tappa della biosintesi purinica per un'anomalia enzimatica, una disponibilità eccessiva di substrato o un deficit dei meccanismi inibitori di tipo *feed-back*. Gli unici esempi di alterazioni enzimatiche sinora sicuramente accertati sono rappresentati da un'aumentata attività della PRPP-sintetasi e dal deficit parziale o totale di HGPRT.

Il ruolo della HGPRT è indispensabile nella regolazione dei meccanismi inibitori della sintesi *de novo* e la sua carenza permette una biosintesi e una degradazione indiscriminata delle basi puriniche. La sindrome di Lesch-Nyhan descritta nei bambini è legata a un deficit totale di HGPRT, legata al cromosoma X, che causa un aumento della biosintesi di urato in due modi: il PRPP si accumula in conseguenza del ridotto funzionamento della via di recupero e a sua volta fornisce una maggiore quantità di substrato per l'amido PRT e per la biosintesi *de novo*; inoltre la ridotta formazione dei nucleosidi monofosfati IMP e GMP riduce l'inibizione a *feed-back* negativo sull'amido-PRT aumentando ulteriormente la biosintesi. Anche un'accelerata degradazione dei nucleotidi purinici può causare iperuricemia, come avviene in tutte quelle condizioni associate a rapido *turnover* cellulare, a una rapida

proliferazione o a morte cellulare (crisi blastica delle leucemie, chemioterapia, emolisi o rabdomiolisi). In queste situazioni gli acidi nucleici rilasciati dalle cellule sono idrolizzati da nucleasi e fosfodiesterasi e si formano nucleosidi monofosfato che vengono degradati a loro volta in nucleosidi, basi azotate e urato. L'iperuricemia può comparire dopo un esercizio fisico estremamente intenso o nello stato di male epilettico in seguito alla eccessiva degradazione dell'ATP muscolo-scheletrico, nonché nella glicogenosi di tipo III, V e VI. Sempre ad un'aumentata degradazione dell'ATP sono legate le iperuricemie riscontrabili nei fumatori, nei soggetti che hanno avuto un infarto del miocardio e nei pazienti con insufficienza respiratoria (Reginato A 2002; Wortmann RL 2002).

B) Ridotta escrezione di acido urico

Più dell'80% dei soggetti con iperuricemia sostenuta ha un difetto del metabolismo renale dell'acido urico. Un'alterata escrezione renale di acido urico può essere dovuta a una ridotta filtrazione glomerulare, a una ridotta secrezione tubulare o ad un aumento del riassorbimento tubulare. La ridotta filtrazione degli urati non sembrerebbe causare iperuricemia primitiva, ma contribuirebbe all'iperuricemia osservabile nei pazienti con insufficienza renale. Anche se un'iperuricemia viene costantemente

riscontrata nei pazienti con malattie croniche, la correlazione tra creatininemia, iperazotemia e livelli di urati è poco significativa.

Infatti, anche se l'escrezione di acido urico per unità di filtrato glomerulare aumenta progressivamente nella insufficienza renale, la capacità di secrezione tubulare appare conservata, la capacità di riassorbimento tubulare si riduce e la *clearance* extrarenale dell'acido urico aumenta con l'aggravarsi del danno renale.

Una ridotta secrezione del tubulo prossimale causa iperuricemia secondaria in condizioni di acidosi, come nel caso della chetoacidosi diabetica, degli stati di denutrizione, nell'intossicazione da alcool, nell'acidosi lattica e nella intossicazione di asalicilati, in cui gli acidi organici che si accumulano (beta-idrossibutirrato, acetato, lattato e salicilati) competono con gli urati per la secrezione tubulare.

L'iperuricemia può essere dovuta ad un aumentato riassorbimento dell'acido urico, distalmente rispetto al sito di secrezione. Questo è il meccanismo alla base dell'iperuricemia con deplezione del volume cellulare che si verifica nel diabete insipido e in corso di terapia diuretica (Reginato A 2002; Wortmann RL 2002).

Tra i diuretici sia i tiazidici che la furosemide, l'acetazolamide, l'acido etacrinico e il clortalidone sono in grado di elevare i valori plasmatici di acido urico di circa 1,3-1,8 mg/dl. Un incremento più modesto è stato

riportato per l'amiloride e il triamtirene. Il meccanismo con cui i diuretici inducono una ridotta escrezione urinaria di acido urico sembra essere strettamente legato alla concentrazione del volume dei liquidi extracellulari dovuta all'aumentata diuresi. Sono stati inoltre riportati sia un aumento del riassorbimento tubulare dell'urato filtrato sia un'inibizione della secrezione tubulare indotta dalla concomitante iperlattacidemia. I tiazidici, secondo alcuni, interferirebbero direttamente in modo competitivo, sull'escrezione frazionale dell'acido urico, mentre secondo altri sarebbero in grado di aumentare la produzione di urati. Comunque, la somministrazione endovenosa di molti diuretici, grazie alla loro azione stimolante la natriuresi, comporta un transitorio effetto uricosurico. Il diabete mellito può causare sia ipouricemia, nel caso del diabete di tipo 1 con marcata glicosuria e uricuria, che iperuricemia, nel caso di chetoacidosi o di diabete di tipo 2, associato ad iperinsulinismo ed obesità (sindrome metabolica). Nel primo caso l'ipouricemia è giustificata dal fatto che l'eliminazione del glucosio, così come quella del sodio, è associata ad un'aumentata eliminazione di urati con conseguente riduzione dei suoi livelli plasmatici (Fedele D 2001).

C) Meccanismi combinati

In alcuni casi l'iperuricemia è determinata sia da una produzione sia da una diminuita escrezione di urati. I pazienti con deficit di glucosio-6-fosfatasi, l'enzima che idrolizza il glucosio-6-fosfato in glucosio, sono iperuricemici fin dall'infanzia e la gotta si sviluppa precocemente. L'aumento della produzione di urati è dovuto alla accelerata degradazione dell'ATP durante il digiuno o nell'ipoglicemia; inoltre, la presenza di bassi livelli di nucleosidi monofosfato determina una riduzione del *feed-back* negativo sull'amido-PRT con incremento della sintesi *de novo* delle purine. Questi pazienti possono sviluppare anche una iperlattacidemia che blocca l'escrezione di acido urico riducendo la secrezione tubulare.

Nei soggetti con intolleranza al fruttosio da deficit della fruttosio-1-fosfato aldolasi si sviluppa una iperuricemia sia da aumentata produzione che da ridotta escrezione di acido urico. Nei soggetti omozigoti il vomito e l'ipoglicemia, indotti dall'assunzione di fruttosio, possono condurre ad insufficienza epatica con disfunzione del tubulo renale prossimale. L'assunzione di fruttosio causa accumulo di fruttosio-1-fosfato e di conseguenza deficit di ATP, accelerato catabolismo dei nucleotidi purinici ed iperuricemia. Sia l'acidosi lattica che l'acidosi tubulare renale contribuiscono alla ritenzione di urati. Nei soggetti eterozigoti si osserva

iperuricemia ed un terzo di questi pazienti manifesta gotta. La prevalenza dell'eterozigosi è pari allo 0,5-1,5% e ciò suggerisce che il deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi potrebbe essere una causa relativamente comune di gotta familiare (Reginato A 2002; Wortmann RL 2002).

Anche l'assunzione di alcool causa iperuricemia. Numerosi sono i meccanismi implicati nella patogenesi dell'iperuricemia da parte dell'alcool:

- gli abusi acuti di alcool provocano acidemia lattica temporanea, ridotta escrezione renale di urati ed esacerbazione dell'iperuricemia;
- l'ingestione cronica di alcool stimola la produzione *de novo* di purine accelerando la degradazione dell'ATP ad adenosina monofosfato (AMP) attraverso la conversione dell'acetato ad acetil CoA nel metabolismo dell'etanolo;
- il contenuto purinico della birra induce un aumento della produzione di acido urico;
- il consumo di bevande con piombo provoca riduzione dell'escrezione renale di acido urico e conseguente iperuricemia (gotta saturnina);

- le persone che consumano bevande alcoliche in maniera eccessiva tendono di solito a dimenticare l'assunzione della terapia ipouricemizzante;
- l'assunzione continua di elevate quantità di alcool potrebbe inibire la risposta alla terapia con allopurinolo impedendo la trasformazione del farmaco nel suo metabolita attivo, l'ossipurinolo (Fam GA 2002).

2.3 Metabolismo dell'acido urico

L'acido urico rappresenta il prodotto terminale del catabolismo delle basi puriniche nell'uomo. L'acido urico (2,6,8-triossipurina) è costituito da un anello pirimidinico a 6 elementi, fuso con un anello imidazolico a 5 elementi. È un acido debole, a causa della ionizzazione degli atomi d'idrogeno in posizione 9 e 3; le forme ionizzate formano facilmente sali di urato mono/bisodico e più raramente mono/bipotassico, ma a pH 7,4 nei liquidi extracellulari l'acido urico è presente per il 98% come UMS, che, quando precipita, forma cristalli di tipo aghiforme, con birifrangenza negativa al microscopio a luce polarizzata.

La solubilità dell'UMS in acqua e nel plasma è assai superiore a quella dell'acido urico, ma si riduce con l'abbassarsi della temperatura e del pH.

Nel plasma umano la concentrazione di saturazione dell'urato

corrisponde a circa 7 mg/dl, mentre nelle urine la solubilità dell'urato è ridotta dallo stato di acidificazione che facilita la conversione in acido urico aumentando le possibilità di saturazione e di eventuale precipitazione. Nel plasma solo una minima quota di urato (<5%) si trova legata alle proteine, specialmente all'albumina. I livelli plasmatici di acido urico riflettono il suo pool miscibile nell'organismo, il quale, a sua volta, è espressione di un equilibrio tra produzione (catabolismo degli acidi nucleici e delle purine esogene, biosintesi purinica) ed eliminazione. Nel soggetto normale il pool miscibile dell'acido urico è di circa 1200 mg nell'uomo e 640 mg nella donna, con un tasso di rinnovamento giornaliero (turnover rate pari al 45-85% (in media 700 mg/24 ore nell'uomo) (fig. 4).

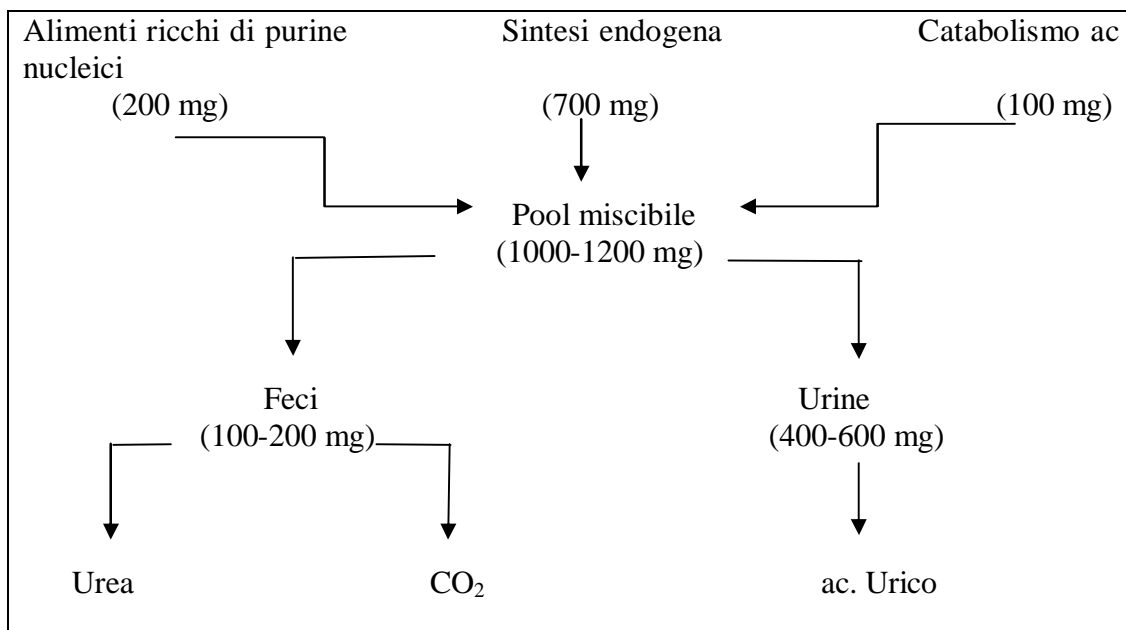


Figura 4. Meccanismi regolatori del pool miscibile dell'acido urico

Nei soggetti gottosi il pool miscibile è notevolmente aumentato, specie in quelli con depositi tissutali di urato. Per quanto riguarda la sintesi dell'acido urico, è noto che le purine provenienti dal catabolismo degli acidi nucleici, non riutilizzate per una sintesi dei nucleotidi purinici, sono trasformate in ipoxantina e xantina e successivamente in acido urico (fig. 5).

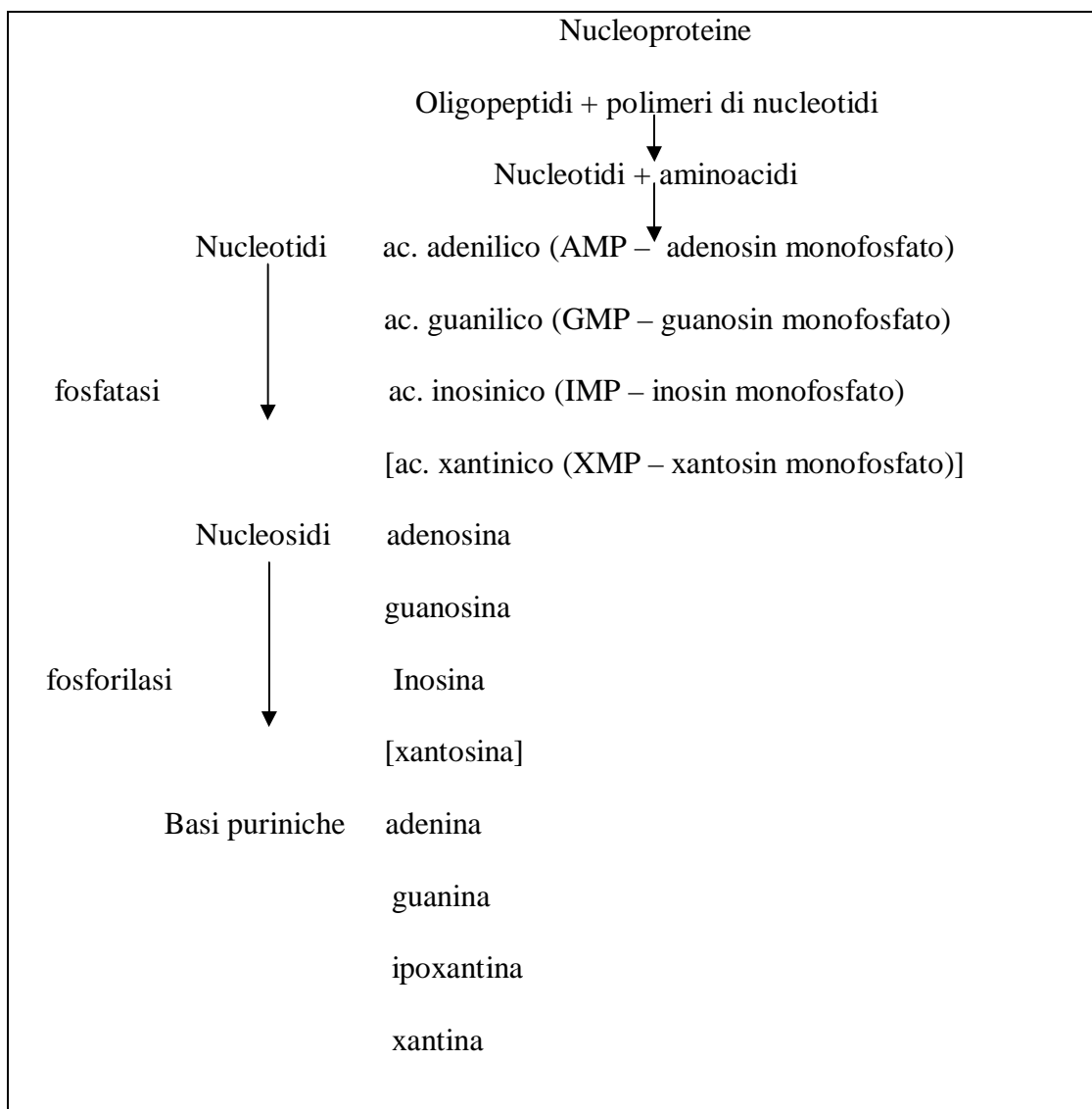


Figura 5. *Catabolismo delle nucleoproteine*

Il metabolismo delle purine è al centro dei meccanismi patogenetici dell'iperuricemia. Le purine dell'organismo provengono dalla degradazione delle nucleoproteine alimentari (esogene) e delle nucleoproteine cellulari (endogene). L'organismo è in grado di sintetizzare i nucleotidi purinici necessari a partire da sostanze semplici quali CO₂, glicine, glutamina, acido aspartico, ecc. Schematicamente la biosintesi endogena (sintesi de novo) prende l'origine dal fosforibosilpirofosfato (PRPP) che si forma dalla reazione del ribosio-5-fosfato, proveniente dallo shunt dei pentosi, con l'adenosin-trifosfato (ATP) ad opera dell'enzima PRPP-sintetasi. Il PRPP reagisce con la glutamina in presenza di amidotransferasi dando luogo alla fosforibosilamina. Questa è una tappa importante detta "rate limiting" della biosintesi purinica, cioè la tappa che la limita quantitativamente; infatti tutta la fosforibosilamina si trasforma in inosinmonofosfato o acido inosinico (IMP), prima molecola purinica che si pone al centro di tutta la sequenza metabolica. L'IMP può trasformarsi in acido guanilico (GMP) e in acido adenilico (AMP), nucleotidi purici utilizzati per la sintesi degli acidi nucleici (la cosiddetta "via lunga" per arrivare all'acido urico), oppure può essere trasformato in inosina ed ipoxantina, quest'ultima per azione della xantina-ossidasi viene trasformata in xantina ed acido urico (la cosiddetta "via breve"). Dal GMP e dal'IMP si passa rispettivamente a guanina e ipoxantina, basi

importante è l'inibizione dell'aminotransferasi ad opera della concentrazione dei nucleotidi purinici. Il *pool* miscibile rappresenta la quantità totale di acido urico esistente nell'organismo in forma diffusibile. Nel soggetto normale esso si aggira sui 1000-1200 mg. Quotidianamente il 50-70% (600-800 mg) del *pool* viene rinnovato attraverso l'eliminazione con gli emuntori; nello stesso tempo una uguale quantità di acido urico prodotto dall'organismo rientra a far parte del *pool*. Il valore normale dell'uricemia oscilla tra i 4.5-6.8 mg/dl nell'uomo e i 3-6 mg/dl nella donna con variazioni negli individui e nelle diverse popolazioni in rapporto a fattori genetici, abitudini alimentari e di vita. Al di sopra di questi valori il soggetto viene considerato iperuricemico. La concentrazione di acido urico nell'organismo è il risultato del rapporto tra la quantità di acido urico prodotta e quella escreta. La produzione dipende dal contenuto purinico della dieta e quindi dalla velocità dei processi biosintetici, dalla degradazione e dal recupero delle purine. Generalmente 2/3 dell'acido urico prodotto è eliminato per via renale (400/600 mg/24 ore). È stato suggerito un modello a quattro componenti in cui la filtrazione glomerulare, il riassorbimento tubulare, la secrezione e il riassorbimento post-secrezione svolgono un ruolo importante nel controllo renale delle concentrazioni plasmatiche e urinarie di acido urico. L'acido urico filtra completamente

nel glomerulo, il 98-100% viene riassorbito a livello del tubulo contorto prossimale, di questo circa la metà viene riescreto nel tubulo prossimale per essere nuovamente riassorbito in una percentuale di circa il 40% a livello del tubulo contorto distale per cui la quota effettivamente escreta è circa il 10% di quella filtrata dal glomerulo. L'acido urico (acido debole con un pH di 5.75) circola nel plasma in gran parte libero ma esiste anche una quota legata ad almeno due proteine plasmatiche, l'albumina e una alfa1-globulina specifica (*urate binding protein*). Con un pH di 7.4 gli urati, ovvero le forme ionizzate dell'acido urico, sono presenti per il 98% come urato monosodico. Il plasma è saturo ad una concentrazione di urato monosodico pari a 6.8 mg/dl a 37°C, mentre a concentrazioni superiori è sovrasaturo per cui si creano le condizioni per la precipitazione dei cristalli di urato. Tuttavia, tale precipitazione non avviene neppure a concentrazioni elevatissime (80 mg/dl), probabilmente per la presenza nel plasma di sostanze solubilizzanti. L'acido urico è più solubile nelle urine che in acqua, probabilmente per la presenza di urea, proteine e mucopolisaccaridi. Il pH urinario influenza in modo significativo la solubilità dell'acido urico, infatti, con un pH pari a 5 le urine si saturano in presenza di concentrazioni di acido urico variabili tra 6 e 15 mg/dl contro i 158-200 mg/dl necessari per saturare le urine a pH 7.

Le forme ionizzate di acido urico nelle urine sono rappresentate da urati mono- e disodici, urati di K, di NH₄ e di Ca. La concentrazione degli urati nel plasma varia con l'età e il sesso del soggetto. Nella maggior parte dei bambini l'uricemia è compresa tra 3 e 4 mg/dl, questi valori tendono poi ad aumentare nei maschi durante la pubertà, mentre restano bassi nelle femmine fino alla menopausa per poi aumentare raggiungendo valori vicino a quelli del sesso maschile. Questo diverso comportamento nei due sessi sembra essere in parte dovuto al fatto che gli estrogeni possono aumentare la *clearance* renale di acido urico, per cui quando nella donna in menopausa si riduce la produzione di estrogeni, con conseguente aumento del rapporto testosterone/estradiolo, si ha un minore riassorbimento tubulare post-secrezione. I valori dell'uricemia, oltre ad essere più elevati nel sesso maschile, sono più alti in alcune popolazioni come i Maori della Nuova Zelanda ed i Micronesiani. Le concentrazioni plasmatiche di acido urico variano anche in rapporto all'altezza, alla pressione arteriosa, alla funzione renale, al peso corporeo, all'assunzione di alcool e di alimenti ricchi di purine. Esiste, infatti, una stretta correlazione tra i valori plasmatici di acido urico e i parametri antropometrici quali peso corporeo, indice di massa corporea (BMI), superficie corporea. La prevalenza dell'iperuricemia passa, a seconda che il sovrappeso sia del 20% o del

60-80%, da poco più del 2% ad oltre l'8.5% per valori di uricemia compresi tra 7.5 e 9 mg/dl, e dal 2.5% per valori di uricemia > 9 mg/dl (Fedele D 2001).

2.4 Fattori che influenzano l'eliminazione urinaria dell'acido urico

È importante tener presente che l'eliminazione urinaria di acido urico è influenzata da numerosi fattori, alcuni dei quali la facilitano ed altri invece la riducono.

Tutte le situazioni che comportano un riassorbimento di glucosio, sodio, calcio, fosforo e bicarbonato facilitano un aumento del riassorbimento di urato e quindi un aumento dei suoi livelli plasmatici, al pari delle situazioni nelle quali si renda necessaria un'eliminazione degli acidi organici (acidosi), eliminazione alternativa a quella dell'urato. Infine, sia gli estrogeni, sia l'aumento del flusso urinario facilitano l'escrezione urinaria di acido urico, fatto che giustifica da un lato la più bassa uricemia nel sesso femminile e dall'altro l'idratazione abbondante come presidio terapeutico nel trattamento dell'iperuricemia.

3 TRATTAMENTO

3.1 Dietetico

Il primo trattamento dell'iperuricemia è basato sulla dieta. È importante utilizzare cibi a basso contenuto di purine ed evitare cibi ad alto contenuto di purine. I cibi a basso contenuto di purine sono costituiti da prodotti derivati da cereali, pasta, latte, prodotti derivati da latte e uova, da acidi grassi poliinsaturi, margarine, frutta, formaggi, zuppe, succhi di frutta. Bisogna invece evitare cibi con carne o estratti di carne, bevande alcoliche, birra e vegetali quali lenticchie, spinaci, asparagi e cavolfiori.

3.2 Farmacologico

Dall'ipoxantina, dalla guanina e dalla xantina ad opera della xantina-ossidasi si forma l'acido urico, che nell'uomo viene eliminato come tale mentre in altri mammiferi viene degradato ad opera di un enzima, l'urato ossidasi, in allantoina che viene eliminata. L'allopurinolo è una pirazolopirimidina ed è un analogo dell'ipoxantina; previene la formazione dell'acido urico per mezzo dell'inibizione della xantino-ossidasi, riducendo così la trasformazione della ipoxantina in xantina e di questa in urato. L'allopurinolo ha un certo numero di limitazioni: prima di tutto previene la formazione di acido urico e non consente quindi

l'eliminazione di preesistente acido urico. Inoltre, può rappresentare un fattore potenziale per una nefropatia da xantina. La xantina è poco solubile ed in ogni caso ha una solubilità più bassa dell'acido urico. Sono stati descritti parecchi casi di formazione di calcoli di xantina dal momento in cui viene utilizzato l'allopurinolo. Inoltre il 3% dei pazienti può sviluppare una reazione di ipersensibilità all'allopurinolo, alcuni pazienti sviluppano una severa reazione allergica ed in alcuni casi si manifesta una sindrome di Steven-Johnson. Inoltre l'allopurinolo interagisce con molti farmaci quali la clorpropamide, la 6-mercaptopurina, l'azatioprina, il dicumarolo, la ciclosporina e i diuretici tiazidici (Peixoto M, 2001).

É bene comunque ricordare che il corretto inquadramento diagnostico della gotta prevede una divisione schematica del trattamento che include la terapia del disordine metabolico di base (iperuricemia idiopatica/secondaria) da un lato e la terapia degli attacchi acuti e della gotta cronica (fig.7-8).

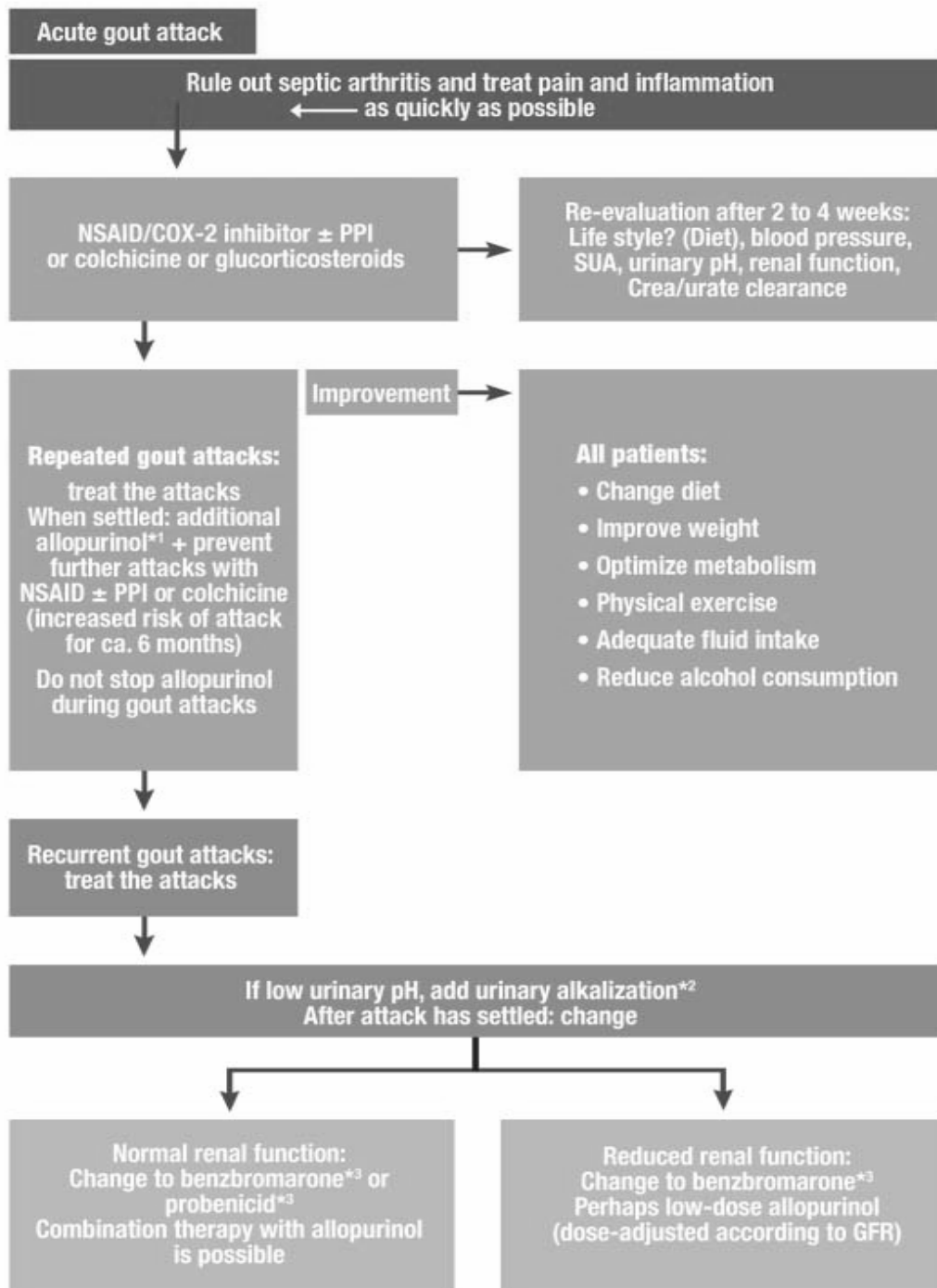


Fig.7 Treatment algorithm for gout, *Dtsch Arztebl Int.* 2009

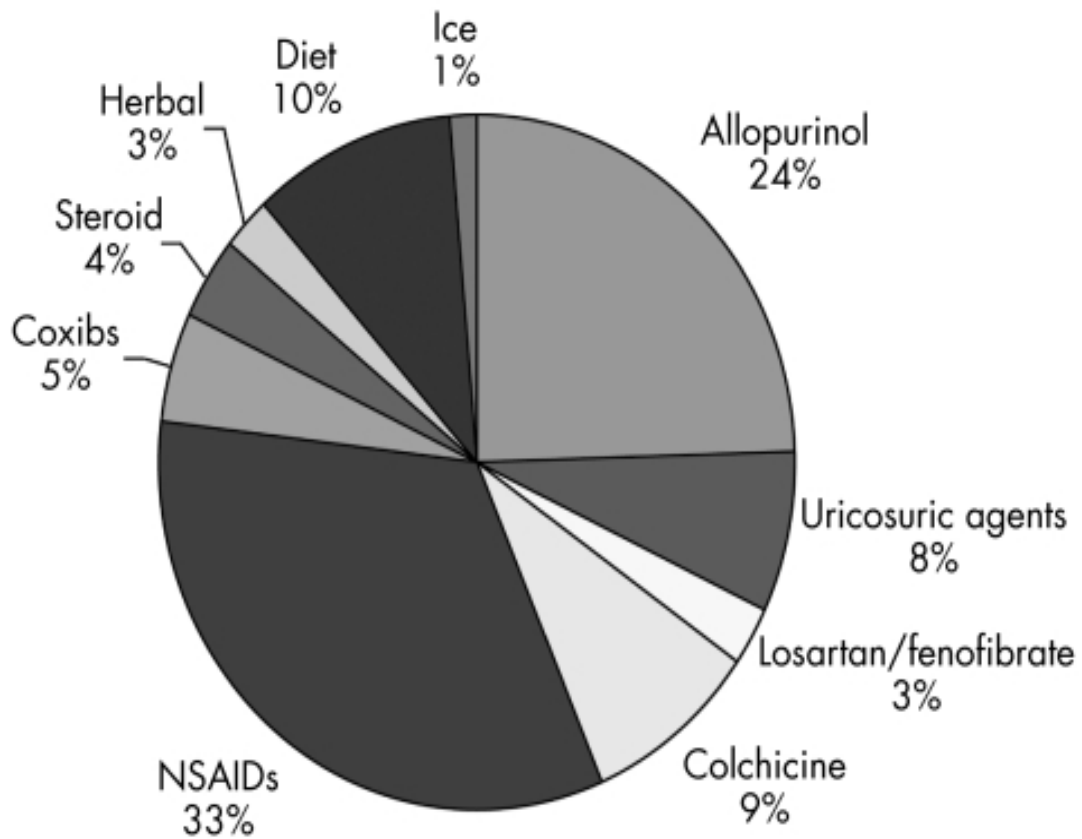


Fig.8 Treatment methods in the management of gout. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). ESCISIT, Ann Rheum Dis. 2006

A. *Trattamento della gotta acuta:*

Opzioni di trattamento della gotta acuta includono farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi, o colchicina (trattamento classico, raramente indicato oggi). La scelta è condizionata da altri, eventuali, problemi di salute del paziente, come insufficienza renale ed ulcera peptica.

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei

I FANS sono i farmaci di scelta nella maggior parte dei pazienti senza patologie sottostanti. L'indometacina è la scelta tradizionale almeno che il paziente sia anziano, a causa della possibilità che provochi effetti avversi nel SNC in questa fascia di età. Comunque, la maggior parte dei FANS possono essere usati. Dobbiamo scegliere un farmaco con tempo d'azione rapido, ma non usare l'aspirina perché può alterare i livelli di acido urico e potenzialmente prolungare ed intensificare un attacco acuto. Meglio iniziare con la dose massima per 2-3 giorni e diminuirla durante le prossime due settimane. I pazienti dovranno essere asintomatici per almeno 2 giorni prima di interrompere il trattamento.

Se la diagnosi di gotta è certa, i FANS rappresentano la terapia d'elezione per il trattamento del dolore presente nell'attacco acuto di gotta, poiché la loro tollerabilità rispetto alla colchicina è maggiore.

L'indometacina fu il primo FANS usato per la gotta ma anche altri come l'ibuprofene, naproxene, sulindac, piroxicam, ketoprofene e flurbiprofene, sono altrettanto efficaci. Questi farmaci sono meno specifici per la gotta rispetto alla colchicina, sono però molto efficaci se usati precocemente nell'attacco acuto. Le dosi massime vanno somministrate subito dopo l'inizio dei sintomi e continuate per almeno 24 ore dopo la risoluzione dell'attacco acuto. Il fattore più importante

che influenza il successo della terapia con FANS non è il tipo di farmaco usato ma la precocità con la quale esso viene somministrato. Infatti, se la terapia è iniziata subito, una singola dose è capace di abolire un attacco di gotta. In più del 90% dei pazienti si ha la scomparsa del dolore e la completa risoluzione dei sintomi entro 5-8 giorni. I FANS sono controindicati nei pazienti che hanno un'anamnesi positiva di ulcera peptica o emorragia gastrointestinale, nei pazienti con insufficienza renale o funzionalità epatica alterata e nei pazienti in terapia intensiva che sono predisposti alla gastrite. Tutti questi effetti collaterali sono più pronunciati negli anziani (Snaith 1995; Jelley 2000; Fedele 2001; Jason Wright 2003). Il fatto che l'indometacina e l'etoricoxib siano ugualmente efficaci nel controllo del dolore e dell'infiammazione nella gotta suggerisce che gli inibitori selettivi della cicloossigenasi II sono una valida alternativa nel caso in cui gli inibitori non selettivi della cicloossigenasi siano controindicati (Terkeltaub 2003).

Corticosteroidi

Corticosteroidi possono essere somministrati a quei pazienti che non possono usare i FANS o la colchicina. Gli steroidi possono essere somministrati per via orale, intravenosa, intramuscolare, intraarticolare oppure indirettamente tramite l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Il

prednisone può essere dato ad una dose di circa 40 mg per 1-3 giorni e diminuirla durante le prossime due settimane. Una riduzione più rapida può portare ad un'inflamazione per effetto di rimbalzo (rebound).

L'uso dei corticosteroidi per via parenterale non dà nessun vantaggio tranne nel caso che il paziente non può prendere medicinali per via orale.

I corticosteroidi per via intraarticolare sono particolarmente utili nei pazienti con infiammazione monoarticolare per aiutare a ridurre gli effetti sistemici degli steroidi orali. È molto importante, prima di iniettare corticosteroidi per via intraarticolare, assicurarsi che la articolazione non sia infetta. Nelle grandi articolazioni si usano da 10 a 40 mg di triamcinolone o metilprednisolone. Nelle articolazioni più piccole si possono usare gli stessi farmaci alle dosi di 5-20 mg, minimizzando così gli effetti collaterali. ACTH a 40 IU IM può essere somministrato per indurre produzione corticosteroidea dalle proprie ghiandole surrenali. È stato visto che la corticotropina (ACTH) induce un rapido sollievo dei sintomi con effetti collaterali minori rispetto all'indometacina nei pazienti con gotta acuta. La corticotropina è efficace entro alcune ore dall'insorgenza di gotta mono- e poliarticolare. Gli effetti antinfiammatori periferici della corticotropina, i quali sono mediati dall'attivazione del recettore tipo3 della melanocortina, in aggiunta all'induzione del rilascio di corticosteroidi da parte della

corticale del surrene, potrebbero contribuire all'efficacia rapida e marcata di questo agente nella gotta acuta. Il trattamento primario della gotta acuta mediante l'uso sistemico di corticosteroidi oppure corticotropina può essere associato ad un'inflammatione articolare da rebound. Infatti, è consigliato l'uso concomitante di basse dosi di colchicina (Terkeltaub 2003).

Colchicina

La colchicina è un alcaloide del *Colchicum autumnale*. Gli estratti della pianta venivano consigliati per la terapia del dolore di origine articolare dal VI sec. d.C. Questa sua lunga storia, rende la colchicina il farmaco classico per la gotta, ma non è il farmaco preferito per il trattamento della gotta acuta. I suoi effetti benefici, nel trattamento della gotta, sono correlati principalmente alla sua capacità di inibire la fagocitosi dei cristalli di urato da parte dei neutrofili. La colchicina forma un dimero tubulina-colchicina il quale blocca l'assemblaggio dei microtubuli, interferendo così con il trasporto del materiale fagocitato nei lisosomi. Inoltre la colchicina blocca il rilascio di fattori chemiotattici, riduce la mobilità e l'adesione dei polimorfonucleati e inibisce la produzione del Leucotriene B4. La colchicina ha azione antinfiammatoria ma non analgesica. Il farmaco è somministrato di solito

per via orale nella dose di 1 mg inizialmente e si continua con 0,5 mg ogni 2 ore fino a quando non compaiono diarrea o discomfort addominale oppure è stata raggiunta la dose totale di 8 mg. La dose effettiva del farmaco è vicina a quella che provoca i sintomi gastrointestinali. La maggior parte dei pazienti nota una riduzione del dolore entro 18 ore e la diarrea si ha entro 24 ore; l'infiammazione articolare si riduce gradualmente nel 75-80% dei pazienti entro 48 ore. Somministrata in questo modo la colchicina non dà gravi disturbi, tranne che nei pazienti molto anziani o con disfunzioni epatiche e renali. Comunque, l'uso di basse dosi quotidiane di colchicina potrebbe essere associato a effetti collaterali gravi, che includono le miopatie e la mielosoppressione. La somministrazione contemporanea d'eritromicina, simvastatina e ciclosporina predispone i pazienti alla comparsa di effetti collaterali dovuti all'alterazione della eliminazione della colchicina (Terkeltaub 2003). Episodi ricorrenti di gotta acuta potrebbero essere controllati dallo stesso paziente mediante l'uso di colchicina per via orale disponibile per l'automedicazione (per esempio una tabletta da 0.6 mg ogni ora per tre ore, per un massimo di tre tablette) ogni qualvolta compaiano segni di artrite ricorrente. L'uso di dosi più alte di colchicina per via orale come trattamento primario della gotta acuta è generalmente controindicato (Terkeltaub 2003).

É possibile che un attacco di gotta venga subito bloccato dalla somministrazione di una singola dose di colchicina durante il primo segno di un' attacco. La colchicina non dovrà essere usata se la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è meno di 10 mL/min, e la dose dovrà essere almeno dimezzata se la VFG è meno di 50 mL/min. Dovrebbe essere evitata anche nei pazienti con disfunzione epatica, ostruzione biliare, oppure un'inabilità di tollerare la diarrea. La colchicina può essere usata anche per via venosa. Ma anche se, questa via può bloccare velocemente un attacco di gotta, dovrà essere impiegata solo in circostanze estreme perché è potenzialmente tossica. Per questa sua tossicità, questa metodica è stata abolita in alcuni paesi perché, tra l'altro, ha un 2% di tasso di mortalità. Colchicina intravenosa dovrà essere usata con cautela, se è del tutto necessario, in pazienti con insufficienza renale o disfunzione epatica. Quando viene scelta la via intravenosa, 1 mg di colchicina viene diluito in 20 mL soluzione isotonica di cloruro di sodio privo di glucosio e somministrato tramite una via venosa sicura per 10-20 minuti. Un massimo di 4 mg viene dato nelle 24 ore, e non dovrà essere somministrata ancora colchicina per la prossima settimana. Le dosi vanno ridotte del 50% nei pazienti con malattie renali ed epatiche e nei pazienti molto anziani, dato che in questi casi si ha una compromissione dell'eliminazione del farmaco (Snaith

1995; Alastair 1996; Fedele, 2001 Jason, 2003 Wright, 2003; Morris, 2003; Terkeltaub 2003). La colchicina non può essere eliminata con la dialisi, per questo il trattamento dell'intossicazione da colchicina consiste solo nella terapia di supporto (Terkeltaub 2003). Se il farmaco stravasava, può provocare necrosi tissutale. Dentro i vasi, può causare tromboflebite, ma la primaria complicanza della colchicina intravenosa è la granulocitopenia. Prima dell'infusione dovrà essere effettuata la conta dei globuli bianchi. Altre complicanze includono coagulopatia intravascolare disseminata, insufficienza renale, tossicità epatocellulare, sincope e shock. Nonostante la somministrazione e.v. della colchicina non sia indicata, questa può essere effettuata quando l'assunzione per via orale è impossibile o quando è molto importante evitare il discomfort addominale. Infine, è importante sottolineare che, una risposta clinica alla colchicina non è patognomonica per la gotta e può essere presente anche in pseudogotta, artropatia sarcoidosica, artrite psoriasica e tendinite calcificata.

B. Profilassi per prevenire attacchi acuti:

Abbassare l'acido urico con allopurinolo o probenecid può accelerare gli attacchi di gotta, mentre la colchicina, quando viene usata per prevenire, può ridurre tali attacchi del 85%. La profilassi con

colchicina riduce chiaramente il tasso di ricorrenza degli attacchi acuti indipendentemente dal valore degli urati plasmatici. La colchicina riduce il numero delle cellule infiammatorie nel liquido sinoviale nei pazienti con gotta che sono asintomatici, suggerendo che il farmaco interferisce con la risposta chemiotattica e riduce l'infiammazione articolare sub-clinica. Comunque la durata del trattamento profilattico non è stata ancora stabilita; se la terapia continua per almeno un anno dopo che i livelli di acido urico sono tornati nella norma dovrebbe essere sufficiente. La dose standard per la profilassi è colchicina a 0.6 mg due volte al giorno. In pazienti con insufficienza renale, questa dose può dover essere diminuita ad una somministrazione unica giornaliera oppure una volta ogni due giorni.

Il rischio di manifestare effetti GI avversi in pazienti che usano colchicina per il trattamento della gotta acuta è dell'80%, mentre la dose per la profilassi induce effetti GI avversi solo nel 4% dei pazienti. L'uso prolungato di colchicina può portare ad astenia muscolare associata con elevati livelli di creatinina-chinasi per causa della neuromiopia farmacologica, particolarmente in pazienti con insufficienza renale. La profilassi con colchicina si può iniziare durante un attacco acuto. Ai pazienti che non possono prendere colchicina, i FANS possono essere somministrati per profilassi. Gli attacchi di gotta acuta potrebbero essere prevenuti

somministrando piccole dosi sia di colchicina che di FANS. La terapia profilattica va iniziata prima dell'applicazione di misure con lo scopo di correggere l'iperuricemia. La dose di indometacina più spesso utilizzata è di 150-200 mg/die (Snaith 1995; Alastair 1996; Jason 2003; Wright 2003).

Le indicazioni per una terapia profilattica a lungo termine sono: la gotta tofacea, la presenza alla radiografia di erosioni gottose, calcoli renali di acido urico, nefropatia da urati e ricorrenti episodi di gotta acuta.

C. Abbassare i livelli dell'acido urico

La gotta può essere prevenuta identificando e correggendo la causa dell'iperuricemia oppure somministrando dei farmaci che inibiscono la sintesi dell'acido urico o aumentano la sua escrezione. La terapia per la correzione dell'iperuricemia non può essere iniziata durante un attacco acuto di gotta. La decisione per intraprendere una terapia che abbassa l'acido urico dovrebbe essere attentamente valutata per le possibili interazioni farmacologiche e la comparsa di effetti collaterali. La gotta non sempre progredisce verso un aggravamento della malattia, inoltre, i livelli sierici degli urati talvolta ritornano alla normalità senza l'uso di agenti antiiperuricemici ma solo con la correzione dello stile di vita, per esempio se i pazienti stessi smettono di bere alcol, se viene utilizzato un

antiipertensivo diverso dai tiazidici o se gli obesi perdono peso (Terkeltaub 2003). Proprio perché lo stile di vita come l'obesità, l'assunzione di elevate quantità di alcol e la dieta ricca di purine, contribuisce all'iperuricemia, prima di iniziare la terapia farmacologica è bene modificare lo stile di vita del paziente (Jason 2003). In molti casi, i pazienti che hanno avuto il loro primo attacco di gotta dovranno essere sottoposti a terapia con agenti farmacologici che abbassano l'acido urico, dato l'alto rischio per ulteriori attacchi infiammatori e la possibilità per una distruttiva deposizione tofacea all'osso ed alla sinovia, anche senza episodi di infiammazione acuta. Alcuni reumatologi preferiscono aspettare un secondo attacco prima di iniziare il trattamento per abbassare i livelli dell'acido urico perché non tutti i pazienti hanno un secondo attacco e anche perché alcuni devono essere persuasi che necessitano una terapia per tutta la vita. Questa decisione dipende in parte dai livelli basali dell'acido urico sierico (un livello $>9\text{mg/dL}$ indica un rischio più alto per artrite gottosa ricorrente e tofi). Comunque, i rischi ed i benefici devono essere presi in considerazione in base al singolo paziente. Per esempio, in un paziente anziano con problemi medici multipli ed insufficienza renale, i rischi del trattamento per abbassare i livelli dell'acido urico possono superare di molto i benefici. Lo scopo della terapia è di abbassare i livelli sierici dell'acido urico a

circa 5-6 mg/dL. Il rischio di un secondo attacco di gotta è 62% dopo 1 anno, 78% dopo 2 anni, e 93% dopo 10 anni. Trattare i pazienti solo con colchicina può essere d'aiuto a prevenire riacutizzazioni della artrite infiammatoria ma non previene l'accumulo di acido urico nelle articolazioni, il quale può portare ad ulteriore distruzione articolare. Anche se l'uso di farmaci per abbassare l'acido urico è importante, non dovranno essere iniziati durante un attacco acuto. Questo può portare ad un attacco più intenso e prolungato. Tipicamente, dovranno essere iniziati alcune settimane dopo la risoluzione dell'attacco e con la protezione della colchicina per prevenire un'altro. Se il paziente sviluppa una riacutizzazione della gotta quando inizia con gli agenti che abbassano l'acido urico, non deve sospendere il trattamento perché questo creerà soltanto un altro innalzamento del livello dell'acido urico che può prolungare ed intensificare l'attacco.

Farmaci uricosurici

Gli agenti uricosurici sono i più utilizzati nella terapia dell'iperuricemia. Questi farmaci aumentano l'escrezione renale di acido urico. I più comuni agenti uricosurici, dopo il ritiro dal commercio del Benziodarone per gli effetti tireotossici, sono il Probenecid e il Sulfinpirazone.

Probenecid

Alcuni reumatologi preferiscono probenecid quando è possibile perché ha meno effetti avversi significanti dall'allopurinolo. Il probenecid può essere usato nella maggioranza dei pazienti di media età con gotta ma del resto di buona salute.

Indicazioni all'uso dell'allopurinolo al posto di probenecid includono insufficienza renale (VFG <50 mL/min), calcoli renali, uso di aspirina (blocca gli effetti del probenecid), iperproduzione di acido urico e non responsività al probenecid.

I pazienti che usano probenecid devono bere 2 litri di liquidi giornalmente dall'inizio della terapia per assicurare la diuresi adeguata per diminuire il rischio di nefrolitiasi.

Un controllo soddisfacente dell'iperuricemia può essere raggiunto nel 60% dei pazienti con una dose di 1g di probenecid al dì e nel 85% dei pazienti con una dose di 2g al dì. Il probenecid agisce a livello del tubulo prossimale bloccando il riassorbimento dell'acido urico, favorendone così l'eliminazione urinaria. La dose iniziale del probenecid va da 50 a 100 mg al dì, con incrementi graduali fino a 200 o anche 400 mg due volte al dì. Il probenecid è il farmaco di scelta per il trattamento dell'iperuricemia nei pazienti anziani in terapia con diuretici tiazidici, ma è poco efficace se il paziente è affetto da una malattia renale.

Sulfinpirazone

Il sulfinpirazone è un agente uricosurico alternativo che ha attività antiplastrinica ma è raramente usato per il suo rischio aggiuntivo di depressione midollare. Il sulfinpirazone è da tre a sei volte più potente rispetto al probenecid. Il maggiore rischio della terapia con gli agenti uricosurici è la formazione di cristalli di acido urico nelle urine e la deposizione di acido urico nei tubuli renali, nella pelvi o nell'uretere, con la comparsa di colica renale o il deterioramento della funzionalità renale. Questi rischi possono essere prevenuti iniziando la terapia con una bassa dose per poi aumentarla lentamente mantenendo contemporaneamente un alto volume urinario. Le urine devono essere alcalinizzate attraverso l'uso di sodio bicarbonato. È da tenere presente, inoltre, che tali farmaci nelle prime fasi del trattamento possono provocare attacchi acuti di gotta e calcolosi pratica, per evitare i quali è indispensabile far precedere, oltre ad una idratazione adeguata, anche una terapia antinfiammatoria con colchicina o indometacina (Fedele 2001). L'effetto uricosurico del probenecid, ma anche del sulfinpirazone, si riduce man mano che la funzione glomerulare si deteriora e il farmaco è poco efficace in pazienti con clearance della creatinina al di sotto di 50-60 ml/min.

Benzbromarone

Mentre gli agenti uricosurici sopramenzionati, quando la funzione renale si deteriora, perdono la loro efficacia, come farmaci abbassanti i livelli di acido urico, il benzbromarone sembra essere un'eccezione a questa regola. Molti studi suggeriscono che il benzbromarone nella dose di 25 a 150 mg/die conservi le sue proprietà uricosuriche in pazienti con lieve-moderata insufficienza renale con clearance della creatinina > 25 ml/min. Questo farmaco è prodotto in Europa, Sud Africa e Giappone, ma non è disponibile negli USA e in Canada. Come altri agenti uricosurici, il benzbromarone agisce tramite un'inibizione competitiva del riassorbimento tubulare renale degli urati (Fam 2001). Questo farmaco è molto efficace nel controllo della concentrazione plasmatica degli urati alla dose di 50-100 mg/die (Perez-Ruiz 1998). I suoi principali effetti collaterali sono: Disturbi GI, urolitiasi, attacchi di gotta all'inizio del trattamento, eruzione cutanea ed epatite fulminante. Proprio per questa ultima, il benzbromarone deve essere usato come farmaco di seconda scelta per la terapia della gotta, nei casi, cioè, che l'allopurinolo è controindicato o mal tollerato, e solo dopo attenta valutazione della funzionalità epatica, prima e durante il trattamento, specialmente durante i primi sei mesi (SwMed 2003).

Losartan

In alcuni studi (kamper 2001, Shahinfar 2000, Schmidt 2001) è stato visto che il losartan (antagonista recettoriale dell'angiotensina II, tipo AT1), ma anche altri sartanici (come l'eposartan e l'irbesartan) in grado minore, hanno un effetto uricosurico e abbassano i livelli di acido urico in pazienti ipertesi che fanno uso di tiazidici e in quelli che fanno uso di ciclosporina. La somministrazione di E-3174, il metabolita attivo del losartan, non ha modificato l'escrezione di acido urico, anche se ha abbassato efficientemente la pressione arteriosa (Sweet 1994). Circa il 25% dei pazienti ipertesi presenta iperuricemia, mentre un terzo dei pazienti con gotta presenta ipertensione arteriosa. L'effetto antiiperuricemico del losartan sembra selettivo ed è mediato dall'antagonismo del recettore dell'angiotensina II ed ad un'inibizione competitiva del riassorbimento degli urati al tubulo renale prossimale (Wurzner 2001). Comunque, questo effetto benefico è alcune volte transitorio e relativamente moderato, perché i livelli sierici degli urati si abbassano solo del 7-8% (Terkeltaub 2003). Dall'altro lato, il losartan aumenta anche, di grado significativo, il ph delle urine. Questa è una proprietà molto importante, che non hanno gli altri farmaci uricosurici, la quale può controbilanciare il rischio di urolitiasi associato con aumentata escrezione di acido urico (Shaninfar 1999). Infine, vari studi, hanno

dimostrato che il losartan aumenta l'escrezione urinaria dell'ossipurinolo, il metabolita attivo dell'allopurinolo, diminuendo così il suo effetto ipouremico (Puig 1999, Yamamoto 2000, Takahashi 2003).

Nello studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) si è evidenziato come circa 1/3 degli effetti protettivi del losartan nei confronti dei disturbi cardiovascolari deriva dall'effetto che il losartan ha sulla riduzione dei livelli di urati sierici. L'efficacia del losartan sull'aumento dell'escrezione urinaria di acido urico è stata confermata in un recente studio condotto dal nostro gruppo di ricerca.

Sono stati inoltre evidenziati gli effetti benefici a livello renale derivanti dalla riduzione dell'azotemia, della creatininemia e dall'aumento del GFR con riduzione del rischio d'insufficienza renale (Motta et al. 2010).

Un recente studio ha dimostrato che l'irbesartan presenta un effetto di riduzione dei livelli di acido urico sierico superiore rispetto al losartan e ad altri ARB (angiotensin II-receptor blocker). Infatti, l'irbesartan inibisce in modo significativo l'uptake di acido urico da parte dei trasportatori URAT1 e URATv1 a livello renale, confermandosi come un'ottima alternativa al losartan nel trattamento delle iperuricemie (Nakamura et al. 2010).

Fenofibrato

Il fenofibrato è un farmaco antiiperlipidemico che viene usato per abbassare i livelli dei trigliceridi e del colesterolo nel sangue. Le sue proprietà uricosuriche erano già note dal 1980 (Desager, Harvengt 1980). Queste proprietà non vengono notate in altri fibrati (clofibrato o bezafibrato). È stato dimostrato che il fenofibrato aumenta la clearance dell'acido urico, riducendo così i livelli sierici dell'ultimo da 13%, in pazienti normolipidemicici, fino a 46% in pazienti iperlipidemicici (De la Serna 1999, Hepburn 2001). Nel caso della gotta, questo farmaco può essere molto utile, in associazione con losartan, in pazienti ipertrigliceridemicici ed ipertesi che rappresentano il 50% circa, della popolazione con gotta. Anche il fenofibrato, come il losartan, aumenta però l'escrezione urinaria dell'ossipurinolo, diminuendo il suo effetto (Takahashi 2003).

Inibitori della xantina-ossidasi

Allopurinolo

L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi e blocca la conversione dell'ipoxantina a xantina e la conversione della xantina in acido urico. L'allopurinolo provoca un'importante riduzione del livello degli urati sierici entro le prime 24 ore dopo la somministrazione ed una

riduzione significativa entro 2 settimane (Jelley 2000; Jason 2003). Per questa sua caratteristica dovrà essere usato ai pazienti che sono iperproduttori di acido urico e per prevenire la nefrotossicità in pazienti a rischio della sindrome di lisi tumorale durante la terapia antitumorale. È il farmaco più efficace per abbassare i livelli sierici di acido urico. Però, l'alcol può interferire con l'efficacia dell' allopurinolo.

È il farmaco di scelta nei seguenti casi:

- iperuricemie da iperproduzione di acido urico
- iperuricemie con uricuria >100 mg/die
- iperuricemie da deficit enzimatici
- gotta tofacea
- nefropatia uratica
- nefrolitiasi
- gotta con insufficienza renale (GFR<60 ml/min)
- profilassi nella terapia con citostatici
- allergia agli uricosurici
- inefficacia degli uricosurici
- calcolosi da ossalato o fosfato di calcio con iperuricemia

L'allopurinolo può essere somministrato una volta al dì visto che l'emivita del suo metabolita attivo, l'ossipurinolo, è molto lunga (18 ore). La dose media efficace dell'allopurinolo è 300 mg/die e viene

aumentata da 50 a 100 mg/die ogni 2 settimane fino quando i livelli degli urati si abbassano a livelli inferiori di 6 mg/dl. In presenza di insufficienza renale le dosi andranno ridotte, passando da 300 mg con una clearance della creatinina di 100 ml/min a 200 (60 ml/min), a 150 (40 ml/min) fino a 50 mg con una clearance di 10 ml/min. Circa 3-10% dei pazienti curati con allopurinolo presentano dispepsia, cefalea, diarrea o rash maculopapulare pruriginoso. Più raramente i pazienti possono sviluppare una sindrome da ipersensibilità, con un tasso di mortalità del 20-30%. Si tratta dell'effetto avverso più temuto e viene associata a febbre, soppressione del midollo osseo, tossicità epatica, insufficienza renale e sindrome di Stevens-Johnson. Questa sindrome è più frequente negli anziani con insufficienza renale, che fanno uso contemporaneo di diuretici tiazidici (Snaith 1995, Jelley, 2000; Fedele, 2001; Jason, 2003; Wright 2003). L'esatta patogenesi delle reazioni da ipersensibilità indotta dall'allopurinolo, ovvero se sono di natura immunomediata oppure tossica, non è ancora pienamente chiara. Comunque sono stati chiamati in causa l'accumulo dell'ossipurinolo (il principale metabolita dell'allopurinolo) determinato dalla insufficienza renale o dalla contemporanea somministrazione di diuretici tiazidici; fattori genetici; risposte immunomEDIATE T-linfocitarie anormali all'ossipurinolo; attivazione di T-cellule CD4+ farmaco specifiche e formazione di

immunocomplessi. Studi recenti hanno dimostrato che la riattivazione dell'Herpes virus 6 umano, possibilmente insieme all'Herpes virus 7 umano, potrebbe contribuire allo sviluppo di severe reazioni di ipersensibilità indotte dall'allopurinolo. I corticosteroidi sono usati frequentemente per trattare l'ipersensibilità da allopurinolo. L'allopurinolo dovrà essere sospeso nei pazienti che sviluppano un rash.

Alcuni studi suggeriscono che il rilascio in vitro dai linfociti T del sangue periferico di INF- γ indotto dall'allopurinolo, potrebbe essere un test utile per la diagnosi della sindrome di Stevens-Johnson e di altre reazioni da ipersensibilità all'allopurinolo. La comparsa di reazioni cutanee all'allopurinolo limita molto la possibilità di controllare in modo efficace l'iperuricemia, soprattutto nei pazienti che non possono essere trattati con un farmaco alternativo. Questi casi comprendono: pazienti nei quali i farmaci uricosurici sono generalmente inefficaci a causa di insufficienza renale o l'uso concomitante di basse dosi cardioprotettive di aspirina; pazienti con gotta, iperuricemia da aumentata produzione, iperuricosuria e nefrolitiasi nei quali gli agenti uricosurici possono aumentare il rischio di formazione di calcoli renali, di colica renale e insufficienza renale; pazienti con gotta e iperuricemia da ridotta escrezione che sono allergici o intolleranti al probenecid e al sulfipirazone e pazienti con disordini mieloproliferativi e

linfoproliferativi e iperuricemia associata a chemioterapia e iperuricosuria la quale necessita l'uso di un agente uricosurico.

Le opzioni terapeutiche in questi pazienti includono l'uso di ossipurinolo, urato ossidasi, benzbromarone e desensibilizzazione all'allopurinolo. In pazienti con una storia di eruzione da farmaci per l'allopurinolo, sono disponibili trattamenti per desensibilizzazione orali (Fam, 2001) e intravenosi, da prendere in considerazione. Il protocollo standard per la desensibilizzazione all'allopurinolo consiste in una dose iniziale di 50 µg/die per via orale di allopurinolo, seguita da piccoli aumenti della dose ogni 3 giorni.

Un protocollo modificato con dosi iniziali di allopurinolo di 10 µg e 25 µg e un aumento della dose ogni 5-10 giorni o più, può essere prescritto a pazienti anziani con comorbilità multipla, ed a quelli con eruzioni severe, confluenti e persistenti indotte da allopurinolo, soprattutto se sono associate a stomatite, febbre, essudazione facciale o linguale. Dobbiamo essere attenti alle interazioni dei farmaci. Per esempio, l'allopurinolo prolunga l'emivita dell'azatioprina e della 6-mercaptopurina, aumenta la tossicità della ciclofosfamide e in pazienti, sotto trattamento contemporaneo con ampicillina ha un'incidenza aumentata di rash cutaneo. Una volta che il livello desiderato è stato raggiunto e mantenuto per sei mesi, dobbiamo interrompere la profilassi

con colchicina. È prudente evitare l'uso di farmaci che innalzano l'acido urico a pazienti con gotta. Così, altri farmaci dovranno essere preferiti per trattare l'ipertensione arteriosa da un diuretico tiazidico. Però, se un farmaco del genere è necessario, può essere usato con aggiustamenti appropriati dell'allopurinolo o del probenecid. L'allopurinolo può essere usato in combinazione col probenecid. Però, dobbiamo tenere presente che l'allopurinolo aumenta l'emivita del probenecid, mentre il probenecid aumenta l'escrezione di allopurinolo.

Ossipurinolo

L'ossipurinolo è meno potente rispetto all'allopurinolo nell'inibire la xantina ossidasi; il suo assorbimento gastrointestinale è inferiore a quello dell'allopurinolo. Dosi giornaliere di 100-600 mg sono state proposte per i pazienti sensibili all'allopurinolo. Reazioni allergiche simili a quelle dell'allopurinolo sono state osservate nel 40% dei pazienti trattati con l'ossipurinolo e sono dovute alla sua similitudine strutturale con l'allopurinolo (Fam 2001).

Farmaci urolitici

Urato-Ossidasi Estrattiva

Questo farmaco è un enzima altamente purificato ed ottenuto per liofilizzazione, estratto dalle colture di *Aspergillus flavus*. L'urato-ossidasi, nella maggior parte dei mammiferi, catalizza la trasformazione dell'acido urico in allantoina, che, essendo almeno cinque volte più solubile dell'acido urico, non cristallizza nei liquidi biologici e viene eliminata per via renale. Nella scala biologica l'uomo è privo di questo enzima, per cui l'acido urico è un metabolita terminale che viene eliminato come tale: acido urico ed urati sono però scarsamente solubili, il che spiega la formazione ed il deposito di cristalli a livello dei tessuti renali e delle vie urinarie che si verifica nei soggetti iperuricemici.

La somministrazione per via parenterale di urato-ossidasi, attraverso l'originale meccanismo d'azione dell'enzima permette anche nell'uomo di metabolizzare l'acido urico ad allantoina aumentando così l'eliminazione dei derivati purinici, senza il rischio della formazione di cristalli di acido urico a livello dei tubuli renali o delle vie urinarie: la sede di trasformazione dell'acido urico in allantoina è a livello plasmatico, prima della filtrazione renale. L'urato-ossidasi estrattiva, quindi, abbassa l'uricemia, e contemporaneamente riduce l'uricosuria mantenendo invariata la clearance dell'acido urico: aumenta, invece, l'allantoïnemia e

l'allantoinuria. L'urato-ossidasi estrattiva è pertanto un farmaco ipouricemizzante che agisce in modo completamente diverso rispetto ai farmaci attualmente impiegati (uricosurici e inibitori della formazione di acido urico) ed offre, rispetto ad essi, notevoli vantaggi. Infatti, a differenza degli uricosurici, non necessita dell'alcalinizzazione delle urine, né che il volume urinario venga mantenuto particolarmente elevato; a differenza degli inibitori della formazione di acido urico, non presenta rischio di accumulo di metaboliti attivi (quali l'ossipurinolo) e di interazione con i farmaci diuretici tiazidici o con farmaci antitumorali. Una sua indicazione, tranne la gotta e le iperuricemie acute e croniche, è nel corso di terapia antitumorale, siccome la urato-ossidasi estrattiva previene, con azione molto rapida, l'effetto iperuricemizzante dei citolitici, senza interferire con i farmaci antitumorali, consente quindi, a differenza di altri ipouricemizzanti, l'immediato inizio della terapia chemioterapica. L'urato-ossidasi estrattiva è controindicata nei pazienti con deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi perché induce emolisi intravascolare secondaria al suo effetto ossidante (Fam 2001).

Saccharomyces cerevisiae

È un fungo, chiamato anche “muffa dello zucchero” che potrebbe rappresentare una valida alternativa nel trattamento dell'iperuricemia nei

pazienti con patologie renali. In un recente studio è stato valutato come la somministrazione orale di capsule contenenti alginate-poly-lysine-alginate (APA) possa essere utilizzato nei pazienti con insufficienza renale. È stato dimostrato che una somministrazione orale di queste microcapsule nelle cavie è in grado di ridurre i livelli di urea dopo un periodo di 8 settimane. Al termine del trattamento la concentrazione di urea ritorna ai valori iniziali. Inoltre questa formulazione non ha dato effetti rilevanti sulla concentrazione della creatinina, dell'acido urico, del fosfato e del calcio (Razek Coussa, Journal of Biomedicine and biotechnology 2010).

Rasburicase

Proprietà farmacologiche

Il rasburicase è un urato-ossidasi ricombinante, prodotta da un ceppo geneticamente modificato di *Saccharomyces cerevisiae*. Una preparazione a base di urato ossidasi non ricombinante estratta dalle colture di *Aspergillus flavus* prodotta dalla stessa ditta (Uricozyme, Sanofi-Synthelabo) è stata ritirata dal commercio. Nella maggior parte dei mammiferi l'urato-ossidasi catalizza l'ossidazione enzimatica dell'acido urico, prodotto terminale della degradazione catabolica delle purine, ad allantoina che, essendo molto più solubile (da 5 a 10 volte)

dell'acido urico, non cristallizza nei liquidi biologici e viene eliminata per via renale. L'uomo è sprovvisto di questo enzima, per cui l'acido urico, dovendo essere eliminato come tale ed essendo scarsamente solubile, si può depositare a livello dei tessuti renali e delle vie urinarie, come si verifica nei soggetti iperuricemici. Al momento i dati farmacocinetici del rasburicase sono relativi soprattutto alla popolazione pediatrica (come del resto la maggior parte dei dati clinici, motivo per cui l'FDA per ora ne ha autorizzato l'impiego solamente nei bambini). Dopo somministrazione endovenosa, l'effetto terapeutico compare entro 4 ore; i livelli plasmatici aumentano linearmente con la dose (entro un range di 0,15- 0,2 mg/kg). Trattandosi di una proteina, la degradazione metabolica del rasburicase segue probabilmente la stessa strada di idrolisi peptidica delle altre proteine. L'emivita d'eliminazione è di 17-21 ore e non vi è accumulo per trattamenti da 1 a 5 giorni.

Efficacia clinica

Un aumento della produzione di acido urico avviene in ogni paziente con una neoplasia a rapida proliferazione come conseguenza dell'elevato metabolismo delle purine dovuto all'accelerazione della proliferazione cellulare, ma è anche una conseguenza metabolica della sindrome da lisi tumorale, per il rapido rilascio dei contenuti cellulari nel

torrente circolatorio (Pumo V) (Rampello E.). L'iperuricemia, l'iperfosfatemia e l'iperpotassemia che ne derivano possono portare ad insufficienza renale acuta e morte. Sono particolarmente a rischio i pazienti con leucemia e linfomi per il rapido turnover della malattia o a seguito del primo ciclo di chemioterapia. Il trattamento standard dell'uricemia in pazienti con neoplasie ematologiche prevede un'intensa idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la somministrazione di allopurinolo, l'unico antiiperuricemico disponibile in molti paesi. L'allopurinolo tuttavia, a differenza dell'urato-ossidasi, riduce la formazione di acido urico ma non ha alcun effetto sull'acido urico preesistente: inibisce, infatti, la xantino-ossidasi, l'enzima che catalizza la trasformazione di ipoxantina in xantina e di questa in acido urico. Sia la formulazione orale che quella e.v. richiedono da uno a tre giorni per ridurre le concentrazioni sieriche di acido urico. L'urato-ossidasi non ricombinante si è dimostrata più efficace dell'allopurinolo ma il 5% circa dei bambini trattati ha sviluppato reazioni allergiche che si sono manifestate soprattutto come orticaria, broncospasmo e ipossia³. Col rasburicase sono stati condotti ad oggi quattro studi clinici per un totale di 347 pazienti (soprattutto bambini) con neoplasie prevalentemente ematologiche (leucemia o linfoma non Hodgkin). Di questi, al momento solo due risultano pubblicati; uno studio⁴, non comparativo, ha valutato

il rapporto dose risposta e la tollerabilità in 131 bambini, adolescenti e giovani adulti con leucemia o linfoma, trattati con rasburicase al dosaggio di 0,15 o 0,20 mg/kg per 5-7 giorni. Il dosaggio più elevato è risultato più efficace nel produrre una rapida diminuzione della concentrazione plasmatica di acido urico, nonostante una chemioterapia intensiva, con effetti indesiderati apparentemente comparabili al dosaggio inferiore. Il secondo, è uno studio comparativo, randomizzato, multicentrico, in aperto in cui 52 bambini sono stati trattati o con 0,20 mg/kg di rasburicase (n=27) per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti una volta al giorno (n=26) o due volte al giorno (n=1) per 5-7 giorni oppure con allopurinolo orale (n=25) (dose mediana 300 mg/die). Dopo quattro ore dalla prima somministrazione, nei pazienti trattati con rasburicase si è ottenuta una diminuzione dell'uricemia più rapida e di entità superiore rispetto all'allopurinolo (86% vs. 12%). L'allopurinolo e.v. non sembra produrre risultati migliori rispetto alla formulazione orale. L'incidenza di problemi renali è risultata simile nei due gruppi; un solo paziente nel gruppo trattato con allopurinolo ha sviluppato insufficienza renale. I dati disponibili non consentono per ora di stabilire se una riduzione e un controllo più rapidi dell'iperuricemia si traducano in una minore incidenza di complicazioni metaboliche e in una riduzione

della morbilità conseguente alla sindrome da lisi tumorale e della necessità di dialisi o di emofiltrazione (Cammalleri L. 2007).

In particolare il trattamento con il rasburicase nella forma PEGilata (e quindi a lento rilascio), potrebbe trovare applicazione nella terapia dell'iperuricemia legata a disordini metabolici ereditari.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti (valutati sui 347 pazienti trattati negli studi) sono stati febbre (6,8%), nausea (1,7%), vomito (1,4%), cefalea (0,9%), diarrea (0,9%); nello studio di confronto, la loro frequenza è risultata superiore a quella dell'allopurinolo. Si sono avuti inoltre neutropenia pura e neutropenia con febbre ed effetti cardiovascolari. Anche per il rasburicase l'effetto indesiderato più temibile è rappresentato dalle potenziali reazioni d'ipersensibilità caratterizzate da rash, orticaria, prurito, dolore toracico, dispnea, ipotensione e/o broncospasmo solitamente ad esordio improvviso e anafilassi. I dati, ricavati dall'esiguo numero di pazienti arruolati negli studi, indicano per il rasburicase un'incidenza di reazioni allergiche inferiore all'1% ma non esistono studi di confronto fra rasburicase e urato-ossidasi non ricombinante. I pazienti devono comunque essere attentamente monitorati. Nel corso degli studi, una percentuale variabile di pazienti ha

sviluppati anticorpi contro il rasburicase ma il significato clinico non è noto e non è stata fatta alcuna valutazione fra la formazione di anticorpi e l'occorrenza di reazioni di ipersensibilità.

Controindicazioni e precauzioni

Il farmaco non deve essere utilizzato nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi per il rischio di precipitare una grave anemia emolitica o una metaemoglobinemia (nei pazienti ad alto rischio di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi occorre procedere ad uno screening preventivo).

Dosaggio e modalità di somministrazione

Nel trattamento e prevenzione dell'iperuricemia correlata a neoplasie ematologiche il farmaco va somministrato al dosaggio di 0,2 mg/kg/die per 5-7 giorni in soluzione fisiologica nell'arco di 30 minuti, immediatamente prima o durante la chemioterapia. Non è consigliato più di un ciclo di terapia. La fiala ricostituita deve essere utilizzata entro 24 ore. Il rasburicase è un urato-ossidasi ricombinante. Nelle neoplasie ematologiche ad elevato rischio di sindrome da lisi tumorale, l'infusione del rasburicase immediatamente prima e durante il trattamento chemioterapico porta ad una rapida riduzione della concentrazione plasmatica di

acido urico e può prevenire le complicazioni correlate all'iperuricemia, fra cui l'insufficienza renale. Può rivelarsi utile soprattutto nei pazienti con tumori ad elevato indice di proliferazione che sono ad alto rischio di sindrome da lisi tumorale. Il rasburicase è più efficace ed ha azione più rapida rispetto all'allopurinolo che, tuttavia, non avendo lo stesso meccanismo d'azione, non è il farmaco di confronto più idoneo. Il rasburicase è stato studiato soprattutto in pazienti pediatrici (e, conseguentemente, l'FDA ha approvato il farmaco solo nei bambini). Non sono disponibili confronti diretti con la forma non ricombinante (prodotta dalla stessa ditta e ritirata dal commercio) per ciò che riguarda l'induzione di reazioni allergiche. La nuova formulazione è molto più costosa.

Un recente studio del nostro gruppo di ricerca ha evidenziato come una singola dose di rasburicase somministrata a bassi dosaggi determini, negli anziani, una riduzione rapida dell'iperuricemia (Malaguarnera M. et al. 2009). Confrontato con l'allopurinolo e con il bicarbonato sodico e.v. il rasburicase è più costoso, ma l'utilizzo di bassi dosaggi può ridurre il costo totale della gestione di questi pazienti. Basse dosi di rasburicase possono inoltre ridurre il rischio di sviluppare anticorpi, che possono comparire dopo lunghi periodi di somministrazione del farmaco.

Rasburicase è quindi una valida alternativa terapeutica nei pazienti per i quali la terapia dell'iperuricemia si è rivelato difficoltoso. In seguito alla somministrazione di rasburicase, l'acido urico si riduce dopo 4 ore e si mantiene tale durante tutto il trattamento. Lo stato d'equilibrio del farmaco viene raggiunto dopo 2-3 giorni.

Dato che il farmaco non viene né secreto né riassorbito dai reni, si ipotizza che le concentrazioni urinarie di allantoina possano essere considerate un indicatore biologico del metabolismo dell'acido urico durante il trattamento con rasburicase.

Canakinumab

In uno studio multicentrico di fase II è stata recentemente evidenziata l'efficacia del canakinumab, un anticorpo monoclonale anti IL-1 utilizzato per il trattamento dell'artrite gottosa acuta. I risultati indicano che il canakinumab alla dose di 150 mg riduce la sintomatologia dolorosa in modo rapido e persistente nei pazienti con artrite gottosa acuta, riducendo significativamente il rischio di riacutizzazioni ricorrenti a confronto con il triamcinolone acetone (So et al.2010).

Febuxostat

Recentemente risultati terapeutici molto promettenti sono stati ottenuti grazie all'utilizzo del Febuxostat, un inibitore non purinico della xantino ossidasi. Il febuxostat, 2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid, in dosaggio a partire da 40 a 240 mg/die si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli sierici di acido urico in pazienti con iperuricemia e gotta, se confrontato con dosi prestabilite di allopurinolo.

In ogni caso dato il basso costo e l'utilizzo clinico da lungo periodo, l'allopurinolo rimane il farmaco di prima linea per la gestione di iperuricemia e gotta. Il febuxostat può comunque rappresentare una valida alternativa terapeutica in pazienti che non possono utilizzare l'allopurinolo, con livelli sierici molto elevati di acido urico o in presenza di tofi refrattari (Gao LG et al. 2010).

Sevelamer

Sevelamer, è un polimero non assorbito dal tratto gastrointestinale, privo di alluminio e di calcio, chelante il fosfato. È indicato per il controllo dell'iperfosfatemia (aumento del tasso di fosfati nel sangue) in pazienti adulti sottoposti a dialisi, emodialisi e dialisi peritoneali. Deve essere usato con altri trattamenti quali integratori di calcio e vitamina D3

per controllare lo sviluppo della malattia ossea. Recenti studi mostrano come il Sevelamer, utilizzato in pazienti sottoposti ad emodialisi con iperuricemia, non abbia come unico effetto quello di ridurre i livelli sierici di fosfato, ma che sia capace di ridurre significativamente anche i livelli sierici di urati. Dai risultati di studi clinici su larga scala risulta come l'iperuricemia rappresenti uno dei fattori di rischio maggiore per le patologie cardiovascolari, in particolare nei pazienti ipertesi (Iwao Ohno, Inter Med 2009).

Secondo Siu il trattamento dell'iperuricemia con l'allopurinolo porta ad un rialzo della creatinemia nei pazienti con malattie renali croniche. É clinicamente importante trovare un farmaco alternativo all'allopurinolo che abbia l'effetto di ridurre l'uricemia e possa essere utilizzato nei pazienti con insufficienza renale (Siu YP et al. Am J Kidney Dis, 2005).

Effetti collaterali

Tra quelli classificati come comuni sono da riportare: quelli gastrointestinali (vomito, nausea, dolori addominali, stitichezza, diarrea, dispepsia); quelli cardiovascolari (ipotensione ipertensione) ai quali vanno aggiunti la cefalea, il prurito e l'eritema.

Con minore incidenza il Sevelamer presenta ipercalcemia rispetto al calcio acetato, ma può indurre o esacerbare l'acidosi metabolica in

pazienti in dialisi. In rarissimi casi sono stati riportati sintomi quali occlusione intestinale e ileo/subileo.

Interazioni farmacologiche

Per il suo meccanismo d'azione presenta interazioni con alcuni farmaci quali la ciclosporina, il micofenolato mofetile e la ciprofloxacina.

Acacia confusa

Studi recenti dimostrano che gli estratti fitochimici della *Acacia confusa* (melanoxetina, transilitina, okanina) possiedono in vivo un potente effetto inibitore sulla xantino-ossidasi riducendo i livelli sierici di urati in cavie da laboratorio pretrattate con Potassio oxonato (PO).

L'effetto inibitorio diretto sull'attività della xantino-ossidasi (XOD) da parte di questi composti è stato esaminato attraverso l'utilizzo del calorimetro isotermico (ITC). Tra tutti in particolare la melanoxetina ha mostrato un notevole effetto inibitorio sulla XOD, maggiore rispetto all'allopurinolo.

É stato inoltre riportato che il consumo di flavonoidi con la dieta è stato associato con effetti protettivi nei confronti d'iperuricemia e gotta (Kimira M. et al. J. Epidemiol. 1998).

Dunque i flavonoidi possono rappresentare una nuova tipologia di agenti ipouricemici nella pratica clinica (Yu-Tang Tung et al. J. Agric. Food Chem. 2010).

Conclusioni

Questo lavoro evidenzia come nel trattamento delle iperuricemie le opzioni terapeutiche siano continuamente in evoluzione.

In particolare la scelta di alternative farmacologiche volte al trattamento dei pazienti anziani che presentano spesso importanti comorbidità come i disturbi cardiovascolari e l'insufficienza renale risulta essere il target delle ricerche attuali.

Bisogna dunque sottolineare che le nuove strategie terapeutiche hanno come obiettivo primario l'identificazione di molecole caratterizzate da una maggiore efficacia e tollerabilità.

Bibliografia

- Adelon et al: La gotta. *Dizionario Classico di Medicina interna ed Esterna*. Venezia, Giuseppe Antonelli Editore, 1834
- Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia intumor lysis syndrome and in gout. *Int J Med Sci* 2007;4:83-93
- Chen SY: Clinical features of familial gout and effects of probable genetic association between gout and its related disorders. *Metabolism*. 2001 Oct; 50(10):1203-7
- Coussa R, Martoni C, Bhathena J, Urbanska AM, Prakash S. Oral microencapsulated live *Saccharomyces cerevisiae* cells for use in renal failure uremia: preparation and in vivo analysis. *J Biomed Biotechnol*. 2010
- De La Serna G, Cadarso C.: Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:166-72
- Desager JP, Hullhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980;20:560-4
- Fam GA: Gout, diet and the insulin resistance sindrome. *J Rheumathol* July 2002; editorial.
- Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum*. 2001;44:231–238
- Fedele D: Gotta e iperuricemie. *Medico e metabolismo* 2001; 3: 116-124
- Fessel WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 1979 Jul; 67(1):74-82
- Gao LG, Yao XP, Zhang L, Wen D, Luo F, Zhou XL, Hui RT. Febuxostat, a nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a promising medical therapy for chronic heart failure? *Chin Med J (Engl)*. 2010 Sep;123(17):2471
- Gibson T: Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1982 Feb;41(1):59-65

- Hershfield MS et al.: Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* 2010; 107(32): 14351-14356
- Iwao Ohno et al. Several decreases serum Uric Acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Inter Med* 2009
- Kamper AL, Nielsen AH: Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation* 2001; 72: 671
- Kimura, M.; Arai, Y.; Shimoi, K.; Watanabe, S. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J. Epidemiol.* 1998
- Jelley JM, Wortmann R: Practical Steps in the diagnosis and management of gout.
- Jason DW, Anil BP: Clinical manifestations and treatment of gout. *Ob/Gyns* 2003; 10: 19-23
- Mahmoud HH, Leverger G, Patte C, Harvey E, Lascombes F: Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia. *Br. J Cancer* 1998; 77(4)
- Mattheus K Reinders Tim L Th A Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat *Jansen Clinical Interventions in Aging* 2010;5 7–18
- McGill NW: Gout and other crystal-associated arthropathies. Da “*Baillierés Clinical Rheumatology*” *Harcourt Publisher* 2000; Vol. 14(13): 445-460
- Motta M, Russo C, Vacante M, Liardo RL, Reitano F, Cammalleri L, Costanzo M, Benfatto G, Frazzetto P, Mondati E, Malaguarnera M, Pennisi G Losartan vs. amlodipine treatment in elderly oncologic hypertensive patients: A randomized clinical trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 May 28
- Nakamura M. et al., Concentration-Dependent Inhibitory Effect of Irbesartan on Renal Uric Acid Transporters, *J Pharmacol Sci* 114, 115 – 118 (2010)
- Peixoto M, Monego E, Jardim P, Carvalho M, Sousa A, Oliveira J, Neto O: Diet and medication in the treatment of hyperuricaemia in hypertensive patients. *Arquivos Brasileiros de cardiologia* 2001; 76(6). Data on file, Critical Assessment on the Clinical Documentation. *Sanofi-Synthelabo*, Paris, France.

- Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:545–549
- Puig G, Ruilope LM: Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 869-872
- Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M. Tumor lysis syndrome in elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64:31-42
- Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:438-47
- Reginato A: Gotta e altre artropatie da cristalli. Da Harrison “Trattato di medicina interna” XV ed. *Mc Graw-Hill* 2002: 2311-2317
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jan;47(1):51-9
- Shaninfar S, Simpson RL, Carides AD et al: Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int* 2000; 56: 1879-85
- Snaith ML: ABC of Rheumatology: gout, hyperuricaemia, and crystal arthritis. *Brit Med J* 1995; 310: 521-524
- So A. Et al.: Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult to treat gouty arthritis results of a multicenter phase II, dose ranging study. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62(10): 3064-3076
- Sweet CS, Bradstreet DC, Berman RS, Jallard N, Saenz A, Weidler DJ. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:1035-40
- Swissmedic: Information portant sur la survenue de lésions hépatique par la benzbromarone. *SwMed* 2003
- Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z: Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout. Influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 731-4

- Takahashi S, Yuji M, Tsutsumi Z, Yamakita JI, Yamamoto T, Hada T: Increased visceral fat accumulation further aggravates the risks of insulin resistance in gout. *Metabolism* 2001; 50(4): 393-398
- Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003;52:572
- Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gout--current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Aug;106(34-35):549-55
- Terkeltaub RA: Gout. *N Eng J Med* 2003; 349: 1647-1655
- Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Takahashi S, Ka T, Yamamoto T: Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in patients with primary gout: effect of urate-lowering therapy. *Clinica Chimica Acta* 2004; 339: 117-122
- Tung YT, Hsu CA, Chen CS, Yang SC, Huang CC, Chang ST. Phytochemicals from *Acacia confusa* heartwood extracts reduce serum uric acid levels in oxonate-induced mice: their potential use as xanthine oxidase inhibitors *J Agric Food Chem.* 2010 Sep 22;58(18):9936-41
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Porcellati C, Brunetti P: Relations between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072-1078
- Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H: Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 78: 25-9
- Ward HJ: Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998; 352: 670-671
- Wortmann RL: Alterazioni del metabolismo delle purine e delle pirimidine. Da Harrison "Trattato di medicina interna" XV ed. *Mc Graw-Hill* 2002: 2629-2635
- Wortmann RL: Alterazioni del metabolismo delle purine e delle pirimidine. Da Harrison "Trattato di medicina interna" XV ed. *Mc Graw-Hill* 2002: 2629-2635
- Wright JD, Pinto AB: Clinical manifestations and treatment of gout. *Prim Care Up-date Ob/Gyns* 2003; 10: 19-23

- Würzner G, Gerster JC, Chiolero A, Maillard M, Fallab-Stubi C-L, Brunner H R, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001;19:1855–60
- Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Hada T. Effect of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, on renal excretion of oxypurinol and purine bases. *J Rheumatol* 2000;27:2232–6
- Zhang W. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) *Ann Rheum Dis.* 2006