

I geni e la gotta

Gout's genes and geniuses

G. Pasero¹, P. Marson²

¹Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Pisa

²Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliera di Padova

Che la gotta sia una malattia ereditaria era noto probabilmente già ad Ippocrate, anche se questi ne fa un cenno solo di sfuggita, quando osserva che idropisia, tisi e gotta hanno in comune che “chi ha una predisposizione congenita avrà una difficile guarigione” (1). In ogni caso il carattere familiare della gotta venne confermato, senza possibilità di equivoci, da Sorano di Efeso, nel II secolo d.C. (2).

Che poi la gotta abbia una particolare predilezione per quelli che oggi appartenerebbero alla categoria dei VIP (“*very important persons*”), specialmente se ricchi, era già stato riconosciuto da Gaio Svetonio Tranquillo nel I secolo d.C., che la chiamava “*morbis dominorum*” (3), mentre Luciano di Samosata, che alla gotta dedicò una celebre parodia (4), scrisse che la podagra era una divinità “che non amava i poveri”.

Com'è ovvio, oggi sappiamo molto di più su entrambi gli argomenti, ma non vi è dubbio che i geni - nel senso dei “loci” cromosomici responsabili della trasmissione dei caratteri ereditari - hanno un ruolo primario nel determinare la gotta, così come i geni - nel senso degli individui dotati di un'intelligenza superiore - sembrano esserne più facilmente colpiti.

Fu Sir Archibald Edward Garrod che nel 1909 incluse la gotta fra gli “*inborn errors of metabolism*” (5), ed è forse una coincidenza non casuale (trasmissione ereditaria del genio?) che questi fosse figlio di Sir Alfred Baring Garrod (6) (Fig. 1) che quasi mezzo secolo prima, nel 1854 (7), aveva messo a punto quell'ingegnoso “metodo del filo” at-

traverso il quale si dimostrava, per la prima volta, la presenza di un'elevata concentrazione di acido urico nel sangue dei gottosi¹.

Garrod figlio, infatti, aveva segnalato che quasi l'80% dei malati della sua casistica di gottosi aveva precedenti familiari, affermando che “*breed is stronger than posture*” (5).

Più recentemente, Kelley et al., prendendo in considerazione un insieme di casistiche, hanno trovato che la percentuale di familiarità positiva varia dall'11% all'80% (9). Sulle modalità di trasmissione genetica non si è raggiunto però un unanime accordo: Smyth et al. (10) e Stecher et al. (11) ritenevano che la gotta fosse determinata da un gene autosomico dominante, la cui penetranza sarebbe più elevata nel sesso maschile e più bassa in quello femminile, mentre oggi prevalgono le ipotesi formulate da Hauge e Harvald, secondo i quali l'iperuricemia e di conseguenza la gotta rappresenterebbero un tratto poligenico (12), e da Neel et al., secondo i quali si tratterebbe di una trasmissione più genericamente multifattoriale (13).

Com'è noto, il fatto che un carattere geneticamente controllato si renda manifesto non dipende soltanto dalla penetranza intrinseca del gene, ma può variare per fattori ambientali “non genetici”, che ne condizionano l'espressività. Nel caso della gotta,

¹Riportiamo qui il metodo introdotto da Garrod, nella versione tratta da un noto testo di medicina pubblicato a Milano nel 1895 (8): “...si estraggono una trentina di grammi di sangue, e si fa coagulare. Del siero che si separa si mettono 10 cent. cubici in un vetrino da orologio piuttosto piano, ed avente un diametro di circa 3 pollici. Vi si aggiunge un cent. cubico di acido acetico ordinario (30%), e poscia si stende nel vetrino un filo non troppo liscio lungo un pollice. Si conserva tutto in luogo caldo e difeso dalla polvere per 24 a 48 ore. L'esame microscopico e chimico rivela subito la presenza di acido urico, se ve ne ha”.



Figura 1 - Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907).

sembra di poterne individuare almeno due: l'alimentazione e l'increzione gonadica.

Lasciando da parte l'opinione popolare che vede nel gottoso un soggetto particolarmente incline ai piaceri della tavola, è indubbio che la prevalenza della gotta è assai più elevata nei paesi occidentali rispetto a quelli del terzo mondo, ma soprattutto che l'incidenza della malattia e degli attacchi acuti in chi era noto per essere gottoso sono drasticamente diminuite nel corso della prima (14) e della seconda guerra mondiale (15). Del resto, già nell'Ottocento Alfonso Corradi aveva segnalato come il declino epidemiologico della podagra e delle sue cause (soprattutto quelle alimentari) rispetto ai tempi antichi, fosse una sorta di fenomeno collettivo, comune a molte zone d'Italia, ma anche ad alcuni paesi europei, come Spagna ed Inghilterra (16). Non è, di fatto, in contrasto con queste vicende storiche relativamente recenti la constatazione che la malattia si è "democraticizzata" (15) rispetto ad epoche più remote, quando la gotta sembrava colpire, a parte i "signori", solo coloro che mangiavano alla "tavola del padrone", come cuochi, maggiordomi o cocchieri.

Altrettanto evidente sembra essere il ruolo dell'increzione gonadica nel determinare l'espressione fenotipica della predisposizione genetica. La gotta ha

notoriamente una prevalenza molto più alta nel maschio che nella femmina e, sul piano storico, si può fare riferimento ancora ad Ippocrate (17) che in alcuni celebri aforismi aveva sentenziato che gli uomini non ammalano di gotta "*ante usum Veneris*", le donne prima della menopausa, e gli eunuchi mai. È noto che l'uricemia è bassa nei bambini e che alla pubertà presenta un incremento nel maschio, ma non nella femmina (18). Non è però facile stabilire se la maggiore morbilità del maschio dipenda dalla presenza del testosterone oppure dall'assenza degli estrogeni. La differenza fra i livelli di acido urico nei due sessi, infatti, sembra dovuta alla sua più elevata clearance renale nella femmina (19), e quest'effetto sarebbe legato agli estrogeni (20), mentre gli androgeni sarebbero su questo ininfluenti (21). Per contro, utilizzando i liposomi come modello di membrana lisosomiale, è stato dimostrato che il testosterone favorisce e l'estradiolo riduce l'effetto labilizzante dei cristalli di acido urico (22). È stato poi osservato che la somministrazione di testosterone può scatenare un attacco di gotta (23), anche nel sesso femminile (24).

Ma oltre ad essere la malattia dei "*genes*", la gotta è pure la malattia dei "*geniuses*". L'elenco dei gottosi celebri è molto lungo (16, 25-34). Vi sono compresi, per fare solo alcuni esempi, vari re ed imperatori (Alessandro Magno, Ottaviano Augusto, Carlo Magno, Carlo V, Luigi XVIII, Giorgio IV, Napoleone Bonaparte), papi e riformatori religiosi (Pio III, Giulio II, Clemente VII, Innocenzo XI, Martin Lutero, Giovanni Calvino, John Wesley) uomini politici e condottieri (Francis Bacon, Oliver Cromwell, i due William Pitt, Orazio Nelson), letterati (Orazio, Ovidio, Marziale, Lorenzo il Magnifico, Michel de Montaigne, John Milton), artisti (Michelangelo, Leonardo da Vinci, Pietro Paolo Rubens), filosofi (Gottfried Leibnitz, Immanuel Kant, Johann Fichte), scienziati (Isaac Newton, Benjamin Franklin, Carl von Linné, Jons Jacob Berzelius, Jean-François Champollion, Charles Darwin), medici (William Harvey, Thomas Sydenham, Giovanni Battista Morgagni).

Un numero così elevato e tanto qualificato di personaggi, da non apparire solo casuale, richiederebbe una spiegazione. In mancanza di questa, perlomeno pone degli interrogativi. Alcune risposte sono semplici (o addirittura semplicistiche): le malattie degli uomini importanti passano più facilmente alla storia di quelle della gente comune; in alcuni casi, appartenenti a celebri famiglie (Borboni, Medici, Tudor) vi è stata certamente una trasmissione genetica; quasi tutti facevano parte

dei “domini” o dei “divites”; di alcuni re di Francia o papi si sono tramandate anche le intemperanze alimentari.

Ma non si può escludere che vi sia qualche altro motivo, anche perchè è un po’ difficile sospettare di peccati di gola personaggi austeri come Calvino o Kant!

Nel 1927 uno scrittore e psicologo inglese, Havelock Ellis (35) (Fig. 2), suggerì che potesse esserci un rapporto tra acido urico e livelli d’intelligenza, affermando che, se la genialità non può essere una conseguenza diretta della gotta, era pur sempre ipotizzabile che il “veleno” di questa malattia agisse come stimolante della capacità intellettuale. Gli esempi che accompagnano queste affermazioni e lo stesso titolo dell’opera (“*A study of British genius*”) fanno però sospettare l’autore abbia voluto semplicemente dimostrare una tesi. Tuttavia, qualche decennio più tardi, una serie d’indagini epidemiologiche hanno confermato che questa ipotesi poteva non essere interamente frutto di fantasia. Questi studi furono probabilmente suggeriti da un’altra ipotesi interpretativa, basata su argomenti più concreti. Nel 1955, infatti, il chimico Egon Orowan fece notare due fatti (36):

- a) tra i mammiferi le specie più sviluppate, i primati e l’uomo, sono quelle che, avendo perduto nel corso della filogenesi l’attività uricasica del fegato (37), hanno livelli uricemici assai più elevati rispetto a tutte le altre;
- b) alcune metilpurine (caffeina, teofillina, teobromina) possiedono un’azione stimolante sulle funzioni superiori (attenzione, concentrazione, ecc.).

I risultati di queste indagini epidemiologiche non sono più di tanto clamorosi, ma sono univoci: in questi veniva messa in evidenza una correlazione significativa tra livelli uricemici e grado d’intelligenza, misurato con la *Army Classification Battery* (38); analoga correlazione veniva osservata tra uricemia e stato sociale raggiunto in gruppi di dirigenti, scienziati, artigiani e studenti (39); in un gruppo di professori universitari si evidenziava un’associazione tra livelli uricemici e caratteristiche come capacità d’iniziativa, predisposizione al successo e attitudine alla leadership (40).

Ovviamente, questi dati richiedono altre conferme - non ci risulta che indagini del genere siano state riprese in anni più recenti, a parte alcune sporadiche segnalazioni (41-43) e una revisione critica pubblicata negli anni Novanta (44) - e qualsiasi conclusione su questa tematica è, al momento, assai rischiosa.



Figura 2 - Havelock Ellis (1859-1939).

Pure l’obiezione più evidente, cioè il fatto che i soggetti con sindrome di Lesch-Nyhan, nonostante livelli molto alti di acido urico, siano oligofrenici, ha una spiegazione scientifica.

Il tessuto nervoso, infatti, non disponendo di tutti gli enzimi necessari per la biosintesi “*de novo*”, deve soddisfare il proprio fabbisogno in nucleotidi purinici solo attraverso la “*salvage pathway*” (45), bloccata in questa malattia dal deficit dell’enzima più importante (HGPRT), da cui consegue una grave sofferenza neuropsichica. Più consistente è invece un’altra obiezione (46).

Le qualità psicologiche e comportamentali correlate ad alti livelli di acido urico non mancano oggi nel sesso femminile (si pensi solo alla tendenza alla leadership), ed alcune di queste sono talora già palesi prima della pubertà, quando l’uricemia è fisiologicamente più bassa. Controbattere che il passato non riporta un numero consistente di donne “geniali” rispetto agli uomini, può essere interpretata come un’affermazione “maschilista”, ma auspicare che queste indagini epidemiologiche vengano riprese ed estese ci sembra importante, non solo per la storia della gotta.

BIBLIOGRAFIA

1. Ippocrate. *Oeuvres complètes* (traduction nouvelle par E. Littré). Paris, Baillière, 1839.
2. Soranus. *Livres 3* (Burguiere P, Gourevitch D, Malinas Y, eds). Paris, Les Belles Lettres, 1994.

3. Gaio Svetonio Tranquillo. Opere tradotte ed illustrate. Venezia, Tip. Giuseppe Antonelli, 1844.
4. Luciano di Samosata. La Podagra (traduzione di G. Tedeschi). Lecce, Ed. Argo, 1998.
5. Garrod AE. Inborn errors of metabolism. London, H. Frowde: Hodder & Stoughton, 1909.
6. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819-1907). *Rheumatology* (Oxford) 2001; 40: 1189-90.
7. Garrod AB. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med Chir Trans London* 1854; 37: 49-59.
8. De Dominicis N. Gotta. In: *Trattato Italiano di Patologia e Terapia Medica*, diretto da E. Maragliano, Milano, Ed. Francesco Vallardi, 1895; Vol IV, Parte I: 3-39.
9. Kelley WN, Grobner W, Holmes E. Current concepts in the pathogenesis of hyperuricemia. *Metabolism* 1973; 22: 939-59.
10. Smyth CJ, Cotterman CW, Freyberg HH. Genetics of gout and hyperuricemia. An analysis of nineteen families. *J Clin Invest* 1948; 27: 749-59.
11. Stecher RM, Hesh AH, Solomon WM. Heredity of gout and its relationship to familial hyperuricemia. *Ann Intern Med* 1949; 31: 595-614.
12. Hauge M, Harvald B. Heredity in gout and hyperuricemia. *Acta Med Scand* 1955; 152: 247-57.
13. Neel JV, Rakic MT, Davidson RT, Valkenburg HA, Mikkelsen WM. Studies on hyperuricemia. II. A reconsideration of the distribution of serum uric acid values in the families of Smyth, Cotterman and Freyberg. *Am J Hum Genet* 1965; 17: 14-22.
14. Thannhauser SJ. Die Gicht. In: *Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten*. München, Bergmann, 1929.
15. De Sèze S, Ryckenwaert A. La goutte. Paris, Expansion ed, 1960.
16. Corradi A. Della odierna diminuzione della podagra e delle sue cause. Saggio di patologia storica. Bologna, Tip. Gamberini e Parmeggiani, 1860.
17. Pasero G, Marson P. Hippocrates and rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 687-9.
18. Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout and hyperuricemia: Tecumseh, Michigan 1959-1960. *Am J Med* 1965; 39: 242-51.
19. Wolfson WQ, Hunt HD, Levine R, Guterman HS, Cohn C, Rosenberg EF, et al. Transport and excretion of uric acid in man. V. A sex difference in urate metabolism with note on clinical and laboratory findings in gouty women. *J Clin Endocr* 1949; 9: 749-67.
20. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J* 1973; i: 449-51.
21. Scott JT, Loebl WY, Brewis IDL. The effects of stilbestrol and testosterone on urate clearance in humans and rats. *Scand J Rheumatol* 1975; 4 (suppl 8): 31-07 (abstract).
22. Weissmann G, Rita GA. Molecular basis of gouty inflammation: interaction of monosodium urate crystals with lysosomes and liposomes. *Nat New Biol* 1972; 240: 167-72.
23. Marañón G. Algunos aspectos del problema de la gota. *Rev Iber Endocrinol* 1957; 4: 77-87.
24. Graber-Duvernay J, Graber-Duvernay B. A propos de la goutte aigue féminine. *Rhumatologie* 1957; 41: 261-7.
25. Graham W, Graham KM. Martyrs to the gout. *Metabolism* 1957; 6: 209-17.
26. Bywaters EGL. Gout in the time and person of George IV: a case history. *Ann Rheum Dis* 1962; 21: 325-38.
27. Louyot P. La goutte à la cour de France. *J Sci Méd Lille* 1969; 87: 61-37.
28. Rosner F. Gout in the Bible and the Talmud. *Ann Intern Med* 1977; 86: 833.
29. Dudley Hart F. William Harvey and his gout. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 125-7.
30. Leca AP. Histoire illustrée de la Rhumatologie. Paris, Dacosta, 1987.
31. Appelboom T. The past: a gallery of arthritics. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 442-52.
32. Porter R, Rousseau GS. Gout. The patrician malady. New Haven and London, Yale University Press, 1998.
33. Carcassi U. Carlo V imperatore. Un illustre gottoso. Sassari, Carlo Delfino editore, 1999.
34. Ceccarelli G. Archeologia medica: scavando fra i tofi di Papi, di Duchi e di Re. *Reumatismo* 2003; 55: 123-30.
35. Ellis H. A study of British genius. London, rev. edn, Constable, 1927.
36. Orowan E. The origin of man. *Nature* 1955; 175: 683-4.
37. Florkin M. L'évolution biochimique. Paris, Masson, 1947.
38. Stetten D Jr, Hearon JZ. Intellectual level measured by Army Classification Battery and serum uric acid concentration. *Science* 1959; 129: 1737.
39. Dunn JP, Brooks JW, Mausner GJ, Rodnan GP, Colbb uc-A TD9192.