





# LA GOTTA: IL PUNTO DI VISTA DEL GERIATRA



**Antonio Cherubini**  
*Università degli Studi di Perugia*  
*Azienda ospedaliera di Perugia*



*“The king of diseases and the disease of kings”*



*Eduardo Rosales, Presentazione di don Juan d'Austria all'imperatore Carlo V 1869.  
Olio su tela, 76,5 x 129,5 cm. Museo del Prado, Madrid.*



# CASO CLINICO

## MOTIVO DEL RICOVERO:

L.B., una paziente di 89 anni, viene trasferita dall'OBI dove era stata ricoverata in data 28 aprile 2010 per un quadro clinico caratterizzato da: iperpiressia e dolori articolari diffusi, in particolare alle mani, associati a segni di flogosi.

# CASO CLINICO

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:

- ✓ Il 23 gennaio 2010 la paziente si reca al Pronto Soccorso di un Ospedale vicino Perugia per l'insorgenza di dolore persistente a livello del II dito del piede destro, associato a segni di flogosi. Tale quadro viene interpretato come possibile artrite settica e viene effettuata artrocentesi ed antibioticoterapia locale, senza alcun beneficio. La paziente è dimessa in giornata con diagnosi di “verruca complicata da un processo infiammatorio secondario del II dito del piede destro”.
- ✓ Una radiografia eseguita il 25 gennaio evidenzia “...segni di sospetta iniziale osteomielite del II dito” e pertanto la paziente è sottoposta a terapia antibiotica per via orale (Augmentin). Dopo l'esecuzione di una toilette chirurgica, la paziente a domicilio effettua medicazioni giornaliere per circa 3 settimane. L'esame colturale di un tampone prelevato dalla ferita risulta negativo.

# CASO CLINICO

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:

- ✓ Nelle settimane successive insorge dolore bilaterale a livello delle gambe, con ecodoppler agli arti inferiori negativo.
- ✓ Il 22 aprile 2010 la paziente si ricovera presso il reparto di Chirurgia dell'Ospedale di Perugia per subocclusione intestinale, ma la degenza è complicata dalla comparsa, il 23 aprile 2010, di un dolore a livello del dito V della mano destra, associato a segni di flogosi. Una radiografia della mano mostra “osteolisi dell'estremo distale della II falange e dell'estremo prossimale della falange ungueale...”.
- ✓ A domicilio, nonostante il trattamento con Paracetamolo e Amoxicillina/Acido Clavulanico, la paziente presenta nuovamente febbre, con comparsa di tumefazione, dolore e segni di flogosi del V dito a sinistra, e sintomatologia algica a livello dei piedi, tale da limitare la deambulazione.

# CASO CLINICO

## ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA:

La paziente viene condotta nuovamente al Pronto Soccorso in data 28 aprile 2010, dove è trattenuta in osservazione breve (OBI) per alcuni giorni prima del trasferimento nel nostro reparto:

- ✓ in seguito alla consulenza infettivologica, viene effettuata nuova artrocentesi con esame colturale del liquido sinoviale (risultato negativo) ed intrapresa terapia con ciprofloxacina (500 mg x 2/die), in attesa del referto, con completa remissione della febbre;
- ✓ una consulenza ortopedica esclude la necessità di una toilette chirurgica;
- ✓ una consulenza nefrologica, per il riscontro di valori di funzionalità renale in netto peggioramento rispetto ai precedenti, consiglia la sospensione dell'idroclorotiazide, e l'introduzione di allopurinolo associata ad alcalinizzazione delle urine.

# CASO CLINICO

## ESAME OBIETTIVO ALL'INGRESSO:

TC 37,3°C, Pa= 120/70 mmHg, FC=110 bpm R, SpO<sub>2</sub>=97% AA.

Il V dito della mano sinistra e l'alluce destro e sinistro apparivano caldi, arrossati, tumefatti, mentre il V dito della mano destra era fasciato.

La paziente lamentava un forte dolore in particolare ai piedi, tanto da non riuscire a mantenere la posizione eretta.

# CASO CLINICO

## ANAMNESI PATOLOGICA:

- sindrome metabolica: ipertensione arteriosa sistemica, bassi livelli di colesterolemia HDL, ipertrigliceridemia, obesità;
- artrosi polidistrettuale;
- alluce valgo bilaterale;
- calcolosi della colecisti.

## ANAMNESI FARMACOLOGICA:

- Ramipril + Idroclorotiazide 5+25 mg: 1 cp al mattino;
- Ciprofloxacina 500 mg x 2/die dal 28 aprile 2010;
- Paracetamolo 500 mg x 3/die dal 23 al 26 aprile 2010;
- Amoxicillina/Ac. Clavulanico 875+125 mg x 3/die dal 23 al 26 aprile 2010.

# CASO CLINICO

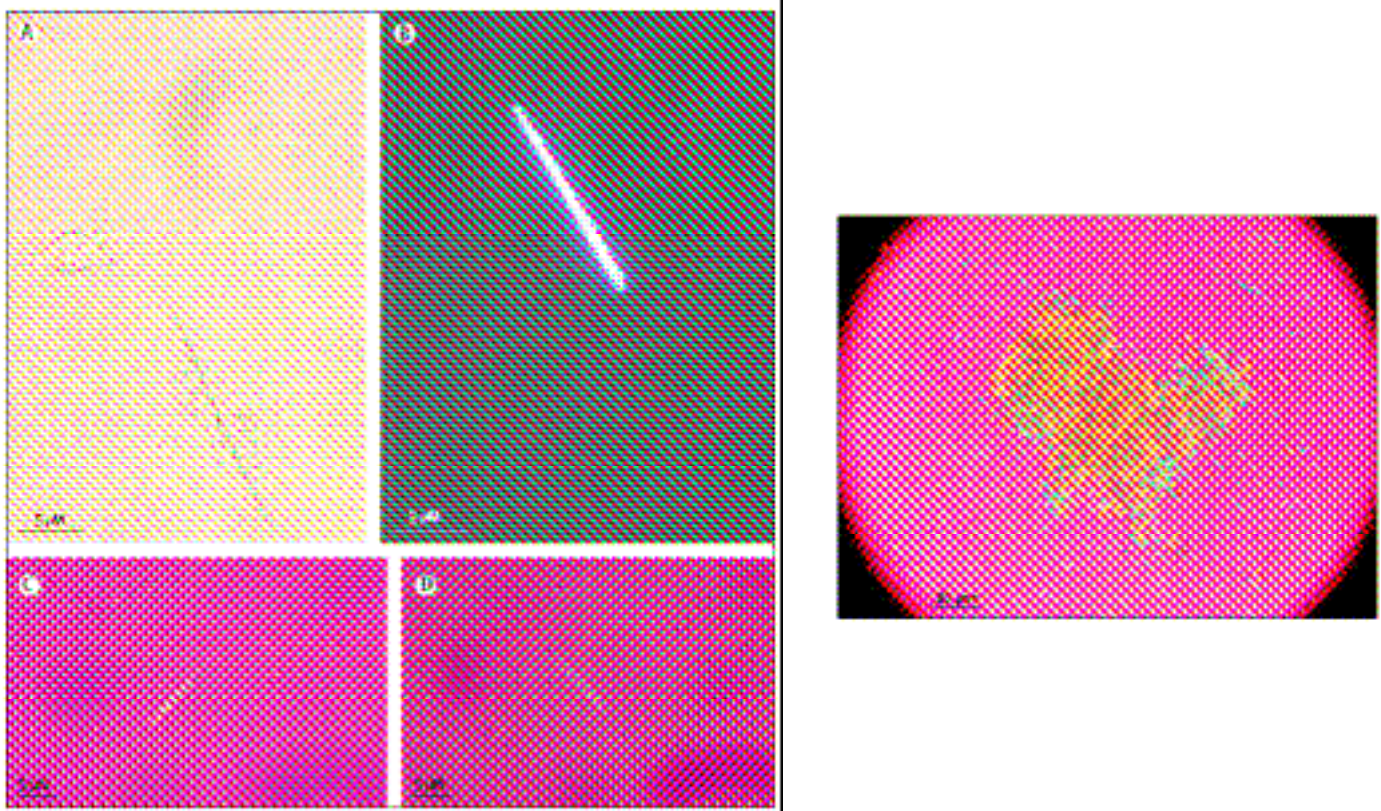
## INDAGINI DI LABORATORIO:

- iperuricemia=10,6 mg/dl;
- insufficienza renale di grado severo: azotemia= 82 mg/dl e creatinina= 2,17 mg/dl; clearance stimata Cockcroft-Gault intorno ai 20 ml/min;
- leucocitosi neutrofila;
- iperpotassiemia= 5.4 mEq/l.

## INDAGINI STRUMENTALI:

- Un esame microscopico a luce polarizzata del liquido aspirato da da tumefazione tofacea periarticolare ha confermato la presenza di cristalli numerosi, aghiformi a forte birifrangenza negativa, compatibili con cristalli di urato monosodico.

# CASO CLINICO



*Richette P. et Bardin T., Lancet, 2010*

# DEFINIZIONE

La gotta è una malattia cronica, che deriva da un disordine del metabolismo delle purine, e si manifesta con la deposizione di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni e nei tessuti extra-articolari

*Zhang W. et al., Ann Rheum Dis 2006.*

# EPIDEMIOLOGIA

La gotta rappresenta la più frequente forma di artrite infiammatoria negli uomini e nelle donne in età postmenopausale.

- La gotta colpisce dall'1 al 2% della popolazione adulta nei paesi sviluppati... il 7% degli uomini >65 anni, mentre nelle donne il 3% oltre gli 85 anni.
- Nella popolazione italiana la principale indagine epidemiologica ha riscontrato una prevalenza di circa lo 0,5%

*Salaffi F. et al., Clin Exp Rheumatol 2005*

# EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della gotta è notevolmente aumentata negli ultimi 30 anni ed il maggior aumento si è verificato nella popolazione anziana, mentre non si è verificata un'importante variazione nei soggetti con età inferiore ai 65 anni: nei pazienti tra i 65 e i 74 la prevalenza è aumentata del 40% e in quelli con più di 75 anni del 100%.

*Wallace K, J Rheumatol, 2004.*

# EPIDEMIOLOGIA

Tale incremento può essere giustificato da:

- l'aumento della aspettativa di vita;
- il maggior utilizzo di diuretici ed aspirina a basse dosi;
- le modificazioni delle abitudini dietetiche con un maggior introito di carboidrati, proteine;
- l'aumento della prevalenza dell'obesità;
- la maggior frequenza di patologie concomitanti che possono favorire lo sviluppo di iperuricemia, come l'insufficienza renale;
- l'aumentata sopravvivenza per patologie correlate alla gotta, come la cardiopatia ischemica.

# FISIOPATOLOGIA

- Gli esseri umani ed i primati superiori non possiedono l'enzima uricasi che degrada l'acido urico ad allantoina.
- Al pH fisiologico di 7.4, il 98% dell'acido urico si trova nella forma ionizzata di urato monosodico, con un limite inferiore di solubilità di 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/L).
- La concentrazione di acido urico dipende dal bilancio tra l'assunzione di purine, la sintesi de-novo nelle cellule, il riutilizzo e l'azione della xantino-ossidasi.
- Circa il 90% della quantità giornaliera di acido urico filtrato dai reni viene riassorbito a livello del tubulo prossimale (URAT1).

# FISIOPATOLOGIA

La formazione di cristalli di monourato di sodio costituisce uno stimolo pro-infiammatorio che può iniziare e sostenere un'intensa risposta infiammatoria.

Un ruolo chiave rivestono l'interleuchina 1 $\beta$ , mediatore centrale dell'infiammazione nella gotta acuta e possibile target terapeutico, e l'inflammasoma NLRP3.

*Busso N, So A, Arthritis Res Ther, 2010*

# Fattori di Rischio

- L'iperuricemia cronica rappresenta il principale fattore di rischio per la gotta e il rischio è direttamente proporzionale alla concentrazione di urati, anche se la maggior parte delle persone con iperuricemia non svilupperà mai la gotta.
- Le alterazioni dell'escrezione renale di acido urico rappresentano la causa dell'iperuricemia nel 90% degli individui.

*Richette P. et Bardin T., Lancet, 2010*

# Fattori di Rischio

- L'aumento di peso, le bevande alcoliche, in particolare birra, la carne e frutti di mare sono fattori di rischio.
- La gotta è associata all'uso di diversi farmaci, come diuretici, aspirina a basse dosi e alcuni immunosoppressori (es. tacrolimo e ciclosporina) che riducono l'escrezione renale di acido urico.
- Rivestono un ruolo protettivo invece la perdita di peso, l'assunzione di alimenti poveri di lipidi, vitamina C e caffè.
- Diverse patologie, come i disordini mieloproliferativi e linfoproliferativi, la psoriasi e l'anemia emolitica, sono associate ad un aumentato turnover degli acidi nucleici, con conseguente iperuricemia.

# QUADRO CLINICO

- La storia naturale della gotta è tipicamente composta da 4 periodi: l'iperuricemia asintomatica, la fase degli attacchi acuti di gotta, gli intervalli asintomatici e l'artrite gottosa cronica.
- L'artrite gottosa acuta spesso colpisce inizialmente un'articolazione degli arti inferiori (85-90% dei casi) – di solito la prima articolazione metatarso-falangea- e viene definita **podagra**.
- Se la gotta non viene riconosciuta, è trattata in maniera inappropriata o risulta refrattaria alla terapia, si può sviluppare una gotta cronica, caratterizzata da un interessamento poliarticolare con deformità articolare, tofi, che sono depositi cristalli di urato monosodico, circondati da un infiltrato di mononucleati e cellule giganti

# QUADRO CLINICO NELL'ANZIANO

Forma classica	Gotta nell'anziano
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Maggior prevalenza nel sesso maschile;</li><li>▪ Insorgenza acuta monoarticolare nel 90% dei casi;</li><li>▪ Interessamento prevalente arti inferiori, in particolare artic. metatarsofalangea;</li><li>▪ Tofi rari al momento dell'esordio.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Incidenza simile nei due sessi;</li><li>▪ Coinvolgimento poliarticolare iniziale;</li><li>▪ Coinvolgimento di qualsiasi articolazione;</li><li>▪ Frequente presenza di tofi all'esordio.</li></ul>

*(da De Leonardis et al, Rheumatol Int. 2007, mod.)*

# DIAGNOSI

La diagnosi di gotta viene di solito effettuata su base clinica.

✓ Criteri di Roma, 1963

✓ Criteri dell' American Rheumatism Association, ARA, 1977

✓ Linee Guida EULAR, 2006

Anche se, dei numerosi criteri diagnostici proposti, nessuno ha dimostrato una sensibilità superiore al 70% o specificità superiore all'88%, per cui la ricerca dei cristalli nel liquido sinoviale o nell'aspirato dei tofi, anche in soggetti asintomatici, rimane il gold standard.

*Malik A et al., J Clin Rheumatol. 2009*

# DIAGNOSI

## Criteria di Roma

Almeno 2 tra questi criteri:

- storia di tumefazione e dolore alle articolazioni, con esordio brusco e risoluzione in una o due settimane;
- livelli di acido urico nel siero:
  - > 7 mg/dl negli uomini,
  - > 6 mg/dl nelle donne;
- presenza di tofi;
- riscontro di cristalli di urato (MSU) nel liquido sinoviale o nei tessuti.

*Kellgren J.H. et al, Oxford: Blackwell Scientific, 1963*

# DIAGNOSI

## Criteria ARA

Presenza di cristalli di urato nel liquido sinoviale o nei tofi, e/o almeno 6 tra le seguenti 12 caratteristiche:

- acme della reazione infiammatoria entro le prime 24 ore;
- almeno due episodi di artrite acuta;
- interessamento monoarticolare;
- presenza di dolore a livello della prima articolazione metatarsofalangea;
- episodio acuto delle articolazioni tarsali monolaterali;
- sospette lesioni tofacee;
- presenza di iperuricemia;
- evidenza radiografica di tumefazione articolare asimmetrica;
- cisti subcorticali in assenza di erosioni all'immagine radiografica;
- negatività dell'esame microbiologico del liquido sinoviale.

*Wallace SL. et al, Arthritis Rheum 1977*

# GOTTA e COMORBILITA'

I pazienti affetti da gotta sono clinicamente più complessi oggi poiché presentano età più avanzata, frequenti comorbilità, in particolare cardiovascolari e renali, rischio di interazioni farmacologiche.

Fino all'85% dei pazienti affetti da gotta ha ipertensione arteriosa, il 45% dislipidemia, il 30% cardiopatia ischemica, il 25% diabete mellito e fino al 30% insufficienza renale. La nefrolitiasi è la più frequente patologia renale correlata alla gotta (10-40% dei pazienti).

La prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti affetti da gotta è elevata, anche fino al 60%.

*Brook RA et al, Curr Med Res Opin 2010*

La gotta è associata ad un'importante morbilità e mortalità dovuta a eventi cardiovascolari ed a un maggiore rischio di ospedalizzazione e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco.

*Thanassoulis G et al, Arch Intern Med 2010*

# GOTTA e COMORBILITA' CARDIOVASCOLARE

E' stato ipotizzato che nei pazienti con gotta vi siano dei meccanismi responsabili dell'aumentato rischio cardiovascolare. Il processo di accelerata aterosclerosi nei pazienti con gotta potrebbe essere spiegato anche dall'attivazione dei recettori Toll-like (TLRs) che intervengono nel metabolismo lipidico, bloccando l'induzione di un recettore epatico (LXR) che previene il processo aterosclerotico.

*Bhansing KJ et al, Neth J Med. 2010*

Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato come il danno renale indotto dall'iperuricemia comporta in aumento dei livelli di renina, con conseguente ipertensione..

*Goicoechea M et al, J Am Soc Nephrol., 2010*

# GOTTA E DISABILITA'

La gotta acuta e cronica si associa ad una ridotta qualità di vita e a disabilità. Il maggior effetto invalidante della gotta si riscontra nei pazienti con elevata frequenza di attacchi acuti, presenza di tofi ed incapacità di mantenere la concentrazione di urati inferiore ai 6 mg/dl nonostante la terapia ipouricemizzante, che si considerano affetti da gotta cronica “refrattaria”.

*Becker MA et al, J Rheumatol 2009; Brook RA et al, Curr Med Res Opin 2010*

# PROBLEMATICHE nella GESTIONE

- La gotta rappresenta un problema di salute pubblica, con elevati costi dovuti soprattutto all'ospedalizzazione e alla gestione delle comorbilità cardiovascolari
- La diagnosi ed il trattamento della gotta sono spesso inadeguati

*Edwards NL, Arthritis&Rheumatism, 2008; Singh JA, Curr Rheumatol Rep, 2009;*

- Il sesso maschile, l'età avanzata, l'insufficienza renale cronica e la polifarmacoterapia si associano significativamente al trattamento inappropriato della gotta

*Mikuls et al., Rheumatology 2005*

# CONCLUSIONI

# CONCLUSIONI

- La gotta è una patologia spesso misconosciuta o diagnosticata tardivamente, in particolare nell'anziano

# CONCLUSIONI

- La gotta è una patologia spesso misconosciuta o diagnosticata tardivamente, in particolare nell'anziano
- La sua gestione, sia in ambito di medicina generale che specialistica, è spesso inadeguata

# CONCLUSIONI

- La gotta è una patologia spesso misconosciuta o diagnosticata tardivamente, in particolare nell'anziano
- La sua gestione, sia in ambito di medicina generale che specialistica, è spesso inadeguata
- Una rinnovata attenzione è necessaria nei confronti della di tale patologia, oggi curabile, per prevenire la morbilità e disabilità ad essa conseguenti.