

# Inquadramento dell'iperuricemia in età pediatrica

Mirella Petrisano, Simona Sestito, Stefania Adessi, Francesco Bruno Mercuri, Licia Pensabene, Daniela Concolino

UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

L'acido urico è un acido debole prodotto dal parenchima epatico nel processo di degradazione delle purine. Il riscontro di iperuricemia tra i bambini e gli adolescenti è diventato sempre più frequente nella pratica clinica pediatrica e nel corso del tempo si è osservata una stretta relazione tra il riscontro di iperuricemia, obesità e malattie cardiovascolari. Questo lavoro è volto ad aiutare il clinico nell'inquadramento diagnostico dell'iperuricemia in età pediatrica in relazione allo stile di vita, alla familiarità e all'associazione con altre patologie, con l'obiettivo di fornire strumenti di intervento al pediatra e di valutare le conoscenze presenti e le direzioni di ricerca future.

*Uric acid is a weak acid generated from the metabolism of purines in the liver. Hyperuricemia is becoming a common disorder among children and adolescents, it has increased over the past years and is directly related to obesity, renal dysfunction and cardiovascular disease. This study provides an overview on the recommendations regarding the diagnosis of hyperuricemia in pediatric age, particularly in association with lifestyle, family history and other diseases, with the aim of discussing intervention strategies and to explore current knowledge and future directions.*

## Introduzione

L'acido urico (AU) è il prodotto di degradazione del metabolismo purinico e viene escreto nelle urine dal tubulo prossimale renale. Nelle ultime decadi questo acido debole ha assunto un ruolo di fondamentale importanza nell'eziopatogenesi della patologia renale cronica e acuta, nonostante non sia ancora del tutto chiaro se sia causa del danno renale o marcatore di progressione di malattia nefrologica [1]. Inoltre, le concentrazioni medie di AU sierico in età pediatrica sono progressivamente aumentate nel corso del tempo a causa della maggiore

prevalenza di obesità e alla dieta occidentale ricca in alimenti ultraprocesati [2].

## Definizione e cenni di fisiopatologia

L'iperuricemia in età pediatrica è caratterizzata da valori di urato sierico superiori di almeno due deviazioni standard rispetto ai valori medi per età e sesso; l'AU sierico presenta un progressivo incremento dalla nascita all'adolescenza e ha valori più alti nel sesso maschile [Tabella 1]. La produzione di AU è deputata al parenchima epatico e deriva dal metabolismo delle purine endogene e introdotte con la dieta. L'AU permette all'organismo di eliminare il nitrogeno in maniera efficiente in quanto contiene il doppio delle molecole di nitrogeno rispetto all'urea. Tuttavia, esso è un elemento scarsamente solubile nei fluidi biologici e deve essere costantemente escreto per evitarne l'accumulo che provoca tossicità [4]. La maggior parte (circa il 75%) dell'AU prodotto quotidianamente dall'organismo è escreto dai reni nelle urine, una minor quota è eliminata dal tratto gastrointestinale attraverso la bile, i succhi gastrici e le secrezioni intestinali. L'escrezione renale di AU passa attraverso un processo di filtrazione glomerulare, riassorbimento, secrezione e riassorbimento post-secrezione; circa il 40% dell'urato secreto viene infine riassorbito nel tubulo prossimale. Pertanto, l'accumulo di AU sierico deriva principalmente da una ridotta filtrazione glomerulare renale, una ridotta secrezione tubulare e un alterato riassorbimento tubulare [Figura 1].

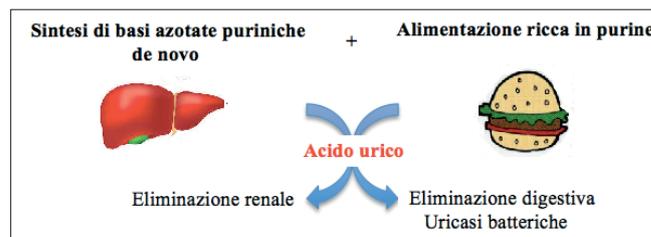


Figura 1. Produzione ed eliminazione di acido urico.

## Classificazione dell'iperuricemia sulla base del meccanismo di produzione

L'aumento dell'AU sierico si classifica, sulla base del suo meccanismo di produzione, in: aumento di produzione, diminuzione dell'escrezione e un insieme di entrambe le condizioni [Tabella 2] [3].

### Aumento di produzione

Qualunque processo che implichi un aumento del turnover cellulare con incrementato metabolismo purinico può dar luogo a iperuricemia. L'aumentata degradazione purinica può essere idiopatica, ma può anche essere dovuta a una rapida proliferazione cellulare (come nel caso di leucemie e linfomi), ad apoptosi cellulare (rabdomiolisi e terapia citotossica).

Tabella 1: Valore medio ± 2DS di acido urico sierico e urinario in età neonatale e pediatrica (modificata da [1])

Acido urico	NEONATO (età gestazionale, settimane)			BAMBINO (età in anni)		
	29-33	34-37	38-40	3-4	5-9	10-14
				maschio – femmina	maschio – femmina	maschio – femmina
Sierico (mg/dl)	7,71 ± 5,3	6,04 ± 4,24	5,19 ± 3,14	3,45 ± 2,02 – 3,44 ± 1,6	3,63 ± 2,08 – 3,71 ± 1,84	4,28 ± 2,2 – 4,09 ± 2,4
Urinario (mg/dl GFR)	4,80 ± 4,46	2,81 ± 1,86	1,69 ± 1,68	0,34 ± 0,22	0,34 ± 0,22	0,34 ± 0,22
Urinario (mg/kg/die)	N/A	N/A	19,6	13,5 ± 7,5	11,5 ± 7,5	9,0 ± 7,5
Escrezione frazionale (%)	61,24 ± 24,42	44,52 ± 30,46	38,19 ± 27,22	12 ± 7,5	10 ± 6,0	7,6 ± 7,5

**Tabella 2. Classificazione dell'iperuricemia sulla base del meccanismo di produzione**

Aumentata produzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idiopatica</li> <li>- Processi emolitici</li> <li>- Malattie linfoproliferative</li> <li>- Rabbdomiolisi</li> <li>- Cardiopatie</li> <li>- Malattie metaboliche</li> <li>- Intake dietetico</li> <li>- Sport</li> <li>- Glicogenosi</li> <li>- Difetti enzimatici coinvolgenti HGPRT</li> </ul>
Ridotta escrezione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disidratazione</li> <li>- Idiopatica</li> <li>- Malattia renale</li> <li>- Farmaci</li> </ul>
Meccanismo combinato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficit di glucosio-6-fosfatasi</li> <li>- Deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi</li> <li>- Alcol</li> <li>- Shock</li> </ul>

ca) o a patologie a carattere di cronicità (cardiopatie, malattie metaboliche). Inoltre, nonostante non sia stato ancora chiarito il ruolo della dieta nell'iperuricemia, esiste una relazione tra l'aumento dell'intake di alimenti industrializzati ricchi in fruttosio o altamente alcolici e l'aumentata produzione di AU sierico. L'aumento dell'intake di fruttosio, infatti, porterebbe a una rapida fosforilazione dello zucchero e a conseguenti basse concentrazioni di fosfato intracellulare. Pertanto, si ridurrebbe la produzione di ATP a spese di una maggiore produzione di AMP, degradato in acido urico. Tra le cause di aumentata produzione di AU si annoverano anche condizioni più rare quali la glicogenosi a interessamento muscolare (patologia che provoca un aumento dell'urato sierico dovuto all'eccessiva degradazione di ATP muscolare), ma anche difetti enzimatici quali il deficit completo (sindrome di Lesch-Nyhan) o parziale di HGPRT (sindrome di Kelley-Seegmiller). Anche quadri sindromici come la trisomia 21 sembrerebbero essere associati a un aumentato metabolismo purinico [5].

**Diminuzione dell'escrezione renale**

Tra le principali cause di riduzione dell'escrezione renale di AU rientra la disidratazione. In età pediatrica il quadro causale cardine di disidratazione è rappresentato dalla gastroenterite acuta e il rotavirus è l'agente più frequentemente associato a iperuricemia. Anche l'asma bronchiale, soprattutto nel corso di attacchi acuti, determina un aumento dell'urato sierico conseguente alla disidratazione [6]. Inoltre, alcuni farmaci quali diuretici, teofilline, farmaci anticonvulsivanti (valproato, fenobarbital), ciclosporina e pirazinamide inibiscono il trasporto renale di AU. Tra le cause di diminuzione dell'escrezione renale di urati rientrano le patologie renali con progressiva riduzione del filtrato glomerulare. Pertanto, la rilevazione dell'AU sierico in pazienti con incipiente nefropatia ha destato l'interesse di recenti studi scientifici, diventando uno dei marker più promettenti al fine di predire la progressione di malattia renale cronica [7].

**Ridotta escrezione e aumentata produzione**

Tra i processi che comportano meccanismi congiunti di aumentata produzione di purine e di ridotta escrezione di urato si annoverano deficit enzimatici quali il deficit di glucosio-6-fosfatasi o di fruttosio-1-fosfato aldolasi, oppure il consumo di sostanze alcoliche, causa di grande rilevanza in epoca adolescenziale. Anche stati di ipoperfusione tissutale quale lo shock portano a un aumento dell'uricemia per meccanismo combinato.

**Terapia**

In età pediatrica correggere l'iperuricemia è un obiettivo terapeutico di primaria importanza, anche alla luce di importanti report di aumento del rischio di mortalità cardiovascolare e da cause nefrologiche nei bambini che presentano aumento di AU sierico, in particolare > 9 mg/dl. Infatti, studi condotti su campioni pediatrici molto ampi hanno evidenziato un aumento della mortalità dovuta a patologia cardiovascolare o nefrologica nei pazienti con iperuricemia [8]. I principali interventi terapeutici volti a ridurre i valori di urato sierico sono di seguito elencati [Figura 2].

**Stile di vita**

L'importanza dello stile di vita è documentato dalla stretta associazione tra obesità, dieta ricca in prodotti industriali e

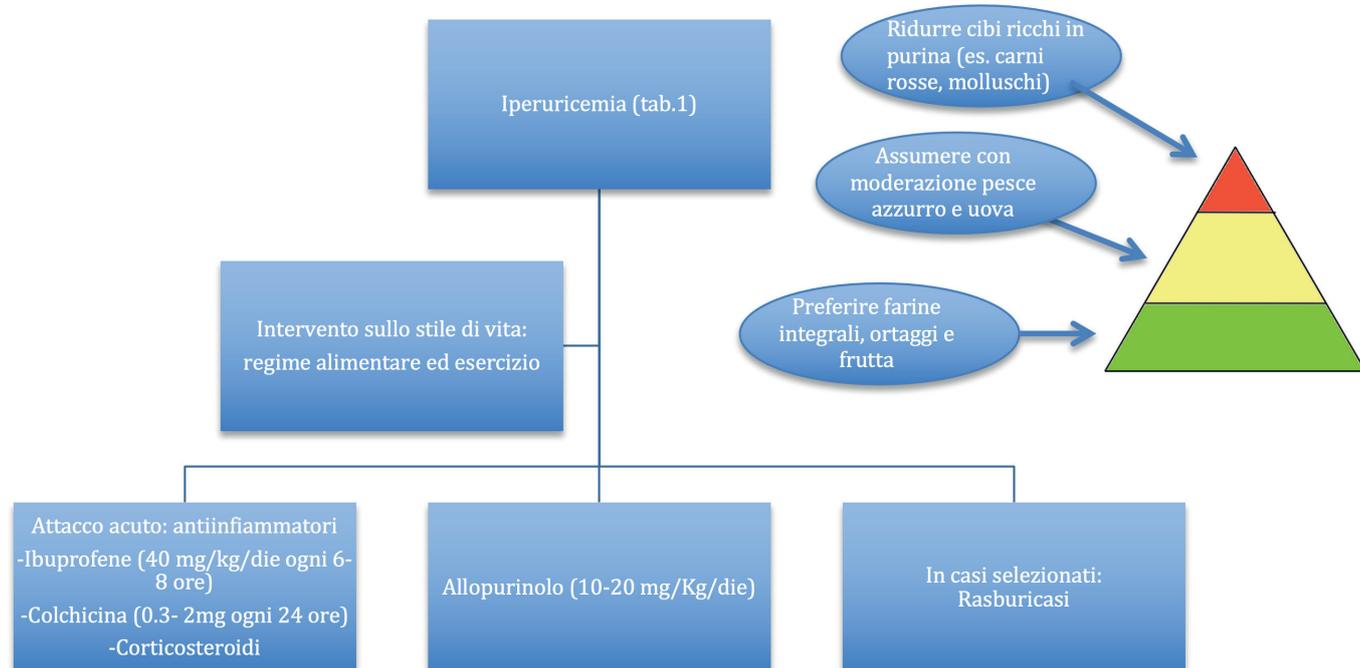


Figura 2 . Flowchart dell'approccio terapeutico all'iperuricemia.

aumento di AU [9]. Pertanto, gli interventi volti a ridurre il consumo di alimenti ultraprocesati associati all'implementazione dell'attività fisica e la lotta all'obesità sono determinanti nella riduzione dei valori ematici di urato. È consigliabile ridurre l'introito di cibi ricchi in purine quali carni rosse, molluschi, soia, così come alcolici (specie in epoca adolescenziale) o succhi di frutta. La dieta mediterranea è il regime alimentare ideale nei pazienti iperuricemici vista la varietà di intake di legumi, cereali non raffinati, frutta e verdura. Il regime dietetico associato all'attività fisica moderata e al controllo del peso costituiscono la triade cardine su cui si basa l'approccio terapeutico all'iperuricemia.

#### **Attacco acuto**

Durante un attacco acuto il principale obiettivo terapeutico è quello di alleviare il dolore. A questo scopo, i farmaci più utilizzati sono gli antiinfiammatori non steroidei quali l'ibuprofene al dosaggio di 40 mg/kg/die ogni 6-8 ore, la colchicina al dosaggio di 0,3-2 mg ogni 24 ore, i corticosteroidi. È importante mantenere la terapia intrapresa in acuto anche durante l'avvio della profilassi con i farmaci ipouricemizzanti perché questi ultimi possono scatenare attacchi acuti di gotta.

#### **Inibitori della xantina ossidasi**

Nei casi in cui la correzione dello stile di vita non sia sufficiente alla riduzione dell'uricemia in valori di sicurezza, è necessario introdurre una terapia farmacologica. Uno dei farmaci più noti per la gestione dell'iperuricemia è l'allopurinolo, inibitore della xantina ossidasi che impedisce la trasformazione della xantina, prodotto finale della degradazione delle purine, in AU, da iniziare al dosaggio di 10-20 mg/kg/die in tre dosi (massimo 400 mg/die). È consigliabile avviare la terapia al dosaggio minimo ed effettuare progressivi incrementi di dose nel caso in cui i valori di uricemia non dovessero rientrare nel range di normalità. Nonostante sia un farmaco ampiamente usato in età pediatrica, numerosi sono gli effetti avversi di questa terapia, in particolare cutanei, tra cui una complicanza temuta è la sindrome di Stevens-Johnson.

Recentemente è stato introdotto in commercio il febuxostat, inibitore non purinico selettivo della xantina ossidasi, che potrebbe avere meno effetti avversi rispetto all'allopurinolo. Attualmente, tuttavia, non esistono dati sufficienti in letteratura che valutino la sicurezza del farmaco in fascia pediatrica [10].

#### **Ossidasi dell'AU (rasburicasi)**

Le ossidasi ricombinanti dell'AU quale la rasburicasi sono classicamente usate nella prevenzione della sindrome da lisi tumorale e in altre patologie a carattere neoplastico durante l'infanzia [11]. Questi farmaci permettono di raggiungere rapidi decrementi nei valori di urato sierico e sembrano essere più efficaci dell'allopurinolo. Tuttavia non sono esenti da effetti avversi, in particolare possono scatenare crisi di ipersensibilità e di emolisi. Pertanto, salvo i casi specifici sopra elencati, allo stato attuale non se ne consiglia l'uso routinario.

#### **Conclusioni**

Questo lavoro ha l'obiettivo di fornire un inquadramento dell'iperuricemia in età pediatrica, argomento di particolare interesse negli ultimi anni a causa dell'incremento medio dei valori di urato e all'associato aumento della morbi/mortalità. Per il pediatra riveste un ruolo di fondamentale importanza la comprensione della fisiopatologia dell'iperuricemia e, ove possibile, il miglioramento della qualità di vita del piccolo paziente nella gestione dell'aumento dell'urato sierico. ■

*Gli autori dichiarano di non avere conflitto d'interesse.  
Gli autori dichiarano di non aver contemporaneamente inviato il lavoro ad altra rivista.*

#### **Bibliografia**

1. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2014 Jun;29(6):999-1008.
2. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? *J Comp Physiol B* 2009 Jan;179(1):67-76.
3. Einollahi B, Einollahi H, Rostami Z. Hyperuricemia beyond 1 year after kidney transplantation in pediatric patients: Prevalence and risk factors. *Indian J Nephrol* 2012 Jul;22(4):280-284.
4. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, Campbell H. A 'complexity' of urate transporters. *Kidney Int* 2010 Sep;78(5):446-452.
5. Málaga S, Pardo R, Málaga I et al. Renal involvement in Down syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 May;20(5):614-617.
6. Abdalnaby NK, Sayed AO, Shalaby NM. Predictive value of serum uric acid in hospitalized adolescents and adults with acute asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2016 Nov 14;12:1701-1708.
7. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL et al. Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015 Dec;66(6):984-92.
8. Hsia SH, Chou JJ, Kuo CF et al. Survival impact of serum uric acid levels in children and adolescents. *Rheumatol Int* 2013 Nov;33(11):2797-802.
9. Yokose C, McCormick N, Choi HK. Dietary and Lifestyle-Centered Approach in Gout Care and Prevention. *Curr Rheumatol Rep* 2021 Jul 1;23(7):51.
10. Gao L, Wang B, Pan Y et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021 Jul;44(7):907-916.
11. Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother.* 2002 Apr;3(4):433-442.