

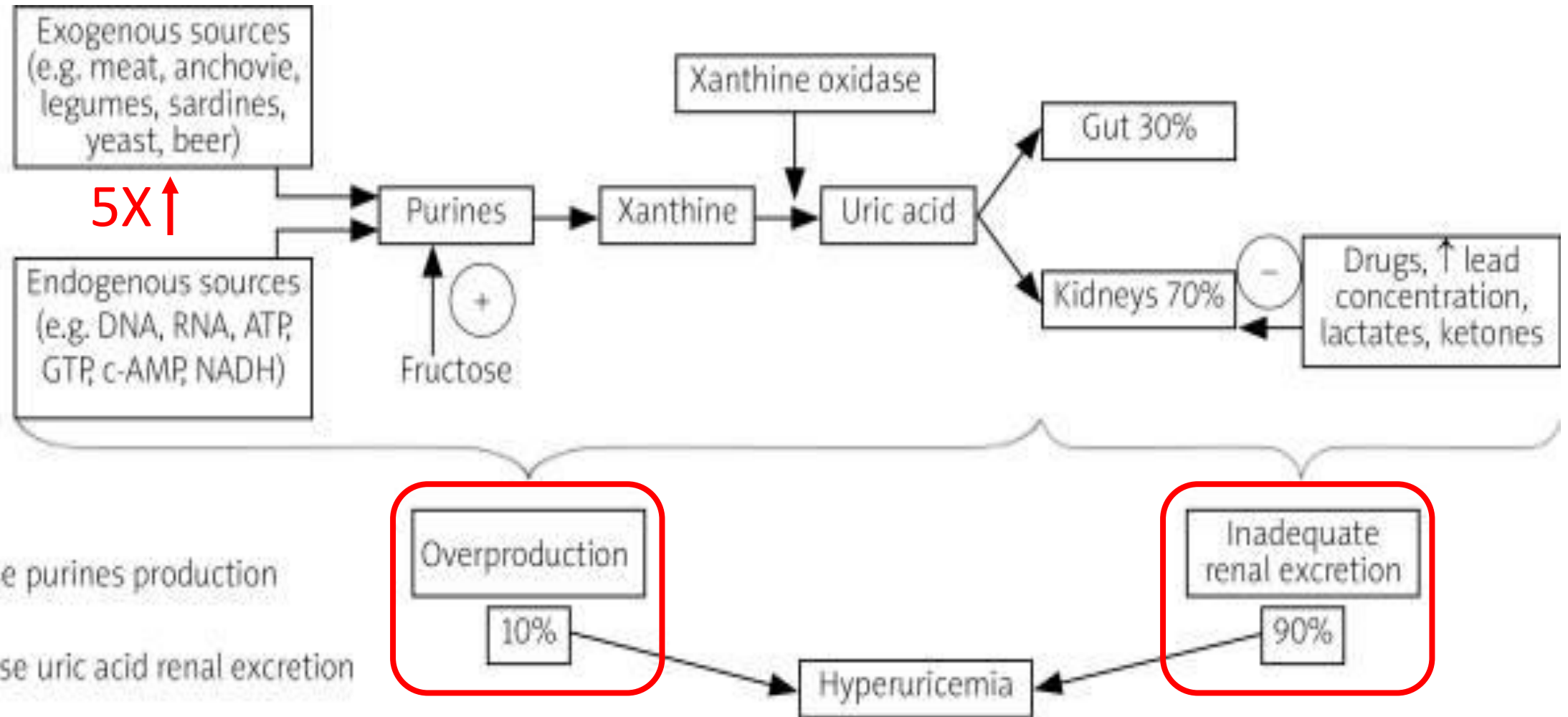
# ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

ΒΛΑΧΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΣ  
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α΄  
Δ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΓΝΘ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

# ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

# ΟΡΙΣΜΟΙ



# ΟΡΙΣΜΟΙ

**Table 3.** G-CAN endorsed labels and definitions of the basic disease elements of gout following a Delphi exercise and face-to-face consensus meeting\*

Consensus label	Consensus definition
Monosodium urate crystals	The pathogenic crystals in gout (chemical formula $C_5H_4N_4NaO_3$ )
Urate	The circulating form of the final enzymatic product generated by xanthine oxidase in purine metabolism in humans (chemical formula $C_5H_3N_4O_3^-$ )
Hyperuric(a)emia	Elevated blood urate concentration over the saturation threshold
Gout flare	A clinically evident episode of acute inflammation induced by monosodium urate crystals
Intercritical gout	The asymptomatic period after or between gout flares, despite the persistence of monosodium urate crystals
Chronic gouty arthritis†	Persistent joint inflammation induced by monosodium urate crystals
Tophus	An ordered structure of monosodium urate crystals and the associated host tissue response
Subcutaneous tophus	A tophus that is detectable by physical examination
Imaging evidence of monosodium urate crystal deposition	Findings that are highly suggestive of monosodium urate crystals on an imaging test
Gouty bone erosion	Evidence of a cortical break in bone suggestive of gout (overhanging edge with sclerotic margin)
Podagra	A gout flare at the 1st metatarsophalangeal joint

# ΟΡΙΣΜΟΙ

## *Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία :*

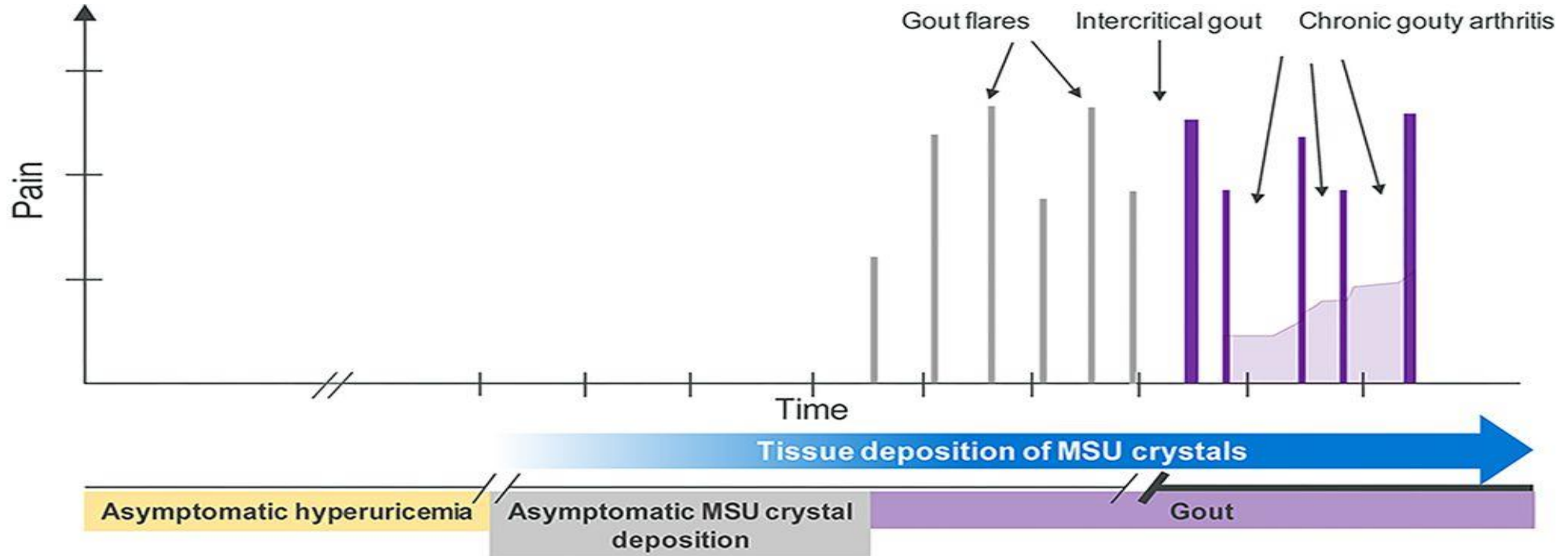
- Η παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης ουρικού οξέος στον ορό ( $>6,8\text{mg/dl}$  αυξάνει ο κίνδυνος κρυσταλλοποίησης του ουρικού στον ορό), χωρίς σημεία ή συμπτώματα εναπόθεσης ουρικού μονονατρίου, όπως αρθρίτιδα, τόφοι, υπερουριχαιμική νεφροπάθεια, νεφρολιθίαση
- Οι κλινικές εκδηλώσεις σε υπερουριχαιμικό ασθενή μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο
- 2/3 παραμένουν ασυμπτωματικοί
- Σχετίζεται ακόμη με διαταραχές άσχετες με την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού, όπως η υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσος, η καρδιοαγγειακή νόσος, και τα σύνδρομα ινσουλινοαντίστασης, παχυσαρκία

# ΟΡΙΣΜΟΙ

## *Σημεία κλειδιά*

- Δεν θα αναπτύξουν όλοι οι υπερουριχαιμικοί ασθενείς αρθρίτιδα. (πχ, μόνο το 22% με SUA>9mg/dl θα κάνει αρθρίτιδα σε βάθος 5ετίας)
- Η χρήση της απομόνωσης κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου ως μεθόδου αναφοράς, η ειδικότητα της υπερουριχαιμίας για την διάγνωση της αρθρίτιδας κυμαίνεται από 53-61%
- 10% με ουρική αρθρίτιδα έχουν SUA<6mg/dl κατά τη διάρκεια των εξάρσεων
- 15-25% των ασθενών με ασυμπτωματική υπερουριχαιμία έχουν ασυμπτωματική εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου, εύρημα που ίσως υποστηρίζει τη σταδιακή πρόοδο από την ασυμπτωματική υπερουριχαιμία στην αρθρίτιδα

## Recommended diagnostic modalities according to the disease states of gout.

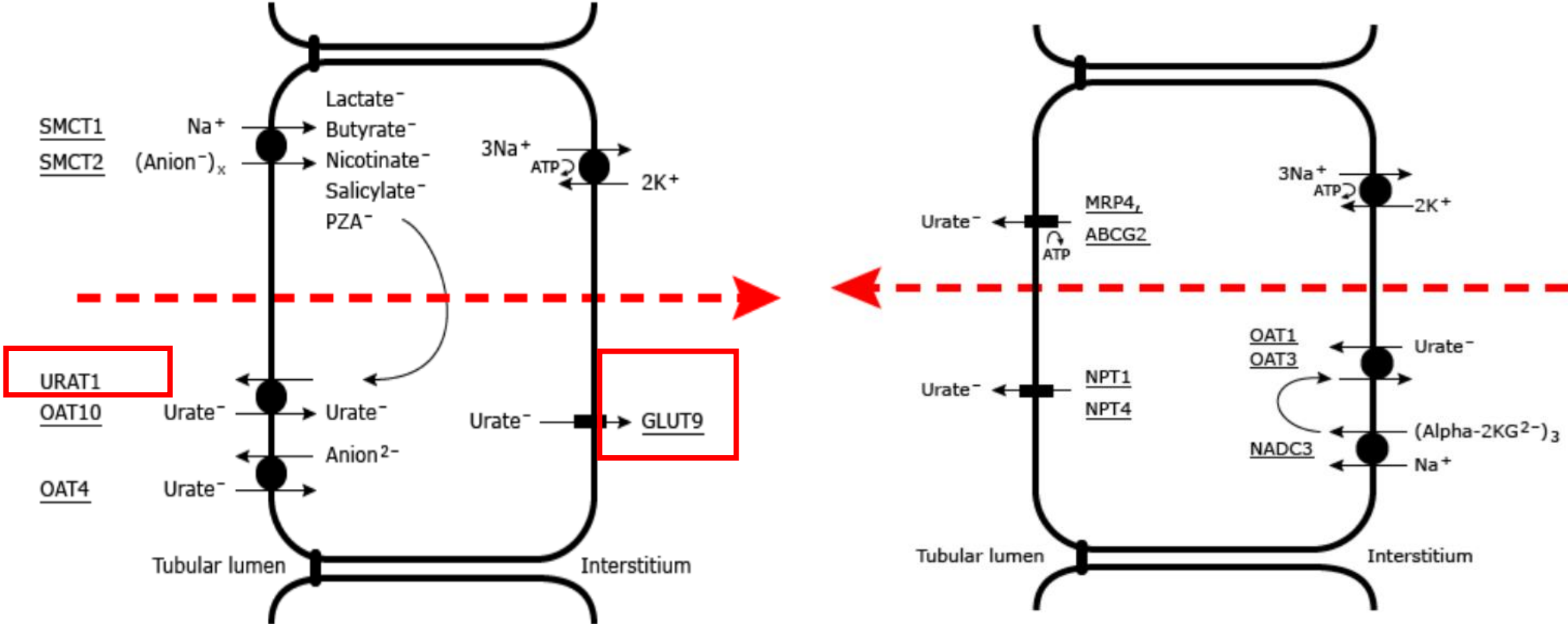


<i>Diagnostic Tools</i>	<i>No MSU Crystal</i>	<i>MSU crystal deposition without symptoms of gout</i>	<i>Gout flares</i>	<i>Intercritical gout</i>	<i>Chronic gouty arthritis</i>
<i>Step 1: Search for MSU crystal*</i>	-	+	+	+	+
<i>Step 2: Clinical diagnosis**</i>	-	-	+	+	+
<i>Step 3: Imaging***</i>	-	+	+	+	+

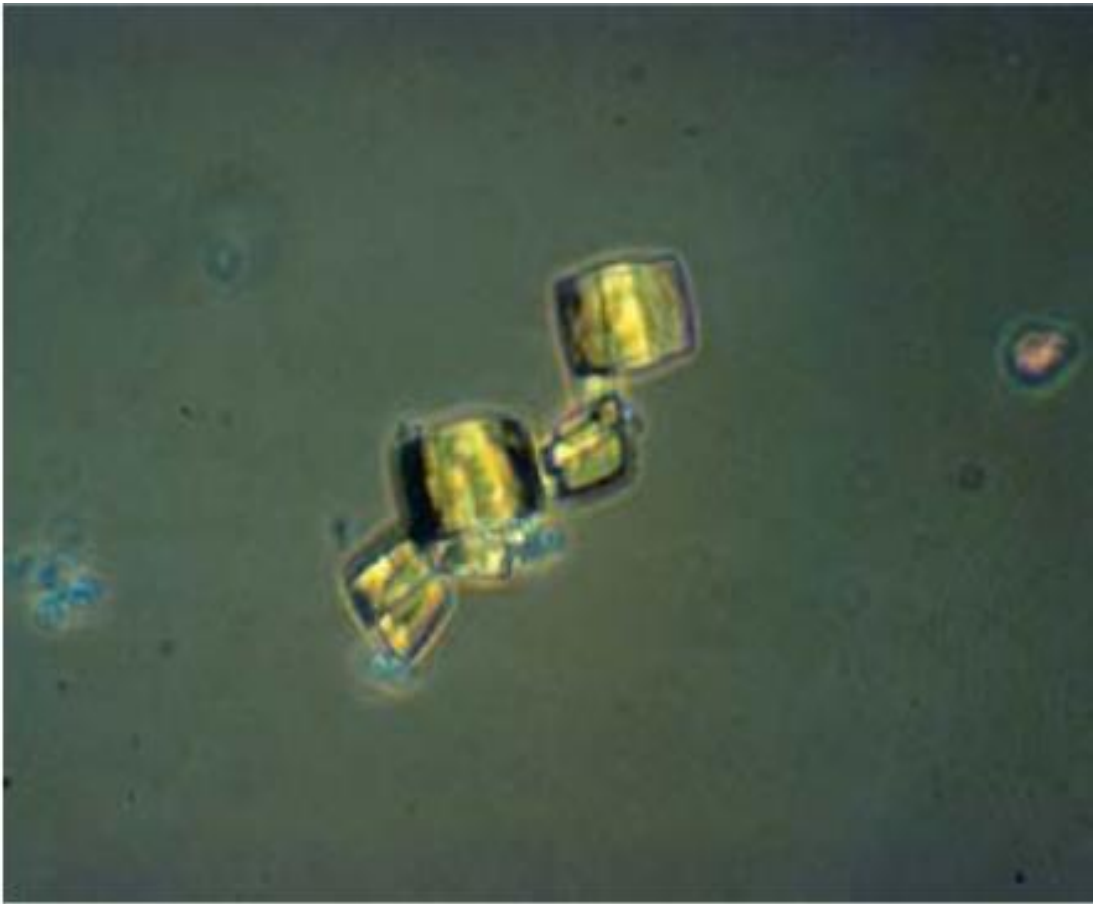
Pascal Richette et al. Ann Rheum Dis 2020;79:31-38



# ΝΕΦΡΙΚΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ







Uric acid crystals.

Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> edition



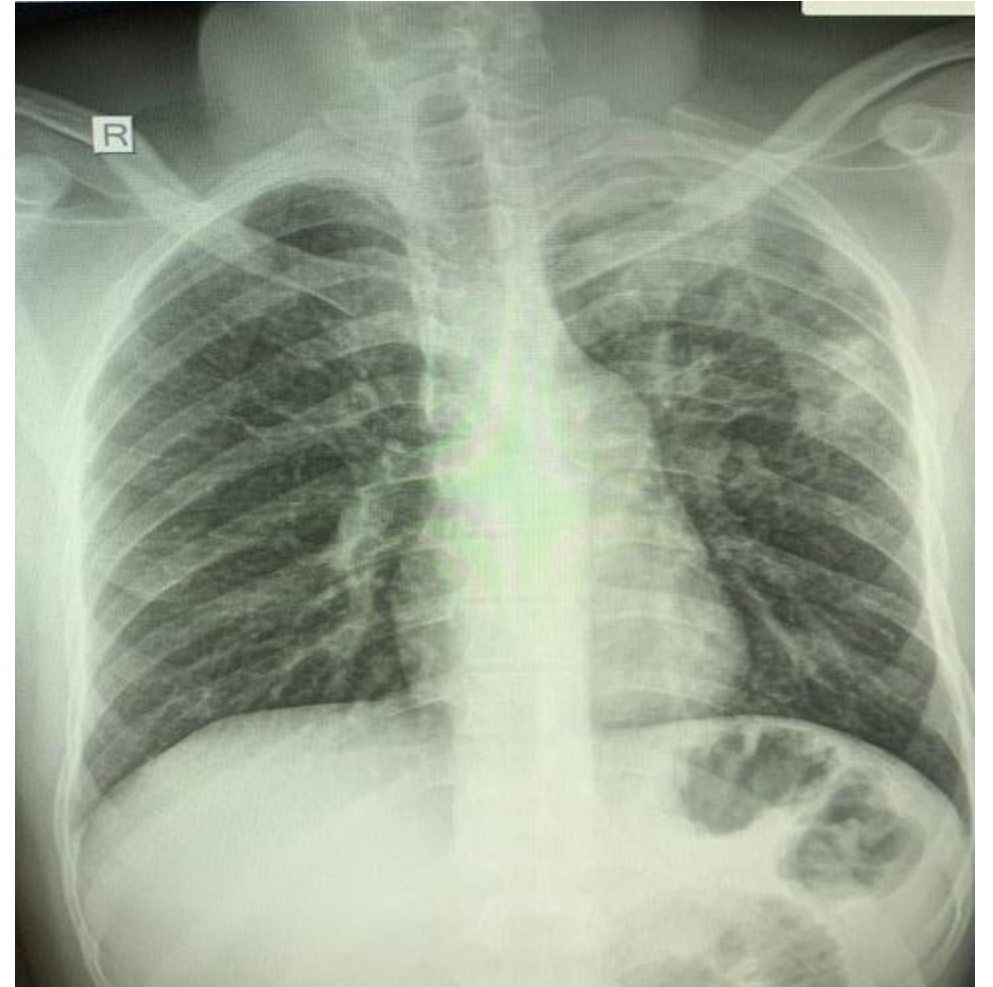
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

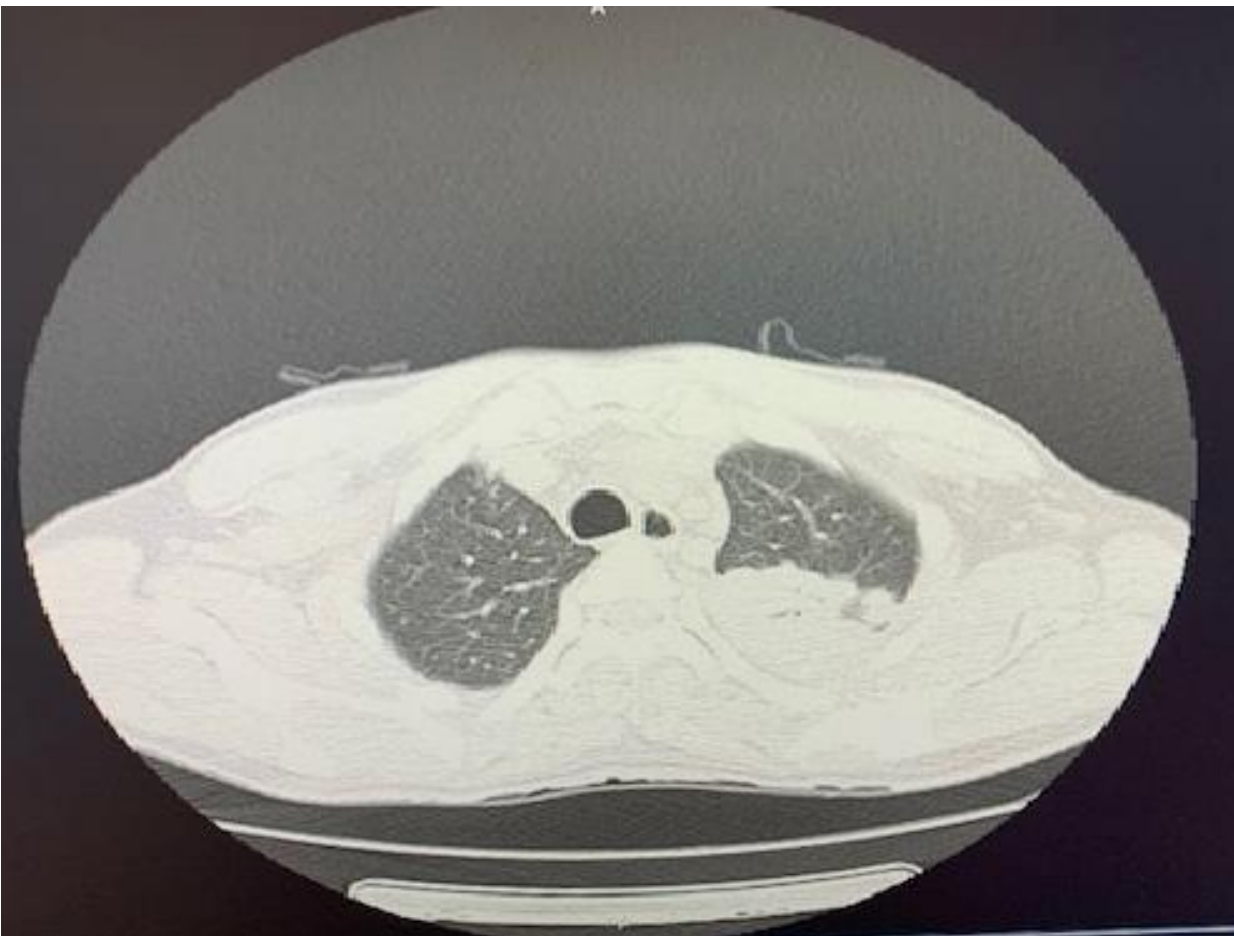
Εξω/ενδο κυττάριοι κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου σε αρθρικό υγρό

# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Άνδρας 35 ετών, καταγωγή από το Πακιστάν
- Ελεύθερο ατομικό ιστορικό/χωρίς φαρμακευτική αγωγή
- Εμπύρετο με παραγωγικό βήχα
- Σε ακτινογραφικό έλεγχο: πύκνωση αριστερού άνω λοβού



# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ



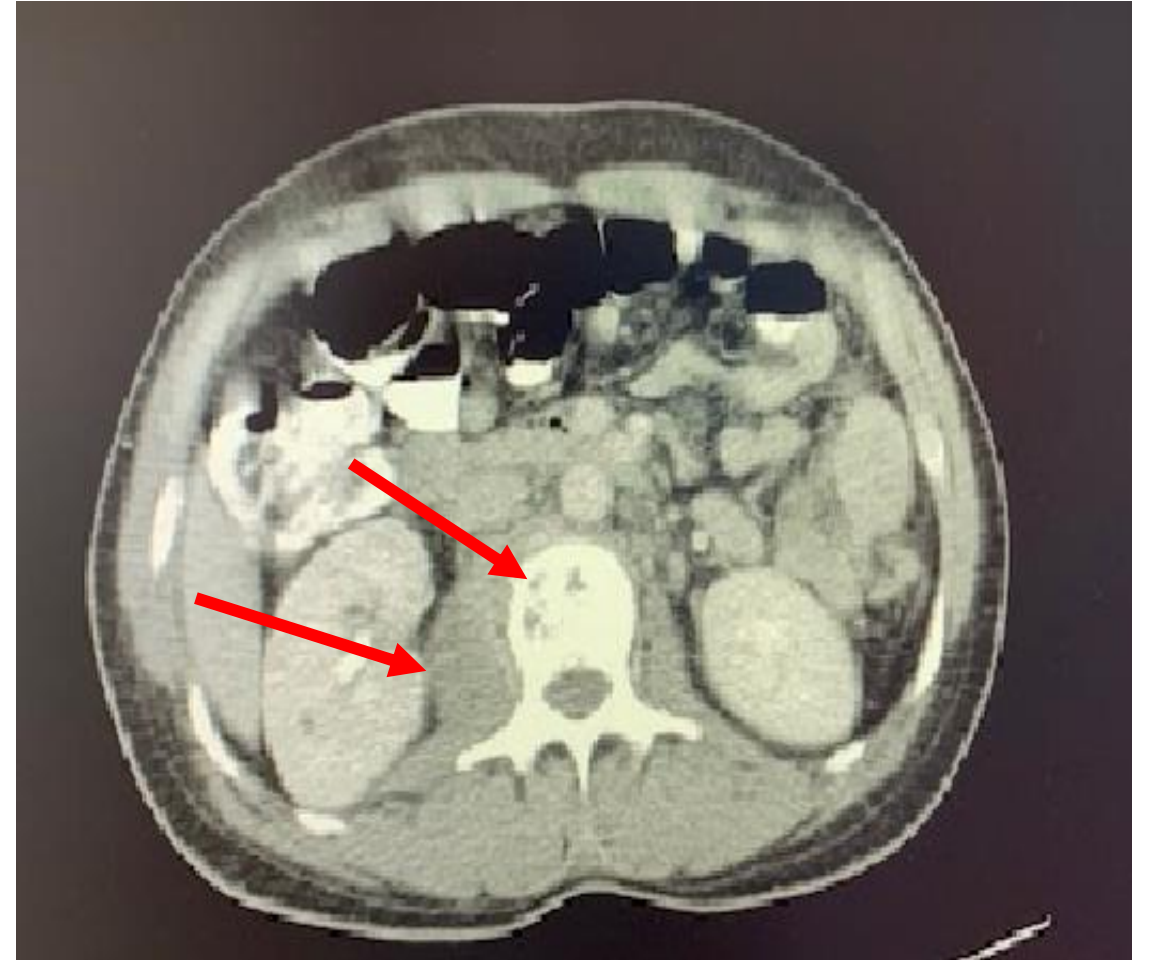
# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Βρογχοσκόπηση: απομόνωση *Staphylococcus aureus*, ΜΤΒ: αρνητικό Χpert-TB, χρώση και καλλιέργεια για ΜΤΒ
- Αντισταφυλοκοκκική αγωγή: ύφεση εμπυρέτου και αναπνευστικών συμπτωμάτων



# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Υποτροπή εμπυρέτου και εμφάνιση οσφυαλγίας
- CT: οίδημα ψοΐτη μυ και αραιωτικές βλάβες στα σώματα O2 και O5 σπονδύλων

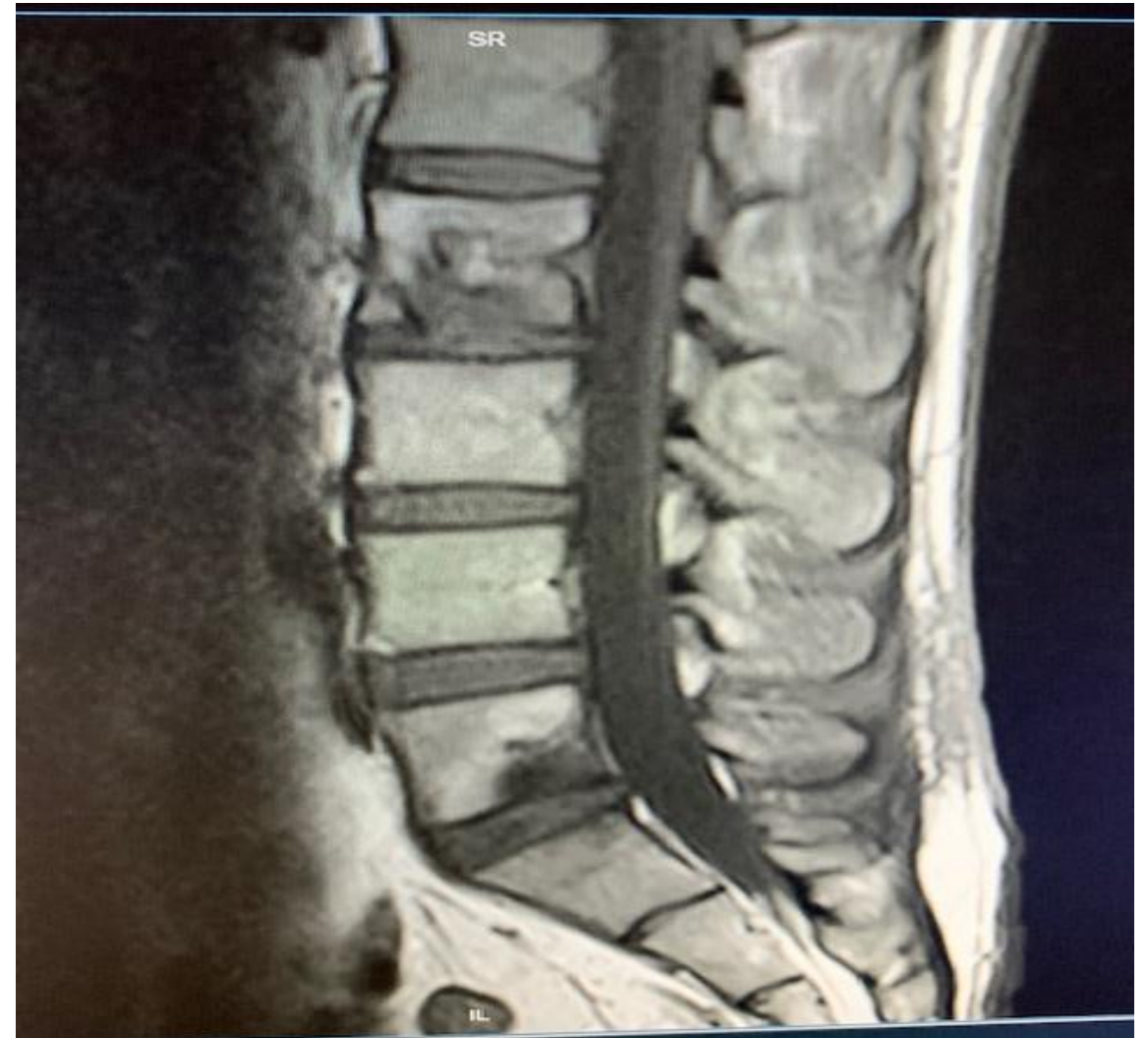


# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- MRI ΟΜΣΣ: παθολογικός εμπλουτισμός στον Ο2 με επέκταση στα παρασπονδυλικά μόρια και στα μεσοσπονδύλια διαστήματα, εικόνα αποστημάτων στο δεξιό ψοίτη μυ, εμπλουτισμός των Ο2 εξερχόμενων ριζών στο Ο2-Ο3 διάστημα και εμπλουτιζόμενη μάζα μαλακών μορίων στο ύψος του Ο5.



# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ



# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Ανοσολογικός έλεγχος, ιολογικός έλεγχος και υπέρηχος καρδιάς δίχως παθολογικά ευρήματα
- Εκ νέου βρογχοσκόπηση, και πάλι αρνητικά αποτελέσματα από μοριακό έλεγχο για TB, άμεση χρώση και καλλιέργεια για φυματιώδη/μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια
- Βιοψία (FNB παρασπονδυλικής βλάβης υπό CT) με εύρημα μη νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής και αρνητική καλλιέργεια για *M. tuberculosis*.
- Συνέχιση αντισταφυλοκοκκικής αγωγής για 6 εβδομάδες



# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Καμία κλινική ή ακτινολογική βελτίωση
- Ανοικτή βιοψία σπονδυλικών βλαβών: επιβεβαίωσε την ύπαρξη νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής με θετικό μοριακό έλεγχο, καλλιέργεια και ευαισθησία στα πρωτεύοντα αντιφυματικά.
- Έγινε έναρξη αντιφυματικής αγωγής με καλή ανοχή και συμμόρφωση.

# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Αντιφυματική αγωγή:

**Isoniazid**(5-10 mg/kg/d -300mg max)

+ **Rifampicin**(10mg/kg/d 600mg max)

+ **Pyrazinamide**(20-25mg/kg/d 2000mg max)

+ **Ethambutol** (15-25mg/kg/d)

2 μήνες

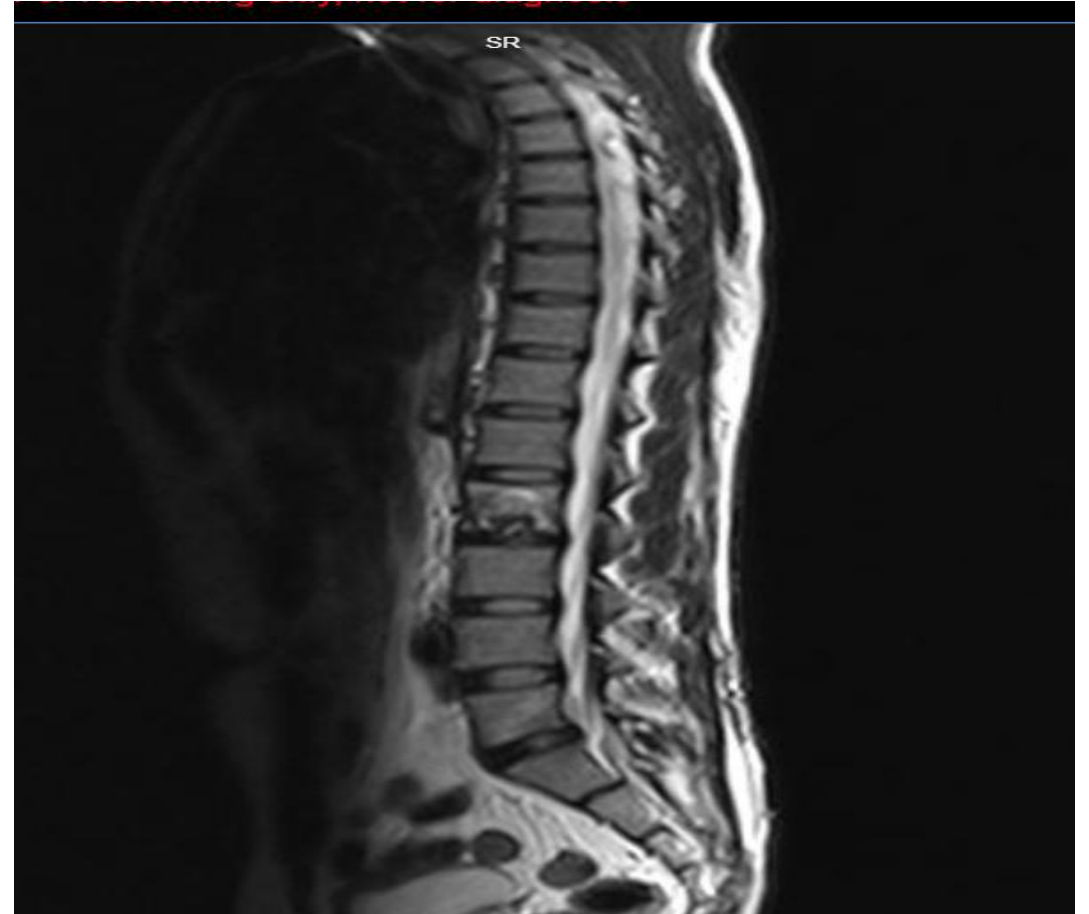
- **Isoniazid**(5-10 mg/kg/d -300mg max)

+ **Rifampicin**(10mg/kg/d 600mg max)

7 μήνες

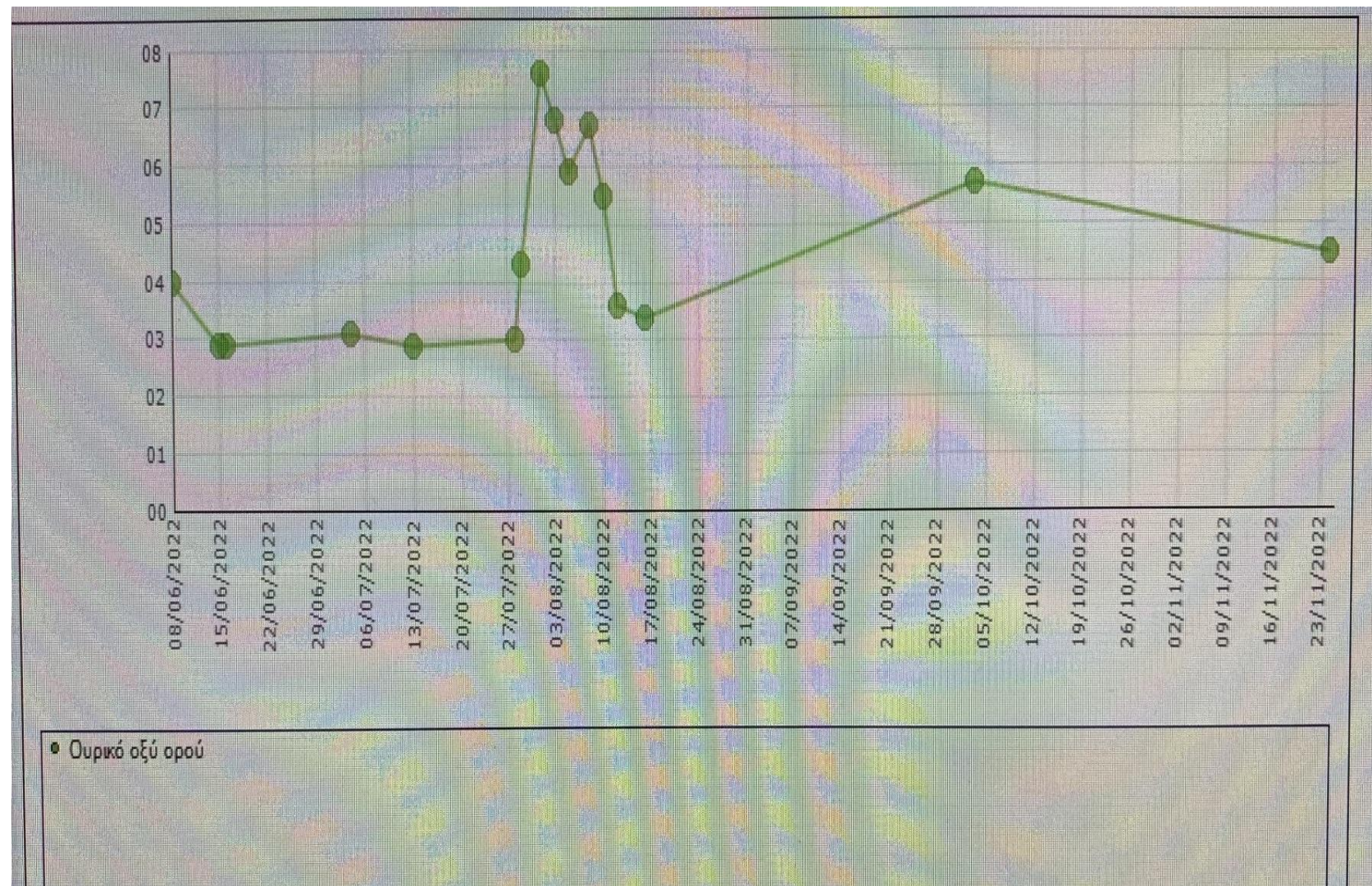
# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- 2 μήνες μετά απεικονιστική και κλινική βελτίωση, ικανοποιητική βάδιση, χωρίς χρήση κηδεμόνα



# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Με την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας: αύξηση του ουρικού οξέος από τις 7 πρώτες κιόλας μέρες θεραπείας.
- Τιμή ουρικού από 2,9 mg/dl σε 7,9 mg/dl (αύξηση 269%)



# ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Ασυμπτωματικός, δίχως σημεία αρθρίτιδας, τόφων ή νεφροπάθειας
- Αντιμετωπίστηκε με αύξηση της ενυδάτωσης του και εργαστηριακή παρακολούθηση
- Η χορήγηση αλλοπουρινόλης δεν κρίθηκε σκόπιμη
- Κρίθηκε αδύνατη η απόσυρση της πυραζιναμίδης

## Drug- or diet-induced decreased uric acid clearance

Diuretics (thiazides and loop diuretics)

Cyclosporine and tacrolimus

Low-dose salicylates

Ethambutol

Pyrazinamide

Ethanol

Levodopa

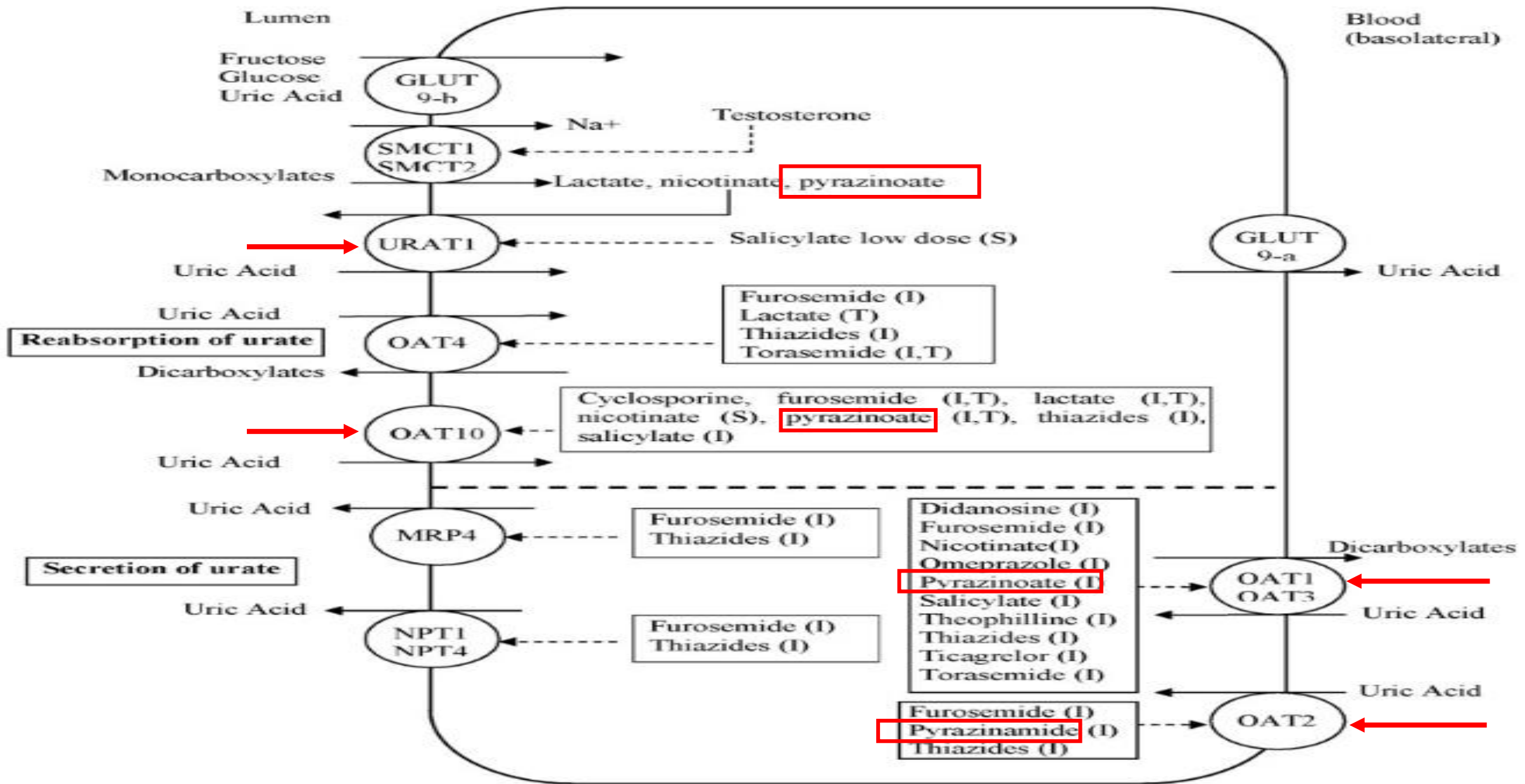
Laxative abuse (alkalosis)

Salt restriction

Nicotinic acid

# Πυραζιναμίδη (PZA)

- Προφάρμακο
- Ανάλογο του νικοτιναμιδίου (B3)
- Μόνη ένδειξη: ενεργός φυματίωση
- Δρα σε οξεωτικό Ph (μακροφάγα), βραδέως αναπτυσσόμενα αλλά και πολ/να βακτήρια
- Μετατρέπεται σε πυραζιναϊκό οξύ (pyrazinoic acid POA) από το μυκοβακτηριακό ένζυμο πυραζιναμιδάση
- Μετατρέπεται στο ήπαρ σε POA από τη μικροσωματική πυραζιναμιδάση και έπειτα μέσω της ξάνθινο-οξειδάσης σε 5-OH-PZA και 5-OH-POA
- Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος
- Μειωμένη νεφρική απέκκριση (>80% μείωση της κάθαρσης)
- Ασυμπτωματική κατακράτηση ουρικού σε 50% (40-80%) των ασθενών που λαμβάνουν PZA
- Διόρθωση της υπερουριχαιμίας μετά την απόσυρση του φαρμάκου



The dotted arrows indicate drug interference. GLUT9: glucose transporter 9; I: inhibition; MRP4: multi-drug resistance-associated protein 4; NPT: human sodium-dependent phosphate transporter; OAT: organic anion transporter; S: stimulation; SMCT: Na<sup>+</sup>-dependent anion cotransporter; T: trans-stimulation; URAT1: urate/anion exchanger; Adenosine triphosphate (ATP)-dependent unidirectional efflux transporter.



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

## ***Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις:***

- Αντιμετώπιση συννοσηροτήτων (υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσος, χρήση διουρητικών, b-blockers, ασπιρίνη, φενοφιμπράτη, κυκλοσπορίνη)
- Απώλεια περιττού βάρους
- Κατάλληλη δίαιτα
- Συμπληρώματα διατροφής (πχ. κεράσια)
- Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ
- Αντικατάσταση όπου είναι εφικτό/ασφαλές φαρμάκων που συμβάλλουν στην υπερουριχαιμία

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

## *Φαρμακευτικές παρεμβάσεις:*

- Αλλοπουρινόλη
- Φεμπουξοστάτη
- Προβενεσίδη



ULT

- Κολχικίνη
- ΜΣΑΦ
- Πρεδνιζόνη



Αντιφλεγμονώδη

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

Recommendation	PICO question	Certainty of evidence
For patients with 1 or more subcutaneous tophi, we strongly recommend initiating ULT over no ULT.	1	High
For patients with radiographic damage (any modality) attributable to gout, we strongly recommend initiating ULT over no ULT.	2	Moderate
For patients with frequent gout flares ( $\geq 2$ /year), we strongly recommend initiating ULT over no ULT.	3	High
For patients who have previously experienced $>1$ flare but have infrequent flares ( $< 2$ /year), we conditionally recommend initiating ULT over no ULT.	4	Moderate
For patients experiencing their first flare, we conditionally recommend <i>against</i> initiating ULT over no ULT, with the following exceptions.	5	Moderate
For patients experiencing their first flare and CKD stage $\geq 3$ , SU $> 9$ mg/dl, or urolithiasis, we conditionally recommend initiating ULT.	5	Very low
For patients with asymptomatic hyperuricemia (SU $> 6.8$ mg/dl with no prior gout flares or subcutaneous tophi), we conditionally recommend <i>against</i> initiating any pharmacologic ULT (allopurinol, febuxostat, probenecid) over initiation of pharmacologic ULT.	5†	High

Strongly recommend

Conditionally recommend

Strongly recommend against

Conditionally recommend against

\* PICO = population, intervention, comparator, outcomes; CKD = chronic kidney disease; SU = serum urate.

† There is randomized clinical trial data to support the benefit that ULT lowers the proportion of patients who develop incident gout. However, based on the attributable risk, 24 patients would need to be treated for 3 years to prevent a single (incident) gout flare leading to the recommendation against initiating ULT in this patient group.

# Αλληλεπίδραση Αλλοπουρινόλης-Πυραζιναμίδης

> [Eur Respir J. 1988 Oct;1\(9\):807-11.](#)

## Interaction between allopurinol and pyrazinamide

Singapore Med J 2013; 54(6): e125-e126  
doi: [10.11622/smedj.2013097](#)

C Lacroix<sup>1</sup>, C Guyonnaud, M Chaou, H Duwoos, O Lafont

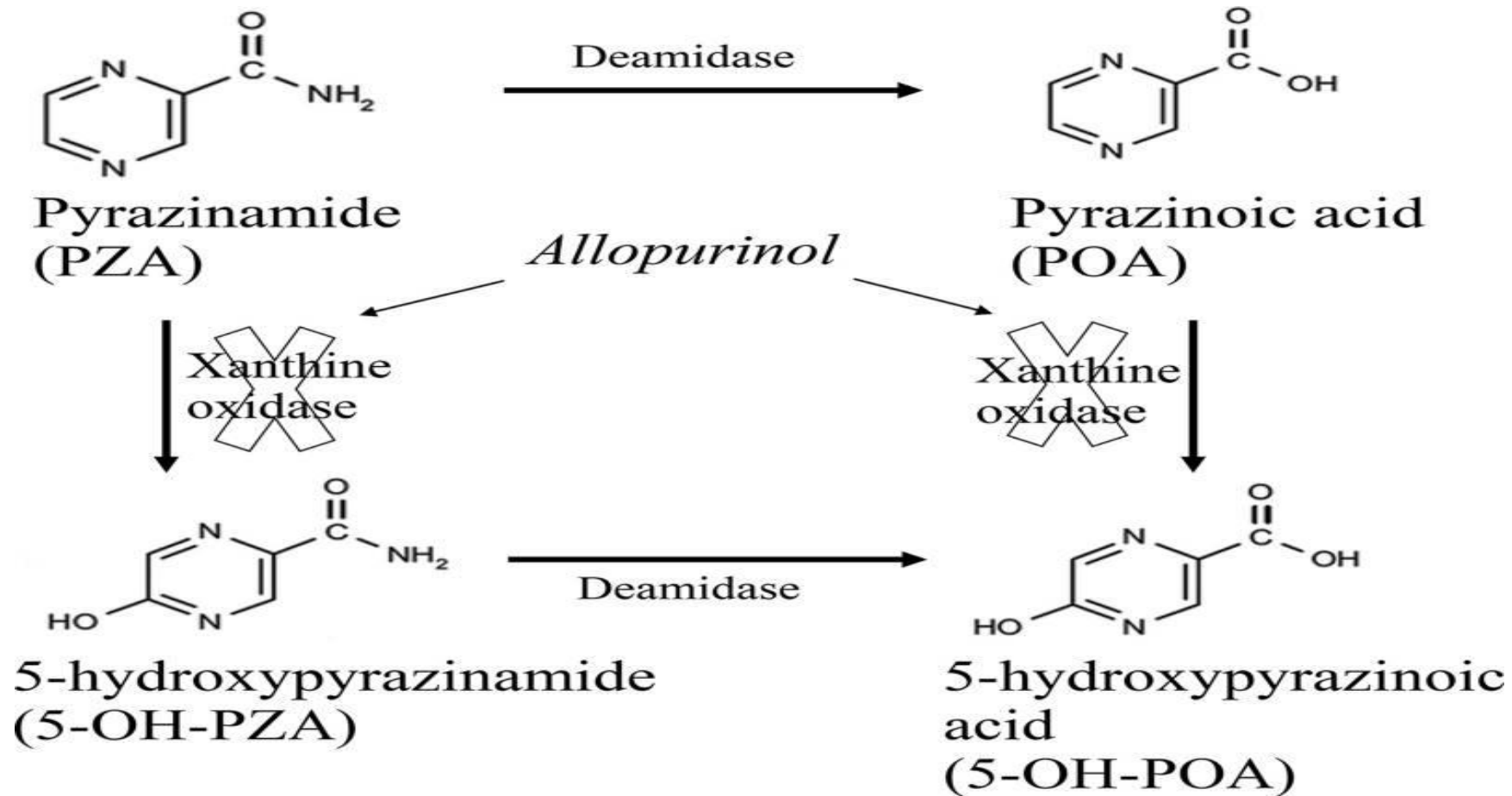
### Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricaemia

Case report | [Published: 10 January 2015](#)

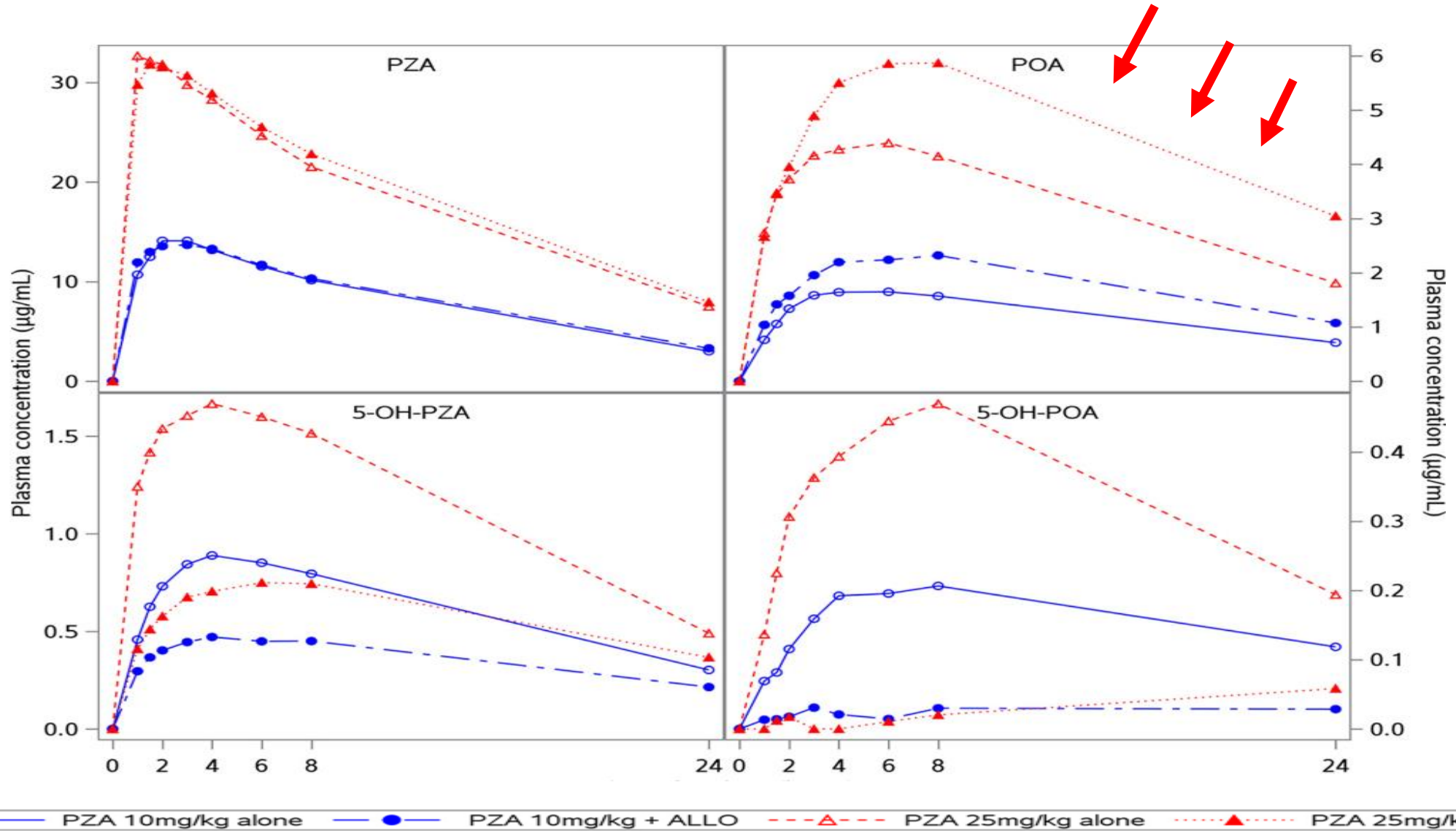
## Allopurinol/pyrazinamide interaction

Hyperuricaemia with secondary uric acid nephropathy: case report

# Αλληλεπίδραση Αλλοπουρινόλης-Πυραζιναμίδης



# Αλληλεπίδραση Αλλοπουρινόλης-Πυραζιναμίδης



**FIG 2** Plasma concentrations of pyrazinamide (PZA), pyrazinoic acid (POA), 5-hydroxypyrazinamide (5-OH-PZA), and 5-hydroxypyrazinoic acid (5-OH-POA), with and without allopurinol (ALLO) boosting.

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ ΑΠΟ ΠΥΡΑΖΙΝΑΜΙΔΗ

- Η θεραπεία με πυραζιναμίδη διακόπτεται αν ο ασθενής αναπτύξει ουρική αρθρίτιδα
- Διακοπτόμενη χορήγηση της πυραζιναμίδης μαζί με ριφαμπικίνη
- Η υπερουριχαιμία και η αρθραλγία που οφείλονται στην πυραζιναμίδη αντιμετωπίζονται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

**Table 1 Time Course of Serum Uric Acid Concentration in Patients (n = 50) With Pulmonary Tuberculosis Undergoing Combination Therapy With Isoniazide, Rifampicin, and Pyrazinamide**

Time	Uric Acid Concentration (mean ± SD), mg/dL	
Pretreatment	4.4 ± 0.5	
Post-treatment, week	2	4.8 ± 0.5
	4	5.2 ± 0.6*
	6	5.7 ± 0.7**
	8	6.4 ± 0.8**

\*p<0.05, compared with pretreatment UA concentration.

\*\*p<0.005, compared with pretreatment UA concentration

**Table 3 Incidence of Hyperuricemia Among 13 Patients who Received Aspirin Therapy After Discontinuation of Combination Therapy**

Specimen Type	Number of Patients With Uric Acid Concentration, mg/dL	
	<6.5	>6.5
Pretreatment	13	0
Post-CT for 8 wk	0	13
Post-DC of CT + ASA therapy for 2 wk	13	0

CT, combination therapy; DC, discontinuation; ASA, acetylsalicylic acid (aspirin)

**Table 2 Incidence and Location of Joints Affected by Arthralgia in 11 Patients With Hyperuricemia Following 8 Weeks of Combination Therapy**

Location of Affected Joints	Number of Cases <sup>a</sup> (%)
Knee	4 (8.0)
Shoulder	2 (4.0)
Wrist and interphalanges	2 (4.0)
Vertebral column	1 (2.0)
Ankle	2 (4.0)
Total	11 (22.0)

<sup>a</sup>N = 50

**Table 4 Serum Uric Acid Concentration in 11 Patients Before and After Discontinuation of Combination Therapy**

Time	Uric Acid Concentration, mg/dL	
	Mean ± SD	Range
Pretreatment	4.4 ± 0.5	3.5-5.2
Post-treatment, 8 weeks	7.2 ± 0.2*	6.8-7.4
After discontinuation of treatment, 2 weeks	4.5 ± 0.3	4.0-5.0

\*p<0.001, compared with pretreatment value

SD, standard deviation

At the end of the 8-week period of combination therapy, 11 of the 50 (22%) patients complained of arthralgias, especially in the knee (Table 2). In the patients (n = 13) who were treated with combination therapy for 8 weeks and then discontinued on this therapy and begun on aspirin therapy (2,4gm/d) for 2 weeks, the serum UA levels in all of these patients returned to normouricemic levels



# Εθαμβουτόλη

- Προκαλεί υπερουριχαιμία μέσω μείωσης της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος
- Λιγότερο συχνά και μικρότερη αύξηση του ουρικού συγκριτικά με την πυραζιναμίδη
- Κυρίως τη 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, εβδομάδα θεραπείας, αλλά έχει παρατηρηθεί ακόμα και μετά την 1<sup>η</sup> δόση
- Διόρθωση της υπερουριχαιμίας μετά την απόσυρση του φαρμάκου

# ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

✓ | Mycobacteriology | Research Article | 30 August 2022




## Novel Antibacterial Activity of Febuxostat, an FDA-Approved Antigout Drug against *Mycobacterium tuberculosis* Infection

Authors: [Lee-Han Kim](#) , [Soon Myung Kang](#), [Jake Whang](#) , [Kee Woong Kwon](#)  , [Sung Jae Shin](#)  

- Επαναστόχευση φαρμάκου
- Υπόθεση εργασίας: Το UA δρα ως πηγή N, το οποίο χρησιμοποιείται για τη σύνθεση ενζύμων/πρωτεϊνών από το Μτφ
- Αντιβακτηριακή δραστικότητα febuxostat, έναντι αλλοπουρινόλης και topiroxostat
- Μόνο το febuxostat έδειξε αντιβακτηριακή δράση – concentration dependent
- MTBC, *M. Kansasii* (ενδογενής αντοχή στην PZA), *M. shinjukuense*
- Κλινική σημασία ακόμα δεν είναι ξεκάθαρη (δόση φαρμάκου, διάρκεια θεραπείας, συγχορήγηση με άλλα αντιφυματικά)

# ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

**Host-directed anti-mycobacterial activity of colchicine, an anti-gout drug, via strengthened host innate resistance reinforced by the IL-1 $\beta$ /PGE<sub>2</sub> axis**

Kee Woong Kwon, Lee-Han Kim, Soon Myung Kang, Ju Mi Lee, Eunsol Choi, Jiyun Park, Jung Joo Hong, Sung Jae Shin 

First published: 17 March 2022 | <https://doi.org/10.1111/bph.15838> | Citations: 1

- Η κολχικίνη ενίσχυσε την αντι-Mtb δραστικότητα των μακροφάγων χωρίς να επηρεάσει τη βιωσιμότητα των κυττάρων
- Μείωσε το βακτηριακό φορτίο σε πνεύμονες και σπλήνα των ασθενών

# Συμπεράσματα

- Η πυραζιναμίδη αλλά και η εθαμβουτόλη μπορεί να προκαλέσουν ασυμπτωματική ή και συμπτωματική υπερουριχαιμία (νεφρολιθίαση, ουρική νεφροπάθεια, αρθρίτιδα)
- Η παρακολούθηση των τιμών του ουρικού οξέος πρέπει να βρίσκεται στη σκέψη του γιατρού που θεραπεύει ασθενή με φυματίωση
- Η έγκαιρη διάγνωση έχει κρίσιμη σημασία
- Με τα κατάλληλα μέτρα τα οφέλη από τη χορήγηση της πυραζιναμίδης στη θεραπεία της φυματίωσης υπερβαίνουν τους κινδύνους της υπερουριχαιμίας

***ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ***

