



The Importance of Radiological Research in Diagnostics of CPPD

Deimantė Pociūtė¹

¹Lithuanian University of health sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

Abstract

Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease is caused by the deposition of crystals in the cartilage of the joints and the surrounding soft tissues. Clinical expression of CPPD is arthropathy. It usually occurs in the elderly patients and is characterized by a variety of clinical forms. Typically, it occurs with acute knee arthritis and X-ray signs of chondrocalcinosis (calcification of the lateral cartilage).

This article presents a review of literature on the significance of ultrasound, X-ray, computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging in diagnosis of CPPD disease. The sensitivity and specificity of each study were analyzed. Most of the articles concluded that X-ray and ultrasound were the most reliable and accurate methods for diagnosing the disease. The specificity and sensitivity of CT were sufficient, but it was rarely used to diagnose CPPD due to the high exposure and negative ratio of benefits and harm. The reliability and accuracy of the BMR study was not evaluated due to lack of data.

Keywords: calcium pyrophosphate deposition disease, calcium pyrophosphate crystals, ultrasound, x-ray, computed tomography, nuclear magnetic resonance

Radiologinių tyrimų reikšmė CPPD ligos diagnostikoje

Deimantė Pociūtė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų Universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.

Santrauka

Kalcio pirofosfato kristalų depozitų (CPPD) ligą sukelia kristalų nusėdimas sąnarių kremzlėse ir aplinkiniuose minkštuosiuose audiniuose. Klinikinė CPPD ligos išraiška yra artropatija. Ji dažniausiai pasireiškia senyvo amžiaus žmonėms ir pasižymi klinikinių formų įvairove. Tipiniais atvejais pasireiškia ūminiu kelio sąnario monoartritu ir rentgenologiniais chondrokalcinozės (hialininės kremzlės kalcifikacijos) požymiais.

Straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga apie ultragarsinių, rentgenologinių, kompiuterinės tomografijos ir branduolių magnetinio rezonanso tyrimų reikšmę CPPD ligos diagnostikoje. Nagrinėjama kiekvieno tyrimo jautrumas ir specifiskumas. Daugumoje analizuotų straipsnių pateikta išvada, kad rentgenologinis ir ultragarsinis tyrimai buvo patikimiausi ir tiksliausi metodai ligos diagnozavimui. KT specifiskumas ir jautrumas buvo pakankamas, tačiau tyrimas retai naudojamas CPPD ligos diagnozavimui dėl didelės apšvitos ir neigiamo naudos ir žalos santykio. Dėl duomenų trūkumo, BMR tyrimo patikimumo ir tikslumo vertinti nebuvo galima.

Raktiniai žodžiai: kalcio pirofosfatų kristalų depozitų liga, kalcio pirofosfato kristalai, ultragarsas, rentgenas, kompiuterinė tomografija, branduolių magnetinis rezonansas.

Ižanga

Kalcio pirofosfatų kristalų depozitų liga (*angl. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease*) (CPPD) apibūdinama kaip kalcio pirofosfato (CPP) kristalų nusėdimas sąnariuose (skaidulinėse, hialinėse kremzlėse) ir aplinkiniuose minkštuosiuose audiniuose [1 – 2]. CPP kristalų nusėdimas sąnarių audiniuose yra trečias pagal dažnumą sutrikimas, kuris sąlygoja ūminio arba lėtinio artrito išsivystymą [3 – 4]. Ši liga būna asimptominė arba pasireiškia kaip ūminis vieno sąnario uždegimas, vadinamas pseudopodagra [5]. CPPD dažniausiai pasireiškia asmenims, vyresniems negu 60 metų.

Kliniškai sunku diferencijuoti CPPD sukeltą artropatiją nuo tikrosios podagros. CPPD diagnozė patvirtinama atliekant artrocentezę ir sąnarinio skysčio analizę [6]. Taikant šį metodą, iš pažeisto sąnario aspiruojamas sąnarinio skysčio mėginys, kuris yra tiriamas su poliarizuotos šviesos mikroskopu. H&E dažais dažytame tepinėlyje matomi mėlyni, dažniausiai rombo arba strypo formos, CPP kristalai. Vizualizavus šias struktūras yra diagnozuojama CPPD sąlygota artropatija [7]. CPPD ligos diagnostika yra nepakankama. Derfus BA ir bendraautoriai atliko tyrimą, nustatė, kad net 25-30 proc. pacientų, kuriems dėl kelio sąnario osteoartrito buvo atliktas visiškas sąnario keitimas, mikroskopuojant sinovijinį skystį, rasti CPP kristalai, buvo nenustatyta CPPD liga [8]. Dėl kiekvienam pacientui skirtingai pasireiškiančios CPPD ligos klinikos ir polinkio komplikuoti kitus artrito tipus (osteoartridas, reumatoidinis artritas) [9], greita ir tiksli diagnostika užkerta kelią neteisingo artrito etiologinio gydymo pasirinkimui [10].

Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti radiologinių tyrimų reikšmę CPPD ligos diagnozavimui.

Metodika

Duomenų buvo ieškoma duomenų bazėse *PubMed* ir *Google Scholar*. Visateksčiai straipsniai buvo atrinkti atsižvelgiant į pavadinimą, santrauką bei reikšmingus žodžius, nurodančius, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Naudoti reikšminiai žodžiai ir jų deriniai buvo: kalcio pirofosfatų kristalų depozitų liga, kalcio pirofosfato kristalai, kalcio pirofosfatų kristalų depozitų liga ir radiologiniai vaizdai (ultra

garsas, kompiuterinė tomografija, magnetinis rezonansas, rentgenas). Atrinktos ir apibendrintos 21 publikacijos, skelbtos anglų kalba.

Rentgeno nuotraukos

Rentgenas – tai pirmo pasirinkimo metodas diagnozuojant ir diferencijuojant CPPD ligą nuo kitų artrito tipų [11]. Rentgeno spindulių pagalba yra vizualizuojamos kalcifikuotos kremzlės (chondrokalcinozė) ir vertinamas pažeidimo mastas. CPPD ligos atveju rentgenologiškai galima stebėti tokius pakitimus sąnariuose kaip osteofitai, sąnario ertmės susiaurėjimas ir subchondrinės cistos [12]. CPPD ligos pirminėje patikroje yra rekomenduojama atlikti 2 krypčių (priekinės ir šoninės) rentgeno nuotraukas, kurios apima plaštakos, kelių ir dubens sąnarius [13].

Chondrokalcinozė yra itin glaudžiai susijusi su CPPD liga. Abishek ir bendraautoriai atliko kohortinį tyrimą, kuriame tyrė 3170 individus ir ieškojo chondrokalcinozės požymių rentgeno vaizduose. 1/3 pacientams buvo diagnozuota klubo osteoartrito, 1/3 – kelio OA, 1/3 – nebuvo diagnozuota OA. Nustatyta, kad kelių chondrokalcinozė dažniausiai randama šoniniuose kelio sąnario paviršiuose (*angl. Lateral compartments*). Tačiau pusiau sulenкта kelio padėtis atliekant rentgeno nuotraukas gali sumažinti galimybę aptikti chondrokalcinozę. Nepaisant to, šio tyrimo autoriai pripažįsta rekomendacijų atlikti rentgeno nuotraukas pagrįstumą [14].

G. Filippou ir bendraautoriai tyrė rentgeno vaizdų jautrumą iš specifiskumą diagnozuojant chondrokalcinozę meniskuose, kurią sąlygojo CPPD liga. Radiologiškai tirti pacientai, kuriems nustatyta ir po 3 mėnesių planuojamas atlikti operacinis gydymas. Iš 42 pacientų, dešimčiai nustatyta kalcifikacija vidiniame paviršiuje, o 13 – šoniniame paviršiuje. Nustatytas tyrimo jautrumas yra 75 proc., o specifiskumas – 92 proc. [15].

Mokslinėje literatūroje pateikti atvejai pagrindžia pakankamą rentgeno nuotraukų specifiskumą ir jautrumą diagnozuojant chondrokalcinozę, kurią sąlygoja CPPD liga.

Ultragarsas

Ultragarsinis tyrimas yra nebrangus, saugus, neskleidžiantis radiacijos tyrimo metodas, kurį galima atlikti net prie ligo lovos. Jis taip pat turi didžiausią jautrumą iš visų radiologinių tyrimų diagnozuojant CPPD ligą [15]. Šiuo tyrimu vizualizuojamas sąnario minkštųjų audinių uždegimo požymiai ir CPPD kristalai, net jei rentgeno vaizduose kalcifikacija nustatyta nėra [16]. G. Fillipou ir bendraautorii atliktoje metaanalizėje pateikta, kad ultragarsinio tyrimo metu yra vizualizuojami hiperechogeniški CPP kristalai skaidulinėje kremzlėje (62 proc.), hialininėje kremzlėje (84 proc.), sinovijiniame skystyje (12 proc.) ir sausgyslėse (43 proc.) [15]. Taip pat kitame tyrime, G. Fillipou ir bendraatoriai nustatė, kad ultragarso jautrumas, diagnozuojant CPPD sukeltus pokyčius sąnariuose yra 96,2 proc, o specifiskumas – 87,5 proc. [17].

Apibendrinant literatūros duomenis, hiperechogenišku kristalų vizualizavimas sąnario struktūrose naudojant ultragarso tyrimą yra pakankamo jautrumo ir specifiskumo metodas nustatyti CPPD ligą.

Kompiuterinė tomografija

Kompiuterinė tomografija (KT) priskiriama prie jautrių tyrimų galinčių identifikuoti kalcio sankaupas kremzlėje ir minkštuosiuose audiniuose [18]. Tyrimo metu, skenuojant minkštaisiais audiniais apsuptus sąnarius, puikiai vizualizuojamos net smulkausios skaidulinės kremzlės. Deja, KT, lyginant su kitais radiologiniais tyrimais, rečiau pasitelkiamas sąnarių skausmingumo priežasčių diagnostikoje dėl didelės apšvitos, tenkančios tiriamajai sričiai. Pastaraisiais metais mokslinėje literatūroje pasirodė tyrimai, kuriuose pasitelkta aukštos raiškos KT skenuojant ir ieškant CPP kristalų mirusiųjų sąnariuose. 2013 metais Tourine ir bendr. 68 žmonių palaikams, kurių medicininėje dokumentacijoje nebuvo rasta informacijos apie sąnarių patologijas, atliko aukštos rezoliucijos KT ir nustatė, kad 34 proc. tirtųjų rastos kalcifikacijos meniskuose bei 21 proc. hialininėje kremzlėje, tarp šių radinių taip pat nustatyta stipri koreliacija. Dažniausias sąnarys, kuriame stebėta CPP išraiška buvo blauzdikaulio - šėvikaulio sąnarys [19].

Branduolių magnetinio rezonanso tyrimas

Išanalizavus įvairius literatūros šaltinius nustatyta, kad branduolių magnetinio rezonanso (BMR) tyrimas yra retai naudojamas diagnozuojant CPPD ligą. Nors šis tyrimas yra brangus ir gerai vizualizuoja minkštuosius audinius, vertinant CPP kristalų nusėdimą minkštuosiuose audiniuose, dažnai nustatoma klaidingai neigiama diagnozė [20]. Dirim ir bendraatoriai įvertino, kad naudojant T1 seką 1.5 MRT tyrime net 75 proc. CPP kristalai, esantys minkštuosiuose audiniuose, nenustatyti [21]. Tad vertinant pateiktus tyrimo rezultatus galima teigti, jog būtini tolimesni tyrimai įvertinti MRI tyrimo tikslumą ir klinikinę vertę diagnozuojant CPPD ligą.

Apibendrinimas

CPP kristalų nusėdimas sąnariuose yra vienas iš dažniausių sutrikimų, kuris sąlygoja lėtinio arba ūminio artrito klinikinį pasireiškimą įvairiuose sąnariuose. CPPD ligos diagnostika vis dar yra nepakankama ir liga dažnai komplikuoja kitas artrito formas. Greita ir tiksli diagnostika sąlygoja tinkamo etiologinio gydymo pasirinkimą mažina artrito komplikacijų išsivystymo dažnį.

Klinikiniais tyrimais stengtasi išanalizuoti įvairių radiologinių tyrimų, tokių kaip rentgeno, ultragarso, kompiuterinės tomografijos ir branduolių magnetinio rezonanso tyrimų patikimumą ir tikslumą diagnozuojant CPPD ligą.

Vertinant rentgeno tyrimo patikimumą ir tikslumą nustatytas pakankamas specifiskumas ir jautrumas chondrokalciniozės, kurią sąlygoja CPPD liga, diagnostikoje. Vertinant hiperechogenišku CPP kristalų vizualizavimą sąnario struktūrose naudojant ultragarso tyrimą, taip pat nustatytas pakankamas jautrumas ir specifiskumas CPPD ligos diagnostikai. Nors KT tyrimo reikšmė CPP kristalų sąlygotiems pakitimams sąnariuose yra pakankama, tačiau šis tyrimas naudojamas retai dėl didelės apšvitos dozės. BMR tyrimo reikšmės įvertinimui CPPD ligos diagnostikoje reikalingas didesnis publikuotų tyrimų kiekis. Dėl duomenų trūkumo, BMR tyrimo patikimumo ir tikslumo vertinti negalima.

Literatūros šaltiniai

1. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystal deposition disease – nomenclature and diagnostic criteria. *Ann Int Med* 1977;87:240-242.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:563-570
3. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med* 2016;374:2575–84.
4. Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:133–9.
5. Ryan LM, McCarty DJ. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout and articular chondrocalcinosis. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997:2103–2125.
6. Akbarnia H: Arthrocentesis, Knee. StatPearls. Akbarnia, Halleh (ed): StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2017
7. Iqbal S M, Qadir S, Aslam H M, et al. (January 07, 2019) Updated Treatment for Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: An Insight . *Cureus* 11(1): e3840. doi:10.7759/cureus.3840
8. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ, et al. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol* 2002; 29: 570-4.
9. Gerster JC, Varisco PA, Kern J, Dudler J, So AK. CPPD crystal deposition disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:468–9.
10. Miksanek, J. & Rosenthal, A.K. *Curr Rheumatol Rep* (2015) 17: 20. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0496-1>
11. Patrick Omoumi MD, MSc, PhD, Pascal Zufferey MD, Jacques Malghem MD and Alexander So FRCP, PhD Rheumatic Disease Clinics of North America, 2016-11-01, Volume 42, Issue 4, Pages 621-644
12. Kleiber Balderrama C, Rosenthal A, Lans D, Singh J, Bartels C: Calcium pyrophosphate deposition disease and associated medical comorbidities: a national cross-sectional study of US veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017, 69:1400-1406. 10.1002/acr.23160
13. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG, Utsinger PD, Shapiro RF, Haselwood DH, et al. Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD): pseudogout. *Radiology*. 1977; 122:1–15
14. Abhishek. *Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings*. *Current Opinion in Rheumatology*: March 2016 - Volume 28 - Issue 2 - p 133–139
15. G. Filippou1, A. Adinolfi, M.A. Cimmino et etc.: Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2016; 34: 254-260
16. Iqbal S M, Qadir S, Aslam H M, et al. (January 07, 2019) Updated Treatment for Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: An Insight . *Cureus* 11(1): e3840. DOI 10.7759/cureus.3840
17. G. Filippou1, A. Adinolfi, M.A. Cimmino et etc.: Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2016; 34: 254-260
18. Misra D, Guermazi A, Sieren JP, Lynch J, Torner J, Neogi T, et al. CT imaging for evaluation of calcium crystal deposition in the knee: initial experience from the Multicenter Osteoarthritis (MOST) study. *Osteoarthr Cartil*. 2014. doi:10.1016/j.joca.2014.10.009
19. Touraine S, Ea HK, Bousson V, Cohen-Solal M, Laouisset L, Chappard C, et al. Chondrocalcinosis of femoro-tibial and proximal tibio-fibular joints in cadaveric specimens: a high-resolution CT imaging study of the calcification distribution. *PLoS One*. 2013;8: e54955
20. Srinivasan V, Kesler H, Johnson M, Dorfman H, Walter K. Tophaceous pseudogout of the thoracic spine. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154:747–50
21. Dirim B, Resnick D, Abreu M, Wangwinyuvirat M, Trudell DJ, Haghighi P. Relationship between the degeneration of the cruciate ligaments and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: anatomic, radiologic study with histologic correlation. *Clin Imaging*. 2013; 37:342–7