

11244

2
Lej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de México

T E S I S
Para obtener el Título de
MEDICO REUMATOLOGO

PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

DE GOTA DE INICIO TEMPRANO

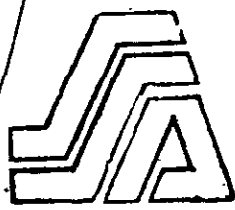


presenta

VERONICA GOMEZ RIOS

DIRECCION DE ENSEÑANZA

Asesor: Dra. Janitzia Vázquez-Mellado



México, D.F.

276752 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción

Aspectos clínicos de la Gota

a) Definición

6

b) Clasificación

6

Metabolismo del ácido úrico

7

Síntesis aumentada de urato

a) Dieta

8

b) Biosíntesis de novo de purinas

8

c) Intercambio celular rápido, proliferación o muerte celular

10

Excreción disminuida de ácido úrico

10

Mecanismos combinados

12

Patrones clínicos de presentación

a) Gota de inicio temprano

12

b) Gota clásica

14

c) Gota del anciano

16

Planteamiento del problema y justificación

17

Objetivos

17

Hipótesis

18

Sujetos y Métodos

18

Análisis estadístico

19

Resultados

a) Antecedentes

19

b) Características clínicas de la Gota	20
c) Datos de laboratorio y gabinete con relación a la enfermedad	21
Discusión	22
Conclusiones	23
Definición de variables	24
Hoja de recolección de datos	26
Bibliografía	27

AGRADEZCO INFINITAMENTE A MIS PADRES , ANTONIO GOMEZ RUEGA Y MARIA S. RIOS SALDAÑA, SUS CONSEJOS , COMPRESION Y GRAN APOYO QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO.

A MIS HERMANAS , PATRICIA , MIREYA, JUDITH , SILVIA, ASI COMO A MIS SOBRINOS STEPHANYE , KRYSTO ANTONIO Y A MI CUÑADO J. IGNACIO AYALA , POR LA GRAN UNIDAD QUE NOS MANTIENE JUNTOS , Y EL APOYO QUE EN TODO MOMENTO HE RECIBIDO DE SU PARTE.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, ASI COMO AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO POR CONSTITUIR UNA FUENTE IMPORTANTE PARA LA CULMINACION DE MI CARRERA.

A TODOS MIS MAESTROS , QUE CON SUS CONSEJOS Y ENSEÑANZAS HICIERON POSIBLE MI FORMACION PROFESIONAL.

INTRODUCCION

La palabra Gota deriva del latín gutta, se conoce desde la época de Hipócrates el cual introdujo el término podagra (afección del pie) , cheiragra (afección de la muñeca, gonagra (afección de la rodilla) y omagra (afección del hombro), utilizados hasta la fecha, hizo referencia en los denominados aforismos hipocráticos a varias de las características las cuales se referían a la Gota . En la era Romana se sospecho la tendencia familiar denominada " diátesis a gota ". Galeno describió los tofos y Celso puntualizó que el padecimiento por lo general afectaba a los ricos y poderosos. En el siglo XIII Vilehardouin introdujo la denominación de Gota; en 1570 se asocio a nefrolitiasis por Paracelsus. Siglo XVII Van Leeuwenhoek en 1684 describió la presencia de los cristales de un tofo, identificados un siglo después 1776 por Karl-Willhem Scheele en cálculos urinarios denominados como ácido lítico, modificados por Antony Foureroy 1798 quien acuñó el nombre de ácido úrico. Max Freudweiler 1899, indujo inflamación aguda al administrar por vía intradérmica cristales de urato sodico. A mediados del presente siglo Talbott, Gutman y Yu introdujeron la terapéutica uricosúrica en el tratamiento de la Gota . La historia moderna y el interes renovado por la Gota se inicia a principios de los años 1960 cuando Joseph Lee Hollander y Daniel J. Mc Carty identificaron los cristales de urato monosódico en el líquido articular de los pacientes con Gota ; a partir de este momento se describen varios tipos de artropatías . Rundles en 1963 introdujo el alopurinol en el tratamiento de la misma, así como múltiples defectos enzimáticos identificados inicialmente por Seegmiller quienes en 1967 describieron la deficiencia de HGPRT como la causa del síndrome descrito en 1964 por Michael Lesch y William Nyhan. La gota ha sido padecido por numerosas figuras universales como Alejandro el Grande, Francis Bacon, John Calvin, Leonardo da Vinci, Charles Darwin, Benjamín Franklin , Isaac Newton y Thomas Sydenham

ASPECTOS CLINICOS DE LA GOTA

DEFINICION

La Gota es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de hiperuricemia, clínicamente heterogéneo y cuyas manifestaciones están determinadas por el depósito de cristales de urato monosódico en diversos tejidos. El espectro clínico de Gota abarca al menos 6 situaciones principales , no necesariamente secuenciales : 1) Hiperuricemia asintomática 2) Ataques de artritis monoarticular aguda 3)Gota intercrítica 4)Depósito de tofos "cristales de urato" articulares y periarticulares 5) Depósito intersticial de cristales de urato en parénquima renal y 6) Urolitiasis.

CLASIFICACION

TIPO	TRASTORNO METABOLICO	HERENCIA
<i>Primaria</i>		
a) Defectos moleculares no definidos		
Subexcreción (90%)	No establecido	Poligénica
Sobreproducción (10%)	No establecido	Poligénica
b) Asociada a defectos enzimáticos		
Aumento actividad PPRS	Sobreproducción de PP-ribosa-P y A.Urico	Ligada a X
Deficiencia parcial HPRT	Sobreproducción A. U Aumento Biosíntesis Novo.	Ligada a X
<i>Secundaria</i>		
a) Incremento biosíntesis de purina de novo.		
Deficiencia completa HPRT	Exceso PP-ribosa P	Ligada X
Deficiencia G-6-fosfatasa	Sobreproducción y sub excreción A. urico.	Autosómico R
b)Aumento degradación ATP		
c)Exceso de Acidos Nucleicos		No familiares
d) Disminución excreción de A. Urico.	disminución filtración inhibición secreción tubular .	Autosómica D y familiares desconocidos

La hiperuricemia es la característica bioquímica fundamental y el requisito previo para que exista Gota, se define como la presencia de una concentración plasmática de urato superior a $420 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dl); se presenta como consecuencia de síntesis aumentada de uratos, reducción en la eliminación de ácido úrico o una combinación de ambos mecanismos. Cuando se presenta hiperuricemia, el plasma y los líquidos extracelulares se encuentran sobresaturados de urato, lo cual favorece la formación de cristales y su depósito en los tejidos, estos factores dan lugar a los síntomas incluidos dentro del concepto de Gota. El riesgo de gota o urolitiasis crece de forma proporcional a medida que la concentración de urato se eleva; presenta una prevalencia entre el 2.0 - 13.2% en adultos, mientras que la gota es de 0.3 a 3.7% en la población general (4). La mayor parte de los ataques iniciales de artritis gotosa se presentan después de 20 a 40 años de hiperuricemia mantenida.

METABOLISMO DEL ACIDO URICO

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano, es un ácido débil con un pK_a de 5.75 a 10.3; los uratos son la forma ionizada del ácido úrico y predomina en plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente el 98% se encuentra en forma de urato monosódico, en presencia de un pH de 7.4. El urato monosódico es fácilmente ultrafiltrable y dializable a partir del plasma, la unión de los uratos a las proteínas plasmáticas tienen escaso significado fisiológico. El plasma se encuentra saturado con urato monosódico en una concentración de $415 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dl) a 37°C , por lo tanto ante concentraciones superiores se encuentra sobresaturación y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato, sin embargo la precipitación no se produce ni siquiera en concentraciones plasmáticas de urato tan altas como $4800 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (80 mg/dl), tal vez por la presencia de sustancias solubilizadoras. En orina un pH 5 satura el ácido úrico en concentraciones entre 360 y $900 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (6 a 15 mg/dl), con un pH 7 la saturación se alcanza entre 9480 y $12000 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (158 a 200 mg/dl), las formas ionizadas del ácido úrico en orina comprende uratos mono y disódico, urato potásico, urato amónico y urato cálcico (1). Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su desintegración tienen lugar en todos los tejidos,

La hiperuricemia es la característica bioquímica fundamental y el requisito previo para que exista Gota, se define como la presencia de una concentración plasmática de urato superior a $420 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dl); se presenta como consecuencia de síntesis aumentada de uratos, reducción en la eliminación de ácido úrico o una combinación de ambos mecanismos. Cuando se presenta hiperuricemia, el plasma y los líquidos extracelulares se encuentran sobresaturados de urato, lo cual favorece la formación de cristales y su depósito en los tejidos, estos factores dan lugar a los síntomas incluidos dentro del concepto de Gota. El riesgo de gota o urolitiasis crece de forma proporcional a medida que la concentración de urato se eleva; presenta una prevalencia entre el 2.0 - 13.2% en adultos, mientras que la gota es de 0.3 a 3.7% en la población general (4). La mayor parte de los ataques iniciales de artritis gotosa se presentan después de 20 a 40 años de hiperuricemia mantenida.

METABOLISMO DEL ACIDO URICO

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano, es un ácido débil con un pKa de 5.75 a 10.3; los uratos son la forma ionizada del ácido úrico y predomina en plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente el 98% se encuentra en forma de urato monosódico, en presencia de un pH de 7.4. El urato monosódico es fácilmente ultrafiltrable y dializable a partir del plasma, la unión de los uratos a las proteínas plasmáticas tienen escaso significado fisiológico. El plasma se encuentra saturado con urato monosódico en una concentración de $415 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dl) a 37°C , por lo tanto ante concentraciones superiores se encuentra sobresaturación y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato, sin embargo la precipitación no se produce ni siquiera en concentraciones plasmáticas de urato tan altas como $4800 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (80 mg/dl), tal vez por la presencia de sustancias solubilizadoras. En orina un pH 5 satura el ácido úrico en concentraciones entre 360 y $900 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($6 \text{ a } 15 \text{ mg/dl}$), con un pH 7 la saturación se alcanza entre 9480 y $12000 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($158 \text{ a } 200 \text{ mg/dl}$), las formas ionizadas del ácido úrico en orina comprende uratos mono y disódico, urato potásico, urato amónico y urato cálcico (1). Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su desintegración tienen lugar en todos los tejidos,

el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo en hígado e intestino delgado; la cantidad de urato corporal es el resultado entre la cantidad producida y la excretada; la síntesis varía en función del contenido de purina en la dieta y de las velocidades de la biosíntesis, degradación y ahorro de purinas, en condiciones normales 2/3 del urato sintetizado se elimina por riñones y el resto por intestino. Con respecto al control renal se propone un mecanismo triple el de filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular, aproximadamente del 8-12% del urato filtrado por el glomerulo se excreta en orina en forma de ácido úrico y el 98-100% del urato se reabsorbe, aproximadamente la mitad del urato reabsorbido se secreta de nuevo al tubulo próximal, donde el 40 % se reabsorbe de nuevo. La concentración plasmática de urato varía en función de la edad y el sexo ;en niños es aproximadamente de 180 -240 $\mu\text{mol/L}$ (3.0 a 4.0 mg/dl), en jóvenes y mujeres premenopausicas de 415 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 y 6.0 mg/dl respectivamente), después de la menopausia se alcanzan valores semejantes a la de los varones. En los adultos, las concentraciones varían en función de la altura, peso corporal, tensión arterial, función renal y consumo de alcohol (38).

SÍNTESIS DE URATO AUMENTADA

a) *Dieta* ; Representa una fuente exógena de purinas, su restricción reduce la concentración plasmática media de urato 60 $\mu\text{mol/L}$ (1.0 mg/dl) y la eliminación urinaria de ácido úrico a 1.2 mmol/día (200 mg/día). El 50% de las purinas RNA y el 25% DNA se eliminan en orina en forma de ácido úrico, los alimentos con elevado contenido en ácidos nucleicos poseen un efecto significativo sobre la concentración urinaria de urato.

b) *Biosíntesis de Novo de Purinas*. Consiste en la formación de un anillo de purina, a partir de estructuras lineares, es un proceso de once pasos que termina en la formación de inosinato (IMP). El primer paso combina fosforribosilpirofosfato (PRPP) y glutamina catalizado por la amidofosforribosiltransferasa (amidoPRT), la velocidad de la biosíntesis y la subsiguiente síntesis de urato depende de esta enzima. La amidoPRT se regula por su sustrato PRPP, que favorece el avance de la reacción y por productos finales de la biosíntesis el IMP y otros ribonucleótidos que ejercen una retroalimentación negativa. Otra vía regulatoria es la del rescate de bases purínicas por parte de la hipoxantina

el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo en hígado e intestino delgado; la cantidad de urato corporal es el resultado entre la cantidad producida y la excretada; la síntesis varía en función del contenido de purina en la dieta y de las velocidades de la biosíntesis, degradación y ahorro de purinas, en condiciones normales 2/3 del urato sintetizado se elimina por riñones y el resto por intestino. Con respecto al control renal se propone un mecanismo triple el de filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular, aproximadamente del 8-12% del urato filtrado por el glomerulo se excreta en orina en forma de ácido úrico y el 98-100% del urato se reabsorbe, aproximadamente la mitad del urato reabsorbido se secreta de nuevo al tubulo próximal, donde el 40 % se reabsorbe de nuevo. La concentración plasmática de urato varía en función de la edad y el sexo ;en niños es apróximadamente de 180 -240 $\mu\text{mol/L}$ (3.0 a 4.0 mg/dl), en jóvenes y mujeres premenopausicas de 415 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 y 6.0 mg/dl respectivamente) , después de la menopausia se alcanzan valores semejantes a la de los varones. En los adultos, las concentraciones varían en función de la altura, peso corporal, tensión arterial, función renal y consumo de alcohol (38).

SÍNTESIS DE URATO AUMENTADA

a) *Dieta* ; Representa una fuente exógena de purinas , su restricción reduce la concentración plasmática media de urato 60 $\mu\text{mol/L}$ (1.0 mg/dl) y la eliminación urinaria de ácido úrico a 1.2 mmol/día (200 mg/día) . El 50% de las purinas RNA y el 25% DNA se eliminan en orina en forma de ácido úrico, los alimentos con elevado contenido en ácidos nucleicos poseen un efecto significativo sobre la concentración urinaria de urato.

b) *Biosíntesis de Novo de Purinas*. Consiste en la formación de un anillo de purina, a partir de estructuras lineares, es un proceso de once pasos que termina en la formación de inosinato (IMP). El primer paso combina fosforribosilpirofosfato (PRPP) y glutamina catalizado por la amidofosforribosiltransferasa (amidoPRT), la velocidad de la biosíntesis y la subsiguiente síntesis de urato depende de esta enzima . La amidoPRT se regula por su sustrato PRPP , que favorece el avance de la reacción y por productos finales de la biosíntesis el IMP y otros ribonucleótidos que ejercen una retroalimentación negativa . Otra vía regulatoria es la del rescate de bases purínicas por parte de la hipoxantina

fosforribosiltransferasa, dicha enzima cataliza la combinación de las bases purínicas hipoxantina y guanina con el PRPP para formar los respectivos ribonucleótidos IMP y GMP ; el aumento en la actividad de rescate retrasa así la síntesis de novo, debido a que reduce la concentración de PRPP y aumenta los ribonucleótidos inhibidores . La concentración plasmática de urato se relaciona de forma estrecha con la velocidad de biosíntesis de novo de las purinas . Un trastorno ligado al cromosoma X (6,9,10,33) que ocasiona un aumento de la actividad de la enzima PRPP sintetasa incrementa la síntesis de PRPP y acelera la biosíntesis de novo (7) . El PRPP actúa como sustrato y como activador alostérico de la amido PRT, la primera enzima de la vía de síntesis de novo, los sujetos que presentan este trastorno metabólico congénito tiene sobreproducción de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria, por lo que presentan cálculos de ácido úrico , artritis gota y en algunas familias sordera nerviosa antes de los 20 años (2) . Cuando existe déficit de HPRT, altera la biosíntesis de urato de dos maneras, el PRPP se acumula como consecuencia del descenso de utilización de la vía de rescate y a su vez proporciona más sustrato para la amidoPRT y la biosíntesis de novo, además la síntesis disminuida de los monofosfatos nucleósidos IMP y GMP por la vía del rescate reduce la retroalimentación negativa sobre la amidoPRT , lo cual favorece más aún la biosíntesis de novo (36) ; clínicamente presentan hiperuricemia , hiperaciduria, calculos de ácido úrico y artritis gotosa como consecuencia de sobreproducción de urato, la enzima funcionante está codificada por un gen único localizado en el cromosoma X, los varones afectados son homocigotos para dicho rasgo y heredan el alelo mutante de su madre asintomática, que a su vez es portadora o presenta una mutación génica espontanea, el déficit suele ser consecuencia de mutaciones, deleciones o inserciones concretas o de endoduplicación de exones más que de alteraciones génicas mayores (11,14,29,30,31,32) ; al déficit completo se le denomina Síndrome de Lesch-Nyhan asociado con automutilación, coreoatetosis , espasticidad y retraso mental ; cuando el déficit es parcial se denomina Síndrome de Kelley-Seegmiller (37) el cual presentan solo gota y cálculos renales , sin síntomas neurológicos. Otras deficiencias como la Adenina PRT, son pacientes que presentan cálculos renales de 2,8 dihidroxiadenina (DHA); la APRT cataliza la transformación de adenina en AMP, en ausencia de esta enzima (23) la adenina se transforma en 2,8 dihidroxiadenina, un compuesto insoluble en orina a la xantina oxidasa, es una deficiencia rara , detectandose a través de disfracción de rayos X , debido a que en muchas ocasiones se confunden con cálculos de ácido úrico, el tratamiento es el mismo con alopurinol , se hereda de forma autosómica recesiva, los

caucásicos presentan un déficit completo (tipo I), mientras que los japoneses presentan cierto grado de actividad enzimática (tipo II), la expresión del defecto es parecida en ambas poblaciones, al igual que la frecuencia del estado heterocigoto (0.4 a 1.1 %). La Xantinuria Hereditaria es el déficit de xantina oxidasa , provocando que todas las purinas de la orina se encuentren en forma de hipoxantina y xantina; 2/3 partes de los sujetos afectados son asintomáticos; los restantes presentan cálculos de xantina, un pequeño porcentaje presentan miopatía o poliarteritis recurrente, se hereda de una manera autosómica recesiva; un segundo tipo de xantinuria hereditaria el déficit de xantina oxidada se asocia a disminución de sulfito oxidasa, predominando síntomas neurológicos.

c) *Intercambio celular rápido, proliferación o muerte celular*; Ocurre en situaciones como crisis blástica, leucémica, tratamiento citotóxico de neoplasias malignas, hemólisis o rabdomiólisis. Los ácidos nucleicos liberados de las células se hidrolizan mediante la activación secuencial de nucleasas y fosfodiesterasas para formar monofosfatos de nucleósido y después se degradan hasta nucleósidos, bases y urato. Además la hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de la degradación excesiva de ATP del sistema musculoesquelético, por ejercicio físico excesivo o estado epiléptico y en las enfermedades por depósito de glucógeno de tipo III, V, VII (12), por infarto de miocardio, inhalación de humo e insuficiencia respiratoria aguda también puede tener relación con la destrucción acelerada del ATP.

EXCRECIÓN DISMINUIDA DE ACIDO URICO

Aproximadamente el 98% de los sujetos con hiperuricemia primaria y gota presentan un trastorno en el control renal del ácido úrico, esto se demuestra por la presencia de una velocidad de eliminación de urato disminuida con respecto a la velocidad de filtración glomerular ; como consecuencia los sujetos con gota eliminan aproximadamente 40% menos ácido úrico que los sujetos normales , para cualquier concentración plasmática de urato; la excreción de ácido úrico aumenta en los sujetos con gota y en aquellos que no la padecen cuando la concentración plasmática de urato aumenta como consecuencia de ingestión (1 a 2 mg/dl mayor de lo normal) o administración IV de purinas, para alcanzar una velocidad de eliminación de ácido úrico equivalente. La alteración de la

caucásicos presentan un déficit completo (tipo I), mientras que los japoneses presentan cierto grado de actividad enzimática (tipo II), la expresión del defecto es parecida en ambas poblaciones, al igual que la frecuencia del estado heterocigoto (0.4 a 1.1 %) . La Xantinuria Hereditaria es el déficit de xantina oxidasa , provocando que todas las purinas de la orina se encuentren en forma de hipoxantina y xantina; 2/3 partes de los sujetos afectados son asintomáticos; los restantes presentan cálculos de xantina, un pequeño porcentaje presentan miopatía o poliarteritis recurrente, se hereda de una manera autosómica recesiva; un segundo tipo de xantinuria hereditaria el déficit de xantina oxidada se asocia a disminución de sulfito oxidasa, predominando síntomas neurológicos.

c) Intercambio celular rápido, proliferación o muerte celular; Ocurre en situaciones como crisis blástica, leucémica, tratamiento citotóxico de neoplasias malignas, hemólisis o rhabdomiólisis. Los ácidos nucleicos liberados de las células se hidrolizan mediante la activación secuencial de nucleasas y fosfodiesterasas para formar monofosfatos de nucleósido y después se degradan hasta nucleósidos, bases y urato. Además la hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de la degradación excesiva de ATP del sistema musculoesquelético, por ejercicio físico excesivo o estado epiléptico y en las enfermedades por depósito de glucógeno de tipo III, V, VII (12), por infarto de miocardio, inhalación de humo e insuficiencia respiratoria aguda también puede tener relación con la destrucción acelerada del ATP.

EXCRECIÓN DISMINUIDA DE ÁCIDO ÚRICO

Aproximadamente el 98% de los sujetos con hiperuricemia primaria y gota presentan un trastorno en el control renal del ácido úrico, esto se demuestra por la presencia de una velocidad de eliminación de urato disminuida con respecto a la velocidad de filtración glomerular ; como consecuencia los sujetos con gota eliminan aproximadamente 40% menos ácido úrico que los sujetos normales , para cualquier concentración plasmática de urato; la excreción de ácido úrico aumenta en los sujetos con gota y en aquellos que no la padecen cuando la concentración plasmática de urato aumenta como consecuencia de ingestión (1 a 2 mg/dl mayor de lo normal) o administración IV de purinas, para alcanzar una velocidad de eliminación de ácido úrico equivalente. La alteración de la

excreción de ácido úrico puede aparecer como consecuencia de una secreción tubular reducida o una reabsorción tubular aumentada, la reducción de la filtración de urato no parece ocasionar hiperuricemia primaria pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal, aunque la hiperuricemia está presente de forma invariable en la nefropatía crónica, la correlación entre la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico y la concentración urato es escasa, ya que aunque la eliminación de ácido úrico por unidad de velocidad de filtrado glomerular aumenta progresivamente en la nefropatía crónica (41), la capacidad secretora tubular tiende a mantenerse, la capacidad de reabsorción disminuye y la depuración extrarrenal de ácido úrico aumenta a medida que se agrava la enfermedad renal (16). La reducción de la secreción tubular de urato puede causar hiperuricemia en los sujetos con gota y sin signos de sobreproducción de urato, dicha reducción también causa la hiperuricemia secundaria de la acidosis, la cetoacidosis diabética, el ayuno, la intoxicación por etanol, acidosis láctica, intoxicación por salicilatos se acompaña de acumulación de ácidos orgánicos (B- hidroxibutirato, acetoacetato, lactato, salicilatos) que compiten con el urato por la secreción tubular; en algunos sujetos con gota la hiperuricemia puede deberse a una alteración de la reabsorción de ácido úrico distal al lugar de secreción, mecanismo debido a una reducción del volumen extracelular como sucede en la diabetes insípida o el tratamiento con diuréticos. La valoración de la relación entre ácido úrico y la creatinina (o la relación de aclaramiento de ácido úrico frente al aclaramiento de creatinina) no representa un método fiable para la detección de la sobreproducción de urato, sin embargo es un instrumento útil para evaluar a los sujetos con insuficiencia renal aguda con sospecha de nefropatía aguda por ácido úrico.

MECANISMOS COMBINADOS

Es la combinación de sobreproducción como eliminación reducida de urato. Los sujetos con déficit de glucosa-6-fosfato, la enzima que hidroliza la glucosa-6-fosfato a glucosa, presentan hiperuricemia desde la infancia y padecen gota en una etapa precoz de la vida; la síntesis aumentada aparece como consecuencia de la degradación acelerada de ATP durante el ayuno o hipoglucemia inducida por el glucagón, además la concentración disminuida de monofosfatos disminuye la retroalimentación negativa sobre la amidoPRT,

excreción de ácido úrico puede aparecer como consecuencia de una secreción tubular reducida o una reabsorción tubular aumentada, la reducción de la filtración de urato no parece ocasionar hiperuricemia primaria pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal, aunque la hiperuricemia está presente de forma invariable en la nefropatía crónica, la correlación entre la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico y la concentración urato es escasa, ya que aunque la eliminación de ácido úrico por unidad de velocidad de filtrado glomerular aumenta progresivamente en la nefropatía crónica (41), la capacidad secretora tubular tiende a mantenerse, la capacidad de reabsorción disminuye y la depuración extrarrenal de ácido úrico aumenta a medida que se agrava la enfermedad renal (16) . La reducción de la secreción tubular de urato puede causar hiperuricemia en los sujetos con gota y sin signos de sobreproducción de urato, dicha reducción también causa la hiperuricemia secundaria de la acidosis, la cetoacidosis diabética, el ayuno, la intoxicación por etanol, acidosis láctica, intoxicación por salicilatos se acompaña de acumulación de ácidos orgánicos (B- hidroxibutirato, acetoacetato, lactato, salicilatos) que compiten con el urato por la secreción tubular; en algunos sujetos con gota la hiperuricemia puede deberse a una alteración de la reabsorción de ácido úrico distal al lugar de secreción, mecanismo debido a una reducción del volumen extracelular como sucede en la diabetes insípida o el tratamiento con diuréticos. La valoración de la relación entre ácido úrico y la creatinina (o la relación de aclaramiento de ácido úrico frente al aclaramiento de creatinina) no representa un método fiable para la detección de la sobreproducción de urato, sin embargo es un instrumento útil para evaluar a los sujetos con insuficiencia renal aguda con sospecha de nefropatía aguda por ácido úrico .

MECANISMOS COMBINADOS

Es la combinación de sobreproducción como eliminación reducida de urato. Los sujetos con déficit de glucosa-6-fosfato, la enzima que hidroliza la glucosa-6-fosfato a glucosa, presentan hiperuricemia desde la infancia y padecen gota en una etapa precoz de la vida; la síntesis aumentada aparece como consecuencia de la degradación acelerada de ATP durante el ayuno o hipoglucemia inducida por el glucagón, además la concentración disminuida de monofosfatos disminuye la retroalimentación negativa sobre la amidoPRT,

lo cual acelera la biosíntesis de novo, además pueden presentar hiperlactacidemia que bloquea la eliminación de ácido úrico al reducir su secreción tubular. En el caso de la Intolerancia hereditaria a la fructosa debida al déficit de fructosa -1-fosfato aldolasa (13), en los homocigotos, los vómitos y la hipoglucemia secundaria a la ingesta de fructosa puede producir insuficiencia hepática y disfunción tubular renal proximal ; la ingestión de fructosa ocasiona acumulación de fructosa-1-fosfato , con reducción de ATP, aceleración del catabolismo de los nucleótidos de purina e hiperuricemia, tanto la acidosis láctica como la acidosis tubular renal contribuyen a la retención de urato; en el caso de los portadores heterocigotos presentan hiperuricemia y quizá la tercera parte de ellos presenta gota , la prevalencia de 1: 80 a 1:250 para los heterocigotos indica que se trata de una causa relativamente frecuente de gota familiar. El alcohol promueve la hiperuricemia por ambos mecanismos, se acelera el fraccionamiento hepático de ATP, aumenta la síntesis de urato y puede causar hiperlactacidemia bloqueando la secreción de ácido úrico, además puede influir el alto contenido de purinas en algunas bebidas alcohólicas como la cerveza.

PATRONES CLÍNICOS DE PRESENTACIÓN

Gota de Inicio Temprano , Gota clásica y Gota del anciano.

a) *Gota de Inicio Temprano* ; Es un subgrupo poco frecuente, se presenta en un 3-6 % de los pacientes con gota, el inicio es antes de los 30 años y en mujeres premenopáusicas; se deben descartar defectos enzimáticos, los cuales inducen a una marcada sobreproducción de purinas o defectos heredados en el manejo de uratos a nivel de los tubulos renales; la identificación temprana de este padecimiento es importante debido a que el tratamiento puede aminorar complicaciones tales como cálculos renales y daño renal. Este grupo se caracteriza por múltiples ataques de gota (24), urolitiasis, subexcreción mínima de ácido úrico, una mayor incidencia de historia familiar de gota, aproximadamente 50% con comienzo por debajo de los 25 años tienen una historia familiar positiva y en un 80% iniciando entre los 12 y 19 años ; es importante excluir factores de riesgo cardiovascular comúnmente asociados con la gota clásica. En los jóvenes es aconsejable confirmar el diagnóstico de gota aguda por aspiración articular e identificación de cristales, el principal diagnóstico diferencial en este grupo de edad es

lo cual acelera la biosíntesis de novo, además pueden presentar hiperlactacidemia que bloquea la eliminación de ácido úrico al reducir su secreción tubular. En el caso de la Intolerancia hereditaria a la fructosa debida al déficit de fructosa -1-fosfato aldolasa (13), en los homocigotos, los vómitos y la hipoglucemia secundaria a la ingesta de fructosa puede producir insuficiencia hepática y disfunción tubular renal proximal ; la ingestión de fructosa ocasiona acumulación de fructosa-1-fosfato , con reducción de ATP, aceleración del catabolismo de los nucleótidos de purina e hiperuricemia, tanto la acidosis láctica como la acidosis tubular renal contribuyen a la retención de urato; en el caso de los portadores heterocigotos presentan hiperuricemia y quizá la tercera parte de ellos presenta gota , la prevalencia de 1: 80 a 1:250 para los heterocigotos indica que se trata de una causa relativamente frecuente de gota familiar. El alcohol promueve la hiperuricemia por ambos mecanismos, se acelera el fraccionamiento hepático de ATP, aumenta la síntesis de urato y puede causar hiperlactacidemia bloqueando la secreción de ácido úrico, además puede influir el alto contenido de purinas en algunas bebidas alcohólicas como la cerveza.

PATRONES CLÍNICOS DE PRESENTACIÓN

Gota de Inicio Temprano , Gota clásica y Gota del anciano.

a) *Gota de Inicio Temprano* ; Es un subgrupo poco frecuente, se presenta en un 3-6 % de los pacientes con gota, el inicio es antes de los 30 años y en mujeres premenopáusicas; se deben descartar defectos enzimáticos, los cuales inducen a una marcada sobreproducción de purinas o defectos heredados en el manejo de uratos a nivel de los tubulos renales; la identificación temprana de este padecimiento es importante debido a que el tratamiento puede aminorar complicaciones tales como cálculos renales y daño renal. Este grupo se caracteriza por múltiples ataques de gota (24), urolitiasis, subexcreción mínima de ácido úrico, una mayor incidencia de historia familiar de gota, aproximadamente 50% con comienzo por debajo de los 25 años tienen una historia familiar positiva y en un 80% iniciando entre los 12 y 19 años ; es importante excluir factores de riesgo cardiovascular comúnmente asociados con la gota clásica. En los jóvenes es aconsejable confirmar el diagnóstico de gota aguda por aspiración articular e identificación de cristales, el principal diagnóstico diferencial en este grupo de edad es

psoriasis , artritis reactiva, otras artropatías por cristales, hemartrosis, artritis séptica que puede simular gota en pacientes jóvenes. La concentración de ácido úrico sérico es elevada , una biometría hemática excluye anemia hemolítica u otros desordenes hematológicos, la excreción de ácido úrico en 24 hrs o proporción de ácido úrico / creatinina para determinar los sobreproductores y subexcretors . Aproximadamente entre el 10- 20% tienen sobreproducción y en una minoría se detecta actividad de enzimas purina anormal (HPPRT , PPRS) por cromatografía líquida de alta resolución (5). Presentan una transmisión genética ligada al cromosoma X , mostrando varias mutaciones . Recientemente la gota de inicio temprano ha sido asociada a deficiencia parcial de B-aldolasa detectada por 31P RMS , como el estado heterocigoto puede ser presentado en cerca de 1/ 250 en población blanca esta puede ser una causa común de gota. Otra entidad recientemente reportada son pacientes con Gota de inicio temprano, principalmente mujeres, con reducción en la excreción de ácido úrico sin evidencia de sobreposición ,su presentación clínica es hiperuricemia asintomática o artritis gotosa asociada a insuficiencia renal la cual es progresiva evolucionando a falla renal en etapa terminal, con historia familiar de fallecimientos por insuficiencia renal prematura, la identificación temprana de estos pacientes así como familiares afectados asintomáticos es esencial porque el alopurinol puede aminorar el daño renal, a dicha entidad se le ha denominado Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil (17,19, 20,21,22,26,27,34,40,43,44) la cual presenta una transmisión autosómica dominante , el locus de esta entidad es idéntico al locus del riñon poliquístico (8). La determinación enzimática es normal; a nivel histopatológico por biopsia renal se presenta una nefropatía tubulointersticial no especifica, sin evidencia de cristales de ácido úrico, sin embargo se han reportado estudios que refieren que el daño es secundario al depósito intermitente agudo de cristales a nivel tubular, los cuales no necesariamente permanecen en el proceso activo (18), además se ha detectado esclerosis glomerular y fibrosis periglomerular. La falla renal es más severa comparada con la falla renal secundaria a otros factores como HTA, aterosclerosis, enfermedad renal preexistente (GMN, pielonefritis, amiloidosis) a pesar del control de la hiperuricemia. La relación hiperuricemia y falla renal es desconocida; la disminución del aclaramiento del ácido úrico e hiperuricemia son desproporcionadas a la reducción del FG la cual puede encontrarse normal o moderadamente reducida y se puede considerar como predictor de la enfermedad renal progresiva , se postula que la hiperuricemia no juega un papel significativo en la progresión de la falla renal debido a que la IRC incrementa la uricolisis intestinal. Otras teorías han mencionado que la

afección renal es secundaria a un evento isquémico a nivel glomerular, con aumento en las resistencias a nivel de la vasculatura renal, con disrupción hemodinámica secundario a factores relajantes y contractiles derivados del endotelio, provocando una vasoconstricción renal, insuficiencia renal , hipertensión arterial e hiperuricemia, la reabsorción tubular no se encuentra afectada ; a nivel de microscopía electrónica existe interposición mesangial sin depósitos inmunes, se desconoce si los cambios glomerulares son primarios o secundarios a atrofia renal, la lesión más severa es a nivel de membrana basal tubular vs glomerular, con defectos selectivos en la excreción de ácido úrico. El tratamiento con alopurinol es controvertido mencionando en algunas revisiones que no previene el daño renal pero si la artritis gotosa y en otras series se reportan que un tratamiento oportuno retrasa la progresión del daño renal. Se debe considerar otras condiciones no comunmente encontradas como deficiencia de glucosa 6-fosfatasa, anemia hemolítica crónica, causas endogenas del metabolismo del ATP, exposición al plomo el cual interfiere con la excreción de urato y enfermedades renales como enfermedad quística medular, Síndrome de Bartter y síndrome de Alport (35).

b) Gota Clásica ; Su presentación es típica, facil de reconocer , generalmente son pacientes en edad media , con sobrepeso, consumo excesivo de alcohol y comidas, los cuales inicia con un cuadro de podagra ; se debe investigar condiciones asociadas como, hiperlipidemia , hipertensión, enfermedad cardiovascular, siendo la gota un indicador para la presencia de factores de riesgo cardiovasculares . La historia familiar de gota y /o nefrolitiasis esta presente en 25-30% .Aunque los síntomas de gota pueden seguir cualquier combinación en su forma de presentación, la secuencia típica comprende la progresión desde la hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda , gota intercrítica y gota crónica o tofácea . En el caso de la Artritis Gotosa Aguda se presenta como un evento monoarticular, el cual puede progresar a poliarticular asociandose a fiebre, la duración de los ataques es breve, limitado y espaciados por períodos asintomáticos; el ataque inicial se presenta en la 1era articulación metatarsofalangica en un 90% , después de los ortijos, los sitios más frecuentemente afectados son tobillos, talones, rodillas , carpo, dedos de las manos y codos; el ataque en hombros, cadera, columna vertebral y articulación sacroiliaca, esternoclavicular y mandibular es raro, excepto en los pacientes con enfermedad grave . Puede presentarse bursitis gotosa (prepatelar , olécranon); los pacientes en algunas ocasiones suelen referir episodios triviales de dolor (punzadas) antes del ataque de gota, el ataque es imprevisto, brusco, se inicia por lo

general en la noche, desencadenado por traumatismos, ingestión de alcohol , administración de ciertos medicamentos , excesos dietéticos o cirugía, la respuesta inflamatoria intensa sugiere artritis séptica, suele acompañarse de manifestaciones sistémicas como fiebre, leucocitosis y aumento de VSG . En el período intercrítico los ataques de gota duran entre 1-2 días o varias semanas, remiten en forma espontánea sin dejar secuela, con recuperación completa, a partir de este momento se inicia una fase asintomática denominada período intercrítico; el 7% no sufre un segundo ataque, 60% presenta recidiva en plazo de 1 año; los períodos intercríticos pueden durar 10 años y acaba cuando se inician los ataques sucesivos, de mayor duración y recuperación incompleta ; los ataques tardíos son de naturaleza poliarticular (3-14%), de mayor intensidad y duración, acompañados de fiebre , en algunas ocasiones se confunde como AR y pueden ser normouricémicos; algunos progresan desde el ataque agudo inicial hasta un patrón poliarticular crónico sin presentar remisión. En la artritis gotosa Crónica (tofácea) el grado de formación de los depósitos dependen de la magnitud y duración de la hiperuricemia, así como de la gravedad de la enfermedad renal, la localización más frecuente es en el helix, antihélix , superficie cubital antebrazo, bolsa del olécranon o tendón de Aquiles ; pueden ulcerarse, expulsar material pastoso o de tiza, rico en cristales de urato monosódico, rara vez son transitorios, aunque pueden desaparecer con el tratamiento antihiperuricémico; la gota tofácea rara vez se inicia antes de la artritis gotosa. Es rara la aparición de tofos como ataque inicial, solamente se presenta en un 0.5% en pacientes con gota secundaria (Enfermedades mieloproliferativas, Gota de inicio temprano, Enfermedad por almacenamiento de glucógeno, SX Lesch Nyhan o trasplante alogénico tratado con ciclosporina). Con respecto a la afección renal la hiperuricemia puede ocasionar diversos trastornos : 1) Nefrolitiasis, puede preceder hasta en un 40% a la artritis gotosa, correlaciona con las concentraciones plásmaticas y urinarias de ácido úrico, alcanza 50% (13 mg / dl) o excreción urinaria AU (mayor 1100 mg / día) ; no todos los cálculos son de AU , en un 15% son de oxalato de cálcico, fosfato cálcico ; en un 20% de cálculos de AU no presentan hiperuricemia. Se presenta en un 10-25% en gota primaria y 42 % gota secundaria 2) Nefropatía por Urato (depósito de cristales en el intersticio renal) es un síntoma tardío de gota grave que puede causar IRC, no se puede DX sin evento articular , las lesiones pueden ser silentes o asociarse a proteinuria , hipertensión e IR. La hiperuricemia por sí sola puede causar daño renal (arriba de 13 mg / dl hombre y 10 mg / dl mujeres), incluso se han reportado en autopsias depósitos de urato medularmente sin datos de gota articular y 3) Nefropatía por ácido úrico aguda

(depósito de grandes cantidades de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores , pelvis renal y ureteros), no se trata de un componente de la gota, es secundario a una hiperaciduria notable por sobreproducción de urato. Recientemente se ha determinado 4 tipos clinicomorfológicos de nefropatía en Gota Primaria con diferente curso y pronóstico :

- I. Tipo Proteinurico (proteinuria estable inicial, SX Nefrótico en raras ocasiones y a nivel morfológico cambios glomerulares)
- II. Urolítico (Cólicos renales , se detecta lesiones en estroma y tubulos renales)
- III. Hipertensivo (HTA persistente, con cambios intesticiales y vasculares)
- IV. Latente (Ausencia de un SX urinario transitorio , con cambios intesticiales)

El primer signo de falla renal se desarrolla en un promedio de 7, 15 , 11 y 12 años después de cada tipo de afección renal; con una sobrevida a 20 años de 24, 92, 68 y 100 % respectivamente .

c) *Gota del Anciano* :Son pacientes mayores de 60 años Su cuadro clínico es atípico, la distribución es equivalente en ambos sexos , es frecuente su presentación poliarticular con involucro de extremidades superiores, pocos ataques agudos con un curso crónico indolente , incremento en la incidencia de tofos llegando a presentar incluso grandes deformaciones depositados principalmente en nodulos de Heberden y pulpejos de los dedos; en algunos casos no se asocian a artritis gotosa. Dentro de los factores de riesgo principales es la utilización crónica de diuréticos y enfermedad renal , otros factores presentados en la gota clásica son usualmente ausentes .Es un grupo difícil no por el establecimiento de su diagnóstico sino por su manejo que en muchas ocasiones provoca efectos secundarios severos.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La Gota de Inicio Temprano es un subgrupo poco frecuente de Gota, se reporta en la literatura una incidencia de 3-10% ; en este subgrupo se incluyen pacientes con una edad menor de 30 años y mujeres premenopáusicas . Se asocia en un 10% a defectos enzimáticos y en un 90% a trastornos en el manejo de urato a nivel de tubulos renales. Este subgrupo se caracteriza por una mayor frecuencia de historia familiar de Gota, los ataques articulares son más frecuentes e intensos; se presenta un incremento de litiasis renal , mayor afección renal , en este último aspecto existe un subtipo el cual se denomina Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil (NGFJ) , la cual fue descrita por

(depósito de grandes cantidades de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores , pelvis renal y ureteros), no se trata de un componente de la gota, es secundario a una hiperaciduria notable por sobreproducción de urato. Recientemente se ha determinado 4 tipos clinicomorfológicos de nefropatía en Gota Primaria con diferente curso y pronóstico :

- I. Tipo Proteinurico (proteinuria estable inicial, SX Nefrótico en raras ocasiones y a nivel morfológico cambios glomerulares)
- II. Urolítico (Cólicos renales , se detecta lesiones en estroma y tubulos renales)
- III. Hipertensivo (HTA persistente, con cambios intesticiales y vasculares)
- IV. Latente (Ausencia de un SX urinario transitorio , con cambios intesticiales) .

El primer signo de falla renal se desarrolla en un promedio de 7, 15 , 11 y 12 años después de cada tipo de afección renal; con una sobrevida a 20 años de 24, 92, 68 y 100 % respectivamente .

c) *Gota del Anciano* ;Son pacientes mayores de 60 años Su cuadro clínico es atípico, la distribución es equivalente en ambos sexos , es frecuente su presentación poliarticular con involucro de extremidades superiores, pocos ataques agudos con un curso crónico indolente , incremento en la incidencia de tofos llegando a presentar incluso grandes deformaciones depositados principalmente en nodulos de Heberden y pulpejos de los dedos; en algunos casos no se asocian a artritis gotosa. Dentro de los factores de riesgo principales es la utilización crónica de diuréticos y enfermedad renal , otros factores presentados en la gota clásica son usualmente ausentes .Es un grupo difícil no por el establecimiento de su diagnóstico sino por su manejo que en muchas ocasiones provoca efectos secundarios severos.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La Gota de Inicio Temprano es un subgrupo poco frecuente de Gota, se reporta en la literatura una incidencia de 3-10% ; en este subgrupo se incluyen pacientes con una edad menor de 30 años y mujeres premenopáusicas . Se asocia en un 10% a defectos enzimáticos y en un 90% a trastornos en el manejo de urato a nivel de tubulos renales. Este subgrupo se caracteriza por una mayor frecuencia de historia familiar de Gota, los ataques articulares son más frecuentes e intensos; se presenta un incremento de litiasis renal , mayor afección renal , en este último aspecto existe un subtipo el cual se denomina Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil (NGFJ) , la cual fue descrita por

Simmonds , reportada en mujeres jóvenes, con presencia de daño renal progresivo severo evolucionando a IRC en un lapso de tiempo corto . Los estudios actualmente reportados sobre Gota de Inicio Temprano, la mayoría se enfocan a casos esporádicos sobre deficiencias enzimáticas, sobre la NGFJ reportada principalmente por Japoneses, considerando a la Gota de Inicio temprano en base a dichos estudios como de mayor severidad comparada con la Gota Clásica, sin embargo *no existe ningún estudio de casos y controles* que nos corrobore dichas hipótesis, por tal motivo se realizó el presente estudio el cual trata de investigar tanto la prevalencia como manifestaciones clínicas de pacientes con Gota de Inicio Temprano comparada con la Gota Clásica en la población de pacientes con Gota del Hospital General de México.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de Gota de Inicio Temprano en nuestra población.
2. Determinar las características clínicas de este grupo de pacientes .

HIPOTESIS

1. La prevalencia de Gota Juvenil en nuestra población es mayor a la reportada previamente .
2. Los pacientes con Gota Juvenil al compararlos con los de Gota Clásica tendrán :
 - a) Mayor número de ataques de Gota
 - b) Urolitiasis
 - c) Alta incidencia de Historia Familiar Gota
 - d) Factores de riesgo cardiovascular menores
 - e) Mayor Insuficiencia Renal
 - f) Asocia a deficiencias enzimáticas
 - g) Aparición más temprana y mayor número de tofos
 - h) Niveles basales de Acido Úrico más elevados.

Simmonds , reportada en mujeres jóvenes, con presencia de daño renal progresivo severo evolucionando a IRC en un lapso de tiempo corto . Los estudios actualmente reportados sobre Gota de Inicio Temprano, la mayoría se enfocan a casos esporádicos sobre deficiencias enzimáticas, sobre la NGFJ reportada principalmente por Japoneses, considerando a la Gota de Inicio temprano en base a dichos estudios como de mayor severidad comparada con la Gota Clásica, sin embargo no existe ningún estudio de casos y controles que nos corrobore dichas hipótesis, por tal motivo se realizó el presente estudio el cual trata de investigar tanto la prevalencia como manifestaciones clínicas de pacientes con Gota de Inicio Temprano comparada con la Gota Clásica en la población de pacientes con Gota del Hospital General de México.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de Gota de Inicio Temprano en nuestra población.
2. Determinar las características clínicas de este grupo de pacientes .

HIPOTESIS

1. La prevalencia de Gota Juvenil en nuestra población es mayor a la reportada previamente .
2. Los pacientes con Gota Juvenil al compararlos con los de Gota Clásica tendrán :
 - a) Mayor número de ataques de Gota
 - b) Urolitiasis
 - c) Alta incidencia de Historia Familiar Gota
 - d) Factores de riesgo cardiovascular menores
 - e) Mayor Insuficiencia Renal
 - f) Asocia a deficiencias enzimáticas
 - g) Aparición más temprana y mayor número de tofos
 - h) Niveles basales de Acido Urico más elevados.

Simmonds , reportada en mujeres jóvenes, con presencia de daño renal progresivo severo evolucionando a IRC en un lapso de tiempo corto . Los estudios actualmente reportados sobre Gota de Inicio Temprano, la mayoría se enfocan a casos esporádicos sobre deficiencias enzimáticas, sobre la NGFJ reportada principalmente por Japoneses, considerando a la Gota de Inicio temprano en base a dichos estudios como de mayor severidad comparada con la Gota Clásica, sin embargo no existe ningún estudio de casos y controles que nos corrobore dichas hipótesis, por tal motivo se realizó el presente estudio el cual trata de investigar tanto la prevalencia como manifestaciones clínicas de pacientes con Gota de Inicio Temprano comparada con la Gota Clásica en la población de pacientes con Gota del Hospital General de México.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de Gota de Inicio Temprano en nuestra población.
2. Determinar las características clínicas de este grupo de pacientes .

HIPOTESIS

1. La prevalencia de Gota Juvenil en nuestra población es mayor a la reportada previamente .
2. Los pacientes con Gota Juvenil al compararlos con los de Gota Clásica tendrán :
 - a) Mayor número de ataques de Gota
 - b) Urolitiasis
 - c) Alta incidencia de Historia Familiar Gota
 - d) Factores de riesgo cardiovascular menores
 - e) Mayor Insuficiencia Renal
 - f) Asocia a deficiencias enzimáticas
 - g) Aparición más temprana y mayor número de tofos
 - h) Niveles basales de Acido Úrico más elevados.

SUJETOS Y METODOS

El grupo de pacientes con gota que acuden a la clínica de Gota de nuestro Servicio está formado por aproximadamente 291 pacientes. De ellos, seleccionamos a aquellos que tuvieron el primer cuadro articular antes de los 25 años ($n=28$) a los que denominamos Gota de Inicio Temprano (GIT). Veinticuatro pacientes de estos formaron el grupo de casos. Los controles se seleccionaron de los pacientes con gota y edad de inicio > 25 años, se incluyeron uno a dos controles por cada caso pareados por sexo y tiempo de evolución ± 3 años ($n=31$). Cuatro casos de GIT, no se incluyeron en el estudio de casos y controles porque no se encontraron controles pareados por tiempo de evolución, los cuatro pacientes tenían tiempo de evolución en promedio de 30 años. En ambos grupos determinamos datos demográficos: Edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución de la misma. Datos clínicos: Antecedentes familiares de gota. Antecedentes personales como historia de alcoholismo, tabaquismo, uso de otras drogas, litiasis renal, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperlipidemia, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, obesidad, psoriasis o hepatopatía. Características clínicas de la gota: Patrón de afección articular, número de tofos, tiempo de evolución al momento de la aparición de los tofos, uso previo de esteroides y Datos de laboratorio con relación a la enfermedad: Ácido urico sérico inicial y ácido úrico en orina de 24 h, filtrado glomerular y perfil de lípidos. (Las definiciones operacionales de las variables se encuentran en el anexo).

Con relación a la excreción de ácido úrico en orina de 24 h, se clasificaron a los pacientes en tres grupos: Hiposexcretors: Aquellos que tienen excreción <400 mg/24h, normosexcretors: Aquellos con excreción de 400-700 mg/ de ácido urico en orina de 24 h e Hiperscretors: Los que mostraron excreción > 700 mg/24 h.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó χ^2 , prueba exacta de Fisher, prueba de t y correlación Pearson.

SUJETOS Y METODOS

El grupo de pacientes con gota que acuden a la clínica de Gota de nuestro Servicio está formado por aproximadamente 291 pacientes. De ellos, seleccionamos a aquellos que tuvieron el primer cuadro articular antes de los 25 años ($n=28$) a los que denominamos Gota de Inicio Temprano (GIT). Veinticuatro pacientes de estos formaron el grupo de casos. Los controles se seleccionaron de los pacientes con gota y edad de inicio > 25 años, se incluyeron uno a dos controles por cada caso pareados por sexo y tiempo de evolución ± 3 años ($n= 31$). Cuatro casos de GIT, no se incluyeron en el estudio de casos y controles porque no se encontraron controles pareados por tiempo de evolución, los cuatro pacientes tenían tiempo de evolución en promedio de 30 años. En ambos grupos determinamos datos demográficos: Edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución de la misma. Datos clínicos: Antecedentes familiares de gota. Antecedentes personales como historia de alcoholismo, tabaquismo, uso de otras drogas, litiasis renal, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperlipidemia, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, obesidad, psoriasis o hepatopatía. Características clínicas de la gota: Patrón de afección articular, número de tofos, tiempo de evolución al momento de la aparición de los tofos, uso previo de esteroides y Datos de laboratorio con relación a la enfermedad: Ácido urico sérico inicial y ácido úrico en orina de 24 h, filtrado glomerular y perfil de lípidos. (Las definiciones operacionales de las variables se encuentran en el anexo).

Con relación a la excreción de ácido úrico en orina de 24 h, se clasificaron a los pacientes en tres grupos: Hipoexcretors: Aquellos que tienen excreción <400 mg/24h, normoexcretors: Aquellos con excreción de 400-700 mg/ de ácido urico en orina de 24 h e Hiperexcretors: Los que mostraron excreción $>$ de 700 mg/24 h.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó χ^2 , prueba exacta de Fisher, prueba de t y correlación Pearson.

RESULTADOS

Todos los pacientes eran del sexo masculino, la prevalencia de GIT en nuestra población es de 9.6% . La edad actual en los casos es de 37.1 ± 8.1 años vs 53.8 ± 8.44 años ($p < 0.000$) en los controles . La edad de inicio en los casos fue de 20.2 ± 3.9 años vs 38.1 ± 8.74 años ($p < 0.000$) en los controles, y el tiempo de evolución fue similar para ambos : 16.9 ± 7.9 vs 16.0 ± 6.9 años respectivamente .

Antecedentes

Los datos clínicos se encuentran en la tabla 1, en la que se muestra una mayor tendencia, aunque no significativa, de los casos a tener antecedentes familiares de la enfermedad. Los antecedentes de alcoholismo, tabaquismo, uso de otras drogas, litiasis renal, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperlipidemia, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, obesidad, psoriasis o hepatopatía no fueron diferentes entre los grupos. Aunque si parece haber entre los casos una mayor tendencia a la presencia de litiasis.

Tabla 1. Datos demográficos y antecedentes

	Casos (n=24)	Controles (n=31)	P
Edad actual (X $\pm$ de) años	37.1 ± 8.1	53.8 ± 8.4	<0.000
Edad de inicio (X $\pm$ de) años	20.2 ± 3.9	38.1 ± 8.7	<0.000
Años de evolución, (X $\pm$ de)	16.9 ± 7.9	16.0 ± 6.9	NS
Antecedentes familiares (%)	46	25	NS
Alcoholismo (%)	87.5	71	NS
Litiasis renal (%)	9	3.2	NS
Hipertensión arterial (%)	25	42	NS
Insuficiencia renal (%)	8.6	24	NS
Dislipidemia (%)	75	84	NS
Cardiopatía isquémica (%)	0	3.2	NS
Diabetes mellitus (%)	4.2	16.1	NS
Psoriasis (%)	4.1	0	NS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Características clínicas de la gota

El patrón de afección articular, número de tofos, tiempo de evolución al momento de la aparición de los tofos, uso previo de esteroides no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de la gota

	Casos (n=24)	Controles (n=31)	P
Número de tofos	4.8 ± 5.6	3.74 ± 2.9	NS
T. evolución antes de tofos	7.8 ± 6.0	7.9 ± 6.9	NS
Tofos intradérmicos	25	9.6	NS
Uso previo de esteroides	56.7	64.5	NS

Datos de laboratorio y gabinete con relación a la enfermedad:

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en las cifras de ácido urico sérico inicial y ácido úrico en orina de 24 h, filtrado glomerular y perfil de lípidos al comparar a los casos con los controles (tabla 3). De la misma manera, no hubo diferencias significativas en relación a los otros parámetros de la química sanguínea (glucosa, urea, creatinina). No hubo diferencias con relación al grado radiológico.

Tabla 3. Datos de laboratorio y gabinete de casos y controles

	Casos (n=24)	Controles (n=31)	p
Acido úrico inicial	10.3 ± 2.3	9.4 ± 2.4	NS
Acido úrico en orina de 24 h	433 ± 175	376 ± 215	NS
Filtrado glomerular	88.5 ± 28.1	74.7 ± 33.7	NS
Colesterol	191 ± 50	206 ± 49.3	NS
Triglicéridos	355 ± 217	328 ± 212	NS
Grado radiológico	2.8±0.3	2.5±0.2	NS

Con relación al ácido úrico en orina de 24 h y de acuerdo a la clasificación anteriormente mencionada, la mayor parte de los casos fueron normoexcretores (17, 77.3%), 4 (18%) fueron hipoxcretores y uno (4.6%) hiperexcretor. En los controles predominó el patrón hipoxcretor en 12 (52.2%), seguidos de 9 (39.1%) normoexcretores y se encontraron dos (8.7%) hiperexcretores. La diferencia entre normoexcretores entre los casos y controles es estadísticamente significativa (77.3% VS 39.13%, $p=0.016$).

DISCUSION

La GIT es un subgrupo de pacientes con gota, reportada con una prevalencia entre 3 y 6%, se incluye a pacientes antes de los 30 años y mujeres premenopáusicas. Se considera que este subgrupo de pacientes presentan una mayor frecuencia de defectos enzimáticos 10-20%, con mayor frecuencia antecedentes familiares hasta en el 50% cuando se consideran pacientes con edad de inicio menor a 25 años, un mayor número de ataques de gota por año, mayor frecuencia de urolitiasis y menor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular.

Dentro de este subgrupo se incluye la Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil, reportada en mujeres jóvenes con una transmisión autosómica dominante, caracterizada por daño renal progresivo llegando a IRC en etapa terminal en un lapso de tiempo corto, ha sido ampliamente estudiada en la población Japonesa.

La mayoría de los estudios reportados en la literatura referentes a GIT se enfocan al análisis de casos aislados sobre deficiencias enzimáticas principalmente HPPRT, PRP, pero no existe ningún estudio controlado sobre las características clínicas al compararlos con los adultos, como el presente. En este, llama la atención, el hallazgo de una mayor prevalencia de GIT, y entre estos pacientes el predominio del patrón de normoexcreción de ácido úrico en orina de 24 h, éstos resultados apoyan lo reportado en la literatura que los pacientes con GIT la mayoría son normoexcretores, cuando son subexcretores siempre se debe descartar Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil y en los sobreexcretores la sospecha debe ir encaminada a deficiencias enzimáticas puntuales.

Entre los controles presentaron una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular como HTA, Diabetes Mellitus.

Con relación al ácido úrico en orina de 24 h y de acuerdo a la clasificación anteriormente mencionada, la mayor parte de los casos fueron normoexcretores (17, 77.3%), 4 (18%) fueron hipoxcretores y uno (4.6%) hiperexcretor. En los controles predominó el patrón hipoxcretor en 12 (52.2%), seguidos de 9 (39.1%) normoexcretores y se encontraron dos (8.7%) hiperexcretores. La diferencia entre normoexcretores entre los casos y controles es estadísticamente significativa (77.3% VS 39.13%, $p=0.016$).

DISCUSION

La GIT es un subgrupo de pacientes con gota, reportada con una prevalencia entre 3 y 6%, se incluye a pacientes antes de los 30 años y mujeres premenopáusicas. Se considera que este subgrupo de pacientes presentan una mayor frecuencia de defectos enzimáticos 10-20%, con mayor frecuencia antecedentes familiares hasta en el 50% cuando se consideran pacientes con edad de inicio menor a 25 años, un mayor número de ataques de gota por año, mayor frecuencia de urolitiasis y menor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular.

Dentro de este subgrupo se incluye la Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil, reportada en mujeres jóvenes con una transmisión autosómica dominante, caracterizada por daño renal progresivo llegando a IRC en etapa terminal en un lapso de tiempo corto, ha sido ampliamente estudiada en la población Japonesa.

La mayoría de los estudios reportados en la literatura referentes a GIT se enfocan al análisis de casos aislados sobre deficiencias enzimáticas principalmente HPPRT, PRP, pero no existe ningún estudio controlado sobre las características clínicas al compararlos con los adultos, como el presente. En este, llama la atención, el hallazgo de una mayor prevalencia de GIT, y entre estos pacientes el predominio del patrón de normoexcreción de ácido úrico en orina de 24 h, éstos resultados apoyan lo reportado en la literatura que los pacientes con GIT la mayoría son normoexcretores, cuando son subexcretores siempre se debe descartar Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil y en los sobreexcretores la sospecha debe ir encaminada a deficiencias enzimáticas puntuales.

Entre los controles presentaron una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular como HTA, Diabetes Mellitus.

En este estudio no se demostró significativamente, *mayor frecuencia* de urolitiasis en pacientes con GIT sin embargo, tiende a ser más alta y probablemente con un estudio que incluyera a un mayor número de sujetos, esta diferencia podría ser significativa. Con respecto al resto de las variables estudiadas no hubo diferencias significativas, lo que nos demuestra que no hay diferencias clínicas de importancia al compararlos con pacientes con gota y edad de inicio habitual, este estudio demuestra que la GIT no es más grave que la Gota clásica .

CONCLUSIONES

En nuestra población la prevalencia de Gota de Inicio Temprano es mayor que la reportada . Estos pacientes no tuvieron diferencias clínicas de importancia al compararlas con pacientes con Gota y edad de inicio habitual . Este es el primer reporte controlado de las características de la GIT . En la literatura solo existe descripciones aisladas donde se sospecha que la enfermedad es más grave en estos pacientes , lo cual no confirma este estudio controlado.

En este estudio no se demostró significativamente, mayor frecuencia de urolitiasis en pacientes con GIT sin embargo, tiende a ser más alta y probablemente con un estudio que incluyera a un mayor número de sujetos, esta diferencia podría ser significativa. Con respecto al resto de las variables estudiadas no hubo diferencias significativas, lo que nos demuestra que no hay diferencias clínicas de importancia al compararlos con pacientes con gota y edad de inicio habitual, este estudio demuestra que la GIT no es más grave que la Gota clásica .

CONCLUSIONES

En nuestra población la prevalencia de Gota de Inicio Temprano es mayor que la reportada . Estos pacientes no tuvieron diferencias clínicas de importancia al compararlos con pacientes con Gota y edad de inicio habitual . Este es el primer reporte controlado de las características de la GIT . En la literatura solo existe descripciones aisladas donde se sospecha que la enfermedad es más grave en estos pacientes , lo cual no confirma este estudio controlado.

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES

1. Edad de Inicio de Gota . Aparición del primer ataque de artritis , urolitiasis.
2. Tiempo de Evolución. Es el tiempo del primer ataque de Gota hasta la actualidad, expresado en años.
3. Antecedentes Familiares . Presencia de Gota , Insuficiencia renal ,Litiasis, Hiperuricemia asintomática , Psoriasis en cualquier generación , especificando el parentesco , por interrogatorio .
4. Litiasis Renal . Antecedente de cólicos renales, expulsión de calculos por uretra ,evidenciados por RX abdomen , Urografía excretora y/o USG renal.
5. Insuficiencia Renal . Filtrado Glomerular por debajo de 50 ml/ min.
6. Hipertensión Arterial Sistémica. Diagnóstico previo de HTA con TX específico, o la detección de TA diastólica mayor de 90 mmHg en 3 determinaciones en días diferentes .
7. Falla Cardíaca . Presencia de disnea de grandes a pequeños esfuerzos, ortopnea, disnea paroxística nocturna , taquicardia o incluso galope (S4) , edema periférico , cardiomegalía , tratada con glucosidos cardiacos.
8. Cardiopatía Isquémica. Antecedente de Infartos previos o Angor pectoris tratados con vasodilatadores . Confirmada por pruebas de esfuerzo y/o Cateterismo Cardíaco.
9. Diabétes Mellitus. Diagnóstico establecido previamente con manejo médico o glucemias mayores de 120 mg/ dl en ayunas en varias determinaciones sin asociación de medicamentos hiperglucemiantes .
10. Obesidad. IMC > 30
11. Alcoholismo . Son pacientes que ingieren bebidas alcoholicas 2 días por semana y lleguen al estado de embriaguez al menos una vez por semana .
12. Enfermedad Hepática .Elevación de transaminasas sin antecedente de procesos infecciosos (hepatitis) y en el caso de intolerancia a fructosa se corrobora por RM por espectroscopia P31 a nivel hepático.
13. Número de ataques de artritis gotosa . Es el número de ataques por año , desde la aparición de la gota hasta el último año.
14. Los tofos son el depósito de cristales de urato monosódico, se consideran periarticulares los que se depositan alrededor de las articulaciones. e intradérmicos los acúmulos no nodulares, subcutáneos en sitios poco comunes como cara anterior piernas , antebrazos, abdomen y glúteos, son múltiples y pequeños .

15. Aclaramiento Creatinina

$$Ccr = \frac{Ucr \times V}{Pcr}$$

Ucr= Creatinina urinaria
V= Flujo urinario ml/ min
Pcr= Creatinina Plasmática

16. Determinación enzimática a través de HPLC Cromatografía Líquida de alta definición (HGPRT, PPRS , Aldolasa B). Para intolerancia a la fructosa P31 RME Espectroscopia con Resonancia Magnética P31.

17. Subexcretadores se considera cuando el ácido úrico en orina de 24 hrs se encuentra por debajo de 400 mg/dl con FG normal o disminuido.

18. Sobreexcretadores ; ácido úrico en orina de 24 hrs mayor a 800 mg/dl con FG normal ó FG disminuido y excreción de ácido úrico normal.

19. Grado RX

0 . Normal

1. Aumento de volúmen de tejidos blandos

2. erosiones , quistes, esclerosis

3. Disminución del espacio articular, depósitos subperiósticos
anquilosis ósea, calcificaciones.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS GOTA JUVENIL

Nombre : _____ Expediente: _____
 Sexo: _____ Edad: _____ Edad Inicio : _____ Tiempo Evolución: _____

AHF _____ SI/NO _____ Especificar Familiar _____
 Historia Familiar Gota _____
 Historia Familiar Afección Renal _____
 Hiperuricemia Familiar _____
 Historia Calculos Renales _____
 Otras enfermedades _____

APP _____ SI/NO _____ Tiempo Evolución al detectarla. _____
 Litiasis Renal _____
 IR _____
 HTA _____
 Hiperlipidemia _____
 Falla Cardíaca _____
 Cardiopatía Isquémica _____
 Diabetes Mellitus _____
 Obesidad _____
 Alcoholismo _____
 Drogas (Diureticos, ASA, otros) _____
 Exposición Plomo _____
 Psoriasis _____
 Enf Hepática _____
 Otra Antecedente de Importancia _____

EF. Talla _____ Peso _____ IMC _____ TA _____
 Patrón de Presentación Artritis: _____
 _____ a) Monoarticular _____ b) Oligoarticular _____ c) Poliarticular

Número de ataques de artritis: _____
 Aspiración articular e identificación de cristales SI _____ NO _____

Presencia de Tofos: _____
 _____ a) Periarticulares _____ b) Intradérmicos
 Años de evolución al notar el 1 er tofo : _____
 Número de tofos _____
 Biopsia Realizada SI _____ NO _____

Estudios de Laboratorio
 BH _____
 QS (Urea, Acido urico) _____
 PFH (Triglicéridos) _____
 ES _____
 Filtrado glomerular _____
 Excreción de AU urinario _____
 Excreción Fraccional Urato% _____
 Aclaramiento de Cr _____
 Determinación Enzimática SI / NO Especificar Técnica Utilizada (HPLC, 31P RMS) _____

HPRT _____
 PPRS _____
 Aldolasa -B _____
 Determinación del Patrón Genético GRADO RX USG renal
 _____ Ligado al cromosoma X 0 SI NO
 _____ Autosómica Dominante 1 INTERPRETACION
 _____ Autosómica Recesiva 2
 3

BIBLIOGRAFIA

1. Becker MA . Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout). *Rheum Dis Clin North Am* 1988 ; 14 : 377-94.
2. Becker MA , Puig JG, Mateos FA et al. Inherited superactivity of phosphoribosylpyrophosphate synthetase : association of uric acid overproduction and sensorineural deafness . *Am J Med* 1988; 85: 383-90.
3. Simmonds HA, Webster DR, Becroff DM et al. Purine and pyrimidine metabolism in hereditary orotic aciduria : some unsuspected effects of allopurinol. *Eur J Clin Invest* 1980 ; 10: 333-339.
4. Harris MD, Siegel LB and Alloway JA. Gout and hyperuricemia . *Am fam Physician* 1999; 59: 925-34.
5. Kojima T, Nishina T, Kitamura M et al. Liquid chromatography with multichannel ultraviolet detection used for studying disorders of purine metabolism. *Clin Chem* 1987 ; 33: 2052-2056.
6. Zoref E, De Vries A, Sperling O . Evidence for X-linkage of phosphoribosylpyrophosphate synthetase in man. Studies with cultured fibroblasts from a gouty family with mutant feedback- resistant enzyme. *Hum Hered* 1977; 27: 73-80.
7. Sperling O, Boer P , brosh S et al. Overproduction disease in man due to enzyme feedback resistance mutation. purine overproduction in gout due to excessive activity of mutant feedback-resistant phosphoribosylpyrophosphate synthetase. *Enzyme* 1978 ; 23: 1-9.
8. Thompson GR, Weiss JJ , Goldman RT et al. Familial occurrence of hyperuricemia, gout , and medullary cystic disease. *Arch Intern Med* 1978 ; 138: 1614-1617.
9. Takeuchi F, Hanaoka F, Yano E et al. The mode of genetic transmission of gout family with increased phosphoribosylpyrophosphate synthetase activity. *Hum Genet* 1981; 58: 322- 330.
- 10- Akoaka I, Fujimori S , Kamatani N et al. A gouty with increased phosphoribosylpyrophosphate synthetase activity: case reports, familial studies, and kinetic studies of the abnormal enzyme. *J Rheumatol* 1981; 8 : 563-574.
11. Yang TP, Patel PI, Chinault AC et al. Molecular evidence for new mutation at the hprt locus in Lesch-Nyhan patients. *Nature* 1984; 310: 412-414.
12. Keating JP, Brown BI , White NH et al. X-linked glycogen storage disease. A cause of hypotonia, hyperuricemia, and growth retardation. *Am J Dis Child* 1985; 139: 609-613.

13. Seegmiller JE, Dixon RM, Kemp GJ et al. Fructose-induced aberration of metabolism in familial gout identified by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 Nov ; 87: 8326-8330.
14. Marcus S, Sahlen S , Lambert B et al. A missence mutation in the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene in a pediatric patient with hyperurisemia. *Acta paediatr* 1993 ; 82: 758-763.
15. Bennet A, Chait A and Lewis B . Familial hyperuricaemia and hypertriglyridaemia. *Ann Rhem Dis* 1973; 32: 497- 500.
16. Cameron J S, Moro F and Simmonds A . What is the pathogenesis of familial gouty nephropathy . *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man* V11 ; 1991 : 185- 188.
17. Mc Bride M, Raman V, Ogg C et al. Renal urate hypoexcretion preceding renal disease in a new kindred with familial juvenile gouty nephropathy (FJGN). *Purine and Pyrimidine in Man* V11 , 1991: 191- 194.
18. Farebrother DA, Pincott JR , Simmons HA. uric acid crystal-induced nephropathy: evidence for a specific renal lesion in a gouty family. *J. Pahal* 1981; 135: 159-168.
19. Yokota N, Yamanaka H , Yamamoto Y et al. Autosomal dominant transmission of gouty arthritis with renal disease in a large japanese family. *Ann Rheum Dis* 1991; 50 : 108-111.
20. Moro F, Ogg CS, Simmonds HA et al. Familial juvenile gouty nephropathy with renal urate hypoexcretion preceding renal disease. *Clin Nephrol* 1991: 35 : 263-269.
21. Saeki A, Hosoya T , Okabe H et al. Newly discovered familial juvenile guty nephropathy in a japanese family. *Nephron* 1995; 70: 359-366.
22. Simmonds HA, Warren DJ, Cameron JS et al. Familial gout and renal failure in young women. *Clin Nephrol* 1980; 14: 176-182.
23. Emmerson BT, Gordon RB and thompson L. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency : its inheritance and ocurrence in a female with gout and renal disease. *Aust N Z J med* 1975; 5: 440-446.
24. Yarom A, Rennebohm RM, Strife F et al. Juvenile gouty arthritis. Two cases associated with mild renal insufficiency. *Am J Dis Child* 1984; 138: 955-957.
25. Murakami T, Kawakami H , Natatsuka K et al. Underexcretory- type hyperuricemia, isproportionate to the reduced glomerular filtration rate , in two boys with mild proteinuria. *Nephron* 1990; 56: 439-442.
26. Mc Bride MB , Rigden S, haycock et al. Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children . *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 357-64.
27. Calabrese G, Simmonds HA, cameron JS et al. Precocious gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzyme. *Q J Med* 1990 ; 75 : 441-50.

28. Zoref E, De Vries A and Sperling O. Evidence for X- linkage of phosphoribosylpyrophosphate synthetase in man. *Hum Hered* 1977 ; 27: 73-80.
29. Upchurch K, Leyna A, Arnold W et al. Hypoxanthine phosphoribosyltransferase deficiency : association of reduced catalytic activity with reduced levels of immunologically detectable enzyme protein. *Proc nat Acad Sci USA*. 1975; 72: 4142-4146.
30. James W, Stout T, Palella T. A molecular survey of hypoxanthine -guanine phosphoribosyltransferase deficiency in man. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 188-195.
31. Davidson B, Tarle S, Palella T et al. Molecular basis of hypoxanthine - guanine phosphoribosyltransferase deficiency in ten subjects determined by direct sequencing of amplified transcripts. *J Clin Invest* 1989; 84: 342-346.
32. Tohyama J, Nanba and Ohno K. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Identification of point mutations in japanese patients with lesch_Nyhan syndrome and hereditary gout and their permanent expression in an HPRT-deficient mouse cell line. *Hum Genet* 1994; 93 : 175- 181.
33. Takeuchi F, Hanoaka F, Yano E et al. The mode of genetic transmission of a gouty family with increased phosphoribosylpyrophosphate synthetase activity. *Hum genet* 1981; 58 : 322-330.
34. Massari P, Hsu C H, Barnes R V et al. Familial hyperuricemia and renal disease. *Arch Intern Med* 1980; 140 : 680- 684.
35. Puig J G, Miranda M E, Mateos F A et al. hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med* 1993; 153: 357- 365.
36. Edwards N L, Recker D and Fox I H. Overproduction of uric acid in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Clin Invest* 1979; 63: 922-930.
37. Hikita M, Hosoya T, Ichida K et al. partial deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase manifesting as acute renal damage. *Intern Med* 1998 ; 37: 945-9.
38. Wise CM and Agudelo CA. Gouty arthritis and uric acid metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 248-54.
39. Yu TF. Some unusual features of gouty arthritis in females. *Semi Arthritis Rheum* 1977; 6: 247-55.
40. Hudu O, tan CC , Dulin AL et al. Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23: 347-51.
41. Youssef P, Brama T , York H et al. Does renal impairment protect from gout. *J Rheumatol* 1995; 22 : 494-6.

42. Mavrikakis M E , Sfilkakakis P, Kontoyannis D et al. Gout and neurological abnormalities associated with cardiomyopathy in a young man. Ann Rheum Dis 1990 ; 49 : 942- 44.

43. Puig J, Michàn A, Jimènez M et al. female Gout. Arch intern Med 1991; 151: 726-32.

44. lally E, Ho G and kaplan S et al. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. Arch Intern Med 1986; 146: 2221 - 25.