

# **ADENURIC**

## **reklama**

## Dna moczanowa i choroba wywołana przez kryształy dwuwodnego pirofosforanu wapnia

### *Gout and calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease*

**Maria Maślińska**

Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

### Dna moczanowa

#### Definicja i czynniki rozwoju dny moczanowej

Dna moczanowa to zapalenie stawu lub stawów wywołane odkładaniem się kryształów moczanu jednosodowego w płynie stawowym oraz wystąpienie innych objawów klinicznych będących konsekwencją gromadzenia się tych kryształów w tkankach i narządach [1, 2].

Dane o rozpowszechnieniu dny są odmienne w różnych rejonach świata. Ma to związek z rasą, wpływem czynników genetycznych (defekty enzymatyczne, białka wpływające na wydalanie kwasu moczowego – pierwotne postaci dny) oraz czynników środowiskowych (nadmierne odżywianie i otyłość, starzenie się społeczeństw). Szacuje się, że w Europie choruje 1–2% populacji. Częściej chorują mężczyźni – ok. 40. roku życia, jednak po 65. roku życia kobiety zapadają na dnę równie często [2–5].

**Czynniki ryzyka rozwoju dny:** płeć męska, podeszły wiek, predyspozycje genetyczne, nadwaga, transplantacja narządu, nadużywanie alkoholu, uraz, operacja, odwodnienie, stosowanie diuretyków pętlowych, tiazydów, inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), etambutolu, pirazynamidu, małych dawek kwasu acetylosalicylowego, środków kontrastowych.

**Typowy napad dny** charakteryzuje się zwykle nagłym początkiem, często jest wiązany z błędem dietetycznym, dotyczy najczęściej pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego MTP1 (podagra), z zaczerwienieniem, obrzękiem i bardzo dużą bolesnością stawu. Największe nasilenie występuje w pierwszym dniu napadu, po podaniu niesteroidowego leku przeciwzapalnego łagodnieje i zwykle ustępuje w ciągu kilku dni.

#### Kryteria rozpoznawania dny moczanowej

Kryteria rozpoznania dny moczanowej były wielokrotnie modyfikowane [6, 7]. W 2015 r. dwa wiodące to-

warzystwa reumatologiczne – *American College of Rheumatology* (ACR) i *European League Against Rheumatism* (EULAR) – przedstawiły wspólne stanowisko dotyczące kryteriów rozpoznania i leczenia dny moczanowej [8]. Uwzględniono w nich dotychczasową wiedzę dotyczącą tego schorzenia oraz nowe możliwości diagnostyczne związane z technikami obrazowymi.

Zaproponowane kryteria mają ułatwić ustalenie rozpoznania przez zastosowanie punktacji zależnej od obecności lub braku objawów i wyników badań laboratoryjnych w wyszczególnionych domenach. System punktacji przedstawiono w tabeli I.

Stężenie kwasu moczowego powinno być optymalnie mierzone w okresie bez stosowania leków obniżających stężenie tego kwasu (LOKM) i nie wcześniej niż 14 dni po napadzie objawów dny moczanowej.

Na rycinie 1 przedstawiono uproszczony schemat postępowania diagnostycznego w dnie moczanowej.



**Ryc. 1.** Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia dny moczanowej wg [8].

#### Komentarz:

Nadal złotym standardem w rozpoznawaniu dny jest potwierdzenie\* w badaniu preparatu bezpośredniego w mikroskopie świetlnym oraz w badaniu w świetle spolaryzowanym obecności charakterystycznych kryształów kwasu moczowego (KKM) wykazujących ujemną dwójtomność. Materiałem do badania jest z re-

#### Adres do korespondencji:

Maria Maślińska, Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: maria.maslinska@spartanska.pl

**Tabela I.** Kryteria klasyfikacyjne dny moczanowej ACR/EULAR [8]

Kryterium wprowadzające	przynajmniej jeden epizod napadu bólu, obrzęku, zwiększonego ucieplenia stawu obwodowego	jeśli tak ↓
Rozpoznanie dny	stwierdzenie kryształów kwasu moczowego w płynie stawowym, aspiratu z kaletki, guzka	jeśli tak, zakończ (ustalone rozpoznanie) jeśli nie, patrz niżej ↓
Kryteria uwzględniane, jeśli nie jest spełnione powyższe	kategorie	punkty
Charakterystyka zajęcia stawów podczas wystąpienia objawów/napadu	staw/stawy lub kaletka inna niż staw skokowy, śródstopie, MTP 1 (lub ich zajęcie jako proces wielostawowy)	0
	staw skokowy, śródstopie (jako proces nielicznostawowy bez zapalenia MTP 1)	1
	MTP 1 (jednostawowo lub proces nielicznostawowy)	2
Charakterystyka napadu 1. Zacerwienie zajętego stawu 2. Ból przy dotyku, ucisku zajętego stawu 3. Duże utrudnienie w chodzeniu i niemożność poruszania zajęтым stawem	brak charakterystycznego obrazu napadu	0
	jeden charakterystyczny	1
	dwa charakterystyczne	2
	trzy charakterystyczne	3
Typowy przebieg czasowy epizodów napadów dny, czyli: pojawienie się $\geq 2$ napadów niezależnie od stosowanego leczenia przeciwzapalnego: 1. Czas trwania maksymalnego bólu < 24 godzin 2. Ustąpienie objawów w ciągu $\leq 14$ dni 3. Całkowite ustąpienie (do poziomu wyjściowego) pomiędzy napadami	bez typowego napadu	0
	jeden typowy napad	1
	nawracające typowe napady	2
Potwierdzenie obecności guzków dnawych (tophi)	nieobecne	0
	obecne	4
Stężenie kwasu moczowego w surowicy	< 4 mg% (< 240 $\mu\text{mol/l}$ )	-4
	4-6 mg% (240-360 $\mu\text{mol/l}$ )	0
	od 6 do < 8 mg% (od 360 do < 480 $\mu\text{mol/l}$ )	2
	od 8 do < 10 mg% (od 480 do < 600 $\mu\text{mol/l}$ )	3
	$\geq 10$ mg% ( $\geq 600$ $\mu\text{mol/l}$ )	4
Badanie płynu stawowego	nie wykonano	-2
	nie stwierdzono kryształów kwasu moczowego	
Potwierdzenie obecności złogów kwasu moczowego objawowego stawu A. W badaniu USG (podwójny kontur) i/lub B. W badaniu DECT	nie stwierdzono lub nie wykonano badań	0
	stwierdzono obecność złogów kwasu moczowego	4
Potwierdzenie w badaniu obrazowym destrukcji stawów powiązanej z dną RTG rąk i/lub stóp – przynajmniej jedna nadżerka	nie stwierdzono lub nie wykonano badań	0
	zmiany obecne	4
Kryteria rozpoznania dny są spełnione wówczas, gdy suma punktów wyniesie $\geq 8$ Maksymalna liczba punktów to 23		

guły płyn stawowy i bioptat z guzków dnawych, tzw. *tophi*. Guzki z aglomeratami kwasu moczowego powstają najczęściej w miejscach gorzej ukrwionych i narażonych na ucisk, takich jak małżowiny uszne czy okolice stawu łokciowego. Powinien być również wykonany posiew płynu w celu wykluczenia infekcyjnego zapalenia stawu.

Nowe kryteria uwzględniają sytuację, w której nie potwierdzono\*\* obecności kryształów, co może wynikać np. z niewłaściwego pobrania materiału do badania lub jego przygotowania – bioptat z guzków powinien być przygotowany w alkoholu etylowym absolutnym (formalina rozpuszcza kryształy). Eksperci wzięli też pod uwagę brak możliwości wykonania tego badania, wówczas odpowiedzi na kolejne pytania co do charakteru i częstości napadów zapalenia stawów, stężenia kwasu moczowego w surowicy i zmian w badaniach obrazowych pozwalają potwierdzić/uwiarygodnić rozpoznanie dny. Maksymalna liczba punktów wynosi 23, aby ustalić rozpoznanie dny, wystarcza  $\geq 8$  punktów. Poniżej podano adres strony, na której jest dostępny algorytm z kalkulatorem: [http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz\\_](http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz_).

### Metody obrazowania zmian w przebiegu dny

W badaniu ultrasonograficznym (USG) za charakterystyczny dla dny uznano obraz podwójnego konturu odpowiadający gromadzeniu się złogów na powierzchni chrząstki.

Tomografia komputerowa podwójnej energii (*dual energy computed tomography* – DECT) jest stosunkowo nową i obiecującą metodą służącą do rozpoznawania depozytów związków chemicznych, w tym złogów moczuanu jednosodowego. Obecność wewnątrzstawowo i w strukturach okołostawowych złogów o charakterystycznym zielonym kolorze uważa się za potwierdzenie obecności kryształów kwasu moczowego [9, 10].

Klasyczne badanie radiologiczne (RTG) jest badaniem wykazującym zwapnienia w tkankach miękkich okołostawowych, obrzęk tkanek okołostawowych, zmiany destrukcyjne stawów w postaci zwężenia szpar stawowych, geod, nadżerek, podwichnięć, osteolizy.

### Badania laboratoryjne

W diagnostyce dny moczanowej oraz u pacjentów z hiperurykemią powinno się ocenić funkcję nerek i oszacować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast z uwagi na powiązanie dny z innymi zaburzeniami metabolicznymi oraz w celu ułatwienia wyboru optymalnej terapii lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (LOKM) w surowicy krwi powinno się wyko-

nać badania laboratoryjne. Zakres podstawowych badań przedstawiono w tabeli II.

**Tabela II.** Badania wskazane w diagnostyce i po rozpoznaniu dny moczanowej

Badania laboratoryjne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kwasu moczowego w surowicy</li> <li>• morfologia</li> <li>• proteinogram</li> <li>• kreatynina</li> <li>• klirens kreatyniny</li> <li>• stężenie glukozy</li> <li>• lipidogram</li> <li>• TSH</li> <li>• moczu – badanie ogólne i osad moczu</li> <li>• dobowe wydalanie kwasu moczowego z moczem</li> </ul>

### Leczenie dny

Leczenie należy podzielić na postępowanie w ostrym napadzie, w okresie międzynaopadowym, gdy celem jest zapobieganie następnym napadom, oraz na terapię dny przewlekłej.

#### Bezobjawowa hiperurykemia w większości przypadków nie wymaga leczenia.

- Zaleca się leczenie towarzyszących zaburzeń lipidowych, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, otyłości zarówno w celu usunięcia czynników ryzyka rozwoju dny, jak i zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.
- Zespół rozpadu guza – sytuacja wyjątkowa zagrażająca życiu.
- Wydalanie kwasu moczowego z moczem przekraczające 1200 mg/dobę.
- W przypadku stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej 12 mg% (720  $\mu\text{mol/l}$ ) – szczególnie przy współistniejących innych czynnikach rozwoju dny i zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe – do rozważenia farmakologiczna redukcja stężenia KM.

**Ostry napad dny** – lekami z wyboru do przerwania napadu są [8, 11]:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego,
- kolchicina w niskich dawkach (do 2 mg/dobę),
- i/lub można zastosować glikokortykosteroidy (GKS) zależnie od czynników ryzyka i działań niepożądanych. Droga podania GKS – dostawowa, domięśniowa, doustna.

Częste i ciężkie napady dny są wskazaniem do stosowania leków silnie hamujących zapalenie, takich jak anakinra (anty-IL-1) [12] oraz kanakinumab i ryloncept (w Polsce niedostępne). W sytuacji klinicznej związanej z gwałtownym zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy, co zachodzi w zespole rozpadu guza występującym w czasie leczenia onkologicznego (przed

wszystkim chorobach limfoproliferacyjnych), stosuje się rasburiakazę (urykaza i pegylowana urykaza) – enzym pozwalający przekształcić kwas moczowy w rozpuszczalną alantoinę. Febuksostat (niepurynowy analog inhibitorów oksydazy ksantynowej) również został zarejestrowany do leczenia zespołu rozpadu guza.

### Okres międzynaopadowy i dna przewlekła

Zmniejszanie stężenia kwasu moczowego i edukacja chorego w przypadku:

- nawrotu napadów (> 3 w ciągu 2 lat),
- współistnienia kamicy nerkowej,
- obecności guzków dnawych,
- przewlekłego zapalenia stawów.

**Metody niefarmakologiczne:** redukcja masy ciała u osób z nadwagą, leczenie chorób towarzyszących (np. cukrzyca, nadciśnienia tętniczego), modyfikacja stylu życia, w tym zwiększenie aktywności ruchowej i modyfikacja diety: ograniczenie podaży produktów wysokopurynowych – niektórych mięs i owoców morza, ograniczenie spożycia produktów zawierających fruktozę, niektórych produktów roślinnych, m.in. groszku zielonego, kalafiorów, brokułów, pora, szpinaku. Należy unikać produktów zmniejszających wydalanie kwasu moczowego i zakwaszających oraz spożywania alkoholu, zwłaszcza piwa [13]. Zaleca się spożywanie wiśni zmniejszających stężenie kwasu moczowego w surowicy [14].

### Leczenie farmakologiczne:

- Lekiem pierwszego rzutu do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy jest allopurynol (inhibitor oksydazy ksantynowej), po uwzględnieniu takich przeciwwskazań, jak niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min, reakcje nadwrażliwości. Istotne jest osiągnięcie optymalnej dawki allopurynolu, gdyż często jest niewłaściwie stosowany w zbyt małych i nieskutecznych dawkach [10]. Stosuje się średnio 300–600 mg/dobę allopurynolu, zaczynając od dawki mniejszej 100 mg i zwiększając ją co 4 tygodnie. Celem leczenia jest zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do 6 mg% (360 μmol/l).
- Lekiem alternatywnym przy przeciwwskazaniach lub złej tolerancji allopurynolu jest febuksostat w dawce 80 lub 120 mg. Lek ten w umiarkowanej niewydolności nerek nie wymaga redukcji dawki [15].
- Leki moczanopędne, np. probenecyd (dawka 500–1000 mg/dobę) i benzbromaron (50–100 mg/dobę), są w Polsce praktycznie niedostępne. Są stosowane do obniżenia stężenia kwasu moczowego przez zwiększenie jego wydalania. Wskazaniem do ich podania jest upośledzenie wydalania kwasu moczowego < 700 mg/dobę. Mają jednak pewne przeciwwskazania: wiek < 60 lat, kamica nerkowa.

- Kolchicyna w dawce 0,5–1,0 mg/dobę w częstych nawrotach napadów dny.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne i GKS w małych dawkach, czas przyjmowania jest ustalany indywidualnie w przypadku przeciwwskazań do stosowania kolchicyny.

**Guzki dnawe** powinny być leczone przez redukcję stężenia kwasu moczowego. Leczenie chirurgiczne należy stosować tylko w wybranych przypadkach (mechaniczny ucisk nerwu lub infekcja).

### Uwagi:

- Jeśli chory przyjmuje LOKM, nie należy ich odstawić w czasie napadu. Nie ma konsensusu co do tego, kiedy rozpocząć podawanie LOKM po ostrym napadzie dny (*start low go slow*) [7].
- Należy uwzględnić możliwość nasilenia objawów dny i wystąpienia napadu po rozpoczęciu leczenia LOKM (febuksostat, allopurynol) i w pierwszych 4 tygodniach wskazane jest podawanie NLPZ lub kolchicyny w małej dawce (0,5–1,0 mg/dobę).
- Lisinopryl (lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego) oraz fenofibrat (działający hipolipemicznie) również mają wpływ na zwiększenie wydalania kwasu moczowego i zmniejszenie jego stężenia w surowicy. Leki te są zalecane u chorych z dodatkowymi obciążeniami, takimi jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe.
- Allopurynol może u predysponowanych chorych wywołać ostrą reakcję nadwrażliwości – jest to bezwzględne wskazanie do jego odstawienia. Nie zaleca się podawania allopurynolu wówczas, gdy wcześniej stosowany wywoływał zmiany skórne czy było podejrzenie reakcji nadwrażliwości.

### Monitorowanie leczenia:

- Okresowa kontrola reumatologiczna.
- Przy braku napadów przez rok i osiągnięciu optymalnego stężenia kwasu moczowego w surowicy można rozważyć odstawienie LOKM.
- Należy monitorować czynność nerek, kontrolować ciśnienie tętnicze i podstawowe badania laboratoryjne.

## Choroba wywołana przez kryształ dwuwodnego pirofosforanu

### Definicja i częstość występowania

Choroba wywołana przez kryształ dwuwodnego pirofosforanu (*calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease* – CPPD) jest zapaleniem stawów w wyniku krystalizacji dwuwodnego pirofosforanu. Złogi umiejscawiają się przede wszystkim w chrząstkach, co jest widoczne w postaci charakterystycznych liniowych zagęszczeń. Szczególnie dobrze jest to widoczne na zdjęciu radiologicznym stawów kolanowych, jeśli są

zajęte CPPD, w postaci zwapnień liniowych w łątkach. Choroba wywołana przez kryształ dwuwodnego pirofosforanu może występować jako postać rodzinna (predyspozycja genetyczna), sporadyczna i wtórna; może być powiązana z chorobą zwyrodnieniową bądź występować po zabiegach chirurgicznych stawu kolanowego. Przebieg CPPD może przypominać reumatoidalne zapalenie stawów, dnę, chorobę zwyrodnieniową stawów (ChZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (złogi mogą się odkładać w krążkach międzykręgowych i więzadłe żółtym). Wtórna postać występuje w hemochromatozie, nadczynności przytarczyc, niedoczynności tarczycy, hipomagnezemii i niedoborze fosfatazy alkalicznej.

Częstość występowania CPPD zwiększa się z wiekiem, nie ma różnicy w częstości występowania u kobiet i mężczyzn. Choroba przebiega jako ostre i przewlekłe zapalenie stawów oraz choroba zwyrodnieniowa z CPPD. Złogi pirofosforanu wapnia mogą też imitować guzki dnawe i zmiany rozrostowe, wówczas ich obecność jest przyczyną diagnostyki onkologicznej (*tumoral or tophaceous-like CPPD*).

#### Typowy napad:

- Przebiega jak napad dny, jednak częściej dotyczy większych stawów: kolanowych, nadgarstkowych, barkowych.
- Częściej występuje u osób po 50. roku życia.
- Często z CPPD współistnieje choroba zwyrodnieniowa.

#### Rozpoznanie i leczenie

Rozpoznanie CPPD jest ustalane na podstawie:

- stwierdzenia złogów pirofosforanu wapnia w płynie stawowym czy zmianach guzkowych.
- badań obrazowych:
  - RTG – liniowe zwapnienia w chrząstkach,
  - USG – złogi można wykazać w chrząstkach w postaci hiperechogenicznych ognisk.

**Leczenie** CPPD nie odbiega zasadniczo od leczenia dny.

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicyna i GKS dostawowo (dawki jak w leczeniu dny moczanowej).
- W przypadku wtórnej postaci CPPD należy leczyć chorobę podstawową.
- Należy zachować ostrożność przy leczeniu iniekcjami dostawowymi z kwasu hialuronowego w przypadku leczenia ChZS przy równoczesnym podejrzeniu CPPD. Podany kwas hialuronowy może nasilić krystalizację kwasu pirofosforanowego.
- U chorych z hipomagnezemią poprawę może przynieść suplementacja magnezem.

#### Uwagi:

W przypadku przewlekłego CPPD dopuszcza się stosowanie metotreksatu i hydroksychlorochiny, nie jest to jednak postępowanie rutynowe.

Opisuje się też pojedyncze przypadki stosowania anakinry (anty-IL-1) [16, 17].

#### Piśmiennictwo

1. Murray R, Granner D, Rodwell V. Biochemia Harpera, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013.
2. Singh JA. Racial and gender disparities among patients with gout. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 307.
3. Bardin T, Bouée S, Clerson P, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 261-266.
4. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136-3141.
5. Raciborski F, Maślińska M, Kłak A i wsp. Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce. Analiza, wskazania, rekomendacje. Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce, Warszawa 2015.
6. Zimmermann-Górska I. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach wywołanych przez kryształy. *Reumatologia* 2012; 50: 177-180.
7. Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 328-335.
8. Tuhina N, Jansen TL, Dalbeth N, et al. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1789-1798.
9. Majdan M: Dna moczanowa – nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. *Reumatologia* 2013; 51: 1-8.
10. Ward IM, Scott JN, Mansfield LT, Battafarano DF. Dual-Energy Computed Tomography Demonstrating Destructive Calcium Pyrophosphate Deposition Disease of the Distal Radioulnar Joint Mimicking Tophaceous Gout. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 314-317.
11. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1431-1446.
12. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R123.
13. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz MJ. Dieta w dnie moczanowej i hiperurykemii – mity i fakty. *Reumatologia* 2014; 52: 269-279.
14. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4004-4011.
15. Bridgeman MB, Chavez B. Febuxostat for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 395-398.
16. Pascart T, Richette P, Flipo RM. Treatment of nongout joint deposition diseases: an update. *Arthritis* 2014; 2014: 375202.
17. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 688-692.

# **ADENURIC**

## **informacja o leku**