

Ruolo dell'acido urico nell'ipertensione arteriosa e nella progressione delle nefropatie

S. Barberi¹, P. Menè^{1,2}

¹ U.O.C. Nefrologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

² Dipartimento di Scienze Cliniche, 2° Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza"; Roma

Role of uric acid in hypertension and in the progression of chronic renal disease

In humans, uric acid (UA) is the main urinary metabolite of purines, whereas in other species (avians) it is the chief nitrogen compound excreted in the urine. The absence of uricase, due to nonsense or splice mutations occurring during the evolution of primates, results in blood urate levels much higher in humans than in other mammals. This could have favorable implications, including protection from oxidative damage, as well as possibly allowing better blood pressure (BP) control in settings of low dietary Na⁺ intake. UA is a stimulus of the renin-angiotensin system (RAS). Moreover, blood UA levels are a major marker of proximal tubular function and overall volume status. On the other hand, hyperuricemia is a cofactor in Na⁺-sensitive arterial hypertension, a marker and perhaps itself responsible for microvascular and systemic damage through RAS stimulation, inhibitory effects on endothelial cells, and the proliferation of perivascular smooth muscle cells. Recent studies in rats rendered hyperuricemic through administration of oxonic acid demonstrate the induction of hypertension and severe microvascular damage when associated with subtotal nephrectomy or chronic cyclosporine treatment. The opportunity to pharmacologically manipulate blood UA levels through inhibitors of synthesis (allopurinol), uricosuric agents (benziodarone), or recombinant urate oxidase (rasburicase) provides a relevant therapeutic potential in UA metabolism disorders, tumor lysis syndrome, and possibly in essential hypertension, as well as chronic progressive renal disease. (G Ital Nefrol 2006; 23: 4-11)

KEY WORDS: Uric acid, Urate oxidase, Uric acid nephropathy, Lactic acid, Arterial hypertension

PAROLE CHIAVE: Acido urico, Urato-ossidasi, Nefropatia uratica, Acido lattico, Ipertensione arteriosa

Commento Editoriale

Le vicende dell'acido urico sono state molto altalenanti negli ultimi decenni: alla ribalta agli albori della Nefrologia, l'acido urico è decaduto fino al "Requiem for gout nephropathy" in un *Nephrology Forum su Kidney International* di 15 anni or sono, per ritornare di nuovo sul palcoscenico nefrologico nell'ultimo decennio. È una molecola nota eppure con molti aspetti sconosciuti e contrastanti: può essere protettivo dal danno ossidativo, ma è anche un potente stimolo del sistema renina-angiotensina e un cofattore nell'ipertensione arteriosa e nel danno microvascolare renale. I recenti modelli sperimentali ne suggeriscono un possibile ruolo nella ipertensione arteriosa essenziale e nelle nefropatie croniche progressive. Il

Nefrologo non può non essere aggiornato sulle novità riguardanti questo protagonista della nostra Specialità.

Introduzione

L'acido urico (AU) è il principale prodotto urinario del metabolismo delle purine nell'uomo, mentre in altre specie animali uricoteliche, come gli uccelli, rappresenta il principale catabolita azotato escreto con le urine (fino al 76% contro 20% di ammonio e solo 4% di urea) (1). A causa dell'assenza di uricasi epatica nella specie umana per due mutazioni *nonsense* (codoni 33 e 187) e una mutazione *splice* nell'esone 3 del gene dell'uricasi intervenute durante l'evoluzione dei primati nel Miocene, questo acido orga-

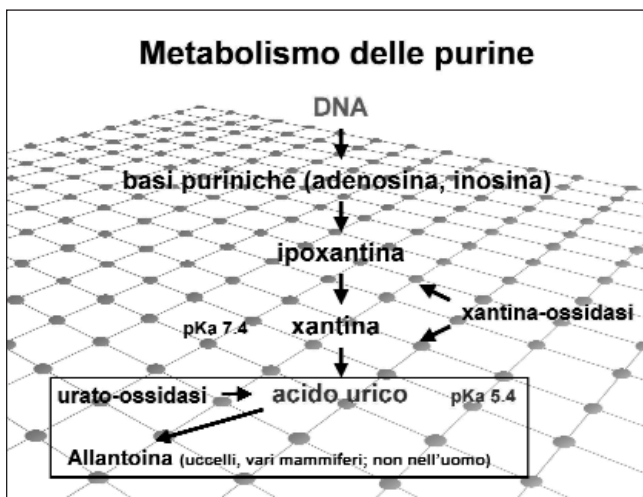
nico debole viene eliminato in quanto tale piuttosto che in forma della più solubile allantoina, come in altri mammiferi (2-4). Ciò determina elevati livelli ematici di AU, spesso superiori a 7.5-8 mg/dL in pazienti con sindrome metabolica, obesi, diabetici, ipertesi, nefropatici cronici. Il rischio di precipitazione di AU in forma cristallina nei tessuti molli, particolarmente periarticolari, e talvolta nel rene e nelle vie urinarie, ha potenziato lo sviluppo nella specie umana di un efficace meccanismo di escrezione urinaria centrato su trasportatori anionici bidirezionali nel tubulo prossimale (5). I livelli ematici di AU riflettono qualsiasi anomalia nel bilancio esterno, aumentando bruscamente in caso di lisi cellulare (come nel caso della rhabdmiolisi e della sindrome da lisi tumorale, SLT) (6, 7) o in condizioni di aumentato riassorbimento tubulare (contrazione di volume, diuretici). Nell'insufficienza renale cronica la riduzione della *clearance* degli urati, e il frequente impiego di diuretici favoriscono l'iperuricemia. Per contro i livelli ematici diminuiscono in misura significativa in caso di espansione del volume circolante (gravidanza, sindrome da inappropriata secrezione di ADH) o di tubulopatia con difetto di riassorbimento (sindrome di Fanconi). La calcolosi uratica e la più nebulosa "nefropatia uratica" sono entità nosografiche associate ad elevati livelli tissutali e/o urinari di urati o loro precursori.

L'associazione dell'iperuricemia con ipertensione arteriosa, diabete e nefropatie croniche progressive ha stimolato la ricerca di un possibile ruolo patogenetico dell'AU come agente promotore di danno microvascolare, di cui potrebbe in ogni caso rappresentare un *marker* precoce. Il concetto dell'AU come tossina uremica è tuttora in attesa di validazione, ma certamente livelli ematici > 15 mg/dL si associano a precipitazione intratubulare e immediate conseguenze funzionali renali fino all'anuria, come nel caso della SLT (6, 7). D'altra parte, l'AU ha effetti duplici, proinfiammatori in quanto microprecipitato cristallino insolubile a pH fisiologico, e contemporaneamente citoprotettivi in vari sistemi biologici, come "scavenger" dei radicali dell'O₂ libero. Verranno qui esaminati alcuni degli studi più recenti in tema di AU e danno microvascolare renale e sistemico, con particolare attenzione alle possibili implicazioni etiopatogenetiche e terapeutiche.

Chimica biologica degli urati

L'AU (7,9-diidro-1H-purina-2,6,8(3H)-trione; 8-idrossixantina; purina-2,6,8-triolo; 2,6,8-triossipurina) è un acido organico debole, inodore, incolore, insapore e scarsamente solubile al pH fisiologico urinario di 5.0-6.0 (circa 15 mg/dL), dato il pKa di 5.75. Ad un pH urinario di 7.0 e nei tessuti non acidotici la solubilità aumenta fino a 200 mg/dL. Le forme dissociate (urato di ammonio, di Na, di K) hanno solubilità decisamente maggiori della forma indissociata AU (3.21, 8.32, 14.75 mmol/L

TABELLA I



Sequenza metabolica delle purine (adenosina, inosina) con formazione dell'acido urico da parte dell'enzima xantina-ossidasi. Da notare la conversione dell'acido urico in allantoina (con pKa più favorevole alla dissociazione in ambiente acido come nelle urine in condizioni fisiologiche) in varie specie animali ma non nell'uomo, privo di attività urato-ossidasi per una mutazione genica

rispettivamente contro AU 0.381 mmol/L) (8). Nelle diverse specie animali deriva dal metabolismo di xantina o ipoxantina da parte della xantina-deidrogenasi o urato-sintetasi (Tab. I). A loro volta le xantine derivano dalle purine adenosina o inosina contenute nei nucleotidi del DNA, ad opera di un complesso enzimatico comprendente adenosina deaminasi, nucleoside fosforilasi e 5'-nucleotidasi (9, 10). Come già detto, la sostanziale assenza di urato-ossidasi nell'uomo impedisce la ulteriore ossidazione ad allantoina, decisamente più solubile al consueto pH urinario lievemente acido (11). Calcoli di xantina e ipoxantina possono essere repertati in pazienti con nefropatia uratica o SLT sottoposti a terapia alcalinizzante urinaria, dato il pKa elevato di 7.4 e 8.5, rispettivamente, di questi precursori della sintesi di AU.

Difetti enzimatici nella complessa sequenza di deaminazione delle purine portano alla formazione di composti intermedi come la 2,8-diidrossiadenina (2,8-DHA), responsabile a sua volta di nefrolitiasi. L'accumulo di 2,8-DHA è la manifestazione clinica più importante del *deficit* dell'enzima adenina-fosforibosil-transferasi (APRT), un disordine ereditario autosomico recessivo del metabolismo delle purine con impossibilità di trasformazione dell'adenina, proveniente dal catabolismo degli acidi nucleici, in adenosina monofosfato (AMP) (12, 13). L'adenina in eccesso viene convertita dalla xantina-ossidasi in 2,8-DHA, metabolita praticamente insolubile ai comuni pH urinari. L'escrezione di eccessive quantità di questa purina insolubile determina cristallu-

ria e/o calcolosi renale, talora erroneamente confusa con quella uratica.

Il gene per la sintesi dell'APRT è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 16. Sono stati identificati due tipi di deficit:

Tipo 1: legato all'allele mutante APRT*Q0, è stato segnalato nella razza caucasica (Islanda, Francia, ecc.) ed è caratterizzato dall'assenza completa dell'enzima APRT. È definito dalla presenza di due alleli APRT*Q0 (la malattia si manifesta pertanto solo negli omozigoti).

Tipo 2: legato all'allele mutante APRT*J, è stato riscontrato solo nella popolazione giapponese. Il deficit può essere solo parziale e la malattia si esprime già negli eterozigoti con genotipo APRT*J/APRT*Q0. I casi di litiasi o cristalluria da 2,8-DHA riportati in letteratura sono apparentemente rari, sebbene nella popolazione caucasica la frequenza degli eterozigoti vari tra 0.4%-1.1%, con una omozigosità che va da 1/50.000 a 1/100.000 individui. Tale discordanza tra calcolosi attesa e calcolosi segnalata è verosimilmente imputabile ad una diagnosi poco accurata e ad un generico inquadramento nella calcolosi uratica (12, 13).

Si tratta di una patologia esclusivamente renale la cui presentazione clinica è estremamente variabile da, pazienti asintomatici scoperti nel corso di indagini familiari, a casi di calcolosi renale, a casi di insufficienza renale tale da richiedere il trattamento emodialitico, fino a situazioni di recidiva nel trapianto renale. Il difetto può essere sospettato in pazienti con calcoli radiotrasparenti ed uricosuria normale, in presenza di cristalluria, ematuria, lieve proteinuria, coliche renali. La diagnosi si basa sull'esame delle urine, ponendo particolare cura nel cercare di distinguere una cristalluria da urati da una da 2,8-DHA. Ove sia possibile, è bene confermare il sospetto mediante lo studio diffrattometrico (raggi X) o spettrofotometrico (raggi IR o UV) dei calcoli espulsi o dei cristalli. È anche possibile determinare l'attività enzimatica dell'APRT su eritrociti e/o linfociti e dosare su siero e urine (HPLC) adenina, 8-DHA e 2,8-DHA.

La terapia consiste in una dieta a basso contenuto di purine mantenendo un abbondante introito idrico e nella somministrazione di allopurinolo (inibitore della xantina-ossidasi) alle dosi di 5-10 mg/kg/die tenendo conto del grado di insufficienza renale (12, 13).

Test di verifica

1) L'acido urico è un prodotto del metabolismo di:

- a. Purine
- b. Pirimidine
- c. Proteine
- d. Urea
- e. Nessuno dei precedenti.

2) La specie umana è sostanzialmente priva di:

- a. Urato
- b. Xantina-ossidasi
- c. Urato-ossidasi
- d. Ipoxantina e xantina
- e. Tutti i precedenti.

3) La 2,8-diidrossiadenina (2,8-DHA) è responsabile di:

- a. Attacchi gottosi
- b. Tofi extraarticolari
- c. Artrite
- d. Calcolosi e nefropatia
- e. Necrosi tubulare.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Metabolismo renale degli urati

Lo sviluppo di un robusto apparato di trasporto dell'AU nel tubulo prossimale della specie umana è indicativo degli adattamenti evolutivi cui è stato sottoposto il nefrone dalla progressivamente crescente concentrazione di AU nei tessuti. Il metabolismo prevede quattro passaggi consecutivi, iniziati con la filtrazione glomerulare, un primo riassorbimento cosiddetto pre-secretorio, secrezione tubulare, e infine un secondo riassorbimento post-secretorio (1, 2). Ne deriva una escrezione finale a bilancio con la generazione endogena di 300-750 mg/die, le cui variazioni sono associate a fluttuazioni dei livelli ematici, particolarmente legati come già visto allo stato di volume nel compartimento extracellulare e intravascolare. Responsabile del trasporto bidirezionale dell'AU è uno scambiatore anionico condiviso da vari acidi organici, come l'acido lattico, radicali idrossilici, bicarbonato, cloro, acido p-aminoippurico. Sono stati recentemente clonati 4 DNA complementari codificanti per proteine che trasportano AU (5, 14-16). Due di queste proteine sono localizzate sulla membrana apicale delle cellule tubulari prossimali: una galectina ha caratteristiche di trasportatore/canale elettrogenico; la seconda proteina è uno scambiatore elettroneutrale AU-anioni appartenente alla famiglia dei trasportatori organici. I trasportatori organici anionici 1 e 3 sono localizzati sulla membrana basolaterale dell'epitelio tubulare prossimale. Il trasportatore degli anioni organici 1 è elettroneutrale, mentre il meccanismo del trasportatore 3 rimane da determinare. È probabile che lo scambiatore AU/anioni sia responsabile del riassorbimento luminale, mentre il trasportatore/canale consente la secrezione dalla cellula verso il lume tubulare. I trasportatori degli anioni organici 1 e 3 verosimilmente effettuano il trasporto da e verso i capillari peritubulari. La captazione di AU dai capillari peritubulari da parte della cellula epiteliale è il primo passaggio nel processo di secrezione tubulare (5, 14-16).

Un fenomeno di notevole importanza fisiopatologica è il rigoroso accoppiamento tra riassorbimento degli anioni (Cl^- e AU) e Na^+ negli stati di riduzione del flusso tubulare prossimale, così che situazioni di disidratazione, contrazione di volume o riduzione acuta del filtrato glomerulare si associano pressochè invariabilmente ad aumento del riassorbimento di AU. È il caso della terapia diuretica, indipendentemente dal sito di azione a livello dell'ansa di Henle (furosemide, acido etacrinico) o del tubulo contorto distale (tiazidici), laddove lo stimolo al riassorbimento prossimale di Na^+ trascina AU per accoppiamento elettroneutrale incrementandone i livelli ematici (1, 5).

Il consumo di alcool tende a ridurre l'escrezione renale di AU per competizione del lattato con i trasportatori anionici, e per contro a promuovere il *turnover* dei nucleotidi dell'adenina aumentandone i livelli ematici. Da qui il tradizionale riscontro di attacchi gottosi immediatamente successivi ad abbondanti libagioni e/o pasti a base di carne o intera, a loro volta ricchi di acidi nucleici e basi puriniche.

Acido urico e ipertensione arteriosa

La comune associazione tra ipertensione arteriosa e/o sindrome metabolica e iperuricemia ha promosso notevole interesse in un possibile nesso causale tra questi fenomeni. Certamente la dieta occidentale ricca in precursori dell'AU e Na^+ rappresenta un co-fattore nella generazione di elevati livelli circolanti del primo e di ipertensione arteriosa. La relazione è peraltro più sottile, come dimostrato da una notevole mole di dati sperimentali accumulata dal gruppo di Johnson R.J. a Seattle e successivamente Gainesville, U.S.A. Questi Ricercatori hanno sviluppato un modello animale di blanda iperuricemia basata sulla somministrazione di acido oxonico nel ratto, un inibitore della urato-ossidasi in grado di riprodurre la deficienza dell'enzima tipica della specie umana (17, 18). Gli animali divengono rapidamente ipertesi, fenomeno che può essere corretto dalla somministrazione di allopurinolo, inibitore della xantina-ossidasi largamente usato nella prevenzione della gotta e della calcolosi uratica. Anche un agente uricosurico come il benziadarone è in grado di contrastare l'ipertensione arteriosa (1-3, 17-19). Per quanto non vi sia evidenza di un effetto antiipertensivo dell'allopurinolo nell'uomo, bisogna ammettere che la Na^+ -dipendenza dell'effetto dell'acido oxonico nel ratto è suggestiva di un possibile collegamento tra ritenzione sodica, ridotta escrezione di AU e genesi dell'ipertensione arteriosa, quanto meno nell'animale da esperimento (2-4).

Nella ipotesi di Johnson et al, la genesi dell'iperuricemia riconosce un duplice stadio. In primo luogo, la rarefazione capillare caratteristica dell'ipertensione arteriosa determina ipossia tissutale con un accumulo relativo di acido lattico e ketoacidi (acido acetoacetico, β -idrossibutirrico). La neces-

sità di eliminare prioritariamente il lattato e/o ketoacidi attraverso uno o più degli scambiatori anionici del tubulo prossimale ostacola per inibizione competitiva la secrezione e quindi la *clearance* degli urati (2-4). In seconda istanza, elevati livelli di uricemia derivano dal *breakdown* di ATP nel tessuto ischemico, con liberazione di adenosina e quindi ipoxantina. Anche l'attività della xantina-ossidasi appare aumentata in corso di ischemia tissutale. In effetti, aumenti dei livelli di AU nel sangue venoso refluo di tessuti ischemici per occlusione vascolare, sono di frequente osservazione (19). Data l'associazione dell'ipertensione arteriosa con danno tubulo-interstiziale renale, la possibilità che un rene ischemico determini una riduzione nell'escrezione di Na^+ e AU è molto concreta, con un circolo vizioso tendente a perpetuare e forse aggravare lo stato ipertensivo, particolarmente in presenza di elevato apporto dietetico di Na^+ (20-24). Studi sperimentali nell'animale e nell'uomo indicano una associazione tra iperuricemia e riduzione del flusso ematico renale, con una ulteriore interessante evidenza di danno tubulo-interstiziale nella nefropatia iperuricemica familiare, una sorta di modello naturale della nefropatia uratica, da molti (ma non da tutti) considerata una conseguenza della flogosi indotta da microcristalli di urati o xantine nella midollare renale iperosmotica (25). In effetti i cristalli di AU sono in grado di attivare il complemento attraverso la via classica o alterna, indurre aggregazione piastrinica, stimolare neutrofili e macrofagi, come nel classico caso dei depositi intra-articolari nella gotta o nei tessuti molli in forma di tofi (26, 27).

La stimolazione diretta del sistema renina-angiotensina (SRA) da parte dell'AU offre una ulteriore chiave interpretativa alla connessione iperuricemia/ipertensione (28). Tra l'altro questo fenomeno potrebbe, secondo Johnson et al, avere costituito un vantaggio evolutivo per primati e progenitori della specie umana alimentati con una dieta povera di Na^+ rispetto agli standard attuali (3, 29, 30). L'incremento della pressione arteriosa secondario all'aumento dell'uricemia, potrebbe avere agevolato il mantenimento della stazione eretta e la sopravvivenza in climi estremi, creando una pressione evolutiva favorevole alla progressiva scomparsa dell'attività uricasica nell'uomo (3, 29). Un altro elemento favorevole alla diffusione del carattere "iperuricemia" in alcune specie, sarebbe secondo alcuni costituito dall'attività antiossidante dell'AU, che sarebbe in grado di antagonizzare radicali superossido, idrossilici e O_2 attivo nelle reazioni determinanti *stress* ossidativo, oltre alla formazione di perossinitrito a partire da ossido nitrico (NO) e anione superossido (24, 31, 32). Hink et al hanno recentemente descritto la stabilizzazione della superossido-dismutasi 3 extracellulare da parte dell'AU (33). In sintesi, AU avrebbe effetti protettivi in ambito cardiovascolare e livelli plasmatici più alti potrebbero avere possibilmente agevolato sul piano evolutivo una più lunga aspettativa e durata media di vita della specie umana rispetto ad altri primati (3, 29). Una obiezione a queste vedute è che l'iperuricemia

è generalmente un fattore prognostico cardiovascolare sfavorevole, ma è stato ovviamente prospettato come essa costituisca un possibile tentativo di compenso ad un ambiente microvascolare a maggiore rischio occlusivo/emorragico in funzione dei più elevati livelli pressori (34-36).

Test di verifica

1) L'acido urico è escreto nelle urine attraverso meccanismi di:

- Filtrazione
- Secrezione tubulare
- Riassorbimento tubulare
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

2) L'iperuricemia è caratteristica di:

- Espansione di volume
- Contrazione di volume
- Sindrome di Fanconi
- Gravidanza
- Tutti i precedenti.

3) L'acido urico è trasportato nel tubulo attraverso:

- Trasportatore per anioni organici
- Trasportatore per cationi organici
- Pompa degli urati
- Cotrasporto urato/H⁺
- Nessuno dei precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Acido urico e nefropatie croniche progressive

La questione di un ruolo dell'AU nella progressione dell'insufficienza renale cronica e della effettiva esistenza di una nefropatia da AU nei pazienti gottosi o comunque iperuricemici è certamente controversa (37-42). Vari studi non randomizzati o retrospettivi tendono ad escludere un ruolo degli agenti ipouricemizzanti nel preservare la funzione renale (24, 39, 42), e vi è una certa sovrapposizione tra le conseguenze della iperuricemia in quanto tale e della frequentemente associata ipertensione arteriosa (nefroangiosclerosi, danno tubulo-interstiziale). In effetti scorporando i pazienti ipertesi dalle varie casistiche non vi è evidenza di un ruolo patogenetico della semplice iperuricemia, anche se ovviamente gli studi non sono corredati di biopsie renali seriate, e se l'ipertensione arteriosa deve essere considerata un elemento portante della "sindrome iperuricemica" (43). Peraltro sono state notate correlazioni tra

i livelli di uricemia e la prognosi di nefropatie glomerulari evolutive, come recentemente nel caso della nefrite ad IgA (44). La situazione è diversa nell'animale da esperimento, dove la istologia renale in ratti resi iperuricemici offre ampia evidenza di arteriopatologia afferente, fibrosi tubulo-interstiziale, ipertrofia glomerulare e evoluzione verso la glomerulosclerosi, associate sul piano clinico a proteinuria (17-19, 27). Johnson et al hanno anche documentato un ruolo peggiorativo dell'iperuricemia (in assenza di microcristalli intra-parenchimali), qualora la lesione originale venga affiancata da somministrazione di acido ossonico per aumentare i livelli di AU (17-19). È il caso della nefrotossicità da ciclosporina, farmaco antirigetto e antiproteinurico, esso stesso frequentemente responsabile di iperuricemia (45, 46). La tipica fibrosi a strisce indotta dalla ciclosporina è sensibilmente aggravata dalla contemporanea somministrazione di acido ossonico (44, 45). Un altro modello di nefropatia cronica progressiva come la nefrectomia 5/6 è aggravato in termini di proteinuria e danno istologico dalla contemporanea iperuricemia. In generale comunque, i ratti iperuricemici presentano arteriopatologia afferente, fibrosi tubulo-interstiziale e tendenza allo sviluppo di glomerulosclerosi e albuminuria (17, 18, 47).

Un altro meccanismo patogenetico potenzialmente rilevante alla nefropatia da AU è l'impatto negativo sulla funzione endoteliale e l'attività di stimolo sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari (48). L'infusione di AU nel circolo dell'avambraccio determina una riduzione della attività della NO-sintetasi, mentre il trasporto dell'AU nel citoplasma delle cellule muscolari lisce induce le chinasi ERK 1 e 2 e la sintesi delle catene A e C e di un recettore per il *platelet-derived growth factor*, producendo un effetto mitogenico (49, 50).

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

Una grave complicazione delle patologie neoplastiche con spiccata attività proliferativa è rappresentata dalla SLT, talvolta presente spontaneamente, ma più spesso indotta da chemioterapia di leucemie, linfomi o neoplasie solide con notevole lisi cellulare (6, 7, 11). La liberazione di considerevoli quantità di nucleotidi e quindi di purine, porta alla necessità di smaltimento di un grande carico di urati in un arco di tempo ristretto, superando le capacità escretorie del rene e/o supersaturando le urine con ostruzione tubulare da cristalli. La contemporanea liberazione di fosfati rende il quadro ancora più grave, date le difficoltà di solubilizzazione di composti con pKa così diversi (pKa AU 5.75, pKa fosfato 6.8) (Tab. II). L'alcalinizzazione delle urine con NaHCO₃, che favorisce da un lato la solubilizzazione dell'AU, determina per altro verso la precipitazione di fosfato di sodio, aggravando il quadro ostruttivo (11). La

TABELLA II

Principali indicatori sierologici nella sindrome da lisi tumorale	
▪	Uricemia > 15 mg/dL
▪	Fosforemia > 8 mg/dL
▪	Raddoppio fosfaturia
▪	Ipocalcemia < 8 mg/dL
▪	↑ LDH (predittore di iperazotemia nel 50% dei casi)
▪	Iperpotassiemia (se IRA)
▪	Rapporto urato / creatinina nelle urine "spot" > 1
	(<0.75 nella maggior parte dei casi di IRA)

Principali indicatori sierologici di sindrome da lisi tumorale. "Spot" denota campione di urine fresche con concentrazione creatinina e acido urico misurata in mg/dL. IRA, insufficienza renale acuta.

disponibilità di inibitori della sintesi di AU da parte della xantina ossidasi come l'allopurinolo o il *febuxostat*, e contemporaneamente della uricasi ricombinante (rasburicasi, Tab. III) ha recentemente ridotto l'incidenza della componente uratica della SLT, spostando l'accento sul contributo dei fosfati e della risultante ipocalcemia per microprecipitazione di fosfato di Ca nei tessuti molli (51-54). L'assetto metabolico complessivo della SLT deriva dalla compartecipazione di altri componenti intracellulari, con prognosi più sfavorevole nei soggetti con uricemia basalmente elevata, insufficienza renale cronica preesistente, alto grado di lisi cellulare (e quindi chemiosensibilità della neoplasia), livelli di LDH > 2.5 volte rispetto al basale, iperpotassiemia e/o grave ipocalcemia con aritmie e convulsioni. La presenza di uno solo di questi ultimi due fenomeni o di insufficienza renale acuta configura la SLT clinica, mentre molto più frequente e autolimitante è la c.d. SLT di laboratorio (6, 7) (Tab. II).

Conclusioni

I recenti progressi nella comprensione del ruolo metabolico e fisiopatologico dell'AU hanno posto in nuova luce uno dei principali composti azotati, i cui livelli ematici sono diversamente regolati nelle diverse specie animali. Superato il logoro *clichè* di una sostanza responsabile di fastidiose ma raramente fatali patologie tipiche delle popolazioni occidentali, quali la gotta o la calcolosi uratica, comincia a diffondersi la consapevolezza che certe molecole organiche possano svolgere funzioni ben più comples-

TABELLA III

Terapia della nefropatia acuta da urati pre-chemioterapia	
•	Allopurinolo (200-400 mg/mq/die e.v.)
•	Rasburicasi (0.20 mg/Kg/die in 50 ml s.f. in 30 min)
•	Wash-out cristalli di AU con furosemide + liquidi (100 mL/mq/h, se compatibile con funzione renale (evitare sovraccarico di volume)
•	Emodialisi se diuresi contratta e non stimolabile
▪	Notevole rimozione AU (clearance 70-100 mL/min, uricemia 50% in 6 ore)
▪	Ripresa diuresi quando uricemia < 10 mg/dL

Principali modalità di trattamento della sindrome da lisi tumorale cosiddetta "spontanea" (precedente l'inizio della chemioterapia). In caso di concomitante iperfosforemia deve essere evitata l'alcalinizzazione urinaria per la possibile precipitazione di fosfato di Na. AU, acido urico; s.f., soluzione fisiologica.

se di quelle di semplici scorie del metabolismo. Grazie soprattutto al formidabile lavoro teorico e sperimentale di Johnson R.J. e dei suoi Collaboratori si intravede oggi un contributo patogenetico dell'AU a situazioni cliniche ad elevatissima prevalenza come l'ipertensione arteriosa essenziale e il danno tubulo-interstiziale complicante varie patologie renali. La possibilità di manipolarne farmacologicamente i livelli sierici mediante inibitori della sintesi (allopurinolo), uricosurici (benziodarone), o la stessa urato-ossidasi ricombinante (rasburicasi) (Tab. III) offre importanti prospettive terapeutiche in vari campi della medicina contemporanea, dagli stati dismetabolici (gota, calcolosi uratica), alla SLT, e forse all'ipertensione arteriosa essenziale e alle nefropatie croniche progressive.

Test di verifica

1) L'uricemia è sperimentalmente aumentabile nel ratto mediante:

- Allopurinolo
- Rofecoxib
- Rasburicase
- Uricozyme
- Acido ossonico.

2) L'iperuricemia è un predittore di:

- Danno renale
- Danno cardiovascolare
- Ipereninismo / iperaldosteronismo
- Artropatia degenerativa
- Iperensione arteriosa.

3) La sindrome da lisi tumorale è caratterizzata da iperuricemia associata a:

- a. Proteinuria
- b. Iperlipemia
- c. Iperpotassiemia
- d. Ipernatriemia
- e. Ipertensione arteriosa.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

Nell'uomo l'acido urico (AU) è il principale metabolita urinario delle purine, mentre in altre specie animali uricoteliche costituisce il maggiore catabolita azotato escreto con le urine. L'assenza di uricasi per mutazioni nonsense o *splice* intervenute durante l'evoluzione dei Primati determina nella specie umana livelli di uricemia sensibilmente più elevati di altri mammiferi, con implicazioni favorevoli comprendenti protezione dal danno ossidativo e forse un miglior controllo della pressione arteriosa in caso di dieta povera di Na⁺. AU è infatti un potente stimolo del sistema renina-angiotensina (SRA). I livelli sierici di AU sono inoltre un importante indicatore di funzione tubulare prossimale e dello stato di volume dell'organismo. Per contro, l'iperuricemia è un cofattore nell'ipertensione arteriosa Na⁺-sensibile, un *marker* e probabilmente essa stessa responsa-

bile di danno microvascolare renale e sistemico attraverso stimolazione del SRA, effetti sfavorevoli sulla funzione endoteliale ed effetti proliferativi sulle cellule muscolari lisce perivascolari. Studi recenti in ratti resi iperuricemici mediante somministrazione di acido oxonico dimostrano induzione di ipertensione arteriosa e aggravamento del danno microvascolare dopo nefrectomia subtotale o fibrosi indotta da ciclosporina. La possibilità di manipolare farmacologicamente i livelli sierici di AU mediante inibitori della sintesi (allopurinolo), uricosurici (benziodarone), o la stessa urato-ossidasi ricombinante (rasburicasi) offre importanti prospettive terapeutiche nelle patologie dismetaboliche (gota, calcolosi uratica), nella sindrome da lisi tumorale, e forse nell'ipertensione arteriosa essenziale e nelle nefropatie croniche progressive.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato in parte sostenuto da finanziamenti MIUR quota 40% - ricerche di Facoltà.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Paolo Menè
U.O.C. Nefrologia
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea
Via di Grottarossa, 1035-1039
00189 Roma
e-mail: Paolo.Mene@uniroma1.it

Bibliografia

1. Rafey MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Abramson RG. Uric acid transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 511-6.
2. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225-34.
3. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355-60.
4. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1909-19.
5. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 125-33.
6. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13: 273-80.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Brit J Haematol* 2004; 127: 3-11.
8. Wilcox WR, Khalaf A, Weinberger A, et al. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Mol Biol Engl* 1972; 10: 522-31.
9. Peronato G. Purine metabolism and hyperuricemic states. *Contrib Nephrol* 1995; 147: 1-21.
10. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004; 555: 589-06.
11. Ten Harkel AD, Kist-Van Holthe JE, Van Weel M, et al. Alkalinization and the tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncology* 1998; 31: 27-8.
12. Simmonds HA, Sabota AS, Van Acker KJ. Adenine Phosphoribosyltransferase deficiency and 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 6th ed. New York: Mc Graw-Hill 1989; 1029-44.
13. Edvardsson V, Pálsson R, Olafsson I, Hjaltadottir G, Laxdal T. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 473-80.
14. Imaoka T, Kusuhara H, Adachi-Akahane S, et al. The renal-specific transporter mediates facilitative transport of organic anions at the brush border membrane of mouse renal tubules. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2012-22.

15. Habu Y, Yano I, Okuda M, Fukatsu A, Inui K. Restored expression and activity of organic ion transporters rOAT1, rOAT3 and rOCT2 after hyperuricemia in the rat kidney. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 993-9.
16. Van Aubel RA, Smeets PH, van den Heuvel JJ, Russel FG. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am J Physiol (Renal Physiol)* 2005; 288: F327-33.
17. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
18. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol (Renal Physiol)* 2002; 282: F991-97.
19. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-47.
20. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 281-7.
21. Kang DH, Finch J, Nakagawa T, et al. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertens*. 2004; 22: 229-35.
22. Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet--insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1071-3.
23. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 18-20.
24. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-90.
25. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 987-99.
26. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-93.
27. Kim YG, Huang XR, Suga S, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Mol Med* 2000; 6: 837-48.
28. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66: 1465-70.
29. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25: 3-8.
30. Kanellis J, Nakagawa T, Herrera-Acosta J, et al. A single pathway for the development of essential hypertension. *Cardiol Rev* 2003; 11: 180-96.
31. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 333-7.
32. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148: 131-9.
33. Hink HU, Santanam M, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating *in vivo* activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402-8.
34. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1411-4.
35. Kanellis J, Feig DI, Johnson RJ. Does asymptomatic hyperuricemia contribute to the development of renal and cardiovascular disease? An old controversy renewed. *Nephrology (Carlton)*. 2004; 9: 394-9.
36. Short RA, Johnson RJ, Tuttle KR. Uric acid, microalbuminuria and cardiovascular events in high-risk patients. *Am J Nephrol* 2005; 25: 36-44.
37. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888-97.
38. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* 2005; 25: 43-9.
39. Short RA, Tuttle KR. Clinical evidence for the influence of uric acid on hypertension, cardiovascular disease, and kidney disease: a statistical modeling perspective. *Semin Nephrol* 2005; 25: 25-31.
40. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 642-50.
41. Cameron JS, Simmonds HA. Hereditary hyperuricemia and renal disease. *Semin Nephrol* 2005; 25: 9-18.
42. Beck L. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986; 30:280-87.
43. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 31: 7-13.
44. Myllymaki J, Honkanen T, Syrjanen J et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 89-95.
45. Mazzali M, Kim YG, Suga S, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001; 71: 900-05.
46. Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Semin Nephrol* 2005; 25: 50-5.
47. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 913-23.
48. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-42.
49. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 511.
50. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604-8.
51. Hagemester F, Huen A. The status of allopurinol in the management of tumor lysis syndrome: a clinical review. *Cancer J* 2005; 11 (Suppl 1): S1-10.
52. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 2005; 12: 22-34.
53. de Bont JM, Pieters R. Management of hyperuricemia with rasburicase review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 1431-40.
54. Ronco C, Inguaggiato P, Bordoni V, et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2005; 147: 115-23.