

ARTİKÜLER KONDROKALSİNOZİS* (Bir olgu nedeniyle)

Ümit Ölmez**

Güner Tokgöz***

Huriye Sencer****

Murat Duman*****

Ömer Kaya*****

«Artiküler Kondrokalsinozis», ilk defa 1958 yılında Zitnan ve Sitaj tarafından bir klinik antite olarak tanımlandı (1,5,11,13,15,16). Daha sonra McCarty ve arkadaşları, sinovia sıvısı ve dokulardan elde ettikleri kristalleri, kompanze polarize ışık mikroskopisi, X ışını difraksiyon ve kızıl ötesi spektrometri tekniklerini kullanarak analiz ettiler ve kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) olduğunu gösterdiler. Bu sebepten sendroma «Artiküler kondrokalsinozis», «CPPD kristal depo hastalığı» veya «Psödogut» gibi isimler verildi (1,13,14,15,16).

Seyrek görülen bir hastalık olması, klasik olgulardan farklı bir takım özellikler göstermesi nedeniyle artiküler kondrokalsinozis'li bir olgumuzu yayınlamayı uygun gördük.

OLGU

A.Y. (prot : 276894), 29 yaşında erkek hasta, mesleği : Şoför.

On yıl önce üşüme, titreme ve yüksek ateşle iki dizde birden şişlik, ağrı, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olmuş. Hastaneye başvuran hastanın diz ekleminden sıvı alınmış, menisküs lezyonu düşünülmüş, antiromatizmal ilaçlar verilmiş. İki yıl boyunca aspirin, fenil bütazon,

* 6-8 Nisan 1993, II. Türk-Alman Fiziksel Tıp ve Romatoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

** A.Ü. Tıp Fak. İmmünoloji Bilim Dalı Uzman Araştırma Görevlisi

*** A.Ü. Tıp Fak Genel Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı, İmmünoloji Bilim Dalı Profesörü

**** A.Ü. Tıp Fak. Elektron Mikroskopi Ünitesinde, Histoloji-Embriyoloji Bilim Doktoru

***** A.Ü. Tıp Fak. İmmünoloji Bilim Dalı Doçenti

***** A.Ü. Tıp Fak. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

kolşisin düzensiz olarak ağırlı peryodlarda kullanmış, fizik tedavi yapılmış ama diz ağrısı geçmemiş. Hasta ortalama ayda bir ateş, dizlerde artrit tablosuyla seyreden nöbetleri olduğunu, arasıra da omuz, sırt ve belinde ağrı olduğunu söylüyor. Hasta sol dizinde şişlik ve ağrı nedeniyle 1.10.1987 tarihinde kliniğimize yatırıldı.

Hastanın öz ve soygeçmişinde özellik yok.

Fizik muayenesinde; sol diz ekleminde hareket kısıtlılığı ve hafif şişlik dışında patolojik bir bulgu yoktu.

Laboratuar tetkiklerinde; hemogram normal, sedimantasyon : 3 mm/s, idrar, üre, ürik asit, kreatinin, açlık kan şekeri, kan elektrolitleri (Na, K, Ca, P, Mg), serum Fe, SDBK, alkalen fosfataz, transaminazlar, bilirubin, kolesterol, total lipid, kan proteinleri protein elektroforezi normal.

ASO, CRP, RF, brusella ve grup aglütinasyon testleri, ANA, ADNA normal. Tiroid fonksiyon testleri, parathormon normal sınırlarda.

Radyolojik tetkikler; akciğer grafisi normal, yüz ön sinüs grafisinde sağ maksiller sinüs kapalı.

Hastanın tüm kemik ve eklem grafileri incelendi. Bunlar içinde en tipik olarak dizlerde menisküs ve eklem kıkırdağında linear kalsifikasyonlar izlendi (Resim 1,2). Ayrıca kalça, omuz, dirsek, el bilek



Resim 1 : İki dizin ön-arka röntgenogramında menisküslerde ve artiküler eklem kıkırdağında lineer kalsifikasyonlar görülüyor (oklar).

eklemlerinde bilateral eklem kıkırdığında lineer kalsifikasyonlar saptandı. Omurga, temporomandibular ve sakroiliak eklemler normal görüldü.

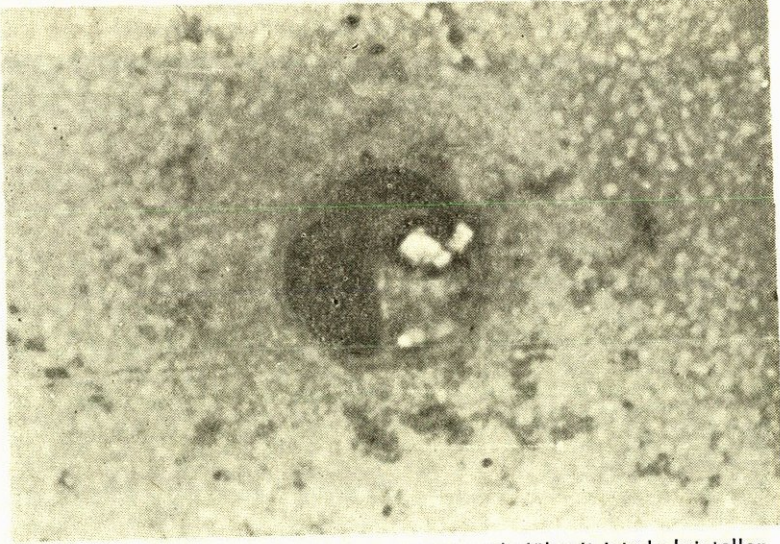
Hastanın sol diz ekleminden ponksiyonla 10 cc sinovia sıvısı alındı. Görünüm berraktı. Sıvının tetkikinde müsin pıhtı oluşumu oldukça iyi idi. Lökosit sayımı $10.000/\text{mm}^3$ ve % 62'si polimorf nüveli lökositler, % 2'si lenfosit, % 36'sı monositlerden ibaretti.



Resim 2 : Sol yan diz grafisinde artiküler (hyalin) kıkırdağında yüzeysel tabakası ve menisküslerde (ok) kalsifikasyonlar görülüyor.

Sıvının yaymasının giemsa ile boyanmasıyla ışık mikroskopunda intrasellüler (lökosit içinde) ve ekstra sellüler kristaller görüldü. Şekil ve büyüklükleri CPPD'a uyuyordu. (Resim 3).

Taze sinovia sıvısı herhangi bir işleme tabi tutulmadan polarize ışık mikroskopunda incelendi. Zayıf pozitif çift kırıcı, romboid şeklinde, en büyüğü 200 mikron boyunda kristaller görüldü (Resim 4).



Resim 3 : Işık mikroskopunda sinovia sıvısında lökosit içinde kristaller görü/üyor (X 640).

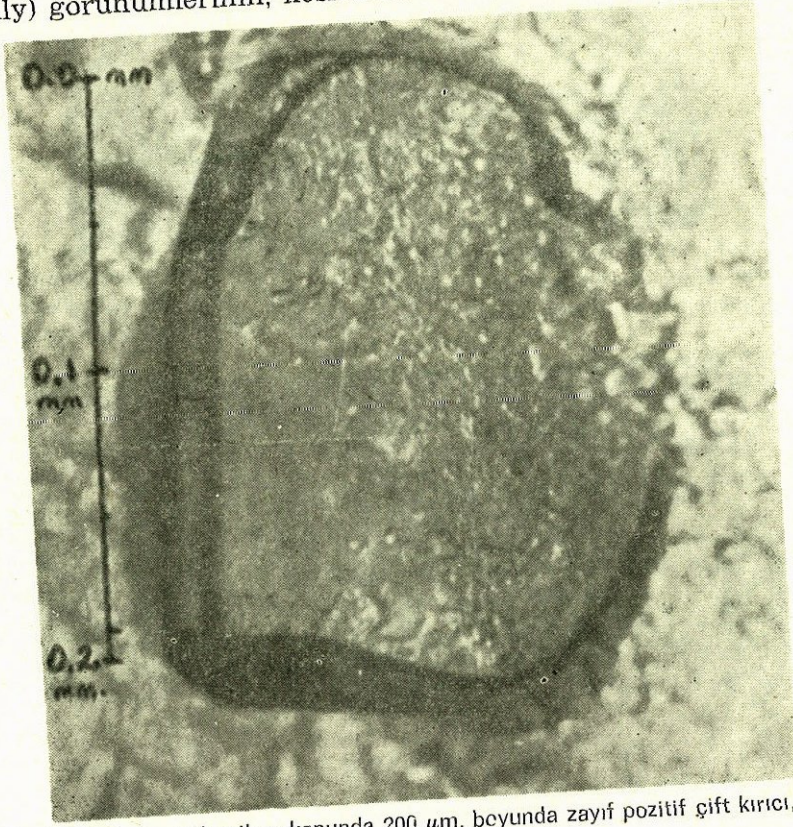
Stereo, ışık ve elektron mikroskopik bulgular :

Stereo mikroskopla yapılan incelemede; sinovial sıvıdan elde edilen pelletin yaklaşık 1/5-1/10'unun, en büyüğü 200 μm .lik kristallerden ibaret olduğu görüldü. Bu kristaller arasında çubuk şeklinde olana rastlanmayıp, hemen hepsi romboid şekilli idi. (Resim 5).

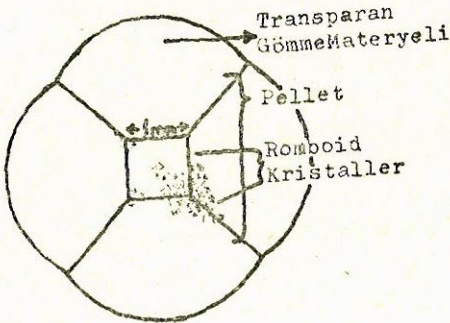
Işık mikroskopla yapılan incelemede; seri kesitlerde, en derinde iri kristaller ve sırasıyla değişen büyüklükte kristaller ile bunları fagosit etmiş hücreler (Resim 6), daha ileri kesitlerde ise daha az yoğun olan ve bir kısmı çok küçük kristaller içeren geniş sitoplazmalı ökromatik-mononükleer hücreler (Resim 7) görüldü.

Elektron mikroskopla, bu mononükleer hücrelerin genellikle aynı morfolojik özelliklere sahip ve çoğunlukla 10 μm . veya daha geniş hücreler oldukları görüldü (Resim 8). Büyüklükleri 200 μm . ile 400 $\text{\AA}$

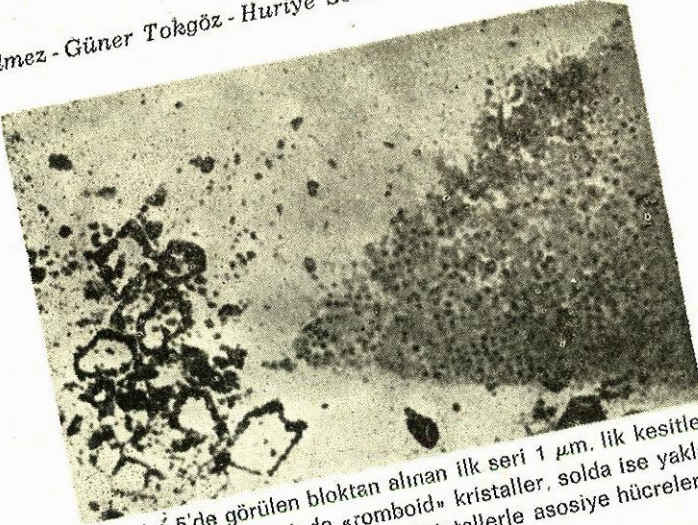
arasında değişen romboid kristallerin; stereo, ışık ve elektron mikroskopik morfolojik özelliklerine göre, kabaca dik açılı köşelerden daha çok olmak üzere, geniş açılı köşelere sahip oldukları görüldü (Resim 5,6,9,10,12) (12). Bu kristallerin kaynaklarda tartışılan delikler şeklinde (holly) görünümünün, kesinlikle tartışılmaz şekilde, elektron ışığı



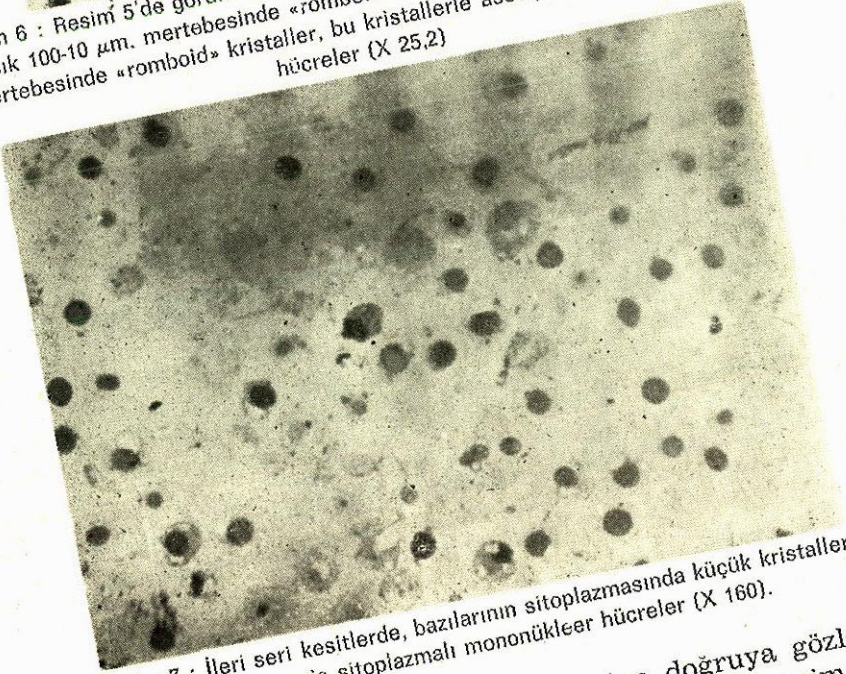
Resim 4 : Polarize ışık mikroskopunda 200 μ m. beyunda zayıf pozitif çift kırıcı, romboid şekilli kristal (X 250).



Resim 5 : Beem kapsülde santrifüjasyonla elde edilen sinovial sıvı pelletinde «romboid» kristaller.

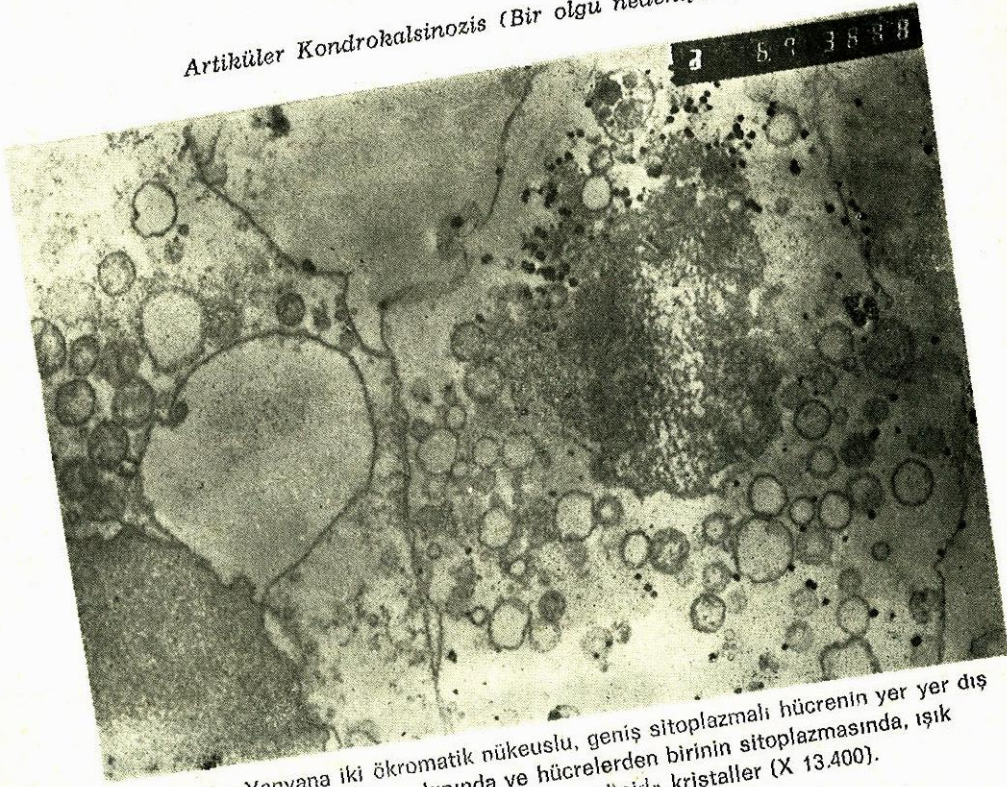


Resim 6 : Resim 5'de görülen bloktan alınan ilk seri 1 μm . lik kesitlerde sağda yaklaşık 100-10 μm . mertebesinde «romboid» kristaller, solda ise yaklaşık 10 μm . mertebesinde «romboid» kristaller, bu kristallerle asosiye hücreler ve diğer hücreler (X 25,2)



Resim 7 : İleri seri kesitlerde, bazılarının sitoplazmasında küçük kristaller bulunan geniş sitoplazmalı mononükleer hücreler (X 160).

n-kristal etkileşimine bağlı olarak, doğrudan doğruya gözlem sırasında meydana geldiği tarafımızdan gözlemlenmiştir (Resim 10) (12). Gerek 1 μm .lik yarı-ince kesitlerin, gerekse 600-800 $\text{\AA}$ lük ince kesitlerin alınması sırasında, yaklaşık 10-100 μm . mertebesindeki kristallerin bir kısmı kaynaklarda da belirtildiği şekilde, kaçınılmaz olarak koparak ayrılmakla birlikte, geriye kalan gölge (ghost) ya da b



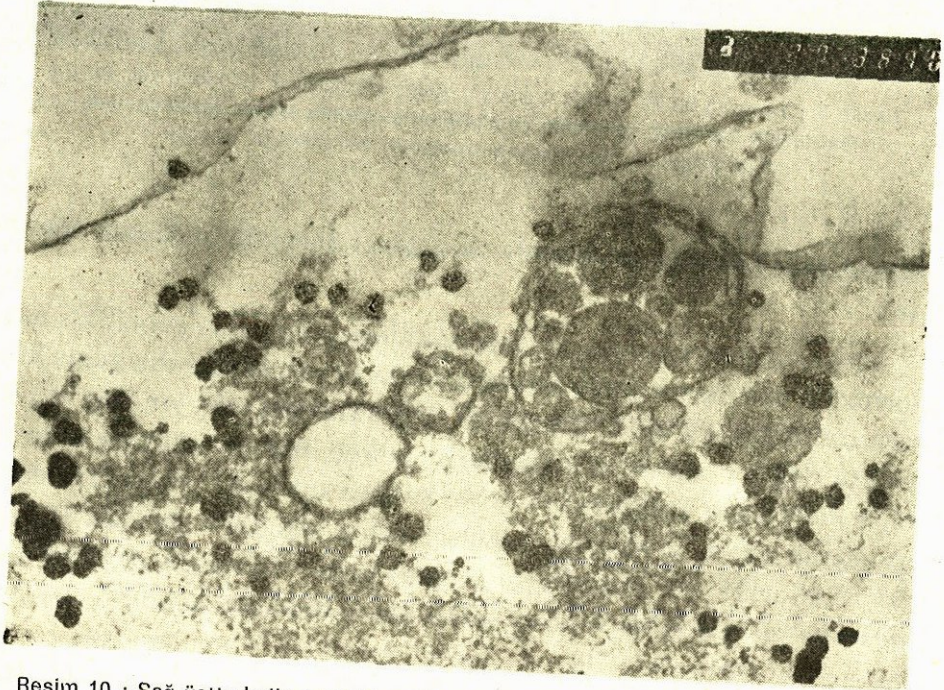
Resim 8 : Yanyana iki ökromatik nükeuslu, geniş sitoplazmalı hücrenin yer yer dış mebranları üzerinde, yakınında ve hücrelerden birinin sitoplazmasında, ışık mikroskopa ayıredilemeyen «romboid» kristaller (X 13.400).

luklarından, hepsinin «romboid» oldukları anlaşılabilmektedir (Resim 6,10).

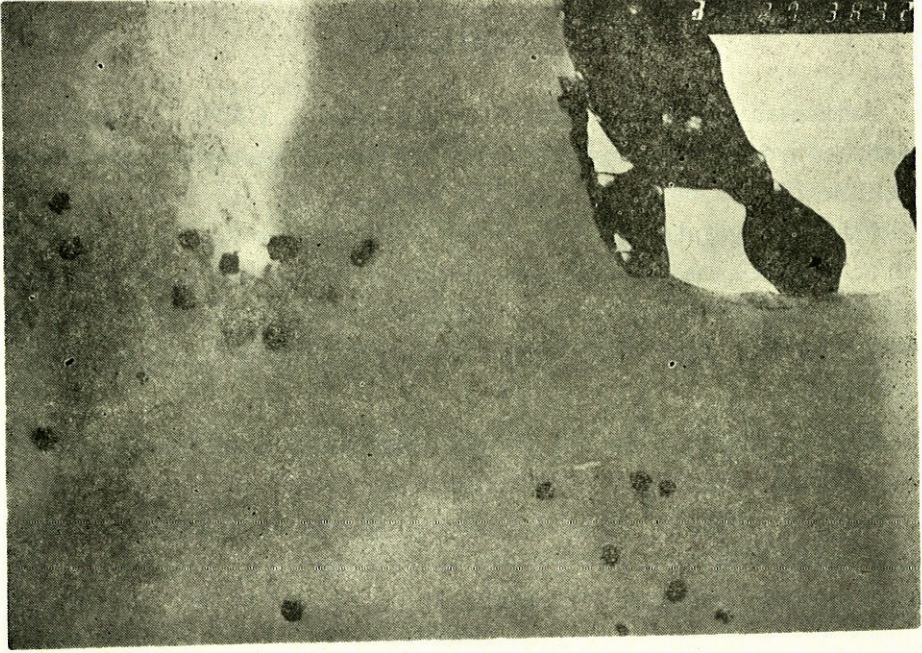
Elektron mikroskopa, bu mononükleer hücrelerin genellikle aynı morfolojik özelliklere sahip ve çoğunlukla 10 μm . veya daha geniş hücreler oldukları görüldü (Resim 8). Büyüklükleri 200 μm . ile 400 $\text{\AA}^\circ$ arasında değişen romboid kristallerin; stereo, ışık ve elektron mikroskobik morfolojik özelliklerine göre, kabaca dik açılı köşelerden daha çok olmak üzere, geniş açılı köşelere sahip oldukları görüldü (Resim 5,6,9,10,12) (12). Bu kristallerin kaynaklarda tartışılan delikler şeklinde (holly) görünümünün, kesinlikle tartışılmaz şekilde, elektron ışını-kristal etkileşimine bağlı olarak, doğrudan doğruya gözlem sırasında meydana geldiği tarafımızdan gözlenmiştir (Resim 10) (12). Gerek 1 μm . lik yarı-ince kesitlerin, gerekse 600-800 $\text{\AA}^\circ$ lük ince kesitlerin alınması sırasında, yaklaşık 10-100 μm . mertebesindeki kristallerin

rin bir kısmı kaynaklarda da belirtildiği şekilde, kaçınılmaz olarak koparak ayrılmakla birlikte, geriye kalan gölge (ghost) ya da boşluklarından, hepsinin «romboid» oldukları anlaşılabilmektedir (Resim 6,10).

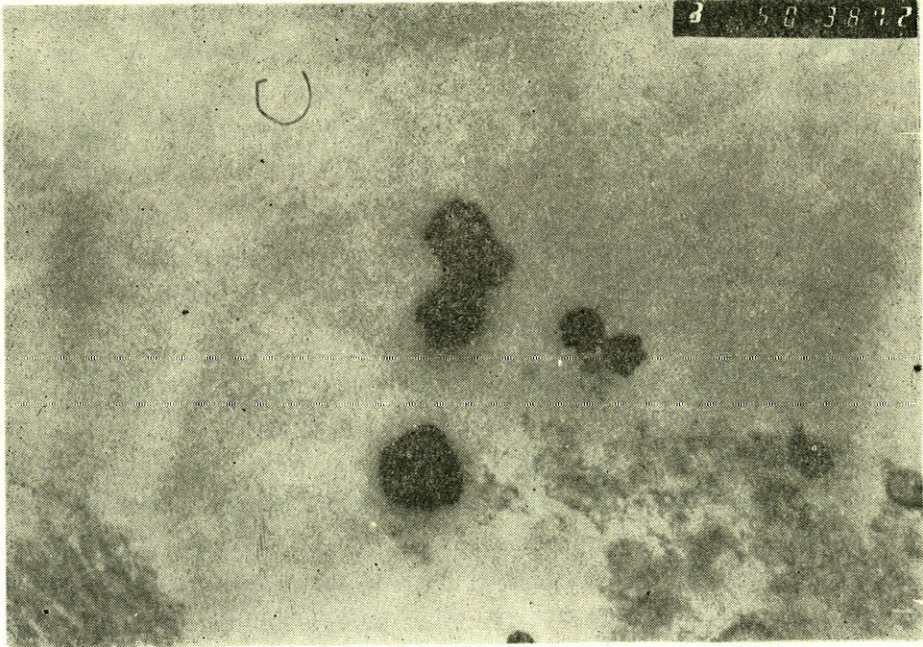
Yaklaşık 400-1000 Å büyüklükte olup, ışık mikroskopla görülemeyen küçük romboid kristaller, serbest halde ve fibrillerle birlikte olabildiği gibi (Resim 10,11), mononükleer hücrelerin sitoplazmalarında ve/veya dış membranları ile ilişkili şekilde oldukları görüldü (Resim 8,9). Elektron mikroskopla fibril gibi görünen yapıların en azından bir kısmının ve bunlarla ilişkili partiküllerin (Resim II), kristal yapışması ile ilgisi ve/veya kristal olup olmadığı, ancak üzerinde ileride yapacağımız analitik elektron mikroskopik araştırmaları müteakiben tartışılabilir.



Resim 10 : Sağ üstte holly (delikli) görünümünde, bir kısmı kesit alınması sırasında koparılmış «romboid» kristal, solda ve altta serbest halde ve fibrillerle birlikte küçük romboid kristaller (X 54.000).



Resim 11 : Şekil, köşe ve açıları belirgin, en küçüğü 800 A° olan serbest halde «romboid» kristaller (X 100.000).



Resim 9 : Resim 8'den büyütme (X 54.000).

TARTIŞMA

Artiküler kondrokalsinozis veya psödogut, CPPD kristallerinin eklem kıkırdağında toplanmasıyla meydana gelen bir hastalıktır. Erişkinlerde yaklaşık % 5 sıklıkta görülür (15). 215 kadavranın menisküslerinde yapılan bir çalışmada CPPD veya dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) kristallerinin insidansı % 5,6 olarak rapor edilmiştir (16). Hastalığın sıklığı, yaşla orantılı olarak artar. Ortalama yaş, bir seride 71,9 (16). başka bir seride 54'dür (II). Erkek/kadın oranı 1,5/1' dir (15,10).

Büyük eklemleri, en sık diz eklemi tutar, menisküsler gibi fibrokartilajinöz bölgelerde CPPD kristalleri birikir, ayrıca el bileğinde; radiokarpal artiküler disk, radiokarpal eklem ve intrakarpal eklemlerde kalsifikasyon izlenir. Sonra sırayla omuz, intervertebral disk, kalça, simfizis pubis, dirsek eklemlerini tutar (11,13,16). Nadiren sakroiliak ve temporomandibuler eklemlerde kalsifikasyonlar bildirildi (6,8,11). Radyolojik görüntü olarak çeşitli eklemlerde artiküler (hyalin) kıkırdağın yüzeyel tabakası ve menisküslerin (fibrokartilaj) kalsifikasyonu şeklinde görülür. Karakteristik görünüm, McCarty ve ark. larının tanımladığı gibi kıkırdakta birçok noktasal depolanmaların lineer olarak düzenlenmesi şeklindedir (11,15,16). Hastalığın asemptomatik seyri siktir. Akut ataklarla birlikte de seyredebilir. Artrit atakları guta benzediğinden psödogut denmiştir (10,15). Artrit atakları, cerrahi girişim, travma, tıbbi streslerden 2-72 saat sonra başlayabilir. Nöbetler 12 saat - 4 hafta veya daha uzun süre devam edebilir. Abortif nöbetler daha siktir (15).

Zitnan ve Sitaj, psödogutun etyolojisinde herediter faktörleri düşündüler, genç hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğunu gözlediler. Onların 33 hastasının 24'ü 5 aileden gelmekteydi (11,15,16). Çeşitli ülke araştırmacılarının çalışmalarına göre, geçiş, otozomal dominant olmaktadır (15). Bu noktadan hareketle hastalık, kıkırdak metabolizmasının kalıtsal bir defekti olarak yorumlanmıştır. Birçok sayıda metabolik hastalık, CPPD depolanmasıyla birlikte (15), hiperparatiroidi, % 2-15 kadar sıklıkta birlikte görülür, paratiroidektomi-

den sonra, psödogut akut nöbetleri sıktır. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi, hemokrcmatozis, hipofosfatazla, hipomagnezemi, hipotiroidizm, periartiküler ve intraartiküler amiloid depolanmaları, gut (% 2-8). Diabetes mellitus (% 32,6), hipertansiyon, hafif azotemi, hiperürisemi (% 20 vakada ürat düzeyi yüksek), ankilozan hiperostozis, romatoid artrit, SLE (5,16), akromegali, kemğin Paget hastalığı Wilson hastalığı, Okronozis gibi durumlarda eklemlerde CPPD birikimine bağlı kalsifikasyonlar görülebilir. Eklem travması veya cerrahi girişim, yaşlanma ile CPPD depolanma oranı artar (11,15).

Hastalığın sebebi bilinmemektedir (10,13,15). Bir kısım olguların hereditör özellik göstermesi, diğerlerinin metabolik hastalıklarla birlikte olması, CPPD kristallerinin, birçok metabolik bozukluklarda son ortak yol olabileceğini düşündürür (10). Russell ve ark. ları hastaların idrar ve plazmalarında inorganik pirofosfat (PPİ) seviyesini normal bulmuş, fakat sinovia sıvısında PPİ seviyesi, diğer artritli hastalardan fazla bulunmuştur. Bu artış, kristal yapımını uyarabilir (10, 15). Kalsifikasyondan sonra sekonder dejeneratif değişiklikler başlar (16). Kristallerin kondrosit ölümü, laküner yırtılma veya travma ile eklem boşluğuna girmesiyle inflamasyon başlar. Eklem boşluğundaki kristaller ağrı yapar, fazla sayıda kristal girerse akut semptomlar başlar. Akut sinoviyal sıvıda lökositler artar (ort. % 27,475/mm³), bunların çoğu PMNL'lerdir (% 92). Birçok lökosit içinde kristaller görülür (9,16). Olay kronikleştikçe sıvıda lökosit sayısı azalır, bunların içinde de PMNL oranı azalırken, monositlerin oranı artar (16).

Yukardaki bilgiler ışığında, bizim hastamız, McCarty'nin tanı kriterlerine göre (15,16) CPPD kristal depo hastalığına uymaktadır. Hastalıkta kesin tanı için; I) Sinovia sıvısı veya kartilaj biopsisinde X ışını difraksiyon yöntemi ile kristallerin CPPD olduğunun gösterilmesi veya, II) Kompanze polarize ışık mikroskopunda zayıf çift kırıcı kristallerin (mono ve triklinik) gösterilmesi ve X ışını filmlerde tipik noktasal ve lineer kalsifikasyonların varlığı gerekir. Bizim olgumuzda ikinci şık doğrulandı.

Her ne kadar kesin tanı için X ışını difraktometresi ile kimyasal analiz yapılabilirse de rutin uygulamada polarize ışık mikroskobu ile tipik kristallerin görülmesi yeterli sayılmaktadır. Hastamızda sinovia sıvısındaki kristallerin ışık, polarize ışık ve elektron mikroskopundaki morfolojik görünümleri ve klinik özellikler göz önüne alınarak en sık karışabileceği, monosodyum ürat (MSU), dikalsiyum fosfat

dihidrat (DCPD), bazik kalsiyum fosfat (apatit), kalsiyum oksalat kristalleri ile ayırıcı tanı tartışıldı (3,4,13,15).

Hastamız, klasik olgulara göre daha genç yaşta. Genetik geçiş yönünden ailesini inceleyemedik. Soygeçmişinde semptomatik bir eklem hastalığı hikayesi yoktu. Birlikte olması muhtemel metabolik metabolik hastalıkların hiçbirine rastlamadık. Travma, cerrahi girişim hikayesi de yoktu. İdyopatik (sporadik) tipe uyduğunu düşündük.

Hastanın ateşinin olmaması, sol dizde tipik artritis bulgularının eksikliği, sedimentasyonun normal olması sinovia sıvısının görünümü ve müsin pıhtısının normale yakın olması, sıvıda lökosit sayısının akut efüzyonlar kadar yüksek olmayışı, polimorf nüveli lökositlerin daha az, monositlerin daha fazla görülmesi, intrasellüler (lökosit içinde fagosite edilmiş) kristallerden çok ekstrasellüler kristallerin varlığıyla hasta kronik bir olgu olarak kabul edildi (11,16). Polarize ışık mikroskobunda ve elektron mikroskobunda görülen kristallerin en büyüğünün 200 μm .’e varması, kayda değer bulundu. Kaynaklarda bu büyüklükte kristal tanımına rastlanmadı.

Hasta paliatif tedavi ile kontrol altına alındı.

TŞEKEKKÜR : İnt. Dr. Zeki Hozer, Jeoloji Yüksek Mühendisi Ali İhsan Karayığit’e yardımlarından ötürü teşekkür ederiz.

ÖZET

Bir olgu nedeniyle CPPD kristal depolanma hastalığının klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri gözden geçirilmiştir. Bu bulgulara göre hastalık idyopatik ve kronik tipe uymaktadır. Hastamız klasik olgulara göre daha genç yaşta. Sinovia sıvısındaki en büyük kristal 200 μm . boyunda bulunmuştur. Kaynaklarda bu büyüklükte kristal tanımına rastlanmamıştır.

SUMMARY

Articular Chondrocalcinosis (A case report)

We reviewed clinical, laboratory and radiological features of crystal deposition disease because of a patient. It looks like idiopathic and chronic form of the illness. The patient is more younger than the classical form. The biggest crystal in synovial fluid is 200 μm . long. In the literature it is not met a crystal as big as this one.

KAYNAKLAR

1. Altman R.D., Müniz, O.E. : Articular chondrocalcinosis, microanalysis of pyrophosphate (PPi) in synovial fluid and plasma. *Arthritis Rheum.* 16 : 171-176, 1973.
2. Berhausen, J.E., Balogh, K : Cervical myelopathy attributable to pseudogout. *Clin Orthop.* 214 : 217-221, 1987.
3. Bjelle, A., Crocker, P. : Ultra-microcrystals in pyrophosphate arthropathy. *Acta Med Scand.* 207 : 89-92, 1980.
4. Boivin, G., Lagier, R. : An ultrastructural study of articular chondrocalcinosis in cases of knee osteoarthritis. *Virchows Arch.* 400 : 13-29, 1983.
5. Bywaters, E.G.L. : Calcium pyrophosphate deposits in synovial membrane. *Ann Rheum Dis.* 31 : 219-220, 1972.
6. Garland, T.A., Innes, D.J. : Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the sacroiliac joint. *Arch Pathol Lab Med.* 107 : 441-444, 1983.
7. Hayat M.A. : Basic electron microscopy techniques. Van Nostrand Reinhold Company, 1972.
8. Hutton, C.W., Doherty, M. : Acute pseudogout of the temporomandibular joint. *Br J Rheumatol.* 26 : 51-52, 1987.
9. Ishikawa, K. : Chondrocytes that accumulate proteoglycans and inorganic pyrophosphate in the pathogenesis of chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum.* 28 : 118-120, 1985.
10. Mc Carty, D., Solomon, S.D. : Inorganic pyrophosphate concentrations in the synovial fluid of arthritic patients. *J Lab Clin Med.* 78 : 216-228, 1971.
11. Mc Carty, D., Kohn, N. : The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients : The «pseudogout syndrome». *Ann Intern Med.* 56 : 711-736, 1962.
12. Noncollas, G.H. : Biological mineralization and demineralization. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1982.
13. Okazaki, T., Saito, T. : Pseudogout : Clinical observations and chemical analyses of deposits. *Arthritis Rheum.* 19 : 293-305, 1976.

14. Pappolla, M.A. : Histologic differentiation of gout and pseudogout using polarized light. Arch Pathol Lab Med. 108 : 361-369, 1984.
15. Ryan, M. Lawrence, McCarty D. : Calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Arthritis and allied conditions. chap : 94. Lea and Febiger-Philadelphia, 1985.
16. Skinner, M., Cohen, A.S. : Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Arch Intern Med. 123 : 636-644, 1969.