

MENİSKEKTOMİ MATERYALLERİNDE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE KALSİYUM DEPOLANMASI SIKLIĞI (142 ARTROSKOPİK MENİSKEKTOMİ)

HISTOPATHOLOGIC FINDINGS AND THE PREVALANCE OF CALCIUM DEPOSITION IN MENISCECTOMY MATERIALS. (142 ARTHROSCOPIC MENISCECTOMY)

Enver VARDAR¹ Ahmet SEBİK² Şehnaz SAYHAN¹
Gümrah DEMİR² Hakan POSTACI¹

¹SSK İzmir Eğitim Hastanesi, Patoloji Bölümü, İZMİR

²SSK İzmir Eğitim Hastanesi, Ortopedi Bölümü, İZMİR

Anahtar Sözcükler: Tibial menisküs, kondrokalsinozis, kalsiyum pirofosfat

Key Words: Menisci-tibial, chondrocalcinosis, calcium pyrophosphate

ÖZET

Dize ait meniskektomi materyallerinde yaş ve cinsiyet dağılımları yanısıra kalsiyum depolanması prevalansının belirlenmesi amaçlandı.

Menisküs ve fibröz kartilaj dokusu eksize edilen 142 olgu (erkek/kadın:76/66, ortalama yaş:43) kalsiyum depolanması ve diğer parametreleri belirlemek için incelendi. Menisküs doku örnekleri formalin fiksasyonu sonrası ışık mikroskobu ve polarize mikroskop ile histolojik olarak incelendi.

Kalsiyum depolanması 8 (%5.6) olguda izlendi. Kalsiyum depolanması için cinsiyet dağılımı açısından farklılık görülmedi. Kalsiyum depolanması olan olgular ileri yaş grubundaydı.

Meniskektomi materyallerinde kalsiyum pirofosfat kristal depo hastalığı nadir değildir. Çalışma sonuçları inflamasyon ve kapiller proliferasyonun kalsiyum depolanması olanlarda olmayanlara oranla daha sık olduğunu göstermektedir. Yangısal değişikliklere ek olarak kalsiyum depolanmasının hiperparatiroidizm, hemokromatozis, hipotiroidizm ve Wilson hastalığı gibi sistemik olarak araştırılması gereken hastalıklarla arasına birlikte olabilmesi nedeniyle, meniskektomi materyelleri disseke edilmeli ve olabilecek değişiklikleri belirlemek için mikroskobik olarak incelenmelidir.

SUMMARY

We aimed to determine the prevalence of meniscal calcium deposition as well as its possible predilection for age and sex in meniscectomy materials of the knee.

We reviewed tissue sections from 142 patients (M/F: 76/66, mean age: 43 yrs) to determine the frequency of meniscal and fibrous cartilage calcification and other parameters. Histological evaluation on meniscal samples after formalin fixation was carried out by light microscopy and polarized light microscopy.

Calcium deposition was found in 8 (5.6%) patients. No sex difference was present for the calcium deposition. Increased prevalence of meniscal calcification with age was observed .

CPPD (Calcium pyrophosphate dihydrate) crystal deposition disease of the knee is not infrequent in meniscectomy materials. The results of this study indicate that inflammation and capillary proliferation were seen more frequent in calcium deposition group than those without deposits. Meniscectomy materials should be dissected and reviewed

microscopically for detection calcium deposition in addition to inflammatory changes, because of occasional association with diseases like hyperparathyroidism, hypothyroidism, hemochromatosis, Wilson disease that require systemic evaluation.

GİRİŞ

Kalsiyum pirofosfat dihidrat depozisyon (KPDD) hastalığı artrit varyantı olup, KPDD hastalığı gerçekte kimyasal bir aberrasyondur ve artrite benzer klinik bulgu nedeni olabilir. Kondrokalsinozis fibröz ve hyalin kırık dokuda kalsiyum birikimi olarak tanımlanır; ancak teknik olarak klinik bir terim olup, görüntüleme çalışmalarında eklem dokusunda saptanan kalsifikasyon için kullanılır (1-3).

Kondrokalsinozis, KPDD için sinonim olarak da kullanılmaktadır. Kondrokalsinozisin 3 klinik formu vardır. Birincisi hiperparatiroidizm, hemokromatozis, hipotiroidizm ve Wilson hastalığı gibi antitelere eşlik eden formu, ikincisi familial form ve sonuncusu da sporadik formdur. ICD (International Classification of Disease) sınıflamasına göre kondrokalsinozis kristal artropatileri ve kristal kökenli artrit grubu içerisinde yer alır. Otozomal dominant geçiş gösteren familial KPDD hastalığı da tanımlanmıştır (1-7). Familial form kromozom 5p'de haritalanmış olup, ANKH (ANKylosis, progressive Homolog) transmembran proteininde mutasyon varlığı tanımlanmıştır (8).

Gut hastalığı klinik ve histolojik olarak KPDD hastalığı ile karışabilen ve monosodyum ürat (MSÜ) kristallerinin birikimi ile karakterlidir. Saf alkol ile fikse edildiğinde MSÜ kristalleri polarize ışıkta kolaylıkla izlenebilmektedir (2). Tümöral kalsinozis ise amorf bazofilik boyanan psammom benzeri yapılar ile boya almayan ve birefrenjans gösteren romboid şekilli kalsiyum hidroksiapatit kristalleri ve çevrede bazen yabancı cisim tipi dev hücrelerin varlığı ile karakterlidir (1-6).

Meniskektomi operasyonu olan olgular çoğunlukla orta ve ileri yaşta olup, cinsiyet dağılımı açısından büyük farklılık göstermezler. Menisküs, temelde fibröz kartilaj olup, fibröz kartilaj tendonların ve ligamanların hyalin kartilaja bağlantı yerinde, intervertebral diskte, yarıoynak eklemlerde ve simfizisde bulunur (3-6). Meniskektomi uygulanan olgulardan elde edilen materyeller hastanemiz patoloji servisinde ve bilindiği kadarı ile ülkedeki çoğu patoloji servislerinde histopatolojik olarak incelenmemektedir. Bu çalışmada klinik bulgulardan ve operasyon endikasyonlarından bağımsız olarak ardışık opere edilen olgulara ait meniskektomi materyellerinde kondrokalsinozis prevalansının saptanması ve meniskektomi

materyellerinin cerrahi patoloji rutinindeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

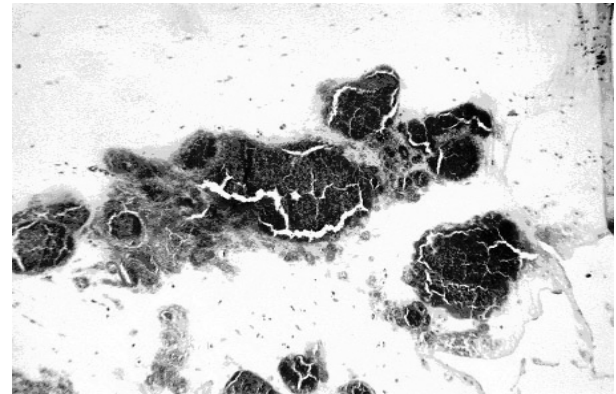
SSK İzmir Eğitim Hastanesi Ortopedi Kliniğinde artroskopik olarak opere edilen toplam ardışık 142 olgu çalışmaya alındı. Olgularda meniskektomi materyellerinin tamamı %10'luk formalinle fiksasyon sonrası dehidratasyon için doku takibine alındı. Doku örnekleri parafine gömüldükten sonra elde edilen bloklardan hematoksilen eozin (HE) boyası için 5'er mikronluk kalınlıkta kesitler alındı.

HE boyalı preparatlar ışık mikroskopu ile granülom yapısı ve multinükleer dev hücreler ile varsa materyel birikimi açısından var/yok olarak değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak t testi ve ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

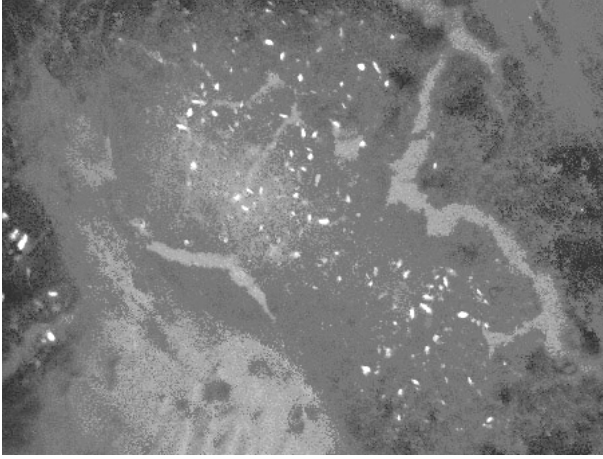
Olgularda ortalama yaş 43 olarak belirlendi. 142 olgunun 76'sı (%54) erkek olup, erkek olgularda ortalama yaş 42 (15-79), kadınlarda ortalama yaş ise 45 (13-75) olarak saptandı. Olguların 80'i sağ dizinden, 61'i sol dizinden, biri her iki dizinden opere edildi. Olguların 54'ünde diz ekleminde artroz saptandı.

Olguların 8'inde ise HE boyası ile bazofilik görünümde boyanan amorf yapıda birikim ile arada bunlarla karışık olarak, düzensiz dağılım gösteren ve dikkatli bakıldığında bazofilik boyanmayan kristaloid birikimler saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Düzensiz dağılım gösteren kristaller (H-E / x40).

Büyük büyütme ile yapılan incelemede düzensiz kristaloid konfigürasyon gösterdiği görüldü. Polarize filtre ile yapılan incelemede ise bunların zayıf birefrenjan görünüm sergileyen, romboid görünümde kristal yapıları olduğu dikkati çekti (Şekil 2).



Şekil 2. Polarize filtre ile kristallerde zayıf birefrenjan görünüm (H-E / x200).

Birikim izlenen olgularda ortalama yaş 58 olarak saptandı. KPDD olan ve olmayan olgular arasında yaş açısından anlamlı farklılık belirlendi ($p < 0.05$). KPDD hastalığı olan 8 olgunun 4'ü erkek idi. Artrozu olan 54 olgunun 5'inde (%9) KPDD saptanırken, artrozun eşlik etmediği 88 olgunun 3'ünde (%3) KPDD izlendi. Artrozu olan ve olmayan gruplar arasında KPDD varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Menisküsler intervertebral diskler gibi temelde fibröz kartilaj olup, fazla miktarda kollajen fibriller içeren hyalin kartilaja benzer. Daha çok miktardaki kollajen fibriller sayesinde dayanıklılığı artmıştır. Perifere uyan alanlarda kondrositler tek veya ikili gruplar halinde görülebilir. Tipik olarak tendon veya artiküler hyalin kartilaj gibi komşu dokulara yapışır. Perikondriumu fibröz görünümü nedeniyle seçmek zordur (3-7).

KPDD hastalığında kesin fizyopatolojik mekanizma bilinmemekle beraber birikimden kondrosit ve çevresindeki matriks sorumlu tutulmaktadır. Fiziksel ve/veya kimyasal tetikleyiciler sayesinde kondrositlerde hipertrofi ve dejenerasyon geliştiği, ardından çevre matrikse kaçan intrasellüler materyelin matriks proteoglikanlarının kalsiyum bağlama özelliğini değiştirdiği düşünülmektedir. Kalsiyum pirofosfat kristalleri bu hipertrofik kondrositlerin

komşuluğundaki etkilenmiş matrikste izlenir. Kollajen yıkımının inorganik pirofosfatların kaynağı olduğu ileri sürülmektedir (9-12).

Kondrokalsinoziste tipik klinik sunum osteoartritte görüldüğü gibi ağrı ve hareket kısıtlılığıdır. Kondrokalsinozisin ayırıcı tanısında klinik olarak bazı olgularda güçlü çıkabileceğinden, sinovyal sıvı örneğinin, kristallerin natürünün ortaya konması açısından, polarize ışık ile mikroskopik incelenmesi önerilmektedir (13).

KPDD yumuşak dokuda kalsiyum pirofosfat kristallerinin birikimi ile karakterli olup, hyalin kartilaj, sinovyal doku, menisküs ve el yumuşak dokularında bulunur. Görülme sıklığının yaşla birlikte artarak ileri yaştaki olgularda %25'e ulaştığı bildirilmiştir. Erkek/kadın oranı 1.4/1 olarak bildirilmektedir (1-7).

Neame ve ark'nın (1) 1727 olguda diz eklemine kapsayan ve radyolojik yöntemlerle gerçekleştirdikleri bir çalışmada kondrokalsinozis prevalansı %4.5 olarak bulunmuştur. Sunulan histopatolojik esaslı bu çalışmamızda ise prevalans %5.6 olarak saptanmıştır. Farklı yöntemler söz konusu olsa da iki seride de izlenen oranlar benzer niteliktedir. Sunulan çalışmada prevalansın hafif yüksek olması, radyolojik olarak saptanamayacak küçüklükte olan olguların histolojik olarak saptanması ile açıklanabilir. Neame ve ark.'nın çalışmasında teorik olarak diüretik kullanımının neden olduğu hipomagnazemi ile kondrokalsinozis arasında ilişki bulunabileceği öne sürülmüştür (1). Sunulan seride diüretik kullanımı sorgulanmamıştır.

Derfus ve ark.'nın ağır gonartroz nedeniyle total diz protezi uyguladıkları hastaların oluşturduğu çalışması da mevcuttur (13). Bu çalışmada ortalama yaşı 70 olan, 53 olguluk radyolojik inceleme ve sinovyal sıvı analizi yöntemli çalışmalarında, sinovyal sıvıda KPDD ve bazik kalsiyum fosfat kristalleri %60 oranında saptanmıştır. Sinovyal sıvıda pozitif olduğu saptanan olguların sadece %31'inde radyolojik olarak kondrokalsinozis belirlenebilmiştir. Sunulan seride ise artrozun eşlik ettiği olgularda %9 oranında KPDD saptanmıştır. Sunulan seride artrozlu olgularda izlenen %9'luk oran ile Derfus ve ark.'nın elde ettiği %60 oranı arasındaki farkın nedeni olarak olguların ortalama yaşlarının farklı olması (sunulan seride artrozun eşlik ettiği olgularda 55, Derfus ve ark.'nın serisinde 70) ve bunun yanısıra tanı yöntemlerinin de farklı olması düşünüldü. Malaviya ve ark.'nın radyolojik yöntemli çalışmasında ise ortalama yaşı 50 olan seride KPDD %2 olarak saptanmıştır (14). Bunun dışında 130 olguluk makroskopik ve radyolojik esaslı, otopsi serisinde ise %20.7 oranında kalsifikasyon saptandığı bildiril-

mekte, ancak kalsifikasyonun hangi türde olduğu bildirilmemektedir (15).

Görüldüğü gibi farklı türde tekniklerle çalışılmış farklı serilerde KPDD veya kondrokalsinozis görülme oranları çok büyük farklılıklar göstermektedir. Hangi tekniğin altın standart olduğu belirlenememiştir.

Fisseler-Eckhoff ve ark.'nın geniş serisinde kondrokalsinozisin post-travmatik ve/veya dejeneratif meniskal değişikliklerde önemli bir faktör olduğu ve artroskopi sırasında elde edilen küçük fragmanların incelenmesi önerilmektedir (16).

Çoğunlukla lomber bölgede olmak üzere "Hernie Nucleus Pulposus" (HNP) olarak opere edilen olguların eksize edilen laminektomi materyalleri servisimizde rutin olarak incelenmektedir. Yaklaşık 9 yıllık kayıtlar tarandığında toplam 2825 HNP olgusunun patolojik incelemesi yapılmıştır. İncelemesi yapılan bu olguların sadece 6'sı "kronik diskit" tanısı, diğerleri ise "dejeneratif değişiklikler" tanısı almıştır. Laminektomi materyellerinin patolojik incelenmelerinin gerçekleştirilmesi gerekliliği ülkemizde benimsenmiş ve geniş kabul gören bir anlayıştır. Yukarıda verilen sayıların analizi yapıldığında 6 olgu dışında yeralan 2819 laminektomiye ait patolojik inceleme sonuçları, olgulara klinik olarak bu bölgede yangısal

ve/veya neoplastik bir oluşum izlenmediği şeklinde katkıda bulunmaktadır. Diğer taraftan artroskopik meniskektomi uygulanan ve patolojik olarak incelenen 142 olgunun 8'inde KPDD hastalığı izlenmesi, KPDD hastalığının zemininde hiperparatiroidizm, hipotirodizm gibi erken yakalandığında kolayca tedavi edilebilecek endokrin hastalıkların yeralması, ayrıca KPDD temelinde Wilson hastalığı, hemokromatozis gibi antitelerin görülebilmesi, KPDD hastalığının otozomal dominant geçen familial formunun da bulunması, olguların gereksiz morbidite ve mortalite ile ilgili olası sorunlarının önlenmesi olasılığı artroskopik meniskektomi materyellerinin patolojik olarak incelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Etyopatogeneze yönelik olarak meniskektomi materyellerinin incelenmesi ile sağaltımın doğru hedefe yönelmesi, gereksiz olabilecek operasyonlardan ve terapötik ajanlardan kaçınılması sonucunda tedavi harcamalarının yanlış yöne gitmesini engelleyecektir.

Sonuç olarak, ardışık yapılan meniskektomi materyellerinde KPDD hastalığının varlığı, bizi meniskektomi materyellerinin, klinik bilgi ile korele edilerek rutin olarak incelenmesi ve birikim aranmasının önemli olduğu sonucuna ulaştırdı.

KAYNAKLAR

1. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(6):513-8.
2. Shidham V, Chivukula M, Basir Z, Shidham G. Evaluation of crystals in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections for the differential diagnosis of pseudogout, gout and tumoral calcinosis. *Mod Pathol* 2001; 14(8):806-10.
3. Bullough PG. Joint diseases. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Mills SE, Carter D, Oberman HA, editors. *Diagnostic surgical pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p. 223-61
4. Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby; 1995.
5. Bullough PG. Non-neoplastic diseases of bones and joints. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, editors. *Principles and practice of surgical pathology and cytopathology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 846-7.
6. Rosai J. Bone and joints. In: Ackerman's surgical pathology. 8th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1996. p. 1996-7.
7. Yeldani AA, Kaufman DG, Reddy JK. Cell injury and cellular adaptations. In: Damjanov I, Linder J, editors. *Anderson's pathology*. 10th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1996. p. 368-9.
8. Williams CJ, Zhang Y, Timms A et al. Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH. *Am J Hum Genet* 2002; 71(4):985-91.
9. Blackburn WD. Calcium crystal disorders. In: *Approach to a Patient with a Musculoskeletal Disorder*. 1st ed. Professional Communication Inc., 1999, Chapter 3, 35-46.
10. Concoff AL, Kalunian KC. What is the relation between crystals and osteoarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5): 436-40.
11. Ishikawa K, Masuda I, Ohira T, Yokoyama M. A histological study of calcium pyrophosphate dihydrate crystal- deposition disease. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71(6): 875-86.
12. Schumacher HR. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med* 1996, 100(2A):46S-52S.

13. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ, Daft LJ, Carrera GF, Ryan LM, Rosenthal AK. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol* 2002; 29(3):570-4.
14. Malaviya AN, Al-Shari IM, Al-Shayeb AR, Shehab D, Hussain MA, Al-Mutairy M, Roberts OM, Al-Ghuriar S. Calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystal deposition disease in a teaching hospital in Kuwait. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(4):416-9.
15. Mitrovic DR, Stankovic A, Iriarte-Borda O, Uzan M, Quintero M, Miravet L, Kuntz D. The prevalence of chondrocalcinosis in the human knee joint. An autopsy survey. *J Rheumatol* 1988;15(4):633-41.
16. Fisseler-Eckhoff A, Muller KM. Arthroscopy and chondrocalcinosis. *Arthroscopy*.1992;8(1):98-104.