

Kliniczne maski związane z chorobami reumatycznymi wywoływanymi przez kryształę

Clinical masks connected with crystal-induced rheumatic diseases

Irena Zimmermann-Górska

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

Słowa kluczowe: dna moczanowa, dna rzekoma, chondrokalcynoza.

Key words: gout, pseudogout, chondrocalcinosis.

Streszczenie

Proces zapalny indukowany przez kryształę może powodować objawy podobne do obserwowanych w przebiegu chorób o innej etiopatogenezie. Najczęstsze przykłady to dna rzekoma, wywoływana przez kryształę dwuwodnego pirofosforanu wapnia i zmiany w stawach u chorych z chondrokalcynozą, podobne do obserwowanych w chorobie zwyrodnieniowej. Opisywane są także przypadki przewlekłej dny moczanowej, w których objawy są zbliżone do występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz objawy chorób reumatycznych maskujące hiperlipoproteinemię. Najważniejsze metody diagnostyczne pozwalające na różnicowanie w tych sytuacjach to analiza płynu stawowego, biopsja tkanek i badanie radiologiczne.

Choroby reumatyczne stanowią często zespoły objawów związanych ze zmianami w wielu układach i narządach. Dominacja niektórych objawów często maskuje obraz kliniczny i utrudnia właściwe rozpoznanie. Określenie *maski kliniczne* przylgnęło w piśmiennictwie medycznym głównie do chorób wywoływanych przez kryształę.

Zjawisko to może nastąpić w sytuacjach, gdy choroba wywołana przez kryształę imituje chorobę o innej etiopatogenezie, lub gdy jedna z chorób wywoływanych przez kryształę imituje inną z tej samej grupy. Może się także zdarzyć sytuacja odwrotna – gdy choroba, której etiopatogeneza nie jest związana z obecnością kryształów, imituje chorobę wywołaną przez kryształę.

Summary

Crystal-induced inflammatory process may mimic symptoms of many diseases connected with other aetiopathological factors. The most common example is pseudogout caused by CPPD crystals and pseudoosteoarthritis in patients with chondrocalcinosis. Tophaceous gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis and rheumatic features masking hyperlipoproteinaemia are also described. Very important diagnostic tools in patients with crystal-included diseases are: synovial fluid analysis, biopsy of tissues with deposit of crystals and imaging.

Najczęstsze choroby reumatyczne związane z działaniem kryształów to dna moczanowa, choroba spowodowana przez kryształę dwuwodnego pirofosforanu wapnia (dna rzekoma, chondrokalcynoza), zapalenia stawów wywoływane przez kryształę hydroksyapatytu i innych związków wapniowo-fosforanowych [1–6]. Rzadziej przyczyną objawów bywają kryształę cholesterolu, szczawianu wapnia, a także glikokortykosteroidów, powstające z preparatów podawanych dostawowo (tab. I).

Obecność kryształów w płynie stawowym lub w tkankach stawowych powoduje odczyn zapalny o przebiegu ostrym albo przewlekłym. Ostre zapalenie (napad) wiąże się ze zjawiskiem fagocytozy kryształów, uwalnianiem

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna, Akademia Medyczna, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań

wolnych rodników, mediatorów reakcji zapalnej, eikozanoidów, enzymów lizosomalnych, z aktywacją dopełniacza i ekspresją cytokin prozapalnych, co może stać się przyczyną wystąpienia objawów ogólnych (gorączka). Procesowi przewlekłemu towarzyszy dalsze działanie mediatorów zapalenia, powstawanie złogów kryształów w tkankach, a następnie niszczenie chrząstek stawowych, kości i uszkodzenie narządów. W okresie przewlekłym obserwuje się jednocześnie często zaostrzenie procesu zapalnego w postaci kolejnych napadów.

Dna moczanowa jako maska kliniczna

Napad dny moczanowej, który jest wywołany przez kryształy moczanu sodu, należy różnicować z dną rzekomą – wywołaną przez inne substancje krystaliczne, z infekcyjnym i pourazowym zapaleniem stawu, jednostawowym ostrym początkiem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), reaktywnym zapaleniem stawów, zapaleniem stawów połączonym z rumieniem guzowatym. Na ogół różnicowanie to nie przedstawia trudności, a rozstrzygające jest stwierdzenie w płynie stawowym obecności kryształów kwasu moczowego. Powtarzające się napady prowadzą z czasem do przejścia zapalenia w stan przewlekły, gdy różnicowanie chorób staje się dużo trudniejsze. Dochodzi wówczas do zapalenia wielu stawów – zarówno drobnych, jak i dużych, zmiany są często symetryczne. Pojawiają się guzki, może nastąpić zanik mięśni. Taki obraz bywa kojarzony z RZS. U ok. 5% chorych przewlekła dna powoduje objawy stwarzające podstawę do rozpoznania RZS [7–9].

Złogi kryształów moczanu sodu mogą powstawać także w obrębie kręgosłupa, powodując dolegliwości bólowe [10].

Niezwykle ważne znaczenie w ustalaniu właściwego rozpoznania u chorych na dnę przewlekłą ma wywiad. Ostre napady zapalenia stawów, które występowały nieraz w odległej przeszłości, mogą być wskazówką do właściwego postępowania diagnostycznego. Badanie mikroskopowe materiału pobranego z miejsca powstania złogów decyduje o rozpoznaniu [11].

Należy również pamiętać, że dna moczanowa może współistnieć z innymi chorobami wywołanymi przez kryształy lub innymi chorobami reumatycznymi [12–14].

Maski kliniczne chorób reumatycznych związane z oddziaływaniem kryształów dwuwodnego pirofosforanu wapnia

Kryształy dwuwodnego pirofosforanu wapnia (*calcium pyrophosphate dihydrate* – CPPD) są najczęściej przyczyną zmian w układzie ruchu, które imitują inne choroby reumatyczne. Krystalizacja tego związku w ustroju może być związana z wieloma czynnikami,

Tabela I. Związki, których kryształy wywołują objawy chorób reumatycznych

Table I. Crystals causing rheumatic diseases

moczan sodu dwuwodny pirofosforan wapnia hydroksyapatyt i inne związki wapniowo-fosforanowe szczawian wapnia cholesterol glikokortykosteroidy (preparaty podawane dostawowo)

Tabela II. Czynniki sprzyjające powstawaniu kryształów dwuwodnego pirofosforanu wapnia w ustroju [wg 15, zmodyfikowane]

Table II. Factors of CPPD crystallization

proces starzenia się tkanek pierwotna choroba zwyrodnieniowa stawów długotrwałe urazy
predyspozycja rodzinna (czynniki genetyczne?) nadczynność przytarczyc, hemochromatoza, hipomagnezemia, dializoterapia
ochronoza dna moczanowa skrobiawica niedoczynność tarczycy działanie leków (bisfosfoniany, hyalgan, hormony tarczycy)

takimi jak proces starzenia się, zmiany zwyrodnieniowe w stawach, powtarzające się urazy stawów, predyspozycja uwarunkowana genetycznie, zaburzenia hormonalne, metaboliczne, dializoterapia, a także działanie niektórych leków (tab. II) [15].

Objawy kliniczne wywołane przez kryształy CPPD, to ostre zapalenie stawów o przebiegu podobnym do napadu dny moczanowej, określane jako dna rzekoma (*pseudogout*) [16–20] lub zapalenie przewlekłe, często trudne do różnicowania z wieloma innymi zapaleniami stawów (tab. III). Podstawą rozpoznania jest wykazanie w płynie stawowym lub w materiale pochodzącym z biopsji kryształów CPPD [3, 11, 15].

W przypadkach zmian przewlekłych złogi kryształów w obrębie chrząstek stawowych – zarówno szklistych, jak i włóknistych – są widoczne na radiogramach, co upoważnia do rozpoznania – obok innych zmian w obrazie radiologicznym – chondrokalcynozy. Chondrokalcynoza stanowi najczęstszą maskę choroby zwyrodnieniowej stawów [15]. Oba procesy często trudno jest od siebie oddzielić – obecność kryształów CPPD towarzyszy często zmianom zwyrodnieniowym w stawach. Nie udało się dotychczas rozstrzygnąć, czy kryształy przyczyniają się do powstania tych zmian, czy zmiany zwyrodnieniowe sprzyjają krystalizacji CPPD, czy wreszcie oba procesy toczą się niezależnie od siebie.

Tabela III. Objawy wywołane przez kryształki pirofosforanu wapnia stanowiące maski innych chorób reumatycznych [wg 32, zmodyfikowane]

Table III. Calcium pyrophosphate deposition disease mimicking other rheumatic diseases

Objawy występujące często	Częstość (%)
rzekoma choroba zwyrodnieniowa stawów	50
dna rzekoma	25
rzekome RZS	5
Objawy rzadziej spotykane	
rzekome neurodystrofie stawów	
zespół ukoronowanego zęba obrotnika (zwężenie kanału kręgowego, mielopatia)	
rzekome zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa	
rzekome septyczne zapalenie stawu	
rzekoma polimialgia reumatyczna	

Tabela IV. Objawy chorób reumatycznych towarzyszące hiperlipoproteinemii [wg 32, zmodyfikowane]

Table IV. Rheumatic features of hyperlipoproteinaemias

Typ	Cholesterol w surowicy	Trójglicerydy w surowicy	Objawy
I	+	+++	współistnienie dny
IIa	+++	prawidłowy	żółtaki (ścięgna), ostre zapalenie stawów (wysięki), zespół suchości
IIb	+++	+	–
III	++	++	żółtaki (ścięgna, kości)
IV	prawidłowy	++	współistnienie dny, zapalenie stawów (wysięki), zespół suchości
V	++	+++	współistnienie dny, zespół suchości

Z obserwacji klinicznych wynika, że częstość błędnego rozpoznawania dny moczanowej u chorych na dnę rzekomą wywołaną przez kryształki CPPD wynosi ok. 25% (tab. III). Są to jednak obliczenia wykonane w Wielkiej Brytanii. W Polsce nie przeprowadzono dotychczas podobnego zestawienia – niezbędne byłyby do tego celu systematycznie wykonywane badania płynu stawowego u chorych z objawami ostrego zapalenia stawów. Obserwacje własne dowodzą, że badanie to jest w naszym kraju często pomijane, a napady zapalenia stawów rozpoznawane i leczone jako napady dny moczanowej.

Chondrokalcynoza może także stanowić maskę RZS (5% chorych) (tab. III) [15]. Dotyczy to przypadków, w których dochodzi do przewlekłego odczynu zapalnego ze strony błony maziowej na obecność kryształów w jamie stawowej. Złogi kryształów CPPD w obrębie stawów mogą powodować także objawy podobne do zapalenia wywołanego przez zakażenia, a także rzekomą neurodystrofię stawów [21].

Kryształki nagromadzone w obrębie tkanek kręgosłupa bywają przyczyną mielopatii (zespół ukoronowanego zęba

obrotnika), a także dolegliwości bólowych, branych błędnie za objawy zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [22–27] (tab. III). Złogi kryształów CPPD mogą także powodować zmiany imitujące jałową martwicę kości [28].

Opisano ponadto chondrokalcynozę towarzyszącą rzekomemu postępującemu RZS w okresie rozwojowym [29, 30].

Ostatnio wykazano, że do chorób wymagających różnicowania z chondrokalcynozą należy zaliczyć polimialgię reumatyczną [29]. Obie choroby występują najczęściej w starszym wieku i mogą mieć podobne objawy.

Maski kliniczne chorób reumatycznych w przebiegu hiperlipoproteinemii

Objawy chorób reumatycznych mogą towarzyszyć hiperlipoproteinemii każdego typu (tab. IV). Oprócz częstego występowania w tych przypadkach dny rzekomej może dochodzić do ostrego zapalenia stawów spowodowanego przez kryształki cholesterolu, powstawania żółtaków w obrębie ścięgien tworzących guzki około-

stawowe podobne do guzków reumatoidalnych, a także do objawów zespołu suchości spowodowanych odkładaniem się złogów lipidów w gruczołach wydzielania zewnętrznego [32, 33].

Komentarz

Przedstawione przykłady nie wyczerpują wielu możliwości maskowania chorób przez objawy spowodowane obecnością związków krystalicznych. Przeprowadzając diagnostykę różnicową, należy więc brać pod uwagę możliwość podobieństwa tych objawów do innych sytuacji klinicznych. Pomocą w różnicowaniu jest głównie badanie płynu stawowego, biopsja tkanek, a także metody obrazowania umożliwiające wykazanie obecności kryształów lub ich złogów.

Piśmiennictwo

- McCarty DJ. Crystals and arthritis. *Dis Month* 1994; 6: 255-99.
- McCarty DJ Jr. Current comment. The pendulum of progress in gout: from crystals to hyperuricemia and back. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 434-541.
- Zimmermann-Górska I, Białkowska-Puszczewicz G, Puszczewicz M. Atlas płynu stawowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.
- Hakim A, Clunie GP. Oxford handbook of rheumatology. 3rd ed. Oxford University Press, 2004: 458-60.
- Carpenter MT. Hydroxyapatite and other crystalline diseases. West S (eds). *Rheumatology. Secrets* Henley & Belfus, 2002: 338-43.
- Fam AG, Rubenstein J. Hydroxyapatite pseudopodagra. A symptom of young women. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 741-7.
- Schapiro D, Stahl S, Izhak OB, et al. Chronic tophaceous gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 56-63.
- Cobb KL, Mendez EA, Espinoza LR. Gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1998; 4: 225.
- Talbott JH, Altman RD, Yu TF. Gouty arthritis masquerading as rheumatoid arthritis or vice-versa. *Semin Arthritis Rheum* 1978; 8: 77-114.
- Hausch R, Wilkerson M, Singh E, et al. Tophaceous gout of the thoracic spine presenting as back pain and fever. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 335-41.
- Goldenberg DL, Cohen AS. Synovial membrane histopathology in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis, gout, pseudogout, systemic lupus erythematosus, infectious arthritis and degenerative joint disease. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 239-52.
- Zimmermann-Górska I, Furmaniuk M. Dwa przypadki skojaznienia dny z „pseudodną”. *Reumatologia* 1982; 20: 195-9.
- Smith JR, Phelps P. Septic arthritis, gout, pseudogout and osteoarthritis in the knee of a patient with multiple myeloma. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 89-96.
- Gawoski JM, Balogh K, Landis WJ. Aortic valvular tophus: identification by x-ray diffraction of urate and calcium phosphates. *J Clin Pathol* 1985; 38: 873-6.
- Terkeltaub R. Diseases associated with articular deposition of calcium pyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate crystals. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 1430-48.
- Kohn NN, Hughes RE, McCarty DJ Jr, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the „pseudogout syndrome”. II. Identification of crystals. *Ann Intern Med* 1962; 56: 738-45.
- McCarty DJ. Diagnostic mimicry in arthritis: patterns of joint involvement associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposits. *Bull Rheum Dis* 1975; 25: 804-9.
- Carpenter MT. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease, ed West S. *Rheumatology Secrets* Henley & Belfus 2002: 333-8.
- Zyskowski LP, Silverfield JC, O'Duffy JD. Pseudogout masking other arthritides. *J Rheumatol* 1983; 10: 449-53.
- Bong D, Bennett R. Pseudogout mimicking systemic disease. *JAMA* 1981; 246: 1438-40.
- Bennett RM, Mall JC, McCarty DJ. Pseudogout in acute neuropathic arthropathy: a clue in pathogenesis? *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 563-7.
- Fujishiro T, Nabeshima Y, Yasui S, et al. Pseudogout attack of the lumbar facet joint: A case report. *Spine* 2002; 27: 396-8.
- el Maghraoui A, Lecoules S, Lechavalier D, et al. Acute sacroiliitis as a manifestation of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 477-8.
- Assaker R, Louis E, Bontry N, et al. Foramen magnum syndrome secondary to calcium pyrophosphate crystal deposition in the transverse ligament of atlas. *Spine* 2001; 26: 1396-1400.
- Bouvet JP, le Parc JM, Michalski B, et al. Acute neck pain due to calcifications surrounding the odontoid process: the crowned dens syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1417-20.
- Nakitsubata Y, Boutin RD, Theodoron DJ, et al. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in and around the atlantoaxial joints: Association with type 2 odontoid fractures in nine patients. *Radiology* 2000; 216: 213-9.
- Pascal-Moussellard H, Cabre P, Smadia D, et al. Myelopathy due to calcification of the cervical ligamenta flava: A report of two cases in the West Indian patients. *Euro Spine J* 1999; 8: 238-40.
- Kwak SM, Resnick D, Haghighi P. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease of the knee simulating spontaneous osteonecrosis. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 390-3.
- Bradley JD. Pseudoseptic pseudogout in progressive pseudorheumatoid arthritis of childhood. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 709-12.
- Spranger J, Albert C, Bartsocas C, Stoss H. Progressive pseudorheumatoid arthritis of childhood (PPAC). A hereditary disorder simulating rheumatoid arthritis. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 34-40.
- Pego-Reigosa JM, Rodriguez-Rodriguez M, Hurtado-Hernandez Z, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease mimicking polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study of predictive factors for this condition in patients presenting with polymyalgia symptoms. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 931-8.
- Bardin T, Kuntz D. Primary hyperlipidemias and xanthomatosis. *Rheumatology*. Klippel JH, Dieppe PA (eds). Mosby 1997; 8.30.1-8.30.3.
- Klemp P, Halland AM, Majoos FL, et al. Musculoskeletal manifestations in hyperlipemia: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 44-8.