

4ο Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης
στη Ρευματολογία

Αρθροπάθεια σχετιζόμενη με κρυστάλλους πυροφωσφορικού ασβεστίου



Τσαλαπάκη Χριστίνα
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Β'
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Αθήνα, 19/11/2022

Νόσος από εναπόθεση κρυστάλλων πυροφωσφορικού ασβεστίου (CPPD)

Στο παρελθόν χρησιμοποιούνταν ο όρος *ψευδοουρική αρθρίτιδα*

Ann. rheum. Dis. (1963), **22**, 142.

CHONDROCALCINOSIS ARTICULARIS **SECTION I. CLINICAL AND RADIOLOGICAL STUDY**

BY

D. ŽITŇAN AND Š. SIT'AJ

From the Research Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Czechoslovakia

Radiological Analysis

X rays revealed multiple pathognomonic calcification of hyaline and fibrous cartilage. A dense, narrow band closely followed the contour of the epiphysis. The distribution of the calcification of

Νόσος από εναπόθεση κρυστάλλων πυροφωσφορικού ασβεστίου (CPPD)

Αποδίδεται σε εναπόθεση κρυστάλλων πυροφωσφορικού ασβεστίου στις αρθρώσεις και σε παρακείμενους ιστούς

- ✓ Ασυμπτωματική
- ✓ Κλινικό σύνδρομο οξείας ή χρόνιας αρθρίτιδας

Επιπολασμός : 4-7% του πληθυσμού σε Ευρώπη και USA

Συνήθως σε >60 ετών

3^η πιο συχνή αιτία φλεγμονώδους αρθρίτιδας

Συνηθέστερη εντόπιση: γόνατο, τριγωνικός σύνδεσμος καρπού, γληνοβραχιόνια άρθρωση.

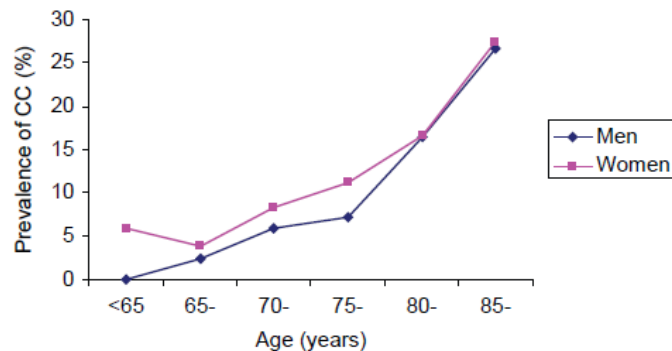
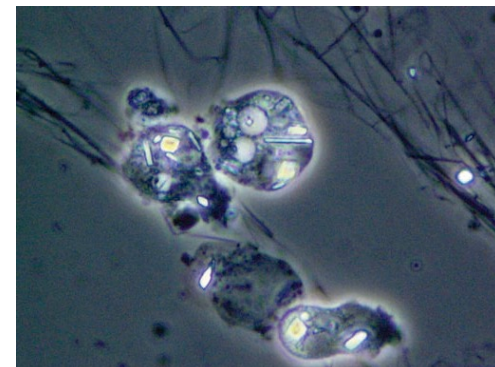


Figure 2 Prevalence of knee chondrocalcinosis by age and gender (data obtained from Felson *et al* 1989¹⁷).



Παθогένεια της νόσου

- Ο σχηματισμός των κρυστάλλων ξεκινάει στον αρθρικό χόνδρο στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία κοντά στην επιφάνεια των χονδροκυττάρων.
- Σπάνια εμφανίζονται κρύσταλλοι CPP σε ιστούς που δεν περιέχουν χόνδρο
- Σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή πυροφωσφορικού από τον αρθρικό χόνδρο με αποτέλεσμα υπερκορεσμό τοπικά από CPP και τελικά σχηματισμό και εναπόθεση κρυστάλλων CPP

Χονδροκύτταρο = βασικό κύτταρο για την παραγωγή πυροφωσφορικού (PPi)

Δημιουργείται από εξωκυττάριο ATP

Κρύσταλλος = σύμπλοκο PPi με ασβέστιο

Παθογένεια της νόσου

Παράγοντες που προκαλούν αύξηση επιπέδων πυροφωσφορικού στον χόνδρο συμβάλλουν στην εναπόθεση κρυστάλλων CPP

➤ Υπερδραστηριότητα ενζύμων (πχ ENPP1 ectonucleotide pyrophosphatase 1) που καταλύουν την υδρόλυση του εξωκυττάριου ATP σε ανόργανο πυροφωσφορικό

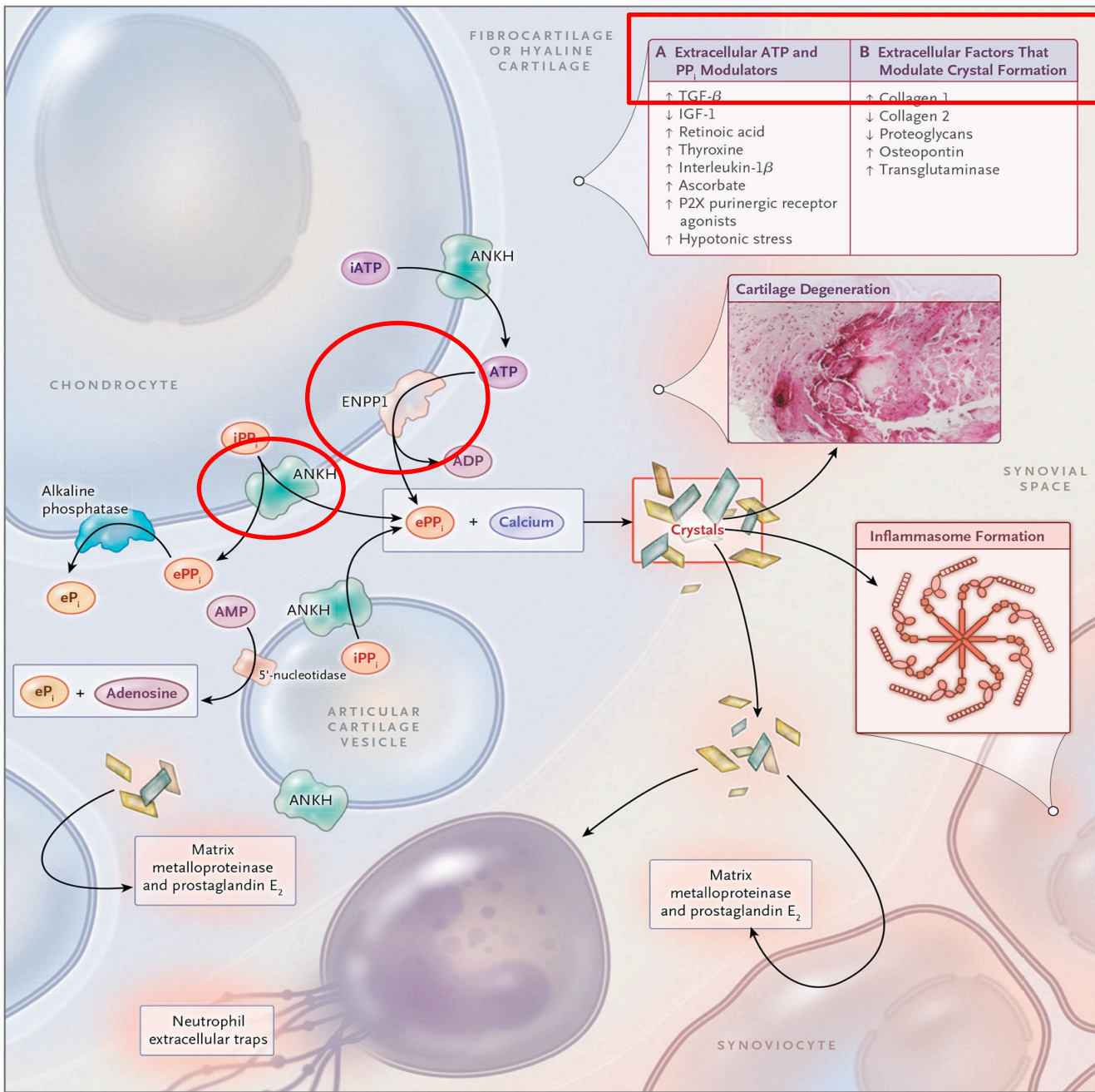
➤ Ρόλος ANKH protein

Διαμεμβρανική πρωτεΐνη, Ισχυρά εκφραζόμενη στα χονδροκύτταρα

Δρα ως μεταφορέας ή και ως ρυθμιστής της μεταφοράς πυροφωσφορικού ή ATP

Αύξηση της δραστηριότητας της ANKH συμβάλλει στο σχηματισμό αλάτων

➤ ALP, αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες = Ρυθμιστικοί παράγοντες επιπέδων PPI



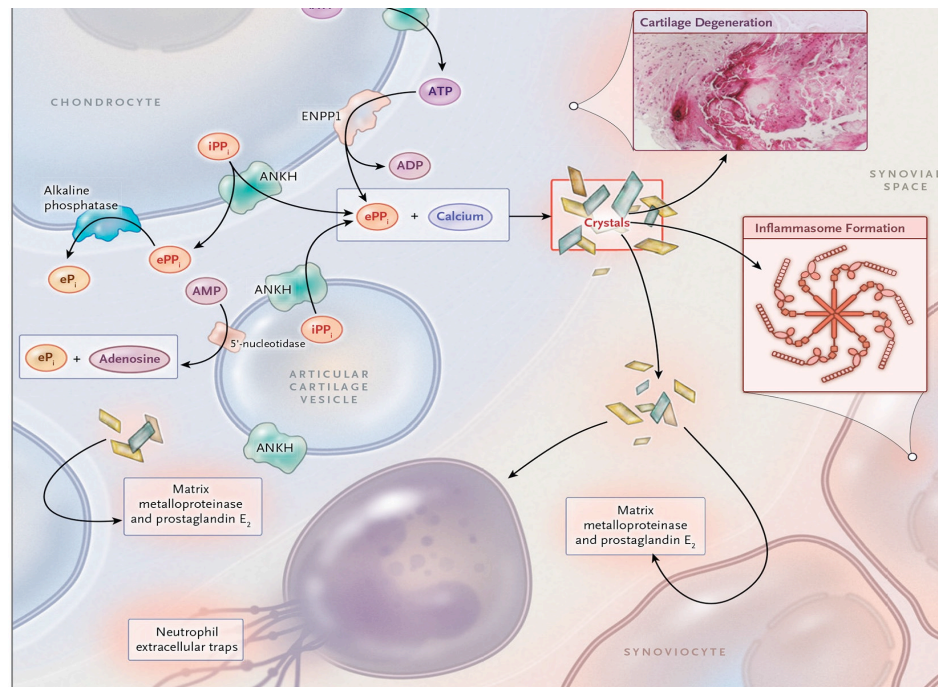
Παθογένεια της νόσου

Οι κρύσταλλοι πυροφωσφορικού ασβεστίου επάγουν την ιστική βλάβη με πολλαπλούς μηχανισμούς

A. Πρόκληση φλεγμονής μέσω

1. Ενεργοποίησης στοιχείων του φλεγμοσώματος
2. Δημιουργώντας NETs (neutrophil extracellular traps)

B. Απευθείας καταστροφική δράση σε χονδροκύτταρα και υμενοκύτταρα μέσω της παραγωγής μεταλλοπρωτεϊνών και προσταγλανδινών



Παράγοντες κινδύνου και σχετιζόμενες καταστάσεις

Παράγοντες κινδύνου

Μεγάλη ηλικία !!

~ 50% των ασθενών >80 ετών έχουν χονδρασβέστωση στις α/α

Προηγούμενος τραυματισμός ή επέμβαση

Οστεοαρθρίτιδα

Hypophosphatasia

Hyperparathyroidism

Hemochromatosis

Hypomagnesemia

5%: συνύπαρξη κρυστάλλων πυροφωσφορικού με κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου

Table 37.1 Medical and surgical procedures known to trigger CPPD flares

Arthroscopy

Intra-articular administration of hyaluronan

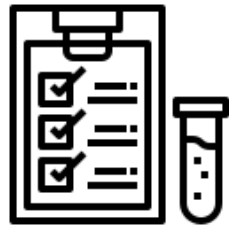
Parathyroid surgery for hyperparathyroidism

Parenteral administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)

Bisphosphonates

Παράγοντες κινδύνου και σχετιζόμενες καταστάσεις

Επί εμφάνισης CPPD σε άτομο ηλικίας <60 ετών είναι σκόπιμο να γίνει έλεγχος για μεταβολικό νόσημα γιατί η αρθρίτιδα μπορεί να είναι το αρχικό σύμπτωμα



Σίδηρος, τρανφερίνη
Φερριτίνη
Ασβέστιο, P, Mg ορού
ALP
PTH
TSH

Οικογενής CPPD

Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις εμφάνισης πρόωρης ή και εκτεταμένης προσβολής από CPPD στα άτομα ίδια οικογένειας.

Ηλικία <60 ετών

Γενετικοί παράγοντες-μεταλλάξεις

- CCAL2 locus on chromosome 5p (αυτοσωμικός επικρατών τύπος)
- CCAL1 locus on chromosome 8
- TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene

Κλινικές μορφές

European League Against Rheumatism
recommendations for calcium pyrophosphate
deposition. Part I: terminology and diagnosis

Asymptomatic CPPD

CPPD with no apparent clinical consequence. This may be isolated CC, or OA with CC. Often this is identified incidentally following imaging for other reasons.

OA with CPPD

CPPD in a joint that also shows changes of OA, on imaging or histological examination.

Acute CPP crystal arthritis

acute onset, self-limiting synovitis with CPPD (replacing the term 'pseudogout').

Chronic CPP crystal inflammatory arthritis

chronic inflammatory arthritis associated with CPPD.

CC: cartilage calcification, identified by imaging or histological examination

Χονδρασβέστωση

Ασυμπτωματική εναπόθεση κρυστάλλων CPP
Η εναπόθεση είναι (συνήθως) ορατή ακτινολογικά



Οξεία αρθρίτιδα από κρυστάλλους CPP

Αιφνίδιας έναρξης μόνο ή ολιγοαρθρίτιδα
Έντονο άλγος και σημεία φλεγμονής (οίδημα, ερυθρότητα, θερμότητα)
δδ: οξεία ουρική ή σηπτική αρθρίτιδα
Συστηματικά συμπτώματα (πυρετός,κακουχία)

Εντοπίσεις

Γόνατο (>50%)

ΠΧΚ, ώμοι, ΠΔΚ, αγκώνες, ΜΚΦ

Διαφορά από ουρική αρθρίτιδα

- 1.Σταδιακή εξέλιξη συμπτωμάτων
- 2.Μεγαλύτερη διάρκεια >1-2 εβδομάδες

Χρόνια φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα

Μοιάζει με ΡΑ
Φλεγμονώδης, μη διαβρωτική αρθρίτιδα
Συμμετρική εντόπιση
Με συνοδό πρωινή δυσκαμψία
RF (+) :10%

Ασθενείς με μακρόχρονη ΡΑ μπορεί να αναπτύξουν CPPD
(δευτεροπαθής ΟΑ, ηλικία)



Οστεοαρθρίτιδα με CPPD

Η συχνότερη μορφή

Οι ασθενείς με ΟΑ έχουν 3πλασιο κίνδυνο να έχουν CPPD

Χρόνια συμπτωματολογία ± εξάρσεις

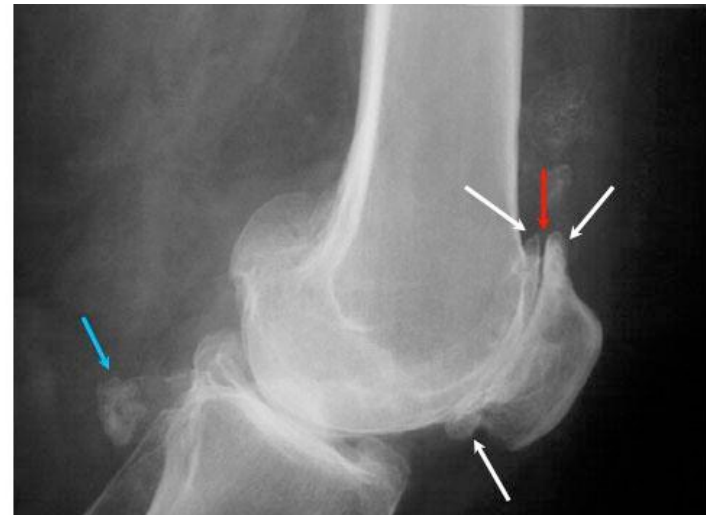
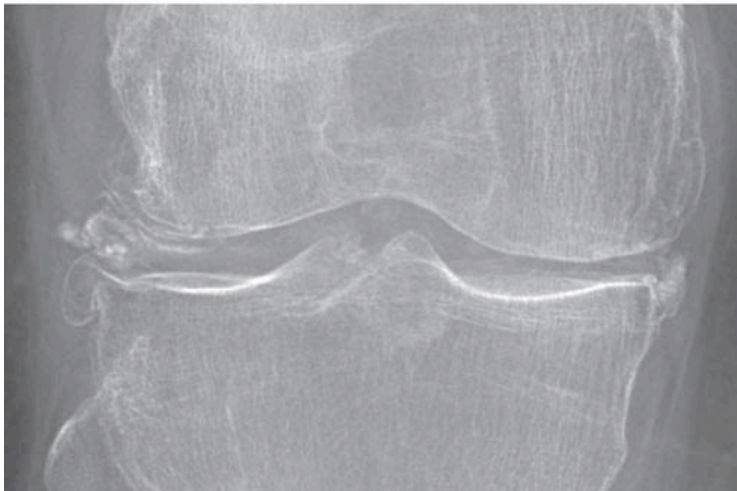
Φλεγμονώδες άλγος + οίδημα, ερυθρότητα, δυσκαμψία

Έντονα εκφυλιστικά στοιχεία (οστεόφυτα, κύστεις)

Εντόπιση

κατά γόναυ άρθρωση (συνηθέστερη εντόπιση)

αγκώνας, γληνοβραχιόνιος άρθρωση (άτυπες θέσεις για μεμονωμένη ΟΑ)



Προσβολή σπονδυλικής στήλης

- Δυσκαμψία +/-αγκύλωση (AS ή DISH like) συνήθως στην οικογενή μορφή

Εναπόθεση κρυστάλλων

- ωχρού σύνδεσμο στην ΑΜΣΣ ή οπίσθιο επιμήκη σύνδεσμο
→ Μυελοπάθεια, Σπονδυλική στένωση

Crowned dens syndrome

Σπάνιο αλλά σοβαρό

Έντονο, οξύ πόνο σε ΑΜΣΣ

Δυσκαμψία ωμικής ζώνης και ΑΜΣΣ

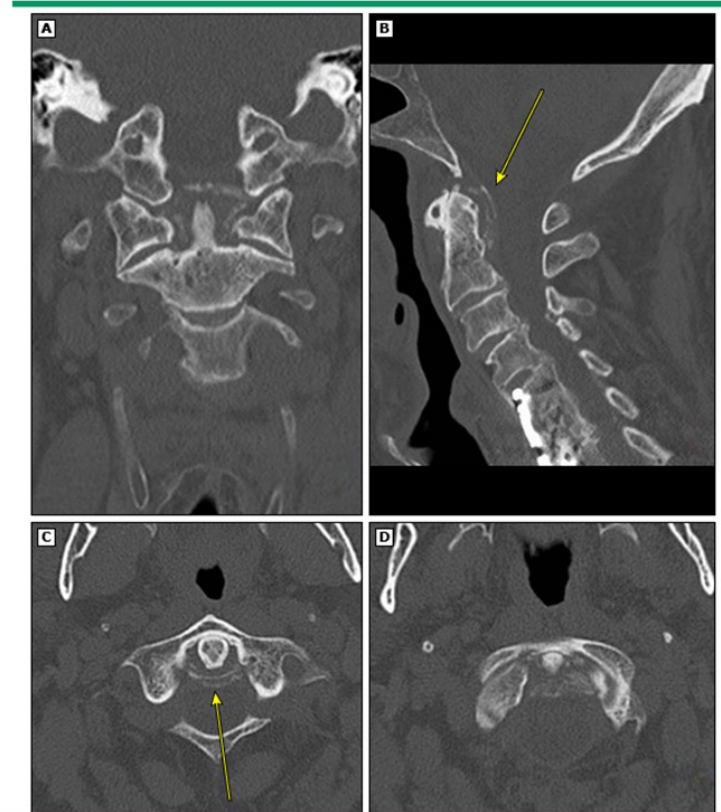
Πυρετός

Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής

Εναπόθεση κρυστάλλων CPP στην

ατλαντοαξονική άρθρωση

ΔΔ: PMR, GCA, μηνιγγίτιδα, ΣΠΑ



Διάγνωση

Διαγνωστική ή εκκενωτική παρακέντηση για την ανεύρεση κρυστάλλων CCP στο αρθρικό υγρό

CCP κρύσταλλοι ελεύθεροι ή και φαγοκυτταρωμένοι με ασθενή θετική διπλοδιαθλαστικότητα στο πολωμένο φως

Οι κρύσταλλοι μπορεί να φαγοκυτταρωθούν από
-ουδετερόφιλα
-κύτταρα αρθρικού υμένα

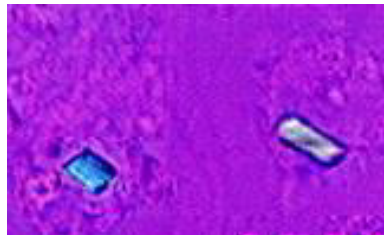
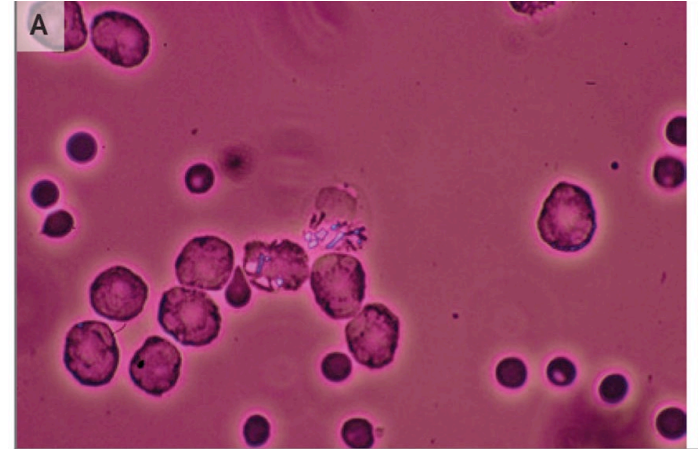
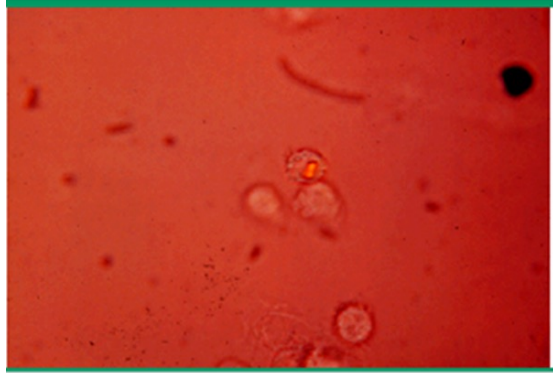
Αρθρικό υγρό

WBC > 2000/mm³ , καθ' υπεροχή PMNs

Στην οξεία αρθρίτιδα

➤ WBC 30-50000/ mm³ (90%PMNs)

Διάγνωση



Χαρακτηριστικές αλλαγές στο χρώμα των κρυστάλλων σε σχέση με τη δέσμη φωτός

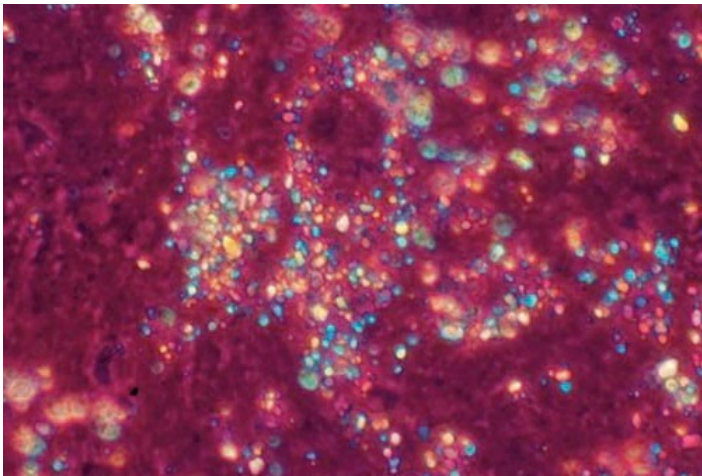
- Μπλε όταν είναι παράλληλοι με τον άξονα
- Κίτρινοι όταν είναι κάθετοι

Διάγνωση

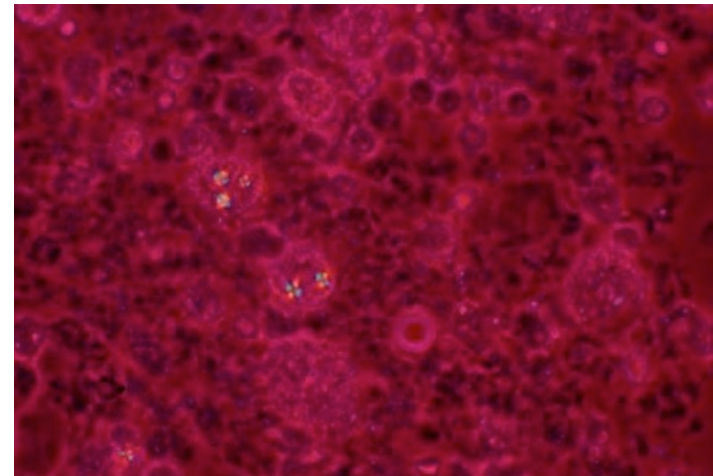
Όλοι οι θετικά διπλοδιαθλαστικοί κρύσταλλοι στο αρθρικό υγρό δεν είναι Κρύσταλλοι πυροφωσφορικού ασβεστίου!!!

Mimics of CPPD crystals

Glucocorticoid crystals

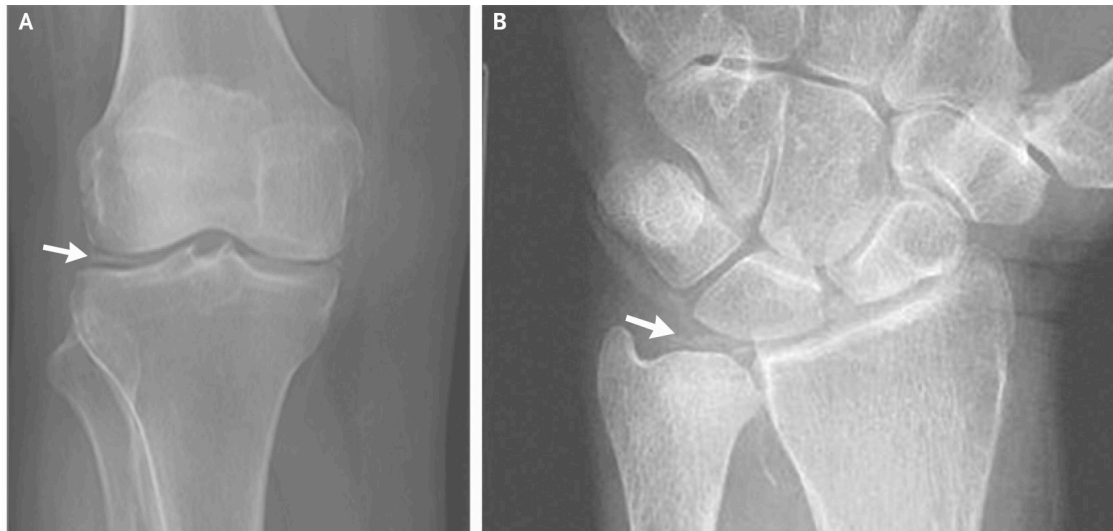


Talc crystals



Ακτινολογικά ευρήματα

- Στικτές γραμμοειδείς σκιάσεις σε χόνδρο (γόνατο, ισχίο, ηβική σύμφυση, τριγωνικός σύνδεσμος καρπού, ΣΣ)
- Εναποθέσεις σε αρθρικό θύλακο και τένοντες



Ακτινολογικά ευρήματα

Εκφυλιστικές αλλοιώσεις

Ακόμα κ επί απουσίας ασβεστώσεων σε αρθρικό χόνδρο

Υποχόνδρινες κύστεις

Σχηματισμός οστεοφύτων

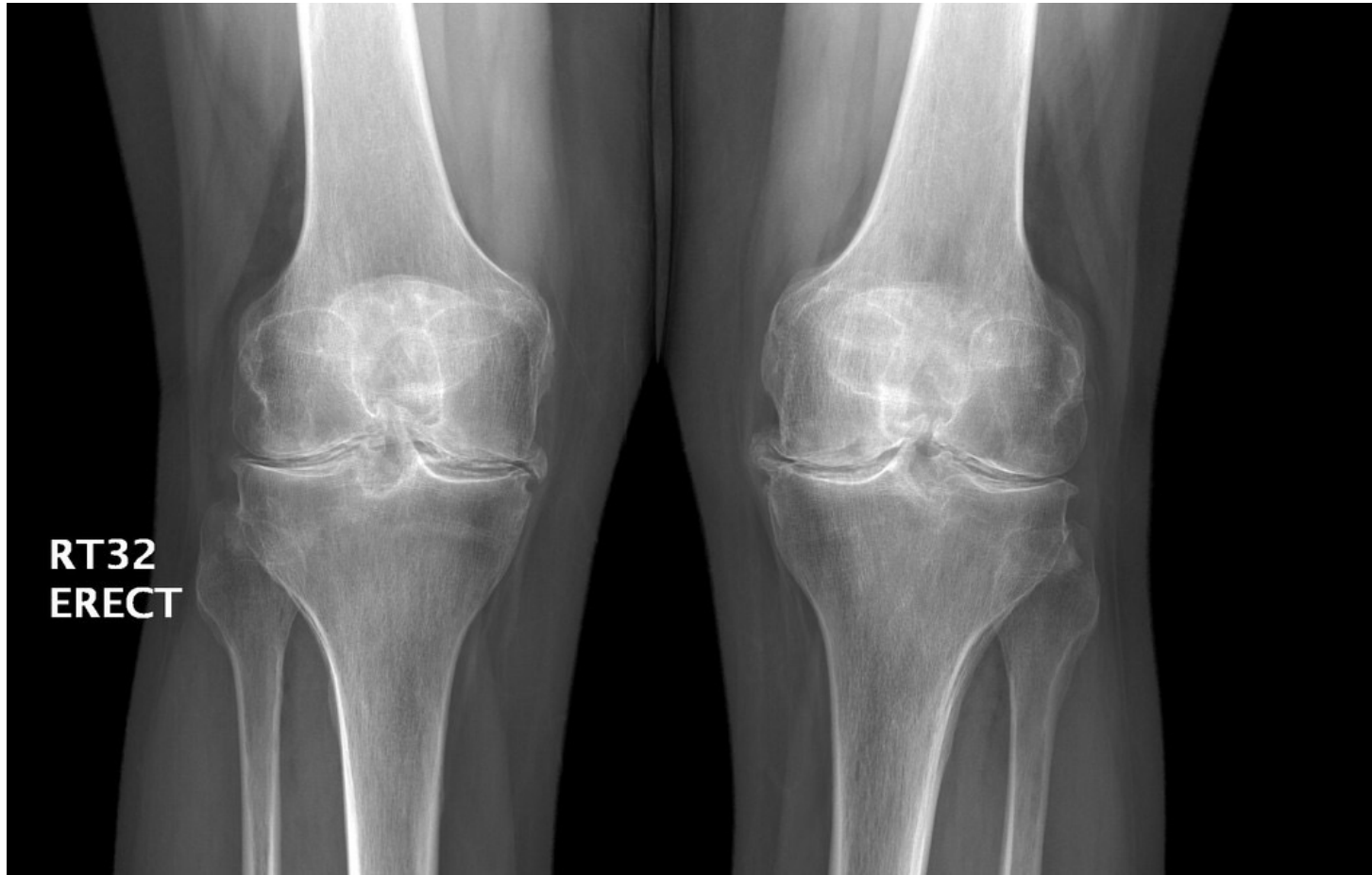
Ρήξη αρθρικού χόνδρου

Ευρήματα αφορούν αρθρώσεις που συνήθως δεν προσβάλλονται από ΟΑ

ΜΚΦ αρθρώσεις

Squared-off bone ends and hook-like osteophytes

Ακτινολογικά ευρήματα



Θεραπεία

- Σε αντίθεση με την ουρική αρθρίτιδα (υποουριχαιμική αγωγή), δεν υπάρχουν αντίστοιχες θεραπείες που να περιορίζουν την εναπόθεση αλάτων CPP.
- Η αγωγή που χρησιμοποιείται επιτυγχάνει τον περιορισμό της φλεγμονώδους απάντησης και της έντασης των συμπτωμάτων.
- Εκτός από φαρμακευτική αγωγή είναι χρήσιμη η συντηρητική αντιμετώπιση (πχ.παγοθεραπεία)
- Αντιμετώπιση υποκείμενης μεταβολικής διαταραχής.

Table 2 LOE and SOR: order according to topic (general, acute attacks, prophylaxis and chronic CPPD management)

No	Proposition	LOE	SOR(95% CI)
1	Optimal treatment of CPPD requires both non-pharmacological and pharmacological modalities and should be tailored according to: Clinical features (isolated CC, acute, chronic CPP crystal inflammatory arthritis, OA with CPPD) General risk factors (age, comorbidities) The presence of a predisposing metabolic disorder	IV	93 (85 to 100)
2	For acute CPP crystal arthritis, optimal and safe treatment comprises application of ice or cool packs, temporary rest, joint aspiration and intra-articular injection of long-acting GCS. For many patients these approaches alone may be sufficient	IIa-IV	95 (92 to 98)
3	Both oral NSAID (with gastroprotective treatment if indicated) and low-dose oral colchicine (eg, 0.5 mg up to 3-4 times a day with or without an initial dose of 1 mg) are effective systemic treatments for acute CPP crystal arthritis, although their use is often limited by toxicity and comorbidity, especially in the older patient	Ib-IIb	79 (66 to 91)
4	A short tapering course of oral GCS, or parenteral GCS or ACTH, may be effective for acute CPP crystal arthritis that is not amenable to intra-articular GCS injection and are alternatives to colchicine and/or NSAID	IIb-III	87 (76 to 97)
5	Prophylaxis against frequent recurrent acute CPP crystal arthritis can be achieved with low-dose oral colchicine (eg, 0.5-1 mg daily) or low-dose oral NSAID (with gastroprotective treatment if indicated)	IIb-IV	81 (70 to 92)
6	The management objectives and treatment options for patients with OA and CPPD are the same as those for OA without CPPD	Ia	84 (74 to 94)
7	For chronic CPP crystal inflammatory arthritis, pharmacological options in order of preference are oral NSAID (plus gastroprotective treatment if indicated) and/or colchicine (0.5-1.0 mg daily), low-dose corticosteroid, methotrexate and hydroxychloroquine	Ib-IV	79 (67 to 91)
8	If detected, associated conditions such as hyperparathyroidism, haemochromatosis or hypomagnesaemia should be treated	Ib	89 (81 to 98)
9	Currently, no treatment modifies CPP crystal formation or dissolution and no treatment is required for asymptomatic CC	IV	90 (83 to 97)

Θεραπεία- Οξεία Αρθρίτιδα

A) Σε αρθρίτιδα ≤ 2 αρθρώσεων

- Ενδοαρθρικά κορτικοστεροειδή

- Σε αποτυχία ια στεροειδών : ΜΣΑΦ, κολχικίνη, στεροειδή ΡΟ

B) Σε αρθρίτιδα >2 αρθρώσεων

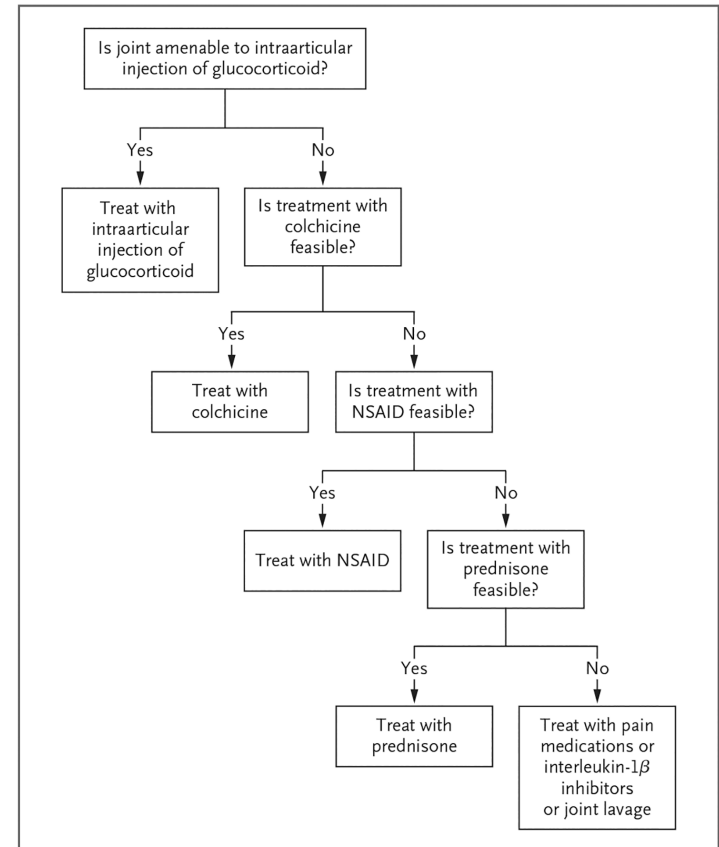
-ΜΣΑΦ για 5-7 ημέρες ή

-Κολχικίνη

S: 1,2mg την πρώτη μέρα, 0,6x2/d στη συνέχεια

-Πρεδνιζολόνη

30-50mg σταδιακά μειούμενη για 10-14d



Θεραπεία- Χρόνια Αρθρίτιδα

Μόνο ή ολιγοαρθρίτιδα : ενδοαρθρικά
στεροειδή
Κολχικίνη : μείωση των εξάρσεων
ΜΣΑΦ
Κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις

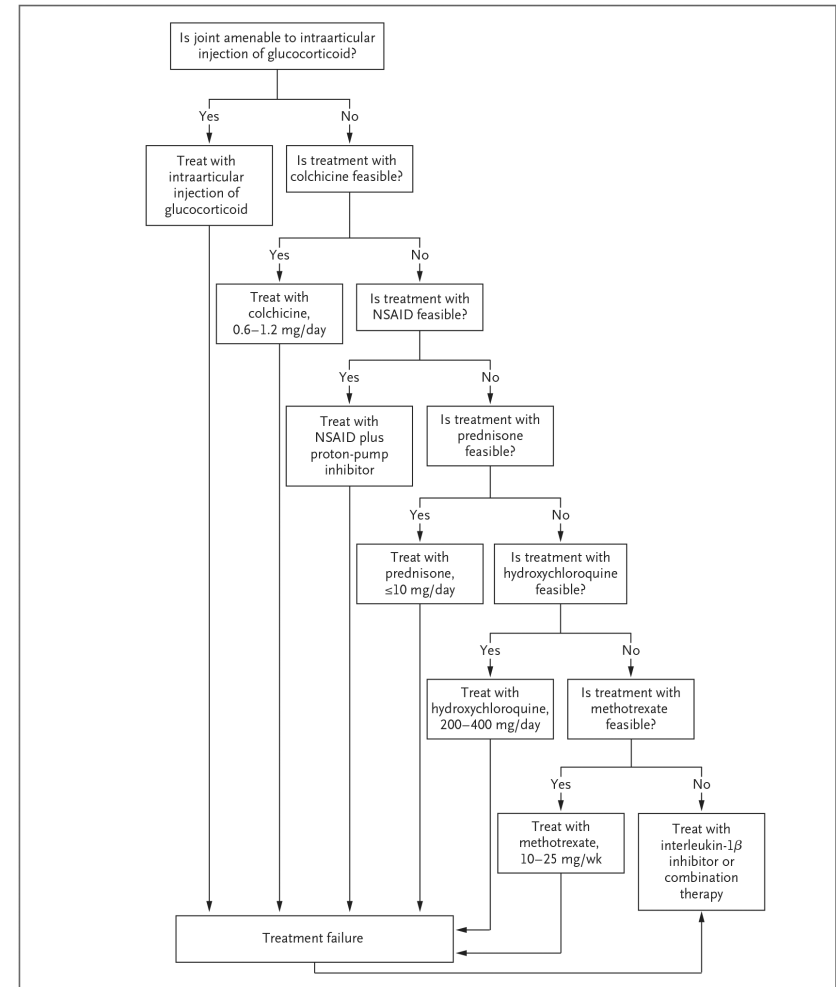
DMARDS

HCQ, MTX

IL 1β inh

anti-IL6

❖ Μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες, case reports, Case series

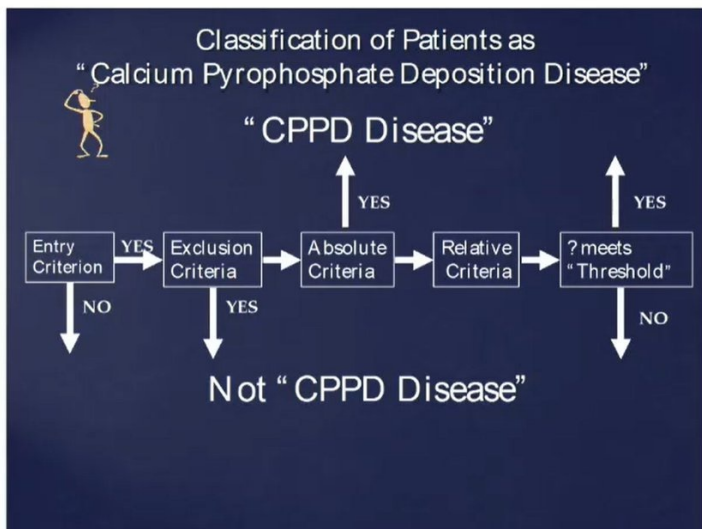


Συμπερασματικά

- Η νόσος από εναπόθεση κρυστάλλων πυροφωσφορικού ασβεστίου είναι η 3^η πιο συχνή αιτία αρθρίτιδας και εμφανίζεται σε ηλικίες >60 ετών.
 - Χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή πυροφωσφορικού από τα χονδοκύτταρα και σχηματισμό κρυστάλλων που εναποτίθενται στον αρθρικό χόνδρο και σε παρακείμενους ιστούς της άρθρωσης.
 - Μπορεί να είναι ασυμπτωματική αλλά και να παρουσιάζεται με κλινικό σύνδρομο οξείας ή χρόνιας αρθρίτιδας, με μονο/ολιγο ή πολυαρθρική εντόπιση.
 - Χαρακτηριστικό διαγνωστικό στοιχείο είναι η ανεύρεση CPP κρυστάλλων με ασθενή θετική διπλοδιαθλαστικότητα στο πολωμένο φως στο αρθρικό υγρό, όπως επίσης και η παρουσία στικτής γραμμοειδούς σκίασης στο χόνδρο στην α/α.
 - Θεραπευτικά , όταν πρόκειται για μονο ή ολιγοαρθρική προσβολή συστήνεται ως 1^η γραμμής αντιμετώπιση η ενδοαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδών.
- Στο θεραπευτικό αλγόριθμο έχουν θέση τα κορτικοστεροειδή από του στόματος, τα ΜΣΑΦ και η κολχικίνη. Τα δεδομένα για τη χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (HCQ, MTX, antiIL6, antiIL1β) είναι σχετικά ενθαρρυντικά ωστόσο προέρχονται από μικρές σειρές ασθενών ή case reports αναδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο τομέα.



#ACR22 *Draft* ACR/EULAR CPPD Classification Criteria



CPPD Classification Criteria Framework

AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Items can be scored if they were ever present.

If a patient fulfills >1 item in a given domain, only the highest weighted item will be scored.

Imaging of at least one symptomatic joint by conventional radiograph, ultrasound, CT, or DECT is required to be considered for classification if sufficient criteria are not met.

An individual is classified as CPPD disease if the entry criterion is met, exclusion criteria are not met, and either (1) at least one sufficient criterion is fulfilled or (2) the additive criteria score is greater than or equal to the threshold score.

CPPD Classification Criteria Framework

AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

The CPPD classification criteria should be applied in the following order:

- Entry criterion:** Ever had at least one episode of joint pain, swelling, or tenderness.*
- Absolute exclusion criteria:** All symptoms are more likely explained by an alternate condition (such as rheumatoid arthritis, gout, psoriatic arthritis, osteoarthritis, etc.)
- Sufficient criteria:** 1. Crowned dens syndrome* or 2. Synovial fluid analysis demonstrating CPP crystals in a joint with swelling, tenderness or pain**

* In a peripheral joint or axial joint such as C1/C2 in the case of crowned dens syndrome

* Crowned dens syndrome is defined by clinical & imaging features, both of which must be present

** Sufficient criteria are also met if CPP crystals are demonstrated in histopathology of joint tissue, provided the patient is eligible for classification, i.e., does not already meet the exclusion criteria.

Scored part

CPPD disease classification criteria

AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Domains and levels	Points
A Age at onset of joint symptoms	
≤60 years	0
>60 years	4
B Time-course and symptoms of inflammatory arthritis	
No persistent or typical inflammatory arthritis	0
Persistent inflammatory arthritis	9
1 typical episode	12
More than 1 typical episode	16
C Sites of typical episode(s) of inflammatory arthritis	
1st MTPJ	-6
No typical episode(s)	0
Joint(s) other than wrist, knee or 1 st MTPJ	5
Wrist	8
Knee	9
D Related metabolic diseases	
None	0
Present	6

*Items can be scored if they were ever present. If a patient fulfills >1 item in a domain, only the highest weighted item is to be scored.

Domains and levels	Points
E Synovial fluid crystal analysis from a symptomatic joint	
CPP crystals absent on ≥2 occasions	-7
CPP crystals absent on 1 occasion	-1
Not performed	0
F OA of hand/wrist on imaging	
None of the following findings or no imaging	0
Bilateral radio-carpal joints	2
≥2 of STTJ OA without 1 st MCJ OA; 2 nd or 3 rd MCPJ OA	7
G Imaging evidence of CPPD in symptomatic joint(s)	
None on US, CT, or DECT (absent on CR, CR not performed)	-4
None on CR (and US, CT, DECT not performed)	0
Present on either CR, US, CT, or DECT	16
H Number of peripheral joints with evidence of CPPD on any imaging modality regardless of symptoms	
None	0
1	16
2-3	23
≥4	25