

## Thalassotherapia Opatija

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma  
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za zdravstveni turizam i medicinski programirani odmor  
Maršala Tita 188/1 ♦ 51410 Opatija

## PSEUDOGIHT

## PSEUDO-GOUT

Tatjana Kehler

**Sažetak**

Pseudogiht, hondrokalcinoza ili bolest odlaganja kristala kalcij-pirofosfata (CPPD) oboljenje je starije populacije. Dijagnoza se postavlja na osnovi pozitivnog nalaza kristala kalcij-pirofosfata (CPP) u sinovijalnoj tekućini. Najčešće su promjenama zahvaćena ko-

ljena. Specifičan je radiološki nalaz. CPPD se u pravilu manifestira kao asimptomatsko oboljenje i ne iziskuje posebno liječenje. U slučaju akutnog napada, liječenje se svodi na aspiraciju tekućine i intraartikuarnu aplikaciju glukokortikoida.

**Ključne riječi**

pseudogiht

**Summary**

Pseudo-gout or calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) is mainly a disease of the elderly. Diagnosis is obtained by identification of calcium pyrophosphate (CPP) crystals in the synovial fluid. Typical X-

ray result is chondrocalcinosis (CC) mostly of the knee. CPPD is most frequently asymptomatic and not requires medical therapy. Treatment of acute form of disease is usually joint aspiration and intra-articular injection.

**Keywords**

pseudo-gout

**Uvod**

Bolest odlaganja kalcij-pirofosfat kristala ili CPPD (Calcium pyrophosphate crystal deposition disease) je metabolička artropatija uzrokovana odlaganjem kalcij pirofosfat dihidrata u zglob i strukture oko nje. Depoziti kalcij-pirofosfata (CPP) kristala mogu se prezentirati u tri oblika: CPP (**calcium pyrophosphate**), BCP (**basic calcium phosphate**) i Ca-oksalat. Odlaganje Ca-oksalata je rijetka pojava i pretežno ju vidamo u bolesnika na dijalizi. Depoziti BCP su jedan od glavnim uzroka kalcificirajućih tendinitisa i burzitisisa, dok se depoziti CPP u pravilu nalaze u zglobovima i periartikularnom tkivu starijih osoba.

CPPD se javlja u osoba starije životne dobi. Prema nekim engleskim studijama prevalencija se mijenja od 3,7 u dobi od 55 do 59 godina, na 17,5% u dobi od 80 do 84 godina, češće se viđa u žena.

Mehanizmu nastanka oboljenja je nejasan. U bolesnika sa CPPD uočena je prekomjerna aktivnost enzima koji smanjuju nivo adenosin triphosphat (ATP-a), poput nukleozid trifosfat pirofosfohidrolaze. Prema nekim hipo-

tezama u situacijama kada dođe do povećanja nivoa ATP, njegova se vrijednost smanjuje povećanjem anorganskog pirofosfata u zglobovima. U navedenim se slučajevima anorganski pirofosfat može vezati s kalcijem doprinoseći tako pojavi CPP(D) depozita u hrskavicu i sinoviju.

Obiteljski oblici oboljenja su rijetki i nasljeđuju se autosomno dominantno. Ovaj se oblik CPPD javlja u mlađoj životnoj dobi i, u pravilu, ima težu kliničku sliku. Većina bolesnika s CPPD ima negativnu obiteljsku anamnezu i pripada starijom populaciji. Oboljenje se može javiti kao rezultat nekih metaboličkih poremećaja kao što je primarni hiperparatireodizam, hemokromatoza i hipomagnezijemija (od kojih su neke bolesti nasljedne), te u operiranim i ozlijeđenim zglobovima.

CPPD je najčešće asimptomatsko oboljenje, a radiološki nalaz odlaganja CPP u pravilu je slučajan. Depoziti kristala (CC) se registriraju na radiogramu, inače, zdrave starije populacije. Navedenim promjenama može biti zahvaćen bilo koji zglob. Prije otkrića polarizacijskog mikroskopa, oboljenje se poistovjećivalo s gihtom. To je

najčešći oblik akutnog oblika, uglavnom monoartritisa, u starijih osoba. Mora se razlikovati od septičkog ili reaktivnog monoartritisa. CPPD se javlja iznenada i samolimitirajuća je pojava. Klinička slika CPPD rezultat je interakcije različitih stanica s CPP kristalima što dovodi do akutne upale (mehanizam je sličan kao kod uričnog artritisa). Čini se da važnu ulogu ima aktivacija IL1, te je pretpostavka da se u tom smjeru treba razvijati terapija.

Kronični oblik CPP kristalinočnog artritisa može nalikovati reumatoidnom artritisu (RA), tj. zglobovi mogu biti simetrično zahvaćeni (ručni zglob kao i mali zglobovi šaka), te mogu biti zahvaćene tetivne ovojnice. No, iako klinička slika može podsjećati na RA, radiološki nalaz je tipičan za CPP (subhondralna skleroza koja prati konture zgloba, bez erozivnih promjena, uz čestu pojavu osteofita). Osteoartritis (OA) udružen sa CPPD se često ne razlikuje od izoliranog OA. CPP izoliran u osoba s OA bez CPPD, je normalna pojava, pri čemu je pojava CPP samo popratni nalaz uz postojeće oštećenje hrskavice. Čini se da su neki zglobovi češće zahvaćeni u CPPD (kao npr. gležanjevi, laktovi, ručni zglobovi i ramena), nego što su zahvaćeni u primarnom OA. Zahvaćenost trapezio-skafoidnog zgloba je jako povezana s CPPD i može sugerirati dijagnozu, naročito ako je CMC1 normalan. Brojne i velike ciste u subhondralnom dijelu malih kosti mogu se vidjeti u OA udruženom sa CPPD (češće kada je zahvaćen radio-karpalni zglob). Suženje zglobne pukotine uz subhondralnu destrukciju može podsjećati na pseudo-Charcot zglobove. Brzi razvoj destrukcije kuka nerijetko je vezan uz CPPD. Hemartros je često vezan uz CPPD, krvarenje u zglob može voditi erozijama. U slučajevima kada se zahvaćena kralježnica, klinička lika može biti "nijema" uz pojavu depozita u intervertebralni disk. Upala je povezana s destruktivnim promjenama koje mogu imitirati upalni discitis, no ne registrira se apsces. Prisutan je vakuum-fenomen. Zahvaćenost vratne kralježnice može ići sa znakovima cervikale mijelopatije.

## BCP

Basic calcium phosphate (BCP) crystal deposition disease se javlja pri bazičnim vrijednostima pH. Radi se o odlaganju apatita, oktakalcij fosfata i trikalcij fosfata. Depoziti se vide u tetivama i burzama te se lako mogu uočiti na običnom radiogramu. Dokazivanje BCP kristala je svjetlosnim mikroskopom otežano jer su sami kristali suviše maleni. Kalcificirajući tendinitis i/ili burzitis se najčešće viđaju u ramenu (zahvaćena su u cca. 60%) promatranih, potom u kuku, laktu, ručnom zglobu i šakama, često je zahvaćeno više zglobova. To navodi na zaključak da određenu ulogu u nastanku oboljenja imaju neki sistemski čimbenici. Zabilježena je češća pojava unutar neke obitelji, kao i nešto češća pojava u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti. Kalcifikacije se mogu

U sklopu slike CPPD mogu biti zahvaćene tetive i fascije. Depoziti tetiva se uočavaju kao tanke linije kalcifikacija koje se prate iz udaljenih dijelova prema njihovom hvatištu, obično su zahvaćeni Ahilova tetiva, tetiva mišića kvadricepsa i gastroknemiusa, plantarna fascija kao i fascija mišića fleksora prstiju. Ti su depoziti u pravilu bezbolni, iako mogu biti i jako bolni uz pojavu rupture tetive ekstenzora prstiju.

Dijagnoza se po preporuci EULAR-a ostavlja na osnovi rezultata biopsije. Važnu ulogu ima radiografski i ultrazvučni nalaz.

Do sada nije pronađena medikamentozna terapija koja bi imala značajnijeg utjecaja na tijek bolesti. Davanje magnezija ima smisla u stanjima hiopomagnezije. U sekundarnom obliku oboljenja neophodno je provesti liječenje osnovne bolesti. Akutna ataka se najbolje liječi odmorom i primjenom krioterapije. U slučaju većeg izljeva preporuča se evakuacija tekućine i lokalna primjena glukokortikoida (GK). Dolazi u obzir primjena NSAR i kolhicina. No, starije osobe teže podnose oba navedena lijeka i vrlo brzo mogu razviti popratne pojave. U tim se slučajevima može primijeniti kratkotrajno GK na usta (početna doza 30-35 mg pronisona prvi dan, uz redukciju doze u kraćem vremenskom periodu). Mala doza kolhicina (1 mg/dan) može se koristiti kao trajna terapija u smislu prevencije češćih napada. Također, u osoba koje imaju česte napade dolazi u obzir primjena tzv. biološke terapije, tj. inhibitori IL1 (posebice u bolesnika u kojih postoji kontraindikacija za primjenu kolhicina i NSAR). U osoba s recidivirajućim oblikom bolesti može se primijeniti hydroxychloroquine (pokazao se učinkovitim u placebo-kontroliranoj skupini bolesnika). U nekim se slučajevima ev. preporuča metotreksat (MTX). Za razliku od hydroxychloroquine, prema jednoj dvostruko slijepoj kontroliranoj studiji nije polučio željeni učinak. Ako se uzme risk/benefit, upitna je primjena MTX, pogotovo u starije populacije. Asimptomatski oblik CPPD ne zahtijeva liječenje.

naći u bolesnika sa sklerodermom, dermatomiozitisom/polimiozitisom, u osoba s povišenim vrijednostima Ca i P u krvi (intoksikacija D vitaminom, primarni hiperparatireodizam, te terminalna renalna insuficijencija).

Najčešće mjesto stvaranja depozita je tetiva mišića supraspinatusa cca. i to 1,0 cm od njenog hvatišta za veliki tuberkulum humerusa (to je avaskularna zona). Depoziti se mogu spontano povući. Čini se da se razlikuje nekoliko faza oboljenja. U prvoj fazi depoziti su u cijelosti smješteni unutar tetive i bolesnik je asimptomatičan. Druga faza je mehaničke prirode. Karakterizira je povećanje depozita koji postaju ukapljeni i mogu dovesti do proširenja tetive i klinički slike sindroma sraza (impingement sindroma). U trećoj fazi

dolazi do rupture kalcifikata u burzu ili strukture oko tetive. Kristali dolaze u kontakt sa stanicama što vodi u akutnu, upalnu fazu. Kada dođe do rupture u burzu, može doći do resorpcije kalcifikata koji na taj način mogu nestati.

Jedna od pretpostavki je da BCP kristali mogu dovesti do destrukcije zgloba. Prema nekim ispitivanjima prisutnost BCP u sinovijalnoj tekućini znači teži oblik degenerativnih promjena. Termin Milwaukee rame podrazumijeva destruktivnu artropatiju ramenog zgloba (veliko oštećenje/ruptura rotatorne manšete, periartikularne kalcifikacije, često krvarenje te prisutnost BCP kristala u sinovijalnoj tekućini).

Klinički oboljenje, uglavnom, prolazi asimptomatski. Isto tako može se prezentirati kao akutni tendinitis ili burzitis. Bolovi nastaju naglo i jakog su intenziteta, a zahvaćen može biti bilo koji zglob. Ako su kalcifikati smješteni površno uočava se crvenilo i otekline. Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir giht, no dok se giht češće javlja u muškaraca, BCP inducirani napadi češće se javljaju u žena mlađe i srednje životne dobi.

#### Literatura

1. Bardin T, Richette P, Pascual E. Calcium phosphate crystal deposition disease. U: *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 312-316.
2. Bardin T, Richette P, Pascual E. Basic calcium phosphate crystal deposition disease. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 316-319.
3. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JWG. Crystal arthropathies and septic arthritis. *EULAR Compendium*. 132-142.
4. Bosworth BM. Calcium deposit in the shoulder and subacromial bursitis. Survey of 12222 shoulders. *JAMA* 1941;116:2477-82.
5. Reubent PM, Brogley MA, Sun Y, Cheung HS. Molecular Mechanism of the Induction of Metalloproteinases 1 and 3 in Human Fibroblasts by Basic Calcium Phosphate Crystals. Role of calcium-dependent protein

Promjene se mogu javiti i na aksijalnom skeletu, tako da BCP depoziti mogu biti u dugoj tetivi vrata između C1 i C2 što može rezultirati jakim bolom u gornjem dijelu vratne kralježnice i farinksa, mogu biti udružene s temperaturom i disfagijom, te diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir retrofaringelani apsces.

Dijagnoza periartikularni depozita može biti na osnovi radiološkog ili ultrazvučnog nalaza. Radiogram pokazuje homogene, ovalne depozite bez kortikalisa ili trabekula.

Akutne atake je najbolje liječiti mirovanjem (ev. kratkotrajnom imobilizacijom), lokalno ledom, lokalnom primjenom glukokortikoida, dolazi u obzir primjena NSAR ili ev. kratkotrajna sistemska primjena GK. Kolhicin se može primijeniti u prevenciji akutni ataka, i to u dozi 1-2 mg dnevno. Eventualno, se liječi hiperfosfatemija ili hiperkalcemija koje mogu biti u podlozi. Uklanjanje depozita se preporuča u bolesnika s kroničnom boli i to u obliku RTG ili ultrazvučno kontrolirana lapaža kalcifikata, artroskopsko uklanjanje kalcifikata. Opisani su dobri rezultati primjenom udarnog vala.

kinase. *The Journal of Biological Chemistry* 2002;277:15190-15198.

6. Halverson PB, McCarty DJ. Patterns of radiographic abnormalities associated with basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee. *Ann Rheum Diseases* 1986;45:603-605.

7. Brogley MA, Cruz M, Cheung HS. Basic Calcium Phosphate Crystal Induction of Collagenase 1 and Stomelysin Expression is Dependent on a p42/44 Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Transduction Pathway. *Journal of Cellular Physiology* 1999;180:215-234.

8. Laktašić N, Ćurković B. Artropatije zbog odlaganja kristala. U: B. Vrhovac i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1417-1420.