

CURS 7

HIPERURICEMIA

Definirea termenilor

Hiperuricemiile definesc un grup heterogen de afecțiuni, care au drept element comun creșterea acidului uric sanguin și a sărurilor lui (urați), însoțită în timp de depozitarea acestora în țesuturi [1].

Hiperuricemia asimptomatică se definește prin creșterea peste valorile normale a nivelului acidului uric seric, fără prezența artritei gutoase sau a litiazei renale.

- Valori normale
- la bărbați < 7 mg/dl (420 μ mol/l);
 - la femei < 6 mg/dl (360 μ mol/l).

Artrita acută gutoasă se datorează depunerii intraarticulare de cristale de urat de sodiu și se caracterizează printr-un episod unic (foarte rar) sau recurent de mono sau oligoartrită. Afectează cel mai frecvent prima articulație metatarso-falangiană.

Perioada intercritică se definește ca acea perioadă ce apare după primul atac de artrită gutoasă și se caracterizează prin lipsa simptomatologiei.

Artrita cronică gutoasă (guta cronică tofacee) se caracterizează prin prezența artritei cronice gutoase, a tofilor gutoși, a litiazei urice, a nefropatiei gutoase. Se datorează depunerii cristalelor de urați intra- și periarticular, dar și la nivelul viscerelor.

Litiaza renală urică este determinată de prezența calculilor formați din urați în aparatul urinar: bazinet, uretră, vezică.

Nefropatia uratică cronică constă în depunerea de urați în interstițiul medular (microtofi) cu potențial evolutiv spre fibroză interstițială și insuficiență renală cronică .

Nefropatia uratică acută se datorează precipitării masive de urați în tubii colectori renali, prin supraproducție și eliminare crescută de acid uric, în special după chimioterapie și radioterapie [2].

Epidemiologie

• Prevalența hiperuricemiei este estimată ca fiind între 2 și 13,2% și cea a gutei între 1,3 și 3,7% în populația generală. În România 4,2 % din adulți prezintă hiperuricemie, iar 16 % din copiii spitalizați pentru diverse afecțiuni au avut hiperuricemie.

- Guta reprezintă 2-5 % din totalul artropatiilor .

- 95 % din cazurile de gută apar la bărbați și numai 5% la femei .

- Cele mai multe atacuri de artrită gutoasă urmează după 20 până la 40 ani de hiperuricemie susținută cu un vârf al vârstei de debut între 40-60 ani la bărbați și după menopauză la femei

- Ereditatea are un rol important: 25% din pacienții cu gută au istorie familială pozitivă.

- 90-95% din toate hiperuricemiile sunt primare și apar în special la bărbați. Hiperuricemiile secundare sunt mai frecvente la femei.

- 20% din pacienții gutoși prezintă litiază renală; peste 80 % din acești calculi sunt formați exclusiv din urați [2].

- Incidența și prevalența gutei pare să fie în creștere în întreaga lume, cu o importanță crescută a comorbidităților: obezitatea, boli cardiovasculare, DZ, HTA [3].

Etiologie. Clasificare

Acidul uric este produsul final de degradare al purinelor la om.

Totalul de urat din corp este rezultatul net dintre cantitatea produsă și cea eliminată. Producția de urat este influențată de consumul alimentar de purine și de ratele biosintezei de novo ale purinelor de la precursorii nonpurinici, turnover-ul acizilor nucleici și economisirea sa de către activitatea fosforiboziltransferazei. Uratul format este în mod normal eliminat prin căi urinare și intestinale. Când hiperuricemia există, uratul poate precipita și se depozitează în țesuturi ca tofi. (Figura 8.1) [4, 5].

Producția de urat variază în funcție de conținutul în purine al alimentației și cu ratele respective de biosinteză, degradare ale acestora. În mod normal, de la două treimi la trei pătrimi din uratul produs este eliminat prin rinichi și mare parte din cel rămas este eliminat prin intestine.

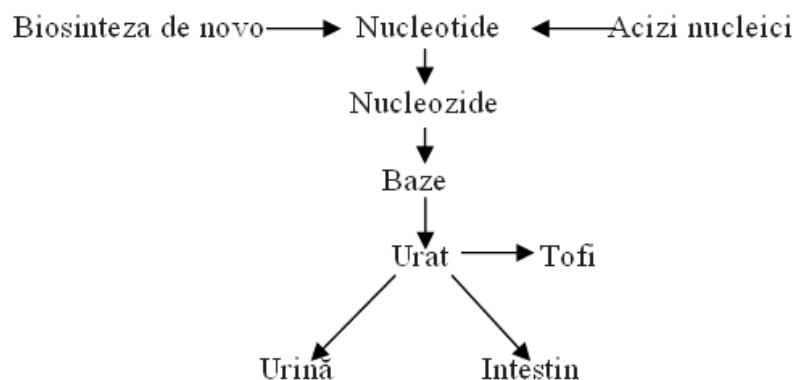


Figura 8.1. Totalul uratului din corp este rezultatul net dintre producția și excreția de urați.

Rinichiul elimină uratul și menține o balanță fiziologică a acestuia în plasmă prin utilizarea unor transportori specifici – OATs (organic anion transporters). Aceștia includ URAT 1 (urate transporter 1) și hUAT (human acid uric transporter).

Pentru eliminarea renală a acidului uric este propus un model cu 4 componente ce include filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară, secreția și reabsorbția postsecreție. (Figura 8.2.) [4, 5].

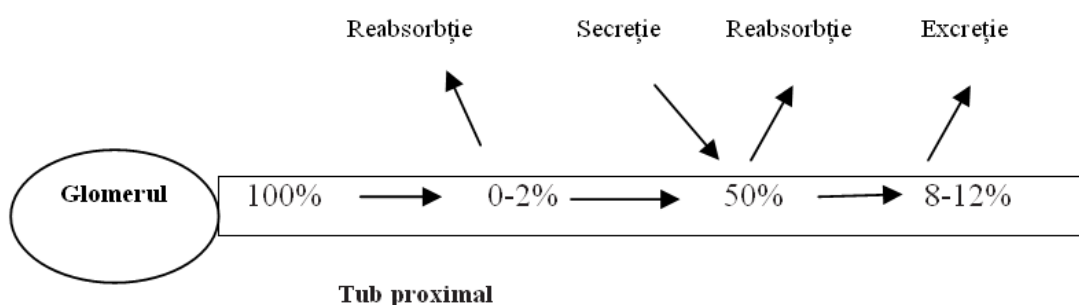


Figura 8.2. Eliminarea renală a acidului uric

Aproximativ între 8-12% de urați filtrați de glomeruli este eliminat prin urină ca acid uric. După filtrare, între 98-100 % de urați este reabsorbit. Aproximativ jumătate din uratul reabsorbit este secretat înapoi în tubul proximal și 40-44 % din acesta este din nou reabsorbit.

Concentrația de urați serici variază cu vârsta și sexul. La copii uratul seric este de 3-4mg/dl. Nivelurile încep să se ridice în timpul pubertății la bărbați, dar rămân scăzute la femei până la menopauză. Cauza acestor variații în funcție de sex nu este complet înțeleasă, ea este datorată în mare parte excreției funcționale crescute de urați la femei și este atribuită influenței hormonale. Valorile medii ale uratului seric la bărbații adulți și la femeile în premenopauză sunt 6mg/dl. După menopauză, valorile pentru femei cresc, fiind apropiate de cele ale bărbaților. Concentrațiile la adult cresc continuu cu timpul și variază cu înălțimea, greutatea, tensiunea arterială, funcția renală și consumul de alcool.

Clasificare etiopatogenică a hiperuriceniilor (după Wingaarden modificat)

Hiperuricemia poate fi clasificată în primară și secundară.

Hiperuricemia primară

- La copil:

- Sindromul Lesch Nyhan (encefalopatia cu automutilare). Se datorează absenței sau insuficienței enzimei hipoxantin-guanin-phosphoribosyl-transferaza (HPRT), care duce la producția excesivă de acid uric. Transmiterea este genetică legată de sex.

- Maladia von-Gierke (glicogeneza tip I cu hiperuricemie). Apare printr-o producție excesivă de acid uric, asociată cu o diminuare de excreție, depozite excesive de glicogen, lipide, hipoglicemii repetate.

-La adult:

- Hiperuricemie cu excreție normală de acid uric. Reprezintă 70-80% din gutele primare. Apare prin producția excesivă de acid uric datorită unui deficit nedefinit. Ereditate multifactorială, forme autosomale dominante.

- Hiperuricemia cu excreție excesivă de acid uric. Reprezintă 20-25% din gutele primare. Apare prin producție excesivă de acid uric. Genetica este necunoscută, cauzele sunt multiple.

Hiperuricemia secundară

- Boli hematologice: sindroame mieloproliferative, limfo-proliferative, anemie hemolitică, în care crește producția de acid uric.

- Nefropatii cronice: rinichiul polichistic, insuficiența renală în care are loc scăderea excreției de acid uric, scăderea masei funcționale renale.

- Hipertensiunea arterială severă: apare diminuarea excreției de acid uric, hiperlactacidemie.

- Medicamente hiperuricemiante:

- Citostatice, radioterapie - cresc catabolismul celular.

- Androgeni, saluretice, vitamina B₁₂ - cresc producția de urați.

- Ciclosporina, tiazidele, furosemidul, ethambutolul, pirazinamida, aspirina (doze mici), levodopa, acidul nicotinic - scad excreția de urați.

- Boli endocrino-metabolice:

- Deshidratarea, acidoza lactică, cetoza, hipertiroidismul, hiperparatiroidismul, scad secreția urinară de urați.

- Obezitatea, sarcoidoza , scad secreția urinară de urați

- În psoriazis, obezitate, hipertrigliceridemie , crește producția de urați

- Nutrițională: consumul excesiv de purine, etanol, fructoză duce la creșterea sintezei de purine.

Mult mai utilă este clasificarea în relație cu mecanismele patofiziologice și anume: creșterea producției, scăderea excreției acidului uric sau combinația ambelor.

Tabelul 8.1. Clasificarea patofiziologică a hiperuricemiilor

Supraproducția de urat	Excreția scăzută de acid uric	Mecanisme combinate
Primară idiopatică Deficiență de HFRT Activitate crescută a FRPF sintetaza Procese hemolitice Boli limfoproliferative Boli mieloproliferative Policitemia vera Psoriazis Boala Paget Glicogenoza III, V și VII Rabdomioliza Efort Alcool Obezitate Alimentație bogată în purine	Primară idiopatică Insuficiența renală Boala renală polichistică Diabet insipid Hipertensiune Acidoze (lactică, cetoacidoza diabetică, cetoza de înfometare) Berilioza Sarcoidoza Intoxicația cu plumb Hiperparatiroidism Hipotiroidism Toxemia de sarcină Sindrom Bartter Sindrom Down Ingestie de medicamente (Salicilați (>2g/zi Diuretice Levodopa Etambutol Pirazinamidă Ciclosporine Acid nicotinic) Alcool	Deficiența de glucozo-6-fosfatază Deficiența de fructozo-1-fosfat aldolaza Alcool Șoc

Creșterea producției de urat

Alimentația reprezintă o sursă exogenă de purine și, în acest sens, contribuie la concentrația de purine din ser proporțional cu conținutul său în purine. Restricția strictă în consumul de purine reduce concentrația medie a uratului seric cu cel puțin 1 mg/dl și excreția urinară de acid uric cu aproximativ 200 mg/zi [2, 4, 7]. Deoarece aproximativ 50% de purine ARN și 25% de purine ADN ingerate apar în urină ca acid uric, hrana cu conținut bogat în acizi nucleici are un efect semnificativ asupra nivelului uratului seric.

Sursele endogene ale producției de purine influențează de asemenea concentrația uratului seric Biosinteza purinică de novo, formarea purinelor circulare din structuri necirculare este un proces în

11 pași ce duc la formarea de inozin monofosfat (IMP) [2,4,6,7]. Primul pas combină fosforibozilpirofosfat (FRPF) cu glutamina și este catalizat de activitatea midofosforiboziltransferazei (amidoFRT). Rata biosintezei purinei și producția consecventă de urat sunt determinate în cea mai mare parte de această enzimă. A doua cale reglatoare este economisirea bazelor purinice de către hipoxantin fosforiboziltransferaza (HFRT). HFRT catalizează combinația dintre bazele purinice hipoxantina și guanina cu FRPF pentru a forma ribonucleotidele, respective IMP și GMP (guanozin monofosfat) (Figura 8.3.) [4, 6].

Degradarea accelerată a nucleotidelor purinice poate cauza de asemenea hiperuricemie, de exemplu, în condițiile unui turnover celular rapid, proliferării, morții celulelor ca în crizele leucemice explozive, terapia citotoxică pentru malignitate, hemoliză sau rabdomioliză [2, 4, 6]. Acizii nucleici eliberați din celule sunt hidrolizați de către activitățile secvențiale ale nucleazelor și fosfodiesterazelor formând monofosfat nucleozide și apoi sunt degradate la nucleozide, baze și urat.

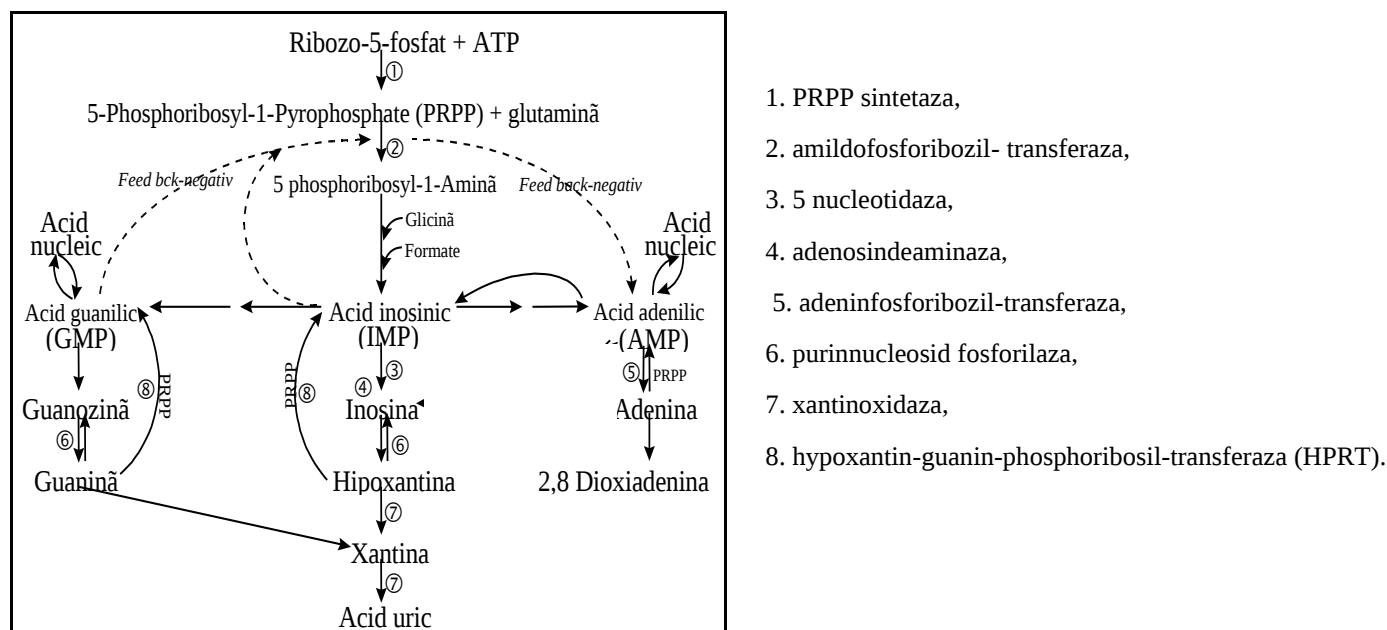


Figura 8.3. Metabolismul purinelor și formarea acidului uric.

(După Harrison editia XIV – modificat)

Hiperuricemia poate rezulta din degradarea excesivă a ATP-ului din mușchiul scheletic după un efort fizic epuizant sau stări epileptice și în bolile de teaurizare a glicogenului tip III, V, și VII [4]. Hiperuricemia din infarctul miocardic, inhalarea de fum, sau cea din insuficiența respiratorie acută poate fi pusă în legătură cu degradarea accelerată a ATP-ului [4].

Scăderea eliminării de acid uric din organism

Eliminarea acidului uric din organism are loc prin:

- urină: 500-800 mg/zi, când regimul alimentar este normal;
- în intestin se degradează 200 mg de acid uric pe zi;
- la nivelul ţesuturilor este distrusă o cantitate redusă de acid uric.

98 % din indivizii cu hiperuricemie primară şi gută au o defecţiune în eliminarea renală de acid uric. Aceasta se evidenţiază printr-un raport mai mic decât normal dintre clearance-ul acidului uric şi rata filtrării glomerulare. Ca urmare, indivizii cu gută excretă cu aproximativ 40 % mai puţin acid uric decât indivizii fără gută, pentru orice concentraţie de acid uric [2, 4]. Pentru a atinge o eliminare echivalentă de acid uric în urină, gutoşul trebuie să aibă un acid uric sanguin mai mare cu 1-2 mg % comparativ cu persoanele fără gută. Alterarea excreţiei de acid uric ar putea rezulta teoretic din: scăderea filtrării glomerulare, descreşterea secreţiei tubulare sau creşterea reabsorbţiei tubulare.

◆ Descreşterea filtrării glomerulare a acidului uric nu pare să cauzeze hiperuricemie primară, dar contribuie la hiperuricemia din insuficienţa renală.

◆ Descreşterea secreţiei tubulare proximale de urat poate cauza hiperuricemie la indivizii cu gută, la care nu se cunoaşte o cauză de supraproducţie. Se întâlneşte în cetoacidoza diabetică, înfometare, intoxicarea cu etanol, acidoza lactică, intoxicaţia cu salicilaţi care sunt acompaniate de acumularea de acizi organici, care intră în competiţie cu uraţii şi secreţia tubulară.

◆ Creşterea reabsorbţiei acidului uric distal de zona de secreţie s-a descris la o parte din gutoşi. Acest mecanism apare în hiperuricemia din depleţia de volum extracelular, cum ar fi în diabetul insipid şi tratamentul cu diuretice.

Acidul acetilsalicilic în doze mici (1-2g/zi) creşte moderat acidul uric, prin scăderea secreţiei tubulare a acestuia; în doză moderată (4-5g/zi) aspirina induce uricozurie şi hipouricemie. Pirazinamida creşte acidul uric prin blocarea aproape completă a secreţiei tubulare. Acidul nicotinic, etambutolul, etanolul duc la hiperuricemie prin mecanisme renale nedefinite. Hiperparatiroidismul induce creşterea uricemică prin depozitare de calciu în tubii renali, cu reducerea secreţiei renale a uraţilor. Consumul excesiv de lipide diminuează clearanceul uraţilor [2].

Creşterea producţiei de acid uric asociată cu scăderea eliminării uraţilor

Această posibilitate apare prin combinarea celorlalte 2 mecanisme prezentate anterior.

- Un exemplu elocvent îl reprezintă metastazele osoase, care asociază intensificarea catabolismului nucleoproteinelor (hiperproducţie de acid uric) cu diminuarea excreţiei urinare a acidului uric datorită hipercalciuriei asociate.

În deficitul de glucozo-6-fosfatază, enzima care hidrolizează glucozo-6-fosfatul în glucoză, apare creșterea de urați, prin accelerarea degradării ATP în timpul înfometării și al hipoglicemiei. Scăderea nivelului nucleozidului monofosfat duce la scăderea feed-back-ului negativ asupra amido-PRT, accelerând sinteza de novo a uraților. Tot deficitul de glucozo-6-fosfatază duce la apariția hiperlactacidemiei, care duce la blocarea secreției tubulare a acidului uric [2, 6].

- Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză, cauzată de deficitul fructozo-1-fosfat-aldolază dezvoltă hiperuricemie prin ambele mecanisme. La monoziгоți vărsăturile și hipoglicemia după ingestie de glucoză pot conduce la insuficiență hepatică și disfuncție tubulară renală proximală. Ingestia fructozei duce la acumularea de fructozo-1-fosfat, substrat al enzimei care duce la depleția de ATP, accelerând catabolismul nucleotidelor purinice și hiperuricemie. Apare acidoză lactică și acidoză tubulară renală, care contribuie la retenția de urați [2, 6].

- Consumul excesiv de alcool induce hiperuricemie, prin ambele mecanisme, la care se poate asocia un al treilea mecanism: conținutul crescut în purine al unor băuturi, cum ar fi berea [2, 6].

Mecanisme genetice

Multe întrebări se pun referitor la mecanismele care determină apariția acestei afecțiuni: de ce anumiți pacienți sunt predispuși la hiperuricemie, de ce anumiți pacienți cu hiperuricemie sunt predispuși la gută, dat fiind faptul că cei mai mulți dintre pacienții hiperuricemici nu dezvoltă niciodată gută. Polimorfismul genetic poate fi un răspuns la aceste întrebări.

Transportorul solubil 2A9 denumit și GLUT 9 a fost primul transportor identificat ce aparține unei familii de gene SLC 2A de transportori de hexoze [8]. Rolul fiziologic al acestora este de a transporta glucoza și fructoza. Studii recente au demonstrat la populația caucaziană rolul variației genetice al SLC 2A9 în controlul nivelului seric al uratului și în determinarea susceptibilității la gută [9, 10]. Aceste noi informații au arătat faptul că SLC 2A9 poate fi un transportor de acid uric care poate fi inhibat de agenți uricozurici. Ingestia de fructoză se asociază cu creșterea riscului de hiperuricemie și gută [11, 12]. Fructoza este singurul glucid cunoscut a crește nivelul de urat seric .

Variații genetice ale URAT 1, receptorului β 3 adrenergic au fost implicate în creșterea concentrației serice a uraților [13]. Implicarea receptorului β 3 adrenergic sugerează o legătură între hiperuricemie și insulinorezistență asociată frecvent acesteia [14].

Deficiența HGFRT și creșterea activității FRPF sunt de asemeni asociate cu apariția hiperuricemiei.

Patogenie

Guta acută rezultă din interacțiunea dintre cristalele de urat și leucocitele polimorfonucleare și implică activarea mecanismelor inflamatorii umorale și celulare. Complementul seric este activat atât pe calea clasică cât și pe cea alternă, ce către cristalele de urat.

Prin interacțiunea cristalelor de urat cu neutrofilele de eliberează enzime lizozomale, radicali liberi derivați din oxigen, leucotriene, metaboliți ai prostaglandinelor, proteaze, collagenaze. Neutrofilele fagocitează cristalele de urați și duc la creșterea factorilor chemotactici, care induc un răspuns marcat al leucocitelor polimorfonucleare în faza inițială, acută a artritei [2, 7].

În timp celulele fagocitare mononucleare înlocuiesc celulele polimorfonucleare. Aceste celule vor elibera prostaglandine (PGE₂), enzime lizozomale, tumor necrosis factor α , IL 1 și IL-6. Celulele membranei sinoviale participă în procesul inflamator prin eliberarea unor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-8. Potențialul inflamator al cristalelor de urat este afectat de prezența proteinelor absorbite. Absorbția de Ig G purificate cauzează creșterea secreției platelare indusă de cristale, a generării de superoxid, crește eliberarea de enzime lizozomale de către leucocitele polimorfonucleare. Pe de altă parte, apoproteina B, componentă a VLDL, LDL și IDL, inhibă stimularea neutrofilelor indusă de cristalele de urați.

Apoproteina B nu este în mod normal prezentă în fluidul sinovial și probabil, în mod normal, nu poate pătrunde în acest compartiment datorită mărimii ei. Când apare sinovita, molecule mari incluzând lipoproteinele, intră în spațiul articular, se leagă de cristalele de urat și probabil joacă un rol în finalizarea atacului acut [2, 7].

În ultima perioadă, un rol important în inflamație s-a acordat IL-1 β . Se cunoaște încă de mulți ani capacitatea cristalelor de urat monosodic de a stimula monocitele și macrofagele umane în sinteza IL-1 β . Intracelular, cristalele de urat monosodic activează multiple procese care duc la formarea complexului inflamazonic NALP 3. Acesta este un complex de proteine intracelulare care sunt activate la expunerea la toxine sau elemente microbiene [15, 16]. Activarea acestor proteine duc la eliberarea caspase-1 care determină clivajul pro IL-1 β în forma activă IL-1 β . Răspunsul inflamator este dependent de un semnal care implică MyD 88 (myeloid differentiation primary response protein 88), o proteină adaptoare intracelulară implicând receptorul IL 1. IL-1 β odată activată declanșează fenomenele inflamatorii (Figura 8.4).

Când hiperuricemia nu este controlată apare guta cronică. Tofii gutoși sunt formați din agregate de cristale de urat monosodic monohidrat și sunt în general înconjurați de o celulă gigantă și o reacție inflamatorie celulară mononucleară de tip corp străin. Ei iau naștere în structurile articulare și periarticulare și cauzează deformarea și distrugerea țesuturilor moi și dure. În articulații ei duc la distrugerea cartilajului și osului, inducând modificări degenerative secundare [2].

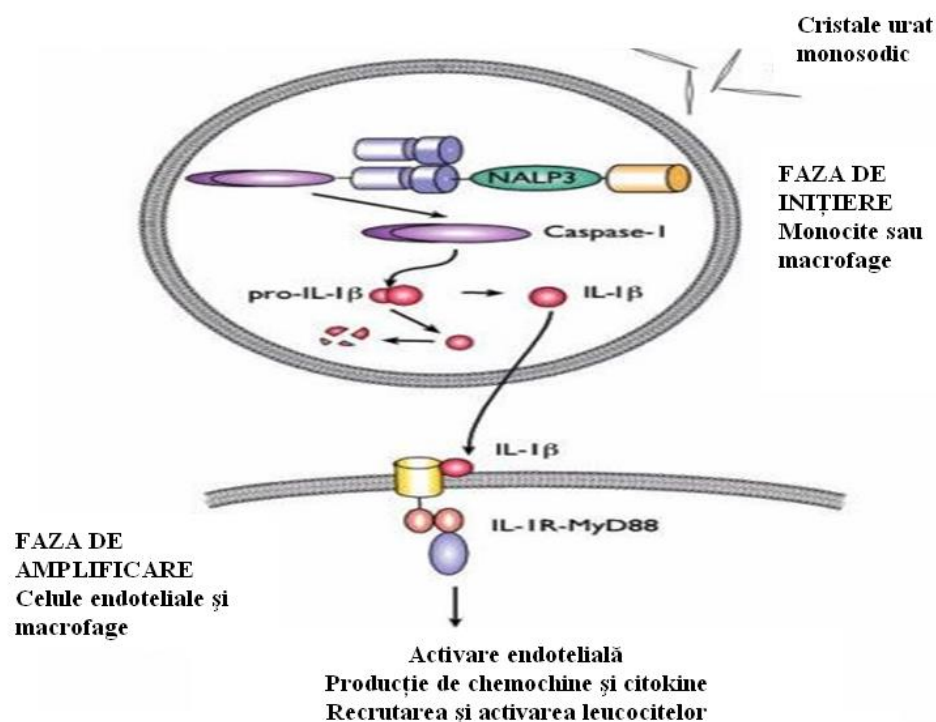


Figura 8.4. Implicarea IL-1 β în mecanismul inflamației din gută

(Modificat după Rheumatology Oxford University Press 2009 Medscape)

Tablou clinic și paraclinic

Hiperuricemia evoluează în patru stadii. La concentrații serice ale uratului $>6,8\text{mg/dl}$ cristalele de urați pot începe să se depoziteze reprezentând primul stadiu al hiperuricemiei numit **asimptomatic**. În timpul acestei perioade depozitele de urați pot contribui la alterări organice. Când s-au dezvoltat suficiente depozite de urați și în prezența unor evenimente declanșatoare are loc eliberarea cristalelor în spațiul articular, pacientul va suferi un atac acut de gută și va trece în cel de-al doilea stadiu numit **artrită acută gutoasă**. Acest episod se remite și cel mai probabil se repetă. Intervalul cuprins între primul atac de artrită gutoasă și următorul constituie stadiul trei denumit **perioadă intercritică**. Al patrulea stadiu este reprezentat de **guta avansată** care include complicații caracterizate prin apariția de tofi gutoși și artrită cronică.

Hiperuricemia asimptomatică

- Se definește prin creșterea izolată a valorilor acidului uric sanguin peste 7mg/dl la bărbați, 6mg/dl la femei și $3,6\text{mg/dl}$ la pubertate, fără nici o manifestare clinică .
- Se depistează întâmplător sau prin screening la persoanele cu risc: obezi, dislipidemici, diabetici, hipertensivi, rude ale pacienților cu hiperuricemie - gută.
- După 20-30 de ani de hiperuricemie latentă, aproximativ 5% dintre hiperuricemici dezvoltă gută.

- Litiaza renală apare înaintea primului episod de gută la 10-40 % din bolnavi.

Artrita acută gutoasă

- Cele mai multe atacuri de artrită gutoasă apar după 20-40 de ani de hiperuricemie susținută. Cu cât hiperuricemia este mai mare, cu atât crește riscul apariției gutei

- Primul episod de artrită acută apare la bărbații între 40-60 de ani, iar la femei după menopauză. Apariția gutei sub 30 de ani la bărbați și înainte de menopauză la femei este atipică și se asociază, de obicei defectelor enzimatice moștenite sau bolii renale.

- Artrita acută se caracterizează prin debut brutal, de obicei în cursul nopții [17, 18], când apar fenomene inflamatorii acute: durere, eritem, edem, căldură locală, subfebră, hiperestezie cutanată [17, 19]. Rareori pacienții raportează un prodrom de câteva ore, cu dureri moderate, insomnie, agitație, nervozitate, epigastralgie, colici renale.

- Primul episod artritic este de obicei monoarticular (86-97% din cazuri), cu afectarea primei articulații metatarso-falangiene în 50-90% din cazuri (podagra) [17, 19].

- Artrita acută gutoasă poliarticulară deși nu este obișnuită ca primă manifestare, apare cu frecvență crescută în recurențele ulterioare. Afectarea poliarticulară inițială este frecventă la pacienții la care hiperuricemia și guta apar secundar bolilor limfo- și mieloproliferative, sau în caz de transplant renal, când se administrează tratament cu cyclosporina A.

- Cele mai frecvente articulații atinse de atacul acut sunt reprezentate, în ordine descrescătoare, de: haluce, articulațiile tarso-metatarsiene, gleznă, călcâie, genunchi, încheietura mâinii, articulațiile degetelor mâinii, coatele. Atacurile acute ale umărului, șoldului, coloanei vertebrale, articulațiile sacro-iliace, sternoclaviculare, mandibulare sunt rare, cu excepția pacienților cu forme severe. Bursite acute pot să apară prepatelar, la nivelul coatelor. Tendonul lui Achilles, alte tendoane, fascia plantară, nodulii Heberden, pot fi afectați. Afectarea periarticulară apare de obicei la femei.

- Ca factori declanșanți ai crizei acute se citează: traumatismele, intervențiile chirurgicale, supraalimentația, consumul de alcool, stresul, infecțiile, curele de slăbire, ingestia unor medicamente. Uneori atacul acut apare la începerea tratamentului cu allopurinol. Adeseori artrita acută gutoasă apare în absența hiperuricemiei, sau odată cu scăderea rapidă a acidului uric sanguin. Doze mici de Aspirină utilizate pentru cardioprotecție pot fi asociate cu precipitarea unui atac de gută.

- Durerea și fenomenele inflamatorii ating apogeul în primele 24 de ore și cedează spontan într-o perioadă ce variază între 3 până la 14 zile [17, 18, 19]. Sub tratament simptomatologia se ameliorează, fenomenele inflamatorii dispar, iar tegumentul supraiacent se descuamează furfuraceu.

- Date paraclinice: VSH crescut, fibrinogen crescut, leucocitoză cu neutrofilie, uratemie crescută (rareori normală sau scăzută). În neutrofilele din lichidul sinovial se vizualizează cristale de urat monosodic la microscopul cu lumină polarizată (diagnostic de certitudine).

- Criterii clinice de diagnostic ale artritei acute gutoase: unul sau mai multe episoade de artrită monoarticulară, urmate de o perioadă intercritică complet lipsită de simptome, rezoluție rapidă a sinovitei după tratament cu colchicină, hiperuricemie. Aceste criterii sunt însă puțin specifice.

- Diagnostic diferențial: cu artrita septică (culturi pozitive din lichidul sinovial); artrita reumatoidă (factorii reumatoizi prezenți, contextul clinic); artrita psoriazică (coexistența modificărilor cutanate); artrita lupică (prezența în sânge a celulelor lupice, a factorului antinuclear, a complementului seric scăzut etc); artrozele; tendinitele calcificate. Toate aceste afecțiuni pot coexista însă cu guta; pseudoguta se poate confunda cu guta, manifestările acute dispar, de asemeni la colchicină. Prezența cristalelor de pirofosfat de calciu în lichidul sinovial precizează diagnosticul; artrita sau periartrita dată de cristalele de fosfat bazic de calciu sau apatită se pot confunda cu guta. În aceste situații microscopul cu lumină polarizată nu poate preciza cu siguranță diagnosticul, întrucât cristalele agregate sunt sub rezoluția microscopelor cu lumină standard. Microscopul electronic poate însă identifica aceste cristale.

Perioada intercritică se definește ca acea perioadă ce apare după primul atac de artrită gutoasă și durează atât timp cât pacientul este asimptomatic.

Unii indivizi au un singur atac de gută în timpul vieții, alții prezintă recurențe. Deși intervalul dintre primul și al doilea atac poate fi și de peste 40 ani, $\frac{3}{4}$ dintre indivizi au un al doilea atac în 2 ani. În evoluție perioadele intercritice se scurtează și atacurile acute apar cu frecvență crescută, cu durată mai îndelungată și implică mai multe articulații [2].

Guta cronică tofacee

- Guta cronică apare la pacienții la care hiperuricemia nu a fost controlată și apare cu atât mai frecvent cu cât hiperuricemia este mai severă și datează de mai multă vreme.

- Guta cronică se caracterizează prin dureri poliarticulare persistente, de intensitate scăzută, articulațiile prezentând fenomene inflamatorii acute sau subacute.

- În timpul acestui stadiu la examenul fizic se decelează tofi gutoși, care apar la 5-10 ani de la primul atac, la peste 50 % din pacienții cu uricemie peste 11mg.

- Tofii gutoși apar ca depozite tisulare semnificative de urați și au aspectul unor tumorete albe gălbui, nedureroase. Pot fi localizați practic în orice regiune, dar cel mai frecvent apar la nivelul cartilajelor, membranei sinoviale, țesuturilor moi de la picioare și mâini, pe pavilionul urechii, fața cubitală a antebrațelor, bursa olecraniană, tendonul lui Achile, palme, tălpi (Figura 8.5. – 8.8.). Tofii gutoși pot să

apară, de asemenea, la nivelul limbii, epiglotei, corzilor vocale, cartilajelor aritenoide, corpurilor cavernoși, preputului penian, aortei, valvelor aortice și mitrale, sistemului de conducere cardiac. Tofii gutoși nu apar în ficat, plămâni, sistemul nervos central.



Figura 8.5. Modificări ale mâinilor determinate de tofi gutoși



Figura 8.6. Modificări ale picioarelor determinate de tofi gutoși. Tof gutos ulcerat haluce drept

- Apariția tofilor este foarte rar observată înaintea primului atac gutos, iar prezența lor poate duce la răirirea episoadelor acute.

- Uneori tofii gutoși se pot rezorbi sub tratament hipouricemiant iar alteori ei pot fistuliza ducând la eliminarea unui lichid alb cretos în care se pot vizualiza cristalele de acid uric.

Anatomie patologică: toful este reprezentat de un depozit de cristale de urat de sodiu (în formă de ace) înconjurat de o reacție inflamatorie cronică, cu mononucleare.

În biopsia din membrana sinovială se decelează microtofi tipici sau mici formațiuni nodulare cu reacție de corp străin [2].

Examenul radiologic evidențiază geode de 2mm-1cm, uneori cu contur de osteoscleroză, ce pot fi unice sau multiple, realizând imagine de fagure de miere. Îngustarea spațiului interarticular este dată de distrucția cartilajelor, fără infiltrare cu urați. Pe conturul suprafețelor articulare apar osteofite [2]. În timp durerea devine persistentă, apar anchiloze, deformări datorită depunerilor tofacee, distrucție osoasă marcată, impunând diagnosticul diferențial cu poliartrita reumatoidă.

Complicațiile renale ale hiperuricemiei

Litiază renală urică

- Litiază renală poate să preceadă debutul artritei acute gutoase, în 40% din cazuri.

- În gută, prevalența litiazei renale se corelează cu nivelul acidului uric sanguin, atingând 50% la persoanele cu acid uric sanguin peste 13mg/dl sau cu o excreție urinară de acid uric peste 1100 mg/zi.

- 20-25% din toți pacienții prezintă litiază renală.

- Nu toți calculii renali la pacienții gutoși sunt formați din acid uric. În 15% din cazuri calculii conțin oxalat de calciu, fosfat de calciu, acidul uric, reprezentând probabil nucleul de formare al calculilor ce conțin calciu.

- Factorii de risc pentru formarea litiazei renale urice sunt reprezentați de: creșterea excreției de acid uric, reducerea volumului urinei, pH-ul acid al urinei, care favorizează precipitarea acidului uric, staza urinară.

- Diagnosticul pozitiv se bazează pe: contextul clinic, examenul ecografic și radiologic (calculii de acid uric sunt radiotransparenți), examenul de urină, dozarea acidului uric în urina de 24 de ore, analiza chimică a calculilor [2].

Nefropatia uratică cronică

- Un grad de disfuncție renală apare la 90% din pacienții cu gută.

- Nefropatia interstițială gutoasă apare secundar precipitării uraților în țesutul interstițial al medularei profunde și în tubii colectori.

- Depozitele de urați induc o reacție inflamatorie cronică modestă și variate grade de fibroză. Primele semne ale atingerii renale sunt date de albuminurie și/sau izostenurie. Apar în timp: leucociturie, hematurie, cilindrurie, eliminări crescute de cristale de urați, insuficiență renală progresivă.

- Este greu de precizat dacă HTA, care este frecvent asociată nefropatiei uratice, influențează evoluția acesteia, sau dacă nefropatia gutoasă induce HTA.

- Când pacienții se prezintă tardiv la medic, este greu de apreciat dacă insuficiența renală este consecința sau cauza hiperuricemiei. Când hiperuricemia este disproporțional de mare comparativ cu creșterea creatininei, cu mare probabilitate este vorba de nefropatie uratică cronică.

- De multe ori, însă, sunt responsabile de descreșterea funcției renale în gută boli ce pot coexista cu aceasta: HTA, boli cardio-vasculare, diabet zaharat.

- De remarcat faptul că odată cu instalarea uremiei la pacienții gutoși, se observă o reducere marcată a episoadelor simptomatice artritice, posibil datorită efectului antinflamator al uremiei.

Nefropatia uratică acută

- Nefropatia uratică acută este reprezentată de insuficiența renală acută reversibilă, care apare prin precipitarea acidului uric în tubii renali, canalele colectoare, uretere blocând eliminarea urinei.

- Apare datorită unei supraproducții bruște de urat, urmată de hiperuricemie marcată.

- Cauze ale nefropatiei uratice acute: supraproducția și supraexcreția de acid uric la pacienții cu limfoame, leucemie, policitemia vera, în special după chimioterapie sau radioterapie, care induc liză celulară rapidă. Mai puțin frecvent apare după tratamentul tumorilor solide, la pacienții cu gută și hiperuricacidurie marcată, gutoși care au efectuat exerciții fizice foarte intense, au prezentat rabdomioliză și convulsii.

- Aciditatea urinei este un factor favorizant important.

- De cele mai multe ori simptomatologia clinică este absentă sau apar dureri lombare, dar diagnosticul trebuie suspectat când se dezvoltă insuficiență renală acută în oricare din circumstanțele deja enumerate, la care se asociază o hiperuricemie marcată, în general peste 15mg%. Această valoare este în contrast cu majoritatea celorlalte forme de insuficiență renală acută, în care concentrația acidului uric este sub 12mg%, exceptând forma prerenală în care există o creștere în reabsorbția sodiului și uraților.

- Analiza urinei poate arăta depozit de cristale de acid uric, dar poate fi relativ normală.

- Hiperexcreția de acid uric se poate susține prin raportul dintre acid uric/creatinină (mg/mg) peste 1.0, într-o probă de urină, comparativ cu valori între 0,60-0,75 în cele mai multe alte forme de insuficiență renală acută.

Diagnostic clinic și paraclinic

Diagnosticul pozitiv de gută se face pe baza următoarelor date:

- Hiperuricemie persistentă, dar nu obligatorie, ea putând lipsi în timpul atacului gutos.
- Leucocitoza și creșterea VSH sunt frecvent întâlnite în timpul atacului de gută.

• Puncția articulară: lichidul sinovial este adeseori tulbure, conținând un număr ridicat de leucocite, ce poate varia între 3.000-50.000 de elemente/ml. Cristalele de acid uric apar microscopic sub forma unor “legături de vreascuri”. Este necesară studierea lichidului sinovial cu microscopul cu lumină polarizată, care evidențiază cristalele de urat de sodiu, ce au aspect strălucitor, intens birefringent. Acesta reprezintă criteriul de certitudine pentru stabilirea diagnosticului de gută [22].

• Biopsia sinovialei decelează uneori microtofi tipici sau formațiuni nodulare cu reacție de “corp străin” (celule gigante).

• Examenul radiologic: în momentul primului atac de gută imaginea radiologică a articulațiilor afectate este normală, sau apare osteoporoza în atacurile prelungite. La nivelul articulațiilor la care au apărut crize repetate de gută se constată geode, îngustarea spațiului articular și osteofite. Geodele sunt primele manifestări radiologice ale afectării cronice articulare și ale reflectării disfuncției severe dată de tofii gutoși. Au dimensiuni variabile, oscilând între 2mm-1cm, aspect rotund-ovalar, având uneori contur de osteoscleroză [2].

Prezența mai multor geode grupate duce la aspectul de “fagure de miere”. Distrucția cartilajelor prin infiltrația uratică duce la îngustarea spațiului articular. Osteofitele apar predominant la nivelul genunchilor și tarsului. După zeci de ani de evoluție apar imagini caracteristice: “falange în harbaletă”, “tars cu țepi de arici” [2].

- Asociere frecventă cu alte boli metabolice, nutriționale și cardio-vasculare” diabet zaharat, obezitate, HTA etc.

- Prezența datelor clinice prezentate anterior și răspunsul rapid favorabil la tratamentul cu colchicină al episodului dureros acut susțin diagnosticul de gută.

Dalbeth și McQueen’s au arătat că ultrasonografia cu înaltă rezoluție poate îmbunătăți diagnosticul non-invaziv al gutei și poate fi o metodă utilă de a monitoriza prezența tofilor intraarticulare [20].

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică pot aprecia volumul tofilor gutoși și pot detecta prezența complicațiilor asociate [20].

Istoria naturală

De-a lungul anilor, guta a capturat atenția multor clinicieni. Încă din anii 460-377 î.H., Hipocrate a făcut distincția dintre gută (greacă-podagra) și alte forme de artrită [21]. În 1683, medicul englez Sydenham și-a descris propria suferință cauzată de gută, acuze care au fost experimentate mai târziu în 1960 de către Faires și MacCorty.

Guta a fost denumită “boala regilor” sau “boala bogaților”, ceea ce s-a dovedit în timp a fi o generalizare incorectă. În ultimii 40 de ani s-a confirmat că în patogeniza gutei sunt implicate depozitele de urați, care se implică în declanșarea fenomenelor inflamatorii.

Introducerea microscopului cu lumină polarizată în practica clinică a permis identificarea cristalelor de acid uric în lichidul sinovial, permițând un diagnostic rapid și precis.

Progresele terapeutice permit tratamentul hiperuricemiei și al fenomenelor inflamatorii gutoase, permițând prevenirea atât a proceselor acute cât și a manifestărilor cronice distructive determinate de depozitarea cristalelor de urați [2].



Figura 8.7. Modificări ale mâinilor determinate de tofi gutoși. Tof gutos ulcerat deget 2 și 4 mâna stângă. Tof gutos cot stâng



Figura 8.8. Modificări ale labei piciorului determinate de tofi gutoși

Management

Obiective terapeutice

- Tratamentul individualizat al hiperuricemiilor asimptomatice;
- Remisia atacului acut de artrită urică și prevenirea recurențelor;
- Prevenirea formării depozitelor tisulare de urați și diminuarea sau dispariția celor constituite.

Mijloace de realizare a obiectivelor terapeutice

- Modificarea stilului de viață;
- Tratamentul antiinflamator (colchicină, antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene);
- Medicamente care cresc eliminarea de acid uric (uricozurice);
- Medicamente care reduc sinteza acidului uric;
- Tratament etiologic în cazul formelor secundare.

Tratamentul individualizat al hiperuricemiilor asimptomatice

Modificarea stilului de viață

Regimul alimentar specific va fi indicat toată viața și adaptat permanent în funcție de stadiul de evoluție al afecțiunii și de particularitatea cazului. Dieta urmărește:

1. creșterea aportului de lichide (ceaiuri dietetice, apă potabilă, ape alcalinizante, sucuri de fructe și legume, lapte) la mai mult de 2,5 litri pe zi, eşalonat în 5-6 prize; se urmărește astfel reducerea gradientului de saturare al urinei, cu reducerea riscului de cristalizare și antrenarea eliminării microcristalelor de acid uric.

2. normalizarea greutateii prin regim hipocaloric (în principal la obez) asigurând un necesar de 1500-1600 calorii/zi cu scădere ponderală treptată (500g/săptămână) pentru a evita catabolismul protidic cu creșterea producției de acid uric și acidoza de foame care scade eliminarea urinară de acid uric (2mg%);

3. scăderea aportului de proteine animale la maxim 1g/kg corp/zi.

4. scăderea aportului de purine la maxim 200 mg/zi. Se interzic alimentele cu conținut în purine peste 100 mg% (cacao, ciocolată, scrumbii, heringi, sardele, creier) și sunt admise cu restricție alimentele ce conțin 50 mg% purine (carnea tânără, viscerele, peștele afumat, leguminoasele, supele de carne, mezelurile bogate în gelatină) (Tabelul 8.2.). Se permit 100 grame de carne slabă de vacă, pasăre, în special fiartă, de trei ori pe săptămână. În zilele fără carne se vor consuma brânzeturi slabe, iaurt, maxim trei ouă pe săptămână.

5. aport hipolipidic cu maxim 60g/zi datorită faptului că împiedică eliminarea renală a acidului uric.

6. aport normoglucidic, aproximativ 400g/zi. Se recomandă aportul de hidrați cu absorbție lentă (pâine, paste făinoase, cartofi) cu evitarea dulciurilor concentrate (cresc sinteza acidului uric, scad eliminarea acestuia prin stimularea sintezei de trigliceride).

7. aport hiposodat, maxim 2g Na/zi (Na favorizează precipitarea uraților și scade eliminarea urinară a acidului uric).

8. evitarea alimentelor cu conținut crescut de acid oxalic care agravează efectele hiperuricemiei - mazăre, spanac, sparanghel, smochine uscate, sfecla roșie, castraveți, țelină, fasole albă etc. (Tabelul 8.3.) [2, 7].

Regimul alimentar va fi lacto-fructo-vegetarian pentru evitarea precipitării acidului uric și formării de calculi, prin diluția și alcalinizarea urinei (Tabelul 8.4.). Cafeaua și ceaiul nu se contraindică, deși conțin metil-purine în cantități relativ mari datorită faptului că acestea nu se transformă în acid uric.

Tabelul 8.2. Conținutul alimentelor în purine

Alimente cu cea mai mare concentrație în purine (mg%)		Alimente cu conținut mediu în purine (mg%)	
- cacao	1990	- pește afumat	82
- momițe	990	- carne de porc	70
- scrumbii	246-790	- linte	70
- heringi	378-790	- spanac	70
- ciocolată	620	- scoică	62
- anșoua	321-411	- limbă de vită	55
- sardine	330-399	- crap	54
- somon	88-345	- ciuperci	50
- timus vițel	250	- carne de vițel	48
- inimă	171-223	- mazăre	45
- mazăre, fasole, linte uscate	202-230	- fasole uscată	44
- creier	162-195	- carne de vacă	40
- rinichi	150-230	- carne de gâscă	33
- ficat	150-289	- carne de găină	29
- crevete	234	- varză Bruxelles	23
- scrumbii proaspete	194	- conopidă	20
- ton	142	- sparanghel	14
- scoici, calamar proaspete	135		
- pasăre de curte	130		
- cotlet prăjit	119-127		
- pește alb proaspăt	116		
- stridie	107		

Tabelul 8.3. Conținutul alimentelor în acid oxalic

Legume	Acid oxalic (mg/100g)
Sparanghel	130
Fasole boabe, usturoi	360
Sfeclă-frunze	610
Brocoli	190
Varza de Bruxelles	360
Varza	100
Morcov	500
Manioc	1260
Conopidă	150
Țelină	190
Cicoare	210
Arpagic	148
Coriandru, cereale dulci	10
Castravete	20
Vânătă	190
Andiva	110
Salata verde	330
Ceapa	50
Pătrunjel	1700
Păstârnac (legumă)	40
Mazăre	50
Ardei roșu	40
Cartof	50
Ridiche	480
Spanac	970
Dovlecel	20
Cartof dulce	240
Roșie	50

Tabelul 8.4. Alimentele permise, restricționate și de evitat în hiperuricemie

Alimente permise	Alimente cu restricție	Alimente de evitat
• Paste făinoase-orez, griș • Cartofi • Legume: dovlecei, castraveți, fasole verde, ceapă, păstârnac, ardei roșu, roșii, dovleac, praz • Măsline nesărate • Fructe: portocale, mandarine, lămâi, mere, prune, struguri, căpșuni, coacăze, pepene verde, mango – 1 felie/zi, nuci, caise, piersici • Pâine albă • Mămăligă, porumb • Lapte degresat dulce sau băut • Iaurt • Brânză proaspătă: caș, urdă, brânză de vaci • Supe de legume, de făinoase • Ape oligominerale alcalinizate • Ceaiuri, cafea • Ulei de floarea soarelui, soia, măsline • Coriandru • Muștar • Condimente aromate	• Carne slabă de pasăre și pește fierte (de cel mult 3-4 ori/săptămână câte 100g/zi) • Brânzeturi slabe, nesărate, unt (maxim 3 zile/săpt. – în zilele fără carne) • 2-3ouă/săpt., se permite peste un albuș/zi • Alimentele cu conținut moderat în purine (consumate cel mult o dată/săpt.):slănină, supă de pui, carne de vită, cotlet de berbec, fazanul, cârnații, crenvurștii, păstrăvul, homarul, crapul • Legume: ciuperci, broccoli, conopidă, morcov, andive, sparanghel, varză, mazăre, vinete, arpagic, țelină, vânăță, salată verde, ridiche • Sucuri de fructe și legume • Pâine neagră • Telemea, cașcaval, brânză topită, în limita grăsimilor și sării	• Carnea de pui și de animal tânăr (vițel, miel, iepure de casă, porumbel) • Supa, ciorba de carne • Viscerele (rinichi, ficat, limbă, creier, intestin) • Pateurile cu carne • Toba • Piftia, picioarele de porc, căpățâna de vită • Mezelurile, cârnații • Vânatul • Scrumbiile, heringile, sardелеle, midia • Icrele • Pasta de pește • Ciocolata, cacao • Drojdia de bere • Alcoolul (berea și vinul, în principal) • Lapte integral • Tofu • Alimentele cu conținut crescut în acid oxalic: spanac, fasole boabe, usturoi, varză de Bruxelles, cartof dulce, concentrate industriale de tomate, sfeclă roșie, gulie, semințe de mac, revent, manioc, majoritatea fructelor de pădure, nuci, alune, migdale, smochine uscate, banane, avocado, nuca de cocos, carambola, semințe, cacao, ciocolata, pătrunjel • Dulciuri concentrate – prin fermentare intestinală dau naștere la acid oxalic • Arahide, ulei de arahide • Avocado, banane, nuci de cocos • Condimente picante, sos de soia

Tratamentul medicamentos

Datele existente până în prezent nu indică faptul că tratamentul hiperuricemiei asimptomatice este eficient sau avantajos deoarece multe persoane hiperuricemice, nu dezvoltă niciodată gută.

Tratamentul farmacologic se impune însă în următoarele situații:

- hiperuricemie persistentă cu nivelul uraților serici peste 13mg/dl la bărbați și 10mg/dl la femei, valori ce cresc riscul de nefrotoxicitate;
- excreția urinară de acid uric peste 1100mg/zi, valori ce cresc la 50% riscul formării calculilor de urați;
- antecedente familiale de gută, litiază renală, insuficiență renală;
- pacienții care urmează radioterapie sau chimioterapie pentru procese neoplazice [2, 7].

Tratamentul puseului acut de artrită urică

- *Repaus la pat până la disparitia fenomenelor inflamatorii*

- *Regim alimentar:*

- dietă hipocalorică aproximativ 1800 calorii/zi;
- dietă hipoproteică;
- dietă hipopurinică – maxim 200 mg purine/zi, cantități limitate din alimentele ce conțin < 40mg purine; sunt contraindicate alimentele cu conținut crescut în purine;
- suprimarea grăsimilor;
- suprimarea alcoolului;
- se vor consuma 2-3 litri lichide/zi: ape alcaline, sucuri de fructe și legume, lapte degresat;
- se vor consuma orez, paste făinoase, supe-creme de legume, pireuri de fructe și de cartofi.

După aproximativ 48 ore, pe măsură ce fenomenele acute dispar, se revine la regimul alimentar cronic

- *Tratament medicamentos*

Posibilitățile terapeutice includ antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), colchicina, corticosteroizi. Antidotul clasic pentru artrita gutoasă este Colchicina. Efectele adverse, în special diareea, dar și miopatia, mielosupresia [2, 35, 49], îi limitează utilizarea trecând-o în planul doi în tratamentul puseului acut de gută.

Ghidurile indică actual AINS ca primă linie terapeutică în timpul atacului acut de gută, atâta timp cât nu sunt contraindicații [22]: boală ulceroasă activă sau tratament cu anticoagulante.

► AINS - Indometacinul a fost primul AINS utilizat, dar pot fi folosite toate AINS. Se începe cu doză maximă, care se menține încă 24 de ore după rezoluția completă a atacului acut, scăzându-se în următoarele zile. Indometacinul se administrează 25-50mg de 4 ori pe zi, Naproxenul

(Naproxyn) 500mg de 2 ori pe zi, Ibuprofenul (Paduden) 800mg de 4 ori pe zi, Sulindac (Clinoril) 200 mg de 2 ori pe zi, Ketoprofen 75 mg pe 4 ori pe zi.

Efecte adverse: gastropatie, nefropatie, disfuncție hepatică, disfuncție a sistemului nervos central. Se administrează cu precauție în insuficiența cardiacă, HTA, stări edematose, datorită retenției de sodiu. Nu se va folosi aspirina ca AINS datorită intervenției ei în eliminarea renală uraților [2].

► Colchicina se administrează 1 tb de 1mg la 2 ore, până la maxim 6mg pe zi sau până la producerea remisiei sau la apariția efectelor digestive (diaree, greață, dureri abdominale). Doza se scade progresiv, atingând 1 mg pe zi în ziua a cincea, cu menținerea acestei doze timp de 50-60 de zile, în ultimele 30 de zile adăugându-se medicația hipouricemiantă. Dacă artrita nu se remite în 48 de ore, se întrerupe colchicina. Alte efecte adverse ale colchicinei: alopecie, hepatită, deprimarea măduvei osoase, moarte. Colchicina nu este dializabilă. Pentru a evita intoleranța digestivă se poate administra colchicină și intravenos, 1-2mg dizolvată în 20ml ser fiziologic, cu repetarea dozei, dacă este necesar după 6-12 ore. Se recomandă totuși evitarea acestei căi [2].

► Corticosteroizii se folosesc în tratamentul atacului acut gutos, atunci când Colchicina și AINS nu au dat rezultate sau sunt contraindicate. Se pot folosi în doză de 15-20mg pe zi, până la dispariția fenomenelor acute, cu scăderea treptată a dozelor. Corticosteroizii pot fi administrați și pe cale intramusculară, intravenoasă sau intraarticulară. Când sunt afectate una sau două articulații accesibile se administrează corticoidul intraarticular dacă este exclusă o cauză infecțioasă [17] (în articulațiile mari 10-40mg triamcinolon acetonid - Kenalog, dexametazonă 1-6mg sau methylprednisolon, iar în articulațiile mici jumătate din doză). Dacă tratamentul a demarat în timp util, o singură doză este suficientă pentru remiterea fenomenelor inflamatorii.

Pe cale intramusculară se poate administra Kenalog-60mg, repetat după 24 de ore dacă este necesar. Efecte adverse: atrofia țesuturilor moi. Se mai poate administra ACTH intramuscular, 40-80UI cu repetarea dozei la 8 ore, dacă este necesar. Poate să apară retenția hidrosalină prin stimularea eliberării de mineralocorticoizi [2].

► Medicația hipouricemiantă nu se recomandă în puseul acut, întrucât poate agrava fenomenele inflamatorii. Dacă bolnavul se află însă în momentul atacului acut pe medicație hipouricemiantă, aceasta nu se va întrerupe.

Tratamentul în perioada intercritică și în guta cronică

- Obiectivele terapeutice sunt:
 - scăderea uraților serici la valori sub 5-6mg/dl,
 - prevenirea formării depozitelor de urați și diminuarea sau dispariția celor constituite,
 - profilaxia unor noi atacuri [17].

- Modalități de realizare ale acestor obiective:

► *Regim alimentar* - se va continua diata recomandată în hiperuricemii.

► *Tratament medicamentos*

Tratament antihiperuricemic de durată se recomandă pacienților care au avut unul sau mai multe atacuri artritice, prezintă tofi gutoși sau litiază urică.

Înainte de începerea tratamentului cu medicație hipouricemiantă pacienții trebuie să nu aibă fenomene inflamatorii articulare, să fie deja demarat tratamentul cu colchicină. Scăderea bruscă a concentrației acidului uric atât cu allopurinol cât și cu terapie uricozurică poate mobiliza depozitele de urați și precipita un atac acut de gută [22]. În sensul acesta s-a sugerat utilizarea concomitentă de AINS sau Colchicină la inițierea terapiei hipouricemiante [22, 23].

Terapia trebuie menținută toată viața. Dacă un episod acut are loc sub medicație hipouricemiantă, aceasta nu trebuie discontinuată deoarece ar determina fluctuații ale nivelului uratului seric [24].

Clase de medicamente

Inhibitori ai sintezei acidului uric (inhibă xantinoxidaza) - intervin la nivelul unei enzime cheie: allopurinolul, oxipurinolul, tiopurinolul.

Allopurinolul (allopurinol, milurit, zyloric, antigut), tablete de 100mg și 300mg. Doza zilnică variază între 100-300mg/zi, rareori atingând 900mg/zi. Doza trebuie ajustată în raport cu funcția renală:

- clearance-ul creatininei peste 100ml/min, doza inițială va fi de 300mg/zi, atingând maxim 600mg/zi,
- clearance-ul creatininei de 60ml/min doza maximă de allopurinol este de 200mg/zi,
- clearance creatinină de 30ml/min doza este de 100mg/zi,
- clearance creatinină sub 10ml/min doza este de 100mg la 2-3 zile.

Allopurinolul este indicat în toate hiperuricemiile primitive și secundare, dar în mod special se va administra pacienților cu:

- gută și evidențierea supraproduției de urați (eliminarea în urină a peste 800mg de urați zilnic pe dietă fără restricții, sau peste 600mg pe zi, pe dietă restrictivă)
- litiază renală,
- insuficiență renală cronică (clearance-ul la creatinină sub 80ml/minut),
- depozite tofacee
- vârsta peste 60 de ani.

Allopurinolul intră în acțiune în primele 24 de ore de la administrare și atinge vârful la două săptămâni de la începerea terapiei. Dacă concentrația uratului seric nu scade sub 6,4mg/dl,

concentrația la care urații sunt saturați în fluidele extracelulare, cristalele nu vor fi absorbite și tofii vor continua să se formeze.

Reacțiile adverse la Allopurinol sunt rare. Pot să apară: rash cutanat, cefalee, fenomene digestive, supresie medulară. Poate potența toxicitatea 6-mercaptopurinei, ciclofosfamidei azatioprinei. Cea mai de temut reacție adversă este sindromul de hipersensibilizare, în care pacienții prezintă: febră, supresia măduvei hematogene, toxicitate hepatică, insuficiență renală și vasculită sistemică. Din fericire, acest sindrom apare rar, dar el pune viața în pericol. Cel mai frecvent apare la pacienții bătrâni, cu insuficiență renală, ce primesc tratament cu diuretice tiazidice.

Febuxostat este un potent agent inhibitor al xantinoxidazei care a primit de curând (februarie 2009) aprobarea FDA pentru tratamentul pacienților cu gută [25, 29]. Mecanismul de acțiune este asemănător Allopurinolului dar cu eficacitate superioară acestuia. Doza recomandată este de 40mg/zi care poate fi crescută până la 80mg/zi [25]. Este metabolizat în ficat și poate fi o alternativă utilă la pacienți cu afectare renală. Are ca efecte adverse: creșterea enzimelor hepatice, rash, diaree, cefalee și un risc de evenimente tromboembolice [25].

Medicamente uricoeliminatoire (uricozurice)

Agenții uricozurici, considerați a doua linie terapeutică hipouricemiantă, scad urații serici prin creșterea eliminării lor renale, datorită inhibiției reabsorbției tubulare a uraților filtrați și secretați.

- Indicații: se administrează numai pacienților care îndeplinesc toate aceste criterii: hiperuricemie, datorată descreșterii excreției de acid uric (mai puțin de 800mg de acid uric urinar/zi în caz de dietă fără restricții și sub 600mg/zi în caz de dietă cu restricții); vârsta sub 60 de ani; funcție renală satisfăcătoare; (clearance la creatinină peste 80ml/min.) fără istorie de litiază renală. Pentru a preveni instalarea insuficienței renale acute, datorată precipitării uraților, se administrează inițial doze mici, se consumă 2-3 litri de lichide/zi, se alcalinizează urina [2, 7].

O doză de 250 mg de ederen/zi (acetazolamidă), administrată seara, duce la formarea unei urini alcaline în cursul nopții. Și această clasă de medicamente poate declanșa apariția unei artrite acute gutoase, la începerea tratamentului și de aceea se va asocia 1mg de colchicină/zi, aproximativ o lună. Nu se va începe niciodată tratamentul în cursul unei crize acute.

Sulfipirazona (Anturan). Tratamentul se inițiază cu 50mg de 3 ori/zi (1tb=100mg) și se cresc progresiv dozele, până când uratul seric scade sub 6mg/dl. Doza maximă este de 800mg/zi. Este indicată în artritele recurente, mai ales la pacienții ce necesită tratament antiagregant plachetar.

Probenecid (Benemid) – este cel mai frecvent agent uricozuric folosit. Are acțiune inhibitorie pe URAT 1 (acid uric transporter) la nivelul tubului contort proximal, blocând reabsorbția acidului uric filtrat [2]. Această acțiune este inhibată de doze mici de salicilați, de aceea, pacienții care au recomandare pentru doze mici de aspirină nu vor putea beneficia de acest tratament. Tratamentul se inițiază cu doze de 250mg de 2 ori/zi (1tb =500mg.) și se crește doza, până se atinge un nivel al

uraților serici sub 6mg/dl, până la 3g/zi. Reacții adverse: erupții cutanate, cefalee, tulburări digestive, posibilă precipitare a unui atac acut de gută și a formării de calculi renali. Potențează activitatea insulinelor și a sulfamidelor hipoglicemiante. S-a descris foarte rar necroza hepatică. Se contraindică administrarea în puseul acut de gută, în insuficiența renală, în asociere cu salicilații.

Benziodarona (Amplivix, ampliuril) se administrează 100-300mg/zi (1tb=100mg; 1 fiolă=150mg.). Efecte adverse: diaree, hipotiroidie [2].

Benzbromarona (Desuric) se administrează 50-200mg/zi. Efecte adverse: diareee.

Trombostopul are acțiune uricozurică și hipouricemiantă moderată [2].

Aspirina în doze mari, 4-5g/zi are efect uricozuric. În doze mici, de 1-2g/zi, poate declanșa criza de gută.

Losartanul, Fenofibratul au proprietăți uricozurice și sunt utile când se asociază hipertensiunea arterială sau dislipidemia [17].

Medicația uricolitică acționează prin degradarea acidului uric, înainte de a traversa rinichiul. Uricaza, oxidaza acidului uric, este o enzimă care catalizează conversia acidului uric către allantoin. Rasburicaza, uricaza recombinată, este indicată în cazurile severe de gută (sindrom de liză tumorală) [26]. Pegloticaza (pegilated recombinant porcine uricase) s-a demonstrat a avea eficacitate în scăderea nivelului seric al uraților [27].

Adăugarea de polietilen glicol (PEG) prelungește timpul de înjumătățire al uricazei și îi scade antigenitatea. Administruarea de PEG-uricază i.v. a fost investigată ca un potențial tratament în guta cronică tofacee severă la pacienți care nu tolerează Allopurinolul [28].

► *Kinetoterapia* este recomandată pentru scăderea și menținerea greutății corporale, evitarea complicațiilor musculo-articulare și circulatorii datorită imobilizării prelungite [2].

► *Tratament chirurgical*, ca excepție.

Îmbunătățirea managementului acestei afecțiuni reprezintă o provocare continuă la momentul actual. Atenția se îndreaptă către înțelegerea patofiziologiei gutei, a rolului proinflamator al unor citokine, IL 1 β reprezentând un element cheie și o posibilă țintă terapeutică, inhibitori ai acestora putând fi eficienți în tratamentul artritei gutoase [23].

Tratamentul litiazei renale

Regimul alimentar va fi antihiperuricemiant, alcalinizant. Se recomandă cura de diureză.

Tratament medicamentos

- administrarea de allopurinol, pentru a scădea eliminarea de acid uric.
- alcalinizarea urinei, prin ingestia de acetazolamidă sau de bicarbonat de sodiu, pentru a solubiliza acidul uric urinar.

- Uralit U, ce conține citrat de sodiu anhidru și acid citric, care vor favoriza dizolvarea calculilor de urat de Na dacă nu sunt înconjurați de fosfat de calciu. Doza va fi de 30/zi aproximativ, reglabilă, pentru a menține pH-ul urinar între 6.2-6,8 [2].

Tratamentul nefropatiei acute

- Nefropatia uratică acută va fi prevenită prin administrare de allopurinol, hidratare și alcalinizarea urinei

- Se va efectua hidratare intravenoasă susținută și administrare de furosemid, pentru a dilua acidul uric în căile urinare.

- Se va administra acetazolamidă 250-500mg la 6-8 ore și bicarbonat de sodiu 89mmol/l, pentru a alcaliniza urina și a solubiliza acidul uric.

- Se va administra o doză unică de allopurinol, de 8mg/kg corp pe zi.

- Hemodializa se impune, dacă nu se reia funcția renală [2].

Bibliografie:

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 26-35.
2. Moța Maria. Diabet zaharat. Nutriție. Boli metabolice. *Editura Medicală Universitară Craiova* 2001; 208-229.
3. Weaver AL. Epidemiology of gout. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75(suppl 5): S9-S12.
4. Joslin's, Disorders of purine and pyrimidine metabolism, SCRIVER CR et al (eds): Part 11. Purines and Pyrimidines, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2513-2702; *OMMBID*, 2006.
5. Wortmann RL, Kelley WN: Gout and hyperuricemia, in *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris, Jr et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 1402-1429- et al (eds): Crystal-Induced Arthropathies. New York, Informa Healthcare, 2006, pp 189-212, 255-276, 369-400.
6. Harrison, Guta si alte perturbari ale metabolismului purinelor pag. 2375-2383.
7. Dincă Mihaela Eugenia, *Principii de nutriție în practica medicală*, Editura Sitech, Craiova 2007; 156-165.
8. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, Moley JF, Moley KH. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. *J Biol Chem* 2004; 279: 16229-36.
9. Brandstatter A, Kiechl S, Kollerits B, et al. Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI. *Diabetes Care* 2008; 31: 1662-7.
10. Doring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008; 40: 430-6.
11. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Br Med J* 2008; 336: 309-12.
12. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 109-16.

13. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG. The association between hyperuricemia and the Trp64Arg polymorphism of the beta-3 adrenergic receptor. *Rheumatol Int* 2007; 27: 835-9.
14. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 109-15.
15. Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* 2006; 440: 233-6.
16. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228-32.
17. Dore RK. Gout: what primary care physicians want to know. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14(suppl 5): S47-S54.
18. Hawkins DW, Rahn DW. Gout and hyperuricemia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2002: 1659-1664.
19. Mandell BF. Clinical manifestations of hyperuricemia and gout. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75 (suppl 5): S5-S8.
20. Dalbeth N, McQueen FM. Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21: 124-131.
21. Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res. Ther*. 2006; 8 (Suppl. 1):S1.
22. Weaver AL, Cheh MA, Kennison RH. How PCP education can impact gout management: the gout essentials. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14 (suppl): S42-S46.
23. Becker MA, Chohan S. We can make gout management more successful now. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20: 167-172.
24. Schumacher HR Jr, Chen LX. The practical management of gout. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75 (suppl 5): S22-S25.
25. Uloric (febuxostat) package insert. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals North America; February 2009. www.uloric.com. Accessed April 13, 2009.
26. Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 431-433.
27. Biggers K, Scheinfeld N. Pegloticase, a polyethylene glycol conjugate of uricase for the potential intravenous treatment of gout. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008; 9: 422-442.
28. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (suppl 1): S4.
29. Mandel DA, Simkin PA. Gout: update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *New Develop Rheum Dis*. 2007;20-25. www.medpub.com/NDRDv4n3_Simkin.pdf. Accessed February 26, 2009.