

Archivi storici della Nefrologia Italiana. La gotta come paradigma e superamento dell'antica teoria umorale delle malattie

E. Capodicasa¹, F. De Bellis², M. Timio³

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione MISO, Università di Perugia

² Dipartimento di Emergenza - Urgenza, Azienda Ospedaliera di Perugia

³ U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.G. Battista, Foligno (PG)

Historical Archives of Italian Nephrology. The history of gout as a paradigmatic example to summarize all the stages in the evolution of the etiopathogenetic and nosographic concepts of medicine through the ages

Gout is one of the oldest known diseases. The term derives from the Latin "gutta", which means "a drop". This word expresses and describes, as no other term can, a method of interpreting the pathologies that have been with us for more than 2000 yrs. The theory of humoral disturbance goes back to the time of Hippocrates. This paper is a historical review of gout, with particular attention given to the interpretation of the origins of clinical, articular and renal involvement allowing us paradigmatically to sum up all the stages in the evolution of the etiopathogenetic and nosographic concepts of medicine through the ages. (G Ital Nefrol 2005; 22: 235-40)

KEY WORDS: Gout, Humoral theory, Nosology, Pathology, History

PAROLE CHIAVE: Gotta, Teoria umorale, Nosologia, Patologie, Storia

Se nella storia della medicina e della nefrologia una patologia si presta in maniera paradigmatica a riassumere l'evoluzione plurimillennaria del concetto di malattia, questa è la Gotta. La gotta è un termine che richiama quello latino di *gutta*, goccia, e nel suo significato etimologico-medico ricalca, esplicitamente forse come nessun altro, il modo di intendere le malattie rimasto in auge per oltre 2000 anni: quello della "teoria umorale".

La formulazione di questa teoria – frutto dell'elaborazione speculativa dei filosofi presocratici della natura – prese deciso avvio nell'antica Grecia con Ippocrate di Coa (460-277 a.C. circa), si rafforzò nel periodo romano con Galeno di Pergamo (129-199 circa) e transitò nel periodo medievale, ove si "consolidò" nei canoni dell'insegnamento scolastico e nelle università, improntando l'attività e il sapere medico per più di 2 millenni.

Questa teoria interpretava la salute come il giusto equilibrio (eucrasia) tra i quattro umori che si riteneva componessero il nostro organismo (Fig. 1): la bile gialla, la bile nera, il flegma e il sangue. A ciascuno di questi umori cor-

rispondeva un determinato organo: rispettivamente il fegato, la milza, il cervello e il cuore. A ciascuno di questi umori erano correlate due delle quattro principali qualità: caldo, freddo, umido e secco. Ai quattro umori facevano riferimento anche le quattro età della vita dell'uomo e le quattro stagioni, in un quadro d'insieme che tendeva ad interpretare la composizione e lo stato del nostro organismo (microcosmo) in analogia a quella dell'universo (macrocosmo), in una visione fondamentalmente olistica di salute e malattia. Tutte le malattie erano da discrasia, dovute sostanzialmente a un forte squilibrio per eccesso di un umore con delle connesse qualità, sugli opposti.

Tra salute e malattia veniva inoltre a collocarsi uno stato che potremmo definire intermedio, di transizione o comunque di personale predisposizione, etichettato come "temperamento", contraddistinto dalla lieve prevalenza di uno dei quattro umori.

Venivano così a configurarsi anche quattro distinti temperamenti: il collerico, il flemmatico, il bilioso e il melanconico.

Ancora oggi quando diciamo, ad esempio, di qualcuno che è di umore “nero” o “a terra” più meno inconsapevolmente utilizziamo un modo di esprimersi che potrebbe ancora fare riferimento all'antica teoria umorale, nella fattispecie a una condizione di tendenziale prevalenza della bile nera (*atrabile* in latino o *melanina kole* in greco).

Prima della formulazione della teoria umorale, la medicina aveva invece praticamente ovunque connotazioni di medicina magica o teurgia-sacerdotale. Le malattie di cui sfuggiva la causa apparente erano per lo più considerate come un'entità a sè stante (concezione ontologica), che penetrava e prendeva possesso dell'organismo, che veniva pertanto, come si sente talvolta ancora oggi dire, “preso” da una data patologia; la malattia talora veniva simbolicamente raffigurata come una freccia che qualche entità adirata scagliava contro il malato, per lo più considerato come colpevole, punito e per questo “colpito” da una data patologia. I primi medici erano di fatto stregoni, maghi, sciamani e sacerdoti. Terapia e prognosi – come ci riferiscono anche le prime documentazioni scritte lasciateci dalle prime civiltà che si sono affacciate nel corso della storia, come quella sumerica ed egiziana – si avvalevano allora di invocazioni, formule magiche, pratiche divinatorie, preghiere e rituali di vario tipo.

Con il tempo subentrò anche la conoscenza empirica, specie per le malattie legate a cause evidenti, e il ricorso a rimedi provenienti dal mondo vegetale, animale e minerale, talora selezionati sulla base dell'aspetto esteriore (si pensi all'uso inveterato delle piante cosiddette antropomorfe, come la Mandragora che per l'aspetto delle sue radici in cui si intravidero le sembianze dell'uomo e della donna sarà considerata per millenni una straordinaria pianta curativa, e che sappiamo in realtà contenere potenti alcaloidi), poi considerati di una certa efficacia sempre meno sulla base dell'osservazione casuale e sempre più dall'uso ripetuto e dall'esperienza.

Il successivo avvento della medicina razionale costituì una dirompente evoluzione concettuale. La dottrina umorale inserita nella medicina razionale ippocratica costituì di fatto uno strumento di riferimento logico-concettuale per interpretare e gestire la malattia e il paziente, da parte di un medico divenuto ormai laico e itinerante, nei confronti di una malattia considerata ormai un fatto puramente naturale e pertanto inserita appieno nelle leggi della natura, anche in relazione alla evoluzione prognostica.

Nella natura si ricercarono non solo le cause, ma anche i rimedi delle malattie; il medico interveniva solo secondariamente (*primum non nocere*), cercando di indirizzare o favorire per quanto possibile la forza riparatrice e risanatrice insita nella natura in quella che divenne una battaglia da combattere sul campo contro la malattia, a fianco del malato.

In tal senso, la teoria umorale costituì *in nuce* una sorta di “linee guida” per il paziente e per il medico, utilizzabili coerentemente alle premesse concettuali, spesso esemplificate in aforismi.

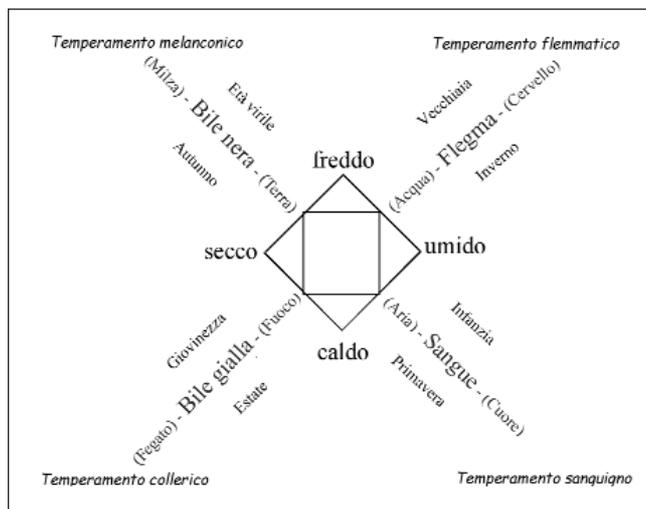


Fig. 1 - La “Teoria Umorale”. Schematizzazione.

Così, ad esempio, la febbre, palesandosi attraverso l'incremento della temperatura corporea (caldo) e la profusa sudorazione (umido), veniva interpretata come una situazione che poteva giovare dei salassi e dell'applicazione di sanguisughe, una pratica questa che rimarrà in auge sino a quasi tutto il XIX secolo. E così via.

Le nuove coordinate naturalistico-interpretative della medicina razionale ippocratica, ormai tutta basata sul ragionamento e sullo studio clinico attento dell'ammalato, portarono a relazionare l'origine, lo stato e il decorso della malattia all'*abitus* costituzionale, alla situazione ambientale e allo stile di vita del soggetto, in maniera ormai imprescindibile.

Per quanto riguarda la gotta, ad esempio, gli aforismi contenuti nel cosiddetto *Corpus hippocraticum* riportano osservazioni ed enunciazioni del tipo: gli eunuchi non si ammalano di gotta né diventano calvi (VI-28), le donne non si ammalano di gotta a meno che non siano sopresse le mestruazioni (VI-29), un giovane non ha la gotta *ante usum veneris* (VI-30), la gotta si riattiva in primavera e in autunno (VI-55).

Ma vi è di più: infatti, nelle antiche opere degli autori classici permeate dalla visione olistica della malattia per cui non esisteva che l'uomo ammalato nel suo complesso, la nosologia delle singole malattie non può essere che grandemente ostacolata, collocandosi la singola alterazione in un *continuum* pressoché infinito di possibili stati di transizione tra salute e malattia, tra “normale” e “patologico”.

Non vi è in questa fase, ad esempio, altro chiaro distinguo tra patologie articolari se non quello basato sulla enunciazione della sede articolare coinvolta.

Nell'apparente semplificazione concettuale, Ippocrate contrapponeva l'artrite alla podagra (da *pous* = piede, e *agra* = caccia, presa, cattura), un termine quest'ultimo ancora oggi utilizzato per indicare quegli attacchi gottosi

che interessano tipicamente l'articolazione dell'alluce. Areteo di Cappadocia (120-200 d.C.), a sua volta, pur non differenziando più l'artrite dalla podagra, sviluppava, esasperandolo, quest'ultimo termine, enumerando quasi tutte la parti del corpo che potevano essere interessate.

In pratica, potremmo dire, si avrà l'artrite in genere e la localizzazione in specie, per cui oltre che di Podagra si finirà per parlare di volta in volta, di chiragra (*chyros* o *crays* = mano), gonagra (*gonij* = ginocchio), pechisagra (*pechis* = cubito) o olenagra (gomito), syagonagra (*syagon* = mascella), trachelagra (*trachelos* = collo), rachisagra (*rachys* = spina), omagra (*omos* = omero), cheisagra (*cleys* = giugolo), ischiade o sciatica o ischiagra. E così via.

La parola gotta, entrata nel linguaggio comune durante il periodo medievale, la si ritroverebbe utilizzata in ambito medico con riferimento esplicito alle malattie articolari già nella Scuola Medica Salernitana, quest'ultima con radici plurime ancorate alla medicina autoctona, monastica, ebraica ed araba. Al riguardo viene riportato un passo di Archimateo, medico salernitano del XII secolo, secondo cui: «la gotta, gutta, colpisce diverse zone, ma soprattutto le giunture... La si chiama gotta perché proviene da un umore che scorre a poco a poco e a goccia a goccia verso queste diverse parti». L'origine della parola gotta interscambiabile con quella di podagra ed artrite, viene fatta risalire al monaco benedettino Radulphus Bockingus (1270 circa).

Se la gotta fu considerata malattia "umorale" per eccellenza, legata allo "sgocciolamento" di umori nelle articolazioni, seppur con diatribe e distinguo riguardo alle manifestazioni associate – in particolare tofi (da *tophus* termine anch'esso latino derivato dal greco *thophos* = roccia, ruvido, rugoso) e calcoli – al tipo di umori coinvolti (flegma, bile gialla o diverse combinazioni in disequilibrio) ed alle vie seguite dagli stessi per raggiungere le articolazioni (secondo interpretazioni che sarebbe qui troppo lungo esaminare), il suo destino non poteva che essere quello di seguirne le vicissitudini.

La crisi cui iniziò ad andare incontro la medicina dogmatica e scolastica con il fiorire della cultura rinascimentale e l'avvio della scienza moderna, vedrà portare attacchi dapprima timidamente poi in maniera sempre più decisa e dirompente alla teoria umorale.

L'introduzione della pratica settoria nelle Università sul finire del periodo medievale porteranno Andrea Vesalio a pubblicare, nel 1543, l'opera *De humani corporis fabrica*, che segnerà, la nascita della moderna anatomia umana normale, tutta direttamente basata sui reperti autoptici e pertanto vera come non era stata mai. La pubblicazione di quest'opera – che per una singolare e suggestiva coincidenza, cade proprio nello stesso anno in cui Copernico, nella celebre opera *De revolutionibus orbium coelestium*, formulerà la teoria eliocentrica che soppianderà la tradizionale interpretazione macrocosmica geocentrica tolemaica – metterà il reperto autoptico al centro e a disposizione del progresso della scienza medica.

Il medico svizzero Paracelso, definito anche "il Lutero della medicina", tuonerà contro la teoria umorale – sino, sembra, a mettere al rogo, nella notte di San Giovanni del 1527, a Basilea, le opere degli antichi autori – sostituendone il dettame con una nuova dottrina, misto di chimica, alchimia e astrologia. Per Paracelso è il "tartaro" che causa la gotta: quello liquido l'attacco acuto articolare e quello precipitato i tofi.

Dal XVI secolo in poi, uno spirito critico e un atteggiamento culturale nuovo, l'introduzione del metodo scientifico moderno e la messa a punto di nuovi strumenti – tra cui microscopio e termometri – avvieranno verso un'analisi sempre più quantitativa, oggettiva e minuziosa che porterà ad affrontare anche lo studio delle malattie con procedure nuove, enucleando fenomeni da indagare e quantificare con l'ausilio imprescindibile di strumentazioni e dell'indagine matematica.

Nel periodo compreso tra il XVII e il XVIII secolo si delineano due linee di pensiero alternative, la *Iatrochimica* dei seguaci di Paracelso e la *Iatrofisica* (o iatromeccanica), quest'ultima tutta orientata ad interpretare il funzionamento degli organismi in senso meccanicistico, alle quali si affiancherà la reazione *vitalista*, tesa, come recita il nome, a ripristinare l'importanza di una metafisica forza vitale.

Il concetto di malattia subisce nel complesso un'evoluzione e un'accelerazione formidabile.

Dalla patologia d'organo, mirabilmente enunciata da Giovan Battista Morgagni (1682-1771) nel *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* (1761), si passerà dapprima, con Marie François Xavier Bichat (1771-1802), a localizzare la malattia nei tessuti (cosiddetta patologia tissutale di Bichat), per poi trasferirla, con Rudolf Virchow (1821-1902) e la sua monumentale opera *Cellularpathologie* (1858), nella cellula. Dalla precedente concezione olistica si passa nuovamente a quella di malattia intesa come un'entità distinta, questa volta un insieme circoscritto nosograficamente sempre meglio enucleabile e localizzabile di reperti, segni e sintomi clinici. Inoltre, Cestoni e Bonomo, un farmacista e un medico di Livorno, individuavano la genesi acarica della scabbia (1687) e Lind, medico della Reale marina inglese, nel suo *Trattato sullo scorbutto* (1757) istituzionalizza l'usanza di far assumere agli equipaggi succo di limone per combattere lo "scorbutto" (malattia che affliggeva allora, in particolar modo, i marinai durante le lunghe navigazioni), adombrandone l'origine carenziale: due duri colpi alla teoria umorale e al suo tradizionale concetto di malattia invariabilmente intesa a genesi intrinseca e da eccesso.

Verso la fine del 1800 il concetto di malattia subisce un'ulteriore trasformazione, con l'individuazione inequivocabile dell'origine microbica di talune malattie. Un altro salto epistemologico formidabile, che permetterà peraltro di ricondurre di lì a poco a un singolo agente eziologico anche molteplici e diversi quadri clinici descritti nel passato.

Nel frattempo, gli sviluppi dell'analisi chimica e il progredire delle conoscenze sui rapporti intercorrenti tra struttura/composizione/funzione delle diverse componenti biologiche porteranno alla elaborazione ulteriore della concezione eziopatogenetica: con l'avvento del XX secolo si passerà così dalla patologia congenita del metabolismo (quale si ritrova, nella formulazione fatta da Archibald Edward Garrod nel 1908, a proposito dell'alcaptonuria in cui a un singolo deficit enzimatico consegue tutta la malattia) a quella molecolare (così come delineata nel 1949 da Linus Pauling, a proposito dell'anemia falciforme dove tutte le manifestazioni cliniche sono riconducibili a un'unica anomalia della molecola emoglobinica) e successivamente, dopo la scoperta della struttura del DNA (Watson e Crick, 1953), a quella genomica, per poi avviarsi a quella proteomica, entusiasmante sfida per il futuro nei nostri giorni.

Le componenti familiari, ambientali e costituzionali delle malattie vengono ormai riguardate sotto una luce nuova.

Anche la gotta va incontro e partecipa, sotto i diversi aspetti ancora una volta in maniera paradigmatica, a questa evoluzione delle conoscenze medico-scientifiche e alla trasformazione dell'interpretazione delle malattie in questi ultimi secoli, al punto che scrivere la storia della gotta è ancora come descrivere la storia dell'evoluzione delle concezioni nosografiche ed eziopatogenetiche nella loro elaborazione dal Rinascimento sino ai nostri giorni.

Già nel 1635 era comparso un lavoro postumo di Baillou (1538-1616) dove veniva per la prima volta utilizzato in senso moderno il termine reumatismo, enucleando per primo l'entità nosologica del reumatismo articolare acuto, distinguendolo dalle altre affezioni articolari – per inciso, il termine *rheuma* (dal greco = ciò che scorre, fluisce) sebbene comprensibilmente ricorrente nella letteratura medica antica dominata dalla teoria umorale, veniva allora utilizzato riferito a qualunque malattia congegnurabile, come con scolo o spostamento di umori e non come noi l'intendiamo attualmente.

Thomas Sydenham (1624-89), il più famoso clinico inglese del tempo, lui stesso peraltro malato di gotta e litiasi, fornirà poi, nel suo *Tractatus de podagra et hydropse* (1683), una descrizione clinica così completa ed accurata della gotta da renderla ormai chiaramente distinguibile dalle altre malattie reumatiche e da farlo considerare come “il maestro” insuperato della descrizione clinica della gotta. All'incirca nello stesso periodo, Anton van Leeuwenhoek (1632-1723), – un venditore di stoffe olandese, appassionato del microscopio e che sembra trascorresse gran parte della sua lunga vita nel retrobottega del suo negozio a Delft esaminando con rudimentali strumenti da ingrandimento da lui stesso costruiti i materiali più disparati – individuò per primo come costituenti del materiale tofaceo innumerevoli piccole particelle allungate, trasparenti e molto appuntite alle estremità (in pratica i cristalli di urato).

Nel secolo XVIII cominceranno gli studi chimici sulla gotta. Karl Wilhelm Scheele (1742-86), – un oscuro farma-

cista di Stoccolma che si dedicava alla chimica dopo la chiusura del negozio – scoprì nei calcoli urinari la presenza di un acido che denominò “acido litico o acido da concrezione”, lo stesso acido di cui più tardi dimostrò la presenza anche nelle urine dei bambini. Nel 1797 William Hyde Wollaston, chimico inglese, in un articolo dall'eloquente titolo “Sulle concrezioni gottose ed urinarie”, trovò che questo acido scoperto da Scheele era in realtà riscontrabile oltre che nei calcoli anche nei tofi e nell'urina, al punto che ben presto il termine di acido litico o da concrezione apparve riduttivo e fu sostituito, da parte di studiosi quali Tennant, Pearson, Fourcroy e Vauquelin, con quello di acido urico. Circa sessant'anni dopo, nel 1848, un medico inglese, Alfred Baring Garrod (1819-1907) riscontrerà la presenza di acido urico anche nel sangue dove, in una comunicazione intitolata “Osservazioni su alcuni stati patologici del sangue e dell'urina nella gotta, nel reumatismo e nel male di Bright” dimostra essere sempre presente in più elevate concentrazione nei pazienti gottosi. Fu questa scoperta di importanza storica, una pietra miliare nella storia della medicina: la prima evidenza di un'anormalità biochimica del sangue.

La determinazione della concentrazione ematica di acido urico divenne di grande ausilio diagnostico e a tale scopo lo stesso Garrod escogitò nel 1854, il famoso “test del filo”, un espediente inteso a semplificare l'analisi chimica permettendo, secondo il principio informatore del metodo in grado per l'appunto di svelare, previa acidificazione con acido acetico, la presenza di quantità eccessive di acido urico nel siero sotto forma di un precipitato cristallino attratto da un filo di tela di lino che acquisiva in tal caso, per dirla con le parole dell'ideatore, «forme poco dissimili da quelle prese dallo zucchero candito su un filo».

Si comincia insomma a proclamare che nel sangue dei gottosi vi era un eccesso di urato di sodio e che il deposito di acido urico nelle articolazioni e nei diversi sistemi organici è condizione necessaria e sufficiente sia per gli attacchi gottosi sia delle altre manifestazioni extra-articolari della malattia.

È ancora con la gotta, che la nosografia delle malattie e la diagnosi clinica cominciano ad avvalersi decisamente del contributo dell'indagine chimica di laboratorio e nel laboratorio si trasferirà anche per le altre patologie una parte sempre più consistente dell'acquisizione e della conferma clinico-diagnostica.

Della gotta cominciarono a delinearsi nel frattempo sia le forme primitive che quelle secondarie, anche in questo caso con il contributo sempre più determinante dell'analisi chimico-clinica: valga da esempio, la gotta secondaria a certe nefropatie glomerulari e interstiziali, già segnalata da Rathery o quella secondaria a poliglobulia (Mac Cormac, 1914) o quella saturnina (già ipotizzata da William Musgrave agli inizi del '700 e poi confermata da A.B. Garrod e da Charcot nel 1863) o altre forme di gotta secondaria ancora.

Nella seconda metà dell'Ottocento, con la nascita della medicina sperimentale nel senso attribuitole dal genio di Claude Bernard (medico, farmacologo, chimico e studioso del metabolismo) e lo sviluppo di quella di laboratorio, comincia a diventare sempre più palese che l'universo vivente è scritto in lettere biochimiche e si approfondiranno gli studi sul metabolismo.

Già nel 1780 Antonie Lavoisier aveva scritto che la respirazione è fondamentalmente una combustione lenta, del tutto simile a quella che avviene nel carbone. Nel 1806 Jons Jacob Berzelius (1779-1848) aveva introdotto il termine di Chimica Organica. Tra il 1884 e il 1851 Gerardus Johannes Mulder (1802-80) identifica poi il carbonio, l'azoto, l'idrogeno e l'ossigeno, oltre a quantità variabili di zolfo e fosforo, come i costituenti fondamentali delle proteine (dal greco *proteios*), che così denominò ritenendole la materia prima ed identica di tutte le forme di vita. Poi Emil Fischer (1852-1919) individuerà anche carboidrati e grassi.

Nel contempo inizieranno e si approfondiranno anche gli studi sul metabolismo dell'acido urico.

Nel 1838 Friedrich Wöhler (lo stesso che nel 1828 aveva realizzato la sintesi dell'urea in laboratorio, storicamente il primo esempio di sintesi artificiale di materia organica) e Justus von Liebig (suo maestro) dimostrano la possibilità di ossidazione dell'acido nell'urea ed acido ossalico nell'uomo. Lo svizzero Miescher, allora studente, scopre nel nucleo delle cellule le "nucleoproteine" (1871), che potevano venire scisse in proteine ed acido nucleico. Il tedesco Albrecht Kossel isola dall'acido nucleico le basi puriniche (nel 1817 Marcet aveva individuato la xantina, nel 1850 Scherer l'ipoxantina, nel 1883 Kossel l'adenina e nel 1886 Unger la guanina). Emil Fisher (premio Nobel per la chimica nel 1902) dimostrò le relazioni tra basi puriniche ed acido urico e ne realizzò persino la sintesi.

Incomincia sempre di più a farsi strada la convinzione dell'origine "endogena" dell'acido urico. All'inizio infatti si riteneva che l'acido urico riscontrabile nelle urine provenisse unicamente dagli urati di origine alimentare, poi si considerò quale prodotto intermedio della trasformazione di "sostanze albuminoidi" in urea, successivamente come specifico prodotto della scomposizione della nucleina, e così via.

Poi nel 1943, Barnes e Schoenheimer utilizzando radioisotopi per lo studio del metabolismo delle purine, dimostrarono in maniera inequivocabile l'origine endogena dell'acido urico e nel 1949 Benedict, avvalendosi di urati marcati, individua nei gottosi un aumento sia del volume che della velocità del ricambio di quello che denominerà il "pool miscibile" dell'acido urico. In pochi anni si giunse alla conclusione che i gottosi erano in grado di fabbricare acido urico partendo da svariate sostanze e che le purine endogene possono essere sintetizzate attraverso due vie: una prima, cosiddetta *de novo*, nella quale gli acidi nucleici sono prodotti da precursori non purinici e una seconda, cosiddetta di salvataggio, nella quale le basi libere purini-

che sono ricavate dai prodotti di degradazione degli acidi nucleici. Nel 1962, in particolare, venne descritta nei suoi molteplici elementi costitutivi la famosa sindrome di Lesh e Nyhan, una curiosa affezione familiare che comportava nei bambini affetti difficoltà di apprendimento, ipertonica muscolare, movimenti coreo-atetosici, disfagia, comportamento aggressivo-compulsivo ed automutilazioni per morsi inferti alle labbra e alle dita. Stigmate biochimica in questa sindrome si rilevò l'iperuricemia sintomatica che, nel 1967, venne ricondotta, per merito degli studi di Seegmiller, Rosebloom e Kelley, al deficit enzimatico di ipoxantina-guanina-fosforibosiltrasferasi (HPRT), con conseguente sintesi *ex novo* purinica a partire dall'acido urosinico. Sotto il profilo fisiologico, inoltre si andò precisando che normalmente a livello renale era riassorbito il 98-100% circa dell'acido urico filtrato e il 40-44% di quello secreto dai reni, con alla fine un 6-12% di acido urico complessivamente escreto con le urine. Attualmente solo il 10% dei casi di gotta appaiono riconducibili a un noto errore congenito del metabolismo associato a un accelerato "turnover" degli acidi nucleici, mentre il rimanente 90% dei casi di gotta primaria hanno un non meglio identificato difetto enzimatico che compromette l'escrezione di acido.

Il difetto enzimatico appare localizzato sul cromosoma X e pertanto la malattia si configura nel suo complesso anche come malattia diagenica che, trasmessa dalla madre, colpisce solitamente i figli maschi, assai più raramente le femmine, in relazione al meccanismo di inattivazione casuale del cromosoma X prospettato da Mary Lyon e generalmente noto come laionizzazione.

In maniera sorprendente è anche emerso che, per motivi che tuttora sfuggono, non sempre l'incidenza e la gravità delle manifestazioni cliniche possono essere predette sulla base dei livelli di acido urico ematico: e di nuovo si torna a valorizzare il ruolo del milieu interno e di non sempre meglio precisabili fattori contingenti e locali in grado di facilitare od ostacolare la precipitazione di acido urico. Inoltre, al volgere del XX secolo, con la vittoria sulla maggior parte delle malattie infettive, sempre maggiore attenzione verrà volta allo studio delle malattie degenerative e multifattoriali, tra cui quella cosiddetta "Sindrome Metabolica o Plurimetabolica o Sindrome X" in cui l'iperuricemia, insieme a obesità, iperglicemia, dislipidemie e ipertensione arteriosa diverrà un possibile associato elemento costitutivo.

Tante considerazioni sull'importanza di fattori familiari, costituzionali, ambientali e comportamentali, sia alimentari che non, già riscontrata dagli antichi, sono state così corrette o interpretate sotto una nuova luce.

Le conoscenze patogenetiche si sono nel contempo tradotte in un notevole progresso terapeutico.

All'uso del *colchicum autumnale* di antica memoria – pianta nota per le sue proprietà terapeutiche e tossiche – si affiancherà, come suggerito anche da Dioscoride (I sec d.C.), quello del decotto delle foglie di salice, cui subentre-

rà, nel XIX secolo, dapprima quello della colchicina, alcaloide estrattivo del colchico, e poi, sul finire dell'800, quello del salicilato, il quale ad alte dosi funge anche da uricosurico. Nel XX secolo, nei primi anni Cinquanta, diverrà disponibile il probenecid, uricosurico ancor più efficace e molto meglio tollerato. L'armamentario terapeutico si arricchirà successivamente con l'introduzione dell'allopurinolo, inibitore della xantina-ossidasi, e dell'ureasi, un enzima in grado di scindere l'acido urico stesso.

Il resto è storia dei nostri giorni, con la gotta di nuovo esempio di malattia umorale in senso moderno, fisiopatologicamente caratterizzata sino a livello genetico e molecolare, inserita nel contesto ambientale, individuale, comportamentale, con interazioni e relazioni metaboliche e biologiche complesse e non ancora del tutto chiarite all'interno dell'organismo, le cui manifestazioni cliniche appaiono riconducibili alla precipitazione di acido urico nelle articolazioni e nei diversi tessuti.

Forse allora appare riduttivo e a ben riflettere non più del tutto giustificato quanto ebbe a scrivere Trousseau (1801-32), allorquando sentenziò: «la gotta, parola mirabile, perché qualsiasi sia stato il senso attribuitole da chi l'ha creata, oggi non ha più altro significato se non quello della cosa alla quale si applica» (Trousseau: *Clinique médicale de l'Hotel-Dieu*. T.II. pag. 703).

Riassunto

La gotta è fra le più antiche delle malattie conosciute. Il suo nome, derivato da quello latino di *gutta*, che significa "goccia" ("*a drop*"), richiama, forse come nessun altro, un modo di interpretare le malattie rimasto in auge per oltre due millenni: quello della "teoria umorale" di ippocratica memoria.

In questo articolo viene presentata una rivisitazione storica della gotta, con particolare riguardo all'interpretazione dell'origine delle manifestazioni cliniche, articolari e renali di questa malattia, che si presta in maniera paradigmatica a riassumere le tappe che hanno caratterizzato nell'ambito della storia della medicina l'evoluzione complessiva delle concezioni eziopatogenetiche e nosografiche.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Enrico Capodicasa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Sezione MISO

Università di Perugia

06100 Perugia

e-mail: encap@unipg.it

Bibliografia

1. Angeletti LR, Gazzaniga V. Storia, filosofia ed etica generale della medicina. Masson ed., Milano 2002.
2. Dupleuch A. Histoire des maladies. La goutte et le Rheumatisme. Paris, G. Carré e C, Naud eds., Paris 1968.
3. Leca AP. Histoire illustrée de la reumatologie. Goutte, rhumatismes et rhumatisants. Les Editions Roger Dacosta ed., Parigi 1987.
4. Hartung EF. Symposium on gout, historical considerations. *Metabolisme* 1957, 6: 196-208.
5. Faires JS, Mac Charty DJ. Acide arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystal. *Lancet*, 1962; ii, 682-5.
6. Seegmiller JE. Conquest of gouty arthritis. *Landmark Advances in Rheumatology*. Contact Associates International Ltd., 1985.
7. Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (8): 2400-14.