

## Long-term follow-up of Slovakian patients with chondrocalcinosis: implications for disease patterns

*Długoterminowa obserwacja słowackich pacjentów z chondrokalcynozą: implikacje dotyczące postaci choroby*

Anna Ščipová<sup>1</sup>, Jozef Rovenský<sup>2</sup>, H. Ralph Schumacher<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Outpatient Clinic, County Hospital, Galanta, Slovak Republic

<sup>2</sup>National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Slovak Republic

<sup>3</sup>Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Pennsylvania and VA Medical Center, Philadelphia, PA, USA

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii, County Hospital, Galanta, Republika Słowacji

<sup>2</sup>Narodowy Instytut Chorób Reumatycznych, Pieszczyany, Republika Słowacji

<sup>3</sup>Oddział Reumatologii, Zakład Medycyny, Uniwersytet w Pensylwanii oraz Centrum Medyczne Departamentu ds. Weteranów, Filadelfia, PA, USA

**Key words:** arthritis, chondrocalcinosis, hand osteoarthritis.

**Słowa kluczowe:** zapalenie stawów, chondrokalcynoza, choroba zwyrodnieniowa stawów rąk.

### Summary

**Objective:** This paper reports the long-term follow-up of Slovakian patients with chondrocalcinosis and significant hand involvement to evaluate how these patients will be defined by criteria proposed to classify calcium pyrophosphate disorder patients.

**Material and methods:** Patients with chondrocalcinosis in the village of Velka Maca were examined and seven with prominent hand findings were identified. X-rays, laboratory tests and physical findings were reviewed.

**Results:** These patients with prominent metacarpal phalangeal and proximal inter-phalangeal involvement had occasional swan neck deformities but only firm thickening of the joints. X-rays showed chondrocalcinosis and osteoarthritis-like changes (Table I). These patients fit the classification of polyarticular non-inflammatory disease without acute flares (Fig. 1, 2).

**Conclusions:** In this population in which chondrocalcinosis had been first reported, patients with hand involvement did not show any examples of “pseudo rheumatoid arthritis” (polyarticular inflammatory arthritis) but rather non-inflammatory involvement.

### Streszczenie

**Cel:** W pracy przedstawiono długoterminowe obserwacje słowackich pacjentów z chondrokalcynozą i nasilonymi zmianami w obrębie rąk w celu oszacowania, w jaki sposób zostaną oni zdefiniowani poprzez kryteria, wg których proponuje się klasyfikować pacjentów z zaburzeniami metabolizmu pirofosforanu wapnia.

**Materiał i metody:** Spośród pacjentów z chondrokalcynozą z wioski Velka Maca poddanych badaniom wyłoniono 7 z nasilonymi zmianami w obrębie rąk. Analizie poddano wyniki badań radiologicznych, laboratoryjnych oraz przedmiotowych.

**Wyniki:** U pacjentów z nasilonymi zmianami w stawach śródrečno-paliczkowych oraz międzypaliczkowych bliższych sporadycznie stwierdzano zniekształcenie typu łabędzia szyja, ale wyłącznie twarde zgrubienia stawów. Badania radiologiczne wykazały obecność zmian o charakterze chondrokalcynozy i przypominających chorobę zwyrodnieniową stawów (tab. I). Omawiani pacjenci spełniali kryteria wielostawowej choroby niezapalnej bez ostrych rzutów (ryc. 1, 2).

**Wnioski:** W populacji, w której po raz pierwszy stwierdzono występowanie chondrokalcynozy, pacjenci ze zmianami chorobowymi w obrębie rąk nie przejawiali żadnych cech „rzekomego reumatoidalnego zapalenia stawów” (zapalenie wielostawowe o podłożu zapalnym – *polyarticular inflammatory arthritis*), lecz raczej procesu o charakterze niezapalnym.

### Address for correspondence:

H. Ralph Schumacher, MD, VA Medical Center, 151K, 3900 Woodland Ave., Philadelphia, PA 19104, USA, phone 215-823-4244,

fax 215-823-6032, e-mail: schumacr@mail.med.upenn.edu

Reprints will not be available from the author.

**Submitted:** 28.11.2011

## Introduction

In 1955 Zitnan and Sitaj observed and later described and followed the first patients, a group of ethnic Hungarians living in Southern Slovakia in the village of Velka Maca who had what appeared to be a distinctive disease, chondrocalcinosis [1, 2]. Subsequently other clusters of familial disease were described in other parts of Slovakia and from countries around the world [3]. In 1962 McCarty *et al.* identified the crystals related to this calcinosis as calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) [4] and suggested that several clinical scenarios were seen in these patients [5]. These were acute monoarticular arthritis (pseudogout), pseudo-osteoarthritis (polyarticular non-inflammatory arthritis), pseudo-rheumatoid arthritis (polyarticular inflammatory arthritis) and neuropathic-like joint destruction. A recent European League Against Rheumatism (EULAR) study group suggested eliminating the use of the term “pseudo” and described a group formerly called pseudo-rheumatoid arthritis as chronic CPP inflammatory arthritis [6]. It was noted that the prevalence of this pattern is unknown. Also unknown is how often patients cross over among the various patterns.

A study by Schlesinger *et al.* [7] showed infrequent emergence of acute arthritis in patients with chronic polyarticular non-inflammatory CPP associated disease. No cases of chronic inflammatory arthritis were documented.

Since many of the CPP patients from Velka Maca have now been followed for 20 or more years [8], our purpose was to observe and analyze their very long-term courses.

## Material and methods

On a visit to the village we were impressed that many of the patients had long-term chronic arthritis including in some cases hand involvement potentially mimicking rheumatoid arthritis. Diagnoses of chondrocalcinosis had been obvious in this population but it was not clear whether such patients might be misdiagnosed where CPP disease was less prominent. Worldwide CPPD deposition disease is often misdiagnosed or not even considered [9]. This paper examines whether many of these patients have fit the “pseudo-rheumatoid” or chronic CPP inflammatory arthritis type and how closely they actually mimic rheumatoid arthritis.

The survey was performed with approval of the ethics committee of the County Hospital, Galanta, Slovak Republic and in accordance with the Helsinki Declaration of 1975/1983.

## Wstęp

W 1955 r. Zitnan i Sitaj zaobserwowali, a następnie opisali i objęli dalszą obserwacją pierwszych pacjentów, węgierską grupę etniczną – mieszkańców wioski Velka Maca w południowej Słowacji, cierpiących na schorzenie, które wydawało się odrębną chorobą – chondrokalcynozą [1, 2]. W kolejnych latach opisano inne przypadki rodzinnego występowania choroby w innych rejonach Słowacji oraz w innych państwach na całym świecie [3]. W 1962 r. McCarty i wsp. zidentyfikowali kryształy występujące w tej kalcynozie jako dwuwodny pirofosforan wapnia (*calcium pyrophosphate dihydrate* – CPPD) [4] i zasugerowali, że u obserwowanych pacjentów występuje kilka postaci klinicznych [5], tj. ostre zapalenie stawu (dna rzekoma), zmiany przypominające chorobę zwyrodnieniową stawów (wielostawowa choroba niezapalna), rzekome reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) (zapalenie wielostawowe podobne do RZS) oraz zmiany zwyrodnieniowe przypominające neuroartropatię. Niedawno grupa badawcza Europejskiej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (*European League Against Rheumatism* – EULAR) zaproponowała wyeliminowanie słowa „rzekome” i określiła zespół znany poprzednio jako rzekome RZS mianem przewlekłego zapalenia stawów o podłożu zapalnym wywołanym CPP [6]. Zaznaczono, że częstość występowania tej postaci choroby jest nieznana. Nie wiadomo, jak często dochodzi u pacjentów do przechodzenia jednej postaci choroby w inną. Badanie Schlesingera i wsp. [7] wykazało rzadkie występowanie ostrego zapalenia stawów u pacjentów z przewlekłą niezapalną chorobą wielostawową związaną z CPP. Nie udokumentowano żadnego przypadku przewlekłego zapalenia stawów o podłożu zapalnym.

W związku z tym, że monitorowanie pacjentów z CPP z Velka Maca trwa już 20 lat lub dłużej [8], celem badania była obserwacja i analiza długoterminowego przebiegu choroby u tych chorych.

## Materiał i metody

Podczas wizyty zespół badaczy zwrócił uwagę, że wielu pacjentów zostało dotkniętych wieloletnim przewlekłym zapaleniem stawów, w niektórych przypadkach dotyczącym stawów rąk, potencjalnie naśladującym RZS. Rozpoznanie chondrokalcynozy w omawianej populacji było oczywiste, pojawiły się natomiast wątpliwości co do możliwości postawienia niewłaściwej diagnozy u pacjentów, u których zmiany chorobowe wywołane CPP byłyby mniej widoczne. Na całym świecie często zdarza się, że choroba z odkładaniem CPPD jest mylnie rozpoznawana jako inne schorzenie lub też nie jest w ogóle brana pod uwagę [9]. W pracy badano, jak wielu takich pacjentów spełnia kryteria choroby „podobnej do reumatoidalnego zapalenia stawów” lub przewlekłego zapalenia stawów o podłożu zapalnym wywołanego CPP oraz w jakim stopniu występujące u nich schorzenie naśladuje RZS.

**Table I.** Clinical and radiographic features

Patient	Age/sex	Onset (or 1 <sup>st</sup> Visit)	Family Hx	Joint symptoms	X-ray evidence of chondrocalcinosis	ESR (mm/h)	Deformities
1	45/F	1989	grandmother	knees, hips	MCPs, wrist, PIPs, knees, MTPs, hips, back		knees
2	56/M	1986		knees, ankles, hips, shoulders, elbows	knees, MCPs, wrists, MTPs, hips, back	9–50	feet, knees
3	60/F	1983 (1 <sup>st</sup> visit)	present	PIPs, MCPs	MCPs, wrists, MTPs, tarsal, hips, shoulders, back	60–80	
4	73/F	2010			wrists, MCPs, MTPs, knees, back		
5	79/F	1963 (1 <sup>st</sup> visit)	3 sisters	back, shoulders, elbows, knees, wrists, MCPs, PIPs	MCPs, PIPs, DIPs, knees	30	MCPs, knees, hips
6	68	1957	present	wrists, knees, hips, MCPs, PIPs, MTPs	knees, elbows, ankles, hips, MCPs	58	
7	82/F	1952	present	knees, ankles, DIP, Pips, MCPs, elbows, shoulders	knees, PIPs, MCPs	65–110	knees, wrists, elbows, PIPs (Boutonniere deformities)

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna i radiograficzna chorych

Pacjent	Wiek/płeć	Początek choroby (lub 1. wizyta)	Wywiad rodzinny	Zajęte stawy	Dowody na chondrokalcyozę w badaniach radiologicznych	OB (mm/h)	Zniekształcenia
1	45/K	1989	babka	kolana, biodra	MCP, nadgarstki, PIP, kolana, MTP, biodra, grzbiet		kolana
2	56/M	1986		kolana, stawy skokowe, biodra, ramiona, łokcie	kolana, MCP, nadgarstki, MTP, biodra, grzbiet	9–50	stopy, kolana
3	60/K	1983 (1. wizyta)	pozytywny	PIP, MCP	MCP, nadgarstki, MTP, stęp, biodra, ramiona, grzbiet	60–80	
4	73/K	2010			nadgarstki, MCP, MTP, kolana, grzbiet		
5	79/K	1963 (1. wizyta)	3 siostry	grzbiet, ramiona, łokcie, kolana, nadgarstki, MCP, PIP	MCP, PIP, DIP, kolana	30	MCP, kolana, biodra
6	68	1957	pozytywny	nadgarstki, kolana, biodra, MCP, PIP, MTP	kolana, łokcie, stawy skokowe, biodra, MCP	58	
7	82/K	1952	pozytywny	kolana, stawy skokowe, DIP, PIP, MCP, łokcie, ramiona	kolana, PIP, MCP	65–110	kolana, nadgarstki, łokcie, PIP (zniekształcenia typu Boutonniere)

MCP – stawy śródręczno-palczkowe; PIP – stawy międzypalczkowe; MTP – stawy śródstopno-palczkowe; DIP – stawy międzypalczkowe dalsze

## Results

Eighteen patients that we know are being followed [8]; 7 might be considered as possibly fitting the classification of pseudo-RA, mainly because of prominent hand involvement. None of these reported any acute flares. Table I shows some major features of these individuals. Only patient 2 had synovial fluid tested and it was described as non-inflammatory. Patients 2, 3, and 4 had negative rheumatoid factors and patient 4 had a negative anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide); these were the only patients tested. Despite some elevated erythrocyte sedimentation rates (ESRs), virtually all notes describe symptoms in this population, even with involvement of the hands and feet, as more typical of arthrosis or osteoarthritis. X-rays in addition to revealing chondrocalcinosis showed osteoarthritis (OA) changes (Fig. 1a and b). Most of the patients also had severe knee OA involvement often with deformities (Fig. 1c). Physical examination of hands tended to show firm joint enlargements without effusions (Fig. 2).

Patients over the years sought treatment only irregularly and were treated with analgesics or NSAIDs and occasional corticosteroids, as well as with physical therapy. Despite the joint location of involvement, no patients were clinically misdiagnosed as having rheumatoid arthritis and none were treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

## Discussion

In this very specific population, in which chondrocalcinosis is primary, there is very little evidence that the

Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Etycznej *County Hospital* w Galancie w Republice Słowacji oraz zgodnie z postanowieniami ujętymi w Deklaracji Helsińskiej z lat 1975 i 1983.

## Wyniki

Z grupy 18 pacjentów, o których wiadomo, że zostali poddani obserwacji [8], 7 można sklasyfikować jako możliwe spełniających definicję rzekomego RZS, przede wszystkim ze względu na widoczne schorzenie stawów rąk. Żaden z omawianych pacjentów nie zgłosił występowania ostrych rzutów. W tabeli I przedstawiono wybrane objawy wiodące występujące u omawianych pacjentów. Badanie płynu stawowego przeprowadzono jedynie u pacjenta nr 2; charakter płynu określono jako niezapalny. Wyniki badania na obecność czynnika reumatoidalnego u pacjentów nr 2, 3 i 4 były ujemne, ponadto wynik badania anty-CCP u pacjenta nr 4 był ujemny; byli to jedyni pacjenci, u których przeprowadzono badania. Pomimo kilku podwyższonych wyników badań OB, niemal wszystkie adnotacje opisują objawy występujące w omawianej populacji, nawet w przypadkach ze schorzeniem stawów rąk i stóp, jako bardziej typowe dla choroby zwyrodnieniowej stawów. Poza chondrokalcynozą, badania radiologiczne wykazały zmiany o charakterze osteoartrozy (*osteoarthritis* – OA) (ryc. 1a i b). U większości pacjentów występowały też zaawansowane zmiany typu OA w obrębie stawów kolanowych, często z obecnością zniekształceń (ryc. 1c). W badaniu przedmiotowym zazwyczaj stwierdzano twarde zgrubienia w obrębie stawów rąk bez obecności wysięku (ryc. 2).



**Fig. 1a.** Radiograph of hands of Patient 1 showing wedge-like chondrocalcinosis at 2<sup>nd</sup> MCP and CMC joints bilaterally.

**Ryc. 1a.** Radiogram rąk pacjenta nr 1 przedstawiający klinowate zmiany o charakterze chondrokalcynozy obustronnie w 2 stawach MCP i CMC (nadgarstkowo-śródręcznych).



**Fig. 1b.** More advanced radiographic changes in Patient 2 with chondrocalcinosis at many MCP joints and the ulno carpal area. There is bony sclerosis, cystic change and MCP hook osteophytes. Radiocarpal narrowing and sclerosis are prominent. Swan neck deformities are suggested on the left.

**Ryc. 1b.** Bardziej zaawansowane zmiany radiologiczne u pacjenta nr 2 z chondrokalcynozą obecna w licznych stawach MCP oraz okolicy łokciowo-nadgarstkowej. Obecność zmian sklerotycznych kości, torbieli oraz haczykowatych osteofitów w obrębie MCP. Widoczne zwężenie szpary stawowej promieniowo-nadgarstkowej ze zmianami sklerotycznymi. Sugerowane zniekształcenia typu łabędzia szyja po lewej stronie.



**Fig. 1c.** Severe knee osteoarthritic changes were common as in this radiograph of Patient 2.

**Ryc. 1c.** Częste występowanie nasilonych zmian zwyrodnieniowych w obrębie stawów kolanowych, jak w przedstawionym radiogramie pacjenta nr 2.

disease symptoms were ever confused with RA or that this subset of patients with polyarticular hand involvement presented acute inflammatory flares as seen in “pseudogout”. The elevated ESRs may need more prospective investigation. From the records of these patients there was no evidence of whether they had other explanations for elevations of ESRs or that elevations correlated with any examinations suggesting joint inflammation. Synovial fluid (SF) leukocyte counts were

W minionych latach pacjenci zwracali się o pomoc medyczną wyłącznie nieregularnie i byli leczeni lekami przeciwbólowymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz, od czasu do czasu, kortykosteroidami, prowadzono również u nich fizykoterapię. Pomimo zajęcia stawów, u żadnego pacjenta nie ustalono mylnego rozpoznania klinicznego RZS i żaden z nich nie był leczony antyreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.



**Fig. 2.** Patient 3 shows typical bony enlargement best seen at the 2<sup>nd</sup> right MCP joint with subtle swan neck changes.

**Ryc. 2.** Pacjent nr 3 wykazuje typowy przerost kości, najlepiej widoczny w 2. stawie MCP po prawej stronie z subtelnymi zmianami typu łabędzia szyja.

not available in most cases and most did not have microscopic identification of CPPD crystals. In a U.S. population of patients with knee OA [10], effusions with CPPD crystals had leukocyte counts within the non-inflammatory range but counts were slightly higher than in fluids without CPPD. These patients from the U.S.A. were not studied with ESRs or for hand involvement.

As noted by the EULAR study group, the prevalence of chronic CPP inflammatory arthritis is not clear. Chronic wrist arthropathy with elevated synovial fluid leukocyte counts has been reported [11]. However, many of the reports of chronic arthritis do not provide synovial fluid leukocyte counts, or synovial biopsies or imaging documentation of chronic inflammation [12–15]. Although disease patterns for CPP have been proposed and described, reasons for such patterns have received little discussion. Might there be differences in some aspect of the CPP crystal such as its shape or birefringence or in numbers of crystals, or are host responses more important?

## Conclusions

These patients with chondrocalcinosis and prominent hand involvement all had a polyarticular non-inflammatory pattern. No patients fit a “pseudo-rheumatoid arthritis” or polyarticular inflammatory pattern. Further studies will be of interest in groups in which it may be

## Omówienie

W tej bardzo specyficznej populacji dotkniętej chondrokalcynozą występuje niewiele dowodów na to, że objawy choroby były kiedykolwiek mylone z RZS lub że w omawianej podgrupie pacjentów z wielostawową lokalizacją zmian w obrębie rąk występowały ostre rzuty o charakterze zapalnym, takie jak obserwowane w „dnie rzezkomej”. Chorzy, u których stwierdzono podwyższone wartości OB, mogą wymagać dalszych badań. W dokumentacji chorych nie ma dowodów wskazujących na obecność lub brak innych przyczyn, które tłumaczyłyby podwyższone wartości OB lub zachodzenie korelacji pomiędzy podwyższonymi wartościami OB i wynikami badań sugerującymi zapalenie stawów. W większości przypadków nie ma danych odnośnie do liczby leukocytów w płynie stawowym, ponadto u większości chorych nie przeprowadzono mikroskopowej identyfikacji kryształów CPPD. W amerykańskiej populacji pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych (OA) [10] liczba leukocytów w płynie wysiękowym zawierającym kryształy CPPD mieściła się w zakresie niezapalnym, jednak wyniki były nieznacznie wyższe niż w próbkach płynu niezawierających CPPD. Pacjentów ze Stanów Zjednoczonych nie analizowano pod kątem wielkości OB lub schorzenia stawów rąk.

Jak podaje grupa badawcza EULAR, częstość występowania przewlekłego zapalenia stawów o podłożu zapalnym wywołanym CPP nie jest znana. Istnieją doniesienia o prze-

easier to obtain all clinical details to help clarify whether different populations have major or subtle differences in responses to CPP.

wlekiej artropatii nadgarstka z podwyższoną leukocytozą płynu stawowego [11]. Jednak wiele doniesień o przypadkach przewlekłego zapalenia stawów nie podaje informacji o liczbie leukocytów w płynie stawowym, wynikach biopsji błony maziowej czy dokumentacji obrazowej przewlekłego stanu zapalnego [12–15]. Mimo że zaproponowano i opisano różne postaci choroby z CPP, niewiele uwagi poświęcono dyskusjom nad przyczynami odmiennych przebiegów choroby. Nie wiadomo, które czynniki odgrywają nadrzędną rolę: różnice w budowie kryształów CPP, np. w ich kształcie lub dwuatomowości, w liczbie kryształów czy też w odpowiedzi ze strony układu odpornościowego gospodarza.

## Wnioski

U wszystkich opisywanych pacjentów z chondrokalcynozą i wyraźnym schorzeniem stawów rąk występowała postać wielostawowej choroby niezapalnej. U żadnego pacjenta nie stwierdzono przebiegu o charakterze „rzekomego RZS” czy wielostawowego zapalenia stawów. Przedmiotem zainteresowania będą dalsze badania tych grup, w których łatwiej będzie uzyskać dane kliniczne pomocne w wyjaśnieniu, czy w różnych populacjach istnieją poważne lub subtelne różnice w odpowiedzi na CPP.

## References

### *Piśmiennictwo*

1. Zitnan D, Sitaj S. Chondrocalcinosis articularis. Section 1 clinical and radiological studies. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 142-152.
2. Zitnan D, Sitaj S. Natural course of articular chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 363-390.
3. Reginato AJ. Articular chondrocalcinosis in the Chiloe islanders. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 395-404.
4. McCarty DJ, Kohn NN, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the “pseudogout syndrome”: I. Clinical aspects. *Ann Intern Med* 1962; 56: 711-737.
5. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Arthritis Rheum* 1976; 19 (Suppl): 275-286.
6. 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.
7. Schlesinger N, Hassett AL, Neustadter L, Schumacher HR Jr. Does acute synovitis (pseudogout) occur in patients with chronic pyrophosphate arthropathy (pseudo-osteoarthritis)? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 940-944.
8. Žitňan D, Rovenský J. Crystal induced arthropathies. *Acta Rheumatologica et Balneologica Pistiniiana* 1993; 11: 1-64.
9. Panush RS, Carias K, Kraver N, Rosenstein ED. Acute arthritis in the hospital: comparison of rheumatologic with nonrheumatologic care. *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 74-80.
10. Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11: 50-54.
11. Utsinger PD, Resnick D, Zvaifler NJ. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 485-491.
12. Doherty M, Watt I, Dieppe PA. Localised chondrocalcinosis in post-meniscectomy knees. *Lancet* 1982; 1: 1207-1210.
13. Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, Evison G. Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 280-284.
14. Rothschild B, Yakubov LE. Prospective 6-month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of CPPD. *Compr Ther* 1997; 23: 327-331.
15. Doherty M, Dieppe PA. Double blind, placebo controlled trial of magnesium carbonate in chronic pyrophosphate arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 106-107.