

Condrocálcinosis articular

Dr. Vladimiro Batista Navarrón

Palabras clave:
Condrocálcinosis.

El trabajo está basado en una muestra de 37 observaciones de condrocálcinosis articular, seleccionadas de acuerdo a los criterios propuestos por Mac Carty. Se comienza por fijar la situación nosológica de la afección, estableciendo el concepto de enfermedades por depósitos de microcristales. Se informa sobre la frecuencia de la condrocálcinosis articular en nuestro medio, su incidencia etaria y por sexo. Se analizan los diferentes patrones clínicos, se hace referencia a las imágenes radiológicas más frecuentes y se comentan los hallazgos de laboratorio. Se intenta una síntesis de los supuestos mecanismos fisiopatológicos planteados en la actualidad. Finalmente se destaca la existencia de formas inhabituales, especialmente de artropatías destructivas, y se esbozan directivas terapéuticas.

Dr. Vladimiro Batista Navarrón
Profesor Titular de Clínica
Reumatológica
Sub-Director Instituto Nacional de
Reumatología

Correspondencia:
Dr. Vladimiro Batista Navarrón
Patria 458 Ap. 1003
Montevideo - Uruguay

CONCEPTO

La condrocálcinosis articular (CCA) es una afección del adulto caracterizada por la incrustación de los cartílagos y/o fibrocartílagos articulares y en ocasiones de los ligamentos, tendones y cápsula articular, por cristales de pirofosfato de calcio deshidratado, desconociéndose el mecanismo de dicha precipitación.

Los autores checos Zitnan y Sitaj en 1958 (1) aislaron y definieron la enfermedad sobre argumentos clínico-radiológicos y la denominaron "condrocálcinosis poliarticular familiar". El aspecto radiográfico altamente característico fue el criterio primario unificador del diagnóstico (2). En 1959 Ravault y col. hacen una comunicación sobre el tema (3). En 1962, Mac Carty aísla cristales de pirofosfato de calcio en líquidos sinoviales de artritis agudas no gotosas (catalogadas clínicamente como gota) de donde el nombre de pseudogota dado por el autor. Las características clínico-radiológicas de estas pseudogotas parecieron idénticas a las condrocálcinosis poliarticular familiar de Zitnan y Sitaj, permitiendo primero relacionarlas, y finalmente reconocerlas como una misma enfermedad.

Esta enfermedad es conocida como condrocálcinosis articular, término propuesto por Zitnan y Sitaj; como pseudogota, neologismo propuesto por Mac Carty; como enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio deshidratado, también propuesto por Mac Carty al comprobar que la presencia de pirofosfato de calcio podía reproducir diferentes tipos de artritis; como artropatía pirofosfática, término que en Inglaterra ha ganado adherentes. Algunos autores han sugerido que se aplique el término de condrocálcinosis al estado asintomático de la afección (diagnosticada radiológicamente) y el de pseudogota o el de condrocálcinovititis al estado sintomático.

Clínicamente, se presenta como una artropatía crónica, pudiendo en un tercio de los casos observarse episodios de sinovitis aguda, en algún momento de la evolución de la enfermedad, que en ocasiones, constituyen el síntoma de inicio de la afección (crisis de pseudogota).

Radiográficamente se caracteriza por grandes variables de calcificación granulada de los artílagos y fibrocartílagos articulares. El diagnóstico es confirmado por la identificación de cristales de pirofosfato de calcio deshidratado en el líquido sinovial o en el material de biopsia articular o quirúrgico.

Este trabajo está basado en el análisis de treinta y siete observaciones de condrocálcinosis articular (CCA) recogidas por el autor en el correr de diez años, de acuerdo a los criterios diagnósticos propuestos por Mac Carty en 1963 (4).

FRECUENCIA

Existen marcadas divergencias en cuanto a la frecuencia global de la CCA en los diferentes trabajos consultados. La mayor parte de los estudios clínicos la hacen oscilar entre 5.8 y 10% llegando en algunos casos al 15.8% (5). Para Mac Carty es posible concluir que, aproximadamente el 5% de la población adulta tiene depósitos de pirofosfato de calcio (6). Delanche y colaboradores en un estudio efectuado sobre pacientes de más de ochenta años que habían sido hospitalizados por causas no reumatológicas, encuentran 32% de CCA, comprobaciones coincidentes a las de Ellman y Levin (7,8).

De acuerdo a los estudios epidemiológicos recientes, la CCA radiológica tendría una prevalencia media de 0.5% en la población general. Su frecuencia aumenta

con la edad, llegando según diferentes autores, entre el 15 al 30% después de los 80 años (9,10).

La frecuencia con que se descubre en la autopsia una meniscocalcinosi por cristales de pirofosfato de calcio es entre 3 a 8%; 3.2% en la serie de Mac Carty y col. (11), 6.8% en la serie de Lagier y Baud (12); 8% en la de Fondimore y col. (13). Cifras todas ellas muy superiores a la frecuencia de la CCA en la población general. La frecuencia de las imágenes radiológicas de meniscocalcinosi de rodilla en la población general (para estudios epidemiológicos se permite asimilar la meniscocalcinosi de rodilla a la CCA) es de 0.4% según Weaver (14). Esta frecuencia aumenta francamente con la edad.

Las frecuencias tan diferentes según los autores se debe en parte a la diferencia de edades medias en las poblaciones estudiadas. Más elevada la edad, más frecuente es el hallazgo de calcificaciones. Esto está bien expresado en un trabajo de Cabanel y col. quienes muestran: 1.7% entre 60 a 69 años; 6.8% entre 70 a 79 años; 9.1% entre 80 a 90 años y 13.6% por encima de los 90 años (15).

Para Memin y col. (9) entre los 80 a 89 años un 16% y por encima de los 90 años un 30%. En el Instituto Nacional de Reumatología del Uruguay (I.N.R.U.) sobre 14.000 historias hemos podido encontrar veinte casos de CCA, lo que hace una frecuencia de un caso de CCA cada 700 pacientes, frecuencia como se ve, muy por debajo de la dada en la bibliografía consultada.

Edad

Las edades en nuestra serie oscilaron entre 52 y 81 años, con una media de 67 años. La edad de comienzo de la enfermedad para el grupo osciló entre los 25 y 81 años con una media de 59 años. Estas cifras, que son totalmente coincidentes con las expresadas por la mayoría de los autores, señalan el carácter geriátrico de la afección.

La incidencia por edades en cada sexo mostró una mayor frecuencia en la séptima década para la mujer y en la octava década para el hombre.

Sexo

Algunas series muestran una incidencia superior en los hombres (16,17) pero en otras sucede lo contrario (18,19,20). En nuestra serie existe una prevalencia del sexo femenino; el conjunto está formado por 22 mujeres y 15 hombres.

Clínica

La CCA es generalmente esporádica. Al lado de estas formas, de lejos las más frecuentes, han sido descritas formas familiares con casos múltiples (21-25).

En el paciente más joven de nuestra serie (35 años), que es a su vez el que comenzó la afección a edad más temprana (25 años), se demostró el carácter familiar de la misma ya que de nueve hermanos, cuatro padecían la enfermedad.

La inmensa mayoría de los casos son asintomáticos y nunca llegan a ser vistos por el médico. La mayoría de los casos se ponen de manifiesto entre los 50 y 80 años. La edad más precoz de comienzo que hemos observado fue de 25 años y la más tardía de 81 años.

Generalmente se presenta como una artropatía crónica (inflamatoria o degenerativa) que afecta comúnmente las grandes articulaciones que soportan peso (rodillas y coxofemorales) incluyendo la columna, pero puede tomar cualquier articulación del organismo (nosotros la hemos encontrado en prácticamente todas las articulaciones). El hecho de que la inflamación sinovial, inducida por microcristales de pirofosfato de calcio, se asocie frecuentemente a procesos degenerativos cartilaginosos y óseos, posibilita la existencia de variadas artropatías inflamatorias y degenerativas.

Tres formas clínicas resumen la sintomatología habitual de la CCA: la seudogota, la seudoartritis y las formas que simulan un reumatismo inflamatorio crónico. En 1965, en un análisis realizado sobre 80 casos Mac Carty delineó cinco patrones clínicos a saber: seudogota o tipo A; seudoartritis reumatoidea o tipo B; seudoartrosis tipos C y D; asintomático o tipo E; articulaciones seudoneurotróficas o tipo F.

Seudogota (Tipo A) 4 casos

Seudopoliartritis reumatoidea (Tipo B) 4 casos

Seudoartrosis (Tipo C y D) 23 casos

Seudoneurotrófica (Tipo F) 7 casos

Más de la mitad de los pacientes de nuestra serie mostraron una degeneración progresiva de varias articulaciones. Como es clásico, los patrones clínicos que revisten el curso de una artrosis son los más comunes. Las mujeres predominan en este grupo (18 en 23). Un tercio de los pacientes de este grupo tuvo ataques agudos superpuestos (seudoartrosis Tipo E). Los 16 restantes no mostraron clínicamente evidencias de inflamación articular y fueron clasificados como de seudoartrosis tipo C. Las articulaciones más comprometidas en el proceso artrósico fueron: rodilla 57.5%; columna 50%; manos y puños 30.7%. En la artrosis de mano debemos señalar el alto porcentaje de artrosis trapezometacarpiana y trapezoescafoidea, hecho este último que para Bensasson es el más específico dentro de las artropatías de mano observadas en el curso de la CCA. Su presencia debe evocar siempre el diagnóstico de CCA (26).

Este grupo plantea las relaciones entre CCA y la artrosis, problema que aún no ha sido aclarado. Las posibilidades serían: 1) simple coincidencia de dos afecciones frecuentes en sujetos de edad; 2) en las articulaciones

artrosicas habría una abundante producción de pirofosfatos y los cambios primitivos que sufre la sustancia fundamental de la matriz cartilaginosa favorecerían la cristalización e incrustación del cartílago como un epifenómeno; 3) la CCA fragilizaría el cartílago y llevaría consecuentemente a lesiones degenerativas.

Cuatro pacientes desarrollaron un cuadro fluxivo poliarticular con toma de pequeñas articulaciones de la mano y cifras altas de eritrosedimentación que hicieron pensar en poliartritis reumatoidea (seudoartritis reumatoidea o tipo B).

Cuatro pacientes se presentaron con el cuadro de una pseudogota o tipo A. La característica de este grupo son los ataques de artritis aguda o subaguda, autolimitados, con duración de días o semanas. Se diferencian del ataque agudo de gota en que son menos invalidantes y en que el acmé de la crisis requiere un mayor tiempo para alcanzarse. Además las grandes articulaciones son más propensas a sufrir la crisis.

Todos los casos de pseudogota de nuestra serie, se desarrollaron en la rodilla, hecho por demás señalado, que ha permitido decir que la rodilla es a la pseudogota lo que la primera articulación metatarsofalángica es a la gota aguda. De los cuatro casos, tres eran mujeres, aunque autores como Mac Carty encuentran en sus series un predominio masculino.

Diez pacientes mostraron lesiones articulares destructivas. En cuatro la artropatía semejaba una artropatía neuropática tipo Charcot, siendo incluidas dentro del patrón tipo F.

ANATOMIA PATOLOGICA

Si bien existen con anterioridad referencias al tema, es a partir del año 1970 que aparece una serie de trabajos sobre el estudio de las lesiones anatomopatológicas, que han permitido interpretar mejor el mecanismo de las mismas.

El aspecto macroscópico es extremadamente evocador y el artroscopista y el cirujano pueden hacer el diagnóstico antes que el patólogo.

Las lesiones realizan un puntillado fino del cartílago, del fibrocartílago y de las franjas sinoviales por depósitos blanquecinos incrustados en la superficie articular.

Tanto el cartílago hialino como el fibrocartílago, la cápsula y la sinovial se muestran afectados. La incrustación en el cartílago se efectúa siguiendo una línea de precipitación situada entre el tercio superficial y el tercio medio de la misma. Los depósitos de pirofosfato se tiñen más densamente que el cartílago que lo rodea, con PAS, Alcian Blue, hierro coloidal, rojo de rutenio, sugiriendo la existencia de un protoglican anormal.

Para Fondimore y col. (27) la lesión elemental de la CCA es la perla o microgeoda, ópticamente vacía después

de descalcificación, llena de cristales paralelepípedos de pirofosfato de calcio. El punto de partida de la afección, para el referido autor, se efectuaría a nivel de las lagunas condrocitarias, donde el calcio se acumularía precipitando bajo forma de pirofosfato. Estas perlas microcristalinas emigrarían hacia la superficie del cartílago abriéndose en la cavidad articular en la que producirían el desencadenamiento de crisis dolorosas microcristalinas.

Lagier y col. (28) y Bundens y col. (29) han observado cristales en el interior de las lagunas condrocitarias.

Estos hechos se prestan a discusión y no son comparados por todos los autores. Para Mac Carty, presumiblemente, las lesiones más tempranas parecerían estar en el margen lacunar de los condrocitos. Bjelle (30) habla a favor de un origen intercelular, ya que para él la distribución de las microgeodas no corresponde exactamente a la distribución de los condrocitos de la capa intermedia vecina. Además, después de la descalcificación, el sitio de los depósitos de microcristales queda marcado por la presencia de un material proteico, que bien podría ser el sostén de la calcificación. Los estudios realizados por Reginato y col. (31) sugieren que los depósitos iniciales de pirofosfato de calcio se efectúan en el intersticio del cartílago. Los depósitos más pequeños se encontrarían localizados en un material denso, no identificado, que podría ser glucosaminoglucanos, desde que es fácilmente coloreado por el rojo de rutenio. A. Ducastelle y col. (32) jamás les fue posible, con el microscopio óptico y con el microscopio electrónico, poner en evidencia cristales en el interior de las lagunas condrocíticas habitadas. Las formaciones cristalinas, en óptica de polarización, aparecen independientes de los condrocitos. Al microscopio electrónico el depósito cristalino se observaría en el seno de las láminas colágenas e independiente de los condrocitos y de sus prolongamientos. Además los cristales están asociados a un material amorfo que está depositado en el seno del colágeno. Reginato ha subrayado el carácter degenerativo de los condrocitos vecinos. Es lógico pensar que células y sustancia fundamental participen en el desarrollo de las lesiones cartilaginosas.

Couderc y col. (33) concluyen que el estudio de la membrana sinovial en la CCA permite distinguir tres aspectos histológicos:

- 1) Formas completas, donde las masas cristalinas de pirofosfato de calcio (única y voluminosa o múltiples y de talla reducida) están asociadas a una membrana sinovial manifiestamente inflamada, verdadero granuloma, constituido por vasos tumefactos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos, diseminados sobre una trama colágena laxa y edematosa.

Otro cuadro puede ser el de una reacción macrofágica pronunciada, asociada a una fibrosis de la trama de sostén con un esbozo de metaplasia condroide.

- 2) Formas incompletas, donde falta el depósito calcáreo

y en las cuales se comprueban en la sinovial dos órdenes de hechos: a) metaplasia condroide neta asentando en la periferia de la sinovial; b) perfiles inflamatorios configurando una sinovitis crónica inespecífica.

3) Formas de fibrosis inespecífica, paucicelulares, que toman la capa superficial del corion.

En el grupo de las lesiones completas, importa no confundir las masas celulares de pirofosfato de calcio con tofos gotosos. En ausencia de depósitos cálcicos, el diagnóstico deberá establecerse entre una artrosis en empuje evolutivo o una poliartritis, cuando la sinovitis crónica se vuelve importante. En efecto, para Reginato, en los casos avanzados puede desarrollarse un proceso inflamatorio crónico que termina en la formación de un tejido de granulación, conteniendo células gigantes que se desenvuelve alrededor de los depósitos de microcristales de pirofosfato, verdadero pannus, que recuerda al de la artritis reumatoidea y que sería capaz de destruir parcial o totalmente la superficie cartilaginosa. Otras veces el modelo condroide es tan desarrollado que puede plantearse el diagnóstico con una condromatosis sinovial. En el último grupo la imagen histológica evoca una artropatía de tipo mecánico. En resumen: la presencia de cristales de pirofosfato de calcio hace el diagnóstico, la metaplasia condroide evoca el mismo.

FISIOPATOLOGIA

Fisiopatología de los depósitos de cristales de pirofosfato de calcio (PFC) en el cartílago.

El mecanismo de precipitación del cristal de PFC en el cartílago articular se desconoce. Numerosas observaciones hacen sospechar una alteración en el metabolismo de los fosfatos, la cual puede radicar en: un exceso de producción; una falta de degradación; una modificación primitiva de la sustancia fundamental del cartílago induciendo la cristalización; una disfunción de los condrocitos.

Fuera del órgano articular, la precipitación de cristales de PFC no se observa en ningún otro proceso de mineralización normal o patológica en otros sitios del organismo. Esto supone que la alteración queda limitada al ámbito articular.

El pirofosfato inorgánico tiene su fuente de origen en la fosfopirólisis de nucleótidos trifosfatos. El pirofosfato es rápidamente degradado por las pirofosfatasas, enzimas que asientan en la superficie celular, dentro de las cuales se encuentran las fosfatasas alcalinas (34). Ya vimos que la concentración de pirofosfatos en el líquido sinovial de la CCA se encuentra elevada (35-38), lo que sugiere, en primer lugar, como lo ha postulado Mac Carty (39) un trastorno local del metabolismo de los pirofosfatos. No se ha determinado aún si la elevación de pirofosfatos en el líquido sinovial se debe a un aumento en su producción o a una simple disolución de los cristales presentes. Tampoco está claro si el defecto que lleva la elevación del pirofosfato está en el condrocito o en la célula sinovial. Zitnan y Sitaj han postulado

un defecto primario en la matriz del cartílago como fase inicial (40, 41, 42). Pero como lo sostiene Mac Carty, lo que importa en la patogenia o mecanismo de precipitación de cristales de PFC es el conocimiento de las condiciones fisicoquímicas que deben ser satisfechas para que el cristal precipite.

Habitualmente el rol de los pirofosfatos es el de oponerse a la calcificación tisular (34), por lo que deben existir obligatoriamente factores que favorecen la precipitación y cristalización in situ de los mismos. Las proteínas y los iones magnesio aumentan la solubilidad, mientras que los iones calcio y ortofosfato la disminuyen. Es muy posible que otros iones como potasio, sodio, etc., jueguen también un rol determinante (43).

Las alteraciones de la sustancia fundamental descrita por algunos autores, no se sabe si preceden necesariamente a la precipitación cristalina, como condición indispensable para la producción de la misma o si ellas son una simple consecuencia de la presencia del depósito cristalino.

Tampoco es posible concluir si la presencia de depósitos de cristales en la sinovial depende de un proceso local o si no es más que el resultado de la acción fagocitaria de la sinovial en presencia de cristales provenientes de depósitos cartilaginosos.

Los trabajos de Lust y col. (42) han reconocido anomalías de función en los condrocitos en la condrocálcinosis. Mitrovic y col. (44) comprueban diferencias citoquímicas significativas entre condrocitos de zonas sanas y aquellos de zonas patológicas. Hechos similares fueron encontrados por microscopía electrónica por Reginato y Schumacher (45, 46). Estas perturbaciones observadas en los condrocitos, podrían explicar la elevación de los pirofosfatos, el déficit de pirofosfatasas y la alteración de la sustancia fundamental que ellos elaboran. El pequeño número de observaciones y la discreción de las mismas no permite ninguna conclusión.

Mac Carty y col. (47) encuentran en los glóbulos rojos de pacientes con seudogota, una potente pirofosfataza, activa a un pH normal, que es inhibida fuertemente por hierro bivalente, calcio y cobre. Estas observaciones le han conducido a la suposición de que enzimas similares en los tejidos articulares podrían ser igualmente inhibidas en aquellos casos de depósitos de PFC asociados a hiperparatiroidismo, hemocromatosis y enfermedad de Wilson, llevando a una insuficiencia de degradación de los pirofosfatos. Sin embargo en estas enfermedades asociadas a la CCA otros mecanismos pueden ser invocados. En el hiperparatiroidismo la propia hormona paratiroidea podría actuar directamente sobre el cartílago, produciendo la despolimerización de los mucopolisacáridos. En la hemocromatosis y en la ocronosis los depósitos intratisulares del metal o del pigmento, podrían alterar la función condrocitaria y/o modificar la sustancia fundamental favoreciendo la precipitación cálcica (44, 48).

Recientemente ha sido implicado un desequilibrio en-

zímico en la etiopatogenia de la CCA por el Dr. Jerry Tenenbaun, como resultado de los hallazgos efectuados por él en la Universidad de Toronto (49). Hasta hoy no se ha revelado ninguna anomalía sistémica en la CCA, pero se ha encontrado, como lo hemos visto, una elevación consistente y sustancial de iones pirofosfato en el líquido sinovial con niveles normales en el plasma. Además, la concentración intracelular de pirofosfatos parecería ser más alta en el cartilago de la CCA que en el cartilago normal. A pesar de que los iones pirofosfatos son generados en el curso de múltiples reacciones sintéticas que consumen energía dentro del condrocito, éstos iones son rápidamente hidrolizados. Parecería pues posible que el manejo metabólico del pirofosfato pudiera estar dificultado en la condrocalcinosis. Según Tenenbaun, en el cartilago de la CCA, la actividad enzimática favorece la formación de pirofosfatos y disminuye la hidrólisis de los mismos. Debido a que la actividad de las pirofosfatasas es muy baja en el cartilago con depósitos de PFC, las abrumadoras cantidades de ion pirofosfato no pueden ser manipuladas adecuadamente y ocurre su acumulación. Las condiciones metabólicas son dadas de tal manera que favorecen la formación de cristales de pirofosfato dehidratado en la propia estructura donde asientan los depósitos. Dieppe en un trabajo publicado en diciembre de 1980 (50) sostiene que dada la alta incidencia de anomalías reumáticas, médicas y terapéuticas que ellos encuentran asociadas a la CCA, sugieren que un nuevo conjunto de factores causales necesitan ser tenidos en cuenta en esa enfermedad. El cree que las artropatías pirofosfáticas pueden a menudo surgir como el resultado de un daño previo de los tejidos.

Fisiopatología del ataque agudo de pseudogota

El ataque agudo o crisis aguda de pseudogota supone, lo mismo que en la gota, la existencia de tres hechos:

- 1) presencia de microcristales libres en la cavidad articular;
- 2) fagocitosis de los microcristales por los polinucleares y los macrófagos y membranolisis;
- 3) activación de los mediadores químicos de la inflamación.

1) Presencia de microcristales en la cavidad articular. Es poco probable que el nacimiento y crecimiento de los cristales se haga en el interior del líquido sinovial. Lo más probable es que los microcristales depositados en el interior de los tejidos articulares sean bruscamente liberados induciendo el acceso de pseudogota. Para Mac Carty (39) la patogenia del ataque agudo de pseudogota, puede ser explicada por la rotura de un depósito de PFC formado anteriormente dentro del gran espacio de tejido representado por la cavidad sinovial. Los más pequeños presumiblemente los más tempranos depósitos en alrededor del condrocito el cual luego muere. El reemplazo de la matriz cartilaginosa (colágeno y polisa-

cáridos) está allí dañada, dando como resultado un estrechamiento del cartilago y una coalescencia de los depósitos. Una rotura de estos depósitos dentro del espacio articular induce una respuesta inflamatoria. Conceptualmente este mecanismo hipotético puede explicar los síntomas de la crisis aguda. La variación en la rapidez del ataque puede deberse al tipo de liberación de los cristales dentro del espacio articular; la severidad y duración de los síntomas a la dosis o cantidad de cristales 'inoculados' en la cavidad articular.

El mecanismo a través del cual se produce la liberación de los cristales desde el seno de los tejidos hacia la cavidad articular es la mayor parte de las veces desconocido. En determinados casos puede ser atribuible a una circunstancia desencadenante: traumatismo, hiperfunción articular, infección aguda, accidente vascular (arterial o venoso), hemorragias, ingestión de diuréticos, intervenciones quirúrgicas especialmente hiperparatiroidismo primario. El traumatismo y la hiperfunción articular pueden ser responsables de fisuras o microfracturas condrales o subcondrales a través de las cuales se liberarían los depósitos intracartilaginosos de microcristales. Las otras circunstancias podrían ser explicadas por las modificaciones bruscas en el equilibrio físico-químico establecido en la articulación, entre los cristales de pirofosfato de calcio, el calcio ionizado y el pirofosfato libre del líquido sinovial. La disminución brusca de la concentración de uno cualquiera de estos componentes, aumenta la solubilidad del cristal terminando en la liberación de microcristales en el líquido.

Benett y col. han demostrado que el descenso del pH, el aumento de concentración de magnesio ionizado, de citrato y de albúmina, aumentan la solubilidad del cristal (51).

Parecería que lo más importante sería un descenso brusco de los niveles de calcio ionizado, hecho que se observa en la cirugía del hiperparatiroidismo primario y en general en el postoperatorio inmediato de toda cirugía mayor, especialmente cuando ha requerido transfusión de sangre conservada, rica en citratos y magnesio (52).

2) Fagocitosis de los microcristales y membranolisis. Mucho se sabe sobre los eventos celulares y moleculares involucrados en la inflamación inducida por microcristales de uratos y muchos de ellos pueden ser asimilados a la sinovitis por microcristales de PFC.

Los microcristales liberados en el líquido sinovial, en una primera etapa, serán recubiertos por proteínas, fundamentalmente inmunoglobulinas G, lo que impediría que los cristales ejercieran su efecto membranolítico sobre las paredes celulares (53, 54). Según Mandel (55) el efecto membranolítico de los cristales que inducen inflamación está ligado a las irregularidades de su superficie que contrasta con la disposición regular de los cristales no inflamatorios.

La envoltura proteica, por otro lado, favorecería la fagocitosis de los cristales por los polinucleares neutrófilos,

que poseen en su superficie receptores de la fracción FC de inmunoglobulinas y por los macrófagos. En estas condiciones los estudios secuenciales efectuados por Schumacher y Phelps, al microscopio óptico y electrónico, muestran a los cristales dentro de sacos intracitoplasmáticos, los fagolisosomas, que resultan de la unión de un fagosoma con una vacuola lisosomal (56). Luego de la fagocitosis de los cristales, los leucocitos polimorfonucleares, liberarían un factor quimiotáctico, descrito por Phelps (57). Este factor será inhibido por la colchicina en los casos de fagocitosis de cristales de uratos, pero la inhibición por la colchicina del factor quimiotáctico liberado luego de la ingestión de cristales de PFC es imprevisible: algunas veces la droga funciona y otras no.

La próxima etapa supone la membranolisis de la pared del fagolisosoma con la consiguiente salida del contenido hacia el citoplasma celular (lo que determina la autólisis y la muerte celular) y secundariamente al líquido sinovial. De acuerdo a Mac Carty y Kozin (58), las enzimas lisosomales proteolíticas (presentes en el fagolisosoma) liberarían o desnudarían al cristal de su envoltura proteica, con lo cual el mismo podría ejercer su efecto membranolítico luego de ligadura físico-química con los constituyentes lipoproteicos de la membrana. Se cree que el efecto membranolítico está mediado por puentes de hidrógeno entre la superficie de los cristales y la membrana. Agentes con puentes de hidrógeno estables, como el óxido de polivinil-piridino N, son capaces de bloquear esta reacción.

Los cristales de PFC parecen poseer un efecto membranolítico mucho menor que el de los cristales de urato y el pequeño efecto que tienen no es bloqueado por los agentes con puentes de hidrógeno como el óxido de polivinil-piridino N. Weissman y col. encontraron que los cristales de uratos pero no los cristales de PFC, rompen los lisosomas aislados de los polimorfonucleares, pero no las mitocondrias aisladas, sugiriendo que el contenido de colesterol de las membranas es importante para el puente de hidrógeno.

Esta secuencia es menos neta con los microcristales de PFC que con los microcristales de urato de sodio: la fagocitosis es lenta; la lisis de la membrana fagosomal es muy inconstante; la mayoría de los cristales extraleucocitarios inicialmente están en sacos membranosos (fagosomas) formados por la invaginación de la membrana citoplasmática durante la fagocitosis; las enzimas lisosomales aumentan en el líquido sinovial después de la fagocitosis de cristales de PFC. Por el contrario no se observa elevación franca de lactodeshidrogenasa, enzima citoplasmática, lo que no coincide con una lisis importante de los leucocitos. Los leucocitos podrían jugar entonces un rol en la resolución espontánea del acceso agudo. Schumacher (59) ha observado la migración de leucocitos del líquido sinovial conteniendo microcristales, hacia la sinovial, como si ellos transportaran el cristal a un lugar de secuestro.

3) Activación de los mediadores químicos de la inflamación. Son varios los mediadores químicos activados.

Muy seguramente ellos intervienen en el desencadenamiento, en la exacerbación y en la terminación del ataque, pero ninguno de ellos se muestra indispensable en la reacción inflamatoria.

En la gota, los microcristales de urato alterarían el factor Hageman, que a su vez activa la plasmina y fundamentalmente la kaliceína-kinina. Sin embargo Spilberg (60) ha demostrado experimentalmente la persistencia de la reacción inflamatoria a pesar de la inhibición del sistema kaliceína-kinina.

Por otro lado la inhibición del sistema del complemento por el veneno de cobra, no modifica la reacción inflamatoria. Contrariamente la inhibición de los productos lisosomales, catepsina y proteasas activas a pH neutro, disminuyen experimentalmente la reacción inflamatoria.

Según Denko (61) las prostaglandinas E1 podrían también jugar un rol en la reacción inflamatoria inducida por cristales.

DISCUSION Y COMENTARIOS

Diagnóstico

Mac Carty en 1963 propuso una serie de criterios para el diagnóstico de enfermedad por depósitos de cristales de PFC. (4).

Criterios

I - Demostración de los cristales de PFC (obtenidos mediante biopsia, necropsia o aspirado de líquido sinovial) mediante medios definitivos (p. ej.: impresión característica mediante difracción de Rayos X).

II-a) Identificación de los cristales mono y triclinicos mostrando ninguna o una débil birrefringencia positiva, mediante microscopio de luz polarizada compensada.

b) Presencia de las calcificaciones típicas en el roentgenograma, p. ej.: calcificaciones punteadas y lineales en fibrocartílagos, cartílago articular (hialino) y cápsulas articulares, especialmente si hay simetría bilateral; calcificaciones leves y/o atípicas pueden ser debidas a los depósitos de DEPD ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) o a calcificaciones vasculares. Estas dos son también a menudo simétricas y bilaterales.

III-a) Artritis aguda, especialmente de rodillas y otras grandes articulaciones con o sin hiperuricemia concomitante.

b) Artritis crónica, especialmente de rodillas y caderas y acompañadas por exacerbaciones agudas.

Categorías

A) DEFINIDA - Criterio I o II a) más b) deben ser satisfactorias.

B) PROBABLE – Criterio II a) o II b) deben ser satisfactorias.

C) POSIBLE – Criterio III a) o b) deberían alertar al clínico sobre la posibilidad del diagnóstico.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras afecciones articulares que ella puede simular: otras artropatías microcristalinas, especialmente gota; artrosis; poliartritis reumatoidea; artropatías destructivas; artritis traumáticas; artritis supurada y posiblemente espondiloartritis.

Formas inhabituales

Estas formas están constituidas por una serie de aspectos nuevos, inhabituales o corrientemente desconocidos o descuidados de la enfermedad, que es conveniente conocer y que comprenden:

1) **FORMAS SINTOMATICAS**: Hidartródiales; hemarrtrósicas; seudopurulentas; vertebrales; destructivas.

2) **FORMAS PRIMITIVAS** y

3) **FORMAS ASOCIADAS**: a osteonecrosis aséptica, a osteocondromatosis; a artrosis.

1) Formas sintomáticas

a) Formas hidartródiales. Son en general de rodilla. Simulan por la clínica y por la presencia de un líquido claro, viscoso, paucicelular, una artropatía degenerativa. El diagnóstico se establece sin dificultad si se tiene la costumbre de buscar sistemáticamente la imagen radiológica de un menisco o una condrocalcinosis y la presencia de cristales de PFC en el líquido sinovial.

Conclusión práctica: frente a toda monoartropatía no diagnosticada, en especial de rodilla, y más aún si se acompaña de derrame, pensar en CCA.

b) Formas hemarrtrósicas. Cabanel en sucesivos trabajos (1971, 1972, 1975, 1976) ha insitado sobre la existencia de esta forma (62–65).

Fuera de él, Stevens y Spiera fueron los únicos que han señalado esta eventualidad (66). La hemartrosis espontánea es una complicación posible de la condrocalcinosis, observándola frecuentemente en la rodilla y en el sexo femenino. Nosotros la hemos visto en dos oportunidades en la rodilla y en dos oportunidades en el hombro, asentando siempre sobre severas lesiones articulares. El mecanismo de la hemorragia es desconocido. La CCA debe ser tenida en cuenta como causa de hemartrosis junto a las enfermedades hemorrágicas (espontáneas o iatrogénicas) a las traumáticas, a la artrosis, a la sinovitis villonodular pigmentada, etc. y obliga al examen cuidadoso de todo líquido hemorrágico en busca de microcristales de PFC y a la observación cuidadosa de los documentos radiográficos en busca de calcificaciones del cartílago.

c) Forma seudopurulenta. No la hemos encontrado descrita. La observamos en una mujer de 51 años, que figuraba con el diagnóstico de artrosis, y que ingresó al Instituto (I.N.R.U. Ficha Nº 1251) por un cuadro agudo de rodilla izquierda de 24 horas de evolución, con dolor tipo pulsátil, intenso, a predominio nocturno. El examen mostró una rodilla flexa, caliente, con derrame, intensamente dolorosa a la movilización; temperatura axilar 37°5C. La artrocentesis recogió un líquido amarillo, de aspecto puriforme, cuyo examen mostró 106.000 leucocitos con predominio de piocitos. El examen directo no mostró bacterias y el cultivo resultó estéril. El cuadro retrocedió totalmente en el curso de cinco días. El estudio de los documentos radiológicos mostró una meniscocalcinosis de rodilla y la presencia de calcificaciones cartilaginosas articulares múltiples. La investigación de microcristales en el líquido articular fue positiva para cristales de PFC.

d) Formas vertebrales. Como el resto de las articulaciones, el raquis puede ser tomado en el curso de la CCA. Es relativamente frecuente que las localizaciones raquídeas de la CCA sean silenciosas o pasen desapercibidas en razón de la dificultad para detectarlas radiológicamente. Sin embargo se les ha hecho responsables de crisis dolorosas vertebrales, en sujetos por encima de los 65 años, en especial del sector dorsal, de aparición brusca, de gran intensidad, que confina al paciente en el lecho y justifica en ocasiones la administración de opiáceos; acompañadas a veces de febrícula y habitualmente de un franco aumento de la velocidad de eritrosedimentación y asociadas en forma constante a tomas articulares periféricas reveladas en los antecedentes y observadas simultáneamente (67, 68). Estas algias vertebrales pueden simular una espondiloartritis.

La CCA puede también traducirse por discopatías destructivas que lesionan el fibrocartilago y las plataformas vertebrales, realizando aspectos muy similares a los de una espondilodiscitis (69, 70).

e) Formas destructivas. En los pacientes portadores de CCA pueden observarse destrucciones articulares a veces pronunciadas. El deterioro articular puede ir desde la simple ablación subcondrial hasta el hundimiento de las superficies articulares o la amputación de una o varias epífisis. El primero en señalar la existencia de estas artropatías fue Mac Carty en 1962, quien llamó la atención sobre el aspecto seudotabético de alguna de ellas (71). Luego fueron apareciendo referencias a casos aislados y poco numerosos, hasta 1971 en que Robinson pone énfasis sobre la frecuencia de estas formas destructivas (72). Con las comunicaciones que en 1973 efectúan al Congreso Internacional de Reumatología de Kyoto, Hamilton y Richard, Menkes y col., Villiamy y col., aparecen los primeros estudios de conjunto (73, 74, 75). Desde entonces a la fecha ha aparecido un importante número de series homogéneas que analizan el problema de manera sistemática, lo que ha permitido llegar a conclusiones importantes (69, 76, 77, 78).

Es sorprendente que siendo la frecuencia de estas ar-

tropatías relativamente importante (25% en nuestra muestra), la descripción de estas formas sea tan reciente.

Realizan artropatías dolorosas o invalidantes que adquieren la máscara de una artrosis de evolución rápida.

El examen radiológico muestra: un pinzamiento de la interlínea (destrucción del cartílago); importante lisis ósea subcondral; voluminosas geodas epifisarias; presencia frecuente de cuerpos extraños intraarticulares; desaparición de la calcificación cartilaginosa.

Nosotros hemos observado 10 casos de artropatías destructivas sobre 37 casos de CCA, lo que constituye aproximadamente un 25%, frecuencia similar a la obtenida promediando un conjunto de 12 series publicadas.

El predominio del sexo femenino es neto, 8 mujeres contra 2 hombres. Todos los casos se reparten entre los 60 y 80 años de manera igual para ambas décadas.

En la mitad de los casos la CCA era totalmente latente, revelándose por la artropatía destructiva; en 4 tenía el aspecto de una artrosis y el restante se presentó como una poliartritis.

El tiempo de evolución o la edad de la CCA en que se observaron las artropatías destructivas fue difícil de precisar.

La articulación más frecuentemente involucrada fue la rodilla, como en la mayoría de las series, seguida de la coxofemoral y luego del hombro.

El tipo o ritmo evolutivo de la artropatía destructiva en nuestra experiencia, puede ser lento o rápido. Los tipos rápidamente destructivos los observamos como cambio de ritmo evolutivo de una artropatía crónica o rápidamente destructivos desde el inicio.

En todos los casos el dolor y la impotencia funcional acompañados de un importante componente fluxivo fueron los caracteres más destacados, hechos sobre los cuales hace énfasis Villiaumey.

El mecanismo que lleva a la destrucción articular se desconoce.

Frente pues a toda forma de artropatía destructiva que no de razón etiológica a su existencia, debe buscarse sistemáticamente la presencia de la CCA a través de: balance radiológico (radiografía de rodillas, pelvis y manos); examen del líquido articular en busca de cristales de PFC, examen histológico sistemático de toda artropatía destructiva operada, práctica totalmente olvidada por los ortopedistas de nuestro tiempo.

2) Formas primitivas

Es útil recordar que la CCA es una afección frecuente,

pero habitualmente desconocida en razón de sus formas latentes o asintomáticas, que aumentan de frecuencia con la edad, lo que hace que la CCA se encuentre fácilmente asociada a otras manifestaciones que son frecuentes en personas de edad. Algunas asociaciones han sido referidas una o dos veces y parecen obras simples de azar: poliartritis reumatoidea; lupus eritematoso sistémico; anemia de Biermer; enfermedad de Paget; mieloma; cáncer de próstata; artropatía neurológica (un caso personal), acromegalia. Nosotros tenemos un caso asociado a una porfiria intermitente aguda. Otras asociaciones han sido publicadas con una frecuencia suficiente como que justifiquen plantear una relación de causa a efecto; hipérparatiroidismo, gota (un caso personal), diabetes (dos casos), hemocromatosis, ocronosis, enfermedad de Wilson, hipofosfatasa, etc.

Estas numerosas circunstancias asociadas fueron durante un tiempo descritas como factores etiológicos y daban lugar a dividir la CCA en: primitivas o idiopáticas, secundarias y asociadas, concepto en total revisión en el momento actual. Estudios recientes han demostrado que la mayoría de las veces se trata de simples coincidencias. Actualmente se acepta que las CCA secundarias sobrevienen en dos circunstancias patológicas bien definidas: el hipérparatiroidismo y la hemocromatosis.

Los supuestos mecanismos que relacionan ambas afecciones con la CCA son mal conocidos y ninguna de las hipótesis propuestas son plenamente satisfactorias.

En cuanto a la CCA primitiva pocos progresos se han realizado para explicar su fisiopatología. La mayor parte de los autores la consideran como una enfermedad metabólica local del condrocito, ligada a una anomalía enzimática.

3) Formas asociadas

Nos ha parecido importante referirnos a tres asociaciones particulares que hemos observado en nuestros pacientes: la osteonecrosis, la osteocondromatosis y la artrosis.

a) Aspecto evocador de osteonecrosis (ONA).

Nosotros hemos observado en cinco de nuestros enfermos, lesiones del cóndilo interno del fémur evocadoras de la ONA. Por otro lado en algunas formas destructivas de CCA hemos sorprendido aspectos radiográficos de ONA, al punto de preguntarnos cómo lo hace Menkes, si la ONA no juega un rol en la génesis de las formas destructivas.

b) Imágenes evocadoras de osteocondromatosis. Pueden observarse en las formas destructivas y con menos frecuencia en las no destructivas, cuerpos intraarticulares que recuerdan la osteocondromatosis sinovial.

Esta osteocondromatosis sinovial, en cuya base se en-

cuentra una metaplasia condroide de la sinovial, es considerada como un estigma de la CCA evolucionada.

c) Relación con la artrosis. Si bien la CCA y la artrosis son afecciones diferentes, las lesiones iniciales o primarias de ambas tienen asiento común: el cartílago. En el plano clínico la confusión entre ambas afecciones es frecuente y la mayoría de las CCA se presentan, como ya vimos, como pseudoartrosis. Radiológicamente la coexistencia de imágenes de artrosis y CCA es de una extrema frecuencia.

La relación entre artrosis y CCA puede ser diversamente interpretada:

1) simple coincidencia de dos afecciones frecuentes en personas de edad;

2) la incrustación del cartílago por cristales de PFC estaría favorecida por las alteraciones de la sustancia fundamental del cartílago artrósico, que constituirían las lesiones primitivas;

3) la CCA fragilizaría el cartílago y llevaría a lesiones degenerativas del mismo, con manifestaciones clinicoradiológicas de artrosis, que pueden terminar en el cuadro de una artropatía destructiva.

Las lesiones degenerativas que acompañan a la CCA, tienen tendencia a afectar articulaciones que normalmente y en ausencia de otra patología previa están al abrigo de la artrosis, como son: los codos, los hombros, las metacarpofalángicas, las trapezoescafoideas.

TRATAMIENTO

Los accesos agudos de pseudogota.

Puede tentarse un tratamiento con colchicina, aunque en la mayoría de los casos es ineficaz. Preferimos el empleo de antiinflamatorios no esteroideos como la fenilbutazona, diclofenac u otros.

Si la crisis asienta en una articulación accesible a la punción, la evacuación del derrame seguida de la inyección de un corticoide produce habitualmente una rápida mejoría.

Las formas pseudoartrósicas.

Creemos que deben recibir un tratamiento como si se tratara de una artrosis verdadera.

Las formas poliartríticas.

Dado que la evolución de estas formas es raramente continua, uno debe conformarse con un tratamiento antiinflamatorio no esteroideo, durante los empujes.

AGRADECIMIENTOS

Al Señor Director del Instituto Nacional de Heumatología del Ministerio de Salud Pública, Doctor Moisés Mizraji, por habernos permitido hacer uso de los archivos del Instituto, así como a todo el personal técnico del mismo.

Résumé

On fit l'étude de 37 cas des chondrocalcinose articulaire, choisis selon les critères proposés par Mac Carty.

O donne tout d'abord la situation nosologique de la maladie, tout en établissant le concept de maladies par dépôts de microcristaux. La fréquence de la chondrocalcinose articulaire chez nous et son incidence selon le milieu social et le sexe y sont établies. On analyse les données cliniques, les images radiologiques les plus fréquents et les trouvailles au laboratoire. On essaie aussi de faire une synthèse des mécanismes physiopathologiques connus actuellement. On remarque enfin l'existence de formes peu habituelles, surtout d'arthropathies destructives et on ébauche des chemis thérapeutiques.

Summary

This report is based on a sample of 37 cases of articular chondrocalcinosis, selected in accordance with criteria proposed by Mac Carty. To begin with, the nosologic situation of the ailment is identified, the concept of diseases developed from the deposition of microcrystals being established. Information is provided on the frequency of articular chondrocalcinosis in this country, its age incidence and sex rate. The different clinical patterns are considered, reference being made to the most frequent radiologic images, laboratory findings being dealt with. An attempt is made to synthesize the assumed physiopathologic mechanisms currently posed. Finally stress is laid on the existence of unusual forms, particularly of destructive arthropathies, therapeutic guidelines being set out.

Bibliografía

- 1) ZITNAN, D.; SITAJ, S.: Mnohopocetna familiarha kalcifikacij artikularynh chrupiek. *Batisl. Lek Listy* 1958; 38: 217-228.
- 2) ZITNAN, D.; SITAJ, S.: Chondrocalcinosis articularis. *Ann. Rheum.* 1963; 22: 142-152, 153-157.
- 3) RAVAUULT, P.P.; LEJEUNE, E.; MAITREPIE-

RRE, J.: La chondrocalcinose articulaire diffuse. *Rev. Lyon Med.* 1959; 8: 1005.

4) MAC CARTY, D.J.: Crystal induced inflammation of gout and pseudogout. *Geriatrics* 1963; 18: 467-478.

5) LEONARD, A.; SOLNICA, J.; CAUVIN, M.; HOUVENT, G.; MALLET, E.; BRUNELLE, Ph.; DESMAYES, P.: La chondrocalcinose. Etude de sa fréquence radiologique et de ses rapport avec l'arthrose. *Rev.*

Rhum. 1977; 44: 559-564.

6) **MAC CARTY, D.J.**: Calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition disease. *Arthr. Rheum.* 1976; 19: 275-285.

7) **DELANCHE, M.C.; STEHLE, B.; CASSOU, B.; VERRET, J.M.; KAHN, M.F.**: Frequence de chondrocalcinose radiologique après 80 ans, un étude prospective. *Rev. Rhum.* 1977; 44: 555-557.

8) **ELLMAN, M.H.; LEVIN, B.**: Chondrocalcinosis in elderly persons. *Arthr. Rheum.* 1975; 18: 43-47.

9) **MEMIN, Y.; MONVILLE, C.I.; RYCKEWAERT, A.**: La chondrocalcinose articulaire après 80 ans. *Rev. Rhum.* 1978; 45: 77-82.

10) **BOCHER, J.; MANKIN, H.J.; BERK, R.N.; RODNAN, J.P.**: Prevalence of calcified meniscal cartilage in elderly persons. *New Engl. J. Med.* 1965; 272: 1093-1097.

11) **MAC CARTY, D.J.; HOGAN, J.M.; GATTER, R.A.; GROSSMAN, M.**: Studies on pathological calcifications in human cartilage. 1. Prevalence and types of crystal deposits in the menisci of two hundred fifteen cadavers. *J. Bone Joint Surg.* 1966; 48A: 309-325.

12) **LAGIER, R.; BAUD, C.A.**: Pathologic calcifications of the locomotor system positions of articular chondrocalcinosis. En: *Symposium Europeen des tissus calcifiés*, 4ème, Bordeaux, 1967, Paris, Sedes. 1968 p. 109-113.

13) **FONDIMORE, A.; TALON, J.P.; DESHAYES, P.; HOUDENT, G.; AUGER, P.; GRAF, R.**: Etude anatomoclinique de la chondrocalcinose, a propos de 11 observations. *Presse Med.* 1971; 79: 707-710.

14) **WEAVER, J.B.**: Calcification and ossification of the menisci. *J. Bone Joint Surg.* 1942; 24: 873-882.

15) **CABANEL, G.; PHELIP, X.; GRASS, J.P.; VERDIER, J.M.**: Frequence des calcifications meniscales et leur signification pathologique. *Rhumatologie* 1970; 7: 255-262.

16) **MAC CARTY, D.J.; GATTER, R.**: Pseudogout syndrome (articular chondrocalcinosis). *Bull. Rheum.* 1964; 14: 331.

17) **MARTEL, W.; CHAMPION, C.K.; THOMPSON, G.R.; CARTER, T.L.**: A roentgenologically distinctive arthropathy in some patients with the pseudogout syndrome. *Amer. J. Roentgen.* 1970; 109: 587.

18) **REGINATO, A.M.; VALENZUELA, F.R.; MARTINEZ, V.C.; PASSANO, G.; DAZA, S.K.**: Polyarticular and familial chondrocalcinosis arthritis. *Arthr. Rheum.* 1970; 13: 197.

19) **ATKINS, C.J.; MC IVOR, J.; SMITH, P.M.; HAMILTON, R.G.; WILLIAMS, R.**: Chondrocalcinosis and arthropathy: studies in hemochromatosis and idiopathic chondrocalcinosis. *Quart. J. Med.* 1970; 39: 71.

20) **MORLOCK, G.; SANY, J.; LEQUERE, D.; SE- RRE, H.**: Les arthropathies destructives de la chondrocalcinose articulaire. *Rhumatologie* 1977; 3: 93-104.

21) **MOSKOWITZ, R.W.; KATZ, D.**: Chondrocalcinosis (Pseudogout syndrome): A family study. *J.A.M.A.* 1964; 188: 143.

22) **ASSHOFF, H.; BOHM, P.; SCHOEN, E.; SCHURHOLZ, K.**: Klinik der merditaren chondrocalcinosis articularis. *Deutsch Med. Wschr.* 1967; 92: 349.

23) **VALSIK, J.; ZITNAM, D.; SITAJ, S.**: Chondro-

calcinosis articularis. II. Genetic Study. *Ann Rheum. Dis* 1963; 22: 153.

24) **REGINATO, A.M.; VALENZUELA, F.R.; MARTINEZ, V.C.; PASSANO, G.; DAZA, S.K.**: Polyarticular and familial chondrocalcinosis arthritis. *Arthr. Rheum.* 1970; 13: 197.

25) **REGINATO, A.J.; SCHUMACHER, H.R.; MARTINEZ, V.**: The articular cartilage in familial chondrocalcinosis light an electron microscopic study. *Arthr. Rheum.* 1974; 17: 977.

26) **BENSASSON, M.; PEREZ BUSQUIER, M.; DORFMANN, H.; MERY, C.; DJIAN, A.; BARD, M. DE SEZE, S.**: Aspects radiographiques de la main au cours de la chondrocalcinose. *Ann. Radiol* 1975; 7: 701-710.

27) **FONDIMORE, A.; TALON, J.P.; DESHAYES, P.; HOUDENT, G.; AUGER, P.; GRAF, R.**: Etude anatomopathologique de la chondrocalcinose articulaire. A propos de 11 observations. *Presse Med.* 1971; 79: 707-710.

28) **LAGIER, R.; HALLER, I.**: La chondrocalcinose articulaire. Tentative de reproduction experimentale. *Rhumatologie*, 1970; 22: 373-376.

29) **BUNDENS, W.D.; BRIGHTON, C.T.; WEITZMAN, G.**: Primary articular Cartilage calcification with arthritis (pseudogout syndrome). *J. Bone Joint Surg.* 1965; 47A: 111-122.

30) **BJELLE, A.D.**: Morphological Study of articular cartilage in pyrophosphate arthropathy. *Ann. Rheum. Dis.* 1972; 31: 449-456.

31) **REGINATO, A.J.; SCHUMACHER, H.R.; MARTINEZ, V.A.**: The articular cartilage in familial chondrocalcinosis. Light and electron microscopic study *Arthr. Rheum.* 1974; 6: 977-992.

32) **DUCASTELLE, Ch.; HEMET, J.; DESHAYES, P.**: Introduction anatomopathologique a l'etude de la chondrocalcinose articulaire. *Donnes anatomoclinique.* *Rev. Rhum.* 1978; 2: 107-110.

33) **COUDERC, P.; PHELIP, X.; MOURIES, D.; GRAS, J.P.; PASQUIER, D.; CABANEL, G.**: La membrane synoviale dans la chondrocalcinose articulaire. *Donnes anatomoclinique.* *Rev. Rhum.* 1978; 12: 703-706.

34) **RUSSELL, R.G.G.**: Metabolism of inorganic pyrophosphate. *Arthr. Rheum.* 1976; 19: 465-478.

35) **RUSSELL, R.G.G.; BISAZ, S.; FLEISCH, H.; CURREY, H.L.F.; RUBINSTEIN, H.M.; DIETZ, A.A.; BOUSSINA, I.; MICHELI, A.; FALLET, G.**: Inorganic pyrophosphate in plasma, urine and synovial fluid of patients with pyrophosphate arthropathy. (Chondrocalcinosis or pseudogout). *Lancet*, 1970; 2: 899.

36) **FALLET, G.H.; FLEISCH, H.; BISAZ, S.; RUSSELL, R.G.G.; BOUSSINA, I.; MICHELLI, A.; GABAY, R.**: Etude de liquide synovial et du plasma dans la chondrocalcinose articulaire. *Rev. Rhum.*, 1972; 39: 189-195.

37) **ALTMAN, R.D.; MUÑIZ, O.; PITA, J.C.; HOWELL, D.S.**: Ultra-microanalysis of inorganic pyrophosphate in synovial fluid and blood. *Arthr. Rheum.* 1972; 15: 101.

38) **MAC CARTY, D.J.; SOLOMONS, S.D.; WARNOCK, H.K.; PALOYAN, E.**: Inorganic pyrophosphat concentrations in the synovial fluid or arthritic patients. *J. Lab. Clin. Med.* 1971; 78: 216.

- 39) **MAC CARTY, D.J.**: Pseudogout, articular chondrocalcinosis. In Hollander et al. Arthritis and allied conditions. Philadelphia, Lea & Febiger, 1972.
- 40) **HOWELL, D.S.; MUÑIZ, O.; PITA, J.C.; ENIS, J.E.**: Pyrophosphate release by osteoarthritis cartilage incubates. *Arthr. Rheum.*, 1976; 19: 488-494.
- 41) **GOOD, A.E.; STARWEATHER, W.H.**: Synovial fluid pyrophosphate phosphohydrolase in pseudogout, gout and rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 1969; 12: 298.
- 42) **LUST, G.; NUKI, G.; SEEGMILLER, J.E.**: Inorganic pyrophosphate and proteoglycan metabolism in cultured human articular chondrocytes and fibroblast. *Arthr. Rheum.* 1976; 19: 479-487.
- 43) **BONEL, J.**: Sur l'étude cristallographique des chondrocalcinoses. These Med. Toulouse, 1977.
- 44) **MITROVIC, D.; MAZABRAUD, A.; JAFFRES, R.; KERBRAT, G.; AMOUROUX, J.; SOLNICA, J.; DE SEZE, S.**: Etude histologique et histochemique des lésions articulaires de la chondrocalcinose survenant au cours d'une hémochromatose. *Arch. Anatomopath.* 1966; 14: 264-270.
- 45) **REGINATO, A.J.; SCHUMACHER, H.R.; MARTINEZ, V.A.**: Ochronotic arthropathy with calcium pyrophosphate crystal deposition. A light and electron microscopic study. *Arthr. Rheum.* 1973; 16: 695-714.
- 46) **SCHUMACHER, H.R.**: Ultrastructural findings in chondrocalcinosis and pseudogout. *Arthr. Rheum.* 1976; 19: 413-425.
- 47) **MAC CARTY, D.J.; PEPE, P.F.**: Erythrocyte neutral inorganic pyrophosphatase in pseudogout. *J. Lab. Clin. Med.* 1972; 79: 272-284.
- 48) **KUTTY, M.K.; IQBAL, Q.M.; TEH, E.C.**: Ochronotic arthropathy. *Arch. Path.* 1973; 96: 100-103.
- 49) **TENENBAUN, J.**: Enzima imbalance implicated in crystal deposition disease. *Rheum. News.* 1980; 2: 7.
- 50) **DIEPPE, P.A.**: Subsets of pyrophosphate arthropathy. *Rhumatologie* 1980; 10: 247-249.
- 51) **BENETT, R.M.; LEHR, J.R.; MAC CARTY, D.J.**: Factor affecting the solubility of calcium pyrophosphate dihydrate crystals. *J. Clin. Invest.*, 1975; 56: 1571-1579.
- 52) **CLOWES, G.H.; SIMEONE, F.A.**: Acute Hypocalcemia in surgical patients. *Ann. Surg.* 1957; 146: 530-540.
- 53) **KOZIN, F.; MAC CARTY, D.J.**: Protein absorption to monosodium urate calcium pyrophosphate dihydrate and silica crystal relationship to the pathogenesis of crystal-induced inflammation. *Arthr. Rheum.*, 1976; 19: 433-438.
- 54) **WALLINGFORD, W.R.; MAC CARTY, D.J.**: Differential membranolytic effects of microcrystalline sodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate. *J. Exp. Med.* 1971; 133; 100-112.
- 55) **MANDEL, N.S.**: The structural basis of crystal induced membranolysis. *Arthr. Rheum.* 1976; 19: 439-455.
- 56) **SCHUMACHER, H.R.; PHELPS, P.**: Sequential changes in human polymorphonuclear leucocytes after urate crystal phagocytosis. An electron microscopy study. *Arthr. Rheum.*, 1971; 14: 513-526.
- 57) **PHELPS, P.**: Appearance of chemotactic activity following intraarticular injection of monosodium urate crystals: effect of colchicine. *J. Lab. Clin. Med.* 1970; 76: 622-631.
- 58) **MAC CARTY, D.J.; KOZIN, F.**: An overview and molecular mechanism in crystal-induced inflammation. *Arthr. Rheum.* 1975; 18: 757-764.
- 59) **SCHUMACHER, H.R.**: Morphologic studies of the unresolved problems in crystal-induced arthritis. *Info.* 1974; 7: 3.
- 60) **SPILBERG, I.**: Studies on the mechanism of inflammation induced by calcium pyrophosphate crystal. *J. Lab. Clin. Med.* 1973; 82: 86-91.
- 61) **DENKO, C.W.**: A phlogistic function of P.G.E. lin calcium pyrophosphate dihydrate crystal-induced inflammation. *J. Rheum.* 1975; 2: 251-257.
- 62) **CABANEL, G.; PHELIP, X.; GRAS, J.P.**: Intéret de l'étude du liquide synovial dans les hémarthroses. *Presse Medicale* 1971; 79: 1567.
- 63) **CABANEL, G.; PHELIP, X.; VERDIER, J.M.; GRAS, J.P.**: Hémarthrose et chondrocalcinose. *Sem. Hop. Paris* 1972; 48: 105-109.
- 64) **CABANEL, G.; PHELIPK X.; MOURIES, D.; GRAS, J.P.; BLANC, D.**: Circonstances de diagnostic de la chondrocalcinose articulaire. *Scand. J. Rheum.* 1975; 4: 19-63.
- 65) **PHELIP, X.; VERDIER, J.M.; GRAS, J.P.; MOURIES, D.; BLANC, D.; GINTZ, B.; CABANEL, G.**: Les hémarthroses de la chondrocalcinose articulaire. *Rev. Rhum.* 1976; 43: 259-266.
- 66) **STEVENS, L.W.; SPIERA, H.**: Hémarthrosis in chondrocalcinosis (pseudogout) *Arthr. Rheum.* 1972; 15: 651-652.
- 67) **DAVID-CHAUSSE, J.; DEHAIS, J.; BOURDE, J.C.**: Manifestations vertebrales douloureuses et chondrocalcinose articulaire diffuse. *Rev. Rhum.* 1973; 11: 635-642.
- 68) **BENOIST, M.; BLOCH-MICHEL, H.; KAHN, M.F.; POLACK, Y.**: Les manifestations vertebrales de la chondrocalcinose articulaire. A propos de 80 observations. *Rev. Rhum.* 1980; 47: 337-343.
- 69) **WILLIAUMEY, J.; et al.**: Arthropathies lytiques et chondrocalcinose articulaire. *Sem. Hop. Paris*, 1974; 50: 3175-3190.
- 70) **MENKES, C.J.; SIMON, F.; CHOURAKI, M.; ECOFFET, M.; AMOR, B.; DELBARRE, F.**: Les arthropathies destructives de la chondrocalcinose. *Rev. Rhum.* 1973, 40: 115-123.
- 71) **MAC CARTY, D.J.; KOHN, N.N.; FAIRES, J.S.**: The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritis patients: the "Pseudogout syndrome".
- 72) **ROBINSON, R.G.**: Calcium pyrophosphate crystal synovitis with articular chondrocalcinosis. 'R', 1971, 1, 2, 153-159.
- 73) **HAMILTON, E.B.; RICHARDS, A.J.**: Destructive arthropathy in chondrocalcinosis articularis. Congreso Internacional de Reumatología, 12º Kyoto, 1973.
- 74) **MENKES, C.J.; SIMON, F.; CHOURAKI, M.; AMOR, B.; DELBARRE, F.**: Les arthropathies destructives de la chondrocalcinose. Congreso Internacional de Reumatología, 12º Kyoto, 1973.
- 75) **VILLIAUMEY, J.; DI MENZA, L.; LARGET-PIET, B.; ROTTERDAM, M.**: Arthropathies destructives de la chondrocalcinose. Congreso Internacional de Reumatología, 12º Kyoto, 1973.

76) VILLIAUMEY, J.; LARGET-PIET, B.; DIMENZA, C.; ROTTERDAM, M.: Caracteres symptomatiques et evolutifs des destructions articulaires observees au cours de la chondrocalcinose. Rev. Rhum. 1975; 42: 239-245.

77) GERSTER, J.C.; COSENDAL, A.; VISCHER, T.L.; FALLET, G.H.: Arthropathies destructives liees a

la chondrocalcinose articulaire diffuse (a propos de 16 cas) Rhumatologie, 1975, 27: 335-339.

78) MORLOCK, G.; SANY, J.; LEQUERE, D.; SERRE, H.: Les arthropathies destructrices de la chondrocalcinose articulaire. Rhumatologie 1977; 29: 93-104.
