

## **GUTA**

Definitie, etiologie. Fiziopatologie. Cauze si clasificare. Semne si simptome. Complicatii. Diagnostic. Tratament. Prognostic

### **Dr. Răzvan Adrian Ionescu**

Doctor in medicina, medic primar medicina interna/reumatologie, sef de sectie Medicala III, Spitalul Clinic Colentina, București; Sef de Lucrari UMF "Carol Davila"

#### **I. Definitie, etiologie**

Guta este o boala inflamatorie (artrita periferica a adultului) indusa prin depunerea de microcristale de monourat monosodic in una sau mai multe articulatii.

Afectiunea reprezinta cea mai frecventa artropatie inflamatorie intalinita in randul adultilor de sex masculin, cu o prevalenta de 5.9% si numai 2% in randul femeilor.

Una dintre cele mai vechi boli in literatura medicala, cunoscuta in trecut drept "boala regilor" sau "boala oamenilor bogati", datorita aparentei asocieri a hiperuricemiei cu alimentatia "de calitate", guta dezvoltata in ultimele decenii o crestere importanta a incidentei. In prezent, aceasta incidenta este in continua crestere, iar astazi, in jur de 1-2% din populatia Occidentului cunoaste aceasta boala. Responsabila de aceasta evolutie a ratei incidentei, se considera a fi cresterea, la nivelul populatiei, a factorilor de risc, cum ar fi sindromul metabolic, hipertensiunea arteriala, bolile renale, speranta de viata crescuta si schimbarile in alimentatie.

#### **II. Fiziopatologie**

Guta este considerata a fi o tulburare a metabolizarii purinei, tulburare care permite acidului uric sau uratului sa se acumuleze in sange si tesuturi.

Acidul uric este un produs final al metabolismului purinic. Oamenii elimina acidul uric in principal prin excretie renala. Cand excretia este insuficienta pentru a mentine nivelurile serice de urati sub nivelul de saturatie de 6,8 mg/dl, se poate dezvolta hiperuricemia ( $\geq 7$ mg/dl), uratii pot cristaliza si se depoziteaza in tesuturile moi. Cand plasma devine suprasaturata, sarurile de urati precipita, formand cristale. Cristalele sunt mai putin solubile in mediul acid si la temperaturi scazute si de aceea depunerea lor are loc cu precadere in articulatiile "reci", periferice (de exemplu, articulatia metatarsofalangiana a halucelui).

Despre hiperuricemie se poate spune ca este frecvent asimptomatica, in 90% din cazuri apare ca urmare a perturbarii excretiei renale si, ca este necesara dar NU suficienta pentru aparitia gutei (depunere). Trebuie mentionat si faptul ca uricozuria normala este de 250-750mg/24 ore

#### **III. Cauze si clasificare**

Asa cum mentionam si anterior, hiperuricemia este principala cauza a gutei. Ea se poate dezvolta in multiple contexte si avand printre cauze, alimentatia (stil de viata), predispozitia genetica, excretia redusa a acidului uric (90% din cazurile de guta), sau supraproductia de acid uric (<10% din cazuri).

Astfel, se descriu in literatura de specialitate, 2 forme ale bolii:

##### Guta primara :

- "Overproducers" (10%) , avand drept cauza fie consumul crescut de purine, fie producerea in exces a acidului uric endogen.
- "Under-excretors" (90%). Boala apare ca urmare a incapacitatii organismului, de a excreta cantitati suficiente de acid uric in urina.

##### Guta secundara aparuta ca urmare a:

- Unui turnover celular mare (psoriazis, limfoame, leucemii)
- Unor boli genetice rare (sindromul Lesch-Nyhan)
- Utilizarii unor medicamente care pot creste sau reduce uricemia, dupa cum urmeaza:

A. Care *cresc* uricemia:

- Diuretice
- Tacrolimus
- Ciclosporine
- Ethambutol
- Pyrazinamida
- Etanol (abuz cronic)
- Chimioterapie
- Salicilati (doze scazute)
- Levodopa
- Rivabirina si interferon
- Teriparatid

B. Care *scad* uricemia:

- Acid ascorbic
- Benzbromarone
- Calcitonina
- Estrogeni
- Fenofibrat
- Losartan
- Probenecid
- Salicilati (doze mari)
- Sulfinpirazona

Trebuie mentionat faptul ca guta se asociaza cu o serie de comorbiditati, cum ar fi: hipertensiunea arteriala, sindromul metabolic (dislipidemie, diabet, obezitate), bolile cardiovasculare (infarctul miocardic, accidental vascular cerebral, boala arteriala periferica, insuficienta cardiaca), sau insuficienta renala.

#### **IV. Semne si simptome**

In mod clasic, spectrul clinic al gutei include urmatoarele *stadii tipice evolutive*:

- hiperuricemia asimptomatica
- artrita acuta gutoasa
- perioada intercritica
- guta cronica tofacee

Episoadele de *hiperuricemie asimptomatica* se remarca prin persistenta si exista date care sugereaza ca aceasta, reprezinta un factor de risc independent pentru aparitia complicatiilor cardiovasculare ale bolii.

Cea mai frecvent intalnita manifestare a gutei este *artrita acuta (suferinta inflamatorie)*, articulatia metatarsofalangiana a halucelui fiind cea mai des afectata (in aproximativ 50% din cazurile de guta). In aceasta localizare, suferinta se numeste si Podagra. Alte articulatii care mai pot fi interesate in guta sunt: glezna, pumnul, articulatiile degetelor, si genunchii. Cel mai des, boala prezinta o implicare monoarticulara, desi atacurile acute poliarticulare nu sunt rare, si multe articulatii diferite pot fi implicate simultan sau in succesiune rapida. Atacurile incep brusc, frecvent nocturn, cu durere extrema (pacientul nu suporta nici macar atingerea cearceafului), insotita de fenomene inflamatorii locale importante (care adesea necesita diagnostic diferential cu artrita septic sau celulita zonei). De asemenea, din pricina furtunei citokinice determinate de atac, apar adesea si manifestari sistemice: febre, tahicardie, hipertensiune (adesea asociata gutei, asa cum s-a mentionat deja, dar agravata si de durerea articulara).

In istoricul recent al unui pacient cu atac de guta se poate identifica adesea un factor declansator, care modifica uricemia: consumul excesiv de alcool (in mod deosebit bere sau lichior) sau de alimente bogate in purine (ansoa, sardine, rinichi, ficat, alone, nuci, fistic, alimente si bauturi bogate in fructoza),

scăderea rapidă în greutate, deshidratarea, administrarea de medicamente care modică nivelurile de acid uric seric, intervențiile chirurgicale, criza tireotoxica, traumatismele.

*Perioada intercritică* este reprezentată de timpul care se scurge între atacurile acute. Cel mai frecvent, în guta netratată, al doilea atac survine în primul an de la primul atac. Foarte rar se poate descrie prezenta doar a unui singur atac de guta în viața unui pacient.

*Guta cronică tofacee* este o formă foarte rară la prima prezentare, cu risc de apariție la pacienții netratati și caracterizată prin apariția tofilor gutosi deformanți și depunere de cristale în interstițiul renal (!!!).

**Complicațiile gutei** includ:

-litiataz urinară urică

-nefropatia urică acută (care determină insuficiența renală acută cu uricozurie crescută) și cronică (ce este o nefropatie interstițială, ce determină 20% din decese).

**V. Diagnosticul gutei** se realizează pe baza anamnezei și a examenului clinic, iar investigațiile potențial utile sunt:

- -Artrocenteza (confirmă diagnosticul): analiză lichidului inflamator care evidențiază cristale de urat aciculare birefringente, libere sau în macrofage sau neutrofile.
- Hiperuricemia, care ajută dar este nespecifică, deoarece în aproximativ 30% din cazuri, este normală
- Uricozuria/24h,
- Examenul sumar de urină: poate evidenția leziunea tubulară renală
- Radiografia relevă în:
  - Acut : tumefacția părților moi
  - Cronic : eroziuni EXTRAARTICULARE cu margini suspendate, considerate patognomonice pentru guta (artrita cronică tofacee) sau modificările degenerative secundare (osteoscleroza cu îngustare de spațiu articular, în special la nivelul articulațiilor MTF1, IFP4)
- Ecografia articulară: deși nu poate fi recomandată în prezent drept alternativă la aspiratul din lichidul sinovial, a adunat multe dovezi privind capacitatea de a detecta depozite de cristale de urat, precum și alte caracteristici specifice artropatiei guttoase; probabil că va reprezenta tehnica de diagnostic a gutei în viitor.
- Tomografia computerizată (o altă metodă de viitor în diagnosticul gutei). Un studiu publicat în mai 2009 de Spitalul General din Vancouver, Canada, sugerează faptul că tomografia computerizată care utilizează energie duală (DECT) ar putea schimba radical diagnosticul acestei boli. Investigațiile au confirmat gradul înalt de fidelitate oferit de această metodă în detectarea depozitelor de acid uric.

Tot în sprijinul stabilirii unui diagnostic cât mai corect, în 2006 au fost publicate **RECOMANDARILE EULAR PENTRU DIAGNOSTICUL GUTEI:**

1. Trebuie știut faptul că în atacurile acute cu dezvoltare rapidă a durerii severe, tumefacție, sensibilitate și care ajung la maxim în termen de doar 6-12 ore, însoțite în special de eritem, deși tabloul este foarte sugestiv pentru inflamația indusă de cristale, nu este specific pentru guta
2. Pentru prezentări tipice de guta (cum ar fi podagră recurentă cu hiperuricemie) diagnosticul clinic singur oferă o acuratețe rezonabilă, dar nu definitivă, în absența confirmării prezentei de cristale
3. Demonstrarea prezentei de cristale de monourat monosodic în lichidul sinovial aspirat, permite un diagnostic definitiv de gută
4. Se recomandă verificare de rutină a prezentei cristalelor de monourat monosodic în toate probele de lichid sinovial, obținute din articulații inflamate, nediate

5. Identificarea cristalelor de monourat monosodic in articulatii asimptomatice poate permite un diagnostic clar în perioadele intercritice
6. Guta si sepsiul pot coexista, deci atunci cand se suspecteaza artrita septica, se recomanda realizarea de culturi din lichidul sinovial, chiar dacă cristale de monourat monosodic sunt identificate
7. În masura in care cel mai important factor de risc pentru guta este concentrația serica de acid uric care nu confirma sau exclude guta, este bine cunoscut faptul ca multe persoane cu hiperuricemie nu dezvoltă guta, și în timpul atacurilor acute nivelurile serice pot fi normale
8. Excretia renală a acidului uric ar trebui stabilita la pacienții guta selectati, în special la cei cu un istoric familial de atac de guta cu debut timpuriu, debutul gutei sub 25 de ani, sau cu calculi renali
9. Deși radiografiile pot fi utile pentru diagnosticul diferential si pot prezenta caracteristici tipice în guta cronica, ele nu sunt utile în confirmarea diagnosticului precoce sau acut de gută
10. La orice pacient cu guta, ar trebui să fie evaluati factorii de risc si prezenta co-morbiditatilor asociate, inclusiv caracteristici ale sindromului metabolic (obezitate, hiperglicemie, hiperlipidemie, hipertensiune)

**Diagnosticul diferential** al gutei este important de efectuat si are în vedere excluderea:

- Artritei septice (!!!)  
Este cel mai important diagnostic diferential al gutei si aceasta situatie trebuie avuta în vedere la pacienții care prezintă semne de infecție sau la cei a căror situație nu se ameliorează sub tratament.
- CPPD – “calcium pyrophosphate disease” (pseudoguta)
- Artritei psoriazice

**VI. Tratamentul** are ca obiective principale : reducerea simptomatologiei (un obiectiv esential al tratamentului initial al atacului de guta), prevenirea progresiei bolii si reducerea depunerilor de urați în medula renală sau a cristalelor de acid uric în sistemul colector renal (care pot produce litiaza renala sau nefropatia urica acuta).

*Tratamentul atacului (artrita acuta):*

a. Administrare de Colchicina 1cp (0,5/0,6mg)x3/zi, care scade la 1cp/zi dupa aparitia raspunsului

- Recomandat a fi cat mai precoce
- Se opreste la aparitia efectelor adverse
- Efectele adverse medulare exista si la administrarea iv; in plus, aceasta cale de administrare poate determina necroza subcutanata, coagulare intravasculara diseminata si reactive idiosincratice
- Atentie in cazul bolii renale cronice :  
in situatia unui Clearance la creatinina sub 30ml/min atunci ½ cp la 1-2 zile

b. Administrare de AINS

Orice AINS (traditional sau COX2) este la fel de bun, dar se impune o atentie sporita in cazul existentei comorbiditatilor.

c. Alte optiuni:

- Inhibitori IL1 (canakinumab)
- Cortizon sistemic (mult mai putin eficient)
- Artrocenteza, cu evacuare si, eventual, administrare intraarticulara de cortizon (care inasa, in aceasta modalitate de administrare, poate precipita intraarticular).

*Tratamentul de fond* se recomanda a fi initiat la 1-2 saptamani dupa rezolutia atacului acut (“**Urate lowering drugs**”) si are ca scop corectarea nivelului uricemiei sub 6mg/dl . Efectele dorite si asteptate ca urmare a instituirii tratamentului de fond sunt: dizolvarea cristalelor si prevenirea recurentelor (motiv pentru care se administreaza Colchicina sau AINS pana la atingerea dozei de uricozuric propuse, uneori pina la 3 luni) si progresiei spre dizabilitate.

În 2012, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a publicat recomandari privind tratamentul și profilaxia artritei gutoase acute si gestionarea hiperuricemiei.

Ca regulă generală, hiperuricemia asimptomatica NU trebuie tratata, deși studiile ecografice au demonstrat că depunerea cristalelor de urati în țesuturile moi are, totusi, loc la un numar redus de pacienti cu hiperuricemie asimptomatică. Pacientii cu niveluri mai mari de 11 mg / dl, prezinta un risc crescut pentru dezvoltarea litiazei renale și insuficienței renale si, in consecinta, funcția renală trebuie monitorizată în cazul acestor persoane.

Nu se recomanda indepartarea chirurgicala a tofilor, cu excepția cazului în care acestia sunt situati într-o locație critică . Tratamentul chirurgical poate fi indicat in cazul complicatiilor prezentei tofilor: infecții, deformari articulare, compresie (de exemplu, cauda equina sau impingement ale coloanei vertebrale), și dureri greu de rezolvat, precum și pentru ulcere legate de eroziuni. Vindecare este întârziată si se observă la aproximativ 50% din cazuri.

*Modalitatile de actiune ale tratamentului de fond* se pot exprima prin:

a. *Inhibarea formarii de acid uric prin intermediul inhibitorilor de xantin-oxidaza:*

- Allopurinol:
  - Doza recomandata este de 100-800mg/zi, in majoritatea cazurilor 300mg/zi
  - Utilizat ca profilaxie pentru sindromul de liza tumorală
  - Poate dezvolta ca efect advers, sindromul de hipersensibilitate acuta (2-10%), ce apare in special la indivizii cu HLA B5801; in primele 3 saptamani de tratament si are mortalitate de 20%
- Febuxostat
  - Doza recomandata este de 80mg/zi;
  - Mai eficient ca Allopurinol
  - Nu necesita ajustare cu Clearance-ul la creatinina
  - Posibile efecte adverse de care este responsabil: cresterea AST, ALT; posibile evenimente cardiovasculare (NU se administreaza la pacientii cu boala cardiaca ischemica dovedita si/sau insuficienta cardiaca!!!);
  - Nu produce reactii de hipersensibilitate

b. *Promovarea excretiei de acid uric :*

- Uricozurice

Acestea sunt mai putin eficiente, au o posologie dificila (atentie la IRC!) si au mai multe reactii adverse; ele sunt recomandate mai ales pentru pacientii “under-excretors”:

  - Probenecid
  - Sulfinpirazona
  - Benzbromarona
  - (Losartan)
  - (Fenofibrat)

c. *Transformarea acidul uric in alantoina* :

•Uricaze - foarte eficiente (uricemii < 1mg/dl !!!) :

- Rasburicaza

- Pegloticaza : are actiune mai lunga, este mai putin antigenica, ofera avantajul administrarii bi-saptamanale, dar si dezavantajul efectelor adverse cardiovasculare.

**Instituirea unui regim de viata corect si mai ales efectele lui**, sunt esentiale in vederea obtinerii unui prognostic bun al bolii. Iata de ce este foarte importanta stabilirea si respectarea unei diete echilibrate care poate induce o reducere a uricemiei cu cca 1 mg/dL. O atentie deosebita se impune, asa cum a mai fost amintit, si in cazul utilizarii de medicamente care pot modifica nivelurile de urati. Printre recomandarile de baza necesare in cazul unui pacient diagnosticat cu guta, se regasesc:

- • o dieta echilibrata: evitarea sau reducerea consumului de carne, fructe de mare si alte alimente care stimuleaza producerea crescuta de purine, alcool (in mod deosebit, bere), reducerea consumului de glucide (scad uricemia), utilizarea de bauturi indulcite cu fructoza (scad riscul de guta)
- scaderea in greutate (scade riscul de guta si uricemia)
- administrare vitaminei C (scade uricemia)
- controlul optim al HTA (scade uricemia)
- menținerea unui nivel ridicat de hidratare cu apă ( $\geq 8$  pahare de lichide pe zi)

**VII. Prognosticul** bolii este in general bun cu tratament.

Fără tratament, crizele acute de gută se ameliorează, în general, după cinci-șapte zile. Este demonstrat faptul ca boala cunoaste o evolutie mai severa atunci cand debutul ei are loc la varste mai mici de 30 ani. De asemenea, in cazul pacientilor netratati/necontrolati s-au mai observat atat modificari ale functiei articulare produse de tofii gutosi , cat si o progresie importanta catre boala renala cronica, la un procent mai mare de 50% dintre pacientii netratati.

Asa cum s-a mentionat déjà, persoanele cu gută reprezintă un grup aparte de pacienti, cu risc crescut de hipertensiune, diabet zaharat, sindrom metabolic, boli cardiovasculare și renale, și, implicit, cu un risc crescut de deces.

**In rezumat**, guta este cea mai frecventa artropatie inflamatorie la barbati, produsa de depunerea de cristale de urat de sodiu. Este o boala care se asociaza frecvent cu HTA, sindrom metabolic, afectare cardiovasculara si care, datorita atat acestor posibile asocieri cat si incompletei abordari, poate induce aparitia bolii renale cronice.

Din punct de vedere terapeutic, abordarea atacurilor de guta se poate realiza utilizand componentele sale principale, colchicina si AINS. In demersurile necesare obtinerii unui prognostic favorabil al bolii, un rol important il au deopotriva, educatia pacientului (corectarea stilului de viata) cat si tratamentul comorbiditatilor.

## **BIBLIOGRAFIE SELECTIVA**

1. Textbook on rheumatic diseases – Johannes WJ Bijlsma, BMJ Group, 2012
2. Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology – Richard J. Wakefield, Maria-Antonietta D’Agostino, Saunders Elsevier, 2010
3. [http://www.emedicinehealth.com/gout/page3\\_em.htm](http://www.emedicinehealth.com/gout/page3_em.htm)
4. <http://www.nhs.uk/Conditions/Gout/Pages/Symptoms.aspx>
5. [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gout?source=search\\_result&search=gout&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gout?source=search_result&search=gout&selectedTitle=2~150)
6. [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-gout?source=search\\_result&search=gout&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-gout?source=search_result&search=gout&selectedTitle=1~150)