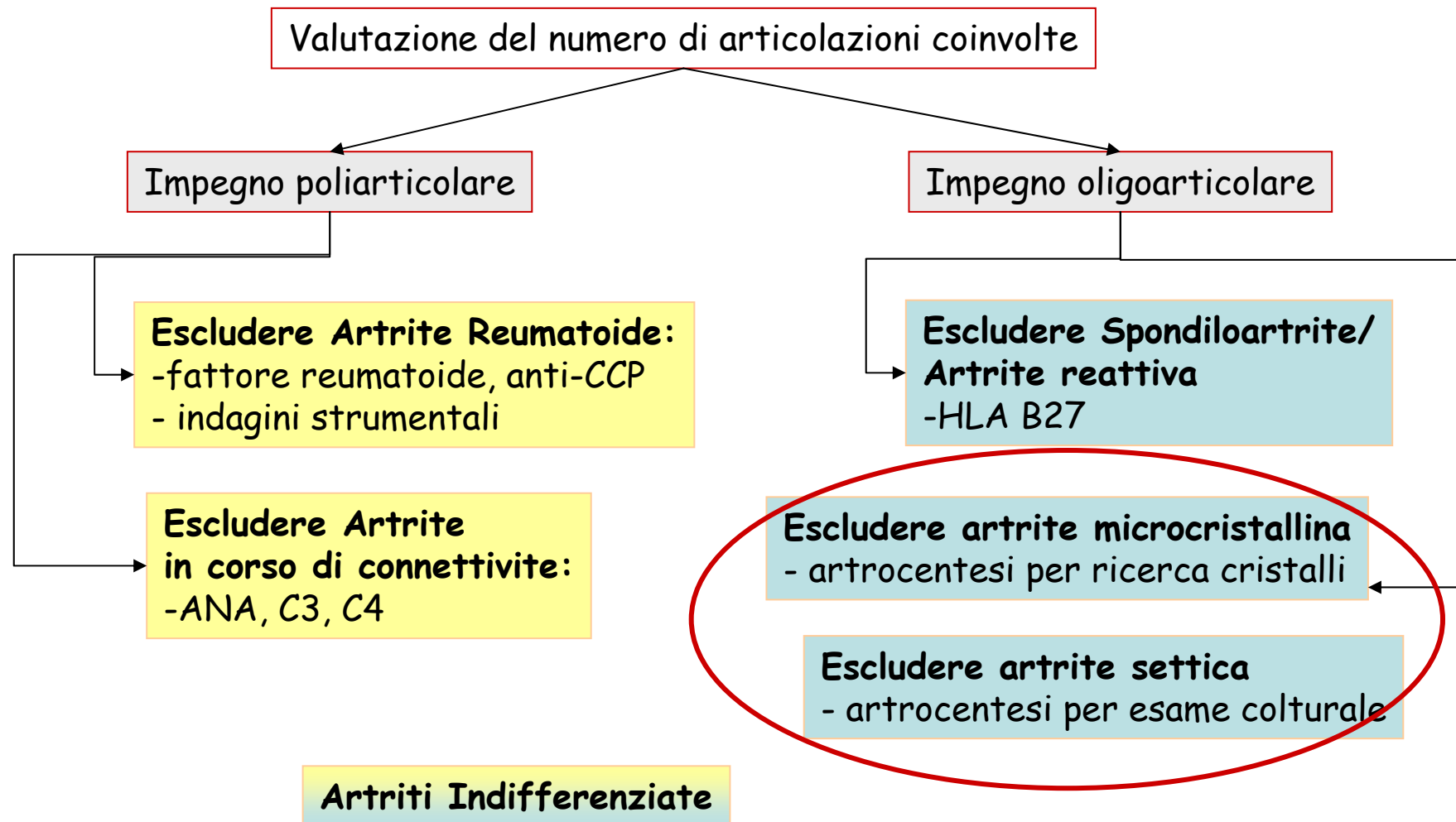


Gotta e artriti microcristalline

www.fisiokinesiterapia.biz

ALGORITMO DELLE ARTRITI



ARTRITI MICROCRISTALLINE

- Artriti legate alla formazione di cristalli nelle articolazioni per effetto di un **eccesso di soluti**, ma anche per **l'incapacità di alcuni inibitori naturali** presenti abitualmente nei tessuti di frenare il processo patologico
- Le principali forme di artrite microcristallina sono:
 - **gota** (cristalli di urato monosodico)
 - **condrocalcinosi** (cristalli di pirofosfato di calcio)
 - **artropatia da idrossiapatite** (cristalli di fosfato basico di calcio = idrossiapatite)

Fattori coinvolti nella formazione dei microcristalli nelle artropatie

Fattori	Gotta	Condrocalsinosi	Artropatia da idrossiapatite
<u>Aumento della concentrazione dei soluti</u>			
<i>Sangue</i>			
•Acido urico	+++	---	---
•Pirofosfato inorganico	---	+--	+--
•fosfato basico di calcio	---	++-	++-
<i>Tessuti</i>			
•Acido urico	+++	---	---
•Pirofosfato inorganico	---	+++	+--
•fosfato basico di calcio	---	++-	++-
<u>Ridotta capacità di inibire cristallizzazione</u>			
•Età	++-	+++	+--
•Predisposizione familiare	++-	++-	+--
•Alterazioni metaboliche	+++	++-	++-
•Alterazioni glicosaminoglicani, collagene, proteoglicani	++-	++-	++-
•Traumi e microtraumi	++-	++-	++-
•Ischemia	++-	++-	+++
•Variazioni pH e temperatura	++-	++-	++-

Gotta

- Il termine gotta è ispirato alla dottrina ippocratica degli "umori" e sta ad indicare il lento (a goccia a goccia) fluire nell'articolazione degli umori responsabili della malattia
- Da Ippocrate all'arthritis divitum o dominorum
- **Casi clinici:** Luigi XIII Borbone, Luigi XIV Borbone, Lorenzo il Magnifico, Piero il Gottoso, Enrico VII, Enrico VIII, Carlo V, Martin Lutero, Giovanni Calvino, Bacone, Orazio Nelson, Michelangelo, Leonardo, Kant, Newton, Darwin

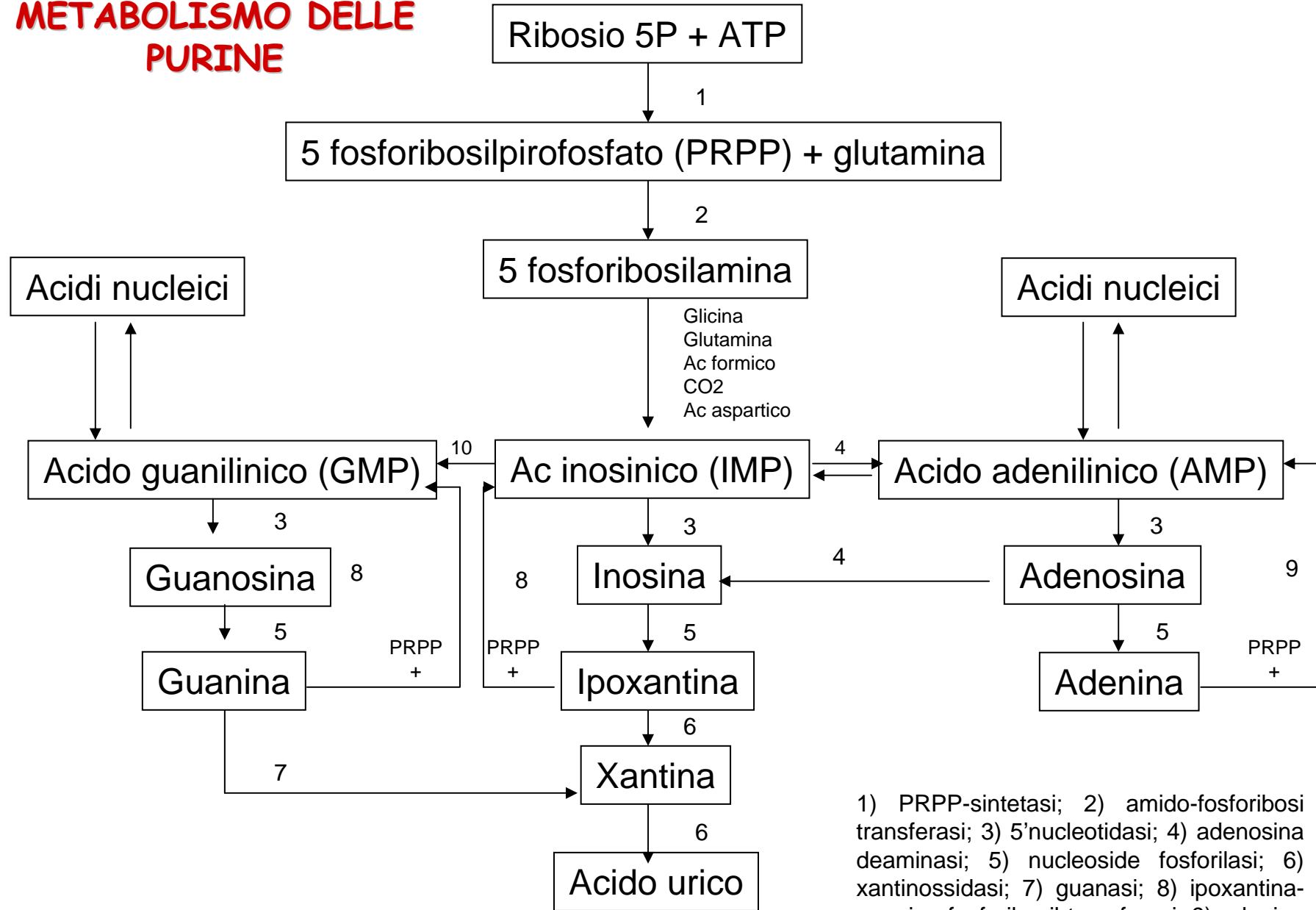
Gotta e Iperuricemia

- La Gotta è una malattia causata da un disordine del metabolismo purinico e caratterizzata da attacchi ricorrenti di artrite e depositi di cristalli di acido urico a livello articolare, periarticolare e viscerale
- L'iperuricemia è il marker biochimico e il prerequisito fondamentale della gotta tuttavia l'iperuricemia non significa gotta e può rimanere una condizione asintomatica
- In Europa e negli USA la prevalenza dell'iperuricemia è del 2-18% e la prevalenza della gotta è dello 0.13-0.37%
- La gotta è una malattia del maschio adulto, e solo nel 5% dei casi colpisce le femmine, per lo più in età post-menopausale

Metabolismo dell'acido urico

- Nei soggetti normali il pool dell'acido urico è di circa 1200 mg (500-1300)
- I livelli sierici dell'acido urico sono bassi nell'infanzia e aumentano dopo la pubertà raggiungendo valori compresi tra 2,2 e 7,5 mg/dl nei maschi adulti e nella donna in post-menopausa e tra 2,1 e 6,6 nelle femmine in età pre-menopausale perché gli estrogeni aumentano la clearance renale dell'acido urico

METABOLISMO DELLE PURINE



- 1) PRPP-sintetasi;
- 2) amido-fosforibosi transferasi;
- 3) 5'nucleotidasi;
- 4) adenosina deaminasi;
- 5) nucleoside fosforilasi;
- 6) xantinossidasi;
- 7) guanasi;
- 8) ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi;
- 9) adenina fosforibosil-transferasi;
- 10) inosina mono-fosfato deidrogenasi

Metabolismo dell'acido urico

- 2/3 sono escreti con le urine (*escrezione renale*):
 - L'acido urico è filtrato tutto a livello glomerulare, riassorbito nel tubulo prossimale, secreto e riassorbito di nuovo parzialmente nella porzione distale del tubulo prossimale, nella porzione ascendente dell'ansa di Henle e nei dotti collettori. I normali valori di uricuria sono tra 300 e 600 mg/24h
- 1/3 è degradato nell'intestino da batteri forniti di uricasi
- Il limite di solubilità dell'urato monosodico nel plasma è 6,8 mg/dl a 37° e si riduce considerevolmente con la diminuzione della temperatura

Classificazione delle iperuricemie e della gotta

Tipo	Condizioni morbose frequentemente associate sono l'obesità, l'ipertrigliceridemia, il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa		Ereditaria
Primitiva (30-40%)			
<u>Idiopatica (>99%)</u> • Normale escrezione renale (80-90%) • Aumentata escrezione renale (10-20%)		Ipoescrezione ± iperproduzione Iperproduzione ± ipoescrezione	Poligenica Poligenica
Secondaria (60-70%)			
Aumentata sintesi ex novo purine • S. di Lesch-Nyhan (deficit tot HGPRT) • Glicogenosi tipo1 (deficit glc-6-fosfatasi)	Già nei primi mesi di vita sintomi neurologici, movimenti coreoatetosi, ritardo mentale, automutilazione		
		Iposecrezione	Autosomica rec
Aumentato turnover acidi nucleici (mieloproliferative, emolitiche croniche, chemio-radioterapie)	E' presente acidosi lattica che riduce l'escrezione degli urati		
* Ridotta clearance renale (nefropatie croniche), ridotta secr./aumentato riassorb. (disidratazione, acidi organici, farmaci, tossine)	Ipoescrezione		

Causa più frequente

Manifestazioni cliniche

- Iperuricemia asintomatica
- Artrite Gottosa Acuta
- Gotta Intercritica
- Gotta Cronica tofacea
 - Artropatia uratica cronica
 - Nefropatia gottosa
 - Nefrolitiasi

Iperuricemia asintomatica

- Condizione in cui l'uricemia è elevata ma non sono ancora comparsi attacchi artritici acuti o tofi
- Meno del 10% dei soggetti con iperuricemia sviluppano la gotta. Il rischio di nefrolitiasi aumenta nell'iperuricemia ed è direttamente correlato con l'entità dell'uricosuria

Artrite gottosa acuta

- Artrite acuta il cui evento patogenetico centrale è rappresentato dalla risposta infiammatoria cellulare alla precipitazione intraarticolare dei microcristalli di acido urico (urato monosodico)
- Nei maschi con gotta primitiva idiopatica il primo attacco si ha in genere nella 4°-5° decade dopo 20-30 anni di iperuricemia
- Il primo episodio è in genere monoarticolare e nel 50% dei casi è interessata la prima articolazione MTF (altre articolazioni: caviglie, ginocchia, polso)

Caratteristiche cliniche dell'attacco gottoso tipico:



- Generalmente la sintomatologia inizia di notte con dolore ingravescente e iperestesia (insopportabile contatto con la lenzuola)
- Articolazione Mtf arrossata, calda, tumefatta. Dopo accesso gottoso all'alluce può insorgere prurito e desquamazione fine. Nelle altre sedi sintomatologia attenuata
- Sintomi sistemici e segni che possono associarsi: febbre, cefalea, leucocitosi, aumento della VES
- Risoluzione spontanea in 5-10 giorni senza esiti funzionali

Artrite gottosa acuta



Gli attacchi acuti sono caratterizzati da marcato dolore, tumefazione ed arrossamento della articolazione

Fattori scatenanti

- Sforzi fisici prolungati
- Traumi articolari
- Eccessi alimentari
- Abuso di alcool
 - la birra è associata ad un maggiore rischio di iperuricemia rispetto a vino e superalcolici, probabilmente a causa del suo elevato contenuto di guanosina
- Digiuno prolungato
- Farmaci (i.e. diuretici)
- Interventi chirurgici

Fattori che condizionano la solubilità dell'urato monosodico di sodio

- Concentrazione >7 mg/dl
- Temperatura (diminuisce con le basse temperature cfr facilità dell'accesso gottoso nelle articolazioni periferiche)
- pH (aumenta esponenzialmente con $\text{pH} > 4$)
- Presenza/assenza di sostanze capaci di mantenerlo in forma solubile (proteoglicani)

Gotta intercritica

- Condizione in cui il paziente ritorna del tutto asintomatico che si verifica durante i periodi intercorrenti tra un attacco gottoso e l'altro. Persiste l'iperuricemia!
- Dopo il primo attacco:
 - alcuni pazienti non presentano più attacchi artritici (7%)
 - la maggior parte presenta nuovi attacchi nel primo anno (62%)
 - altri presentano attacchi negli anni successivi (31%)

Gotta cronica tofacea:

- Nei pazienti non trattati la formazione dei tofi rappresenta l'evoluzione naturale della gotta. Oggi, meno del 20% dei pazienti va incontro ad artrite cronica tofacea
- I tofi sono formati da ammassi di cristalli di urato monosodico immersi in una matrice amorfa. Si presentano come tumefazioni nodulari, asimmetriche, indolenti. La cute è tesa, lucida, sottile e può ulcerarsi con emissione di materiale biancastro, gessoso

Tofi gottosi



Le sedi dove più frequentemente si formano i tofi sono le articolazioni e le strutture periarticolari (tendini, guaine, borse)

Gotta cronica



Deposizione di cristalli di urato in una massa nota come "tofo".
I tofi distruggono la articolazione e l'osso adiacente.

Artropatia uratica cronica

- Ogni articolazione può essere interessata dall'artrite cronica tofacea ma le più frequentemente colpite sono quelle degli arti inferiori e delle mani
- Gli attacchi artritici diminuiscono di frequenza e intensità ma il lento deposito dei tofi può portare a distruzione dell'articolazione con limitazione funzionale e deformità permanenti

Tofi gottosi

- I tofi si formano anche a livello della cartilagine auricolare e sono stati descritti anche a livello della sclera, cornea, pericardio e valvole cardiache, laringe e corpi cavernosi



Gotta cronica: Nefropatia Gottosa

- E' la conseguenza del deposito di urato monosodico nell'interstizio del parenchima renale con conseguente progressiva flogosi e poi sclerosi interstiziale
- Clinicamente si manifesta con proteinuria di solito modesta e spesso intermittente, con o senza microematuria, lieve aumento di azotemia e creatininemia e perdita della capacità di concentrazione delle urine (ipostenuria)
- Può evolvere in Insufficienza renale cronica

www.fisiokinesiterapia.biz

Iperuricemia e rene: nefrolitiasi

- La calcolosi renale è frequente nei pazienti con gotta primitiva e secondaria
- In un terzo circa dei pazienti le coliche possono precedere anche di anni il primo attacco gottoso
- Fattori predisponenti: elevati livelli di uricuria e ridotto pH urinario

Iperuricemia e rene: uropatia ostruttiva

- Quadro di Insufficienza renale acuta da ostruzione meccanica dei dotti collettori che si ha per precipitazione di acido urico libero e urato monosodico a seguito di aumenti bruschi dell'uricemia
- Clinicamente: oligo-anuria, aumento della creatinina e dell'azotemia
- E' una condizione che si verifica in seguito a digiuno prolungato senza adeguata idratazione e soprattutto in caso di malattie mielo-proliferative e trattamenti chemioterapici che comportano una massiva distruzione cellulare

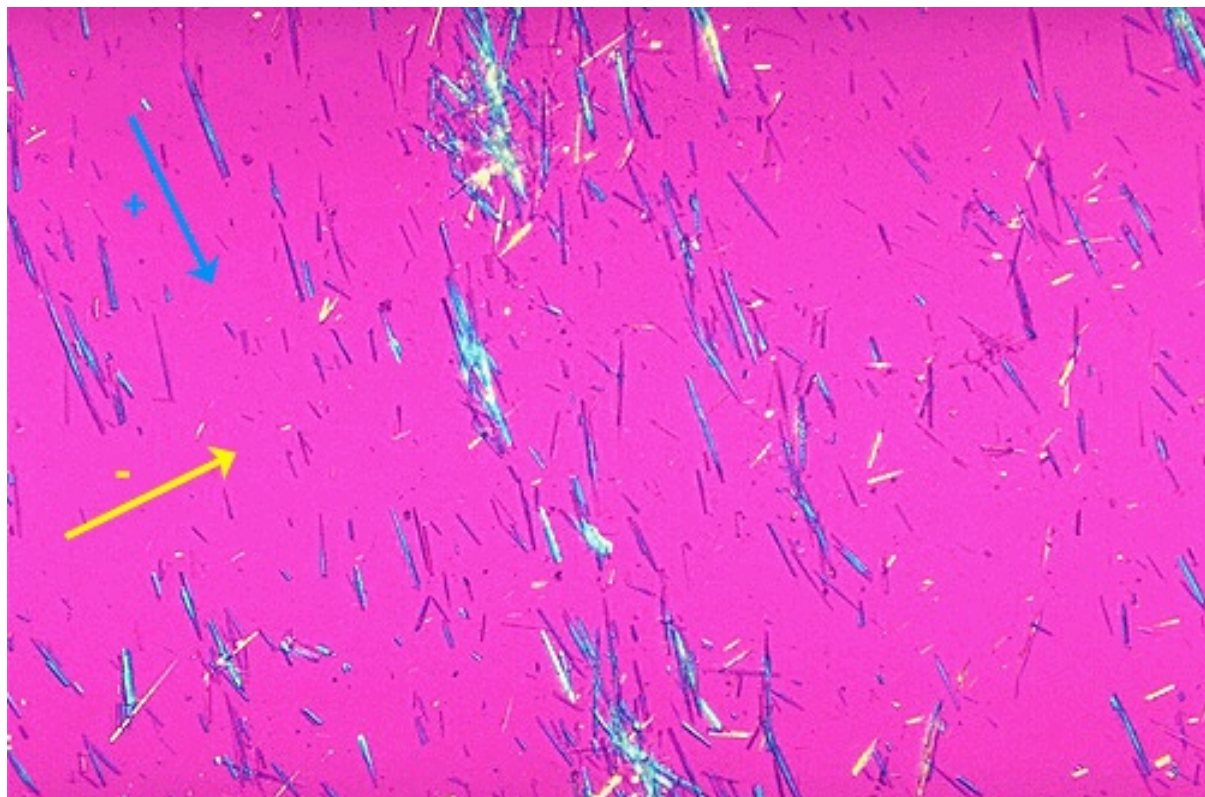
Diagnosi

- Clinica !!!!

SUPPORTATA DA:

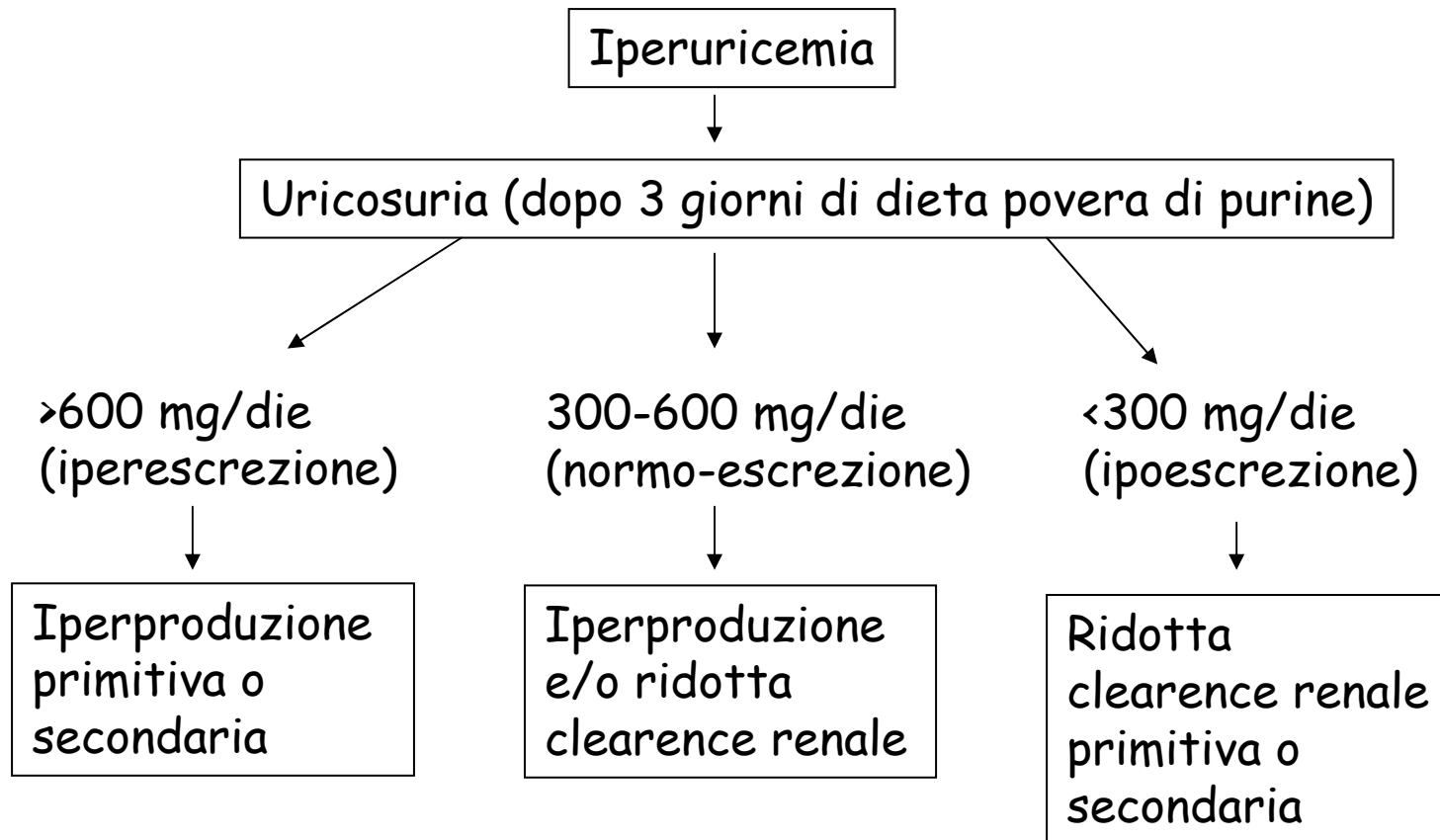
- Esami di Laboratorio: indici di flogosi, uricemia, uricosuria/24h
- Esame del liquido sinoviale
- Indagini radiologiche

Gotta: analisi del liquido sinoviale



I cristalli di urato monosodico sono visibili con la forma ad ago. Si ritrovano all'interno delle cellule fagocitiche

Approccio diagnostico all'iperuricemia



Contenuto in purine di diversi alimenti per 100 g di peso

Contenuto in purine	Alimenti
150-1000 mg (altissimo)	Animelle, molluschi, acciughe, fegato, rene, estratti di carne, lievito
50-150 mg (alto)	Montone, vitello, tacchino, oca, merluzzo, sgombro, salmone, trota
15-50 mg (basso)	Bue, coniglio, pollo, maiale, crostacei, fagioli, piselli, lenticchie, spinaci, asparagi
<15 mg (bassissimo)	Bevande, cereali, latte, burro, formaggi, uova, verdure

Indagini radiologiche

- La radiologia tradizionale è scarsamente contributiva durante i primi attacchi di gotta
- L'artropatia gottosa cronica è caratterizzata da lesioni che prese singolarmente sono relativamente aspecifiche:
 - riduzione dell'interlinea articolare
 - osteofitosi esuberanti
 - erosioni ad ampio raggio
 - formazioni geodiche estese e polimorfe, centrali o periferiche, marginali o subcondrali

Condrocalsinosi

- Malattia da deposito di pirofosfato di calcio diidrato (CPPD) costituita da una serie di entità cliniche tutte caratterizzate dalla deposizione di questi cristalli nei vari compartimenti dell'articolazione (cartilagine, membrana sinoviale, capsula articolare, tendini, ligamenti, entesi, borse)
- Quadri clinici:
 - condizione asintomatica
 - artrite acuta (pseudogotta)
 - artropatia cronica

Condizioni associate alla malattia da CPPD

- Invecchiamento
- Artrosi
- Iperparatiroidismo
- Emocromatosi
- Ipomagnesemia
- Ipofosfatemia
- Gotta

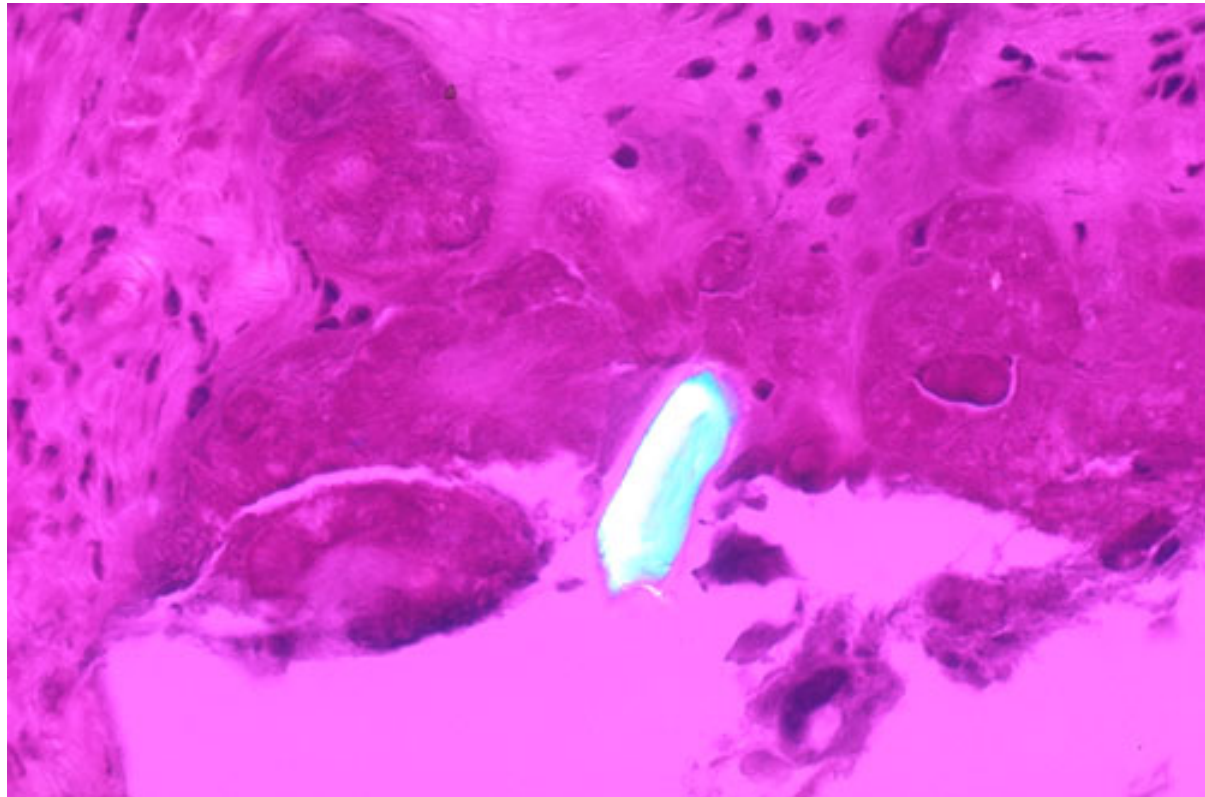
Artrite acuta

- Gli attacchi di pseudogotta costituiscono una delle cause più comuni di mono- oligoartrite in età geriatrica
- Possono manifestarsi nelle grandi e nelle piccole articolazioni
- Clinicamente: esordio della sintomatologia improvviso con intenso dolore, tumefazione, calore, arrossamento
- Se non trattata, l'artrite può perdurare fino a 10 giorni e anche più con tendenza a recidivare

Artropatia cronica

- Si manifesta con caratteristiche molto simili all'artrosi ma è da notare l'interessamento delle seguenti sedi articolari (raramente coinvolte dall'artrosi): polsi, metacarpofalangee, gomiti e spalle
- Il 10% dei pazienti può presentare un'artropatia poliarticolare simmetrica simile all'AR
- I depositi di pirofosfato di calcio possono interessare il rachide (dischi intervertebrali, legamento giallo, articolazioni sacroiliache) con lombalgia acuta
- Raramente può essere presente una sintomatologia caratterizzata da cervicoalgia acuta e da calcificazioni attorno al dente dell'epistrofeo (la sindrome del dente incoronato)

Condrocalcinosi: cristallo di pirofosfato di calcio.



La deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio non è inusuale in persone di età superiore ai 50 anni e può portare ad una artrite acuta, subacuta o cronica di ginocchia, polsi, gomiti, spalle, caviglie. Il danno articolare è progressivo, anche se nella maggior parte dei casi la malattia non è grave.

Diagnosi

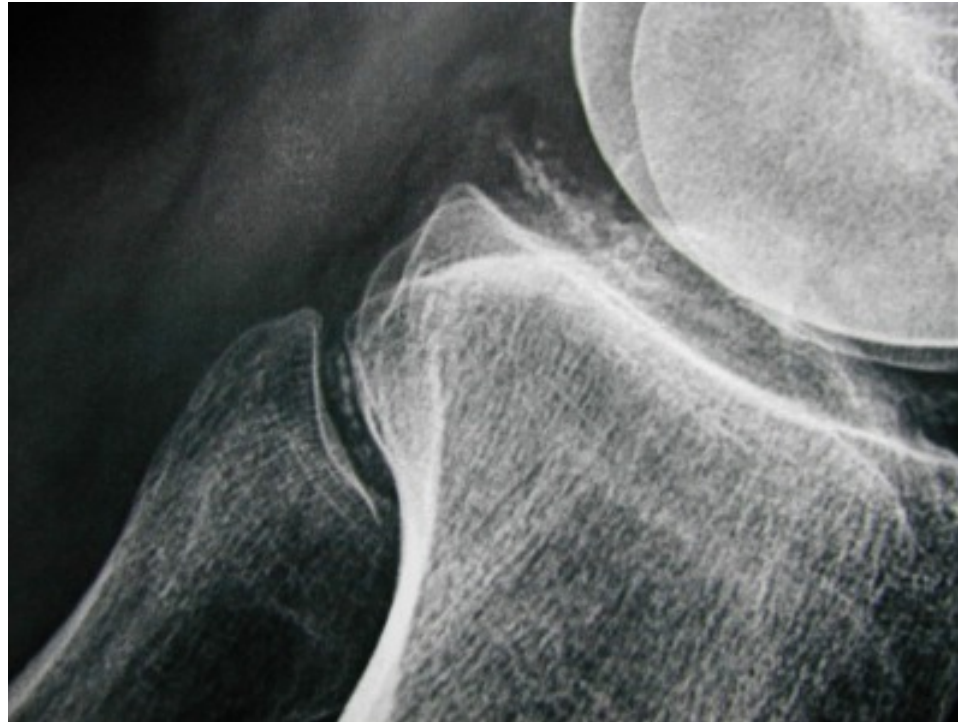
- Indagini di laboratorio:
 - nell'artrite acuta elevazione degli indici di flogosi, talora modesta anemia
- Analisi del liquido sinoviale
- Indagini radiologiche:
 - deposizioni lineari o granulari di CPPD nella cartilagine (ginocchia, ligamento triangolare del carpo, anche, caviglie, sinfisi pubica).

Condrocalsinosi



www.fisiokinesiterapia.biz

Artropatia cronica da deposizione di pirofosfato



Malattia da deposito di idrossiapatite

- E' legata alla deposizione di cristalli di fosfato basico di calcio, idrossiapatite a livello delle strutture articolari e periarticolari
- Può associarsi con manifestazioni periarticolari o articolari:
 - periartrite calcifica
 - sinovite acuta (da depositi intra-articolari che derivano dalla presenza di altri depositi generalmente a livello di borse comunicanti)
 - osteoartrosi (la presenza di cristalli di apatite correla con maggiore degradazione cartilaginea, evoluzione più aggressiva della malattia osteoartrosica e versamenti più abbondanti)
 - artropatie destruenti

Malattia da deposito di idrossiapatite: periartrite calcifica

- La localizzazione periarticolare più frequente è a livello della spalla, seguita dall'anca, dal ginocchio, dal gomito, dal polso e dalla caviglia
- Quadri clinici:
 - asintomatica: reperto radiologico occasionale
 - forma acuta: dolore improvviso, severo con limitazione nei movimenti. Tende a risolversi lentamente in 2-3 settimane anche se può evolvere nella spalla congelata
 - forma cronica: dolore più o meno intenso che può interferire con il riposo notturno e limitare i movimenti

Malattia da deposito di idrossiapatite artropatie destruenti

- La forma più nota è la **Milwaukee shoulder** della spalla, sebbene ginocchio, anca e gomito possano essere interessate
- L'artropatia destruyente della spalla ha esordio lento e ingravescente (nel 60% l'interessamento è bilaterale)
- Il dolore è presente a riposo e con il movimento, accompagnato a rigidità, da limitazione della mobilità attiva e passiva, tumefazione e talvolta soffiusione emorragica sottocutanea, ipotrofia muscolare della fossa sopra e sotto-spinosa, instabilità articolare fino alla sublussazione
- All'artrocentesi: liquido sinoviale abbondante, ematico
- Nelle fasi avanzate si può associare a rottura della cuffia dei rotatori ed erosioni corticali a livello dei capi articolari
- La diagnosi differenziale è con AR, artropatia di Charcot (deficit neurologici) e osteonecrosi

Malattia da deposito di idrossiapatite: indagini di laboratorio e strumentali

- L'analisi del liquido sinoviale evidenzia caratteristiche non spiccatamente infiammatorie (meno delle altre artriti microcristalline)
- L'identificazione dei cristalli è difficile per le loro piccolissime dimensioni inferiori al potere di risoluzione del microscopio ottico e non sono birifrangenti
- Alla Rx convenzionale: presenza di materiale calcifico periarticolare. Le altre metodiche di imaging possono rilevare le calcificazioni prima che si evidenzino radiologicamente. Nell'artropatia distruttiva della spalla all'Rx: risalita della testa omerale con sclerosi subcondrale, restringimento della rima, possibile danno strutturale osseo dall'acromion, al processo coracoideo al terzo distale della clavicola