

ARTICOLI ORIGINALI

Gotta e malattia renale cronica: peculiarità nella diagnosi e terapia



Pietro Cirillo, Loreto Gesualdo

UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Università degli studi di Bari "Aldo Moro", Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corrispondenza a: Pietro Cirillo, MD, PhD; University of Bari "Aldo Moro", Department of Emergency and Organ Transplantation, Nephrology Dialysis and Transplantation Unit, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (Italy), ;
Tel:+39 080 559 2735 Mail: pietro.cirillo@policlinico.ba.it

Abstract

Negli ultimi anni l'allungamento della vita media, i cambiamenti dietetici e di stile di vita hanno determinato un incremento di incidenza e prevalenza della gotta in tutti i paesi del mondo. Il fenotipo dei pazienti gottosi è cambiato molto negli anni: sempre più frequentemente presentano molteplici comorbidità come ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete, obesità, insufficienza renale cronica (IRC) e sindrome metabolica che ne influenzano l'evoluzione e ne rendono più difficile il management terapeutico. La gestione della gotta in determinate categorie di pazienti, come quelli affetti da IRC riserva delle attenzioni e peculiarità specifiche e aggiuntive. In questo articolo sono dettagliate le evidenze più aggiornate della letteratura internazionale su quale percorso diagnostico seguire nel paziente gottoso affetto da IRC e come gestire al meglio i farmaci per la cura degli attacchi acuti di gotta e per il management cronico dell'iperuricemia.

Parole chiave: allopurinolo, febuxostat, gotta, iperuricemia, linee guida eular, malattia renale cronica

Gout and chronic kidney disease: specific diagnostic and therapeutic features

In the last decades the increase of life expectancy, changes in diet and lifestyle have resulted in raising of incidence and prevalence of gout in all countries. The phenotype of patients with gout has changed a lot over the years: more and more frequently they have several co-morbidities such as hypertension, cardiovascular disease, diabetes, obesity, chronic kidney disease (CKD) and metabolic syndrome that influence the progression and make more challenged the therapeutic management. The management of gout in CKD patients reserves more attention and specific features in diagnosis and therapeutic approach. This article summarizes the more recent published evidences on how to best diagnose and treat the gouty patients who have also CKD and how to better manage medications for the treatment of acute gouty flares and for the management of chronic hyperuricemia.

Key words: febuxostat, allopurinol, chronic kidney disease, eular guidelines, gout, hyperuricemia

Epidemiologia e Classificazione della Gotta

In tutti i paesi del mondo si registra un incremento della prevalenza e incidenza della gotta dovuto ai cambiamenti dietetici, di stile di vita e all'allungamento della vita media [1] ([full text](#)). I pazienti affetti da gotta sempre più frequentemente hanno molteplici comorbidità

come ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete, obesità, insufficienza renale cronica (IRC) e sindrome metabolica che ne influenzano l'evoluzione e ne rendono più difficile il management terapeutico [2].

Per semplicità si è soliti classificare la gotta in *primitiva* se non è conseguenza di un disordine acquisito o il risultato di un difetto genetico, e in *secondaria* se, invece, è causata dall'utilizzo di alcuni farmaci o si sviluppa in corso di altre patologie come l'intossicazione da metalli pesanti, l'IRC e alcuni rari disordini genetici [3]. La Tabella 1 riassume gli effetti di alcuni fattori farmacologici e non sull'uricemia.

Esiste una fitta correlazione tra funzione renale, uricemia e gotta. L'IRC determina, per la ridotta uricuria, iperuricemia la quale contribuisce all'insorgenza e alla progressione del danno renale. Pazienti con gotta sono più predisposti a sviluppare alterazioni funzionali renali, calcolosi uratica e/o nefropatia gottosa. La gotta è molto raramente una patologia isolata. Infatti in una coorte di pazienti con artrite gottosa ben 89 % erano ipertesi, 63% erano dislipidemici, 47% presentavano IRC, 29% erano diabetici [4]. La presenza di tali intrecci di patologie e comorbidità rende particolarmente difficoltoso la gestione diagnostico-terapeutica della gotta, soprattutto e in particolare in corso di IRC, laddove, le controindicazioni relative/assolute farmacologiche, i potenziali effetti collaterali dei farmaci antigottosi e gli adeguamenti posologici possono rendere inefficaci gli interventi terapeutici [4].

Le raccomandazioni dell'EULAR per la diagnosi definitiva di gotta prevedono il prelievo di liquido sinoviale dalle articolazioni infiammate e l'identificazione alla luce polarizzata dei cristalli di urato monosodico. Il prelievo di liquido sinoviale permette anche di escludere o meno la coesistenza di sovrainfezione settica dell'articolazione colpita. Le classiche manifestazioni cliniche come dolore, arrossamento, limitazione funzionale ed edema dei tessuti molli dell'articolazione interessata, clinicamente e radiologicamente estrinsecate, possono completare la diagnostica e aiutare nella diagnostica differenziale. L'iperuricemia ha scarso valore diagnostico, anche se rappresenta il principale fattore di rischio per la gotta; tuttavia ci sono pazienti iperuricemici che non sviluppano gotta e durante l'attacco acuto di gotta l'uricemia può essere normale. Il dosaggio urinario dell'acido urico potrebbe essere utile per identificare pazienti iperuricurici e dunque a rischio di nefrolitiasi uratica e che non potranno essere trattati con farmaci uricosurici. Tuttavia in molti pazienti con gotta e iperuricemia l'uricuria risulta normale [5].

Gli obiettivi terapeutici nel paziente gottoso sono i seguenti:

Tabella 1. Fattori che modificano le concentrazioni ematiche di acido urico

	Aumenta uricemia	Nessun effetto sull'uricemia	Riduce l'uricemia
Farmaci Antiipertensivi	B-Bloccanti	Lisinopril	Losartan Ace-inibitori Amlodipina
Diuretici	Furosemide Tiazidici	Antialdosteronici	
Ipolipemizzanti		Simvastatina	Fenofibrati
FANS	Piroxicam	Diclofenac, naprossene	Indometacina
Aspirina	A basse dosi < 300 mg/die		Ad alte dosi > 1 gr/die
Immunosoppressori	Tacrolimus e ciclosporina		
Altri	Dieta ricca di proteine di origine animale e di sciroppo di glucosio e fruttosio		Dieta ricca di proteine di origine vegetale, fibre, citrato e vitamina C, estrogeni.

- *Stroncare l'attacco acuto di gotta prontamente e con risoluzione del dolore*
- *Prevenire le recidive degli attacchi acuti e aumentare gli intervalli liberi*
- *Gestione cronica delle complicanze derivanti dalla deposizione dei cristalli nelle articolazioni, nei reni e vie urinarie e in altri tessuti.*

Linee guida dell'EULAR

Le linee guida dell'EULAR prevedono l'utilizzo dei *FANS* (farmaci antiinfiammatori non steroidei), della *colchicina* e dei *corticosteroidi* come farmaci di prima linea nel risolvere l'attacco acuto gottoso [6]. L'utilizzo dei FANS nel paziente gottoso con IRC può non essere appropriato considerandone i potenziali effetti tossici: peggioramento della funzione renale, iperkaliemia, ipertensione, ritenzione idrosalina, nefrite interstiziale acuta, necrosi tubulare acuta etc. I FANS sono inoltre controindicati nel paziente trapiantato. Il loro uso dovrebbe essere riservato, con molta cautela, solo ai pazienti con IRC stadio 1-2 K-DOQI e per brevi periodi di tempo (meno di una settimana). A titolo esplicativo si può iniziare con un dosaggio di indometacina 50 mg 3vv/die fino a risoluzione del dolore e per non più di una settimana con un "tapering" molto rapido [7] (full text) [8].

La dose standard di *colchicina* nell'attacco acuto è di 1.2 mg al primo segno di attacco acuto, seguita da 0.6 mg dopo un'ora. La clearance della colchicina nei pazienti con IRC è significativamente ridotta e il farmaco può facilmente accumularsi, dando tossicità. Nei pazienti con IRC la precedente prescrizione non deve essere ripetuta più di una volta ogni 2 settimane e per coloro che hanno un filtrato glomerulare < 15 ml/min è prevista una singola dose giornaliera di 0.6 mg. Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di neutropenia, neuropatia, miopatia, insufficienza epatica, effetti collaterali gastroenterici. L'utilizzo della colchicina per prevenire le recidive è previsto alla dose di 0.6 mg 2 volte al giorno. Nei pazienti con IRC la dose iniziale dovrebbe essere di 0.3 mg/die 2 volte a settimana. Tuttavia la somministrazione di colchicina è controindicata in pazienti anziani e/o con e-GFR < 30 ml/min [7] (full text) [8].

I *corticosteroidi*, somministrati per os, per via endovenosa, intramuscolare o intrarticolare (quest'ultima se non vi è sovrapposizione settica dell'articolazione), rappresentano farmaci da preferire nel paziente con disfunzione renale. Il dosaggio varia individualmente. Restano valide le cautele e i monitoraggi comuni a qualsiasi terapia steroidea [7] (full text) [8].

I *farmaci biologici (antagonisti dell'IL1)* sono molto efficaci nel risolvere l'attacco acuto e da studi preliminari sembrano aver un buon profilo farmacocinetico nel paziente con IRC. Occorre considerare, tuttavia, che tali terapie sono molto costose [9] (full text).

Al fine di prevenire gli attacchi di gotta e nella gestione cronica dell'iperuricemia è necessario ridurre i livelli sierici di acido urico nel sangue a livelli target di < 6 mg/dl. Una rapida riduzione dell'uricemia può scatenare attacchi gottosi, per cui occorre evitare brusche riduzioni dei livelli di acido urico. L'uricemia si può ridurre con diverse strategie:

- Incrementando l'escrezione urinaria di acido urico con farmaci uricosurici;
- Riducendo l'apporto dietetico di purine;
- Convertendo l'acido urico in metaboliti più solubili;
- Inibendo la sintesi dell'acido urico.

Tra gli uricosurici il *probenecid* riduce modestamente l'uricemia ed è relativamente controindicato nei pazienti con IRC, con nefrolitiasi o iperuricosurici. Pochi sono i dati disponibili sull'uso nei pazienti con disfunzione renale nei quali potrebbe essere necessario incrementare il dosaggio e l'output urinario. Per valori di e-GFR < 30 ml/min il probenecid non mostra alcuna efficacia. Alcalinizzare le urine, mantenere un adeguato flusso urinario

può essere difficoltoso in pazienti con IRC che spesso sono cardiopatici, diabetici e ipertesi [7] (full text).

Uno *stile di vita adeguato e una dieta* a basso contenuto di purine (basso tenore di proteine di origine animale, di alcool, di sciroppo di glucosio e fruttosio) e ricca di proteine di origine vegetale, vitamina C, citrato, accompagnato da una riduzione del peso corporeo e della circonferenza vita riduce l'uricemia al massimo di 1-2 mg/dl. L'aderenza dietetica può risultare particolarmente difficile [7] (full text) [8].

La *pegloticasi* è la forma "peghilata" dell'uricasi (un enzima che trasforma l'acido urico in derivati più solubili) ed è stata approvata per i pazienti gottosi refrattari alla terapia convenzionale nella somministrazione endovenosa di 8 mg ogni 2 settimane. I risultati mostrano una robusta e sostenuta riduzione dell'uricemia, tuttavia non è stata studiata nei pazienti con IRC e mancano dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine [8].

L'utilizzo degli inibitori della xantina ossidasi (XO) (*allopurinolo e febuxostat*) è la migliore terapia per mantenere l'uricemia cronicamente ai livelli target (acido urico < 6 mg/dl). Le linee guida dell'EULAR consigliano di iniziare con un dosaggio basso di allopurinolo (es. 100 mg/die) per poi incrementare la dose gradatamente di 100 mg ogni 2-4 settimane se necessario per raggiungere il target terapeutico e monitorando strettamente il paziente da un punto di vista clinico-laboratoristico per eventuale insorgenza di reazioni avverse (epidermolisi bollosa, rash cutaneo, dermatite esfoliativa, febbre, leucocitosi, eosinofilia, epatite). Hande et al. [10] osservarono che la maggior parte dei pazienti, che avevano presentato gravi reazioni all'allopurinolo, avevano una disfunzione renale ed erano stati trattati con dosi di allopurinolo > 300 mg/die per cui questo ha portato ad adeguare il dosaggio in base al valore di e-GFR. Non esiste, tuttavia, in letteratura scientifica a riguardo omogeneità di opinioni, né robuste evidenze e per di più spesso la riduzione delle dosi di allopurinolo non determina un adeguato controllo dell'uricemia [11]. Peraltro la maggior parte delle reazioni avverse indotte dall'allopurinolo riconosce un meccanismo patogenetico HLA-correlato e sono legate a reazioni di ipersensibilità mediate dai linfociti T e presentano un tipico pattern temporale più che dose-dipendente [12] (full text). Inoltre, non è stato dimostrato che, adeguando il dosaggio dell'allopurinolo in base ai livelli di e-GFR, si riduca l'incidenza di reazioni avverse che compaiono, comunque, anche in quei pazienti in cui viene effettuato l'adeguamento posologico previsto a discapito di un mancato raggiungimento del target di uricemia [13] (full text) [11].

L'EULAR raccomanda per i pazienti con normofunzione renale o con lieve IRC di iniziare con una dose di allopurinolo di 100/200 mg/die da titolare con incrementi cauti e lentamente progressivi di 100 mg/die ad intervalli di 2-4 settimane [14]. Nei pazienti con normofunzione renale la più comune dose di allopurinolo prescritta è di 300 mg/die in media, mentre nei pazienti con IRC, pur rimanendo valide le discordanze e i dubbi emersi dalla letteratura scientifica disponibile, al momento la tendenza prescrittiva prevede di non superare i 100 mg/die nei pazienti in stadio 3-4 K-DOQI e per lo stadio 5 K-DOQI ridurre ulteriormente a 300 mg/ sett o considerare l'utilizzo di febuxostat [11]. Il febuxostat è un potente inibitore selettivo, non competitivo e non purinico, della XO sia nella sua forma ridotta (XOR) che ossidata (XO) e, al contrario dell'allopurinolo, che invece è un analogo purinico della XO che viene ossidato ad ossipurinolo, riduce notevolmente la formazione dei radicali liberi dell'ossigeno. Il febuxostat, a prevalente metabolismo epatico, non richiede adeguamento posologico nei pazienti con IRC lieve-moderata e nei pazienti anziani, né la compromissione della funzionalità renale influenza negativamente l'efficacia ipouricemizzante del farmaco; tuttavia l'efficacia e la sicurezza del febuxostat non sono state determinate nei pazienti con e-GFR < 30 ml/min [15]. Si sono conclusi recentemente 2 studi clinici sull'uso del febuxostat nei pazienti con IRC avanzata (NCT01082640, NCT01350388) i cui ri-

sultati chiariranno l'efficacia e la sicurezza del farmaco nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. Febuxostat ha dimostrato in diversi studi [16] [17] (full text) [18] (full text) [19] (full text) [20] un'elevata efficacia ipouricemizzante, con una significativa superiorità rispetto all'allopurinolo nel raggiungere e mantenere, anche a lungo termine [19] (full text) [20], il target di uricemia < 6 mg/dl. Come richiamato in precedenza, febuxostat è più maneggevole ed efficace dell'allopurinolo nei pazienti con IRC lieve/moderata; infatti nello studio APEX febuxostat ha ridotto più efficacemente vs allopurinolo e vs placebo i livelli di uricemia ed ha mantenuto persistentemente tali livelli al valore target anche in pazienti con IRC lieve e moderata [16]. La Tabella 2 riassume le principali linee guida sull'uso di farmaci antigottosi nei pazienti con IRC e altre comorbidità.

Conclusioni

In conclusione il management della gotta nel paziente con IRC deve indurre il clinico a considerare il miglior trattamento disponibile in termini di efficacia e sicurezza considerando le numerose covariabili rappresentate dalle interazioni farmacologiche e comorbidità e complicanze che si accompagnano la malattia gottosa come l'obesità, il diabete, l'ipertensione, la sindrome metabolica.

Tabella 2. Linee guida sull'uso di farmaci antigottosi nel paziente con IRC

Trattamento dell'attacco acuto di gotta

Farmaco	IRC stadio 1-2 K-DOQI	IRC stadio 3-5 K-DOQI	Altre comorbidità
FANS	Relativamente controindicati. Se usati monitoraggio clinico laboratoristico attento per comparsa di eventi avversi.	Non raccomandati.	Non si dovrebbero usare in concomitanza di ACE inibitori e diuretici, peggiorano il quadro ipertensivo.
COLCHICINA	Dose iniziale di 1.2 mg seguita da 0.6 1 h dopo. Monitoraggio laboratoristico per comparsa di eventi avversi.	Relativamente controindicata; considerare alternativa terapeutica.	Incrementa il rischio di miopatia soprattutto se associata a statine.
CORTICOSTEROIDI	Farmaci da preferire; dosaggio variabile e individualizzabile. Restano valide le cautele e i monitoraggi comuni a qualsiasi terapia steroidea.	Usare con cautela anche se non controindicati. Restano valide le cautele e i monitoraggi comuni a qualsiasi terapia steroidea.	Effetti collaterali più comuni nell'IRC grave. Usare con cautela nei diabetici, cardiopatici, dislipidemici, ipertesi.

Trattamento e profilassi cronica della gotta

Farmaco	IRC stadio 1-2 K-DOQI	IRC stadio 3-5 K-DOQI	Altre comorbidità
COLCHICINA	Dose di 0.6 mg x 2/die. Monitoraggio laboratoristico per comparsa di eventi avversi.	Dose di 0.3 mg/die o 2 vv settimana. Negli anziani e nello stadio di IRC 4-5 K-DOQI controindicata.	Non si dovrebbero usare in concomitanza di ACE inibitori e diuretici, peggiorano il quadro ipertensivo
ALLOPURINOLO	Dose media 300 mg/die fino ad un massimo di 600 mg/die. Monitoraggio clinico-laboratoristico.	Considerare febuxostat oppure riduzione della dose a 100 mg/die e nella IRC grave 300 mg/sett. Monitoraggio clinico-laboratoristico	L'uso dei diuretici può incrementare la tossicità del farmaco e renderlo meno efficace.
FEBUXOSTAT	Dose raccomandata 40-80 mg/die. Nessuna riduzione posologica.	Nessuna riduzione posologica anche se mancano dati in pazienti in stadio 4-5 K-DOQI.	Non raccomandato nei pz con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco congestizio.
PROBENECID	Dose di 250 mg x 2/die per 1 sett seguito da 500 mg x 2/die	Non efficace per e-GFR < 30 ml/min.	Controindicato nei pazienti con nefrolitiasi o iperuricosurici.
PEGLOTICASI	Dose di 8 mg e.v. ogni 2 sett. No studi di farmacocinetica nei pazienti con IRC	Dose di 8 mg e.v. ogni 2 sett.. No studi di farmacocinetica nei pazienti con IRC.	Usare con cautela nei cardiopatici.

Bibliografia

- [1] Saag KG, Choi H Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis research & therapy* 2006;8 Suppl 1:S2 (full text)
- [2] Stamp LK, Chapman PT Gout and its comorbidities: implications for therapy. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013 Jan;52(1):34-44
- [3] Gibson T Hyperuricemia, gout and the kidney. *Current opinion in rheumatology* 2012 Mar;24(2):127-31
- [4] Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *The American journal of medicine* 2011 Feb;124(2):155-63
- [5] Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the rheumatic diseases* 2006 Oct;65(10):1312-24
- [6] Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgraduate medicine* 2011 Nov;123(6 Suppl 1):3-36
- [7] El-Zawawy H, Mandell BF Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? *Cleveland Clinic journal of medicine* 2010 Dec;77(12):919-28 (full text)
- [8] Curiel RV, Guzman NJ Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2012 Oct;42(2):166-78
- [9] So A, De Smedt T, Revaz S et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis research & therapy* 2007;9(2):R28 (full text)
- [10] Hande KR, Noone RM, Stone WJ et al. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *The American journal of medicine* 1984 Jan;76(1):47-56
- [11] Dalbeth N, Kumar S, Stamp L et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *The Journal of rheumatology* 2006 Aug;33(8):1646-50
- [12] Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005 Mar 15;102(11):4134-9 (full text)
- [13] Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C et al. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Annals of the rheumatic diseases* 2001 Oct;60(10):981-3 (full text)
- [14] Jennings CG, Mackenzie IS, Flynn R et al. Up-titration of allopurinol in patients with gout. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014 Aug;44(1):25-30
- [15] RCP febuxostat
- [16] Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis and rheumatism* 2008 Nov 15;59(11):1540-8
- [17] Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England journal of medicine* 2005 Dec 8;353(23):2450-61 (full text)
- [18] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis research & therapy* 2010;12(2):R63 (full text)
- [19] Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009 Feb;48(2):188-94 (full text)
- [20] Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *The Journal of rheumatology* 2009 Jun;36(6):1273-82