

## Caso clinico

# Un raro caso di grave gotta tofacea

### Riassunto

La gotta è la manifestazione clinica della deposizione di cristalli di acido urico monosodico a livello del liquido sinoviale delle articolazioni e dei tessuti molli, conseguente a stati di iperuricemia cronica. La terapia prevede l'adozione di norme dietetico-comportamentali e l'utilizzo di farmaci rivolti a ridurre la sintesi di acido urico e a favorirne l'escrezione urinaria. Il caso clinico descrive una grave forma di artrite gottosa tofacea secondaria a iperuricemia cronica di ormai rara osservazione clinica. La gravità del caso ha imposto la scelta di un trattamento iniziale aggressivo e non convenzionale con rasburicase, un composto ad attività uricolitica di comune impiego in oncologia per la prevenzione dell'iperuricemia secondaria a chemioterapia. Successivamente è stato impostato un trattamento con farmaci attivi sulla sintesi e sull'escrezione renale di acido urico in associazione a una dieta ipocalorica a basso contenuto di purine.

### Storia clinica

G.R. è un soggetto maschio di razza caucasica di 62 anni, figlio di consanguinei (cugini di 1° grado), con anamnesi familiare positiva per patologie cardiovascolari, osteoarticolari e diabete mellito di tipo 2. Da circa 15 anni soffre di artrite gottosa tofacea cronica con ripetuti attacchi di artrite acuta trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei e terapia steroidea sistemica; la colchicina era stata utilizzata in occasione di sporadici episodi artrici acuti e definitivamente abbandonata per gravi manifestazioni gastroenteriche. Il paziente era stato anche sottoposto a escissione chirurgica dei tofi più invalidanti delle mani (esame istologico: tofi gottosi con deposizione di cristalli di acido urico e reazione granulomatosa periferica) peraltro rapidamente recidivati per la mancanza sia di una terapia stabilizzante i livelli circolanti di acido urico sia di un

**S. Madaschi<sup>1</sup>, G. Vezzoli<sup>2</sup>, E. Bosi<sup>1</sup>, R. Lanzi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Unità Operativa di Medicina, Diabetologia ed Endocrinologia; <sup>2</sup>Unità Operativa di Nefrologia, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano

Corrispondenza: prof. Emanuele Bosi, UO Medicina, Diabetologia ed Endocrinologia, IRCCS H. San Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano  
e-mail: emanuele.bosi@hsr.it

G It Diabetol Metab 2008;28:26-31

*Pervenuto in Redazione il 17-12-2007  
Accettato per la pubblicazione il 21-01-2008*

Parole chiave: gotta tofacea, acido urico, rasburicase, sindrome metabolica

Key words: tophaceous gout, uric acid, rasburicase, metabolic syndrome

regime dietetico consono. Altre patologie di rilievo segnalate in anamnesi erano ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale cronica, scompenso cardiocircolatorio cronico e steatosi epatica in infezione cronica da HBV. Al momento della nostra prima valutazione il paziente assumeva furosemide, irbesartan, acido acetilsalicilico e digossina.

## Esame obiettivo

Il paziente era obeso (BMI 40 kg/m<sup>2</sup>) con adipese a disposizione centripeta. Erano evidenti plurime lesioni tofacee; le più voluminose, ulcerate e infette, erano localizzate a livello delle articolazioni delle mani e dei piedi (Figg. 1 e 2).

## Esami di laboratorio e strumentali

I dati di laboratorio del paziente sono riportati in tabella 1. I radiogrammi mirati delle mani e dei piedi evidenziavano tumefazioni tofacee delle parti molli con deposizioni calcifiche al loro interno e sottostanti erosioni ossee (Figg. 3 e 4). L'ecografia dell'addome, eseguita con particolare attenzione all'apparato urinario, evidenziava reperti di normalità a carico dei reni e delle vie escrettrici. L'eco-color-Doppler dei tronchi sovraortici mostrava lesioni ateromasiche diffuse,

mentre l'ecocardiogramma trans-toracico evidenziava una moderata disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione 45%) con integrità dell'apparato valvolare.

## Diagnosi differenziale

Forme di iperuricemia secondarie a disordini genetici del metabolismo purinico come il deficit di ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi<sup>1,2</sup> venivano escluse sulla base dell'età di insorgenza dell'artrite gottosa e dell'anamnesi familiare. Gli esami ematochimici e i dati anamnestici escludevano forme di iperuricemia secondarie ad aumentato turnover degli acidi nucleici (malattie mieloproliferative e linfoproliferative, anemia emolitica cronica, chemioterapia, radioterapia), ridotta clearance renale dell'acido urico da nefropatia cronica, deplezione del volume plasmatico o stati di chetoacidosi. Veniva pertanto posta diagnosi di gotta primaria associata a ipoescre-



**Figura 1** Lesioni tofacee ulcerate e infette a carico dei tessuti molli delle mani.



**Figura 2** Lesioni tofacee dei piedi con segni di flogosi a carico della I articolazione metatarso-falangea.



**Figura 3** *RX delle mani in proiezione A-P.*



**Figura 4** *RX dei piedi in proiezione A-P.*

**Tabella 1** *Esami di laboratorio.*

Parametri biochimici	Valore	Intervallo di riferimento
Creatinina	0,95 mg/dl	0,5-1,25
Creatinina clearance	100 ml/min	70-140
Proteine urinarie	0,185 g/24 h	0-0,150
pH arterioso	7,46	7,35-7,45
pH urinario	5,17	5-6,5
Acido urico sierico	11,1 mg/dl	2,5-7
Acido urico urinario	0,68 g/24	0,25-0,75
K <sup>+</sup>	4,9 mmol/L	3,5-5
K <sup>+</sup> urinario	57,1 mmol/24 h	-
Na <sup>+</sup>	139,5 mmol/L	135-148
Na <sup>+</sup> urinario	145,8 mmol/24 h	-
Ca totale	2,28 mmol/L	2,1-2,6
Ca <sup>++</sup>	1,17 mmol/L	1,18-1,3
Ca <sup>++</sup> urinario	1,26 mmol/24 h	-
P <sub>i</sub>	1,15 mmol/L	0,8-1,5
P <sub>i</sub> urinario	36,29 mmol/24 h	-
Glicemia a digiuno	96 mg/dl	60-105
HbA <sub>1c</sub>	7,3%	< 6%
Colesterolo totale	155 mg/dl	125-200
Trigliceridi	140 mg/dl	35-200
Omocisteina	19,9 μmol/L	< 15,4

zione relativa di urati, cui contribuivano l'assunzione di alcol, l'obesità, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, tutti fattori in grado di ridurre l'escrezione renale di acido urico<sup>3-6</sup>.

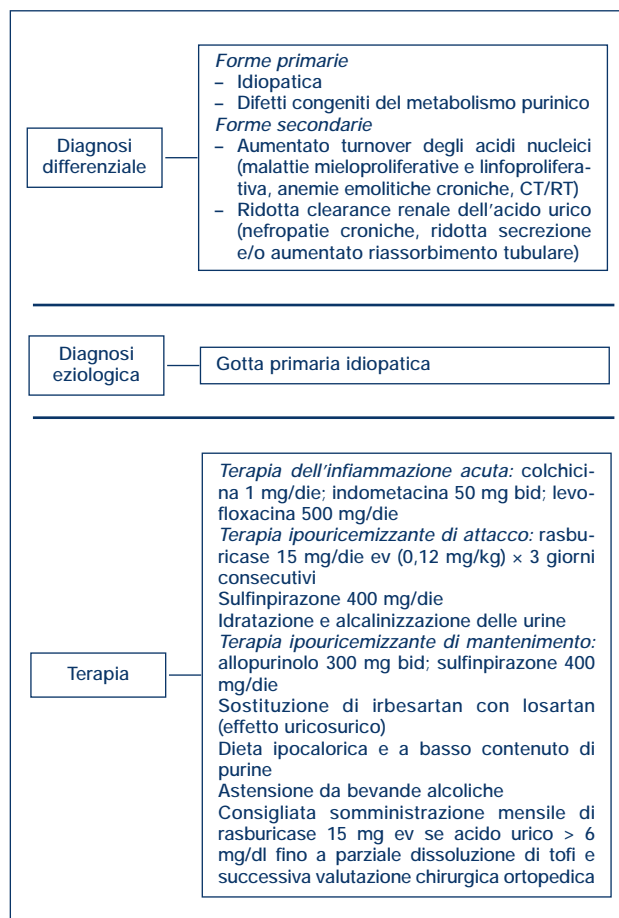
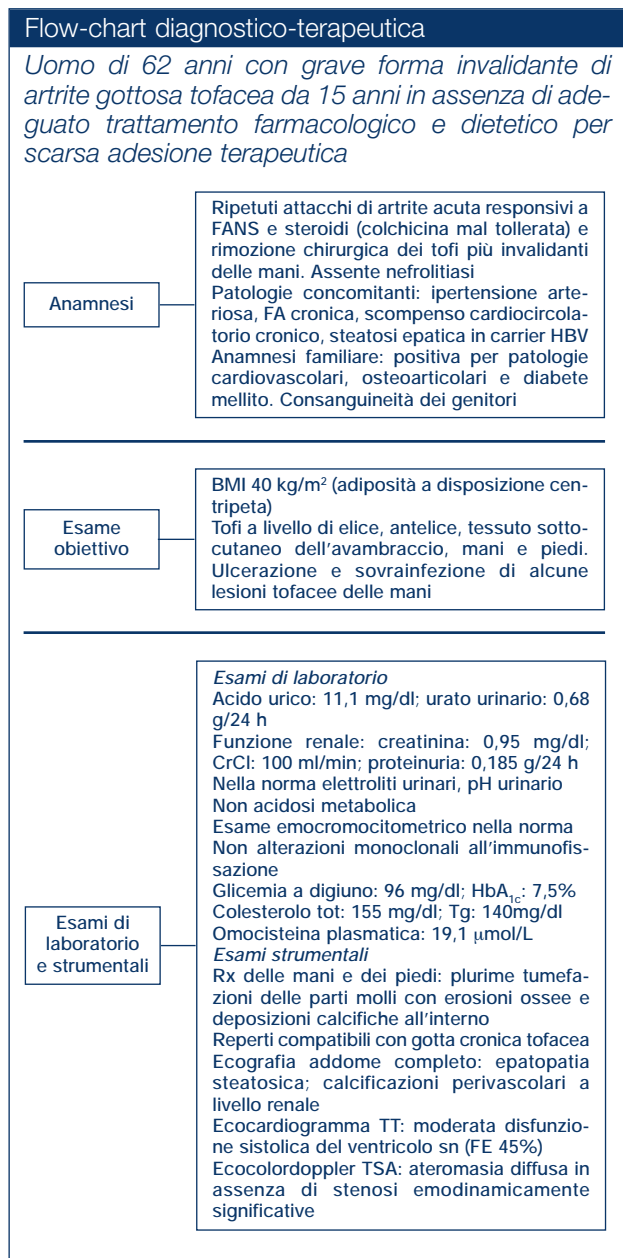
## Terapia

Per il trattamento del quadro flogistico acuto si impostava terapia orale con indometacina (50 mg bid) e con colchicina (dose massima raggiunta 1 mg/die), quest'ultima rapidamente sospesa per la precoce comparsa di effetti collaterali gastrointestinali. Data la presenza di lesioni tofacee ulcerate infette, si iniziava terapia antibiotica con levofloxacina, sospendendo la terapia con claritromicina assunta a domicilio per i potenziali rischi di tossicità legati alla concomitante assunzione di colchicina<sup>7</sup>.

Dopo risoluzione dello stato infiammatorio acuto, si impostava la terapia volta a stabilizzare l'acido urico sierico a valori inferiori a 6 mg/dl. Studi recenti, infatti, evidenziano che l'abbassamento dei valori di acido urico sierico al di sotto di questo valore soglia riduce il rischio di attacchi acuti di gotta e le dimensioni dei tofi già esistenti<sup>8</sup>. Si somministrava quindi rasburicase, uricasi ricombinante in grado di

convertire l'acido urico in allantoina, al dosaggio giornaliero di 15 mg per via endovenosa (corrispondente a 0,12 mg/kg, la metà circa della dose comunemente utilizzata in oncologia per la terapia dell'iperuricemia post-chemioterapia) per tre giorni consecutivi. Veniva inoltre associato sulfpirazone, farmaco ad azione uricosurica, alla dose di 400 mg/die per os, ottenendo una rapida riduzione dell'acido urico sierico a 1,1 mg/dl. Durante il trattamento il paziente veniva adeguatamente idratato e le urine venivano alcalinizzate con bicarbonato ev per evitare il rischio di precipitazione di cristalli di urato nell'apparato urinario. Si associava infine allopurinolo, inibitore dell'enzima xantina-ossidasi (XO) coinvolto nella sintesi di acido urico, alla dose giornaliera di 300 mg bid. Come corollario, si modificava la terapia antipertensiva sostituendo irbesartan con losartan per sfruttarne l'effetto uricosurico e si impostava dieta ipocalorica a basso contenuto di purine<sup>1</sup>.

Alla dimissione si consigliava di proseguire la terapia con allopurinolo e sulfpirazone per os e di somministrare mensilmente rasburicase (15 mg ev) in caso di rialzo dell'uricemia > 5 mg/dl. Il chirurgo ortopedico poneva indicazione a un controllo ambulatoriale a sei mesi per decidere l'eventuale asportazione dei tofi maggiormente invalidanti delle mani.



## Discussione

La gotta è un problema medico comune che colpisce almeno l'1% della popolazione occidentale con un rapporto uomo:donna variabile tra 7:1 e 9:1<sup>1,9</sup>. Il trattamento della gotta prevede due fasi: 1) la risoluzione dello stato infiammatorio acuto e 2) l'impostazione di una terapia cronica volta a mantenere l'uricemia < 6 mg/dl, allo scopo di prevenire nuovi attacchi<sup>8</sup>. Per controllare lo stato infiammatorio acuto del nostro paziente sono state somministrate indometacina e colchicina, quest'ultima al dosaggio massimo tollerato, sospendendo la terapia antibiotica domiciliare con claritromicina per i rischi connessi alla concomitante assunzione di colchicina, di cui i macrolidi alterano il metaboli-

smo<sup>7</sup>. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con particolare riferimento all'indometacina, sono i più utilizzati nella fase acuta, sebbene richiedano particolare attenzione nei pazienti anziani e con insufficienza renale cronica. L'uso della colchicina, seppur efficace, è limitato dai pesanti effetti collaterali prevalentemente gastroenterici, dalla interazione con numerosi farmaci<sup>7</sup> e dalla necessità di cautela in pazienti con insufficienza epatica e renale. La dose iniziale raccomandata è di 1 mg, aumentabile di 0,5-0,6 mg ogni 1-2 ore, non superando la dose massima giornaliera di 4 mg<sup>1</sup>. I corticosteroidi per via sistemica (per es. prednisone alla dose giornaliera di 40-60 mg) possono costituire una valida alternativa<sup>1,7</sup>.

Allo scopo di indurre la rapida riduzione dell'uricemia abbiamo somministrato rasburicase (uricasi ricombinante), un agente uricolitico che ossida l'acido urico in allantoina, metabolita inattivo e solubile escreto nelle urine. L'impiego di rasburicase è approvato per prevenire l'iperuricemia da lisi tumorale dopo chemioterapia, ma è anche segnalato in letteratura per la cura di gravi casi di gotta qualora i farmaci di uso convenzionale siano controindicati o inefficaci<sup>10-12</sup>. Gli svantaggi di rasburicase sono la somministrazione parenterale, l'assenza di schemi di trattamento convalidati e il rischio di reazioni allergiche<sup>10</sup>. A rasburicase è stato inoltre associato sulfipirazone, agente uricosurico. Abbiamo successiva-

mente iniziato un trattamento ipouricemizzante cronico, secondo quanto raccomandato dalle linee guida<sup>1</sup>, in presenza di: 1) almeno tre attacchi acuti all'anno, 2) tofi, 3) artropatia o nefropatia da deposito di cristalli di urato monosodico. A tale scopo ci siamo avvalsi dell'allopurinolo, farmaco inibente la sintesi di acido urico mediante blocco dell'enzima xantina-ossidasi. L'allopurinolo è in genere ben tollerato. Tuttavia sono descritte reazioni avverse, anche gravi, quali la sindrome di Lyell e di Stevens-Johnson. Da una recente analisi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza sulle reazioni avverse segnalate dal 2001 ai primi 7 mesi del 2007, l'allopurinolo è risultato essere il farmaco con il più elevato numero di segnalazioni per tali gravi complicanze epidermologiche, insorgenti in media dopo 21 giorni dall'inizio del trattamento e fatali nel 25% dei casi. Oltre ai fattori di rischio classici, come la concomitanza di infezione da HIV, radioterapia recente e malattie immuno-reumatologiche, fattori di rischio aggiuntivi per lo sviluppo di tali sindromi sono la dose giornaliera (superiore a 200 mg) e l'età avanzata<sup>13</sup>. Più raramente, all'assunzione di allopurinolo si associano complicanze quali neuropatia periferica, sindrome di Guillain-Barré, leucopenia e trombocitopenia<sup>10</sup>. Circa il 75% dei pazienti con gotta primaria (idiopatica) ha una ridotta escrezione urinaria di acido urico<sup>1,10</sup> e pertanto, se non controindicata (nefrolitiasi e uricosuria superiore a 800 mg nelle 24 ore), è utile l'associazione di farmaci uricosurici come sulfopirazone o probenecid (benzobromarone è stato rimosso dal mercato europeo per casi di epatite fulminante)<sup>1</sup>. La scelta di sostituire irbesartan con losartan è stata motivata dal blando effetto uricosurico di quest'ultimo composto; per lo stesso motivo, in pazienti dislipidemici è indicato l'utilizzo di fenofibrato<sup>8,10</sup>. Attualmente nuovi agenti farmacologici sono in fase di studio per il trattamento dell'iperuricemia: un inibitore non purinico della xantina-ossidasi, febuxostat, più selettivo e potente dell'allopurinolo e a minor rischio di reazioni di ipersensibilità<sup>14</sup>, e una nuova uricasia ricombinante accoppiata a polietilenglicole (PEG), che ne riduce l'antigenicità e ne prolunga l'emivita<sup>15</sup>.

La gotta primaria richiede, oltre alla terapia farmacologica, l'adozione di precise norme dietetico-comportamentali, in particolare nel paziente con sindrome metabolica<sup>1</sup>. Studi clinici hanno evidenziato come l'iperinsulinemia riduca la clearance renale dell'acido urico<sup>4-6</sup>; diete ipocaloriche a basso contenuto di carboidrati e maggiore contenuto di proteine e grassi insaturi sembrano presentare una migliore efficacia nel ridurre i livelli di uricemia rispetto ai regimi dietetici tradizionali a basso contenuto purinico<sup>3,4,8,16</sup>.

In conclusione, il trattamento della gotta prevede oggi un largo ventaglio di opportunità terapeutiche. È consigliabile un

approccio multidisciplinare al paziente gottoso, date le implicazioni metaboliche, nefrologiche, cardiovascolari e ortopediche di tale patologia.

## Bibliografia

1. Terkeltaub RA. *Gout*. N Engl J Med 2003;349:1647-55.
2. Simmonds HA, Duley JA, Fairbanks LD, Mc Bride MB. *When to investigate for purine and pyrimidine disorders: introduction and review of clinical and laboratory indications*. J Inher Metab Dis 1997;20:214-26.
3. Wortmann RL. *Gout and hyperuricemia*. Curr Op Rheumatol 2002;14:281-6.
4. Fam AG. *Gout, diet, and the insuline resistance syndrome*. J Rheumatol 2002;29:1350-5.
5. Facchini F, Ida Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. *Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration*. JAMA 1991;266:3008-11.
6. Muscelli E, Natali A, Bianchi S. *Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension*. Am J Hypertens 1996;9:746-52.
7. Ellman MH, Becker MA. *Crystal-induced arthropathies: recent investigation advances*. Curr Op Rheumatol 2006;18:249-55.
8. Lan XC, Schumacher HR. *Gout: can we create an evidence based systematic approach to diagnosis and management?* Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006;20:673-84.
9. Rott KT, Agudelo CA. *Gout*. JAMA 2003;289:2857-60.
10. Bardin T. *Current management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol*. Joint Bone Spine 2004;71:481-5.
11. Richette P, Bardin T. *Successful treatment with rasburicase of a tophaceous gout in a patient allergic to allopurinol*. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:338-42.
12. Moolenburgh JD, Reinders TL, Jansen TA. *Rasburicase treatment in severe tophaceous gout: a novel therapeutic option*. Clin Rheumatol 2006;25:749-52.
13. Agenzia Italiana del Farmaco. *Analisi dei segnali: sindrome di Lyell e allopurinolo*. Bollettino d'informazione sui farmaci XIV 2007;4:165-9.
14. Bruce SB. *Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout*. Ann Pharmacother 2006;40:2187-94.
15. Bomalaski JS, Holtsberg FW, Ensor CM, Clark MA. *Uricase formulated with polyethylene glycol (uricase-PEG20): Biochemical rationale and preclinical studies*. J Rheumatol 2002;29:1942-9.
16. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men*. N Engl J Med 2004;350:1093-103.