

RASBURICASE NO TRATAMENTO
DE GOTA TOFÁCEA

Ana Ribeiro,* Mónica Bogas,** José Costa,* Lúcia Costa,*** Domingos Araújo****

Resumo

O obstáculo principal ao tratamento da hiperuricemia em pacientes com alergia ao alopurinol é a disponibilidade limitada de fármacos alternativos igualmente eficazes.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com gota tofácea incapacitante, com alergia ao alopurinol e contra-indicação para o uso de uricosúricos, tratada com rasburicase, um recombinante da urato-oxidase, com base na experiência descrita para o uso deste fármaco no tratamento da hiperuricemia associada à lise tumoral e de alguns casos de gota tofácea. Realçam também o facto de se tratar de uma doente com hemiplegia sequelar de AVC prévio que apresentava tofos gotosos apenas no membro não parético. Concluem que a abordagem de doentes com alergia ao alopurinol é uma situação difícil, podendo as perfusões mensais de rasburicase ser uma terapêutica alternativa para o tratamento de gota grave não tratável por outros meios.

Palavras-chave: Gota Tofácea; Rasburicase; Alergia ao Alopurinol.

Abstract

The main obstacle to the treatment of hyperuricemia in patients with allergy to allopurinol is the limited availability of equally efficient alternative drugs.

The authors present a clinical case of a patient with incapacitant tophaceous gout, allergy to allopurinol and contraindication for uricosurics, who was

treated with rasburicase, an urato-oxidase recombinant, based on experience with this drug in tumoral lysis and in some cases reports of tophaceous gout. The authors also enhance the fact of being a patient with a sequellar hemiplegia of a previous cerebrovascular disease that presents tophus only in the not paretic member. The management of patients with allergy to allopurinol can be a clinical challenge, and the monthly rasburicase perfusions may be an alternative treatment of serious gout not treatable for other ways.

Keywords: Tophaceous Gout; Rasburicase; Allopurinol Allergy.

Introdução

A gota é um distúrbio causado pela deposição de cristais de monourato de sódio nos tecidos, responsável por lesões articulares agudas ou crónicas, nefropatia e incapacidade funcional.¹ Nas formas severas e de longa evolução a acumulação de cristais nos tecidos moles como a cartilagem e tecido subcutâneo ou vasos conduz ao desenvolvimento de tofos.¹ Até recentemente o alopurinol era o único inibidor da xantina-oxidase disponível para o tratamento da gota. No entanto, está associado a efeitos adversos importantes, sendo os mais sérios a necrólise epidérmica tóxica, a doença hepática severa e as vasculites.²

Cerca de 20% dos doentes que fazem alopurinol desenvolvem pelo menos um efeito lateral, sendo necessário descontinuar a terapêutica em cerca de 5% dos casos.²

O obstáculo principal ao tratamento da hiperuricemia em pacientes com alergia ao alopurinol é a disponibilidade limitada ou contra-indicação para a toma de fármacos alternativos.

O rasburicase, um recombinante da urato-oxidase, tem sido usado na profilaxia e no tratamento a curto prazo da hiperuricemia associada à síndrome de lise tumoral após tratamento com qui-

*Interna Complementar de Reumatologia

**Assistente Hospitalar de Reumatologia

***Assistente Graduada de Reumatologia

****Chefe e Director de Serviço de Reumatologia
Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho,
Ponte de Lima



Figura 1. Tofos gotosos apenas na mão não parética. Imagens antes das perfusões de rasburicase.

mioterapia.^{1,3-6}

A urato oxidase ou uricase é uma enzima hepática peroxisomal que cataliza a oxidação enzimática de ácido úrico em alantoina, que é 10 vezes mais solúvel que o ácido úrico e mais facilmente eliminada pelo rim.^{1,3,4} Desta forma, o rasburicase poderá ser usado para reduzir o ácido úrico sérico para níveis que facilitem a reabsorção dos tofos e melhorem a capacidade funcional em doentes com gota severa intolerantes ao alopurinol.¹ Os autores descrevem o caso clínico de uma doente com artropatia gotosa tofácea e insuficiência renal crónica com alergia ao alopurinol, em que foi usada esta terapêutica.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 56 anos de idade, com antecedentes de AVC isquémico com hemiplegia esquerda sequelar de predomínio braquial, HTA medicada diariamente com losartan e hidroclorotiazida e insuficiência renal crónica de provável etiologia hipertensiva e por medicação com AINES, que fazia cronicamente por raquialgias mecânicas. Enviada à consulta de Reumatologia por valores de ácido úrico sérico persistentemente elevados e intolerância ao alopurinol, com desenvolvimento de reacção cutânea de hipersensibilidade grave em duas tentativas prévias. Foi considerado que a doente não apresentava condições clínicas para efectuar desensibilização ao alopurinol.

Do ponto de vista articular a doente negava episódios prévios de sinais inflamatórios articulares,

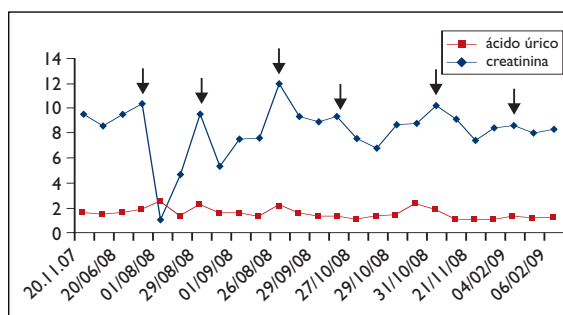


Figura 2. Evolução de ácido úrico no tratamento com rasburicase.

Registo dos valores de ácido úrico e creatinina séricos antes e após as perfusões de rasburicase. As setas assinalam as perfusões de rasburicase.

referindo apenas o aparecimento, desde há 2 anos, de pequenos nódulos esbranquiçados na face palmar de todos os dedos da mão direita, com impossibilidade progressiva de flexão da mesma, estando, na altura da observação, muito incapacitada, não só pelo défice motor, mas também pela presença de tofos gotosos apenas na mão não parética (Figura 1).

Nos exames auxiliares de diagnóstico constatou-se para além da hiperuricemia (ácido úrico 12 mg/dL), uma insuficiência renal crónica com *clearance* da creatinina de 44,65 mL/min e ecografia renovesical que mostrava rins pequenos e sem evidência de litíase renal ou do tracto urinário.

Apesar da instituição de terapêutica com losartan, fenofibrato, da suspensão do diurético e das medidas dietéticas adequadas, os níveis de ácido úrico persistiram elevados.

Face à inexistência de fármacos alternativos ao alopurinol disponíveis em Portugal, a doente foi proposta para realizar tratamento com rasburicase na dose de 0,2 mg/Kg em perfusões mensais. Iniciou este tratamento, fazendo profilaxia da agudização da patologia articular com 1 mg oral de colchicina. Após a primeira e a quarta perfusão, apresentou discreto agravamento da insuficiência renal, que regrediu rapidamente. De realçar também, o aparecimento de sinais inflamatórios articulares da tibiotársica e joelho direitos, após a 4ª perfusão, que cederam bem ao tratamento com corticoesteróides (100 mg metilprednisolona ev). Não teve outras intercorrências.

Completo 6 perfusões de rasburicase com diminuição acentuada do ácido úrico nos dias pós-perfusão, mas com elevação progressiva dos valo-



Figura 3. Imagem após 6 perfusões de rasburicase.

res de uricemia até à perfusão mensal seguinte (Figura 2).

Objectivamente constatou-se discreta diminuição dos tofos gotosos da mão não parética (Figura 3), verificando-se no entanto, melhoria da flexão dos dedos dessa mão (flexão ~30°) e da capacidade de realizar tarefas como escrever e alimentar-se.

Após os 6 meses de tratamento com rasburicase, a doente mantém terapêutica com fenofibrato, losartan e medidas dietéticas e será considerada para tratamento compassivo com febuxostat logo que possível.

Discussão

A identificação de tofos como primeira manifestação de um quadro clínico de gota tofácea crónica é uma forma de apresentação rara, podendo tornar o diagnóstico difícil nestas formas de apresentação atípica, nomeadamente com neoplasias dos tecidos moles.^{10,11} Na doente descrita também não havia qualquer evidência clínica ou radiológica de artropatia gotosa, no entanto a presença de hiperuricemia elevada e a visualização de cristais de monourato de sódio após punção de um dos tofos, confirmaram o diagnóstico.

Nas formas ligeiras de hipersensibilidade cutânea ao alopurinol a dessensibilização oral pode ser tentada, havendo elevadas taxas de falência, o que pode atrasar as terapêuticas em doentes com gota refractária.³ Na nossa doente a dessensibilização ao alopurinol não foi tentada por ter apresentado previamente uma reacção grave ao fármaco, com desenvolvimento de lesões cutâneas papulares e

bolhosas exuberantes, dispersas por toda a superfície corporal.

Por se tratar de doente com contra-indicação para realização de alopurinol e de uricosúricos, bem como pela inexistência de outros fármacos alternativos em Portugal, e por se encontrar muito incapacitada, não só pelo défice motor, mas também pela presença de tofos gotosos apenas na mão não parética, foi proposta para tratamento com rasburicase, com base na experiência descrita com este fármaco no tratamento da hiperuricemia associada à lise tumoral e em alguns casos de gota tofácea.^{1,3-5}

Nestas situações tem sido preconizado a realização de perfusões mensais de 0,2 mg/Kg, segundo um esquema experimental, uma vez que o ritmo óptimo das perfusões ainda não é conhecido.^{4,6}

Nesta doente, após cada perfusão de rasburicase verificou-se uma redução rápida e marcada na concentração do ácido úrico sérico, aumentando ao longo de cada mês para valores próximos dos valores prévios à perfusão. No entanto, a sua eficácia foi transitória, não permitindo uma diminuição sustentada dos níveis de uricemia.

A redução abrupta da uricemia acompanha-se de um risco muito importante de crises de gota que convém prevenir sistematicamente.⁶ Estas agudizações do quadro articular ocorrem geralmente após as primeiras perfusões de rasburicase, mais frequentemente após as 3 primeiras perfusões e a sua frequência tende a diminuir ao longo do tempo, informação esta, baseada na descrição de alguns casos clínicos.^{3,4,5,7} O discreto agravamento da função renal, nas primeiras perfusões, neste caso clínico, poderá ser explicado pela fraca hidratação da doente e por uma infecção urinária.

O rasburicase tem potencial antigénico, podendo as administrações repetidas do fármaco, diminuir a sua eficácia e aumentar o risco de hipersensibilidade, o que pode ser explicado pelo aparecimento de anticorpos neutralizantes,^{3,4} podendo este facto constituir uma limitação importante à terapêutica a longo prazo.

Em doentes com hemiplegia ou hemiparesia, tem sido documentada a poupança do membro parético por várias doenças reumáticas.^{7,8,9} Este fenómeno pode ser explicado por um efeito protector da hemiplegia resultante do desuso das estruturas e de uma inflamação modificada por neuropeptídeos e pelas lesões neurológicas estruturais.⁸

Os autores concluem que a abordagem de doentes com alergia ao alopurinol pode ser um desafio clínico, podendo as perfusões mensais de rasburicase ser uma terapêutica alternativa para o tratamento de gota grave não tratável por outros meios. Apesar de na nossa doente a diminuição dos tofos não ter sido significativa, ao contrário do que tem sido descrito em alguns casos experimentais, houve uma melhoria importante na capacidade funcional da doente. No entanto, a indicação primária para o uso de uricase no tratamento de doentes com gota permanece como uma alternativa limitada, em pacientes cuidadosamente selecionados.³ O elevado custo e a administração parental constituem outras limitações ao seu uso.⁵

Novos fármacos têm sido propostos para expandir as opções terapêuticas nos doentes com intolerância ou refractários ao alopurinol, entre eles o febuxostat (inibidor não purínico oral) e uma forma de uricase recombinante peguilada (pegloticase) que prolonga a semi-vida e reduz a imunogenicidade da uricase. Estas alternativas não foram opção antes do rasburicase, uma vez que não estão disponíveis no nosso país.

Correspondência para

Ana Sofia Roxo Ribeiro
Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho
Ponte de Lima
E-mail: anaroxo79@iol.pt

Referências

1. Voght B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 431-433.
2. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat lowered serum urate level and the rate of gout flares more than alopurinol. *Annals of internal Medicine* 2006; 145: 837-838.
3. Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as bridge therapy in refractory gout- editorial. *The journal of Rheumatology* 2007; 34:10.
4. Richette P, Brière C, Hoene-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol : an exploratory study. *J. Rheumatology* 2007; 34: 2093-2098.
5. Richette P, Bardin T. Successful treatment with rasburicase of a tophaceous gout in a patient allergic to allopurinol. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 338-342.
6. Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. *Revue du Rhumatisme* 2007; 74: 160-167.
7. Donegan CF, Berman P, Doherty M. Rapid development of a tophus following ipsilateral hemiparesis. *Annals of Rheumatic Diseases* 1993; 52: 308-309.
8. Sethi S, Sequeira W. Sparing effect of hemiplegia on scleroderma. *Annals of the Rheumatic Disease* 1990; 49: 999-1000.
9. Glynn JJ, Clayton ML. Sparing effect of hemiplegia on tophaceous gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1976; 35: 534-535.
10. Agarwal K, Pahuja S, Agarwal C, Harbhanjanka A. Fine needle aspiration cytology of gout tophi with review of literature. Case report. *Journal of Cytology* 2007; 24: 142- 145.
11. Yu KH, Lien LC, Ho HH. Limited Knee joint range of motion due to invisible gout tophi. *Rheumatology* 2004; 43: 191- 194.