



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE BIOMEDICHE

Direttore: Prof. Andrea Fausto Piana

INDIRIZZO IN FISIOPATOLOGIA MEDICA

XXVIII° CICLO

**" Correlati osteoarticolari e vascolari
dell'iperuricemia asintomatica:
studio ecografico."**

Direttore della Scuola:

Chiar.mo Prof. Andrea Fausto Piana

Tutor:

Chiar.mo Prof. Giuseppe Passiu

Tesi di Dottorato di:

Dott. Marco Piras

Anno Accademico 2014-2015

Marco Piras

Correlati osteoarticolari e vascolari dell'iperuricemia asintomatica: studio ecografico.

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche, indirizzo in Fisiopatologia Medica, Università di Sassari.

INDICE

1. L'IPERURICEMIA	
1.1 <i>Il metabolismo dell'acido urico</i>	4
1.2 <i>Cause di iperuricemia</i>	5
1.2.1 <i>Aumentata produzione di acido urico</i>	13
1.2.2 <i>Ridotta escrezione di acido urico</i>	15
1.2.3 <i>Meccanismi combinati</i>	17
2. L'ECOGRAFIA MUSCOLO-SCHELETRICA	19
3. L'ECOGRAFIA NELLO STUDIO DELLE MALATTIE REUMATICHE	22
4. L'ECOGRAFIA NELLA GOTTA	30
5. ACIDO URICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE	41
6. VALUTAZIONE DELLO SPESSORE MEDIOINTIMALE	47
7. SCOPO DELLO STUDIO	51
8. PAZIENTI E METODI	53
8.1 <i>Valutazione clinica</i>	53
8.2 <i>Esame ultrasonografica</i>	54
8.3 <i>Valutazione IMT</i>	56
8.4 <i>Analisi statistica</i>	59
9. RISULTATI	60
9.1 <i>Valutazione clinica</i>	61
9.2 <i>Esame ultrasonografico</i>	65
10. DISCUSSIONE	67
11. CONCLUSIONI	70
12. TABELLE	71
13. BIBLIOGRAFIA	77

1. L'IPERURICEMIA

L'iperuricemia rappresenta un'alterazione metabolica relativamente comune causata dalla aumentata produzione o ridotta escrezione dell'acido urico, prodotto terminale del metabolismo delle purine, la cui concentrazione nel sangue supera i limiti della solubilità plasmatica (6.8 mg/dl) (1, 2).

La prevalenza dell'iperuricemia, stimata tra il 5 e il 25 %, sembra in aumento a livello mondiale. Ciò è in particolar modo ascrivibile a una maggiore longevità e alla crescente diffusione di fattori di rischio come l'obesità, l'ipertensione, la sindrome metabolica, il diabete mellito tipo II, l'insufficienza renale cronica, l'abuso di alcol e l'utilizzo più ampio di farmaci diuretici e di basse dosi di aspirina. (4, 5) .

In Italia, la prevalenza dell'iperuricemia è del 4.3% nei maschi e dello 0.9% nelle femmine; in funzione dell'età dei soggetti però subisce dei cambiamenti variando dall'1.4% nei maschi di età inferiore ai 30 anni al 5.2% in quelli di età compresa tra i 50 e i 59 anni, mentre nelle femmine della stessa età i tassi sono rispettivamente dello 0,9 e del 2.5% (4). In linea con quanto osservato in studi epidemiologici effettuati in Inghilterra, Germania, Stati Uniti, la prevalenza dell'iperuricemia in Italia tende ad incrementare con l'avanzare dell'età; l'incidenza è inoltre maggiore nella popolazione anziana con età superiore ai 65 anni (6). Ciò mette in evidenza come con l'allungarsi della vita, queste problematiche acquisiranno crescente importanza nella pratica medica.

Le stime epidemiologiche italiane mostrano tassi di incidenza e prevalenza inferiori rispetto a quelli dei paesi anglosassoni. Inoltre è stata riscontrata una differenza negli stessi parametri tra Sud e Nord Italia, con un lieve vantaggio a favore del primo. Tali risultati hanno portato a postulare un potenziale ruolo protettivo esercitato dalla dieta mediterranea nei confronti dell'insorgenza di iperuricemia e gotta (6).

Durante la vita i valori di acido urico subiscono infatti notevoli variazioni. È stato dimostrato come la prevalenza e l'incidenza aumentino con l'avanzare dell'età. Nel bambino l'uricemia è generalmente compresa tra 3 e 4 mg/dl. I valori tendono poi ad aumentare, soprattutto nei maschi, durante la pubertà, determinando un incremento dell'incidenza di gotta dai 20 anni in poi e raggiungendo un picco tra gli 80 e i 90 anni (4). Nella donna la prevalenza della iperuricemia cresce significativamente dopo la menopausa e ciò avviene in relazione al calo dei valori degli estrogeni, i quali possiedono proprietà uricosuriche (3, 8).

1.1 Metabolismo dell'acido urico

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine sia endogene che alimentari. La maggior parte dei mammiferi, grazie all'enzima uricasi, mantiene valori di acido urico sierico compresi tra 0,5 e 2 mg/dl. Durante l'evoluzione umana tuttavia è avvenuta l'inattivazione del gene che codifica per l'uricasi in un

progenitore ancestrale che ha determinato probabilmente vantaggi selettivi sulla funzione intellettuale e/o effetti antiossidanti a scapito di valori medi sierici di acido urico compresi tra 4 e 6 mg/dl (9).

La stima dei valori sierici di acido urico riflette il bilancio tra produzione ed escrezione. La quantità totale di acido urico presente in forma diffusibile o pool miscibile è di circa 1000 mg. Tale pool è mantenuto in equilibrio da un input ovvero l'immissione in circolo di acido urico proveniente dalla produzione endogena di purine (6-700 mg), dall'apporto esogeno alimentare (200 mg) e dal catabolismo degli acidi nucleici tissutali (100 mg) e da un output rappresentato dall'escrezione urinaria (4-600 mg) e intestinale (1-200 mg) (3) (Figura 1).

Nei soggetti gottosi, per esempio, il pool miscibile è notevolmente aumentato, soprattutto in quelli che presentano depositi di urato a livello dei tessuti.

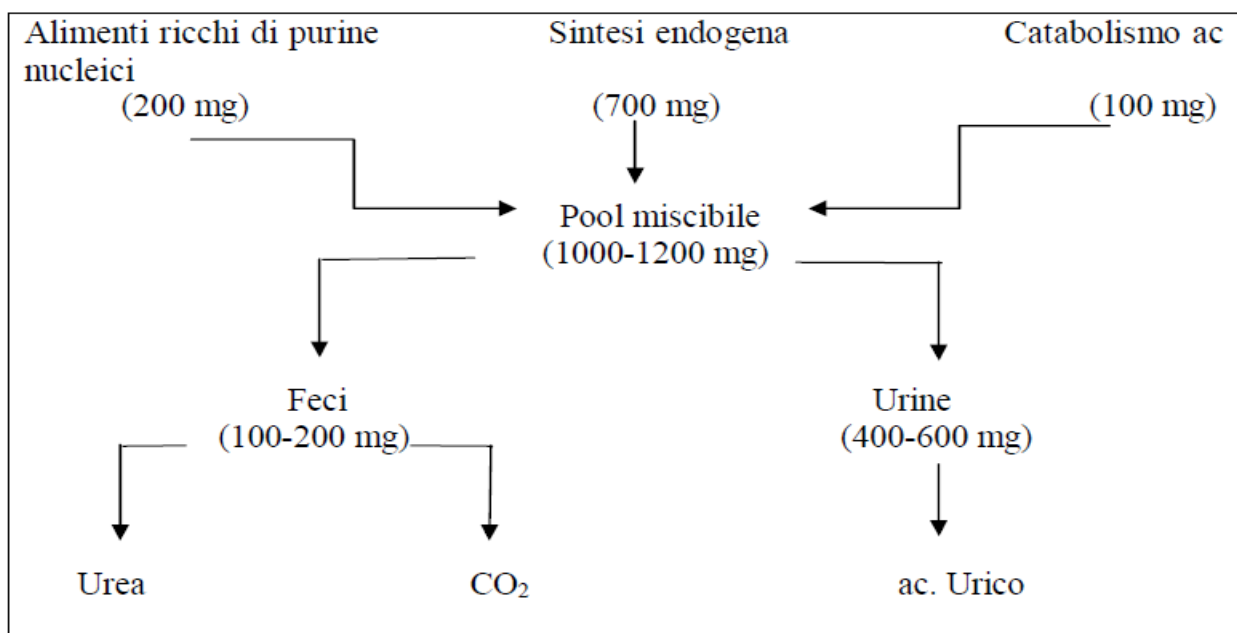


Figura 1. Meccanismi regolatori del pool miscibile di acido urico (10)

Per quanto riguarda le purine provenienti dal catabolismo degli acidi nucleici, esse vengono convertite in ipoxantina, xantina e poi in acido urico, tramite l'enzima xantina-ossidasi.

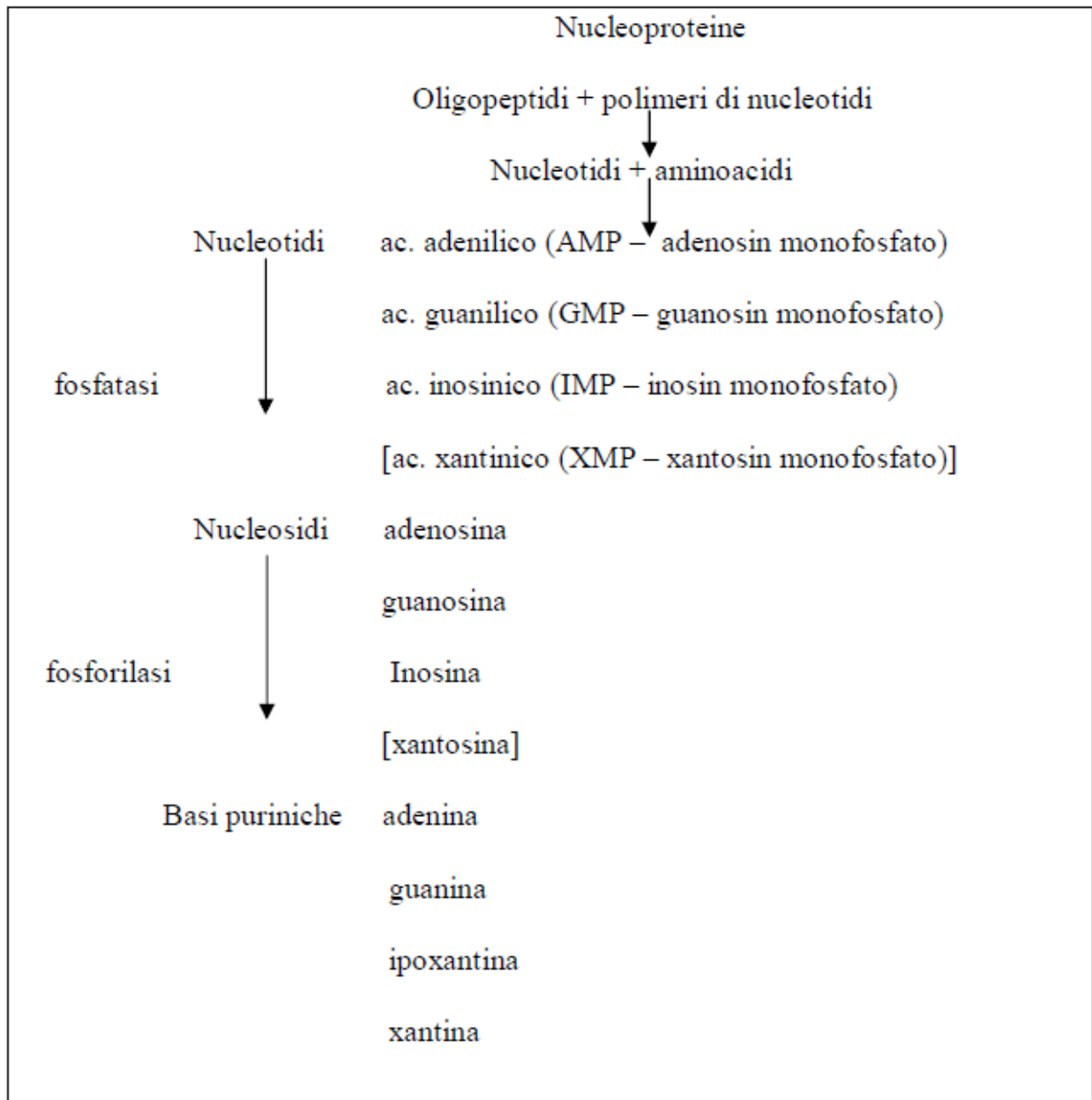


Figura 2. Catabolismo delle nucleoproteine (10)

La patogenesi dell'iperuricemia dipende principalmente dal metabolismo delle purine provenienti dalla degradazione delle nucleoproteine alimentari (esogene) e delle nucleoproteine cellulari (endogene). L'organismo sintetizza i nucleotidi purinici a partire da sostanze come CO₂, glicina, glutamina, acido aspartico, ecc.

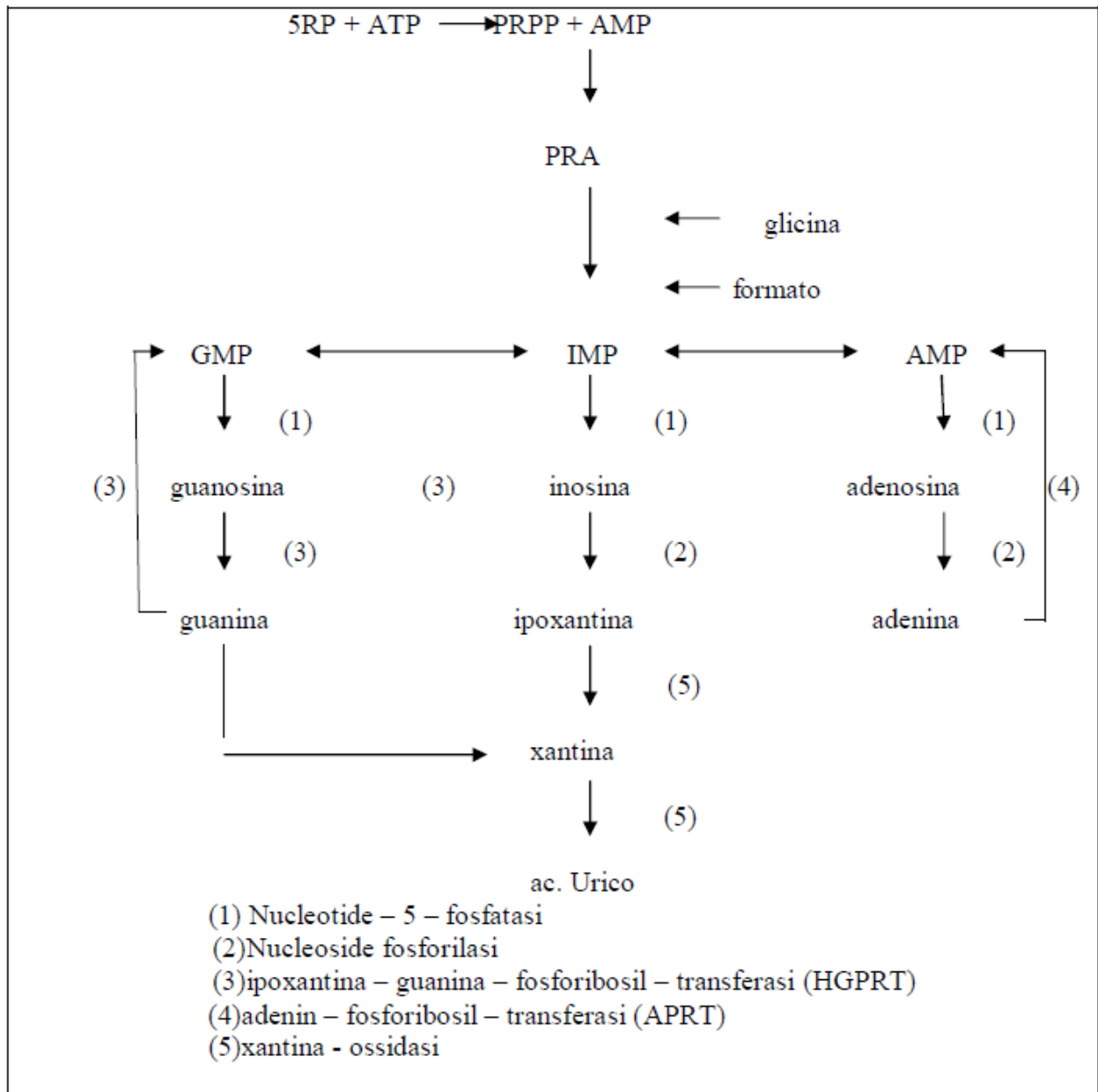


Figura 3. Biosintesi dell'acido urico (10)

La biosintesi endogena o sintesi *de novo* delle purine prende origine dal fosforibosilpirofosfato (PRPP) che si forma dalla reazione del ribosio-5-fosfato, proveniente dalla via dei pentosi, con l'adenosin-trifosfato (ATP) ad opera dell'enzima PRPPsintetasi.

Il PRPP reagendo con la glutamina e grazie all'amidotransferasi da origine alla fosforibosilamina. Questa fase viene chiamata "rate limiting" della biosintesi purinica in quanto la limita quantitativamente: tutta la fosforibosilamina viene infatti convertita in inosinmonofosfato o acido inosinico (IMP), prima molecola purinica che si pone al centro di tutta la sequenza metabolica. A questo punto l'IMP può intraprendere la cosiddetta "via lunga" oppure la "via breve" per ottenere l'acido urico. La prima, prevede la trasformazione dell'IMP in acido guanilico (GMP) e in acido adenilico (AMP), nucleotidi purinici utilizzati per la sintesi degli acidi nucleici. La seconda prevede, invece, la trasformazione dell'IMP in inosina e ipoxantina. Quest'ultima, grazie all'azione della xantina-ossidasi viene convertita in xantina e acido urico.

La guanina e l'ipoxantina ottenute dal GMP e dall'IMP possono essere metabolizzate ad acido urico, ma vengono generalmente risparmiate, almeno in parte, grazie all'enzima ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi (HGPRTasi); possono essere così recuperate per la sintesi degli acidi nucleici.

All'interno dell'organismo sono presenti vari meccanismi di feed-back capaci di regolare la sintesi endogena e la degradazione delle basi puriniche in acido urico.

Uno di questi meccanismi è rappresentato dall'inibizione dell'aminotransferasi ad opera dei nucleotidi purinici.

Esiste un fine meccanismo di regolazione della produzione ed escrezione del pool miscibile di acido urico. Infatti, quotidianamente, il 50-70% del pool viene eliminato tramite gli emuntori mentre, la stessa quantità, viene prodotta nuovamente dall'organismo rientrando a far parte del pool.

Le vie di eliminazione dell'acido urico sono varie. In genere, i due terzi degli urati prodotti vengono eliminati per via renale, mentre la maggior parte della quota residua viene escreta per via intestinale.

In particolare il rene filtra circa il 100% dell'acido urico. Questo viene prima riassorbito tramite trasporto attivo a livello del tubulo prossimale (90% della quota filtrata) poi secreto attivamente sempre a livello del tubulo prossimale (50% della quota riassorbita) e infine nuovamente riassorbito come riassorbimento tubulare postsecretorio (circa il 40% della quota secreta). Tra i trasportatori attivi dell'acido urico è stato riconosciuto l'uric acid transporter ovvero URAT1. È un trasportatore anionico altamente specifico per l'urato che rappresenta il meccanismo più importante di riassorbimento degli urati tanto che soggetti con mutazioni per il gene codificante URAT1 presentano ipouricemia e iperuricosuria.

L'intestino elimina circa un terzo dell'acido urico, trasformandolo, grazie alle ossidasi batteriche, in allantoina, acido allantoico, CO₂ e urea.

Tra gli emuntori secondari dell'acido urico si ricordano infine la saliva, il sudore, il secreto gastrico, pancreatico ed enterico e la bile (10).

1.2 Cause d'iperuricemia

L'iperuricemia può essere classificata in **primitiva** (idiopatica oppure associata a difetti metabolici o enzimatici specifici) e **secondaria** (associata ad aumentata biosintesi *de novo* delle purine oppure ad aumentato turnover degli acidi nucleici oppure a ridotta clearance renale dell'acido urico).

Tuttavia è più utile seguire una classificazione fisiopatologica secondo la quale l'iperuricemia può dipendere da:

- Aumentata produzione di acido urico (10% dei casi)
- Ridotta escrezione renale (90% dei casi)
- Entrambi i meccanismi

Classificazione delle iperuricemie

<p><i>IPERPRODUZIONE DI URATI</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Iperuricemia primaria idiopatica - Deficit di ipoxantina-guanina-fosforibosil transferasi - Iperattività della fosforibosilpirofosfato sintetasi - Processi emolitici - Malattie linfoproliferative - Policitemia vera - Psoriasi - Morbo di Paget - Rabdomiolisi - Esercizio fisico - Alcool - Obesità - Dieta ricca di purine - Anemia perniciosa e falciforme
<p><i>DIMINUITA ESCREZIONE DI ACIDO URICO</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Iperuricemia primaria idiopatica - Insufficienza renale - Rene policistico - Diabete insipido - Iperensione - Acidosi (lattica e cheto acidosi diabetica) - Sindrome di Down - Chetosi da digiuno - Berilliosi - Sarcoidosi - Intossicazione da piombo - Iperparatiroidismo - Ipotiroidismo - Tossiemia gravidica - Sindrome di Bartter - Farmaci (salicilati, diuretici, alcool, levodopa, carbidopa, etambutolo, pirazinamide, acido nicotinic, ciclosporine)
<p><i>MECCANISMO COMBINATO</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi - Deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi - Alcool - Shock

1.2.1 Aumentata produzione di acido urico

L'apporto alimentare è la principale fonte esogena di purine. Esso però non determina un aumento cospicuo dell'uricemia, tanto che la massima riduzione di acido urico ottenibile con una dieta povera di alimenti ricchi in purine determina una riduzione dell'uricemia solamente di 1 mg/dl. Tale fatto spiega la limitata utilità delle diete povere di purine nel trattamento delle iperuricemia e della gotta (3). I cibi maggiormente ricchi di purine sono rappresentati soprattutto da carne, frutti di mare, sardine, bevande energetiche e quelle ad alto contenuto di fruttosio. Al contrario prodotti derivati dal latte, caffè e quelli ad alto contenuto di vitamina C sembrerebbero avere un ruolo protettivo e ridurrebbero il rischio di ammalare di gotta (4, 5).

I meccanismi che influenzano maggiormente la concentrazione dell'urato nel siero sono la biosintesi endogena di purine e il recupero delle basi puriniche.

Come spiegato nel paragrafo precedente, la biosintesi *de novo* di una purina è un processo che prevede più fasi in cui sono coinvolti vari enzimi e meccanismi di feedback per cui l'iperproduzione di acido urico è probabilmente legata ad un'alterazione a livello di una o più di queste tappe. Per esempio, un'aumentata attività dell'HGPRT determina una riduzione della concentrazione di PRPP e un aumento dei ribonucleosidi ad azione inibitoria con conseguente riduzione della biosintesi *de novo* di purine.

In particolare l'iperproduzione di acido urico può essere legata a: alterazione della prima tappa della biosintesi purinica per un'anomalia enzimatica; disponibilità eccessiva di substrato; deficit dei meccanismi inibitori di tipo *feed-back*.

Tra le alterazioni enzimatiche accertate si ricordano l' aumentata attività della PRPP-sintetasi e il deficit parziale o totale di HGPRT (<1% dei casi di iperuricemia da iperproduzione).

La sindrome di Lesch-Nyhan è una sindrome X-linked dovuta all'assenza del gene codificante per il HGPRT. Tale deficit determina un incremento della biosintesi dell'urato per malfunzionamento della via di recupero dello stesso e generazione di un eccesso di substrato per l'amido-PRT e la sintesi *de novo*. Inoltre la ridotta formazione dei nucleosidi monofosfati IMP e GMP riduce l'inibizione a *feed-back* negativo sull'amido-PRT aumentando ulteriormente la biosintesi (9).

Le altre cause di iperproduzione di urati sono rappresentate dal carico acquisito di urati ovvero tutte quelle condizioni legate ad aumentato turnover cellulare. In particolare si ricordano le sindromi mieloproliferative e linfoproliferative, la psoriasi, le anemie emolitiche, l'ipossia tissutale, la lisi tumorale post-chemioterapia e l'obesità (3). In tali situazioni gli acidi nucleici provenienti dalla lisi cellulare vengono degradati in nucleosidi, basi azotate e urato. Altre cause di iperuricemia sono l'esercizio fisico estremamente intenso (1), la glicogenosi di tipo III, V e VI e lo stato di male epilettico per eccessiva degradazione dell'ATP muscolo-scheletrico.

L'iperuricemia da aumentata degradazione di ATP è presente anche nei fumatori, nei soggetti infartuati e in quelli affetti da insufficienza respiratoria (1).

1.2.2 Ridotta escrezione di acido urico

Il 90% dei casi di iperuricemia è legato a una ridotta escrezione di acido urico (10) che può essere classificata in primitiva oppure secondaria.

Tra le forme secondarie si annoverano:

- malattie renali (insufficienza renale cronica, nefropatia da piombo, ipertensione arteriosa, rene policistico)
- anomalie metaboliche (cachessia, chetoacidosi diabetica, acidosi lattica, disidratazione)
- assunzione di farmaci (diuretici tiazidici, diuretici dell'ansa, etanolo, salicilati, ciclosporina, etambutolo)
- endocrinopatie (iperparatiroidismo, ipotiroidismo)

I meccanismi responsabili di iperuricemia da ridotta escrezione renale sono essenzialmente tre: ridotta filtrazione glomerulare, ridotta secrezione tubulare o aumento del riassorbimento tubulare.

Tutte le condizioni morbose caratterizzate da acidosi metabolica presentano iperuricemia in quanto si verifica un'eccessiva escrezione renale di idrogenioni, in alternativa a quella degli urati, che provoca una riduzione dell'escrezione di

quest'ultimi e quindi aumento dei loro valori plasmatici. Si elencano in particolare il digiuno prolungato, l'iperlattacidemia, la chetoacidosi diabetica e la tossiemia gravidica (3).

Nel diabete tipo II, indipendentemente dalla chetoacidosi, l'iperuricemia è la conseguenza anche delle anomalie metaboliche presenti in tale condizione ovvero l'obesità, l'ipertrigliceridemia, l'ipertensione arteriosa e soprattutto l'iperinsulinismo, tutte comorbidità che promuovono l'iperuricemia (3, 4, 5, 9).

Tra i farmaci diuretici, quelli più frequentemente implicati nell'iperuricemia sono i tiazidici e la furosemide che sarebbero capaci di incrementare i livelli di acido urico di 1.3-1.8 mg/dl. Il meccanismo responsabile sarebbe legato alla contrazione dei volumi extracellulari indotta dall'aumentata diuresi. Inoltre determinerebbero un aumento del riassorbimento tubulare dell'urato filtrato e un'inibizione della secrezione tubulare indotta dalla concomitante iperlattacidemia (3).

Tra i farmaci antipertensivi, i beta-bloccanti sembrerebbero determinare iperuricemia attraverso una riduzione della clearance renale dell'acido urico. Gli ACE inibitori invece hanno un'azione ipouricemizzante per cui sono da preferire nei soggetti con iperuricemia e ipertensione (3).

Un caso particolare è quello dell'acido acetilsalicilico in quanto a basse dosi (<3 g/die) ha proprietà iperuricemizzanti mentre ad alte dosi (>3 g/die) ha un effetto uricosurico. Il meccanismo responsabile di tutto ciò è ancora sconosciuto (4).

1.2.3 Meccanismi combinati

La causa dell'iperuricemia può essere ricercata sia in una aumentata produzione, sia in una ridotta escrezione di urati. Tra i meccanismi combinati si ricordano il deficit congenito di glucosio-6-fosfatasi, il deficit di fruttosio -1-fosfato e l'abuso di alcol.

Il deficit congenito dell'enzima glucosio-6- fosfatasi, enzima deputato all'idrolisi del glucosio-6-fosfato in glucosio, è una malattia a trasmissione autosomica recessiva che si manifesta fin dall'infanzia con elevati valori di acido urico e precoce sviluppo di gotta. Durante l'ipoglicemia indotta dal digiuno, si verifica un'accelerata degradazione dell'ATP e conseguente iperuricemia; la presenza inoltre di bassi livelli di nucleosidi monofosfato è in grado di provocare una riduzione del *feed-back* negativo sull'amido-PRT, con conseguente incremento della sintesi *de novo* delle purine. Questi pazienti sono soggetti anche a iperlattacidemia che, riducendo la secrezione tubulare di urato, ne blocca l'escrezione.

Un altro esempio di meccanismo combinato è rappresentato dal deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi, malattia a trasmissione autosomica recessiva, che causa un'intolleranza ereditaria al fruttosio. Nei soggetti omozigoti l'accumulo di fruttosio-1-fosfato produce tossicità epatica e renale (insufficienza renale tubulare progressiva). Il quadro clinico si caratterizza per dolore addominale, vomito e ipoglicemia in seguito all'assunzione di fruttosio. Il meccanismo responsabile dell'iperuricemia è legato all' accumulo di fruttosio-1-fosfato e di conseguenza

deficit di ATP e accelerato catabolismo dei nucleotidi purinici. Inoltre, sia l'acidosi lattica che l'acidosi tubulare renale contribuiscono alla ritenzione di urati. Anche nel soggetto eterozigote si riscontra iperuricemia ed un terzo dei soggetti colpiti manifesta gotta. La prevalenza dell'eterozigosi è pari allo 0,5-1,5% della popolazione generale, ciò suggerisce che al deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi possano essere imputati numerosi casi di gotta familiare.

L'iperuricemia in corso di eccessiva assunzione di alcolici può essere annoverata fra le cause di iperuricemia a meccanismo misto. In questi casi intervengono infatti diversi meccanismi patogenetici, fra cui i principali sono:

- acidosi lattica temporanea in corso di abuso acuto di alcool, con conseguente ridotta escrezione renale di urati;
- aumentata sintesi *ex novo* di purine, nell'etilismo cronico, per accelerata degradazione dell'ATP ad adenosinammonofosfato (AMP) attraverso la conversione dell'acetato ad acetil CoA nel metabolismo dell'etanolo;
- elevato apporto purinico esogeno da parte di bevande come la birra;
- riduzione dell'escrezione renale di acido urico per ingestione di bevande adulterate con piombo (gotta saturnina);
- scarsa compliance alla terapia ipouricemizzante da parte degli etilisti;
- interferenza dello stesso alcol etilico nella conversione dell'allopurinolo nel suo metabolita attivo ossipurinolo (11).

2. L'ECOGRAFIA MUSCOLO-SCHELETRICA

L'ecografia è una metodica di diagnostica per immagini che utilizza le proprietà di propagazione dell'onda sonora nei tessuti biologici per trarre informazioni sulle caratteristiche morfo-strutturali del tessuto attraversato. L'ecografia è stata introdotta in campo medico nella prima metà degli anni '50 (12, 13) e da allora ha acquisito una notevole diffusione, occupando, attualmente un ruolo di rilievo nell'iter diagnostico-terapeutico in numerose specialità mediche.

La produzione di ultrasuoni è ottenuta sfruttando le proprietà piezo-elettriche (dal greco piezo= premere) di alcuni cristalli minerali, che si dilatano e si comprimono quando sottoposti all'azione di un campo elettrico di corrente alternata. Il cristallo genera, nel momento in cui viene stimolato, una serie di vibrazioni meccaniche (onde sonore) che si propagano nel mezzo secondo specifiche caratteristiche di frequenza e intensità, variabili a seconda dello spessore del cristallo e della frequenza della corrente applicata. Le apparecchiature più recenti utilizzano ceramiche policristalline, quali il titanio-zirconato di piombo, per le loro caratteristiche di stabilità e notevole rendimento ultrasonoro.

I moderni apparecchi ecografici sono schematicamente costituiti da:

1. Un generatore ad alta frequenza che trasforma la corrente di rete in corrente alternata ad alta frequenza.
2. Un cavo schermato che trasporta la corrente al trasduttore.

3. Un trasduttore (sonda), contenente il cristallo piezo-elettrico, che funziona sia come emettitore di onde sonore (trasforma l'energia elettrica in meccanica), sia come detettore degli echi di ritorno (converte nuovamente l'energia meccanica in energia elettrica).
4. Un sistema pantografico in grado di localizzare spazialmente le informazioni ricevute dagli echi di ritorno.
5. Un amplificatore ed elaboratore di segnali.
6. Uno schermo oscilloscopico su cui le immagini vengono visualizzate usando una scala di grigi in cui ogni punto bianco rappresenta un'onda riflessa.

Le immagini possono essere registrate su carta fotografica, films, videocassette, laser printed X ray acetates, dischi ottici e sistemi di immagazzinamento digitali (14).

Il fascio ultrasonoro generato dalla sonda si propaga nel mezzo, in questo caso rappresentato dai tessuti biologici, in modo longitudinale. Le caratteristiche di propagazione sono influenzate dall'impedenza acustica, definita come l'entità delle forze che si oppongono al passaggio delle onde ultrasonore nel mezzo. Essa viene espressa dal prodotto fra la velocità di propagazione del suono in un determinato tessuto biologico e la densità del tessuto stesso. Nella zona di passaggio fra tessuti con diversi valori d'impedenza acustica (interfacce), gli ultrasuoni vengono in parte assorbiti, in parte trasmessi ai tessuti sottostanti (rifratti) e in parte riflessi. Il fascio

ultrasonoro riflesso torna alla sonda, che si comporta questa volta da detettore. La quantità di energia riflessa è tanto maggiore quanto più grande è la differenza di impedenza acustica fra i tessuti dell'interfaccia e quanto più il fascio ultrasonoro colpisce perpendicolarmente la zona in esame. L'aria e l'osso hanno impedenze acustiche così diverse dalle restanti strutture che li circondano da riflettere tutti gli ultrasuoni e generare un'immagine ecografica bianca. Lo studio dei tessuti sottostanti viene impedito dall'assenza di echi rifratti. Per evitare che l'aria interposta fra la sonda e la superficie cutanea renda impossibile la visualizzazione di qualsiasi tessuto, viene interposto uno strato di gel che allontana l'aria e permette una corretta esecuzione dell'esame ecografico.

L'emissione del fascio ultrasonoro avviene in maniera intermittente per dare tempo alle onde sonore di propagarsi nei tessuti e ritornare alla sonda dove avviene la registrazione.

Come prima accennato, le onde che non vengono riflesse proseguono il loro cammino attraverso il mezzo, venendo progressivamente assorbite. Il fascio ultrasonico si attenua, quindi, man mano che le onde raggiungono le strutture più profonde. Il grado di assorbimento dipende dal tipo di tessuto attraversato e dalla frequenza del fascio ultrasonoro. Quanto maggiore è la frequenza dell'onda ultrasonora, tanto minore è il suo potere di penetrazione, perché viene assorbita quasi completamente dai primi tessuti attraversati. Gli ultrasuoni con frequenza di

1MHz, ad esempio, raggiungono profondità di 30 mm nel tessuto muscolare, 37 mm nella cute e appena 7 mm nel tessuto osseo. La frequenza è inoltre direttamente proporzionale al potere di risoluzione dell'immagine ottenuta. Il risultato finale sarà, quindi, sempre un compromesso fra il potere di risoluzione voluto e la profondità di penetrazione desiderata.

Gli ultrasuoni usati in ecografia possiedono valori di frequenza compresi fra 2.25 e 20 MHz. Per i concetti sopra esposti, si evince che le sonde ad alta frequenza sono in grado di fornire una migliore risoluzione spaziale a scapito di una scarsa penetrazione del fascio e vanno quindi riservate allo studio delle strutture superficiali; quelle a bassa frequenza, invece, vanno riservate allo studio delle strutture profonde, nonostante si perda in definizione d'immagine (12, 15, 16).

3. L'ECOGRAFIA NELLO STUDIO DELLE MALATTIE REUMATICHE

L'impiego sistematico dell'ecografia in campo osteo-articolare (MSUS, muscolo-skeletal ultrasonography) è iniziato dopo il 1970 quando McDonald e Leopold si avvalsero di questa tecnica per la diagnosi differenziale tra una cisti di Baker ed una tromboflebite della vena poplitea (12, 17). Negli anni successivi, gli studi sulla valutazione ecografica delle strutture muscolo-tendinee sono andati moltiplicandosi fino a giungere alla realtà attuale che vede l'ecografia una delle

principali metodiche diagnostiche in campo reumatologico, grazie all'impiego di apparecchi particolarmente sofisticati e all'utilizzazione di sonde ad alta risoluzione (12, 13, 18). L'ottima visualizzazione dei tessuti molli rende, inoltre, l'ecografia una metodica essenziale per lo studio delle alterazioni presenti a questo livello (sinoviti, tenosinoviti, tendiniti, borsiti, etc) (12) e, tramite la tecnica del power-Doppler, è possibile differenziare i quadri di flogosi attiva dagli esiti generati da un pregresso processo infiammatorio. L'introduzione della tecnica del color/power Doppler ha permesso di integrare lo studio morfo-strutturale con quello funzionale. Infatti, il grado di perfusione della membrana sinoviale, dovuto a fenomeni di neoangionesi nel contesto del quadro flogistico, è direttamente correlata con il grado di sinovite. Come infatti riportato in un lavoro di Szkudlarek del 2001, l'ecografia con power-Doppler è paragonabile alla Risonanza magnetica nucleare nella valutazione della sinovite nelle articolazioni metacarpofalangee (MCF) di pazienti con artrite reumatoide (19).

L'ecografia, inoltre, appare anche dotata di alta sensibilità nel rilievo delle alterazioni della superficie ossea, quali erosioni e osteofiti (12). In particolare numerosi studi hanno dimostrato come essa sia più sensibile dell'esame radiografico standard nel rilievo precoce delle manifestazioni erosive tipiche dell'artrite reumatoide, raggiungendo, in quanto a sensibilità e specificità, la Risonanza magnetica nucleare.

Le strutture esaminabili tramite MSUS sono:

- Capsula articolare: appare come una sottile banda ad ecostruttura fibrillare che limita la cavità articolare (15). E' ispessita nei punti di inserzione di tendini e legamenti o in caso di infiammazione cronica.
- Membrana sinoviale: appare come una struttura ipoecogena/ecogena. In caso di sinovite si rilevano i segni di ispessimento e proliferazione sinoviale. In presenza di una flogosi attiva, il Doppler dimostra l'incremento della perfusione a carico del tessuto sinoviale sede di infiammazione.
- Liquido sinoviale: è possibile apprezzare alterazioni quantitative ed, in parte, qualitative come la presenza di materiale corpuscolato (cellule, detriti cellulari e fibrina) che generano fini echi diffusi nel contesto del liquido transonico.
- Cartilagine d'incrostazione: appare come una banda anecogena che riveste le superfici ossee. Presenta superfici regolari e spessore variabile nelle diverse articolazioni (15). La presenza di echi interni è indice di alterazione strutturale. In caso di condrocalcinosi è possibile osservare depositi calcifici superficiali.
- Muscoli: nella scansione longitudinale hanno il caratteristico aspetto a "penna d'uccello", per la maggiore ecogenicità dei setti fibrosi rispetto alle

fibre muscolari. In scansione trasversale presentano struttura ipoecogena disomogenea con spot ecogeni diffusi.

- Tendini: in scansione longitudinale presentano ecostruttura fibrillare (13, 20) ed appaiono come una banda nastriforme delimitata da una linea con intensità maggiore. In scansione trasversale è possibile identificarli come formazioni tondeggianti-ovalari iperecogene (13). Di essi è possibile valutare lo spessore, l'ecostruttura, la regolarità dei margini e, se dotati di guaina, in caso di tenosinovite, si può osservare una falda liquida peritendinea che distende la guaina stessa. Recentemente ha suscitato particolare interesse lo studio ecografico di quella singolare regione di inserzione di tendini, capsula e legamenti sull'osso, rappresentata dall' entesi.
- Legamenti: vanno osservati secondo scansioni parallele al loro decorso. Ecograficamente appaiono come bande omogenee, iperecogene, di 2-3 mm di spessore, poste in vicinanza delle componenti ossee (13). Si possono visualizzare alterazioni del profilo, lesioni o lacerazioni con discontinuità dell'immagine ecografica.
- Borse sierose: difficili da visualizzare in condizioni normali, ma di facile individuazione qualora distese, in conseguenza di un aumento di liquido secondario a infiammazione.

- Noduli reumatoidi: presentano un'ecostruttura ipoecogena omogenea e margini netti.
- Cisti: transoniche, con pareti ben distinte dai tessuti circostanti.
- Vasi: appaiono anecogeni e nastriformi in scansione longitudinale, tondeggianti in scansione trasversale; il Doppler testimonia il flusso sanguigno al loro interno.

La standardizzazione della tecnica è un aspetto importante per la MSUS. Nel 2001 *the European league against rheumatism* (EULAR) ha redatto delle linee guida sulle scansioni standard da applicare ad ogni articolazione per la valutazione delle strutture articolari e peri-articolari (14). Nel 2005, il gruppo OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) ha pubblicato definizioni ultrasonografiche standardizzate per le lesioni comuni osservate nei pazienti con impegno infiammatorio (21):

- il versamento articolare viene definito dalla presenza di materiale intra-articolare anecogeno o ipoecogeno, mobile e comprimibile, che non presenta segnale Doppler;
- l'ipertrofia sinoviale è definita come tessuto ipoecogeno intra-articolare, poco comprimibile e che non può essere spostato con la sonda, con possibile positività del segnale Doppler;

- la tenosinovite è definita come presenza di un ispessimento all'interno della guaina tendinea, con o senza falde fluide, visibile come anecogenicità o ipoecogenicità nei due piani perpendicolari, con possibile positività del segnale Doppler;
- l'erosione ossea è definita come una discontinuità delle superfici ossee intra-articolari, visibile nei due piani perpendicolari.

In campo terapeutico, l'ecografia, si è inoltre dimostrata capace di incrementare le percentuali di successo di manovre quali, biopsie, artrocentesi ed infiltrazioni locali di farmaci (14). Infatti, l'esecuzione di tali procedure sotto guida ecografica offre la possibilità di un approccio mirato, con corretto posizionamento dell'ago, grazie alle immagini ottenute in tempo reale, esattamente nel punto prescelto (12, 22). In tal modo si evita la cosiddetta "punctio sicca" nell'aspirazione di liquido sinoviale e il danno provocato da farmaci nell'infiltrazione di strutture particolarmente "fragili", quali i tendini, che rappresenta una causa frequente di complicazioni legate a infiltrazioni effettuate "alla cieca".

Per l'esecuzione sotto guida ecografica di artrocentesi, biopsie ed iniezioni intra-articolari sono disponibili sonde speciali perforate al centro per consentire il posizionamento dell'ago. Una seconda possibilità è quella di utilizzare un gel sterile ed inserire l'ago, non collegato direttamente alla sonda, in vicinanza del trasduttore, visualizzandolo sullo schermo nel corso della procedura. In alternativa,

è possibile effettuare, durante l'esame ecografico, misurazioni che identifichino la sede interessata (asse longitudinale, asse trasversale, profondità), segnare sulla cute del paziente con una matita dermografica i corrispettivi riferimenti topografici ed eseguire la procedura terapeutica successivamente, dissociandola dalla visualizzazione in tempo reale.

Le sonde utilizzate in campo reumatologico hanno frequenze comprese principalmente all'interno di due range: le alte frequenze (10-20MHz) vengono impiegate per lo studio dei tessuti superficiali, quali tendini, legamenti e piccole articolazioni delle mani e le basse frequenze (6-7.5MHz) utilizzate nello studio dei tessuti profondi come ad esempio l'articolazione coxo-femorale. Impiegando le sonde a bassa frequenza si ha una perdita nella definizione dell'immagine, a causa del loro minor potere di risoluzione spaziale (14).

Le dimensioni del *footprint* (area cutanea in contatto con la sonda) sono di fondamentale importanza e ogni apparecchiatura ecografica dovrebbe includere una sonda di grandi ed una di piccole dimensioni. Le sonde di maggior grandezza possono causare notevoli difficoltà nello studio di piccole strutture quali le articolazioni MCF, mentre sono estremamente utili nella visualizzazione panoramica di grandi articolazioni quali il ginocchio o la coxo-femorale (14).

Al contrario, le sonde più piccole o le *hockey-sticks*, permettono una maneggevolezza maggiore nello studio di piccole strutture a superficie irregolare,

come tutte le articolazioni della mano o del piede, soprattutto nei pazienti con deformità articolari o con difficoltà nei movimenti.

A volte, è necessario l'utilizzo di appositi distanziatori per visualizzare strutture sottostanti ad una superficie cutanea irregolare. Questi vengono posti fra la sonda e la cute ed assicurano una maggiore e regolare aderenza del trasduttore. La recente introduzione dei mezzi di contrasto ultrasonografici somministrati per via endovenosa, amplia ulteriormente le potenzialità di questa tecnica.

La metodica ecografica applicata alla patologia muscolo-scheletrica d'interesse reumatologico, è dunque in grado di fornire informazioni utili ai fini diagnostici sulla presenza di una serie di possibili alterazioni a carico di più strutture articolari e periarticolari, coinvolte dal processo patologico nel corso di varie malattie reumatiche (13). Qualora essa sia effettuata dallo specialista reumatologo durante la valutazione clinica del paziente reumatico, offre utili informazioni diagnostiche e consente di eseguire un follow-up terapeutico nel corso della pratica clinica reumatologica, dando la possibilità di integrare tutta una serie di informazioni clinico-diagnostiche e di risposta alla terapia (13, 22, 23).

Quindi negli ultimi anni, l'MSUS si è dimostrata un'utile tecnica di imaging nella diagnosi e nel follow-up di differenti malattie reumatiche. Inoltre grazie ai recenti progressi della tecnologia che hanno portato alla produzione di apparecchiature più sofisticate, è attualmente possibile rilevare e definire in maniera precisa la presenza

e l'entità dell'infiammazione all'interno delle articolazioni e dei tessuti molli periarticolari come mostrare i segni anche di un minimo danno strutturale. L'MSUS ci permette di rilevare differenti cambiamenti correlati alla sinovite, tenosinovite, borsite, erosioni ossee e anomalie cartilaginee. L'utilizzo della tecnica del power Doppler fornisce un'accurata stima della perfusione sinoviale che aumenta in presenza di sinovite attiva (12, 14, 15, 17, 22, 24).

4. L'ECOGRAFIA NELLA GOTTA

L'ecografia ad alta risoluzione presenta numerosi vantaggi nella valutazione delle patologie da deposito di microcristalli rispetto ad altre modalità di imaging in relazione all'assenza di radiazioni ionizzanti, i bassi costi, l'accettabilità da parte del paziente e la facilità di accesso.

Ad oggi un sospetto diagnostico di questa classe di patologie è basato sulla valutazione clinica e sui risultati degli esami di laboratorio (ad esempio l'iperuricemia), mentre la diagnosi definitiva richiede l'identificazione dei cristalli mediante l'utilizzo della microscopia ottica a luce polarizzata (25).

I cristalli di urato monosodico (MSU), in particolare, possono riscontrarsi sia all'interno delle articolazioni che nei tessuti molli periarticolari (cartilagine, tessuto sottocutaneo, membrana sinoviale, tendini, legamenti). Questi depositi possono determinare una necrosi locale focale e, con l'eccezione di tessuti avascolari, una

risposta infiammatoria che può condurre ad una proliferazione di tessuto fibrocicatriziale.

Nelle fasi iniziali della artropatia gottosa l'esame radiografico è meno utile per la diagnosi in quanto la sola presenza della tumefazioni dei tessuti molli adiacenti alla articolazione sede del processo infiammatorio non è specifica della patologia; alterazioni radiologiche specifiche in genere si rendono evidenti dopo anni dalla diagnosi (processo erosivo, tofi) (22, 26). La Tomografia computerizzata e la Risonanza magnetica nucleare sono state utilizzate in alcuni studi soprattutto nella valutazione dei depositi tofacei, ma queste metodiche non possono essere impiegate come esami di routine. L'ecografia, invece, può essere utilizzata per la diagnosi di artrite gottosa fin dalle fasi iniziali di malattia (22, 23). I depositi cristallini di acido urico infatti, riscontrabili nelle articolazioni dei pazienti affetti, hanno la capacità di riflettere in modo più evidente il fascio ultrasonoro rispetto ai tessuti circostanti come la cartilagine ialina o il liquido sinoviale e possono quindi essere facilmente distinti da questi ultimi. D'altra parte un sempre maggior numero di evidenze indica che può avvenire un deposito silente di cristalli di urato monosodico conseguente all'iperuricemia a livello dei tessuti articolari e periarticolari. La presenza di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale di individui asintomatici è stata dimostrata già dai primi anni 80 mediante l'utilizzo della microscopia a luce polarizzata (25). Inoltre dalla letteratura emerge come un'ampia

percentuale di pazienti affetti da artropatia gottosa con quadri radiografici normali presenti un'artropatia distruttiva occulta rilevabile mediante metodiche di imaging più avanzate come la risonanza magnetica nucleare e l'ecografia (32, 33, 34).

Negli ultimi decenni proprio quest'ultima metodica ha dimostrato la sua significativa efficacia nella valutazione delle artriti infiammatorie croniche (12); ma il suo ruolo è emerso in maniera sempre più evidente anche nelle patologie da deposito di microcristalli. Sono state descritte, infatti, diverse alterazioni come specifiche di queste affezioni, e in particolare dell'artrite gottosa, che giustificano ampiamente l'utilizzo dell'ecografia nella conferma diagnostica precoce (22, 27). Sebbene la presenza di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale di individui asintomatici è stata dimostrata già dai primi anni 80 mediante l'utilizzo della microscopia a luce polarizzata, ad oggi esistono in letteratura pochissimi dati che dimostrino la presenza di alterazioni valutabili ecograficamente suggestive di artrite gottosa anche in soggetti iperuricemici asintomatici (35, 36, 37, 38, 39). Howard e collaboratori (38) e De Miguel e collaboratori (39), in una coorte di 30 e 27 pazienti iperuricemici asintomatici, hanno documentato la presenza di depositi intra ed extra-articolari di urato monosodico. Risultati simili, ma in una casistica meno ampia sono stati descritti anche da altri autori (37, 36).

I risultati degli studi sui pazienti gottosi basati sull'ecografia hanno dimostrato la presenza di alterazioni specifiche e, per alcune di queste, l'OMERACT ha stabilito recentemente delle precise definizioni (tabella 1) (27).

La deposizione dei cristalli di MSU può teoricamente avvenire in qualsiasi sede anatomica ma esistono delle strutture specifiche in cui questi devono essere ricercati.

Tabella 1: reperti ecografici della gotta e definizioni OMERACT (27)

Reperti specifici	Definizioni OMERACT
<i>Segno del doppio contorno</i>	Banda anormale iperecogena a livello del margine superficiale della cartilagine ialina articolare, indipendente dall'angolo di insonazione e che può essere regolare o irregolare, continua o intermittente e che può essere distinta dall'interfaccia articolare
<i>Aggregati</i>	Spot iperecogeni eterogenei che mantengono il loro alto grado di riflettività anche quando si minimizza il guadagno o l'angolo di insonazione viene cambiato, talvolta possono generare cono d'ombra posteriore
<i>Tofi</i>	Aggregati circoscritti, non omogenei, iperecogeni e/o ipoecogeni (che possono o meno generare un cono d'ombra posteriore) che possono essere circondati da un piccolo cerchio anecogeno
Reperti non specifici	
<i>Versamento articolare</i>	Materiale intrarticolare anormale ipoecogeno o anecogeno (rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, ma talvolta può presentarsi isoecogeno o iperecogeno) che è spostabile e comprimibile; non presenta segnale power Doppler
<i>Ipertrofia sinoviale</i>	Tessuto intrarticolare anormale ipoecogeno (rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, ma talvolta può presentarsi isoecogeno o iperecogeno) che non è spostabile e poco comprimibile; può presentare segnale power Doppler
<i>Segnale power Doppler</i>	
<i>Erosioni ossee</i>	Discontinuità intra-e/o extra-articolare della superficie dell'osso (visibile sui due piani perpendicolari)

Il *versamento articolare* (figure 4 e 5) rappresenta uno dei segni ecografici meno specifici per la diagnosi di gotta. La presenza di fluido intraarticolare può essere strettamente anecogeno durante i primi attacchi di gotta ma nel tempo appariranno aggregati di MSU ad ecogenicità variabile al suo interno.

Tali aggregati si rendono evidenti come spots iperecogeni che hanno meno di 1 mm di diametro (figura 5) (22, 27). Durante l'esame ecografico, ad una delicata pressione con il trasduttore in corrispondenza del versamento questi spots galleggiano all'interno della cavità articolare con la creazione di un'immagine a "*tempesta di neve*" (figura 5) (27, 28). Questi aggregati cristallini devono essere però differenziati dai comuni detriti fibrosi o da materiali proteici. In questo caso abbassare il guadagno durante l'esame potrebbe aiutare nell'interpretazione in quanto i cristalli tendono a rimanere visibili riflettendo maggiormente il fascio ultrasonoro.

Anche *l'ipertrofia sinoviale* (27) (figure 4 e 5) rappresenta una caratteristica ecografica di frequente riscontro ma come il versamento risulta essere del tutto aspecifica. L'aumento della vascolarizzazione della sinovia può essere interpretato come reazione infiammatoria e può precedere la formazione di erosioni e distruzione dell'osso adiacente (in modo simile a quello che succede nell'artrite reumatoide in particolare se l'osso è in contatto con un tofo). Tuttavia, attualmente nessun aspetto ecografico della sinovite o della vascolarizzazione della sinovia sono utili per porre in diagnosi differenziale l'artrite gottosa acuta con altri tipi di artrite.

Solo la presenza di spots iperecogeni all'interno della membrana sinoviale simili a quelli descritti per il versamento articolare sembra avere un elevato grado di specificità per la gotta.

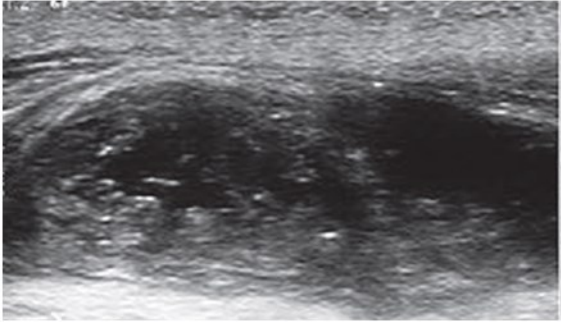


Figura 4: versamento articolare della femoro-tibiale con ipertrofia sinoviale e spots iperecogeni al suo interno

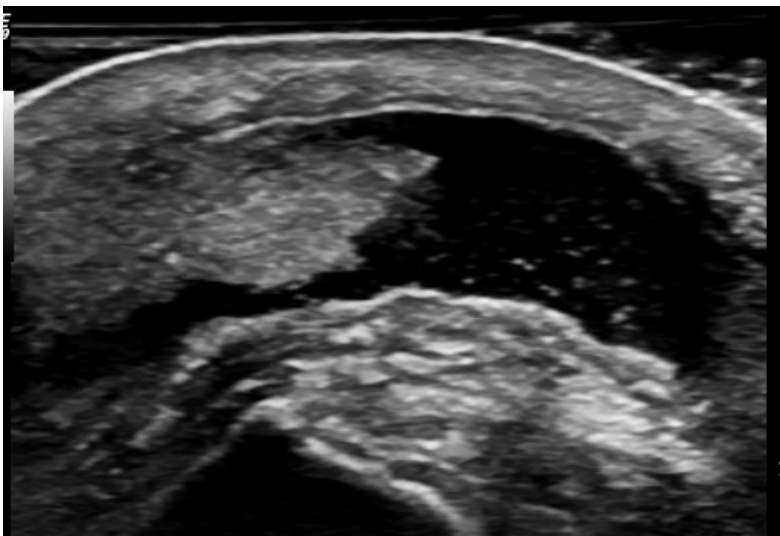


Figura 5: gomito destro, borsite con ipertrofia sinoviale e segno della "tempesta di neve"

Le *erosioni ossee*, interruzioni della corticale ossea rilevabili in due piani perpendicolari (figura 6) (27), sono state correlate con il numero di attacchi di gotta,

durata della malattia e la presenza di tofi. I siti più comuni per la ricerca delle erosioni ossee nei pazienti con gotta sono la faccia mediale del primo metatarso (MTF) e quella laterale delle articolazioni MCF (26). Le erosioni nella gotta rilevate mediante l'utilizzo dell'ecografia a livello della prima MTF in particolare sono significativamente più frequenti (67%) rispetto ad altre forme di artrite (43%) o di soggetti sani (6%). Inoltre confrontando i reperti ecografici con quelli radiologici, le erosioni suggestive di gotta sono rilevate più spesso dall'ecografia (22) dimostrando come questa metodica sia maggiormente specifica, ma purtroppo poco sensibile. La limitazione principale del metodo è rappresentata dalla mancanza di criteri chiari per la differenziazione tra erosioni gottose da erosioni di altri tipi di artrite (artrite reumatoide, spondiloartrite, ecc).



Figura 6: erosione ossea

L'aspetto ecografico normale della cartilagine ialina è caratterizzato da uno strato anecogeno omogeneo delimitato da due margini iperecogeni.(27) Il margine superficiale è più sottile del profondo e la sua visualizzazione richiede che il fascio di

ultrasuoni sia perpendicolare alla superficie della cartilagine (evitando il fenomeno dell'anisotropia). I cristalli di MSU hanno un particolare predilezione nel depositarsi sul margine superficiale della cartilagine. Grazie a questo meccanismo si viene a creare uno dei reperti ecografici più specifici di malattia gottosa: il segno del "doppio contorno" (DC), rappresentato da una stria iperecogena focale o diffusa, regolare o irregolare, riscontrabile a livello dell'interfaccia acustica condro-sinoviale, che appare di agevole identificazione anche con un angolo di incidenza del fascio ultrasonoro inferiore a 90°, e che può presentare un aumento variabile di spessore in funzione dell'entità dei depositi cristallini (figure 7, 8, 9). (20, 27, 28, 29)

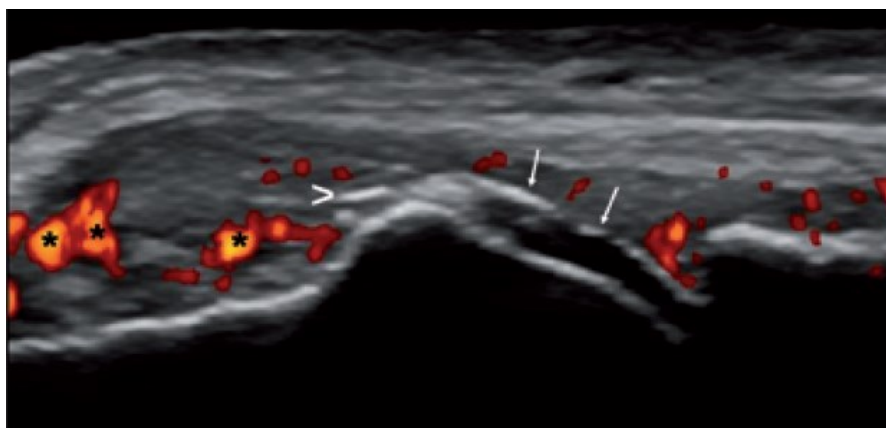


Figura 7: segno del "doppio contorno", ipertrofia sinoviale power Doppler positiva.

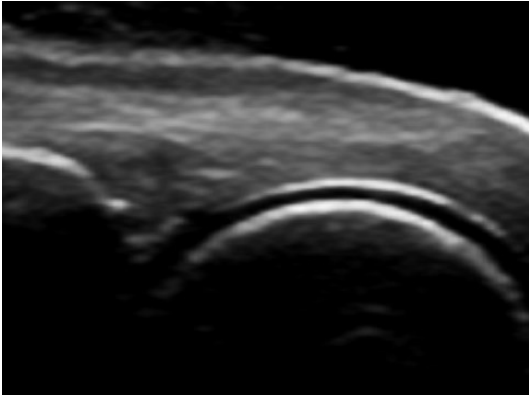


Figura 8: segno del doppio contorno

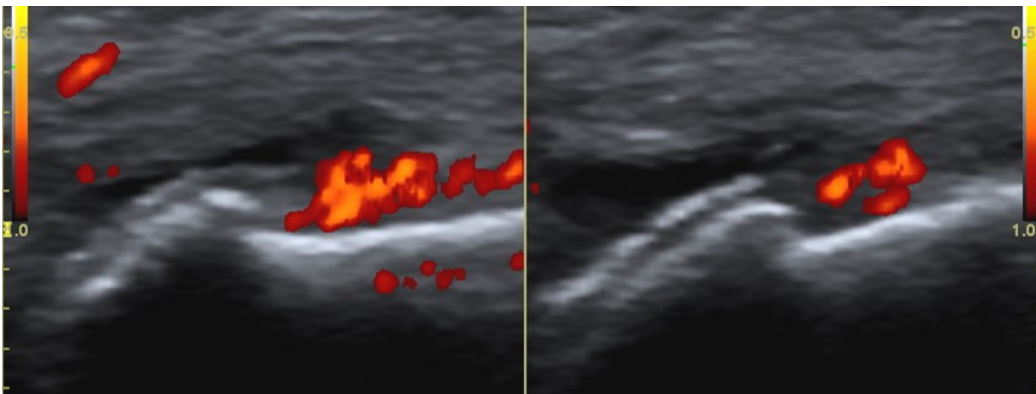


Figura 9: segno del doppio contorno, versamento articolare, ipertrofia sinoviale power Doppler positiva

In uno studio di recente pubblicazione è stata dimostrata la correlazione tra la presenza di questo caratteristico segno ecografico ed i livelli sierici di acido urico in corso di terapia ipouricemizzante; nei pazienti che avevano raggiunto un livello stabile di acido urico nel siero (inferiore a 6 mg/dl) è stata osservata una scomparsa di questa alterazione.(30) Il segno del DC ha il 43,6% di sensibilità e specificità del 99% per la malattia gottosa in quanto non è evidenziabile in nessun'altra malattia articolare o in soggetti sani incrementando così notevolmente le possibilità di diagnostica differenziale. Inoltre, l'affidabilità intra e inter operatore nel valutare il

segno del DC è risultata eccellente. Il segno del DC è meglio valutabile a livello delle MTF e delle MCF, delle ginocchia, e meno in articolazioni con strato cartilagineo più sottile (tarsali) o con osteoartrosi.

Ad una concentrazione superiore a 6,8 mg /dl l'urato sierico supera il proprio limite di solubilità e si deposita sotto forma di *aggregati di MSU*, evento che rappresenta un punto cruciale nella storia clinica della gotta.(27) Questi aggregati possono essere ritrovati teoricamente in ogni sito anatomico dell'organismo ma più frequentemente a livello delle dita dei piedi, in particolare nella regione dorsale della prima MTF, nella superficie anteriore del ginocchio e nella regione posteriore della caviglia o del gomito. Gli aggregati di MSU riflettono i fasci di ultrasuoni in modo più forte rispetto ai tessuti circostanti e quindi possono essere facilmente visualizzati; inoltre la loro riflessione è meno influenzata dall'angolo di insonazione. L'aspetto ecografico di queste strutture è altamente variabile a seconda delle loro dimensioni, localizzazioni, distribuzione, reazione infiammatoria locale, o della fase della malattia.

Sono stati descritti tre tipi di *tofì* che si differenziano a seconda del grado di compattezza dei depositi di MSU: morbido, duro, e misto.(22, 27)

I tofi “morbidi” non arrestano del tutto il fascio ultrasonoro e presentano pertanto una irregolare ecogenicità dovuta alla presenza di cristalli di diversa consistenza (figura 10). Ciò non accade nei tofi “duri”, dove il fascio ultrasonoro viene completamente riflesso generando un evidente cono d’ombra (figura 11). (20, 28)

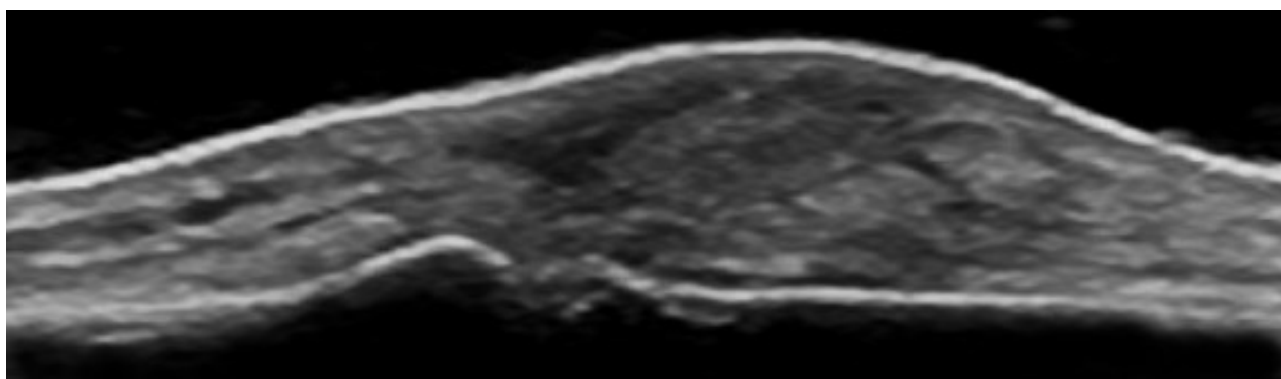


Figura 10: tofo “morbido”

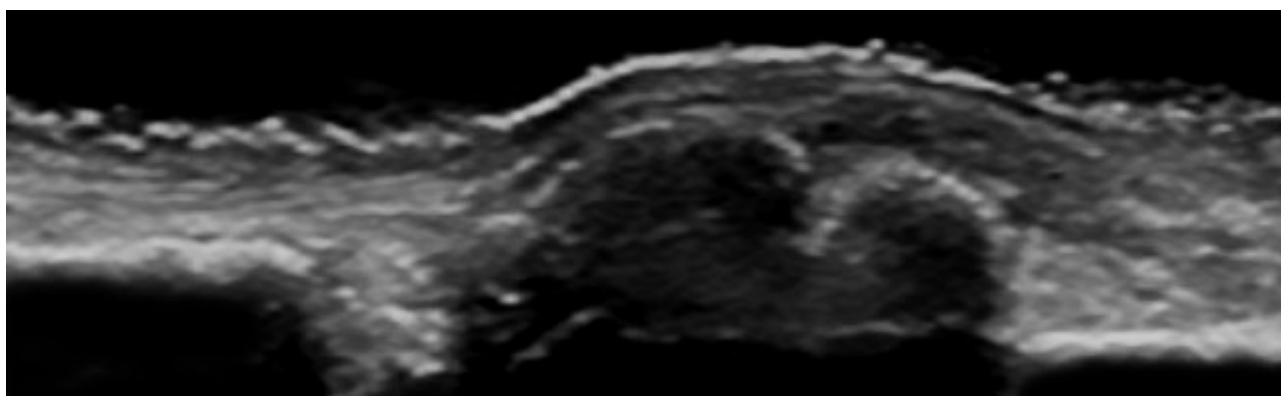


Figura 11: tofi “duri”

I tofi possono dislocare o comprimere le normali strutture periarticolari (tendini, vasi, nervi, ossa). Sono descritti casi di pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale causati da gotta tofacea. (27) Attualmente una diagnosi differenziale con i noduli reumatoidi è impossibile, ma la elastosonografia è stata recentemente utilizzata in questo senso con risultati promettenti.

Formazioni tofacee si ritrovano spesso anche all'interno di strutture tendinee come a livello del legamento rotuleo, del tendine d' Achille, del tendine del tricipite brachiale, del tendine quadricipitale (26), del tendine tibiale anteriore e della fascia plantare. Solitamente in questi casi assumono un aspetto ipo/iperecogeno e disomogeneo, con margini poco definiti determinando un'alterazione focale della struttura fibrillare del tendine e generando un cono d' ombra posteriore. In altri casi possono presentarsi come depositi lineari che formano sottili bande iperecogene all'interno del ventre tendineo. (27)

5. URICEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'associazione tra valori di acido urico e fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione, la dislipidemia, l'obesità, il diabete e la sindrome metabolica, è stata riconosciuta da tempo nonostante non sia stato ancora definito se l'uricemia si

possa considerare come un semplice marker di rischio o un fattore indipendente nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, o se il trattamento farmacologico ipouricemizzante ne migliori la prognosi. (40,41,46,47)

Esistono al momento dati inconsistenti sulla relazione tra acido urico e rischio di mortalità per tutte le cause. L'analisi dei dati dello studio Framingham, che ha incluso 117,276 persone, ha mostrato come non vi fosse un'associazione col rischio di patologia coronarica, morte per patologie cardiovascolari o morte per tutte le cause. Da un'analisi preliminare era emerso come vi fosse un aumento del rischio correlato ai valori di uricemia nel sesso femminile, ma dopo l'analisi di regressione corretta per diversi fattori come età, BMI, valori pressori, livelli di colesterolo, fumo risultò come l'associazione non fosse significativa. Nello studio British Heart Regional si ebbero risultati simili. Questo studio includeva 7735 uomini di età adulta con un follow up di circa 17 anni e riscontrò, inizialmente, che i valori di acido urico erano strettamente correlati con diversi fattori di rischio cardiovascolare e con eventi cardiovascolari fatali. Tuttavia, anche in questo studio, dopo correzione per fattori confondenti questi dati non furono confermati sebbene nei pazienti con storia pregressa di infarto miocardico permanesse una certa significatività. (40)

Recentemente la revisione di alcuni risultati dello stesso studio di Framingham aveva messo in evidenza come i soggetti che presentavano depositi di urato

associati a iperuricemia cronica presentassero un maggior rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali. (41)

In altri studi come lo studio NHANES 1 (First National Health and Nutrition Examination Survey) condotto su un campione di oltre ventimila persone dove i soggetti furono stratificati in quartili rispetto ai valori di acido urico è emerso, dopo correzione per età, sesso, etnia, BMI, storia di diabete e ipertensione come vi fosse una forte e indipendente associazione tra livelli di uricemia e mortalità cardiovascolare.(43) Lo studio epidemiologico ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), condotto su 17920 soggetti, ha dimostrato che il valore dell'uricemia è associato all'insorgenza di stroke. (44)

Kim SY e collaboratori, in una recente metanalisi che ha esaminato 16 studi di coorte prospettici per un totale di 230.000 soggetti, ha dimostrato un incremento del 12% della mortalità per ogni aumento di 1mg/dl di acido urico in soggetti affetti da patologia coronarica. (46)

Esistono invece in letteratura dei dati chiari sull'associazione tra uricemia e insorgenza di ipertensione. I valori elevati di acido urico possono determinare ipertensione attraverso un danno renale, determinando una riduzione dell'escrezione di acido urico e/o correlato al trattamento farmacologico. Inoltre iperuricemia e ipertensione possono entrambe risultare indotte da una via comune legata all'iperinsulinemia dovuta all'insulinoresistenza, con aumento della ritenzione

sodica e riduzione della clearance dell'acido urico. Nello studio Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) la presenza di valori sierici di acido urico al di sotto di valori medi riscontrabili nella popolazione ($< 0,6$ mmol/L) era risultato associato a un basso rischio per eventi cardiovascolari, mentre un suo aumento $> 0,6$ mmol/L determinava un rischio maggiore (HR 0,58, 95%CI 0,37-0,92). Lo studio LIFE (Losartan intervention for endpoint reduction) dimostrò come il Losartan fosse superiore all'atenololo nel ridurre eventi CV e la mortalità in pazienti trattati per ipertensione. Losartan, tra i bloccanti del recettore per l'angiotensina è l'unico che si è dimostrato capace di ridurre i livelli di acido urico, anche se la correzione per gli altri fattori di rischio convenzionali abbia dimostrato un'associazione solo nel gruppo delle donne e non negli uomini. Gli ACE inibitori e i calcio antagonisti hanno infatti solo un lieve effetto uricosurico, ma non determinano una riduzione significativa dei livelli sierici di acido urico, mentre i diuretici tendono ad aumentarli (41,42,43); valutazioni simili possono essere fatte per l'associazione tra uricemia e malattia renale cronica. Da studi biotici è emerso come la totalità dei pazienti affetti da malattia gottosa presentasse alterazioni renali. Tali alterazioni si caratterizzavano per la comparsa di glomerulosclerosi interstiziale e arteriosclerosi associate a depositi di acido urico nella porzione midollare esterna. Tuttavia essendo gli stessi depositi riscontrabili anche in pazienti gottosi senza danno renale e potendo rinvenire le stesse alterazioni anche nelle forme ipertensive di vecchia

data e nei pazienti anziani, non fu confermato il ruolo dell'iperuricemia come fattore di rischio per malattia renale, anche se da alcuni lavori emerge l'ipotesi che una riduzione dei livelli di acido urico possa rallentare la progressione del danno renale. Secondo alcuni studiosi per definire l'uricemia come fattore di rischio indipendente nello sviluppo delle malattie cardiovascolari sarebbe necessario conoscere nei dettagli il meccanismo con cui può determinarle. Alcuni autori ipotizzano che l'acido urico possa essere dannoso inducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce, determinanti nello sviluppo della malattia renale. Tuttavia, vi sono prove significative di come l'uricemia sia marcatore di un maggiore stress ossidativo piuttosto che un attore primario nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari. Infatti la sovraregolazione della via metabolica della xantina-ossidasi contribuisce alla vasocostrizione e riduzione della funzione miocardica e ad aumento dello stress ossidativo. (45,46,47,48,49,50,51)

Inoltre, sebbene la cristallizzazione dell'acido urico conduca alla formazione di depositi di urato, l'iperuricemia è associata a numerosi effetti sull'endotelio vascolare, sulla parete dei vasi o sul parenchima renale, anche in assenza di cristallizzazione o deposito. (54,55,56) Tale disfunzione endoteliale inoltre è migliorata dall'assunzione di farmaci inibitori della xantina-ossidasi, ma non dagli uricosurici. Questo sembrerebbe indicare che l'effetto sia mediato non solo dall'acido urico, ma anche dallo stress ossidativo provocato dalla xantina-ossidasi.

Infatti dati recenti dello studio Brisighella Heart hanno rivelato un'associazione tra livelli di uricemia e ossidazione delle LDL che possono spiegare l'associazione con il processo aterosclerotico.(58, 59)

L'azione della xantina-ossidasi potrebbe anche spiegare l'associazione tra iperuricemia e ipertensione. Il meccanismo fisiopatologico sottostante responsabile dell'associazione tra queste due alterazioni è stato studiato in modelli animali (60). L'iperuricemia può essere indotta nel modello murino attraverso l'inibizione della xantina-ossidasi con acido oxonico. L'aumento dei valori di acido urico sierico determinava un parallelo aumento dei valori di pressione arteriosa che poteva essere prevenuta con l'utilizzo di farmaci inibitori della xantina-ossidasi.(62) I dati derivanti da questi modelli stabiliscono inoltre chiaramente la relazione temporale tra iperuricemia e comparsa di ipertensione nel modello animale e suggeriscono che l'iperuricemia determini l'insorgenza di ipertensione in due fasi distinte. Inizialmente l'iperuricemia porterebbe a un 'attivazione del sistema renina angiotensina e alla riduzione della sintesi di ossido nitrico; successivamente il danno microvascolare a carico delle arteriole afferenti condurrebbe a una forma di ipertensione permanente sodio sensibile.(63,64,65,66) L'acido urico inoltre stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali attraverso il sistema renina angiotensina. Questo effetto sembrerebbe facilitato dalla presenza di un co-trasportatore di urati nella parete vasale. (68, 69)

L'iperuricemia inoltre è associata con un aumento dei markers di infiammazione sistemica come la proteina C reattiva, il fattore di necrosi tumorale alfa, così come ad alti livelli del ligando sierico 2 di chemochine e di monociti CD14 positivi. In diversi piccoli studi randomizzati controllati la riduzione dei valori sierici di acido urico determinava una riduzione dell'infiammazione sistemica (70, 71, 72, 73, 74).

6. LO SPESSORE MEDIO INTIMALE

Lo spessore mediointimale (IMT) a livello carotideo corrisponde allo spessore della tonaca intima e della media e la sua variazione è correlata all'aumento nello spessore di una o dell'altra in risposta a cambiamenti nel flusso sanguigno o stress di parete. L'ultrasonografia carotidea è capace di misurare in maniera accurata lo spessore mediointimale e valutare la presenza di aterosclerosi focale. I risultati di diversi studi hanno identificato che modelli basati sui fattori di rischio tradizionali non riflettono in modo accurato la presenza di aterosclerosi come la valutazione ecografica a livello carotideo. Naqvi e colleghi hanno studiato la prevalenza di aterosclerosi subclinica in diversi gruppi con rischio cardiovascolare valutato secondo il Framingham Risk Score (FRS) come basso, medio e alto, in 136 soggetti asintomatici usando la valutazione ecografica carotidea. Nei 103 pazienti che

presentavano un basso rischio (FRS < 10%), il 66 % aveva uno spessore mediointimale > al 75esimo percentile o presenza di placche. In un altro studio con la valutazione dell'ecografia carotidea di 336 soggetti giovani asintomatici con FRS < 5%, il 38% di questi presentava valori di spessore mediointimale significativamente correlati ad alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori.(74, 75, 76)

Questi studi dimostrano come i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare non riflettevano in modo accurato la presenza di aterosclerosi e come la misurazione dello spessore mediointimale potrebbe essere ragionevolmente utilizzata per una stratificazione migliore del rischio stesso. Le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia ha definito valori di spessore mediointimale superiori a 0,9 mm o la presenza di placche come marker di danno d'organo nell'ipertensione. (77, 78, 79)

Diversi studi hanno dimostrato una correlazione significativa tra il grado dello spessore mediointimale con diversi fattori di rischio cardiovascolare. L'età e l'ipertensione arteriosa sono conosciuti come i maggiori determinanti dell'aumento dello spessore mediointimale nella popolazione generale. Questo è dovuto al fatto che il processo aterosclerotico procede parallelamente con l'aumentare dell'età e con l'aumento dei valori pressori. (80)Tuttavia altri fattori patogenetici come i livelli di colesterolo totale o di LDL e l'insulinoresistenza sono stati riportati come associati

in modo significativo a un aumento dell'IMT. Il Bougalusa Heart Study ha mostrato come la progressione dello spessore dell'IMT fosse significativamente associato con i valori di glicemia e pressione sistolica nei giovani adulti. In una valutazione del rischio cardiovascolare globale utilizzando un algoritmo in cui vengono inseriti colesterole totale, pressione arteriosa, fumo, diabete mellito, gli individui a rischio maggiormente elevato erano quelli che presentavano una maggiore evidenza di aterosclerosi subclinica. Tanto che l'associazione tra i fattori di rischio tradizionale e lo spessore mediointimale suggerivano come l'IMT potesse rappresentare un potenziale marker surrogato predittore di eventi cardiovascolari. (81, 82)

Diversi studi prospettici, successivamente, hanno valutato la relazione tra l'IMT e gli eventi cardiovascolari. Sebbene ciascuno di essi presentasse un diverso cut-off nella definizione di alto rischio, essi dimostrarono un aumento annuale del rischio cardiovascolare variabile tra 1,6% e il 3,2% correlato con la variazione dello spessore mediointimale. Lo studio ARIC (The Atherosclerosis Risk In Communities), studio epidemiologico sull'incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione generale, ha rivelato una significativa associazione sia con l'incremento dell'IMT che con la presenza di placche. Uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine da Polak e coll., ha valutato se l'aggiunta di questo parametro potesse aumentare la predittività del punteggio di Framingham nei confronti di futuri eventi cardiovascolari. I risultati hanno confermato il potere predittivo indipendente, nei

confronti degli eventi cardiovascolari, dello spessore di parete della carotide. (82, 83, 84, 85)

Tra i limiti ammessi nell'articolo vi è la difficoltà d'implementare su vasta scala la misurazione dello spessore carotideo, che come tutte le valutazioni ecografiche risente in maniera rilevante del tempo di esecuzione dell'esame e dell'abilità soggettiva e pertanto e' affetto da una larga variabilita' inter- ed intra-operatore. Per ovviare a queste problematiche recentemente è stato introdotto in commercio un metodo automatico per la misura dell'IMT, la ^{RF}QIMT che sfruttando il segnale RF (Radio Frequency Data Processing) in real-time ed utilizzando un approccio di tipo pattern recognition elimina di fatto la variabilità intra e inter operatore ed è ad oggi la tecnologia all'avanguardia per la rilevazione automatica e analisi delle pareti vascolari: Intima, Media, Avventizia. La ^{RF}QIMT in real-time assicura un'elevata accuratezza (pochi μm), risultando così la metodica d'elezione per la rilevazione precoce di aterosclerosi. Diverse sono le funzioni che la caratterizzano:

- Utilizza sonde lineari ad altissima frequenza, ad elevata risoluzione laterale e con gestione digitale del segnale e della focalizzazione puntiforme;
- Esegue l'analisi sull'immagine 2D non congelata, ma in real time;
- Sfrutta il segnale RF non processato, ad alto contenuto di informazioni;

- E' dotato del "real time Quality Feedback" che costantemente fornisce all'operatore le informazioni relative al grado di riproducibilità dei dati;
- Garantisce l'elevata riproducibilità inter/intra-operatore;
- Si sincronizza con l'ECG del paziente;
- Contiene l'errore massimo in pochi μm ;

7. SCOPO DELLO STUDIO

Come precedentemente evidenziato l'iperuricemia è un'alterazione metabolica sempre più diffusa in cui le concentrazioni sieriche di acido urico eccedono i livelli di saturazione nel plasma a 37 °C. Un'iperuricemia prolungata predispone col tempo all'insorgenza di manifestazioni cliniche come l'artrite gottosa o a disfunzioni renali.

Il disordine metabolico, sempre presente nella gotta, rappresenta una causa necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia. Infatti le più recenti linee guida internazionali europee e americane sul trattamento della gotta, indicano come una terapia farmacologica dell'iperuricemia asintomatica nella maggior parte dei casi risulta ingiustificata dall'analisi dei rischi-benefici (5, 31).

D'altra parte un sempre maggior numero di evidenze indica che può avvenire un deposito silente di cristalli di urato monosodico conseguente all'iperuricemia a livello dei tessuti articolari e periarticolari.

Inoltre l'iperuricemia può essere inclusa tra i fattori di rischio cardiovascolare emergenti. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato, infatti, la relazione tra acido urico e una varietà di condizioni cardiovascolari quali: ipertensione, sindrome metabolica, malattia coronarica, demenza vascolare, pre-eclampsia e malattia renale, seppure ad oggi non esistono dati certi che facciano considerare l'iperuricemia come un fattore di rischio indipendente. Emerge quindi l'importanza di riscontrare chiare evidenze che una riduzione dell'uricemia si associ ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Per cui obbiettivo del nostro studio è quello di valutare ecograficamente la presenza di correlati muscolo-scheletrici legati al deposito silente di acido urico e lo spessore mediointimale a livello carotideo quale indice di aterosclerosi subclinica e predittore di eventi cardio e cerebrovascolari, in una coorte di pazienti che presentano un aumento dei normali valori sierici di acido urico in assenza di storia clinica di gotta conclamata e confrontarli con un gruppo di individui incrociati per età e sesso con valori normali di uricemia.

8 PAZIENTI E METODI

8.1 Valutazione clinica

Questo studio ha ricevuto l'approvazione del comitato etico dell'Università di Sassari e tutti i pazienti hanno dato un consenso informato scritto.

Abbiamo esaminato inizialmente, i pazienti afferenti al centro prelievi dell'Ospedale Civile SS. Annunziata di Sassari che avessero presentato valori di acido urico sierico superiore a 7 mg/dl in almeno due occasioni negli ultimi due anni.

Un reumatologo si è occupato di raccogliere una valutazione dettagliata della storia clinica e dell'esame obiettivo muscolo-scheletrico registrando se al momento vi fossero alterazioni compatibili con tumefazione o dolorabilità a livello delle aree anatomiche scelte come sede di studio ecografico (2° e 3° articolazione MCF, 1° articolazione metatarsofalangea MTF, articolazione femoro-tibiale, articolazione tibiotarsica, tendine quadricipitale e achilleo, tendine rotuleo). Inoltre tutti i partecipanti allo studio sono stati invitati a ricordare qualsiasi sintomo o segno compatibile con un pregresso episodio infiammatorio articolare.

Di ciascun paziente sono stati raccolti i dati sui principali fattori di rischio cardiovascolare associati a un aumento dello spessore mediointimale: ipertensione, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, abitudine al fumo, diabete, body mass index ed è stato eseguito un prelievo venoso di sangue per la valutazione dei valori

di VES e di proteina C reattiva (PCR); i dati sono stati analizzati attraverso metodi di routine secondo i protocolli eseguiti presso i nostri laboratori.

I soggetti con iperuricemia senza alcuna evidenza clinica di artralgie, artrite o entesopatia sono stati inseriti nello studio e confrontati con soggetti, incrociati per età e sesso con valori di uricemia inferiori a 6 mg/dl. Tutti i soggetti partecipanti allo studio hanno effettuato un esame ecografico a livello delle stesse sedi anatomiche target valutate clinicamente e una valutazione dello spessore mediointimale a livello della carotide comune.

I criteri di esclusione erano rappresentati dall'età <18 anni, l'uso attuale o precedente di farmaci ipouricemizzanti, FANS o corticosteroidi, la concomitanza di altre patologie reumatiche e di una storia clinica di artrite gottosa o di insufficienza renale.

8.2 Esame ultrasonografico

Un reumatologo esperto in ecografia muscolo-scheletrica, in cieco rispetto ai dati clinici e laboratoristici, ha eseguito l'MSUS delle strutture articolari e periarticolari bilateralmente a livello della seconda e terza MCF, della prima MTF, della femoro-tibiale, della tibiotarsica, utilizzando una tecnica di scansione multiplanare secondo le linee guida pubblicate.

Le valutazioni ecografiche sono stati eseguite utilizzando un ecografo MyLab Class C (Esaote Biomedica, Genova, Italia) dotato di sonde lineari multifrequenza da 13 MHz per la tibiotarsica e il ginocchio e da 18 MHz per le metacarpofalangee e le metatarsofalangee.

Le immagini rappresentative sono state acquisite in digitale e registrate su un file elettronico.

Sono state scansionate le seguenti aree anatomiche: il ginocchio (recesso sovrarotuleo, tendine del quadricipite, tendine rotuleo, cartilagine ialina della troclea femorale), l'articolazione tibioastragalica e il tendine di Achille, la prima e seconda MCF e la prima MTF (recesso sinoviale, cartilagine ialina, tendini flessori).

L'esame dinamico utilizzando la flessione-estensione è stato effettuato per esaminare il margine superficiale della cartilagine ialina nella prima MTF e nella prima e seconda MCF. La valutazione ecografica per la articolazione tibioastragalica è stata eseguita con il paziente in posizione supina con il ginocchio in flessione (30 °). La posizione supina con arti inferiori estesi è stata adottata per la valutazione del recesso sottoquadricipitale, mentre durante la scansione del tendine d'Achille il paziente giaceva prono con i piedi poggiati sul bordo del lettino in flessione (90 °).

Ogni area anatomica è stato scansionata sia in scala di grigi per rilevare cambiamenti morfostrutturali e, successivamente, con la tecnica power Doppler per rilevare anomalie del flusso sanguigno. E' stato utilizzato il power Doppler con il seguente

setting: frequenza 7.5, PRF 900 Hz, guadagno regolato appena sotto il livello che causava l'apparenza di *noise artefacts*, basso filtro.

Abbiamo valutato la presenza di deposizione di cristalli di urato monosodico e di infiammazione all'interno delle articolazioni (versamento articolare, iperemia nel tessuto sinoviale, presenza di spots iperecogeni fluttuanti, alterazioni del margine condrosinoviale) e dei tessuti peri-articolari (formazioni tofacee o calcificazioni tendinee a livello dei tendini flessori della 2° e 3° MCF e della 1° MTF, del tendine quadricipitale e rotuleo e del tendine d'Achille; inoltre abbiamo valutato l'esistenza di un danno articolare permanente (erosioni ossee a carico della superficie mediale della 1° MTF, della superficie laterale della 2° e 3° MCF, della superficie laterale e mediale della femoro-tibiale, della superficie articolare della tibiotarsica e dei malleoli laterale o mediale). Le alterazioni evidenziate a livello di ogni struttura articolare e peri-articolare sono state riportate come presenti secondo le definizioni esistenti in letteratura. Per tutte le alterazioni abbiamo utilizzato uno score dicotomico (0= assente; 1= presente).

8.3 Valutazione spessore mediointimale

Successivamente utilizzando lo stesso ecografo MyLab Class C (Esaote Biomedica, Genova, Italia) tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a valutazione dello spessore mediointimale a livello della parete posteriore della carotide comune

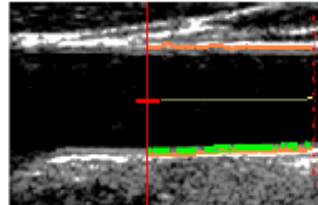
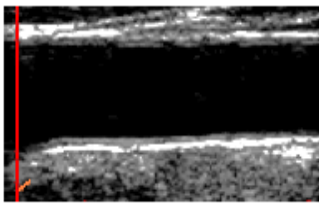
destra e sinistra. Per effettuare tale misurazione i partecipanti allo studio sono stati posizionati in un lettino supini con il collo in estensione e ruotato verso il lato da scansionare. Abbiamo utilizzato un software automatico per la misura dell'IMT, la ^{RF}QIMT (Esaote) con sonda lineare ad elevata risoluzione laterale e con gestione digitale del segnale e della focalizzazione puntiforme eseguendo l'analisi sull'immagine 2D non congelata, ma in real time e sfruttando il segnale RF non processato sincronizzato con l'ECG del paziente.

La misurazione dell'IMT è stata effettuata nella parete posteriore della carotide comune destra e sinistra in modo automatico dal software a 3 cm dalla biforcazione dopo che si è impostato manualmente il box a livello del bulbo e al centro del vaso. Per verificare la correttezza delle misurazioni è presente un piccolo riquadro nella parte laterale dello schermo che presenta all'interno un numero che pulsa in parallelo alle pulsazioni cardiache. Quando questo numero è inferiore a 30 identifica un basso valore di risposta con una deviazione standard minore di 0,05 e significa che le misurazioni sono effettuate in modo corretto.

Il valore dalle misurazioni è stato ottenuto dal calcolo delle medie delle misurazioni automatiche eseguite dal software in sei cicli cardiaci sia a livello della carotide comune destra che sinistra. Il valore soglia per considerare patologico lo spessore mediointimale è stato definito in 850 nm.

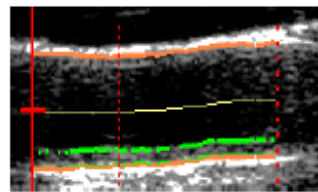
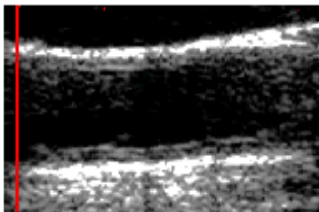
Nei pazienti che presentavano placche ateromatose ecograficamente evidenti la misurazione dello spessore mediointimale è stata eseguita a monte o a valle delle stesse.

Vaso normale



Diameter : 5.93 mm
IMT : 324 μ m

Vaso malato



Diameter : 6.61 mm
IMT : 976 μ m

Frame rate
30 frames/s

8.4 Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS per Windows.

Le frequenze (esprese in percentuale) sono state utilizzate per descrivere i dati categorici. I dati distribuiti in maniera non normale sono espressi come mediana (range) e confrontati con il Mann-Whitney U test. I dati distribuiti in maniera normale (parametrica) sono indicati come media \pm 1 SD e confrontati con il t-test.

Per determinare il grado di correlazione tra le variabili è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Spearman.

Sono stati costruiti dei modelli di regressione multivariata utilizzando le variabili che all'analisi bivariata sono risultate significativamente correlate.

Valori di p per test a due code $< 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

9. RISULTATI

Abbiamo arruolato 93 pazienti con iperuricemia asintomatica che rispettavano i criteri dello studio precedentemente descritti, incrociati per età e sesso con 93 soggetti che presentavano valori di acido urico nella norma, per un totale di 134 maschi e 52 femmine. L'età mediana era 61 anni (range 41-77) nel gruppo degli iperuricemici e di 61 anni (range 41-75) nel gruppo dei controlli. Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi riguardo i principali dismetabolismi ovvero ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia e ipetrigliceridemia, BMI.

La valutazione clinica non ha rilevato la presenza di articolazioni dolenti o tumefatte o dolorabilità alla digitopressione a livello delle entesi scelte come target per lo studio ecografico in nessuno dei pazienti arruolati.

Gli esami di laboratorio (VES e PCR) scelti per la valutazione della presenza di infiammazione sistemica nei soggetti arruolati, non hanno mostrato in nessun caso livelli superiori a quelli riportati come range di normalità; inoltre non è stata rinvenuta nessuna differenza significativa statisticamente nel confronto delle medie dei due gruppi (12.7 ± 7.1 mm/h nel gruppo dei soggetti iperuricemici versus 11.9 ± 7.2 mm/h nel gruppo dei normouricemici per quanto concerne la VES; 2.2 ± 1.3 mg/dl negli iperuricemici versus 2.1 ± 1.3 mg/dl nei normouricemici per quanto riguarda la PCR).

Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti al momento dell'arruolamento nello studio sono riportate nella tabella 2.

9.1 Valutazione ecografica

Sono state quindi esaminate ecograficamente 186 articolazioni nei rispettivi gruppi, nelle sedi e secondo gli standard precedentemente descritti. In particolare:

- il *segno del doppio contorno* è stato riscontrato solo in pazienti iperuricemici; in particolare le sedi in cui è stato osservato con maggiore frequenza, in accordo con i dati della letteratura, sono la prima MTF e il ginocchio (rispettivamente nel 13.4% e nel 10.2% dei casi; $p=0.0001$). In misura minore, ma comunque statisticamente significativa, il segno del doppio contorno è stato rilevato anche a carico della II MCF e della tibiotarsica (3.8% dei soggetti, $p=0.008$); mentre a livello della III MCF (1.6% dei casi), non si è ottenuta una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo. Tale segno, altamente specifico di malattia gottosa come comprovato anche dagli ultimi criteri classificativi EULAR/ACR 2014, come da previsione si evidenzia con maggiore frequenza nelle articolazioni sottoposte a carico in quanto maggiormente colpite dalla malattia conclamata.
- il *versamento articolare e l'ipertrofia sinoviale* hanno raggiunto significatività statistica nel confronto con i pazienti normouricemici in tutte le sedi

esaminate. In particolare percentuali rilevanti sono state riscontrate a carico della prima MTF (40.9% dei casi versus 24.2% dei controlli; $p=0.001$), a livello del ginocchio (18.3% dei casi versus 5.4% dei controlli; $p=0.0001$), a livello della caviglia (10.8% dei casi versus 0.5% dei controlli; $p=0.0001$). Queste alterazioni, seppure aspecifiche, tanto che inizialmente potrebbero sembrare legate non alla deposizione di cristalli di urato monopedico, ma ad un elevato carico statico-dinamico di queste sedi articolari, acquistano significato se si considera la loro presenza anche a livello della II e III MCF (14.5% e 8.6% nei soggetti iperuricemici versus 2.2% e 1.6% in quelli normouricemici; $p=0.0001$ e $p=0.002$). Questi dati sono avvalorati inoltre dal riscontro di un segno specifico di malattia gottosa, il segno della *“tempesta di neve”* strettamente correlato alla presenza di versamento articolare/ipertrofia sinoviale. Tale reperto, come detto, può rappresentare l'espressione della presenza di cristalli di urato monosodico sotto forma di spot iperecogeni all'interno del fluido articolare e, come il segno del doppio contorno, è stato rinvenuto solo nei soggetti iperuricemici. In particolare sono state riscontrate percentuali del 11.8% a livello delle I MTF, del 11.3% a livello delle ginocchia, del 5.9% a livello della II MCF e del 5.4% a livello della tibiotarsica. In tutte queste sedi si è avuta una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo dei

soggetti normouricemici. Non è stata raggiunta la significatività statistica per la III MCF.

- Le *erosioni ossee* hanno mostrato una differenza significativa solo per alcuni distretti articolari. In particolare negli iperuricemici sono state riscontrate nel 8.1% dei casi a livello della prima MTF, nel 3.2% dei casi a livello della caviglia e nel 2.7% dei casi a carico del ginocchio. Nei soggetti normouricemici invece sono state osservate solo nell'1.1% a carico della I MTF senza riscontro di queste lesioni nelle altre sedi esplorate. Si è ottenuta la significatività statistica solo per la I MTF e il ginocchio ($p=0.001$ e $p=0.024$ rispettivamente). Durante la valutazione ecografica sono state considerate come erosioni ossee solo quelle a carico della regione mediale della I MTF. La presenza di alterazioni a livello della faccia laterale è infatti potenzialmente inficiata da altre patologie intercorrenti (alluce valgo).
- L' *infiammazione tendinea* nei due gruppi ha mostrato una differenza significativa statisticamente ($p=0.04$) solo per la II MCF, con riscontro di questa lesione ecografica nel 2.2% dei pazienti iperuricemici. Nelle altre sedi target non è stata osservata alcuna differenza tra i due gruppi. I dati relativi a questa alterazione difficilmente potranno essere utilizzati come screening ecografico specifico per gotta. Infatti è stata interpretata come infiammazione tendinea anche la semplice tenosinovite essudativa lieve che a carico della II e

III MCF è di frequente riscontro anche nella popolazione generale, mentre a livello del tendine quadricipitale, rotuleo e achilleo, essendo tendini di ancoraggio sprovvisti di guaina sinoviale, la valutazione del grado di infiammazione mediante l'esame power Doppler non ha ottenuto comunque significatività statistica in nessuna sede.

- Le *calcificazioni tendinee* sono state riscontrate in maggior misura nei soggetti iperuricemici, in particolare a livello del tendine di Achille (17.2% degli iperuricemici versus il 3.2% dei normouricemici; $p=0.0001$), del tendine del quadricipite femorale (13.4% degli iperuricemici versus il 3.2% dei normouricemici; $p=0.001$), del tendine rotuleo (9.7% degli iperuricemici versus il 4.3% dei normouricemici; $p=0.042$), dei tendini flessori della I MTF (6.5% degli iperuricemici vs il 0.5% dei normouricemici) e dei tendini flessori della II MCF (5.4% degli iperuricemici versus il 0% dei normouricemici; $p=0.001$). Solo la valutazione delle calcificazioni tendinee a livello della III MCF non ha raggiunto la significatività statistica. Nella valutazione ecografica sono state escluse dalla definizione di calcificazioni tendinee tutte le forme di entesopatia in quanto tali reperti possono essere rilevati anche in soggetti affetti da diversi dismetabolismi o alterazioni meccaniche indipendentemente dai valori di acido urico.

- Il riscontro di formazioni tofacee si è dimostrato specifico di malattia gottosa in quanto nessuno dei 93 soggetti normouricemici presentava tali alterazioni. La significatività statistica si è raggiunta però solo per la I MTF (4.3% dei casi versus lo 0% dei controlli; $p= 0.004$).

9.2 Valutazione spessore mediointimale

La media della valutazione dello spessore mediointimale a livello della carotide destra e sinistra mediante l'utilizzo del software automatico basato sulla radiofrequenza ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo degli iperuricemici e il gruppo dei normouricemici (843,23 versus 821 con $p < 0,001$). Nei pazienti iperuricemici sono state riscontrate placche nel 42 % dei casi mentre nel gruppo di controllo nel 34% . Inoltre, dopo aver stabilito come cut-off tra valori fisiologici e patologici dello spessore mediointimale la soglia di 850 nm, abbiamo riscontrato che il 38% dei pazienti iperuricemici ha presentato valori patologici di spessore mediointimale superiori a tale valore nel 38% dei casi rispetto al 19 % dei normouricemici ($p < 0,001$). I risultati sono riportati nella tabella 6.

Per valutare se l'uricemia fosse un predittore indipendente di aumento dello spessore mediointimale abbiamo eseguito una analisi di correlazione bivariata

da cui è emerso come queste due variabili fossero significativamente associate (Rho 0,177 con $p < 0,001$). Dallo scatter plot della figura 12 si evince inoltre come IMT e uricemia presentino una correlazione positiva.

Abbiamo quindi eseguito un'analisi di correlazione bivariata tra lo spessore mediointimale e tutte le variabili che, dai dati della letteratura, sono risultate correlate con un significativo aumento della stessa: età, sesso, ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, fumo, presenza di placche carotidee, BMI. Abbiamo ottenuto una correlazione statisticamente significativa solo per due di queste variabili: età (Rho 0,383 con $p < 0,001$), trigliceridemia (Rho 0,335 con $p < 0,001$).

Successivamente mediante un'analisi di regressione multivariata abbiamo valutato le tre variabili risultate associate all'analisi bivariata ottenendo un modello in cui circa il 25% della variazione dello spessore mediointimale risultava spiegato dai tre predittori valutati (Modello 1). Successivamente, eliminando di fatto dall'analisi l'età e la trigliceridemia, abbiamo ottenuto un secondo modello in cui si evince come questa correlazione resti comunque forte con il 10% della variazione dello spessore mediointimale spiegato dai valori di acido urico (Modello 2).

10. DISCUSSIONE

Obiettivo primario di questo studio era quello di valutare la presenza di alterazioni ecografiche compatibili con deposito silente di urato monosodico a carico dei tessuti muscolo-scheletrici in soggetti con iperuricemia asintomatica. Successivamente è stata determinata nello stesso gruppo di soggetti la misurazione dello spessore mediointimale a livello carotideo quale indice di aterosclerosi subclinica e predittore di eventi cerebro e cardiovascolari.

Negli ultimi anni, grazie ad un crescente utilizzo e miglioramento delle tecniche di imaging, le applicazioni dell' ecografia in ambito reumatologico hanno permesso di produrre nuovi criteri classificativi sia per le principali patologie articolari infiammatorie croniche sia per quelle legate alla deposizione di microcristalli.

Infatti, sono stati descritti anche dei segni ecografici ritenuti specifici e sensibili per la diagnosi di malattia gottosa come la presenza di aggregati, il segno del doppio contorno o la presenza di formazioni tofacee intratendinee. Allo stato, in letteratura esistono pochi dati, rinvenuti da casistiche molto limitate, sulla possibilità di riscontrare le stesse alterazioni ecografiche anche in soggetti con iperuricemia cronica in assenza di storia clinica conclamata di gotta.

I nostri risultati supportano l'esistenza di alterazioni tissutali intra ed extra-articolari causate dal persistente aumento dei valori di acido urico sierico e l'utilizzo dell'ecografia come utile strumento non invasivo capace di rilevare un danno

anatomico subclinico a carico della cartilagine ialina, della sinovia o dei tendini in questi soggetti. In particolare è emerso come il segno del doppio contorno e gli aggregati si potessero riscontrare solo nei soggetti iperuricemici, a dimostrazione della loro elevata sensibilità e specificità nella diagnosi di artrite gottosa e come due tra le articolazioni target scelte per la valutazione ecografica presentassero più frequentemente tali alterazioni: il ginocchio e la prima metatarsofalangea; sedi articolari abitualmente colpite dall'attacco acuto di artrite gottosa nelle fasi iniziali di malattia. Anche alterazioni che normalmente vengono rinvenute in fasi tardive della malattia gottosa come le formazioni tofacee sono state ritrovate in diverse sedi articolari come i tendini flessori della 1° metatarsofalangea o il tendine d'Achille nei pazienti iperuricemici, a dimostrazione che il deposito di acido urico può iniziare in fasi molto precoci e in particolare a livello delle strutture tendinee.

Per quanto concerne la valutazione dello spessore mediointimale, i nostri dati hanno mostrato un aumento significativo dello spessore mediointimale a livello carotideo nei soggetti iperuricemici rispetto al gruppo dei controlli. Diversi studi hanno dimostrato una correlazione significativa tra il grado dello spessore mediointimale con diversi fattori di rischio cardiovascolare noti, ma in nessun caso con i valori di uricemia. Infatti, uno dei maggiori problemi nella valutazione dello spessore mediointimale dei soggetti iperuricemici è rappresentato dalla frequente associazione del disordine metabolico con numerosi fattori di rischio cardiovascolare

noti di cui è stato dimostrata una correlazione significativa con l'aumento dello spessore mediointimale stesso.

Dalla nostra analisi emerge come alcuni dei fattori confondenti che, dai dati della letteratura sono stati descritti come fortemente associati all'aumento dello spessore mediointimale, quali ipertensione, ipercolesterolemia o diabete, nel nostro studio non hanno presentato una correlazione significativa. In particolare, è risultata inconsueta la mancata associazione con i valori sistolici di pressione arteriosa; una possibile spiegazione potrebbe essere legata al fatto che tutti i pazienti arruolati con storia di ipertensione fossero al momento dello studio in trattamento farmacologico e che i valori pressori risultassero ai limiti della norma.

Un ulteriore dato emerso dai risultati della analisi post hoc è legato al persistere di una forte correlazione tra i valori di uricemia e lo spessore mediointimale anche dopo correzione per i fattori confondenti. Da diversi studi e metanalisi presenti in letteratura sull'associazione tra valori di uricemia e rischio cardiovascolare è emerso come dopo correzione per i fattori di rischio tradizionali solo in alcuni sottogruppi come i soggetti con pregressa malattia coronarica e nelle donne permanesse un'associazione significativa tra questi due predittori. Nel nostro studio nonostante una importante percentuale di popolazione dello studio fosse di sesso maschile (76 %), in accordo con la prevalenza della malattia gottosa, l'associazione tra valori di

acido urico e spessore mediointimale ha continuato a dimostrarsi fortemente significativa.

11.CONCLUSIONI

Il nostro studio dimostra come alterazioni muscoloscheletriche precoci valutate ecograficamente legate al deposito silente di acido urico si possano riscontrare anche nei soggetti che presentano iperuricemia cronica in assenza di storia clinica conclamata di gotta. Inoltre nello stesso gruppo di soggetti con iperuricemia asintomatica è presente un aumento significativo dello spessore mediointimale a livello carotideo rispetto ai controlli normouricemici e tale significatività permane anche dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

Obiettivo futuro sarà quello di eseguire in questa popolazione un follow up longitudinale per determinare il valore predittivo delle alterazioni muscoloscheletriche rilevate mediante tecnica ecografica per lo sviluppo di un quadro di artrite gottosa conclamata. Inoltre valutare, nonostante ad oggi le più recenti linee guida internazionali sul trattamento della gotta indichino come una terapia farmacologica dell'iperuricemia asintomatica risulti ingiustificata dall'analisi dei rischi-benefici, se il trattamento con inibitori della xantina-ossidasi possa determinare una riduzione dello spessore mediointimale a livello carotideo.

12.TABELLE

Tabella 2: Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche dei soggetti iperuricemici e normouricemici

	Iperuricemici n=93	Normouricemici n=93	<i>p</i>
Età, aa	61 (41-77)	61 (41-75)	ns
Sesso maschile, n (%)	67(72%)	67(72%)	ns
Acido urico sierico (SUA), mg/dL	8.04(± 0.5)	4.34(± 0.66)	0.0001
Ipercolesterolemia, n(%)	37(39.8%)	32(34.4%)	ns
Valori LDL, mg/dL	120 ± 18	116± 15	ns
Ipetrigliceridemia, n(%)	26(28%)	32(34.4%)	ns
Valori trigliceridi, mg/dL	136 ± 19	127± 12	ns
Ipertensione, n(%)	36(38.7%)	31(33.3%)	ns
Pressione sistolica mmHg	128 ± 19	121 ± 23	ns
Diabete, n(%)	15(16.1%)	14(15.1%)	ns
BMI	27,4± 1.65	26,7± 1.59	ns
Fumo, n(%)	26(28)	24(25,8)	ns
VES (vn: 0-28 mm/h)	12.7 ± 7.1	11.9 ± 7.2	ns
PCR (vn 0-5 mg/L)	2.2 ± 1.3	2.1 ± 1.3	ns
Articolazioni dolenti*	0 (0%)	0 (0%)	ns
Articolazioni tumefatte*	0 (0%)	0 (0%)	ns
Dolorabilità entesi**	0 (0%)	0 (0%)	ns

I dati distribuiti in maniera non normale sono espressi come mediana (range) e confrontati con il Mann-Whitney U test. I dati distribuiti in maniera normale (parametrica) sono indicati come media ± 1 SD e confrontati con il t-test. Le proporzioni sono state confrontate col test del Chi quadro. ns= non significativo

*= 2° e 3° articolazione MCF, 1° articolazione MTF, articolazione femoro-tibiale, articolazione tibiotarsica.

**= inserzione prossimale del tendine quadricipitale e achilleo, inserzione prossimale e distale del tendine rotuleo.

Tabella 3: alterazioni ecografiche nei pazienti iperuricemici e normouricemici (segno del doppio contorno, versamento articolare/ipertrofia sinoviale, segno della “tempesta di neve”.

	Iperuricemici n=186 articolazioni	Normouricemici n=186 articolazioni	<i>p</i>
Segno del doppio contorno, n(%)			
II MCF	7(3.8%)	0	0.008
III MCF	3(1.6%)	0	ns
I MTF	25(13.4%)	0	0.0001
Ginocchio	19(10.2%)	0	0.0001
Tibiotarsica	7(3.8%)	0	0.008
Versamento articolare/ipertrofia sinoviale, n (%)			
II MCF	27(14.5%)	4(2.2%)	0.0001
III MCF	16(8.6%)	3(1.6%)	0.002
I MTF	76(40.9%)	45(24.2%)	0.001
Ginocchio	34(18.3%)	10(5.4%)	0.0001
Tibiotarsica	20(10.8%)	1(0.5%)	0.0001
Segno della “tempesta di neve”, n(%)			
II MCF	11(5.9%)	0	0.001
III MCF	3(1.6%)	0	ns
I MTF	22(11.8%)	0	0.0001
Ginocchio	21(11.3%)	0	0.0001
Tibiotarsica	10(5.4%)	0	0.001

Tabella 4: alterazioni ecografiche nei pazienti iperuricemici e normouricemici (infiammazione tendinea, calcificazioni tendinee).

	Iperuricemici n=186 articolazioni	Normouricemici n=186 articolazioni	p
Infiammazione tendinea, n(%)			
II MCF	4(2.2%)	0	0.044
III MCF	4(2.2%)	2(1.1%)	ns
I MTF	3(1.6%)	0	ns
Ginocchio	2(1.1%)	0	ns
Tendine achilleo	3(1.6%)	0	ns
Calcificazioni tendinee, n(%)			
II MCF	10(5.4%)	0	0.001
III MCF	4(2.2%)	3(1.6%)	ns
I MTF	12(6.5%)	1(0.5%)	0.002
Tendine quadricipitale	25(13.4%)	6(3.2%)	0.001
Tendine rotuleo	18(9.7%)	8(4.3%)	0.042
Tendine achilleo	32(17.2%)	6(3.2%)	0.0001

Tabella 5: alterazioni ecografiche nei pazienti iperuricemici e normouricemici (erosioni ossee, tofi)

	Iperuricemici n=186 articolazioni	Normouricemici n=186 articolazioni	p
Tofi, n(%)			
I MTF	8(4.3%)	0	0.004
Ginocchio	2(1.1%)	0	ns
Tendine achilleo	2(1.1%)	0	ns
Erosioni ossee, n(%)			
II MCF	1(0.5%)	0	ns
III MCF	1(0.5%)	0	ns
I MTF	15(8.1%)	2(1.1%)	0.001
Ginocchio	5(2.7%)	0	0.024
Caviglia	3(3.2%)	0	ns

Le proporzioni sono state calcolate tramite il test del chi-quadrato.

ns= non significativo; II MCF = seconda articolazione metacarpofalangea; III MCF = terza articolazione metacarpofalangea; I MTF = prima articolazione metatarsofalangea

Tabella 6: risultati delle misurazioni medie dello spessore mediointimale a livello della carotide comune destra e sinistra

Spessore mediointimale	Pazienti iperuricemici (n=93)	Controlli (n=93)	P
CCA- IMT nm	843,23±56	821,12±51	<0,001
Placche (%)	42	34	ns
CCA-IMT > 850* nm (%)	38	19	<0,001

Figura 12: Scatter plot sull'associazione tra spessore mediointimale a livello della carotide comune e livelli di uricemia

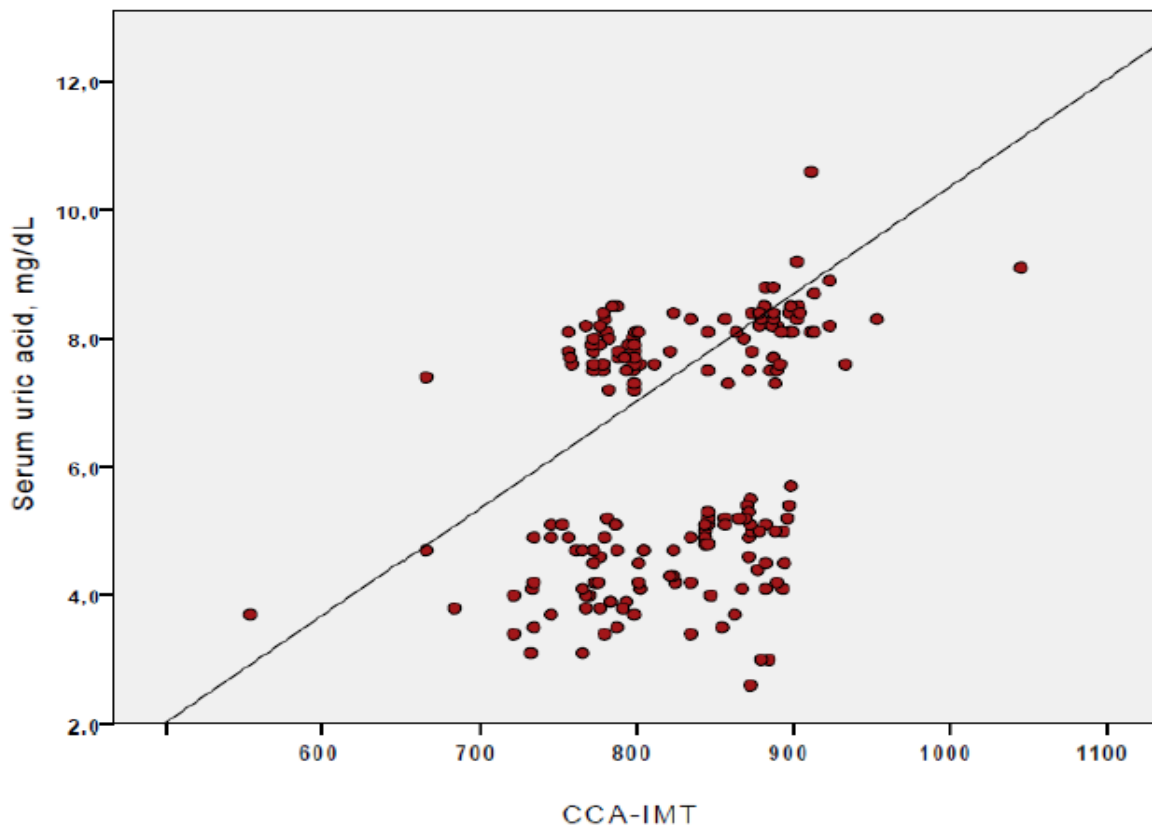
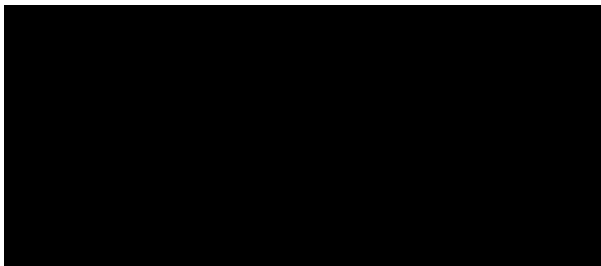
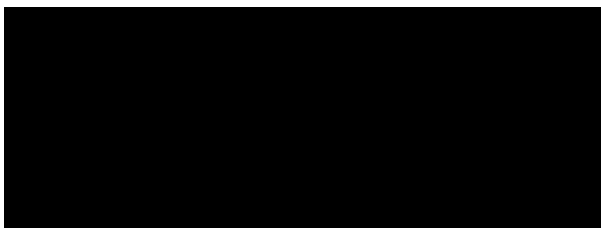


Tabella 7: risultati dell'analisi di correlazione bivariata mediante test di Spearman delle variabili risultate significativamente associate

Variabile	IMT(Rho)	P
Età	0,383	<0,001
Trigliceridi	0,335	<0,001
Acido Urico	0,177	<0,001



	R	R²	R² cor	F	p
1	0,506	0,257	0,244	20,93	<0,001



	R	R²	R² cor	F	p
2	0,335	0,112	0,107	23,23	<0,001

13.BIBLIOGRAFIA

1. F. Oliviero, A. Scanu, L. Punzi Metabolism of crystals within the joint. Reumatismo 2011; 63 (4): 221-229
2. T. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. Curr Opin Rheumatol 2014 Mar, Vol 26: 186-191
3. Ciancio G., Bortoluzzi A., Govoni M. Epidemiology of gout and chondrocalcinosis. Reumatismo, 2011 Apr; 63(4):207-220.
4. Khanna D. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis care and Research. Vol 64. No 10. 2012 Oct; pp 1431-1446.
5. Trifirò G. et al. Epidemiology of gout and hiperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis 2013; 72: 694-700
6. Wortmann RL Gout and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol. 2002 May;14(3):281-6.
7. Cherubini A.,. Cupido M.G, Zengarini E. Gout: an unrecognized disease in the elderly. G Gerontol 2011;59:167-178
8. Gary S. Firestein et al. Kelley's Textbook of Rheumatology Ninth Edition
9. Todesco S., Gambari P.F., Punzi L. Malattie reumatiche, 4° edizione Mc Graw-Hill
10. Fam GA Gout diet and insuline resistance sindrome. J Rheumatol July 2002; 29; 1350-1355.
11. Kane D. et al. Musculoskeletal ultrasound-a state of the art review in rheumatology. Part 1: current controversies and issues in rhe development

- of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004 May; 43: 823-828.
12. Keen HI. et al. Optimising ultrasonography in rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl 85): S13-S16.
 13. Backhaus M. et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jul;60(7):641-9.
 14. Martino F., Silvestri E., Grassi W., Garlaschi G. *Ecografia dell'apparato osteoarticolare. Anatomia, semeiotica e quadri patologici.* Springer Ed. 2011
 15. Schiavone C., Romano M. *Manuale italiano di ecografia internistica.* Antonio Delfino Editore. 1° ristampa 2010.
 16. Kane D. et al. Musculoskeletal ultrasound-a state of the art review in rheumatology. Part 2: clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004 May; 43: 829-838.
 17. Meenagh G. et al. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. Editorial. *Rheumatology* 2007; 46: 3-5.
 18. Szkudlarek M. et al. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism* Vol 44, No 9, 2001 Sept, pp 2018-2023.
 19. Gutierrez M., Filippucci E., Salaffi F., Grassi W. The current role of ultrasound in the assessment of crystal-related arthropathies. *Reumatismo*, 2009; 61 (3): 216-221
 20. Wakefield R.J. OMERACT 7 Special Interest Group Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology., *J Rheumatol.* 2005 Dec;32(12):2485-7.

21. Kang Myung Ho et al. Sonography of the first metatarsophalangeal joint and sonographically guided intrarticular injection of corticosteroid in acute gout attack. *Journal of clinical ultrasound*. Vol 43, No 3, Mar/Apr 2015.
22. Filippucci E., Ciapetti A., Grassi W. Sonographic monitoring of gout. *Reumatismo*, 2003; 55(3): 184-186.
23. D'Agostino MA, Terslev L. A brief history of ultrasound in rheumatology: where are we going. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 80): S106-S110.
24. Roualt T., Caldwell D.S., Holmes E.W. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum* 1982, 25: 209-212
25. Chowalloor P.V. et al. Imaging in gout: a review of the recent developments. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2014, Vol 6 (4) 131-143.
26. Fodor D. et al. The place of musculoskeletal ultrasonography in gout diagnosis. *Med. Ultrason* 2014, vol. 16, no 4, 336-344.
27. Paparo F., Sconfienza L.M., Muda A., Denegri A., Picazzo R., Aleo E., Cimmino M.A. Imaging integrato nella gotta cronica tofacea. *Reumatismo*, 2010; 62 (4): 286-291
28. Codreanu C., Enache L. Is ultrasound changing the way we understand rheumatology? Including ultrasound examination in the classification criteria of polymyalgia rheumatic and gout. *Med Ultrason* 2015, vol.17, No 1, 97-103.
29. Thiele R. G., Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int* , 2010, 30: 495-503.
30. Carnevale C. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia, a teachable moment. *JAMA Internal Medicine* 2014 Jul, volume 174, number 7

31. Duvoisin B, Rappoport G. Computed tomography of the knee joint as an indicator of intraarticular tophi in gout. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1406-1409.
32. Mallinson PI, Reagan AC, Coupal T, Munk PL, Ouellette H, Nicolaou S. The distribution of urate deposition within the extremities in gout: a review of 148 dual-energy CT cases. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 277-281.
33. Popovich I, Dalbeth N, Doyle A, Reeves Q, McQueen FM. Exploring cartilage damage in gout using 3-T MRI: distribution and associations with joint inflammation and tophus deposition. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 917-924
34. Chowalloor P. V., Keen H. I. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann. Rheum. Dis* 2013; 72:638-645.
35. Pineda C. et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13: R4
36. Reuss-Borst Monika A., Pape C. A., Tausche A Hidden gout- Ultrasound findings in patients with musculoskeletal problems and hyperuricemia SpringerPlus 2014, 3: 592
37. Howard R. G. et al. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Oct; 63 (10): 1456-1462.
38. De Miguel E. et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*, 2012 Jan, Vol 71, No 1.
39. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arc Intern Med* 2004; 164: 1546-1551
40. Abbot RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 237-242.

41. Hoiegggen, M.H. Alderman, S.E. Kjeldsen, et al., The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study, *Kidney Int.* 65 (2004) 1041–1049.
42. T. Hamada, K. Ichida, M. Hosoyamada, et al., Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients, *Am. J. Hypertens.* 21 (2008) 1157–1162.
43. O.L. Pedersen, F.K. Jacobsen, K. Stengaard-Pedersen, Renal uric acid handling is not affected by beta-adrenoceptor blockade in normotensive subjects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 28 (1985) 223–224.
44. Sihm, K. Thygesen, L.R. Krusell, O. Lederballe, Long-term renal and cardiovascular effects of antihypertensive treatment regimens based upon isradipine, perindopril and thiazide, *Blood Press.* 9 (2000) 346–354.
45. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-9
46. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1227-33
47. Talaat KM, El-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 435-40
48. J.P. Forman, H. Choi, G.C. Curhan, Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension, *Arch. Intern. Med.* 169 (2009) 155–162.
49. L.V. Fransen, M. Pahor, M. Di Bari, et al., Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), *J. Hypertens.* 18 (2000) 1149–1154.
50. Hoiegggen, M.H. Alderman, S.E. Kjeldsen, et al., The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study, *Kidney Int.* 65 (2004) 1041–1049.

51. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114:2508–2516.
52. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:858–865.
53. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011; 32:712–720.
54. Vaduganathan M, Greene SJ, Ambrosy AP, Mentz RJ, Subacius HP, Chioncel O, et al. Relation of Serum Uric Acid Levels and Outcomes Among Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan Trial). *Am J Cardiol* 2014; 114:1713–1721.
55. Cicero AF, Rosticci M, Cagnati M, Urso R, Scapagnini G, Morbini M, et al. Serum uric acid and markers of low-density lipoprotein oxidation in nonsmoking healthy subjects: data from the Brisighella Heart Study. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124:661–668.
56. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38:1101–1106.
57. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F625–F631.
58. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, Avila-Casado C, Franco M, Zhao L, Johnson RJ. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1179–1185.

59. DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, Schurmann A, Moley K. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun* 2014; 5:4642.
60. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40:355–360.
61. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26:269–275.
62. Kang DH, Han L, Ouyang X, Kahn AM, Kanellis J, Li P, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005; 25:425–433.
63. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006; 58:87–114.
64. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, 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; 41:1287–1293.
65. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3553–3562.
66. Grainger R, McLaughlin RJ, Harrison AA, Harper JL. Hyperuricaemia elevates circulating CCL2 levels and primes monocyte trafficking in subjects with inter-critical gout. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1018–1021.
67. Muir SW, Harrow C, Dawson J, Lees KR, Weir CJ, Sattar N, Walters MR. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in

those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2008; 39:3303–3307.

68. Yiginer O, Ozcelik F, Inanc T, Aparci M, Ozmen N, Cingozbay BY, Et al. Allopurinol improves endothelial function and reduces oxidant inflammatory enzyme of myeloperoxidase in metabolic syndrome. *Clin Res Cardiol* 2008; 97:334–340.
69. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1388–1393.
70. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010; 3:73–81.
71. Kim IY, Lee DW, Lee SB, Kwak IS. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship. *Biomed Res Int* 2014; 2014:63873
72. Johnson RJ, Kivlighn Sd, Kim YJ, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225
73. Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, et al. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:802-8.
74. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34: 2159-219.
75. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992;23:1705-11.

76. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-9.
77. Pauletto P, Palatini P, Da Ros S, Pagliara V, Santipolo N, Baccillieri S, et al. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1231-7.
78. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 2007;38:900-5.
79. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119:382-9.
80. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-67.
81. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
82. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
83. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.
84. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.

