

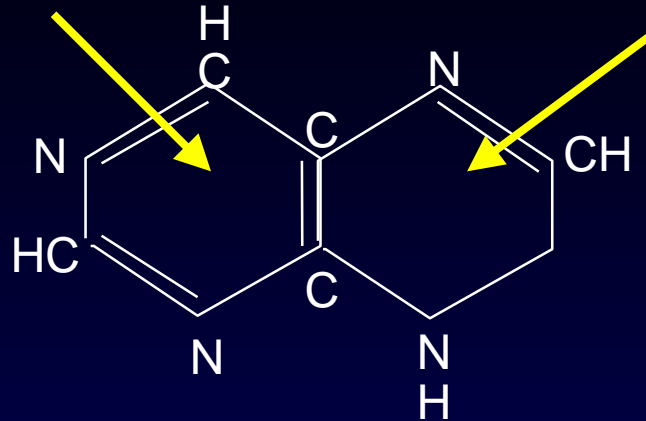
Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2008/2009

Iperuricemia e gotta

Prof. Enzo Bonora

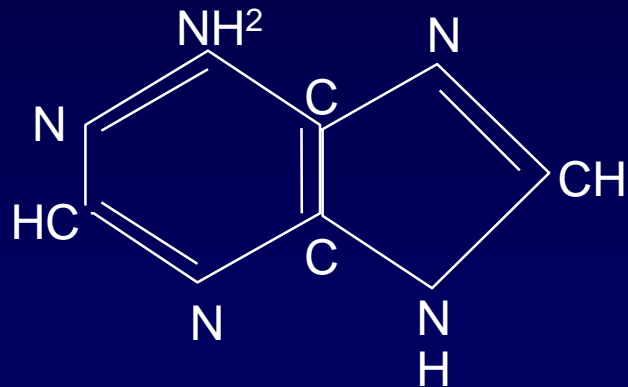
11 Dicembre 2008

ANELLO
PIRIMIDINICO



ANELLO
IMIDAZOLICO

PURINE



ADENINA



GUANINA

Importanza delle purine

- geni - DNA (con ribosio o deossiribosio e P)
- energia (ATP)
- segnali intracellulari (AMP, GMP)
- comunicazioni intercellulari (adenosina)

CATABOLITI DELLE PURINE



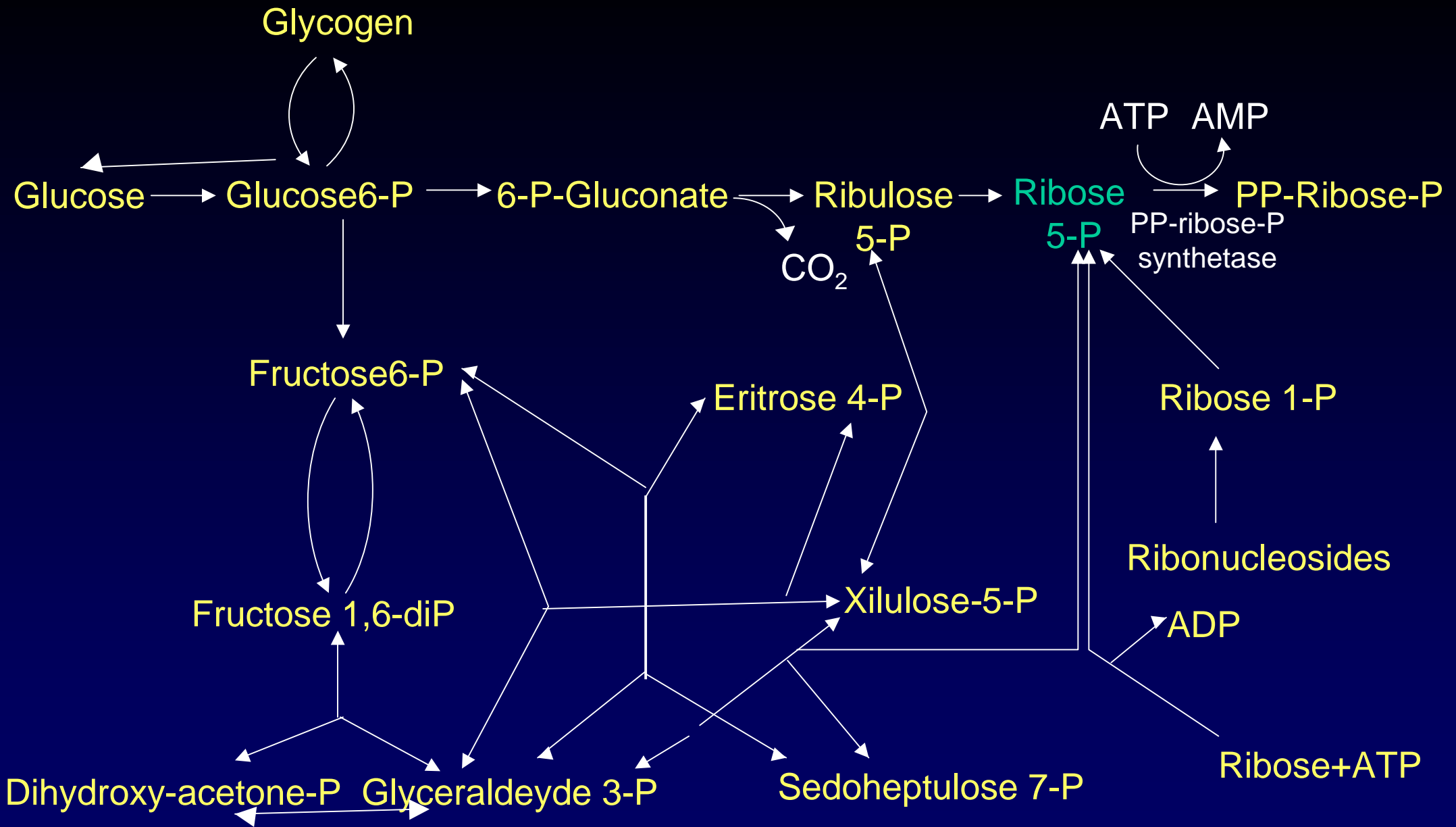
IPOXANTINA



XANTINA

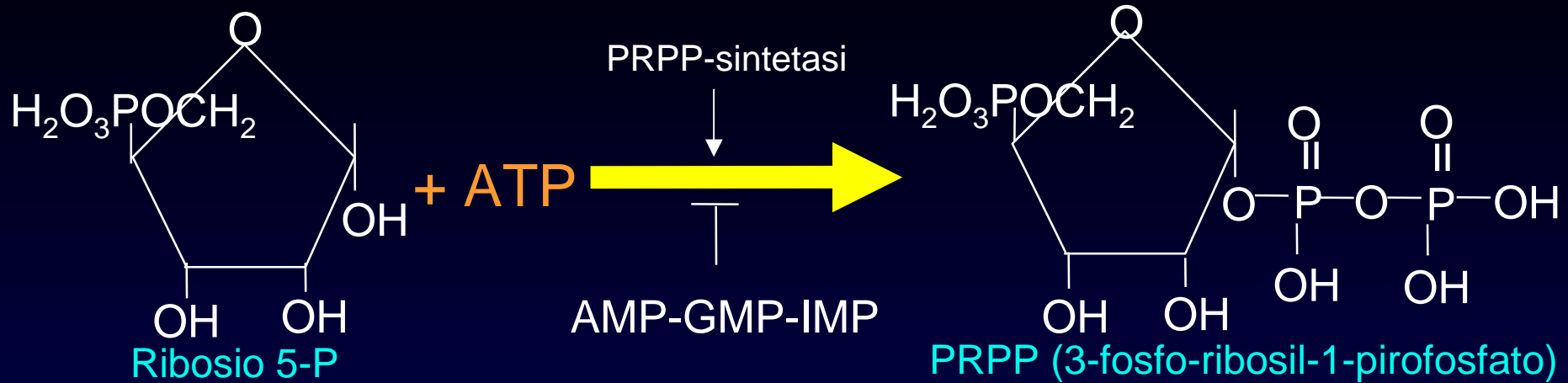


ACIDO URICO

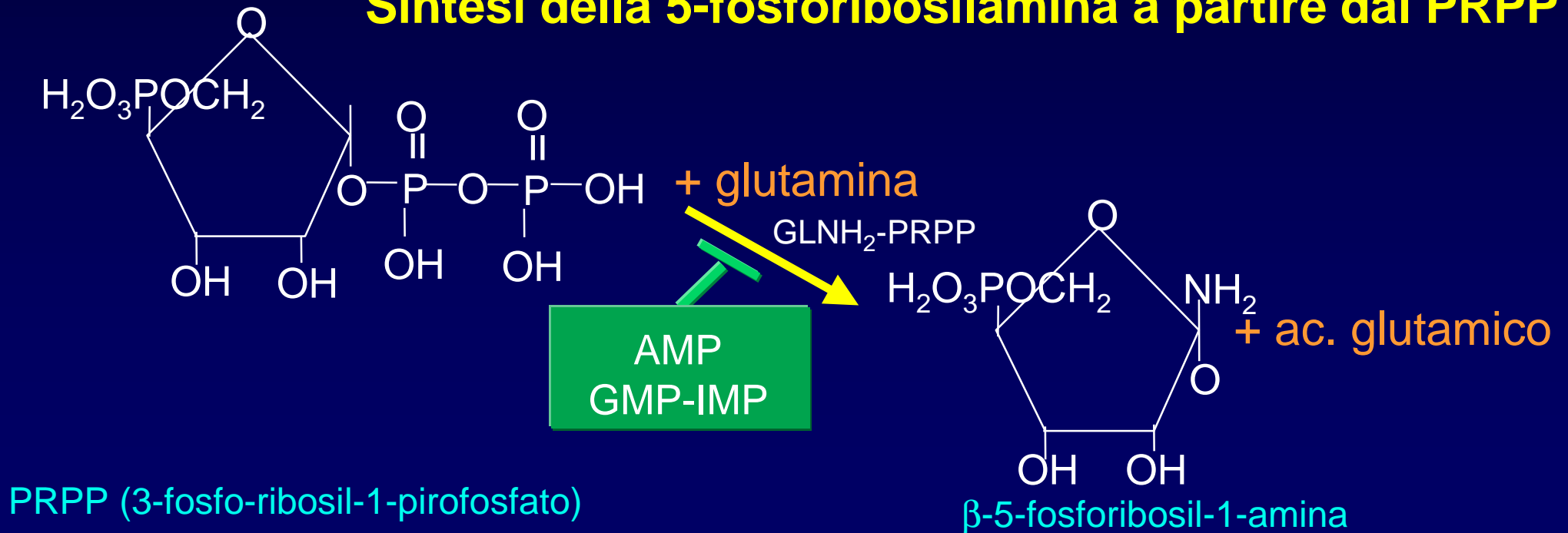


PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY

Sintesi del PRPP a partire dal Ribosio 5-P

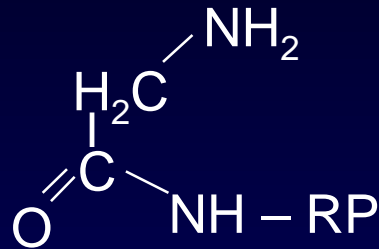


Sintesi della 5-fosforibosilamina a partire dal PRPP



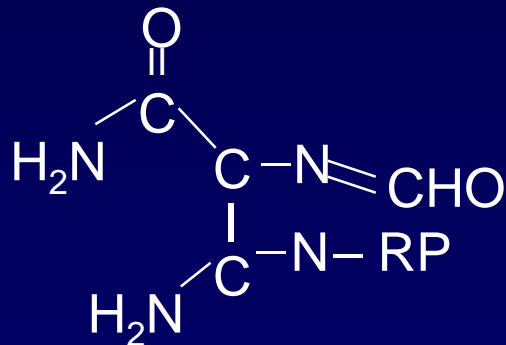
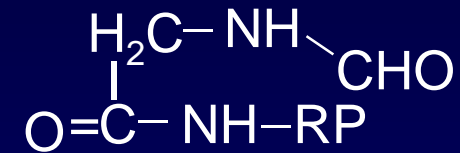
SINTESI DIRETTA DELL'ACIDO URICO

Pool NH₃ (Ac. aspartico, glutamico, glutamina, formiata, glicina, CO₂-5-fosforibosil-pirofosfato)



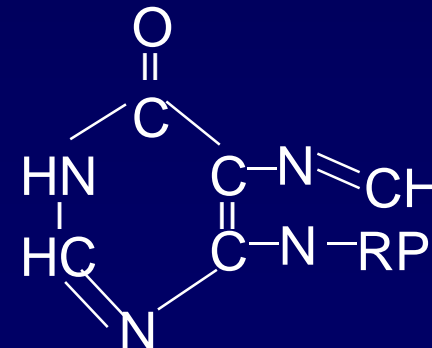
glicinamide-ribotide

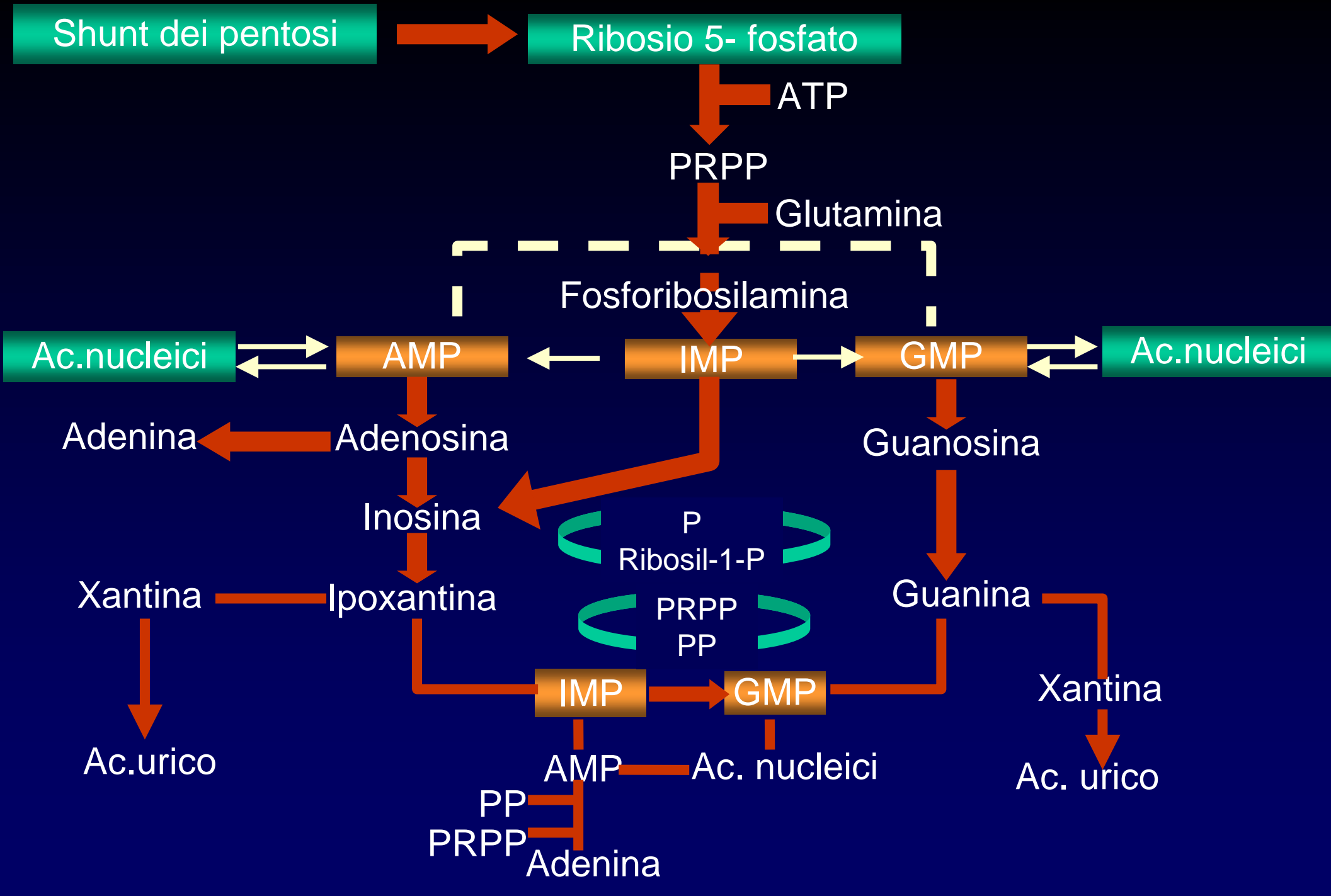
formil-glicinamide-ribotide

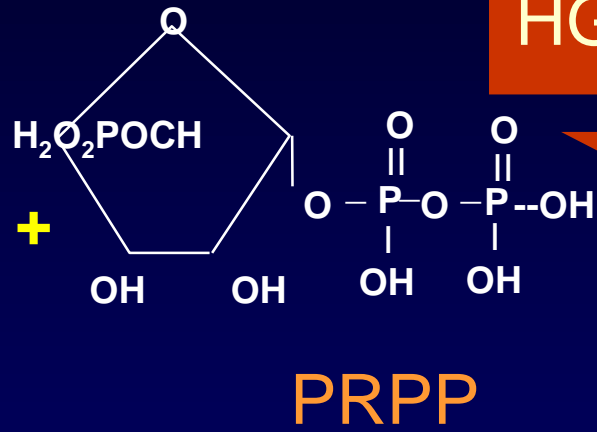
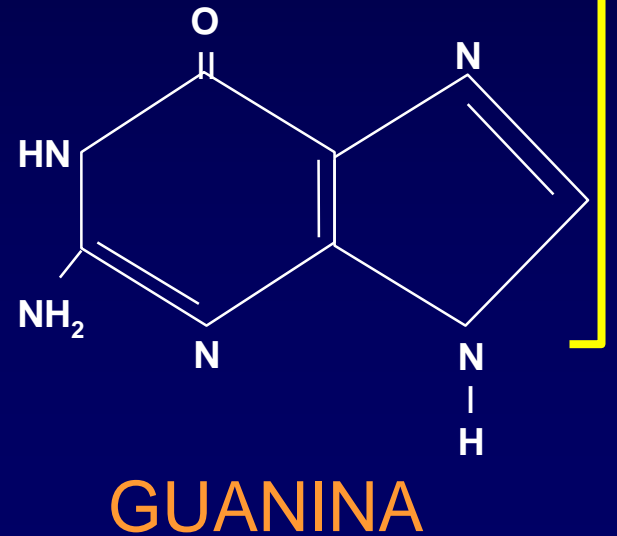


5-amino-4-imidazolo carboxamide-ribotide

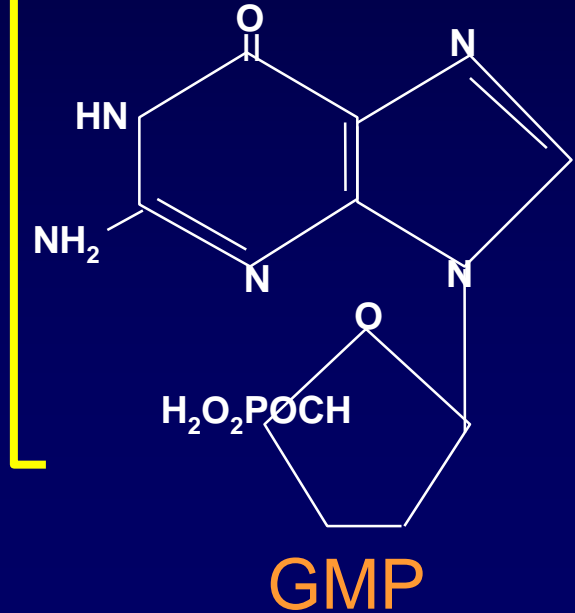
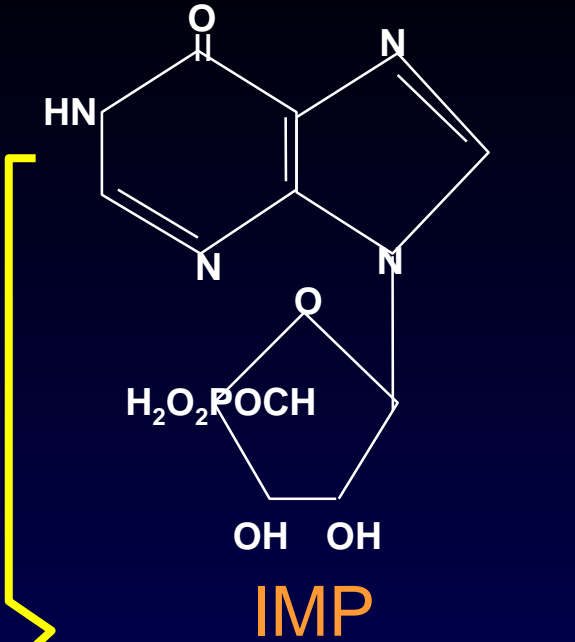
acido inosinico (ipoxantina-ribotide)





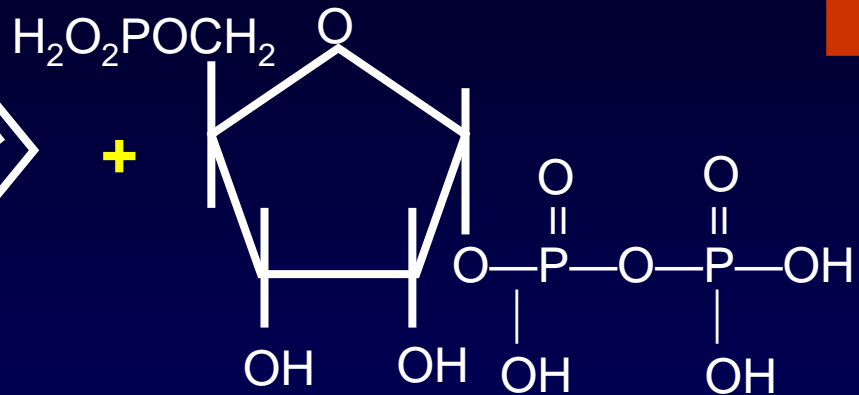


HGPRT



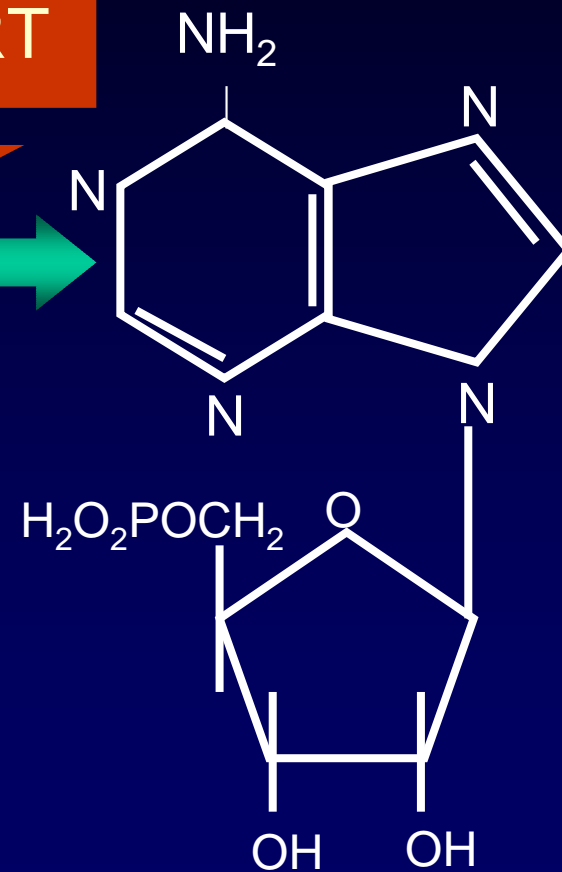


Adenina



PRPP

APRT



AMP

IPOXANTINA



XANTINA



ACIDO URICO



Xantina
ossidasi

Xantina
ossidasi

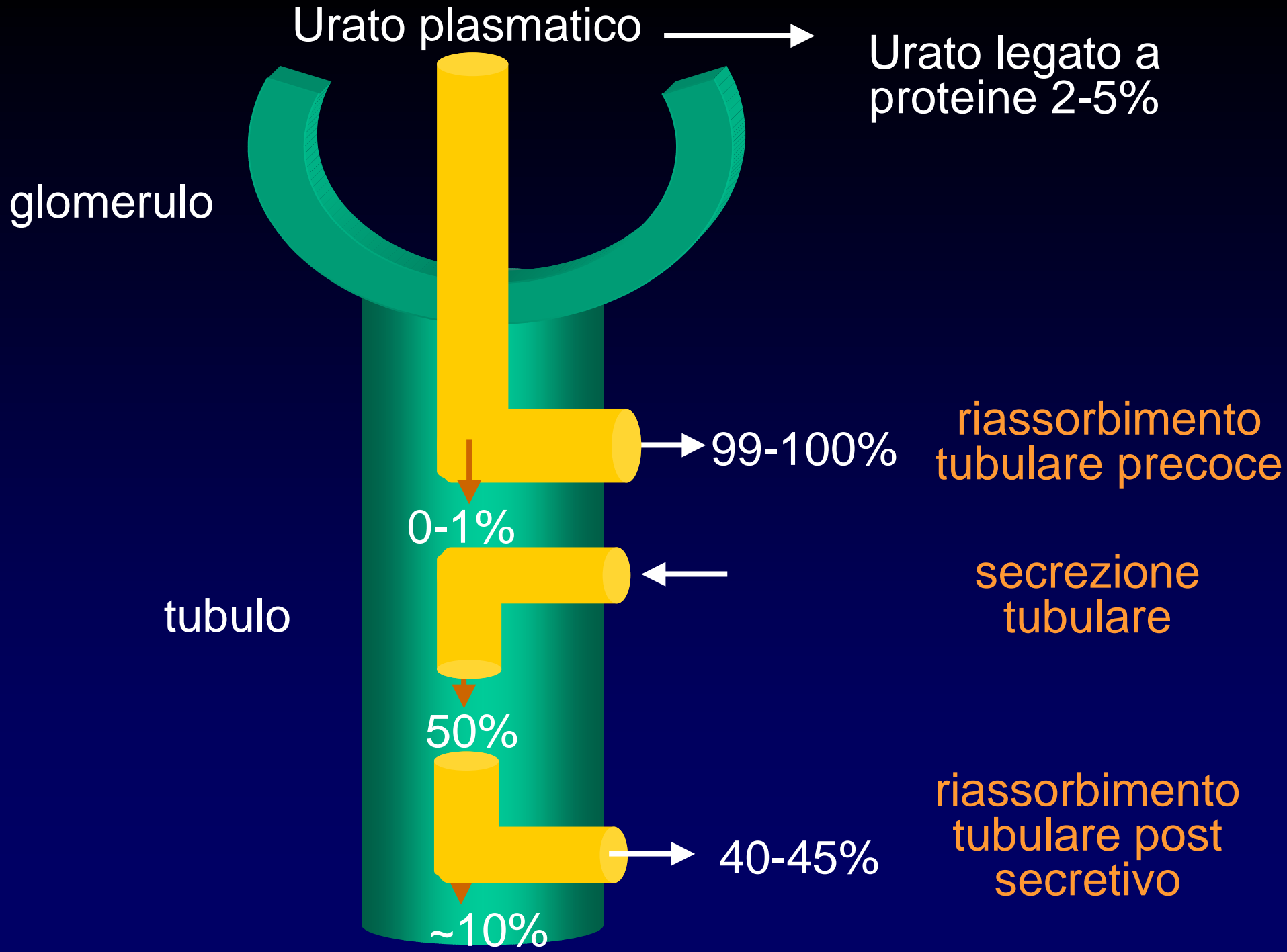
Principali sedi di produzione dell'acido urico (presenza di xantina-ossidasi)

- fegato
- intestino

Acido urico nel sangue

a) libero 95%

b) legato a globuline 5%



Fattori che influenzano la clearance renale di acido urico

- riassorbimento Na, Ca, HCO_3 , fosfati, glucosio
- secrezione competitiva acidi organici (lattato, corpi chetonici)
- flusso urinario
- estrogeni, testosterone

Molecole secrete dal tubulo renale in competizione con l'acido urico

- salicilati
- acetoacetato
- idrossibutirrato
- lattato

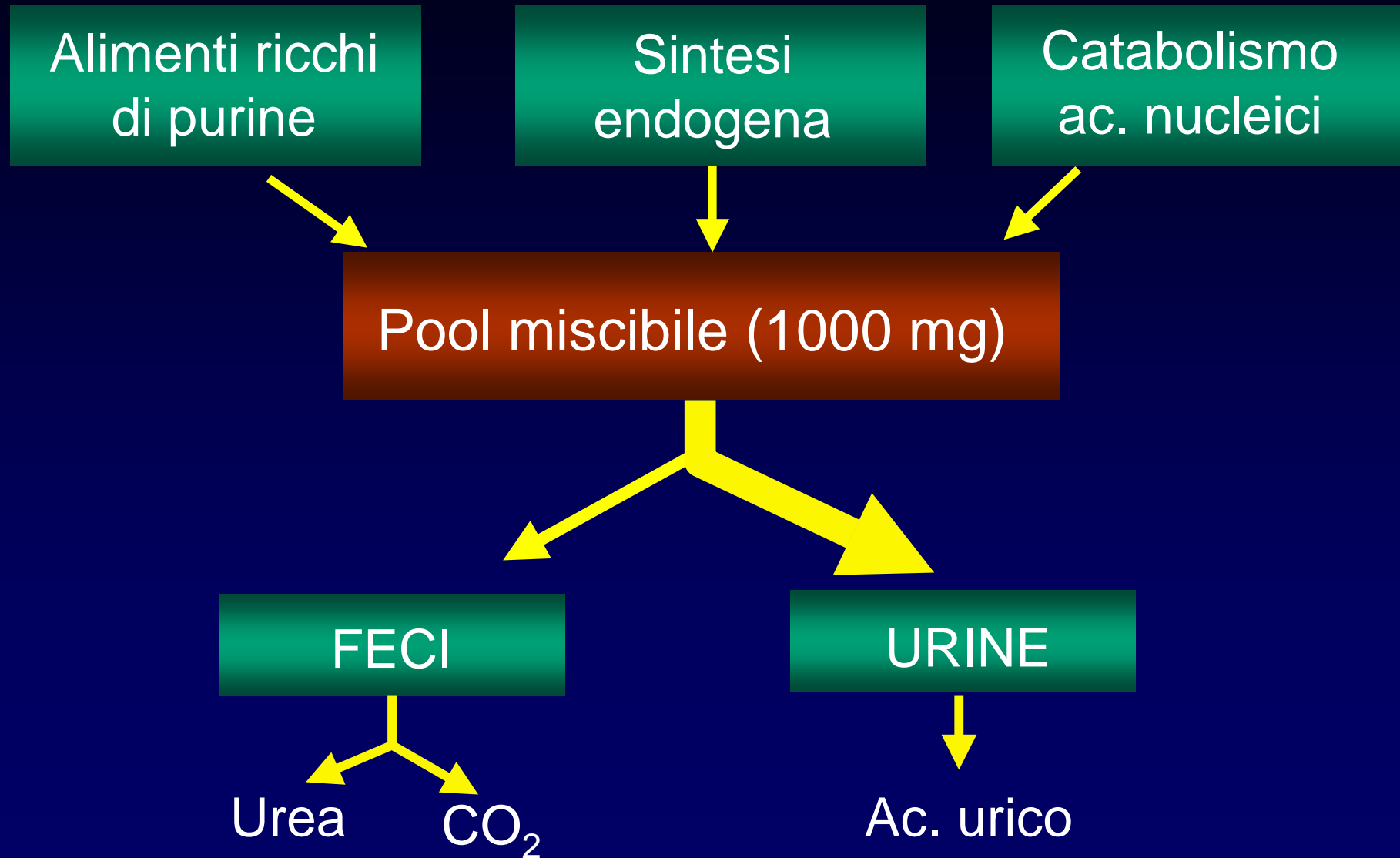
Clearance renale dell'acido urico

- Nel normale: 7-10 ml/min
- Nella gotta primaria (senza nefropatia): normale o ↑
- Durante l'attacco acuto di gotta e nell'iperuricemia nefrogena: ↓

Uricuria

- Nel normale: 300-700 mg/die
- Nel gottoso può risultare:
 - normale (gottosi normosecretori)
 - aumentata (gottosi ipersecretori)
 - ridotta (prima e durante la crisi gottosa)

Rappresentazione schematica del metabolismo dell'acido urico nell'uomo

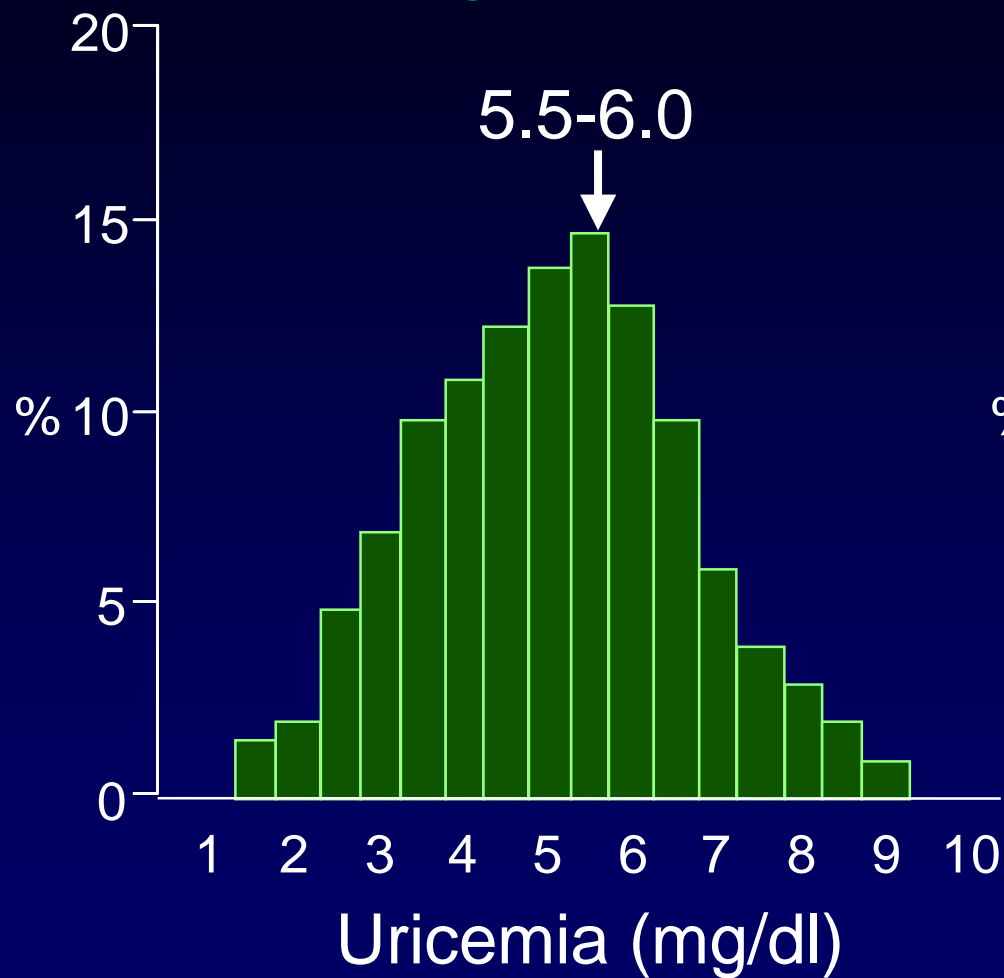


CONTENUTO IN PURINE DI ALCUNI ALIMENTI (calcolato per 100 g di peso)

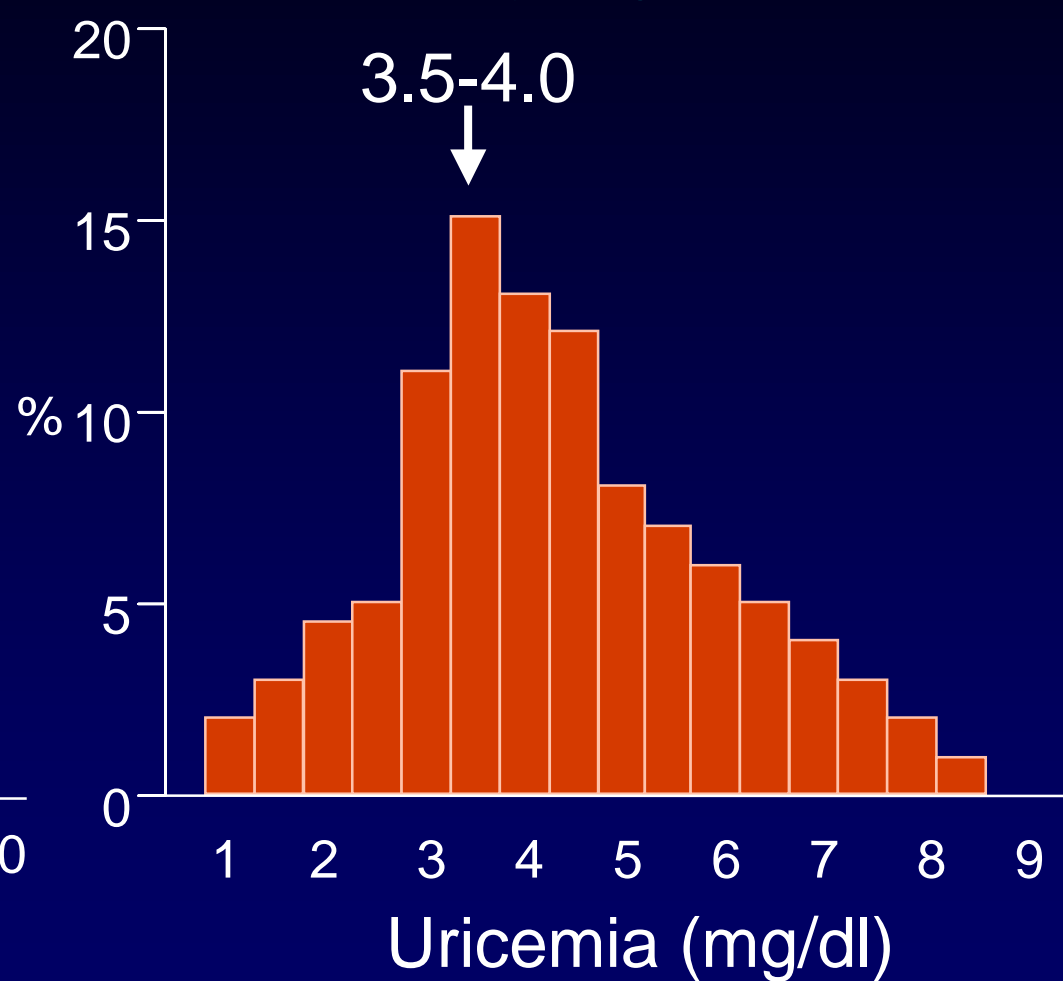
Alto (150-200 mg)	Medio (50-100 mg)	Basso (0-15 mg)
Animelle	Carne	Vegetali
Acciughe	Pesce	Frutta
Sardine	Frutti di mare	Latte
Fegato	Fagioli	Formaggio
Rene	Lenticchie	Uova
Estratti di carne	Piselli	Cereali
	Spinaci	

DISTRIBUZIONE DEI VALORI DI URICEMIA NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Uomini

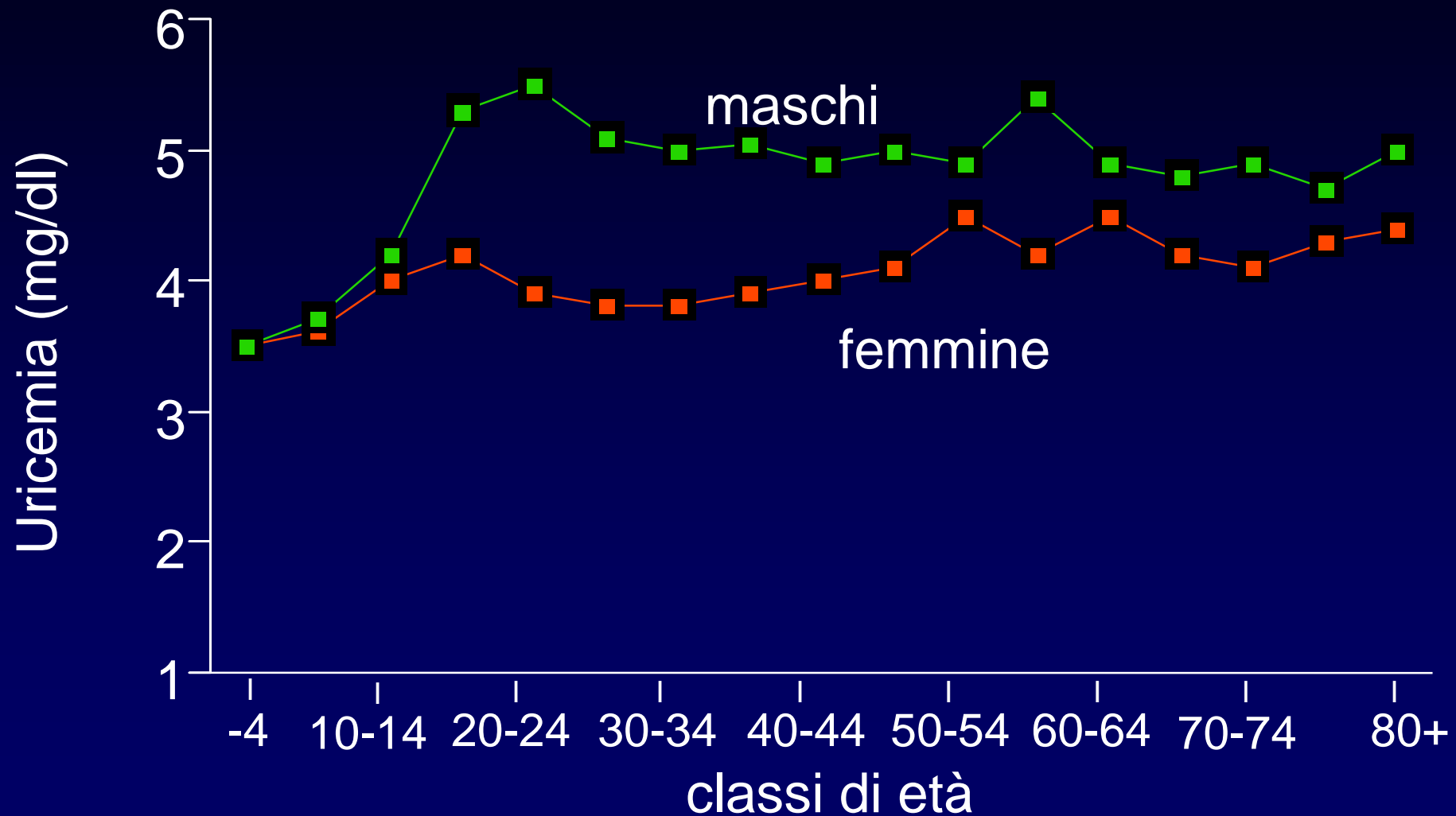


Donne



URICEMIA IN RAPPORTO AL SESSO E ALL'ETA'

(Tecumseh, 1959-1960)



Valori dell'uricemia in condizioni normali nella popolazione Europea

Maschi: 4.9 ± 1.4 mg/dl

Femmine: 4.2 ± 1.2 mg/dl

Iperuricemia

Acido urico sierico:

>7.0 (maschio)

>6.5 (femmina)

Prevalenza: 2-13 %

Iperuricemia primitiva

- Ridotta escrezione renale
- Aumentata sintesi
- Forme miste

Iperuricemia secondaria

- ridotta escrezione renale
(nefropatie croniche, farmaci, disidratazione)
- aumentato catabolismo acidi nucleici
(emopatie, neoplasie, chemio- o radioterapia)
- forme miste
(digiuno prolungato o dieta fortemente ipocalorica, alcool, fruttosio, farmaci)

Iperuricemie secondarie

Farmaci che causano ridotta escrezione renale di acido urico:

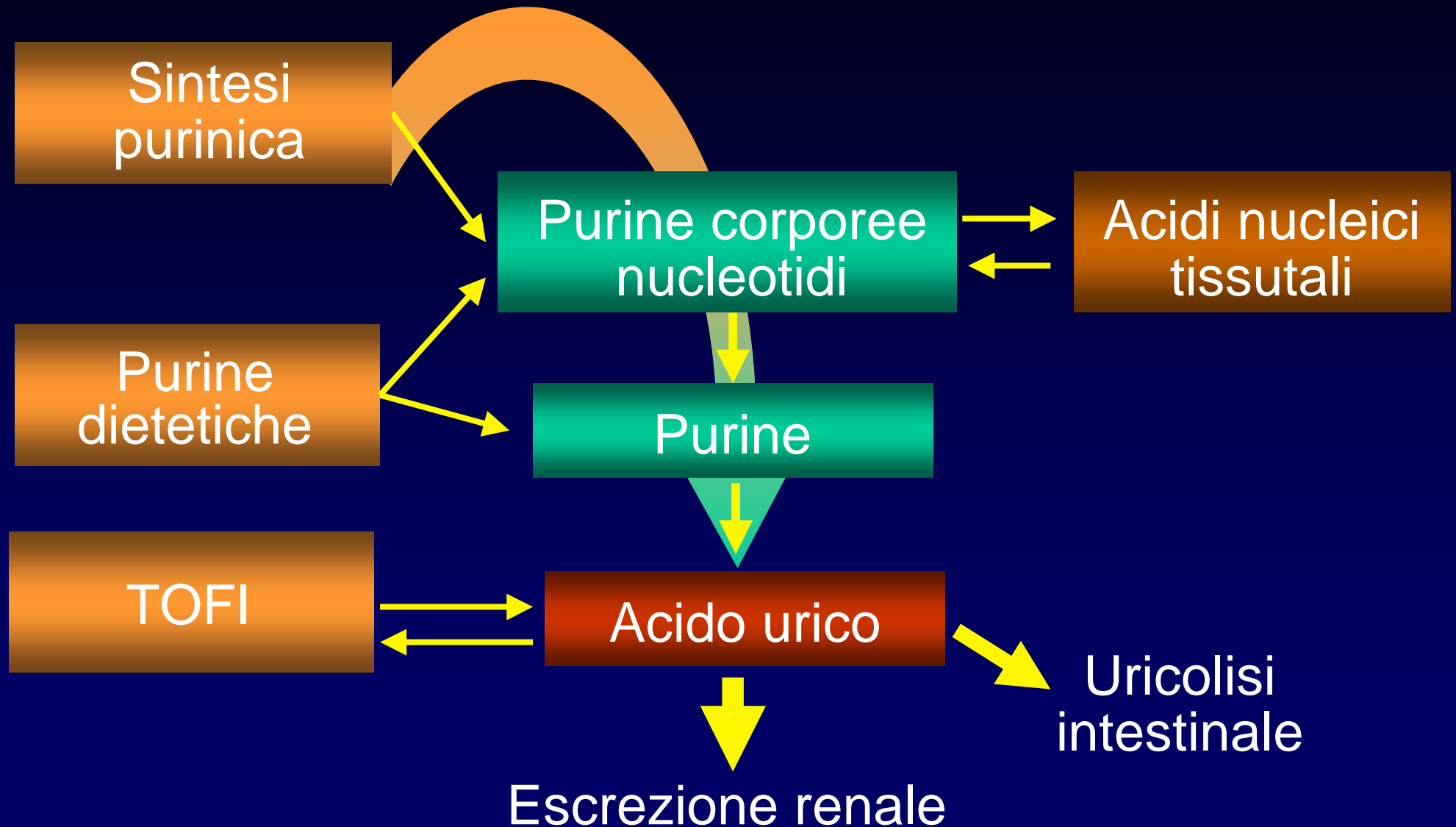
- diuretici
- salicilati
- pirazinamide
- etambutolo
- acido nicotinico
- levodopa

Iperuricemia

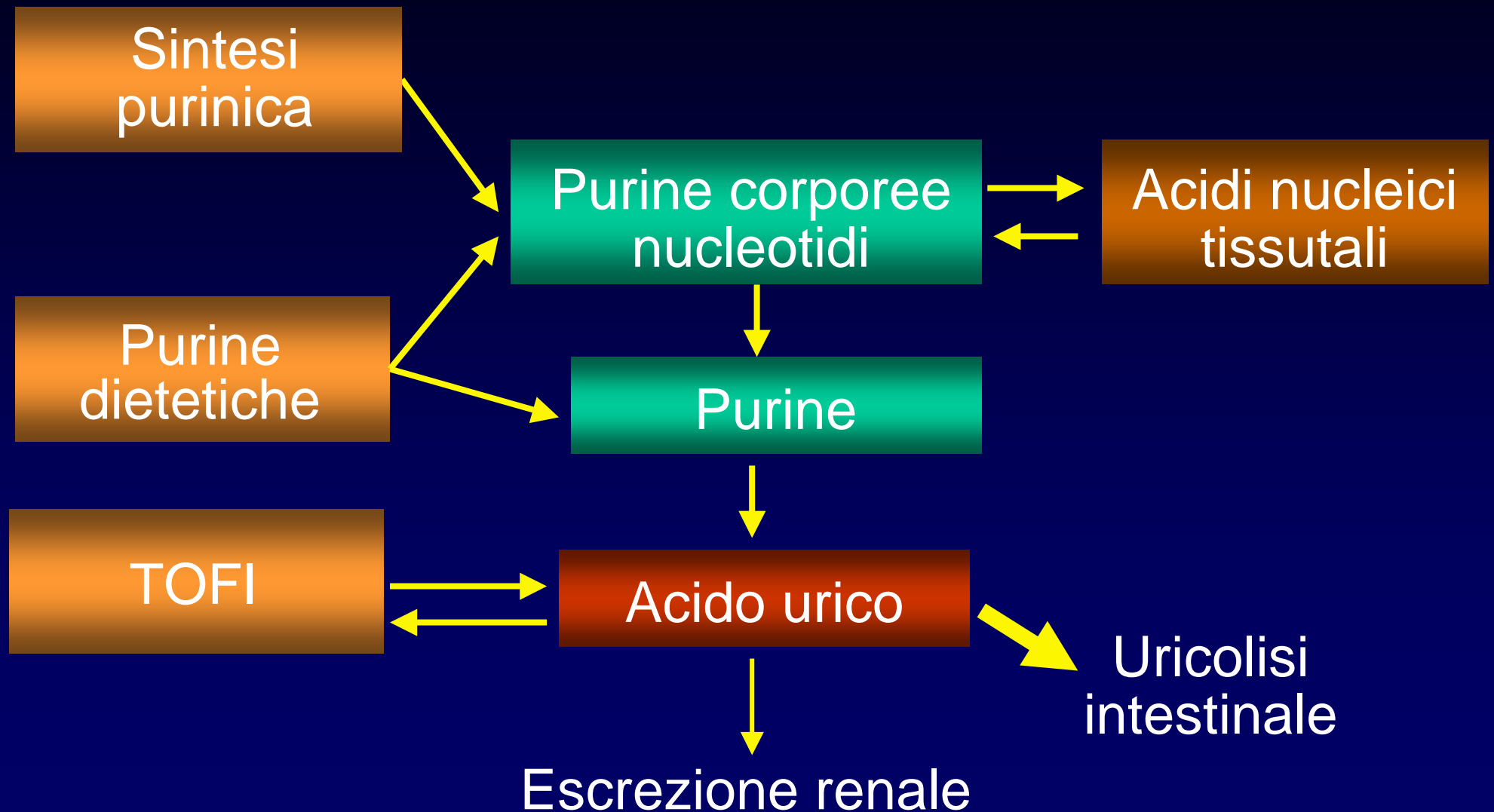
Primitiva ~ 20-30 %

Secondaria ~ 70-80 %

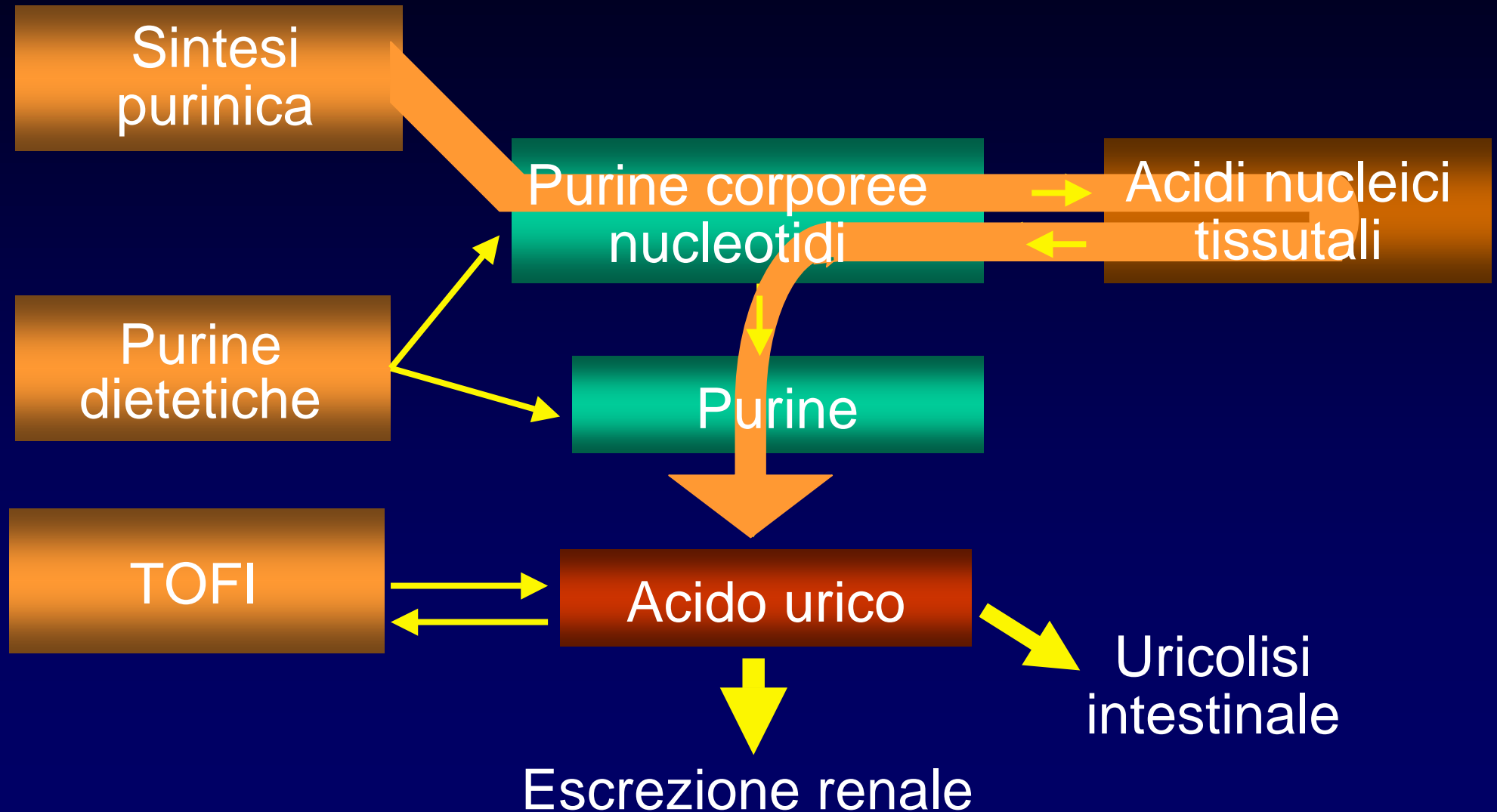
Gotta primaria con iperproduzione di acido urico



Gotta secondaria con diminuita escrezione renale di acido urico



Gotta secondaria associata a malattia mieloproliferativa



Insorgenza dell'iperuricemia

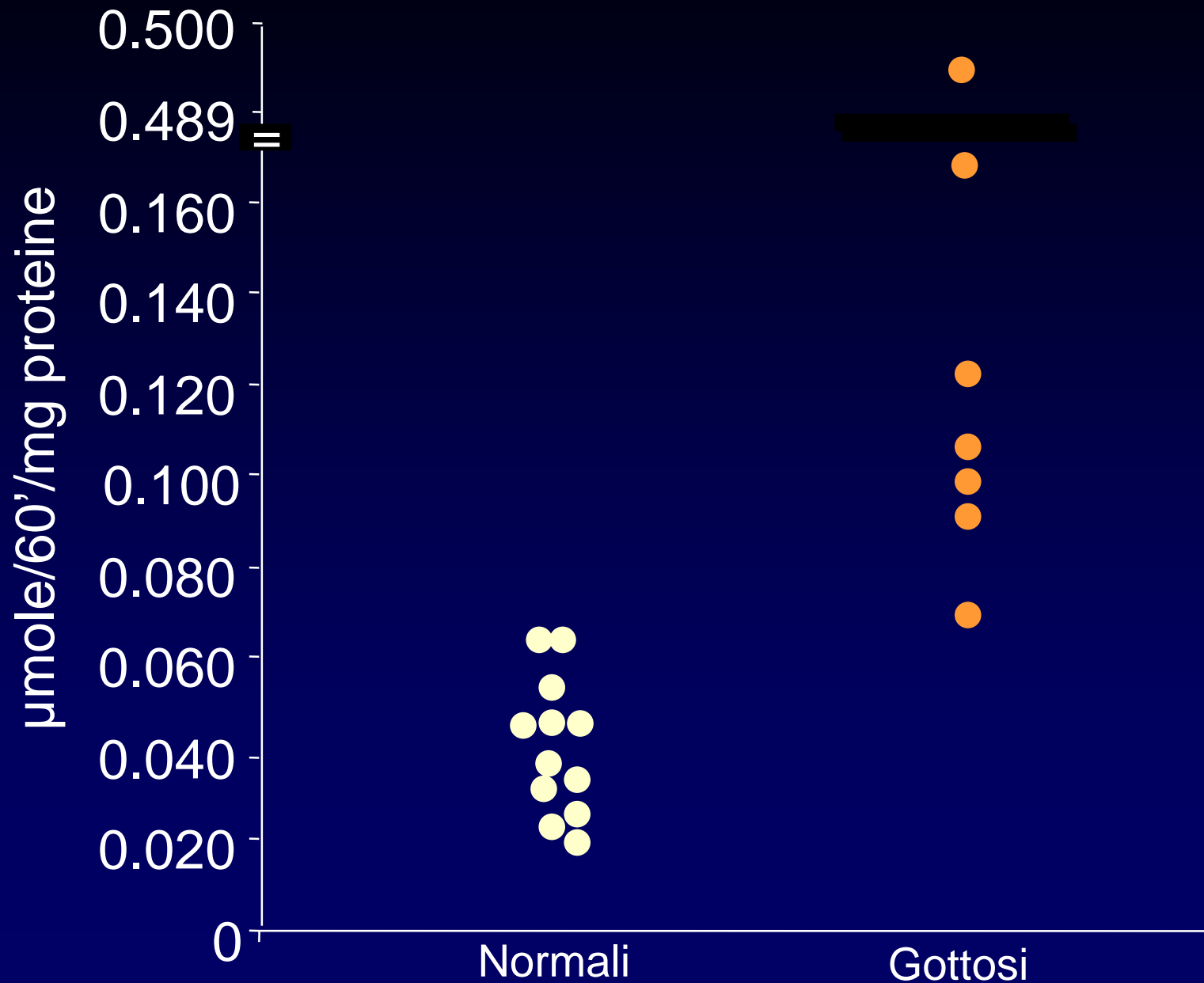
Alla nascita:
difetto enzimatico

Alla pubertà (maschio) o alla
menopausa (femmina):
eredità multifattoriale

Difetti enzimatici e iperuricemia

- PPRP sintetasi (↑)
- PPRP-amido transferasi (↑)
- HGPRT (↓)
- glutatione reduttasi (↑)
- glucosio-6-fosfatasi (↓)

Attività della xantina-ossidasi nei gottosi



Rapporto fra iperuricemia e sue complicanze

Iperuricemia

(Soluzione sovrasatura di urati nei liquidi biologici)

presenza cristalli

gotta clinica

urolitiasi



GOTTA

Sindrome caratterizzata da:

- iperuricemia
- artrite acuta ricorrente
- tofi
- nefropatia interstiziale
- nefrolitiasi

Epidemiologia della gotta

Prevalenza= 1.5-3.5% popolazione

- 95% maschi adulti
- 5% femmine adulte
- rarissima in età prepubere

Incidenza= 0.20-0.35 per 1000 abitanti/anno

Genetica della gotta

- storia familiare positiva 10-15%
(anche 75%)
- difetti enzimatici legati al cromosoma X (rari)
- autosomica dominante (rara)
- eredità multifattoriale (più comune)

Stadi clinici della gotta

1. Iperuricemia asintomatica
2. Artrite gottosa acuta
3. Gotta intercritica
4. Gotta cronica tofacea

In 2, 3, 4 può esserci nefrolitiasi

Artrite gottosa

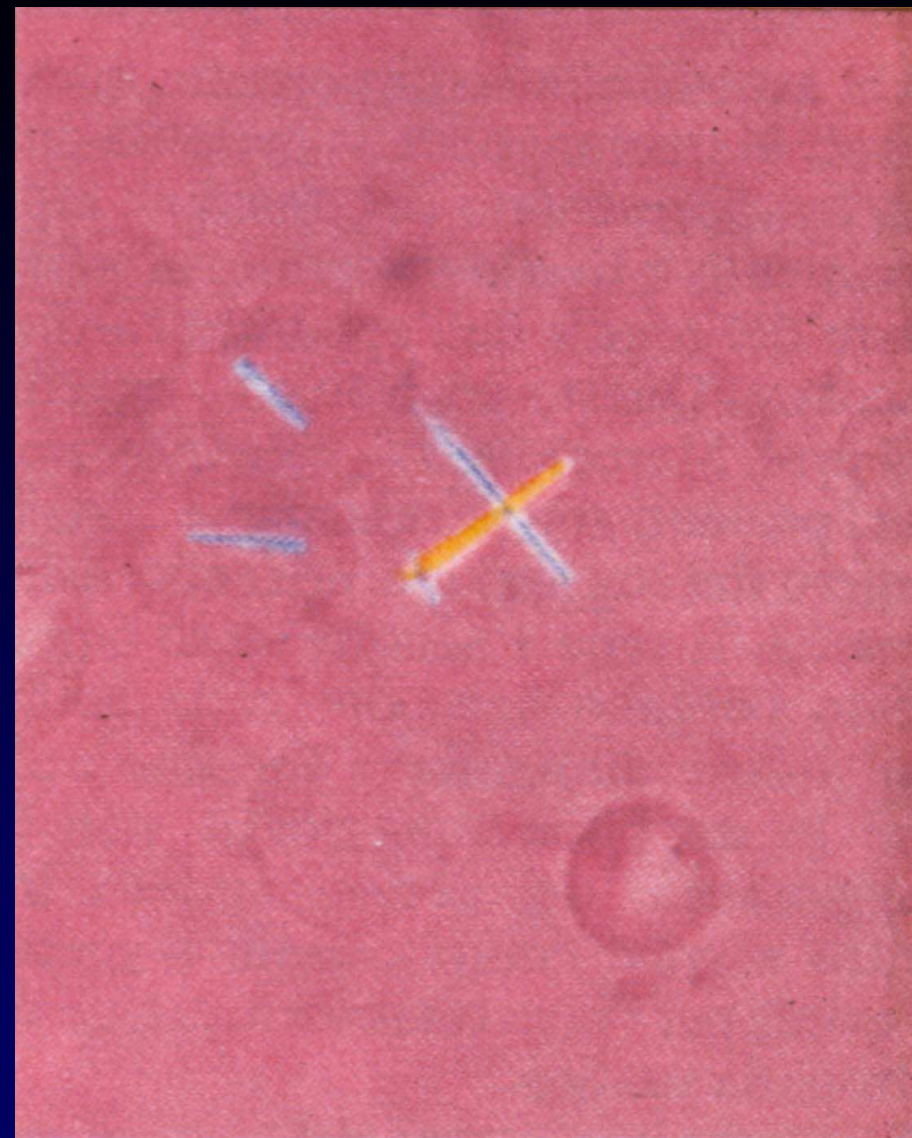




Artrite gottosa

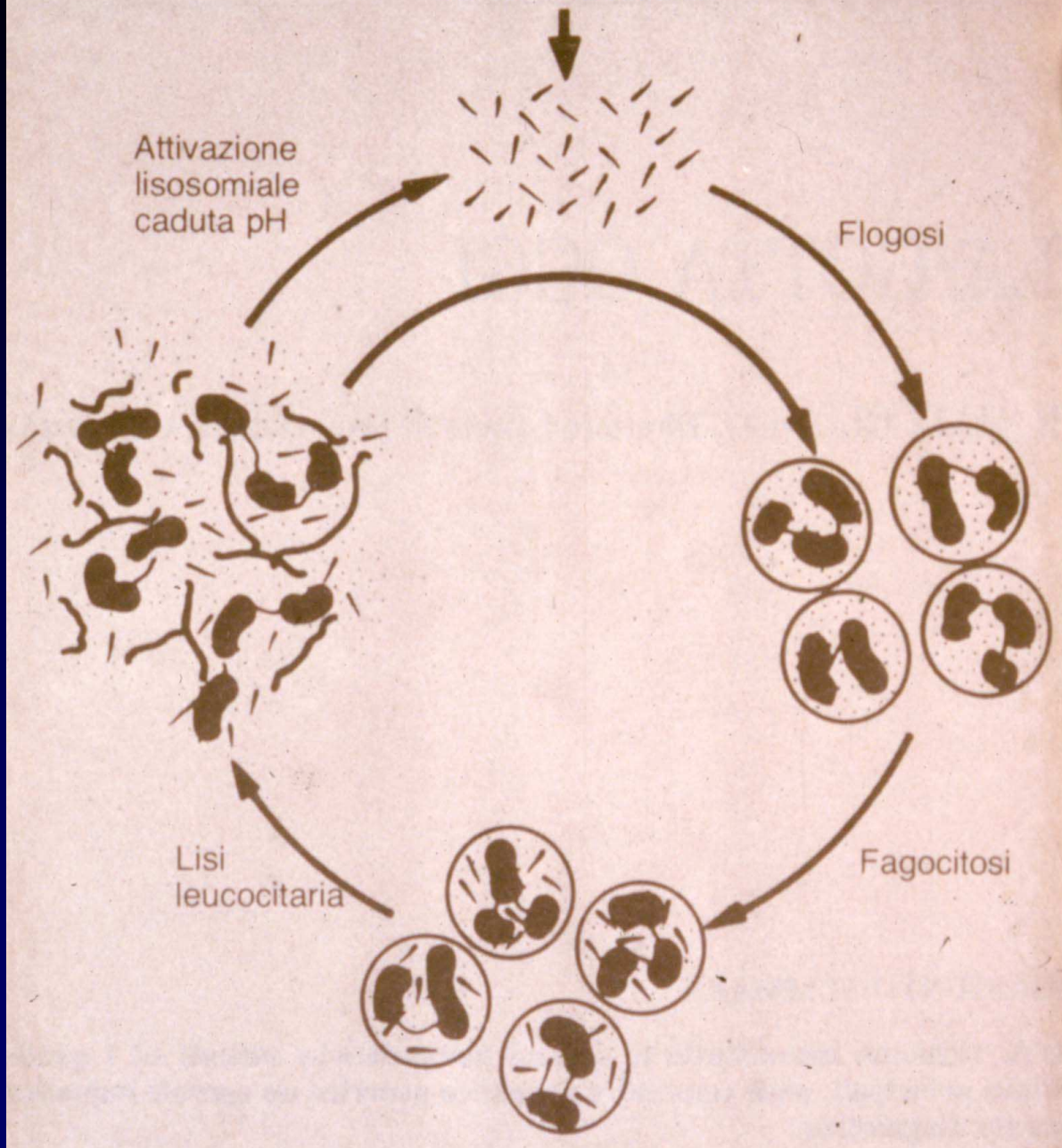
Artrite gottosa





Cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale visti al microscopio a luce polarizzata

Precipitazione di acido urico
nel cavo articolare



Attivazione
lisosomiale
caduta pH

Flogosi

Lisi
leucocitaria

Fagocitosi

Fattori che influenzano la solubilità dell'urato monosodico nel liquido sinoviale

- pH
- temperatura
- proteoglicani

Solubilità dell'urato monosodico

A. liquido extracellulare

- 6.8 mg/dl 37°
- 3.3 mg/dl 25°
- 1.8 mg/dl 15°

B. urine

- 15 mg/dl pH 5
- 200 mg/dl pH 7

Fattori favorenti la precipitazione intra-articolare di urato monosodico

1. Livelli elevati di acido urico (sovrasaturazione)
2. Proteoglicani cartilaginei
3. Temperatura intra-articolare
4. Microtraumi
5. Invecchiamento del connettivo
6. Disequilibrio nel riassorbimento di liquidi e urati
7. Basso pH

Età di comparsa del primo attacco di artrite gottosa

Età (anni)

Casi (%)

10-19

0.3

20-29

6.1

30-39

29.2

40-49

32.7

50-59

21.5

60-69

8.5

70-79

1.7

~85%

Fattori scatenanti l'attacco artritico in pazienti non riconosciuti gottosi

Fattori scatenanti	%
- Farmaci	30
- Dieta incongrua:	28
• iperpurinica	8
• ipercalorica	8
• alcool	3
• digiuno	9
- Stress fisico	2
- Cause non identificabili	40

Elementi clinici su cui basare la diagnosi di artrite gottosa

1. Anamnesi positiva per episodi ricorrenti di artrite, intervallati da periodi di completo benessere
2. Risoluzione del quadro acuto dopo colchicina
3. Riscontro di iperuricemia

Gotta intercritica

1. Periodo che segue il primo attacco artritico
2. Nessun sintomo per un periodo variabile di tempo (60% dei casi inferiore ad 1 anno)
3. Attacchi artritici divengono più prolungati, più frequenti e poliarticolari

Frequenza delle recidive dell'artrite acuta gottosa

Recidiva

% dei pazienti

- entro 1 anno	62
- entro 1-2 anni	16
- entro 2-5 anni	11
- entro 5-10 anni	4
- mai oltre i 10 anni	7

Diagnosi differenziale

- Pseudogotta (artropatie da cristalli differenti: calcio pirofosfato, calcio idrossiapatite, calcio ossalato)
- Artrite acuta settica
- Artrite psoriasica
- Artriti di altra origine
- Reumatismo palindromico

Gotta tofacea

80% pazienti non trattati

20% pazienti trattati

mani, piedi, gomiti, elice

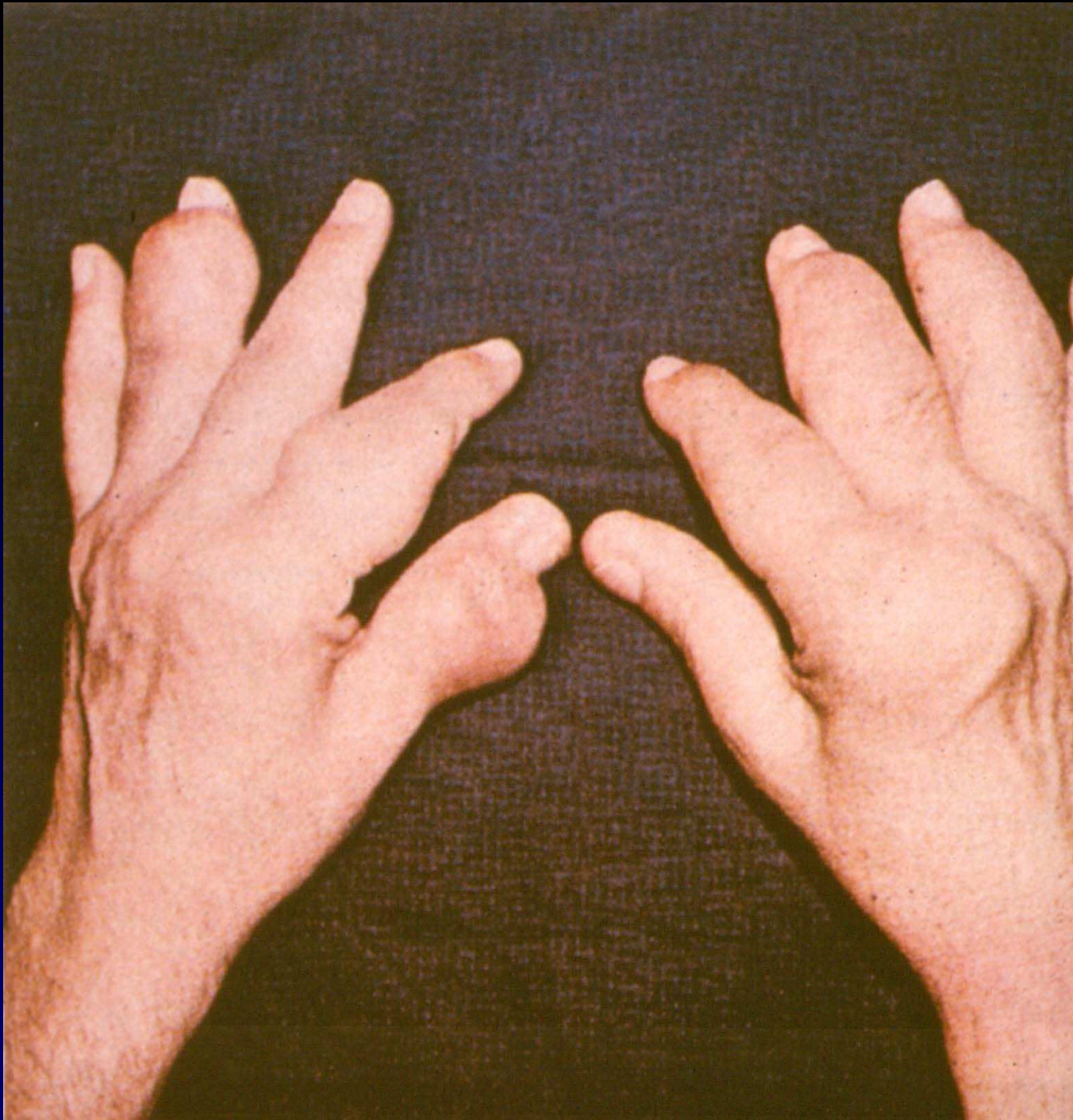
episodi artritici meno frequenti

Sedi di più frequente localizzazione dei tofi

- Elice e antelice dell'orecchio
- Olecrano
- Borsa pre-patellare
- Dita delle mani e dei piedi
- Articolazione metatarso-falangea dell'alluce
- Tendine d'Achille

Formazione dei tofi in rapporto alla concentrazione sierica di acido urico

Quadro clinico	n°	uricemia (mg/dl)
Senza tofi	722	9.1
Tofi modesti	456	10-11
Tofi marcati	111	>11



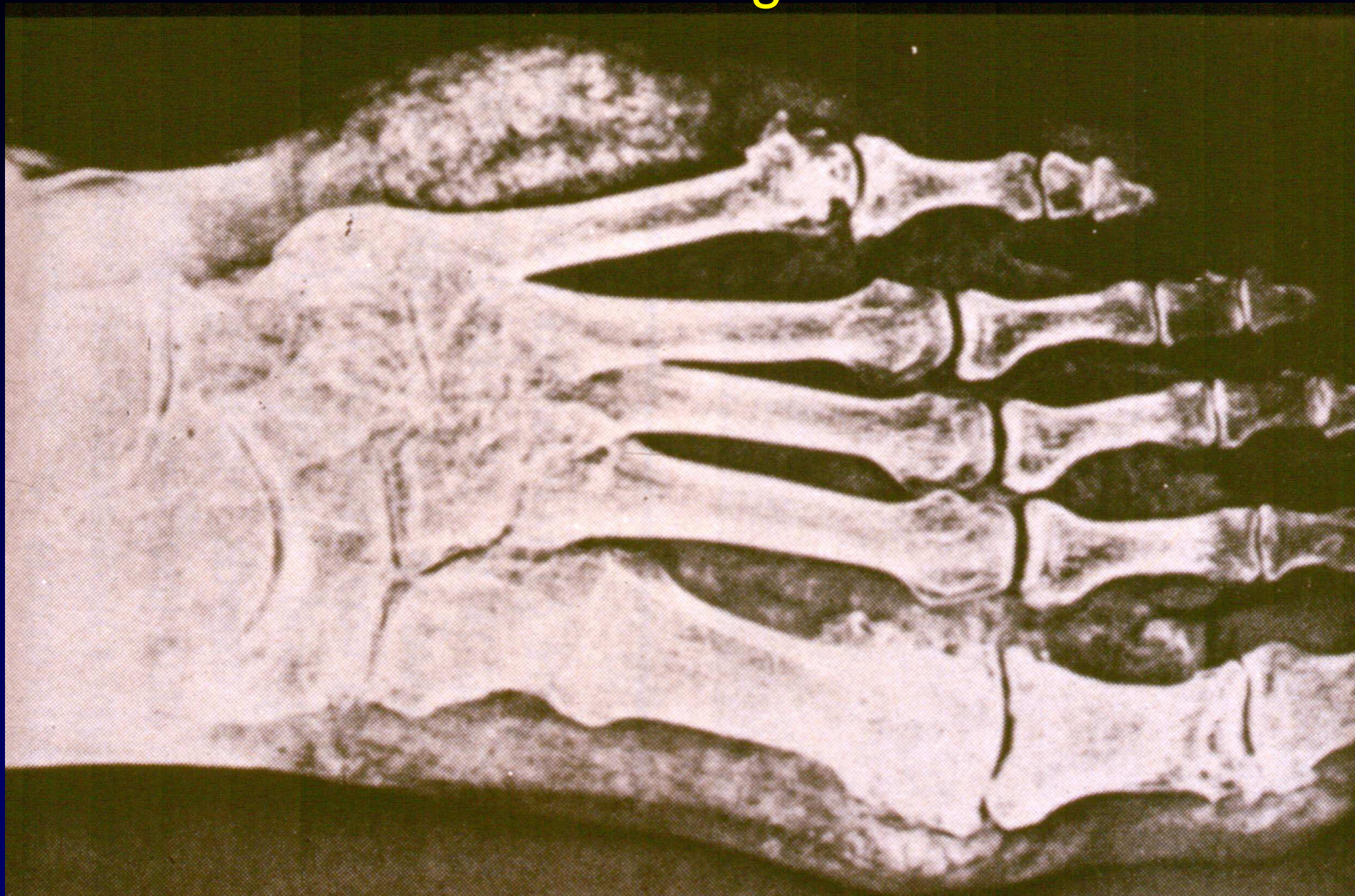








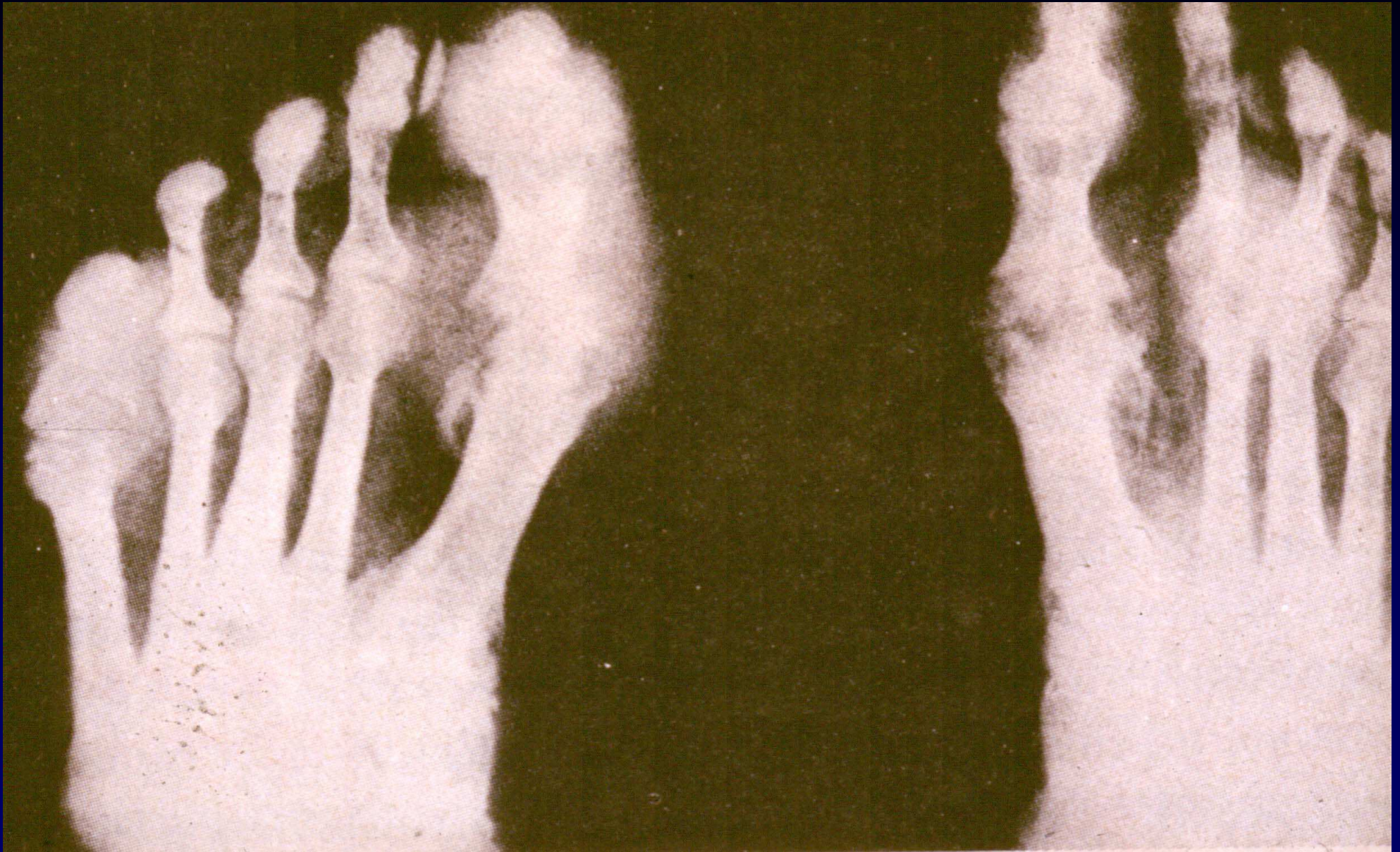
Tofi: xerografia



Tofi: xerografia



Gotta: incisura ad alabarda





Gotta: fratture a scoppio

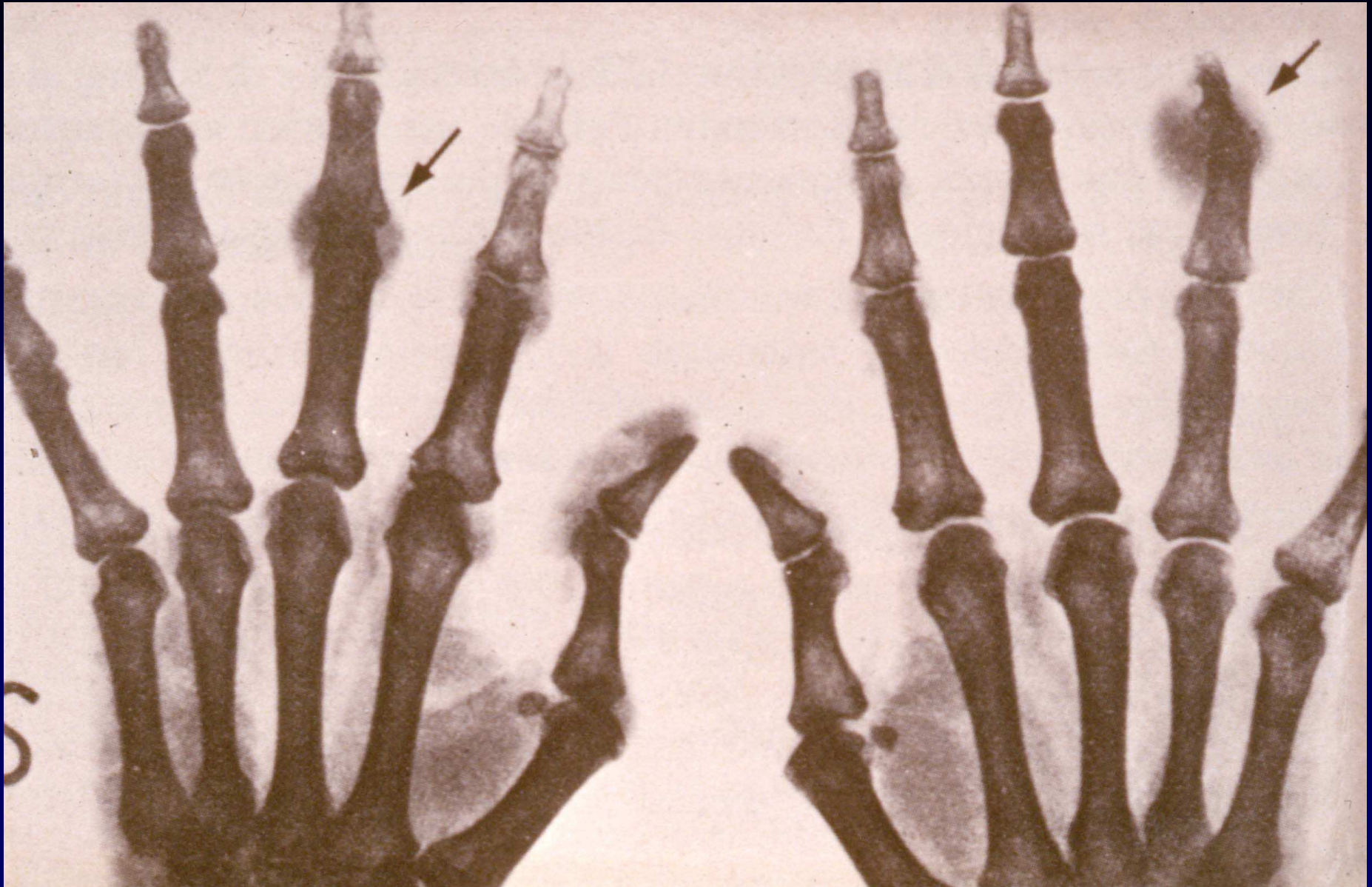


Gotta: Geodi

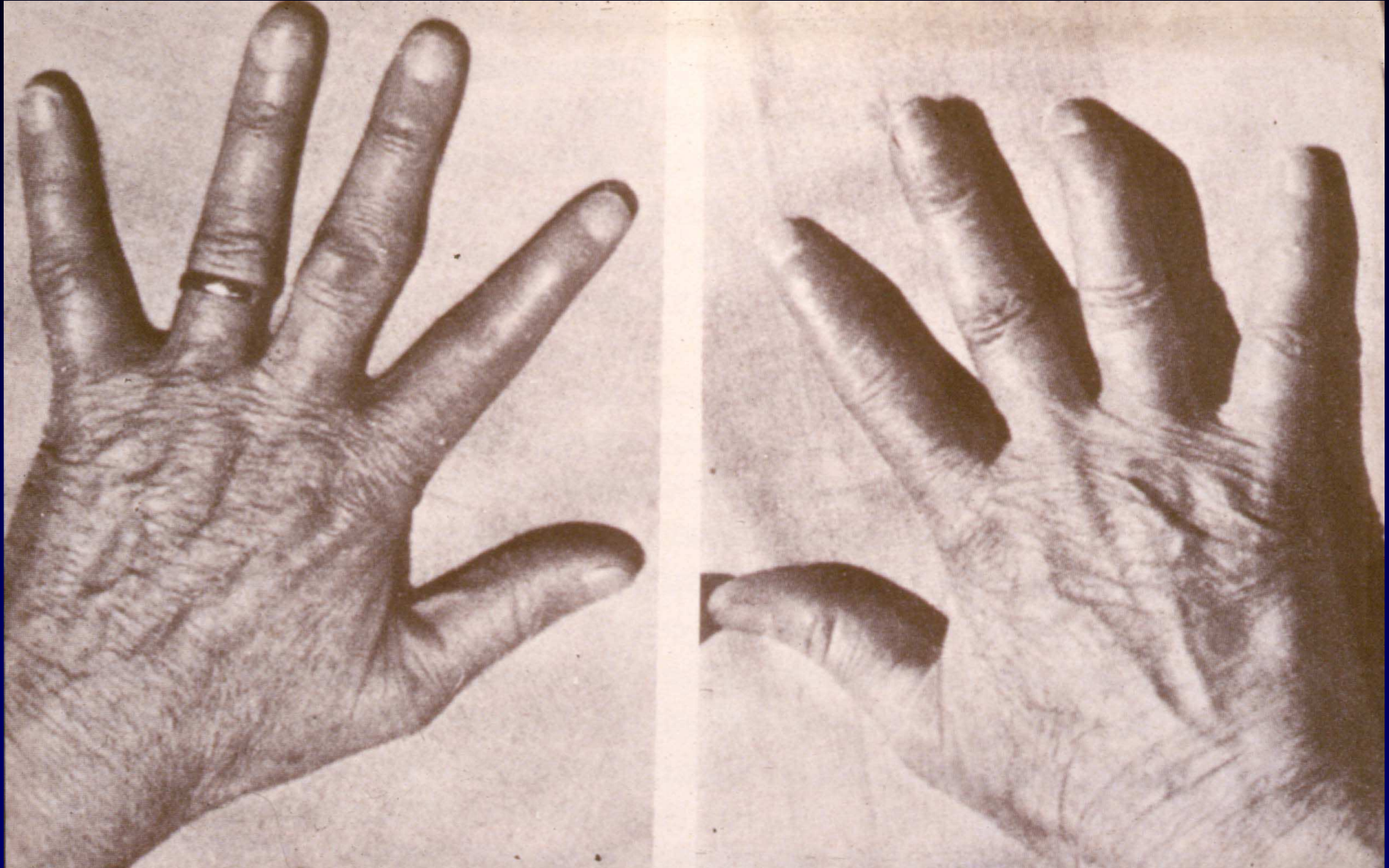
Tofi



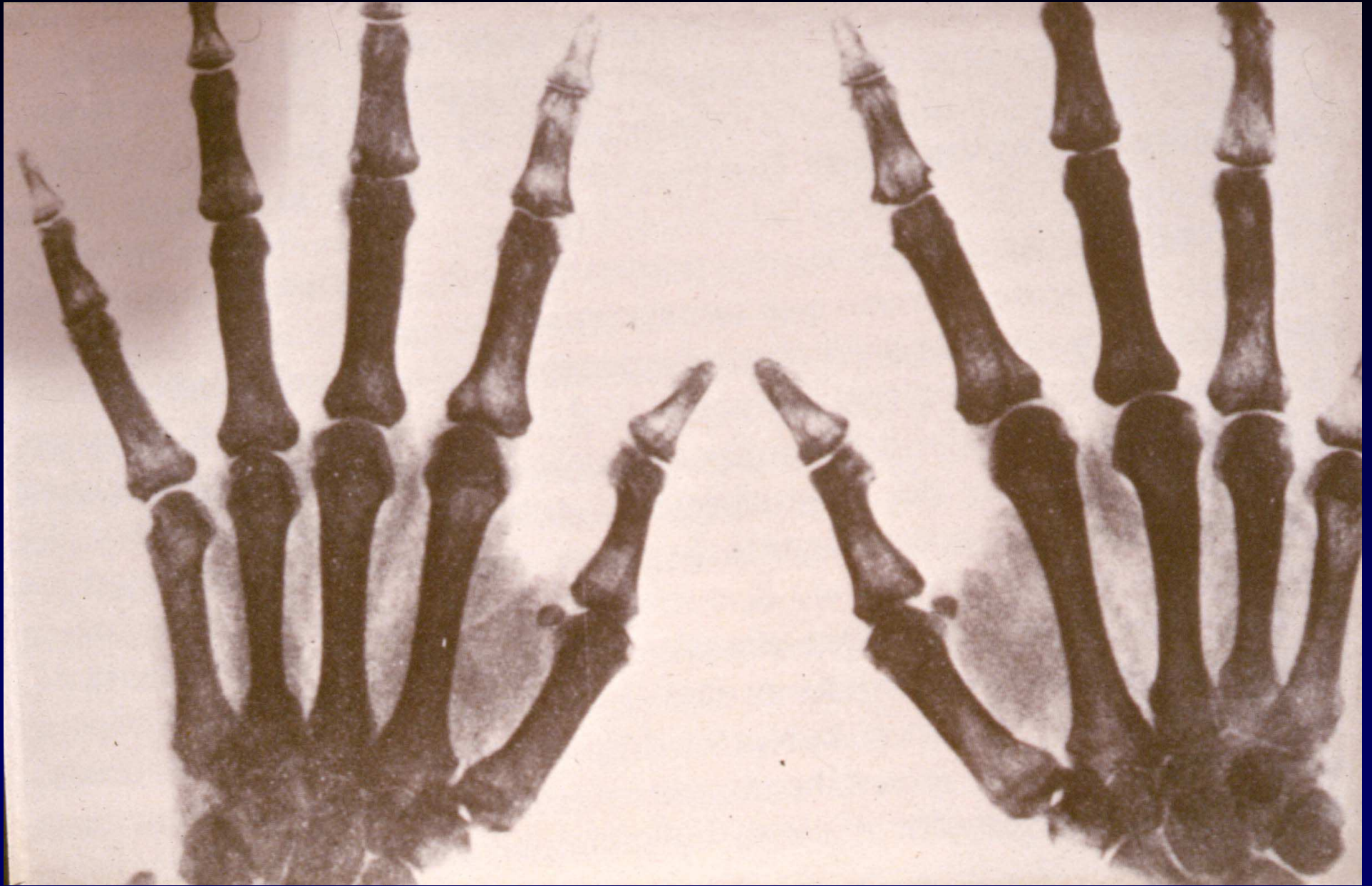
Tofi



Tofi: dopo terapia



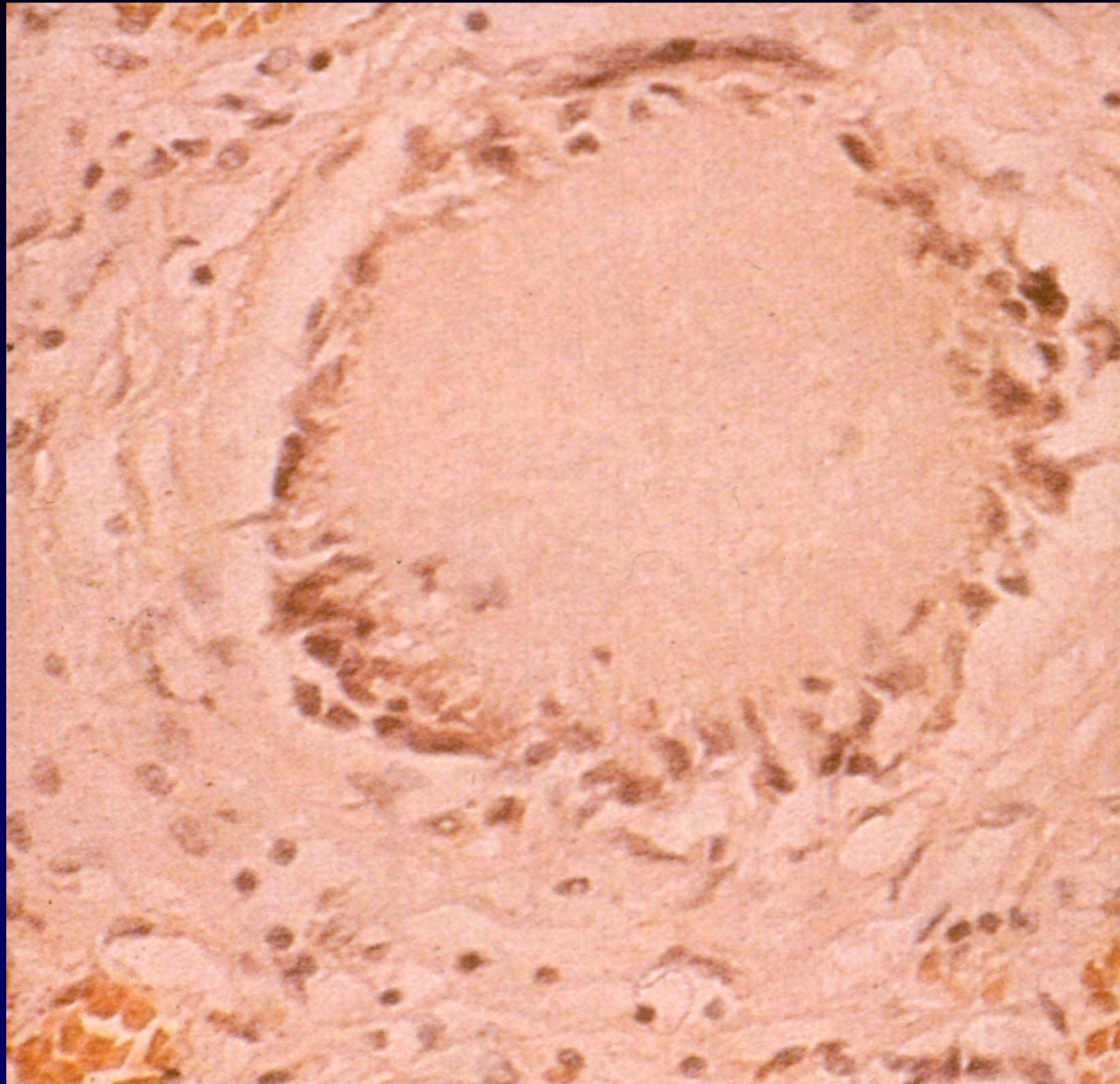
Tofi: dopo terapia



Tofo dell'elice



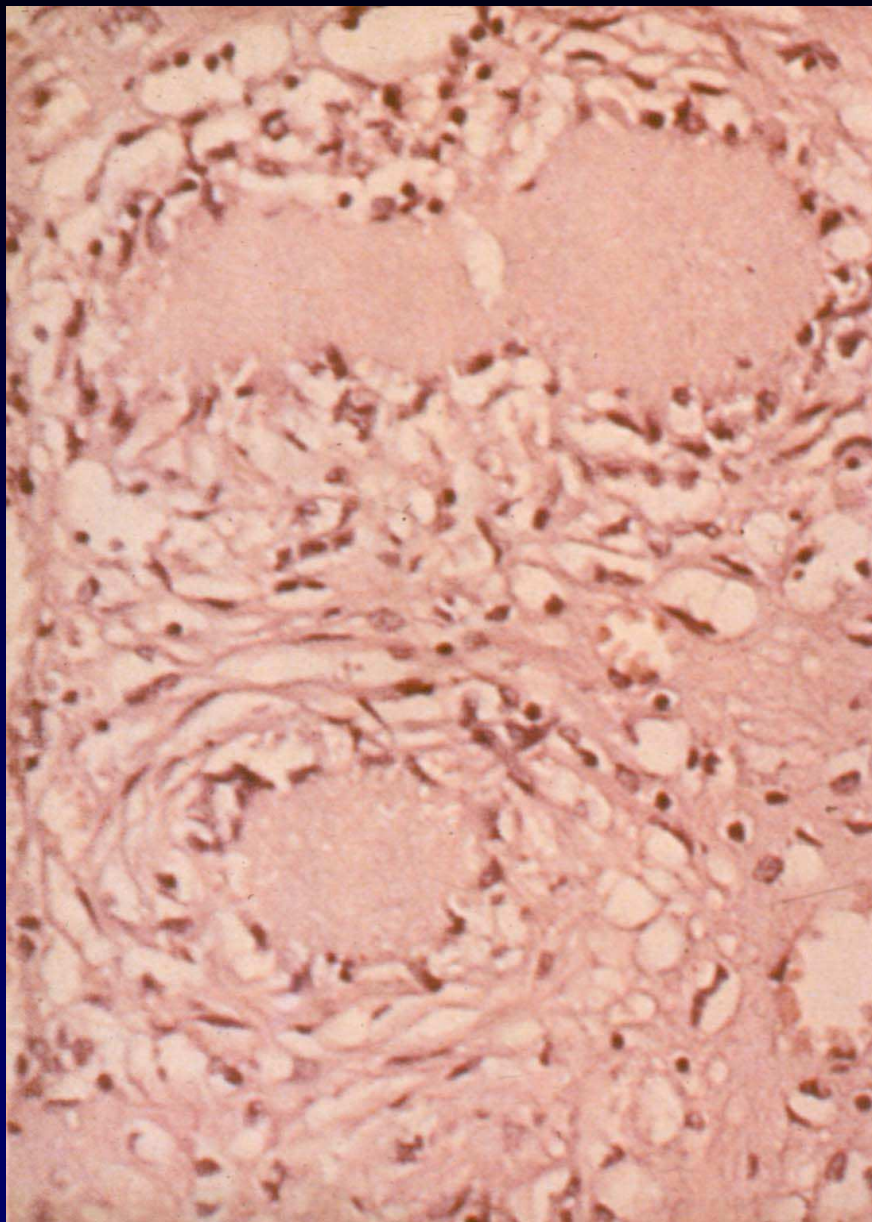
Tofi: granuloma da acido urico



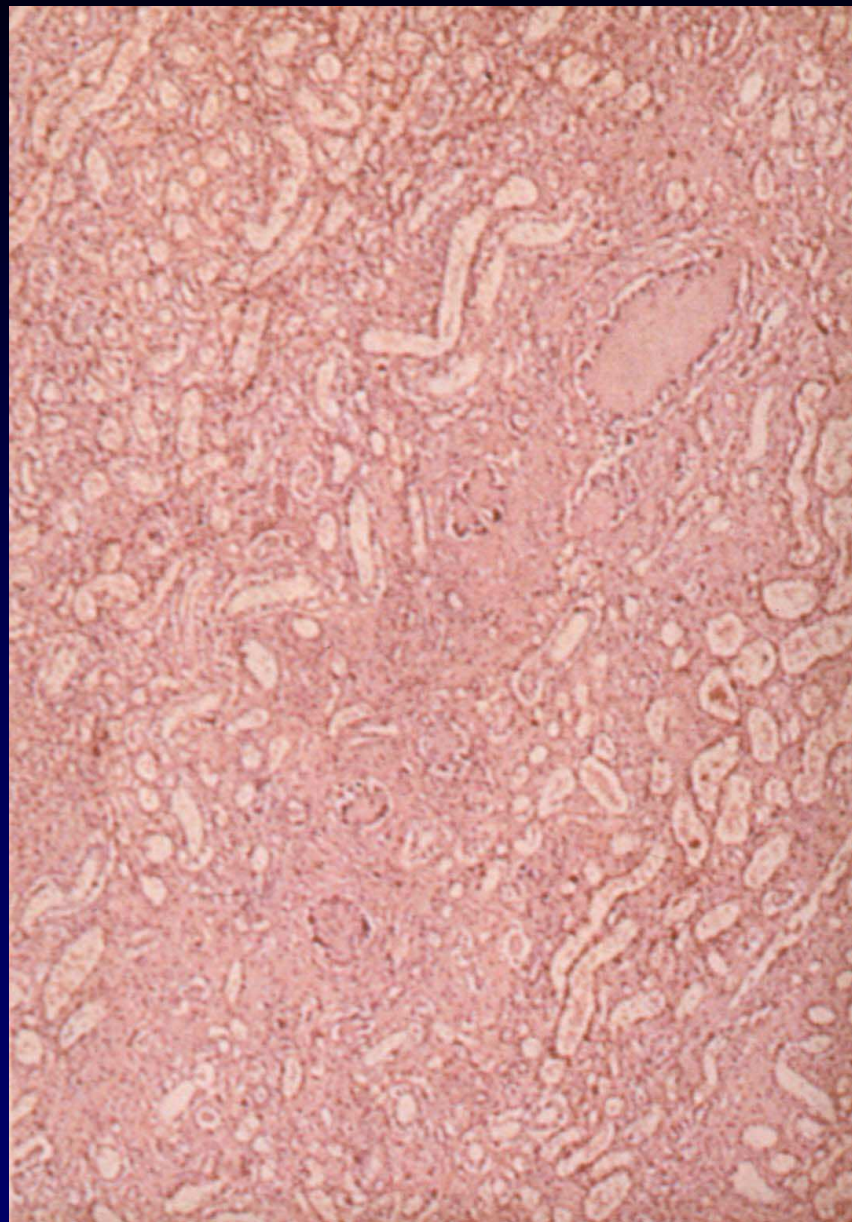
Nefropatia nella gotta

1. Incidenza cumulativa di alterazioni renali (epoca pre-allopurinolo) 70-90%
Incidenza cumulativa di uremia 15-25%
2. Quadri clinici:
 - a) nefropatia interstiziale
 - b) uropatia ostruttiva

Nefropatia interstiziale



Microtofi renali



Nefropatia uratica ostruttiva



Nefrolitiasi nella gotta

Prevalenza 10-15% gottosi

Più frequente nella gotta secondaria

50% se uricuria $>1\text{g/die}$ o uricemia $>13\text{ mg/dl}$

Fattori concomitanti:

- urine acide
- urine concentrate
- alterata solubilità acido urico

Nel 10-40% dei casi precede l'artrite acuta

Escrezione urinaria di acido urico nei gottosi



Fine