

二羟焦磷酸钙结晶沉积症(CPPD-CDD)的研究现状

王淑丽 综述 蔡跃增, 孙鼎元 审核

【中图分类号】R681.3 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2007)03-0312-02

二羟焦磷酸钙结晶沉积症(calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition disease, CPPD-CDD)是指二羟焦磷酸钙结晶沉积于关节中纤维软骨或透明软骨及其周围肌腱、韧带、关节囊、孟唇的总称。当临床上引起类似急性痛风发作时称为假痛风(pseudogout);当二羟焦磷酸钙结晶特异性的沉积于软骨(常见于半月板、耻骨联合、三角纤维软骨盘等)而引起软骨钙化时又称软骨钙化症(chondrocalcinosis)。软骨钙化最常见于 CPPD-CDD,但也可见于其它疾病,如 Gitelman's 综合症^[1]。本文对 CPPD 的新近研究作一综述。

CPPD-CDD 的临床表现

目前 CPPD-CDD 的临床表现均根据 Resnick 1988 报道的一组病例分为以下 6 型^[2,3]: I 型,假痛风(pseudogout),类似痛风发作而非痛风。其特点是急性或亚急性、自限性关节炎发作,最易侵及膝部,但髌、肩、肘、腕等均可受累,约占 10%~20%。II 型,假类风湿性关节炎(pseudo-rheumatoid arthritis)。其特点是持续性、急性发作的关节炎,同时有血沉加快。约占 2%~6%。III 型,假骨关节炎(pseudo-osteoarthritis),此型最常见,表现为慢性进行性关节炎,并可伴偶发急性感染表现。其特点是两侧对称受累并屈曲挛缩,特别是膝、肘关节。此型约占 45%~70%。IV 型,无症状性关节病(asymptomatic joint disease),此种临床类型的出现率相当高,但临床却很少见有无症状患者。对没有症状的关节如跖趾关节作抽吸证实有 CPPD 晶体沉着。V 型,假神经性关节病(pseudo-neuroarthrophy),为 CPPD 晶体沉着病少见的临床类型,颇似神经性关节病的表现,仅占 0%~2%。VI 型,多种形态混合型(miscellaneous pattern),为本病的最少见型, CPPD 晶体沉着病能够产生风湿热和精神病样症状。临床表现还可类似于强直性脊柱炎,仅占 0%~1%。

本病多为中、老年人,男女均可发病。近年来, CPPD-CDD 的发病率和检出率随着医学的发展及人口老龄化而逐渐增高。Gerster^[4]报道因 CPPD 引起的软骨钙化见于 6% 的 60~70 岁的人群及 30% 大于 80 岁的老年人。CPPD-CDD 通常被分为 3 类,遗传性、散发或特发性和合并其它疾病者^[4]。

CPPD-CDD 的发病机制

本病的发病机制被认为属代谢性疾病,为焦磷酸代谢异常引起,当细胞外无机焦磷酸(ePPi)显著增高引起 CPPD 结晶形成。最近的研究集中于 CPPD-CDD 与基因表达的关系。Ya-

makawa 等^[5]报道软骨中层蛋白(cartilage intermediate layer protein)的表达水平增高与 CPPD 晶体形成密切相关。Timms 等^[6]认为家族性 CPPD-CDD 引起的软骨钙化病例中,染色体 5 和 8 起到了一定的作用。Netter 等^[7]进一步指出家族性 CPPD-CDD 被分作两型:CCAL1 和 CCAL2。其中 CCAL1 的异常位点位于染色体 8 的长臂上并伴有严重的骨关节炎,CCAL2 的异常位点位于染色体 5 的短臂上。而 ANKH 基因突变可导致 ANKH 蛋白活性增高,使细胞外焦磷酸盐水平升高,促进焦磷酸盐结晶的形成,主要引起 CCAL2。Brandt^[8]发现软骨细胞分泌磷酸盐使细胞周围 CPPD 晶体形成,这些晶体刺激软骨细胞合成金属蛋白酶以吞噬这些晶体,而这些酶的释放可直接造成细胞外软骨基质损害,同时钙结晶体自身可降低蛋白酶抑制剂的合成,加速组织损害。而且钙晶体本身可直接造成关节软骨的机械性损伤而引起关节表面磨损,同时刺激产生关节炎性反应。Pascual^[9]报道将结晶体注入健康者的关节内后产生了同样的炎性反应,考虑到可能是由于晶体在被细胞吞噬过程中产生的一系列反应。

CPPD 的影像学表现特征

当 CPPD-CDD 累及软骨、关节囊、韧带、肌腱等出现软骨钙化、关节囊钙化及肌腱、韧带钙化时可出现影像学改变。纤维软骨钙化早期为纤细的点、条状致密钙化影,完全钙化后则显示出其原有的解剖形态,最常见膝关节的半月板,其次为耻骨联合,腕关节的三角纤维软骨盘,孟唇等。Canhao 等^[10]报道的一组 50 例 CPPD 患者,其中 86%(43/50)出现膝关节半月板钙化,40%(20/50)出现腕关节三角纤维软骨盘钙化,32%(16/50)出现耻骨联合钙化。透明软骨表现为与关节面平行的细线状影,与骨性关节面有窄的透亮间隙。肌腱、韧带及关节囊钙化显示为从关节近端向远处延伸的条状致密影。Kaushik 等^[11]认为 MRI 在显示膝关节半月板钙化及在此基础上发生的半月板撕裂是不敏感的。Abreu 等^[12]则认为 MRI 显示股骨髁透明软骨钙化非常敏感,提示 MRI 在此病的应用价值。

近年来 CPPD-CDD 对脊椎的累及已见大量报道。Kakit-subata 等^[13]报道 9 例齿状突骨折同时合并 CPPD-CDD,CT 扫描显示环横韧带钙化,呈不规则条带状明显增厚的致密影;MR T₁WI 显示明显增厚横韧带,以等信号为主,T₂WI 显示带状低信号。因横韧带增厚、钙化,矢状面显示局部呈团块状突出压迫后方临近的颈髓。因此认为当 CPPD-CDD 累及环枢椎时是诱发齿状突骨折的一个不容忽视的因素。Finckh 等^[14]对一组 35 例 CPPD 病例统计发现 24 例(69%)出现颈椎间盘钙化并伴发进行性颈痛。Paolini 等^[15]报道 2 例 CPPD 累及胸椎,主要侵犯椎间盘引起局部侧方钙化、突出压迫椎间孔引起一系列症

作者单位: 300211 天津,天津医院放射科(王淑丽、孙鼎元); 300000 天津,天津医科大学附属总医院放射科(蔡跃增)
作者简介:王淑丽(1969—),女,主治医师,硕士研究生,主要从事骨关节影像诊断工作。

状。

CPPD 的临床诊断、鉴别诊断

CPPD-CDD 是仅次于痛风的常见晶体沉积病(crystal deposition disease),因临床表现各异诊断常不明确。此病诊断的金标准^[16]是于关节滑液中发现 CPPD 结晶,光学显微镜下可表现为针状、长菱形或平行六边形晶体。在偏振光显微镜下 CPPD 结晶表现为弱双折射,甚至无双折射,而不同于尿酸盐结晶的强双折射。Gálvez 等^[17]学者发现模拟不可抗拒原因需延长检查时间,而将抽取出的滑液放置于冰箱中或置于室温下 24~72h 后检查,对结晶的检出率并无显著影响。

临床上假痛风常合并骨性关节炎,诊断很困难,鉴别诊断主要考虑痛风性关节炎及临床上较少见的黑酸尿性关节炎。痛风性关节炎是最常见的结晶沉积性关节炎,与假痛风同属晶体刺激诱发的滑膜炎。但痛风主要累及手足小关节,并伴关节软骨下穿凿样骨质侵蚀、破坏。关节内滑液可见尿酸盐晶体。黑酸尿性关节炎可出现耻骨联合钙化,关节周围软组织及肌腱钙化,但该病自婴儿期即出现尿色发黑,尿中可查到尿黑酸。目前临床上采取积极的手术治疗,取出引起炎性反应的结晶体是目前较理想的治疗方法,而创伤性较小的关节镜手术的广泛应用为本病的治疗提供了理想的治疗方案。

参考文献:

- [1] Hisakawa N, Yasuoka N, Itoh H, et al. A Case of Gitelman's Syndrome with Chondrocalcinosis[J]. Endocr J, 1998, 45(2): 261-267.
- [2] Resnick D. Common Disorders of Synovium-lined joints; Pathogenesis, Imaging Abnormalities, and Complications[J]. AJR, 1988, 151(6): 1079-1093.
- [3] 徐德永. 假痛风[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(5): 321-323.
- [4] Gerster JC. Chondrocalcinosis: a Disease Frequently Occurring in the Second Half of Life[J]. Rev Med Suisse Romande, 2004, 124(9): 557-559.
- [5] Yamakawa K, Iwasaki H, Masuda I, et al. Cartilage Intermediate Layer Protein Expression in Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition Disease[J]. J Rheumatol, 2002, 29(8): 1746-1753.
- [6] Timms AE, Zhang Y, Russell RG, et al. Genetic Studies of Disor-

ders of Calcium Crystal Deposition[J]. Rheumatology, 2002, 41(7): 725-729.

- [7] Netter P, Bardin T, Bianchi A, et al. The ANKH Gene and Familial Calcium Pyrophosphate Dihydrate Deposition Disease[J]. Joint Bone Spine, 2004, 71(5): 365-368.
- [8] Brandt KD. Chondrocalcinosis, Osteophytes and Osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(6): 499-500.
- [9] Pascual E. Management of Crystal Arthritis[J]. Rheumatology, 1999, 38(10): 912-916.
- [10] Canhao H, Fonseca JE, Leandro MJ, et al. Cross-sectional Study of 50 Patients with Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Arthropathy[J]. Clin Rheumatol, 2001, 20(2): 119-122.
- [11] Kaushik S, Erickson JK, Palmer WE, et al. Effect of Chondrocalcinosis on the MR Imaging of Knee Menisci[J]. AJR, 2001, 177(4): 905-909.
- [12] Abreu M, Johnson K, Chung CB, et al. Calcification in Calcium Pyrophosphate Dihydrate (CPPD) Crystalline Deposits in the Knee: Anatomic, Radiographic, MR Imaging, and Histologic Study in Cadavers[J]. Skeletal Radiol, 2004, 33(7): 392-398.
- [13] Kakitsubata Y, Boutin RD, Theodorou DJ, et al. Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition in and Around the Atlantoaxial Joint: Association with Type 2 Odontoid Fractures in Nine Patients[J]. Radiology, 2000, 216(1): 213-219.
- [14] Finckh A, Van Linthoudt D, Duvoisin B, et al. The Cervical Spine in Calcium Pyrophosphate Dihydrate Deposition Disease: A Prevalent Case-control Study[J]. J Rheumatol, 2004, 31(3): 545-549.
- [15] Paolini S, Ciappetta P, Guiducci A, et al. Foraminal Deposition of Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystals in the Thoracic Spine: Possible Relationship with Disc Herniation and Implications for Surgical Planning; Report of Two Cases[J]. J Neurosurg Spine, 2005, 2(1): 75-78.
- [16] Ivorra J, Rosas J, Pascual E. Most Calcium Pyrophosphate Crystals Appear as Non-birefringent[J]. Ann Rheum Dis, 1999, 58(9): 582-584.
- [17] Galvez J, Saiz E, Linares LF, et al. Delayed Examination of Synovial Fluid by Ordinary and Polarised Light Microscopy to Detect and Identify Crystals[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(5): 444-447.

(收稿日期: 2006-05-06 修回日期: 2006-07-23)