

# Yaygın Tofüslerle Seyreden Gut Hastalığı Olgusu

Dr. Pınar DEMİR (1), Dr. Füsün ERDENEN (1), Dr. Hanife USTA (1)

## ÖZET

Gut hastalığı monosodyum ürat kristallerinin oluşturduğu, iltihapla meydana gelen klinik tablodur. Hastalık akut olarak artrit şeklinde, kronik olarak ürik asitin birikimiyle oluşan tofüslerle kendini gösterir. Tofüsler en sık olarak dirsekte, ön kolda, aşil tendonu ve kulak sayvanında görülür. Bu çalışmada, polikliniğimize çok sayıda değişik büyüklükte tofüslerle başvuran ve tanısı histolojik olarak doğrulanan bir hasta sunularak gut hastalığı gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gut, Tofüs

## SUMMARY

### **Gout Accompanied With Multiple Tophi**

Gout is a disorder characterized with inflammation by accumulation of uric acid crystals. It is presented as an acute arthrytis or with tophi by means of uric acid deposition. Tophi are mainly encountered at elbows, forearms, auricula and achilles tendon. In this article gout with diagnosis confirmed by histological evaluation is reviewed and a patient with many tophi of various size is presented.

**Key Words:** Gout, Tophi

## Giriş

Gut, ilk kez MÖ 2640'da Mısır'da podogra adıyla birinci metatarsofaryinjial eklem artritisi olarak tanımlanmıştır. Hipokrat'ın tanımlamasıyla "yürütemeyen hastalık", ortaçağda ise aşırı beslenme ve alkol alımı ile ilgisinin farkedilmesiyle "kralların hastalığı" olarak ifade edilirdi. Gut latince damla anlamına gelen gutta'dan gelmekte ve sağlığın sürdürülmesi için dengeli olarak bulunması gereken dört "humor" dan bir tanesinin fazlalığına bağlı olarak belli koşullarda eklemlere doğru akarak ya da damlayarak ağrı ve inflamasyona yol açtığına inanılmıştır. Tedavide kullanılan kolşisin ise 2000 yıldır Grekler tarafından bilinmekteydi(1).

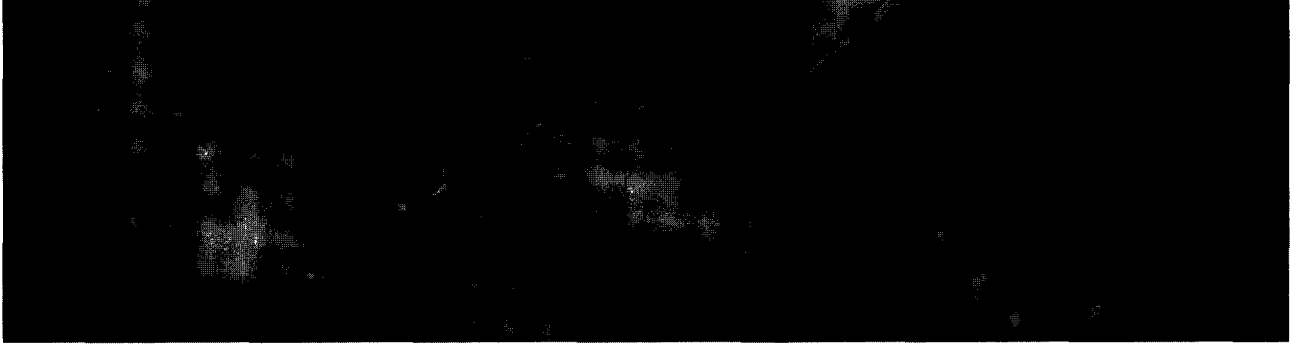
Gut hastalığı monosodyum ürat kristallerinin (MSU) süpersatüre ekstrasellüler sıvılardan dokulara geçip birikmesi ile oluşan iltihabi tablo ile kendini gösterir. Sıklığı erkeklerde %2.8, kadınlarda ise % 0.4 tür. Serum ürik asit seviyesi ile yakından ilişkili olup serum ürat düzeyi 9 mg/dl nin üzerinde olanlarda görülme insidansı %

5 kadardır. Klinik olarak MSU kristallerinin sinovyumda toplanması ile akut ya da kronik gut artritisi; eklem, kıkırdak, kemik ve yumuşak dokuda toplanmasıyla tofüs ; tubülointerstisyumda toplanması gut nefropatisi ve üriner sistemde ise ürik asit taşları olarak kendini gösterir (2) . Gut kadınlarda erkeklere göre ortalama 7 yıl daha geç başlar ve erkeklerden farklı olarak tofüs birikimi üst ekstremit eklemlerinde daha fazladır. Podogra ise erkeklerde daha fazla görülür. Sistemik hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, taş varlığı, alkol kullanımı gibi özellikler açısından kadın ve erkek hastalarda belirgin fark bulunmamıştır. Menapozdan önce başlayan vakalarda genellikle tedaviye cevap daha azdır (3).

Vakada polikliniğimize başvuran, 10 yıldır tanı konulmadan steroid tedavisi alan, büyük ve küçük eklemlerinde kronik gut tofüsleri olan bir hastayı tartışmak istedik.

## Olgu Sunumu

60 yaşında erkek hasta kliniğimize el, ayak, diz ve dirseklerde gittikçe sayıları artan şişlikler yakınmasıyla



**Resim 1,2,3:** El ve ayaklardaki tofusler

başvurdu. Hasta anamnezinde, şikayetlerinin ayak ekleminde ve başparmağında kızarıklık, ısı artışı, şişlik olarak yaklaşık on yıl önce başladığını belirtmiştir. Enfeksiyon olduğu ifade edilerek verilen antibiyotik tedavisinden sonra şikayetleri tekrarlayan hastaya başvurduğu özel merkezde romatizmal hastalık tanısıyla prednizolon ve çeşitli analjezikler başlanmıştı. Düzenli olarak doktor kontrolüne gitmeyen hasta, şiddetli ağrıları olduğunda düzensiz olarak bu ilaçları kullanıyormuş. Hasta bu sürede el, ayak, diz ve dirseklerde gittikçe artan sayıda nodülleri oluşması üzerine polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 5 yıldır hipertansiyonu, soygeçmişinde anede hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Son dört yıldır yalnız hafta sonları 35 yıldır 35cc/gün alkol tüketimi; 40 paket/yıl sigara alışkanlığı vardı.

Fizik muayenede; hastanın vital bulguları stabil, kalp ve solunum sistemi muayenesi normaldi. Kas iskelet sistemi muayenesinde boyun, omuz ve dirsekte hareket açıklığı normal ve ağrısızdı. Her iki dirsek ekstansör yüzünde, sağ el bileği ve her iki ayak başparmaklarında ve sağ diz lateralinde çeşitli büyüklüklerde, düzensiz kenarlı, orta sertlikte nodüller mevcuttu. ( Resim 1, 2, 3 ) Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 9,4 /mm<sup>3</sup>, CRP: 0,518 mg/dl RF: 20 IU/ml ESH: 6 mm/saat, ürik asit: 9 mg/dl bulundu. Başvurusundan önce yapılmış olan incelemelerinde ANA : Hafif (+) benekli, diğer romatolojik tetkikleri (Anti SSa, SSb, Anti Sm, Anti Scl 70) negatifti.

Bu bulgular altında gut düşünülen hastanın nodüllerinden biyopsi yapıldı. Alınan biyopsi materyali patolojisinde, yer yer nodüler agregatlar şeklinde iğnemsî kristaloid birikimler, bu adaların çevresinde palizatik dizilimli histiyositler ve dev hücrelerden oluşan gut tofusüyle uyumlu histopatolojik bulgular saptandı.

## Tartışma

Ürik asit, pürin bileşiklerinin yıkımında oluşan son üründür. Ürik asit proinflatuar özellik taşır. Sürekli hiperürisemi varlığı akut gut artriti, kronik tofuslü gut, böbrek taşları yanında kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite açısından da risk faktörüdür (2). Gut ürik asidin fizyolojik tuzu olan MSU'nun periferik eklemlerin sinovyum ve kıkırdağında, olekranon bursada ve kulak sayvanında birikimiyle oluşan klinik tablo ile kendini gösterir.

Potansiyel risk faktörleri aile hikayesi, kilo fazlalığı, hipertansiyon, nefrolitiazis, hiperürisemiyi tetikleyen tiazid diüretikleri, siklosporin, düşük doz asetilsalisilik asit kullanımı, nükleotid döngüsünün arttığı myeloproliferatif hastalıklar, ATP yıkımının hızlandığı alkol alımı, hipoksemi, aşırı kas egzersizi, hipertrigliseridemi, dehidratasyon, insülin direnci ve pürinden zengin gıdalla beslenmedir. Endonezya'da 190 hastanın değerlendirildiği bir araştırmada gutlu hastalarda renal fonksiyon azalması %86.3 ve hiperürisemi ise %92 oranlarında bulunmuştur (4,5).

Akut atak 7-10 günde kendini sınırlar. Hastalık tedavi edilmezse kronik sinovyal proliferasyon, kıkırdak kaybı ve kemik erozyonu oluşur. Sinovyal ürat seviyesi sinovyaldaki pH ve iyon düzeyi, ayrıca serum albumin/globulin değerleriyle yakından ilişkilidir(6).

Gut hastalığının ayırıcı tanısında diğer romatolojik hastalıklar ve septik artrit göz önüne alınmalıdır. Bu nedenden dolayı sıvı kulture de gönderilmeli ve enfeksiyon ekarte edilmelidir. Romatoid artrit küçük eklemleri tutması, eklemlerde eroziv destrüksiyona neden olması ve daha sık el eklemlerini tutması ile guttan ayrılır. Psödogut sinovyal sıvıda kalsiyum pirofosfat kristallerinin

toplanmasıyla meydana gelir. Psöriatik artritler ve reaktif artritlerde gut artriti ile karışabilmektedir. Ancak bu artritlerde eşlik eden lezyonlar, psöriatik plaklar, sakroileitis, entezopati, üveit vb. ayırıcı tanıda bize kolaylık sağlamaktadır. Osteoartritten fizik muayene ve radyoloji ile ayrılır. Kondrokalsinoziste ise hastalığa özgü radyolojik bulgu vardır. Erizipel ve sellülitte ise daima enfeksiyon kaynağı vardır ve sinovyumda kristallere rastlanmaz.

Metabolik sendrom (insülin direnci) gutlu hastalarda oldukça sıktır. Body mass indeks (BMI) ve dislipidemi gutlu hastalarda metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur. Örneğin Kore'de yapılan bir çalışmada gutlu hastalarda metabolik sendrom prevalansı %43.6 iken kontrollerde %5.2 saptanmıştır. Gutlu hastalar tedavi için başvurduğu hekimler tarafından bu açıdan da incelenmelidir(7).

Gutlu hastalarda et, deniz mahsülleri ve alkol kullanımının kontrol edilmesi gereklidir. Önceden beri bilinen farklı olarak yalnız bira değil tüm alkollü içecekler aşırı alınmamalıdır. Süt ürünleri, özellikle az yağlı süt ve yoğurt, meyva ve sebzeler antiürisemik etkisileri nedeniyle diyetle yer almalıdır (2)

Tedavide gut artriti ağırlı bir hastalık olduğu için ağrının azaltılması önceliklidir. Hastanın tolere ettiği ölçüde yan etkiler göz önüne alınarak yüksek dozda NSAİ ilaçlar kullanılır. Eğer karaciğer ve böbrek fonksiyonları normalse atakta indometasin hızlı ve etkin bir ilaç olarak verilebilir. Alternatif tedavi olarak renal fonksiyonlar normalse kolşisin 0.6 mg ile başlanıp, saatte bir olmak üzere maksimum 6 doz olarak uygulanabilir. Multiorgan disfonksiyonlu yaşlı hastalarda monoartiküler gut ataklarında uzun etkili intraartiküler metilprednizolon tercih edilir. Poliartiküler atakta sistemik prednizolon 40-60mg/gün başlanıp alınan yanıtı göre sinovit çözülene kadar azaltılmalıdır. Reküran ataklar açısından riskli hastalarda; özellikle renal veya kardiak yetmezliği olan ve diüretik kullananlarda günde 0.6 mg kolşisin akut atakta başlanıp gastrointestinal toksisite gelişmedikçe uzun süre verilebilir. Bu şekilde düşük doz kolşisin atak tedavisinde yetersiz olmakla birlikte atak sıklığı ve şiddetini azaltabilir(8).

Akut atak geçtikten sonra risk faktörü olanlarda ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol verilir. Allopürinolde başlangıç dozu olarak 150mg/gün olmalı, iki

hafta sonra dozu 300mg/gün'e çıkılmalıdır. Lee YH'nin bir çalışmasında ürik asit düşürücü tedavi altındaki hiperürisemi ve gutlu hastalarda fenofibrat tedavisinin serum ürik asidini azalttığı saptanmıştır. Serum ürik asit değerleri fenofibrat tedavisi ile %23 azalırken ilacın kesilmesiyle eski düzeylere yükselmiştir. Hiperlipidemisi olan hastalarda fenofibratın ilave olarak kullanılması bu şekilde yararlı olacaktır (9,10). 500 mg C vitamininin ürik asit glomeruler filtrasyon oranını artırarak serum uratını azalttığı gösterilmiştir(11). Yapılan bir çalışmada, 762 hastada ksantin oksidazın nonpürin inhibitörü febüksostat'ın 80 ve 120 mg'lık dozunun etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda ilacın 300 mg allopurinolden etkili, aynı zamanda emniyetli olduğu bulunmuş; gut atakları ve tofus oluşumu açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (12). Serum ürik asit düzeyi ne kadar düşürülürse tofuslerin gerilemesi de o kadar fazla olur. Bu nedenle tek başına allopurinol ya da benzbromarone; veya iki ilacın kombine uygulanmasının etkileri araştırılmıştır. Gerek allopurinol gerek benzbromaronun etkinliği benzer bulunmuştur. Kombine tedavi tek ilaç tedavisi ile yeterli ürik asit düşüşü sağlanamayan vakalarda yarar sağlayabilir (13). Ayrıca guta bağlı ağrı ve inflamatuvar yakınmaların kontrolü için sık sık alınması gereken NSAİ ilaçlar zaten böbrek fonksiyonları bozulmuş olabilen hastalarda kreatinin klirensinin büsbütün azalmasına neden olabilir. Bu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu esas olarak damarsal patolojilerle ilişkili olmakla beraber ilaçların neden olabileceği zararlar gözardı edilmemelidir. Hastalığın kontrolü ile NSAİ'lerin kesilmesi ardından klirensin daha iyi düzeylere ulaştığı gözlenir(14). Ürik asiti 5 mg/dL altına indirme amacı ile verilen ilaçlardan en yaygın olarak kullanılan allopurinol'un akut ataklarda verilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu durum özellikle sık atak geçiren hastalarda önemli olup bu durumda kolşisin tercih edilmelidir. Ürikozürük ilaç seçiminde atak sıklığı, aile öyküsü, tofuslerin yaygınlığı, ürik asit taşlarının mevcudiyeti ve renal fonksiyon düzeyi göz önüne alınmalıdır. Günlük idrar miktarı takip edilip sıvı alımı 1500 ml üzerinde tutulmalıdır. Yaşlı, hipertandü ve tiazid grubu diüretik kullanması gerekenlerde 200 mg'dan başlayıp 2 gr'a kadar yükseltilebilen dozlarda probenecide tercih edilebilir. Ancak bu ilaç da renal klirensi saatte 1 ml altında olan vakalarda etkili değildir. Ürik asit yapımının arttığı, ürik asit taşları olan ya da böbrek

yetmezliği gelişmiş vakalarda en uygun ilaçtır. Ancak ciddi dermatolojik, allerjik, hepatolojik, renal ve hematolojik toksisiteye neden olabilir (15).

Halen diğer antiürisemik tedavilere refrakter veya intoleransı olan kronik tofuslü gut vakalarının tedavisinde polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş rekombinant ürat oksidaz (PEG-üricase) denenmektedir. Hastalarda PEG-üricase'a karşı antikorların oluşması tedavinin başarısını azaltabilir. Derialtı injeksiyonu yoluyla uygulanan bu ilaçla tofuslerdeki ürik asit depolarının azaldığı gösterilmiştir(16).

### **Kaynaklar**

- 1- **Nuki G, Simkin PA.** A concise history of gout and hyperuricaemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 suppl 1:S1 Epub 2006 Apr 12
- 2- **Schlesinger N.** Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des.* 2005; 11 (32): 4133-8
- 3- **De Souza AW, Fernandes V, Ferrari AJ.** Female gout; Clinical and Laboratory Features. *J Rheumatol.* 2005; 32 (11), 2186-8
- 4- **Padang C, Muirden KD, Schumacher HR, Darmawan J, Nasution AR.** Characteristics of chronic gout in Northern Sulawesi, Indonesia. *J Rheumatol.* 2006 :33 (9); 1813-7
- 5- **Riedel AA, Nelson M, Wallace K, Joseph- Ridge N, Cleary M, Fam AG.** Prevalance of comorbid conditions and among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting. *J Clin. Rheumatol.* 2004 :10 (6) ; 308-314
- 6- **Rozin AP, Braun – Moscovici Y, Balbir – Gorman A.** Serum synovial gradients data of normouricemic patients with history of gout and acute knee effusion. *Clin. Rheumatol.* 2006 25 (6); 886-8; Epub 2006 Mar 7
- 7- **Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, Chung SH, Kim CG, Choe JY, Lee SW, Chung WT, Song GG.** The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci.* 2005; 20 (6): 1029-33
- 8- **Leslie Dubin Kerr, MD.** Inflammatory Arthritis in the Elderly-Kerr. *The Mount Sinai Journal of Medicine* Vol.70 No.1 January 2003
- 9- **Lee YH, Lee CH, Lee J.** Effect of fenofibrate in combination with urate lowering agents in patients with gout. *Korean J Intern Med.* 2006; 21 (2): 89 – 93
- 10- **Fehler MD, Hepburn AL, Hogart MB, Ball SG, Kaye SA.** Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology ( Oxford ).* 2003; 42 (2): 321- 5
- 11- **Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, Miller ER.** The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: resultsof a controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(6): 1843-7
- 12- **Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N.** Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 8; 353(23): 2450-61
- 13- **Perez RF, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero B AM, Ruibai A.** Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(4):356-60
- 14- **Perez RF, Calabozo M, Herrero BAM, Garcia EG, Pijoan JI.** Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron.* 2000;86(3): 287-91
- 15- **Reginato AJ.** Gout and other crystal arthropaties. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson(eds) *Harrison's Principles and Practise in Internal Medicine.* 16th ed. Mc Graw Hill New York 2005:2046-7
- 16- **Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E, Sundy JS, Hersfield MS.** Control of hyperurisemia in subjects with refractory gout,and induction of antibody against polyethylene glycol (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1): R12