

# 肌骨超声在焦磷酸钙沉积病中的应用进展

魏敏洁 冉海涛 张茂惠

**摘 要** 焦磷酸钙沉积病是指焦磷酸钙晶体沉积于关节透明软骨和纤维软骨,以及关节周围组织,如滑膜、肌腱、滑囊,特征是软骨钙化,急性发作时称假性痛风。其临床表现多样,发病率随着年龄增长而升高,对其准确诊断具有重要意义。肌骨超声的应用使其诊断敏感性及特异性均有所增高,本文就肌骨超声在焦磷酸钙沉积病中的应用价值进行综述。

**关键词** 超声检查;焦磷酸钙沉积病;假性痛风;软骨钙化

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

## Application progress of musculoskeletal ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease

WEI Minjie, RAN Haitao, ZHANG Maohui

Department of Ultrasound, the Second Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

**ABSTRACT** Calcium pyrophosphate deposition disease refers to the deposition of calcium pyrophosphate crystals on the hyaline cartilage, fibrous cartilage of the joint and the tissues around the joint, such as the synovium, tendon, and bursa. It is characterized by calcification of the cartilage and is called pseudogout during an acute attack. Since the clinical manifestations of calcium pyrophosphate deposition disease are diverse and the incidence increases with age, the accurately diagnosis is of great significance. This article reviews the application value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Calcium pyrophosphate deposition disease; Pseudogout; Chondrocalcinosis

焦磷酸钙沉积病(calcium pyrophosphate deposition disease, CPPD)是指焦磷酸钙晶体沉积于关节透明软骨和纤维软骨,以及关节周围组织,如滑膜、肌腱、滑囊等。60岁以上人群中CPPD的患病率约13%<sup>[1]</sup>。高龄、骨关节炎、痛风、关节创伤及手术史、代谢性疾病均可引发该病。CPPD患病率存在着显著的种族差异,可散发或具有遗传性<sup>[2]</sup>。细胞外无机焦磷酸及软骨中层蛋白的表达水平增高可引起焦磷酸钙形成<sup>[2]</sup>。2011年,欧洲风湿病联盟工作组将CPPD分为无症状的放射学下软骨钙化病、伴有骨关节炎的软骨钙化病(假性骨关节炎)、急性焦磷酸钙关节炎(假性痛风)和慢性焦磷酸钙关节炎<sup>[3]</sup>,其中假性痛风是临床最为关注类型。CPPD诊断金标准是通过傅立叶转换红外光谱(FTIR)对焦磷酸钙晶体的验证,但因其费用昂贵临床应用受限。目前最为广泛使用的是Ryan-McCarty诊断标准,包括滑液分析中存在焦磷酸钙晶体和典型的影像学下软骨钙化。CPPD可见于膝关节、腕关节、髌关节、脊柱、肩关节、颞下颌关

节等,常为软骨钙化,也可在软组织中呈肿瘤样沉积<sup>[4]</sup>,造成较大的组织损伤,并可能误认为肿瘤;当累及脊柱时,其表现形式可类似于骨髓炎<sup>[5]</sup>。此外, CPPD还有一些罕见的临床表现,如齿状突加冠综合征<sup>[6]</sup>,表现为晶体在枢椎齿状突周围软组织中沉积,CT检查是其金标准,表现为犹如齿状突戴上一顶皇冠。本文就近年肌骨超声在CPPD中的应用进展综述如下。

### 一、CPPD的超声表现

美国风湿病关节炎临床研究组定义了CPPD在纤维软骨、关节软骨、肌腱和滑液的超声特征<sup>[7]</sup>。现将CPPD的超声表现总结为:①关节软骨,其钙化表现为与关节软骨表面平行的细带状高回声,且与骨性关节面相距1~2 mm,通常不伴后方声影,直径>10 mm的可伴后方声影;特征性表现为晶体层出现在关节软骨的中间位置,动态扫查时随着关节软骨活动而移动;当晶体沉积弥漫分布时则形成“双轮征”,类似于下方的骨皮质轮廓及回声;②纤维软骨,其钙化表现为点状回声或高回声的圆形

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81630047)

作者单位:400010 重庆市,重庆医科大学附属第二医院超声科

通讯作者:张茂惠, Email: 1062298823@qq.com

或不规则区,可以通过动态扫查加以确定其在纤维软骨中的位置;③滑液,晶体沉积通常表现为均质的点状高回声,通过调低增益水平,可以增加晶体的反射率;④肌腱,其钙化通常沿着肌腱的走行呈线状,可有后方声影;⑤软组织,其钙化最为少见,表现为关节周围软组织内高回声结节或椭圆形沉积;若钙化的软组织似瘤样形态,则与痛风石极为相似,也可误诊为肿瘤;⑥骨,其钙化表现为骨皮质不光整,较少有关节破坏。

## 二、肌骨超声在 CPPD 中的应用进展

1. 软骨:焦磷酸钙沉积病最常累及软骨,包括纤维软骨及透明软骨(关节软骨)。焦磷酸钙晶体沉积于软骨表现为软骨钙化,膝关节是最常受累部位,腕部次之。88%的 CPPD 患者会出现腕关节的软骨钙化,故有学者<sup>[8]</sup>提议将腕关节纳入常规筛查部位。研究<sup>[11]</sup>认为腕关节软骨是排名第三的最常受累部位。X 线作为 CPPD 常用的成像方法,可以发现较大较严重的软骨钙化及骨侵蚀。但其早期诊断敏感性较差,对于软骨内细小的钙化往往容易忽略。而超声可发现早期的软骨钙化,其对膝关节钙化的诊断敏感性和特异性分别为 60.0%、96.7%,均优于 X 线检查(40.0%、83.3%,均  $P < 0.05$ )<sup>[9]</sup>。二维、固定体位及关节间隙的狭窄等因素均可使 X 线诊断敏感性降低,且因沉积物在 X 线上呈低密度导致漏诊,但在超声图像上仍呈高回声,敏感性较 X 线增加(59.5% vs. 25.9%,  $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>。在膝关节中,纤维软骨(半月板)钙化较关节软骨钙化更常见(18.3% vs. 6.9%,  $P < 0.05$ )<sup>[11]</sup>。纤维软骨内点状高回声超声表现在单关节或少关节及假性痛风的 CPPD 患者中更为常见<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13-14]</sup>表现超声检测内侧半月板、外侧半月板、透明软骨观察者间和观察者内一致性均较高( $Kappa=0.930, 0.972, 0.905, 0.942, 0.844, 0.957$ ),且超声诊断侧半月板敏感性最高(87%),诊断内侧透明软骨特异性最高(92%)。有学者<sup>[15]</sup>认为 CPPD 患者常伴有膝内翻,故超声可探查内侧半月板的较大部分,从而可以更好地明确诊断。且半月板的高度变性可能会导致其内出现高回声区,这可能是由于纤维化引起的,从而提高假阳性,降低特异性。当焦磷酸钙晶体沉积于透明软骨的边缘时,可出现类似于痛风的“双轨征”,而“双轨征”是痛风性关节炎的尿酸盐晶体沉积于软骨表面的特征性表现,故应行全方面的分析避免误诊。痛风性关节炎最常见于第一跖趾关节,且通常伴血尿酸值升高。Lffler 等<sup>[16]</sup>研究发现 1 级以上的能量多普勒血流信号与痛风更为相关,建议综合“双轨征”、滑膜炎、血尿酸值三种因素,若三者同时具备则诊断痛风的特异性为 90%,敏感性为 42%,即当有“双轨征”出现,但无尿酸升高或 1 级以上滑膜炎情况下,不能轻易诊断为痛风,因为“双轨征”在痛风与 CPPD 发生率相同(55.2% vs. 44.8%),此时可通过双能源 CT 或滑液分析以明确诊断<sup>[17]</sup>。

2. 滑液:正常关节腔内可有少量滑液起润滑作用,发生 CPPD 时关节腔内积液可增多。CPPD 膝关节积液的发生率为 37%<sup>[18]</sup>。超声表现为关节腔内液性无回声区,探头加压形态可发生变化,无血流信号,积液内可有点状强回声漂浮。关节腔积液特异性较差,关节炎性病变均可引发,但积液增多可提

示炎症的存在,也可作为疾病活动度的判断指标之一。超声可无创、重复、动态监测积液量的变化,从而监测疾病的进展。有膝关节积液患者可能因无法达到最大屈膝程度而难以获得软骨的最佳显示,从而降低超声检测能力;但关节积液可以增加透明软骨钙化的可视度。

3. 肌腱:Filippou 等<sup>[8]</sup>研究发现超声诊断 CPPD 肌腱的敏感性和特异性分别为 34%、100%,研究表明超声诊断 CPPD 的特异性高的原因为当晶体堆积时,声像图表现为软骨内圆形或卵圆形点状高回声,易于识别,使诊断特异性极高;但肌腱多表现线性低回声堆积,且较晚被累及,故极易漏诊,敏感性降低。CPPD 常呈多关节受累。Vele 等<sup>[12]</sup>研究结果显示关节平均受累的部位数为(2.93±1.8)个(1~9个)。Filippou 等<sup>[19]</sup>研究表明跟腱和足底筋膜的高受累率(分别为 55%、26%),证实了软组织晶体沉积的普遍性;同时研究发现无症状患者的沉积物程度评分较高(22.5±12.4),而假性痛风和慢性关节炎患者的沉积物程度评分反而较低(16.9±8.2、15.69±8.0)。该研究认为可以用“晶体脱落理论”解释该现象,即假性痛风和慢性关节炎患者因关节炎的存在而导致晶体脱落,从而使此类患者沉积物程度评分反而较低;而无症状患者因为无关节炎存在,而导致沉积物逐渐累积,从而使程度评分更高。在肩关节中, CPPD 冈上肌腱撕裂受累率为痛风患者的 7 倍(22.8% vs. 3.6%),肩关节滑膜炎与 CPPD 的相关性更高<sup>[20]</sup>。

4. 韧带:CPPD 韧带受累率较软骨明显减少。在腕关节中, CPPD 三角纤维软骨钙化较舟月韧带和桡月韧带更多,但 Ziegeler 等<sup>[21]</sup>研究显示,舟月韧带的钙化可出现在 76% 的 CPPD 患者中,且韧带钙化在腕关节 CPPD 具有高度特异性,故将腕关节韧带纳入常规扫查可能使 CPPD 诊断特异性提高至 95%。且有研究<sup>[22]</sup>表明超声与 CT 在显示三角形纤维软骨和舟月韧带方面一致性较高( $Kappa=0.70, 0.69$ ),而在桡月韧带较低( $Kappa=0.46$ )。舟月韧带是腕关节的主要稳定结构,其病变可引起腕关节不稳,并可导致舟骨月骨进展性塌陷。利用超声评估韧带病变有助于早期发现 CPPD 患者腕关节不稳,延缓疾病的发展。

5. 软组织:CPPD 可表现为关节周围软组织内的高回声结节。若钙化的软组织似瘤样形态,则与痛风石极为相似,也可误诊为肿瘤<sup>[23]</sup>。痛风石一直作为超声诊断痛风性关节炎较特异的指标,但研究<sup>[24]</sup>发现焦磷酸钙晶体可存在于痛风石中,尽管患者无软骨钙化表现。这部分患者往往年龄更大(60.5 岁 vs. 47.2 岁,  $P < 0.05$ ),痛风年限更长(17.0 年 vs. 9.0 年,  $P < 0.05$ )。故认为尿酸晶体可能成为焦磷酸钙晶体的成核剂,且尿酸晶体引起的细胞外基质损伤及巨细胞反应可能促进焦磷酸钙晶体形成。

6. 骨:CPPD 可有骨皮质不光整,但较少有关节破坏,当合并骨关节炎时,可有骨赘形成。超声能发现 X 线不能显示的细小骨侵蚀(深度>1 mm、宽度>1.5 mm),可早期提供有关骨侵蚀大小及变化的信息<sup>[25]</sup>。

综上所述,肌骨超声具有简便、无侵袭性、动态检查等优点,对软骨钙化具有较高特异性及敏感性。在对关节扫查同

时,也可评估肌肉、肌腱、滑膜等病变,对疾病诊断提供了更全面信息,有利于早期发现病变及对病情活动度做出辅助诊断,值得临床广泛应用。

### 参考文献

- [1] Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al. Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5):205.
- [2] Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(2):133-139.
- [3] Williams CJ. The role of ANKH in pathologic mineralization of cartilage [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(2):145-151.
- [4] Grogan S, Duffy S, Pauli C, et al. Gene expression profiles of the meniscus avascular phenotype: a guide for meniscus tissue engineering [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(7):1947-1958.
- [5] Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism Recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(4):563-570.
- [6] Khmelinskii N, da Silva Dinis J, Teixeira V, et al. Pseudotumor of the odontoid process in calcium pyrophosphate deposition disease [J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, 25(7):107-108.
- [7] Filippou G, Scirè CA, Damjanov N, et al. Definition and reliability assessment of elementary ultrasonographic findings in calcium pyrophosphate deposition disease: a study by the omeract calcium pyrophosphate deposition disease ultrasound subtask force [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(11):1744-1749.
- [8] Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(6):973-981.
- [9] Ruta S, Catay E, Marin J, et al. Knee effusion; ultrasound as a useful tool for the detection of calcium pyrophosphate crystals [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(4):1087-1091.
- [10] Gutierrez M, Di Geso L, Salaffi F, et al. Ultrasound detection of cartilage calcification at knee level in calcium pyrophosphate deposition disease [J]. *Arthritis Care Res*, 2014, 66(1):69-73.
- [11] Lee KA, Lee SH, Kim HR. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease of the knee joint [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(5):781-787.
- [12] Vele P, Simon SP, Damian L, et al. Clinical and ultrasound findings in patients with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease [J]. *Med Ultrason*, 2018, 20(2):159-163.
- [13] Filippou G, Scirè C, Adinolfi A, et al. Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints—an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8):1194-1199.
- [14] Filippou G, Scanu A, Adinolfi A, et al. Criterion validity of ultrasound in the identification of calcium pyrophosphate crystal deposits at the knee: an OMERACT ultrasound study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2):261-267.
- [15] Filippou G, Adinolfi A, Cimmino MA, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2):254-260.
- [16] Lffler C, Sattler H, Peters L, et al. Distinguishing gouty arthritis from calcium pyrophosphate disease and other arthritides [J]. *J Rheumatol*, 2014, 42(3):513.
- [17] Filippou G, Pascart T, Iagnocco A, et al. Utility of ultrasound and dual energy ct in crystal disease diagnosis and management [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(5):15.
- [18] Filippucci E, Scirè CA, Delle Sedie A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(1):2-5.
- [19] Filippou G, Filippucci E, Tardella M, et al. Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11):1836-1839.
- [20] Filippucci E, Delle Sedie A, Riente L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XLVII. Ultrasound of the shoulder in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(5):659-664.
- [21] Ziegeler K, Diekhoff T, Hermann S, et al. Low-dose computed tomography as diagnostic tool in calcium pyrophosphate deposition disease arthropathy: focus on ligamentous calcifications of the wrist [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(5):826-833.
- [22] Cipolletta E, Smerilli G, Mashadi M, et al. Sonographic assessment of calcium pyrophosphate deposition disease at wrist. A focus on the dorsal scapho-lunate ligament [J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(6):611-617.
- [23] Khmelinskii N, Dinis J, Teixeira V, et al. Pseudotumor of the odontoid process in calcium pyrophosphate deposition disease [J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, 25(7):107-108.
- [24] Hajri R, Hajdu SD, Hügle T, et al. Dual-energy computed tomography for the noninvasive diagnosis of coexisting gout and calcium pyrophosphate deposition disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(8):1392.
- [25] Koski JM, Alasaarela E, Soini I, et al. Ability of ultrasound imaging to detect erosions in a bone phantom model [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9):1618-1622.

(收稿日期:2020-05-29)