

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju  
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

## KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA URIČNOG ARTRITISA CLINICAL FEATURES AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF URIC ARTHRITIS

Tonko Vlak

### Sažetak

Urični artritis (giht ili ulози) je reumatska metabolička bolest, koja je stara koliko i ljudski rod, karakterističnih epidemioloških podataka, koji se međusobno razlikuju s obzirom na podneblje, socio-ekonomske uvjete života i životne navike pojedine popu-

lacije. Ma koliko različiti bili ti podaci, klinička slika i laboratorijski parametri, koji je prate, uvijek su vrlo slični i specifični, tako da je njihovo poznavanje i nadopunjavanje, ključni kriterij i za postavljenje dijagnoze bolesti.

### Ključne riječi

urični artritis, klinička slika, laboratorijska dijagnostika

### Summary

Uric arthritis (gout) is a metabolic rheumatic diseases, which is as old as human race, with the characteristic epidemiological data, which differ with respect to climate, socio-economic life conditions and each pop-

ulation habits. Regardless the difference, clinical and laboratory parameters are always very similar and specific, so that their cognition and understanding, are the key criterion for the diagnosis of the disease.

### Keywords

gout, clinical and laboratory diagnostics

### Uvod

Socio-ekonomski značaj uričnog artritisa (UA) i epidemiološki podaci, koji su obrazloženi i navedeni u prethodnim tekstovima, govore o važnosti ove česte, kristalima uzrokovane, artropatije. Metaboličke bolesti rijetko se manifestiraju samostalno. Češće ih vidamo udružene i međusobno ovisne, pa tako i ovu bolest, koju karakterizira poremećaj u metabolizmu mokraćne kiseline, koja je produkt razgradnje nukleoproteina (purina i pirimidina). Ova bolest je često udružena s hipertenzijom (pa je nekada uvjetovana i terapijskim odabirom antihipertenziva - diuretika prije svega), šećernom bolešću, pretilošću, hiperlipidemijom te ostalim kroničnim bolestima, koje nisu uvijek vezane samo uz metaboličke poremećaje (npr. bolesti srca ili bubrega) (1). Učestalost pojavnosti UA doprinose i prekomjerni unos crvenog mesa i različitih mesnih prerađevina, danas najčešće vezanih uz tzv. brzu hranu (fast food), što je postao stil života mladih ljudi, tako da to dodatno pogoduje činjenici kako UA više nije bolest koja se manifestira samo u starijih osoba (1,2).

Upravo povećana učestalost pojavljivanja tzv. metaboličkog sindroma u sveukupnoj populaciji, kao i porast korištenja diuretika u liječenju hipertenzije te

neizbježnog tzv. "preventivnog korištenja acetilsalicilne kiseline" u današnjoj medicinskoj praksi (a u raznim "indikacijama") s jedne strane te izrazito naglašeni pritisak medija u reklamiranju piva kao prehranbenog proizvoda - potencijalni su razlozi za ekspanziju bolesti, o kojoj ćemo govoriti u ovom članku (2,3). Sezonskom pojavljivanju tegoba ljeti doprinosi konzumacija plave ribe i pijenje crnog vina te piva, a u zimskim periodima svinjokolja i konzumacija mesnih prerađevina.

Zbog svega navedenog, važno je dobro poznavati sve kliničke manifestacije i dijagnostičke metode, koje će nam uz dobru anamnezu pomoći u dijagnosticiranju i diferencijalnoj dijagnostici UA, ali i prepoznavanju mogućih komplikacija, poglavito onih vezanih uz bolesti bubrega. Ono što je možda pri tome najvažnije, to je činjenica da o ovoj bolesti puno znamo, a imamo i vrlo efikasne instrumente prevencije i mogućnosti liječenja. To bi nam dalo za pravo da razmišljamo o eradikaciji ove bolesti i rijetkom pojavljivanju ovih bolesnika u našim reumatološkim ambulancama. Pa ipak, bolest je sve češća, onesposobljenost njome uzrokovana sve naglašenija, a rizik komplikacija sve je veći.

UA se najčešće manifestira kao monoartritis korijenskog zgloba palca jednog od stopala (tzv. "podagra"). Klinički, zahvaćeni prvi metatarzofalangealni (MTP) zglob palca jednog od stopala karakteriziran je: otokom, crvenilom, boli, toplinom i značajnim ispadom funkcije, što su tipični znakovi upalne promjene zgloba (tumor, rubor, dolor, calor, functio laesa), koju smo još kao studenti učili i zapamtili iz udžbenika patologije. Ono što karakterizira kliničku sliku u slučaju tipične podagre, ne javlja se uvijek i jednako često kod afekcije nekih ostalih zglobova, koji su rjeđe zahvaćeni, a ovisno o spolu, i različito distribuiranih zglobnih promjena (1,2,3). Zato postoje različito učestale manifestacije na malim zglobovima stopala, nožnom zglobu, koljenu, laktu, ručnom zglobu i malim zglobovima šaka. Prvu ataku UA najčešće karakterizira monoartikularni oblik podagre, dok se oligoartikularni oblik bolesti češće javlja kod starijih bolesnika s dugotrajnijom hiperuricemijom, dok je za spolnu distribuciju bolesti karakteristično da žene prije menopauze značajno rjeđe obolijevaju nego njihovi vršnjaci, zbog zaštitne uloge estrogena.

Ataka UA karakterizirana je neizdrživim bolom, kojeg bolesnici najčešće opisuju kao najgorim bolnim iskustvom do tada u svom životu (osim kao su već imali sličnih uričnih iskustava). Najčešće se manifestira u ranim jutarnjim satima, tako da upravo jaka bol budi bolesnike, koji i težinu plahte oslonjene na upaljeni zglob palca osjećaju kao toliko jak bolni podražaj, da je zahvaćeno stopalo najčešće nepokriveno, crveno, natečeno i hipertemno.

Zanimljiva su promišljanja zbog čega se u rizičnih bolesnika najčešće promjene i bolovi manifestiraju na zglobovima donjih ekstremiteta. Tako se u literaturi navodi da su nešto niža tjelesna temperatura i slabija prokrvljenost distalnih okrajina odgovorne za redukciju solubilnosti mononatrijevog urata, a predilekcijsko mjesto na MTP zglobu palca stopala je vezano uz povišenu prevalenciju degenerativnih i strukturnih promjena na tom zglobu, u odnosu na ostale male zglobove stopala, tako da to stimulira deponiranje specifičnih kristala upravo u taj zglob (2). Isto tako, kao uzrok manifestacije bolesti tj. okidač nastanka bolnog monoartritisa, navodi se trauma zgloba, stalni pritisak na MTP zglob palca u neudobnoj obući (dakle, stalne mikrotraume), pa i dehidracija i acidoza ili nagli gubitak tjelesne mase (2,3).

### **Hiperuricemija, bez znakova artritisa**

Kao što je naprijed rečeno, povišena razina urata u serumu, tzv. hiperuricemija, sama po sebi ne znači i bolest. To je slučaj i u periodima kada nema nikakvih kliničkih manifestacija, kao i kod ostalih metaboličkih bolesti, pa se bolesnici ni ne osjećaju bolesnima. Često bolesnici u tom periodu imaju značajnu hiperuricemiju, koja traje godinama prije prve akutne atake (4). Na-

Bolnost, koja se pri tome manifestira, u tolikoj mjeri i tolikom brzinom onesposobljava bolesnika za svakodnevne aktivnosti, pa oni najčešće ostaju u krevetu, zauzimajući antalgijski položaj, odbijajući da crveni, topli i natečeni zglob bude u bilo kakvom kontaktu s posteljnom. Ono što u tim trenucima svi, pa i laici, pokušavaju napraviti jest - postaviti hladni oblog na upaljeni zglob. Takvi bolesnici to rezolutno odbijaju, upravo zbog izrazite boli pri kontaktu zgloba s ičim bliskim. Tako izražena bolnost kod akutne atake traje do 24 sata, ovisno o brzini djelovanja i izboru medikamentne terapije, ali i kada ona popusti, bolnost nije zanemariva. Pri tome, funkcijski ispad zaostaje i to je ono što dugotrajnije onesposobljuje bolesnika. Radiološka analiza promjena na zahvaćenom zglobu ili zglobovima, dati će nam pravi odgovor na pitanje o stvarnom strukturnom oštećenju, koje za posljedicu ima i funkcijski ispad (4,5,6). Ono što je pri tome prateća manifestacija bolesti, iako ne mora nužno tako i biti, jest povišena razina mokraćne kiseline u serumu - hiperuricemija (4). Stoga, hiperuricemija nije bolest, jer može postojati i značajna hiperuricemija bez kliničkih manifestacija, ali i niska razina razina koncentracije mokraćne kiseline u serumu, uz značajne kliničke manifestacije. Naime, hiperuricemijom se smatra koncentracija mokraćne kiseline u serumu iznad 360  $\mu\text{mol/l}$  (za žene) ili 420  $\mu\text{mol/l}$  (za muškarce). Prema fizikalno-kemijskoj definiciji promjena, hiperuricemija počinje pri koncentraciji od 416  $\mu\text{mol/l}$ , budući da se ispod te koncentracije mokraćna kiselina oslobađa od mononatrijevog urata (u anglosaksonskoj literaturi se koristi naziv monosodium urate i kratica MSU), a iznad te koncentracije nastaje precipitacija u obliku kristala (4,5). U bolesnika s UA ta granica je još niža, pa najčešće iznosi 360  $\mu\text{mol/l}$  (5). Dugotrajna hiperuricemija dovodi do pohranjivanja velikih količina urata u tijelu, pa kada razina urata u serumu pređe normalne vrijednosti, nastaje kristalizacija u obliku soli MSU, kristali se talože u zglobnim tijelima i dovode do naprijed opisane akutne atake UA, najčešće monoartikularne, a rjeđe i oligoartikularne (4,5). Zbog toga se, kada govorimo o kliničkim manifestacijama i očitovanju bolesti, često spominju četiri klinička stanja, koja su međusobno različita - iako slična, a koja su karakteristična za ovu metabolički uvjetovanu bolest zglobova (5): 1. hiperuricemija, bez znakova artritisa; 2. akutna ataka gihta (uloga); 3. period remisije između dvije kliničke manifestacije; 4. ulozi s manifestnim uričnim tofima u kroničnom stadiju.

ime, kod bolesnika s hiperuricemijom, samo njih 30-ak % razvije manifestni artritis. Kod nekih bolesnika se u ovom, mirnom periodu bolesti, razviju neke druge manifestacije ili komplikacije bolesti, a bez ikakvih zglobnih simptoma. One su posljedica deponiranja urata u bubregu - uratni kamenci ili deponiranje u uškama - bjeličasti tofi koji prosijavaju kroz kožu na vršku uške.

## Akutna ataka gihta (uloga)

Kada svi naprijed navedeni faktori rizika budu zastupljeni i kada postoji duža hiperuricemija, ispunjeni su najčešći uvjeti za razvoj akutne atake UA. Manifestnom monoartritisu mogu prethoditi i neki nespecifični opći simptomi, kao što su smanjeni apetit, umor, učestalo mokrenje i sl. Akutna ataka izgleda kao što je naprijed opisano, a najčešće počinje tijekom noći, nakon obilnog večernjeg obroka hrane bogate purinima i uzimanjem većih količina rizičnih napitaka (alkoholna pića, pivo). U ovom stadiju bolesti česte su i izvanzglobne manifesta-

cije, npr. burzitis olekranonske burze, peritendinitis Ahilove tetive, koje nekada mogu biti i prve manifestacije bolesti, a nakon kojih se onda razvije monoartritis (4,5) Akutna faza bolesti traje 24 sata s vrlo intenzivnim bolovima, koji potom popuštaju, ali ne prestaju (nekada i bez specifičnog liječenja, uz obilnu hidraciju bolesnika) pa tegobe i funkcijski ispadi budu nazočni do 14 dana. To je period kada bolesnici najčešće potraže pomoć liječnika, kada je bolest nužno prepoznati i započeti s liječenjem i higijensko dijetetskim režimom života (5).

## Period remisije između dvije kliničke manifestacije

U fazi remisije, između dva napada akutnog mono ili oligoartritisa, bolesnici najčešće nemaju nikakvih tegoba i ne osjećaju se bolesnim, tako da često i zanemare preventivne mjere, čime sami sebe dovedu do novog neugodnog iskustva. Često se ni medicamentna terapija kroz taj period ne uzima regularno, što je problem većine metaboličkih bolesti, za koje je nužno kontinuirano liječenje, pa i u periodima bez ica-

kve simptomatologije. Ustrajnost u korištenju takvih lijekova je vrlo niska, a i suradljivost bolesnika često ne zadovoljava. Ono na što bolesnici moraju paziti u ovom periodu, to je unošenje hrane sa što manje purina, prestanak konzumacije alkoholnih pića i piva, redukcija tjelesne mase te promjena konkomitantne terapije, ako ista dovodi do porasta urata u serumu, o čemu je ranije bilo riječi.

## Ulozi s manifestnim uričnim tofima u kroničnom stadiju

Kronična faza bolesti je karakterizirana značajnim strukturnim oštećenjem, pa i funkcijskim promjenama, pogođenih zglobova uz karakteristične čvoriće, specifične upravo za ovu bolest - tofe (6). Ponekad je potrebno i 10-ak godina trajanja tegoba, hiperuricemije i loših navika da ova faza bolesti postane uočljiva. Karakterizira je promjena strukture zglobnih tijela, sada, na većem broju zglobova, uz graničnu ili stalno nazočnu hiperuricemiju. Za strukturne promjene mekih tkiva i zglobnih ploha odgovorni su kristali urata istaloženi višegodišnjim trajanjem bolesti, kako u zglobnim hrskavicama, tako i u tetivama, burzama ili ligamentima (4,6). Takve nakupine kristala urata u slabije prokrvljenim tkivima formiraju, za bolest specifični, čvorić - tof.

Tofi se mogu vidjeti kako prosijavaju kroz kožu iznad zgloba, tetive ili hrskavice uške. Karakteristične su bjeličaste boje, mekane konzistencije, nespecifične lokalizacije, bezbolni i pomični spram podloge, pa se po mnogočemu razlikuju od reumatoidnih čvorića u reumatoidnom artritisu. Nagomilavanjem veće količine takvih nakupina urata, zbog trofičkih promjena kože iznad tofa i stalnog pritiska na nju, često se vidi i sekrecija bjeličastog sadržaja, poput krede, koja secemira iz takvog specifičnog čvorića. Ono što je karakteristično za ove čvoriće, kao i kod reumatoidnih nodula, oni se mogu javiti i na mjestima udaljenim od zgloba i na nekim drugim organskim sustavima, kao što su srčani mišić, bronh ili bubrezi. Zbog pritiska kojeg uzrokuju na tim nespecifičnim mjestima, često je potrebno i kirurško otklanjanje istih.

Vrlo specifične promjene koje smo upravo pobrojali uz karakterističnu anamnezu, često su puta dovolj-

ni elementi za postavljanje dijagnoze UA, uvažavajući i moguće diferencijalno dijagnostičke mogućnosti (8).

Preklapanje i međusobni odnos kliničke slike i laboratorijskih nalaza, o čemu smo naprijed govorili, prepoznati su kao najznačajniji elementi za dijagnostičke kriterije, pa im se zato i pridaje velika važnost. Njihov značaj, utemeljen na medicini zasnovanoj na dokazima (EBM), se najbolje očituje iz priložene tablice, koja sadrži službene EULAR-ove kriterije za postavljanje dijagnoze bolesti UA (7).

Ipak konačnu dijagnozu, koja će onda determinirati i sve oblike i mogućnosti liječenja UA, postavljamo identifikacijom MSU kristala na svjetlosnom polarizacijskom (iako ih se vidi i na običnom) mikroskopu, analizirajući najčešće aspirat sinovijalne tekućine iz upaljenog zgloba ili materijal iz tofa (3,4,7). Tipični MSU kristali su veliki 10-20 µm izrazito oštrih igličastih vrhova i nedvojbni su dokaz bolesti. Ponekad se kristali, koji izgledaju poput koplja zašiljenog na obje strane, mogu vidjeti i u sinovijalnoj tekućini nezahvaćenih zglobova, a njihova pojava često nije ni upravo proporcionalna pojavi hiperuricemije. Isto tako, odsutnost kristala iz sinovije zahvaćenog zgloba, uz nazočnost svih ostalih elemenata bolesti, ne daje nam za pravo da UA kod takvih bolesnika negiramo. Nalaz povišene razine urata u serumu smo već komentirali, kao i sve moguće varijacije takvih nalaza i kliničke manifestacije. Njih najčešće prati i povišena razina urata u 24-satnom urinu: povišene vrijednosti se nalaze i kod bolesnika na dijeti bez purina (600 mg/24 sata) i kod onih koji dijetu ne provode (800 mg/24 sata), najčešće kod mladih muškaraca s pozitivnom obiteljskom anamnezom ili uratnim bubrežnim kamencima.

EULAR-ove preporuke za dijagnozu uričnog artritisa

1. Kod akutnog napada, brz nastanak jakih bolova, otekline i osjetljivosti zglobova, koji dosegnu svoj maksimum u roku od samo 6-12 sati, a posebno uz pridruženo crvenilo, te nespecifični znakovi upale koji upućuju na urični artritis.
2. Unatoč tipičnoj kliničkoj prezentaciji uričnog artritisa (kao što je trenutna upala zgloba s hiperuricemijom), klinička dijagnoza sama bez potvrde kristala mokraćne kiseline nije dovoljna za konačnu dijagnozu.
3. Nalaz kristala mokraćne kiseline u sinovijalnoj tekućini ili aspiratu tofa omogućava nam postavljane konačne dijagnoze uričnog artritisa.
4. Preporuča se rutinska pretraga na kristale mokraćne kiseline u uzorcima sinovijalne tekućine kod upalne bolesti zgloba nepoznate etiologije.
5. Nalaz kristala mokraćne kiseline u sinovijalnoj tekućini asimptomatskih zglobova omogućava postavljanje konačne dijagnoze tijekom perioda remisije.
6. Urični i septički artritis mogu istodobno postojati unutar istog zgloba, pa kada postoji sumnja na septički artritis potrebno je napraviti bojenje po Gramu i kulturu sinovijalne tekućine zahvaćenog zgloba, unatoč pozitivnom nalazu kristala mokraćne kiseline.
7. Iako je razina mokraćne kiseline u krvi najvažniji faktor rizika za razvoj uričnog artritisa, sam nalaz mokraćne kiseline u krvi ne potvrđuje niti isključuje dijagnozu uričnog artritisa. Mnogi ljudi s hiperuricemijom ne razvijaju ataku uričnog artritisa, dok nalaz mokraćne kiseline u krvi tijekom akutnih napada može biti i uredan.
8. Određivanje bubrežnog izlučivanja mokraćne kiseline treba provesti kod određenih bolesnika oboljelih od gihta, koji u obiteljskoj anamnezi imaju zabilježen početak napadaja gihta u ranoj dobi, prvi napadaj gihta u dobi mlađoj od 25 godina te imaju bubrežne kamence.
9. Iako su standardne rendgenske snimke korisne za diferencijalnu dijagnozu kronične upale, nisu korisne za potvrdu dijagnoze ranog ili akutnog gihta.
10. Faktore rizika za giht i povezani komorbiditet treba ocjenjivati uključujući značajke metaboličkog sindroma (pretilost, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipertenzija).

Modificirano prema: Zhang et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.

Svi ostali rutinski laboratorijski nalazi (SE, KKS, DKS) mogu biti neupadnih vrijednosti, pa i oni koji nam govore o akutnim upalnim zbivanjima (CRP). Postojanje hiperuricemije traži kontrolu i svih ostalih parametara koji su specifični za pridruženi metabolički

sindrom (glukoza u krvi, masnoće u serumu) (1,8). Budući da je UA aseptični artritis, nema potrebe rutinski provoditi bakteriološku analizu punktata, osim u diferencijalno dijagnostičke svrhe, kada postoji opravdana sumnja za infekciju.

## Zaključak

Urični artritis (giht ili uložni) je reumatska metabolička bolest, koja je stara koliko i ljudski rod, karakterističnih epidemioloških podataka, koji se međusobno razlikuju s obzirom na podneblje, socio-ekonomske uvjete života i životne navike pojedine popu-

lacije. Ma koliko različiti bili ti podaci, klinička slika i laboratorijski parametri, koji je prate, uvijek su vrlo slični i specifični, tako da je njihovo poznavanje i nadopunjavanje, ključni kriterij i za postavljanje dijagnoze bolesti.

## Literatura

1. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JWG. Crystal arthropaties and septic arthritis. In: Bijlsma JWJ, ed. *EULAR compendium on rheumatic diseases*. BMJ Publishing group and European League Against Rheumatism. 2009;132-139.
2. Doherty M. New insights into epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009;48:2-8.
3. Crittenden DB, Pillinger MH. The year in gout - 2010-2011. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69(3):257-263.
4. Chilappa CS, Aronow WS, Shapiro D, Sperber K, Patel U, Ash JY. Gout and hyperuricemia. *Compr Ther* 2010;36:313.
5. Urban Tripović V. *O gihtu*. Pula: Hrvatska liga protiv reumatizma Ogranak za istarsku županiju. 2009.
6. Monu JU, Pope TL Jr. Gout: a clinical and radiologic review. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(1):169-184.
7. Zhang W, Doherty M, Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendation for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-1311.
8. Zychowicz ME, Pope RS, Graser E. The current state of care in gout: Addressing the need for better understanding of an ancient disease. *J Am Acad Nurse Pract* 2010;22 (suppl 1):623-636.