

Diagnóstico de artropatía microcristalina

Eliseo Pascual^a y Francisca Sivera^b

^aSección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Cátedra de Medicina (Reumatología). Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.

^bSección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Tanto la gota como la artropatía por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PFCD) son enfermedades producidas por depósito de cristales; el hallazgo de cristales de urato monosódico (UMS) o PFCD en líquido sinovial, o en tofos en el caso de la gota, permite un diagnóstico inequívoco de una u otra. A pesar de disponer de procedimientos tan simples y fiables, persiste el hábito de diagnosticar estas enfermedades según se presente un cuadro clínico considerado suficientemente típico, e hiperuricemia en la gota o condrocalcinosis en la artritis por PFCD. Sin embargo, en ambas enfermedades las presentaciones consideradas típicas pueden deberse a otras causas, y sobre todo las presentaciones clínicamente menos compatibles con gota o artropatía por PFCD no son raras y quedan sin diagnosticar, a no ser que se investigue de manera sistemática la posible presencia de cristales en los líquidos sinoviales obtenidos de todas las artropatías pendientes de diagnóstico. Finalmente, la precisión del diagnóstico clínico depende de los conocimientos y la experiencia del médico que la efectúa. El diagnóstico por la clínica que practican reumatólogos expertos en estas enfermedades autoriza a otros con menos conocimientos a enfocar el problema de la misma manera, pero con un margen de error todavía mayor.

Palabras clave: Gota. Artropatía por pirofosfato cálcico. Líquido sinovial.

Diagnosis of Microcrystalline Arthropathy

Both gout and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) arthropathies are crystal deposit diseases; finding monosodium urate (MSU) or CPPD crystals in a synovial fluid sample, or in a tophi in the case of gout, provide a definitive, unequivocal diagnosis. Despite having such a simple and precise diagnostic test, in both

crystal arthritides there is the accepted habit of approaching their diagnosis on clinical grounds (accompanied by hyperuricemia for gout, or chondrocalcinosis for the CPPD related arthropathy). Typical clinical presentations suggesting crystal arthritides may be due to other causes, and more important, less typical presentations, which are not uncommon, will pass undiagnosed unless crystals are systematically searched for in a synovial fluid sample from all undiagnosed arthropathies. Finally the precision of a clinical diagnosis made by an expert rheumatologist is higher than that of a less experienced or less specialized physician, and by approaching the diagnosis of the crystal arthritides on clinical grounds, expert rheumatologists support the inaccurate approach of other physicians with a wider margin of error.

Key words: Gout. Calcium pyrophosphate arthropathy. Sinovial.

Introducción

Quizá por aparentar un menor peso académico, incluso clínicos cuidadosos tienden a tratar la gota y la artritis por pirofosfato cálcico dihidratado (PFCD) como enfermedades menores. A ello podría contribuir la idea de que son enfermedades poco importantes y fácilmente tratables que no representan un problema mayor para los pacientes. Su enfoque diagnóstico también sufre de esta falta de rigor y existe una idea extendida de que ambas artropatías suelen ser fácilmente identificables por elementos clínicos sencillos y típicos apoyados por pruebas diagnósticas igualmente simples. Por ello no es raro que los reumatólogos dejen el diagnóstico y la atención de los pacientes con gota y artropatía por PFCD a los médicos generales, cuyo interés por ellas no tiene por qué ser mayor, y los pacientes acaban recibiendo una atención de una calidad muy inferior a la posible y sufriendo sin necesidad¹. Todo esto ocurre a pesar de que es bien conocido por los médicos en general que ambas enfermedades forman parte nuclear de la reumatología, y que el diagnóstico inequívoco es fácilmente alcanzable mediante la identificación de cristales de urato monosódico

Correspondencia: Dr. E. Pascual.
Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante
Maestro Alonso, 5/n. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: pascual_eli@gva.es

(UMS) o de PFCD en muestras de líquido sinovial; un diagnóstico de probabilidad basado en impresiones clínicas debe producir la sensación de que los reumatólogos responsables son poco exigentes y su falta de interés en basar el diagnóstico en pruebas inequívocas quizá refleje una falta de rigor general por parte de esta especialidad en todas sus actuaciones.

En este artículo revisamos las bases del diagnóstico de la gota y la artritis por PFCD y pretendemos mostrar que las cosas no siempre son tan simples como aparentan.

Limitaciones del diagnóstico clínico

Establecer el diagnóstico de gota y artropatía por PFCD sobre una base esencialmente clínica es una práctica extendida² y habitualmente aceptada. Sin embargo, este enfoque tiene un margen de error que la mayoría de los clínicos sensatos consideraría inaceptable si se aplicara a muchas otras enfermedades que –sin base racional– al parecer se considera más graves. Un inconveniente evidente del enfoque diagnóstico clínico es que su precisión depende del conocimiento y la habilidad clínica individual y ésta, a su vez, del grado y el tipo de especialización, la experiencia y el nivel de formación de cada médico –por no hablar de su interés– lo que resulta en una enorme variabilidad en cuanto a la capacidad para reconocer y evaluar alteraciones clínicas. Por otro lado, si los reumatólogos (que son médicos especializados en artritis, y por ello en las artritis por cristales) se permiten un enfoque clínico aun reconociendo que es inexacto, autorizan a otros médicos con menos conocimientos clínicos en el campo de la patología del aparato locomotor a abordar el diagnóstico de igual manera, con un margen de error previsiblemente superior.

Gota

En el caso de la gota, la inflamación aguda y dolorosa de instauración rápida en la articulación primera metatarsofalángica (podagra, aunque este término en realidad indica dolor de pie), acompañada de valores elevados de ácido úrico sérico, se considera muy característica. Sin embargo, la podagra puede tener otras causas³, como la artropatía por PFCD⁴, y médicos no especializados pueden considerar como podagra problemas del primer dedo del pie diferentes de la artritis de la primera metatarsofalángica que se aprecia en la gota. Por otro lado, en más de la mitad de las ocasiones la gota comienza en una localización menos “típica”, ya sea como artritis de tarso, tobillo, rodilla o muñeca, o como bursitis olecránica o preaquílea, entre otras. No es raro que una artritis aguda en estas localizaciones plantee problemas diagnósticos a médicos no especializados, que pueden no ser conscientes de que la gota

puede manifestarse así. La literatura es abundante en presentaciones más inhabituales, que pueden pasar inadvertidas incluso al médico más experto (artritis en articulación temporomandibular⁵, acromioclavicular⁶, esternoclavicular⁷, manubrioesternal⁸, sacroilíaca⁹, sínfisis púbica¹⁰ o cadera¹¹, afección de la columna lumbar¹² o tendinitis flexora con síndrome del túnel carpiano asociado¹³), y presentaciones de gota que se publican por haber sido confundidas con problemas muy diferentes, tales como la rotura de un quiste poplíteo¹⁴, artritis séptica¹⁵, espondilodiscitis¹⁶, tendinitis tuberculosa¹⁷, artritis reumatoide¹⁸ e incluso tumores¹⁹. Formas poliarticulares, aditivas, febriles (condicionadas por la intensidad y la extensión de la inflamación) o de presentación menos aguda y más persistente no son raras tampoco, así como tampoco lo es la presencia de tofos como primera manifestación de la enfermedad. Todas estas presentaciones son fáciles de confundir con otros problemas o simplemente se puede pasarlas por alto, y requieren para su diagnóstico la identificación de cristales de UMS en líquido sinovial o en material obtenido de un tofo.

La hiperuricemia es de poca ayuda y puede confundir. Se asocia (igual que la gota) al síndrome metabólico y habitualmente es asintomática. Es importante no confundir la hiperuricemia asintomática con la gota: solamente 0,9/1.000 personas/año presentarán gota si su concentración sérica de ácido úrico está entre 7 y 7,9 mg/dl; la proporción sube a 4,1/1.000/año con uricemias entre 8 y 8,9 mg/dl y a 49/1.000/año si la concentración sérica de ácido úrico es > 9 mg/dl²⁰. En estas personas con hiperuricemia, cualquier síntoma articular se puede tomar fácilmente por gota. Además, la concentración sérica de ácido úrico puede descender durante los ataques de gota e incluso llegar a valores normales²¹ debido a un aumento de la excreción renal de ácido úrico²²; también los ataques de gota son habituales tras iniciar un tratamiento con fármacos hipouricemiantes, o pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento antes de que los cristales intraarticulares de UMS se hayan disuelto, sobre todo si no se administra tratamiento profiláctico con colchicina. En todas estas circunstancias, la coincidencia de un episodio de artritis con una uricemia normal puede desorientar al clínico que busca la elevación de la uricemia como ayuda a un diagnóstico clínico de gota.

Los criterios preliminares del American College of Rheumatology para la clasificación de la artritis aguda de la gota primaria, publicados en 1977²³, parecen reafirmar la posibilidad de diagnosticar la gota por criterios esencialmente clínicos, analíticos y de radiología simple. Un estudio reciente²⁴ ha evaluado su validez en una serie de pacientes consecutivos en los que se realizó análisis de líquido sinovial para confirmar o descartar el diagnóstico de gota. Frente al diagnóstico inequívoco mediante identificación de cristales de UMS, los criterios mostraron una sensibilidad del 68% y una especifici-

cidad del 78%. Este margen de error es difícilmente asumible, sobre todo por la facilidad técnica de obtener un diagnóstico inequívoco y también la necesidad de administrar tratamientos muy prolongados con fármacos no exentos de riesgo que implica el diagnóstico de gota. Debe tenerse en cuenta que los criterios de clasificación suelen identificar bien grupos de pacientes, pero fallan más cuando se trata de clasificar a pacientes individuales^{25,26}.

La identificación de cristales de UMS, ya sea en líquido sinovial de articulaciones sintomáticas y asintomáticas o en material obtenido por simple punción de un tofo, es una técnica simple que debe ser familiar a todos los reumatólogos (al menos en igual medida que el reconocimiento morfológico de las diferentes células sanguíneas para un hematólogo).

Artropatía por PFCD

Una artritis aguda en una articulación cuya radiografía muestra condrocalcinosis es la presentación considerada típica de artritis por PFCD, más todavía si se trata de una rodilla en una persona de edad avanzada. Al igual que en el caso de la gota "típica", este cuadro clínico permite un diagnóstico razonablemente ajustado, aunque la artropatía por PFCD y la infección articular pueden concurrir, y debe tenerse en cuenta²⁷. Calcificaciones en el espacio articular visibles mediante radiografía y debidas habitualmente a hidroxapatita pueden ser tomadas como condrocalcinosis por PFCD y confundiendo al médico inexperto provocar un error diagnóstico.

En los casos en que la artropatía por PFCD tiene una presentación clínica diferente de una artritis aguda, este diagnóstico ni siquiera se puede considerar como una posibilidad. Esto ocurre en pacientes con artritis poliarticular y persistente que parecen otras artropatías crónicas más habituales, como artritis reumatoide o espondiloartropatía²⁸; también se ha descrito la presentación similar a polimialgia reumática²⁹. Los cristales de PFCD se forman en el espesor del cartílago articular al que dañan, y son una causa reconocida de artrosis³⁰. La artropatía llamada crónica por pirofosfato suele asociarse a artrosis de distribución poco común, y afecta a articulaciones inusuales en la artrosis primaria. Puede ser el caso de esternoclavicular, acromioclavicular, hombro, codo, tobillo, muñecas o articulaciones pequeñas de las manos. Cuando se afecta la metatarsfalángica del primer dedo da lugar a una podagra típica indistinguible de la gotosa⁴.

La condrocalcinosis puede estar ausente, tal y como ocurre en la muñecas, en las que el único signo radiológico puede ser una artrosis aislada de la articulación trapecioescafoidea³¹, o las calcificaciones pueden ser detectables sólo por pruebas de imagen más complejas como en la afección atloaxoidea (produciendo un intenso do-

lor cervical) en la que la calcificación es sólo detectable por tomografía computarizada³². Se ha propuesto que en articulaciones complejas los depósitos de pirofosfato pasan inadvertidos fácilmente. Como los depósitos de pirofosfato se forman en el cartílago articular (y en los meniscos de la rodilla), cuando éste desaparece en la artrosis avanzada, la condrocalcinosis radiológica puede desaparecer con él y la artropatía por PFCD puede pasar inadvertida. La reciente publicación de que el metotrexato ofrece resultados prometedores en el tratamiento de la artropatía crónica por pirofosfato constituye un aliciente añadido para esforzarse en que no queden pacientes sin diagnosticar³³.

Diagnóstico definitivo mediante identificación de cristales

Tanto la gota como la artropatía por cristales de PFCD son enfermedades por depósito de cristales fundamentalmente en el cartílago articular y también en otras estructuras articulares y extraarticulares. Las diferencias esenciales parecen ser:

- La formación de cristales de UMS causantes de la gota es reversible, y se disuelven y desaparecen, con lo que queda curada la gota³⁴, cuando la concentración de ácido úrico sérico vuelve a valores normales³⁵⁻³⁷, reversibilidad que es relativamente rápida³⁸. Por el momento el depósito de cristales de PFCD es irreversible.
- Los cristales de UMS se depositan en la superficie del cartílago articular y no parecen dañar la articulación (con la salvedad de las ocasiones en que la formación de tofos en estructuras articulares las daña), mientras que los de PFCD se forman en el espesor del cartílago y pueden dañarlo e inducir artrosis.

La identificación de cristales de UMS o PFCD permite el diagnóstico inequívoco de la gota y la artropatía por cristales de PFCD; la investigación de cristales se lleva a cabo habitualmente en muestras de líquido sinovial, y debe ser obligada en cualquier artropatía no filiada. La técnica para la detección e identificación de cristales es simple y sólo requiere un microscopio ordinario provisto de filtros polarizados (un instrumento asequible³⁹) y un entrenamiento relativamente simple, que aun en médicos inexpertos asegura una sensibilidad y una especificidad razonablemente altas⁴⁰. No existen estudios de sensibilidad y especificidad de la técnica realizados con observadores expertos. Parece prudente indicar siempre si el diagnóstico de estas artropatías se obtuvo mediante identificación de cristales o no, y se puede hablar de gota confirmada mediante identificación de cristales (y por lo tanto, gota definitiva) o gota no confirmada mediante identificación de cristales (por lo tanto, probable gota). Tanto en la gota como la artropatía por PFCD

puede ocurrir una infección articular en una articulación que ya contiene cristales, cuyo hallazgo puede desviar la atención de la infección. Ante una clínica sospechosa –fiebre, contexto séptico del paciente, respuesta insuficiente al tratamiento del aparente ataque de gota–, debe cultivarse el líquido sinovial.

Gota

La detección de cristales de UMS en una muestra de líquido sinovial de articulaciones inflamadas, articulaciones asintomáticas durante un período intercrítico u obtenidas de un tofo proporciona un diagnóstico inequívoco de gota. Durante los ataques de gota, los cristales de UMS siempre se hallan presentes en el líquido sinovial⁴¹ y no se han descrito en ningún otro contexto. La ausencia ocasional de cristales en un primer análisis⁴² –quizá por observación menos cuidadosa– puede ocasionalmente inducir a error y subraya la necesidad de realizar una búsqueda cuidadosa. Los cristales de UMS son siempre intensamente birrefringentes y fáciles de detectar³⁹. En ausencia de tratamiento hipouriceminate, los cristales se encuentran regularmente en el líquido sinovial obtenido de articulaciones asintomáticas pero previamente inflamadas de sujetos gotosos^{37,43}, lo que permite realizar en estos pacientes el diagnóstico en cualquier momento ante una historia compatible; además, la artrocentesis de la articulación metatarsofalángica del primer dedo puede realizarse con una aguja diminuta (0,33 mm de diámetro) y es un procedimiento simple y bien tolerado⁴. En pacientes que están recibiendo tratamiento reductor de la uricemia, los ataques de gota pueden ocurrir con concentraciones bajas (incluso muy bajas) de ácido úrico sérico, ya que la disolución de los cristales precisa del mantenimiento de bajas concentraciones de ácido úrico durante un período prolongado. Cuando se aspiran articulaciones asintomáticas en estos mismos pacientes, los cristales pueden estar presentes o haber ya desaparecido, dependiendo de la carga inicial de cristales, el valor de ácido úrico alcanzado tras el tratamiento (lo más bajos determinan una disminución más rápida de los depósitos de cristales⁴⁴), el tiempo desde el inicio del tratamiento y el grado de cumplimiento terapéutico.

Artropatía por PFCD

La detección de cristales de PFCD en una articulación inflamada permite el diagnóstico inequívoco de esta artropatía. Los cristales de PFCD se detectan con algo más de dificultad que los de UMS en las series publicadas, esencialmente porque la mayoría de los cristales no son birrefringentes⁴⁵, y deben detectarse por morfología con el microscopio de campo claro o mediante micros-

copio de contraste de fases³⁹. Los cristales de PFCD también se han hallado en el líquido sinovial durante fases intercríticas de la enfermedad y permitieron el diagnóstico de una artritis ya pasada⁴⁶. Al igual que en el caso de la gota, la investigación sistemática de todos los líquidos sinoviales obtenidos de artropatías no filiadas permite diagnosticar los casos menos típicos de esta enfermedad. Los límites de la artropatía por cristales de PFCD no son nítidos, ya que los cristales se encuentran ocasionalmente en el líquido sinovial de articulaciones con aparente artrosis primaria, o en artropatías destructivas tales como el llamado “hombro de Milwaukee”, sin que se tenga seguridad de cuál es su papel en estas circunstancias⁴⁷. Además, en personas de edad avanzada, la condrocalcinosis radiológica no es rara y no siempre produce manifestaciones clínicas.

La ecografía en el diagnóstico de las artritis por cristales

El estudio ecográfico puede mostrar cambios característicos en la gota y la artropatía por PFCD, ya que los depósitos de ambos tipos de cristales se visualizan con claridad. En el cartílago articular, los cristales de UMS se detectan en la superficie, mientras que los de PFCD están en la profundidad del cartílago⁴⁸. Depósitos de ambos cristales son aparentes en tejido sinovial, y pueden serlo en tendones y ligamentos. Los tofos subcutáneos o periarticulares son también claramente visibles⁴⁹. Finalmente, cuando hay un derrame articular, los cristales suspendidos en el líquido pueden reflejar una imagen ecográfica punteada que se ha comparado a una tormenta de nieve. Estos hallazgos han hecho que los ecografistas señalen que la ecografía podría ser un método diagnóstico no invasivo adecuado para el diagnóstico de ambas entidades. En general, los estudios que han utilizado ecografía se han realizado en pacientes con enfermedad evidente y extensa; queda por determinar la fiabilidad del método en enfermedad limitada con depósitos todavía pequeños, y en todo caso habrá que determinar cómo se comporta la ecografía en relación con el diagnóstico basado en identificación de cristales antes de utilizarlo en clínica.

Bibliografía

1. Pascual E, Sivera F. Why is gout so poorly managed? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1269-70.
2. Perez-Ruiz F, Pascual E, Carmona L, Gonzalez-Gay MA, De Miguel E, Ureña I, et al. Diagnosis of gout in the rheumatology, hospital-based setting lies far from that recommended: results from the GEMA (Gout Evaluation of Management) Study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S639.
3. Bolamaski IS, Schumacher HR. Podagra is more than gout. *Bull Rheum Dis.* 1984;34:1-8.
4. Sivera F, Aragón R, Pascual E. First metatarsophalangeal joint aspiration using a 29-Gauge needle. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:273-5.

5. Barthélémy I, Karanas Y, Sannajust JP, Emering C, Mondié JM. Gout of the temporomandibular joint: pitfalls in diagnosis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2001;29:307-10.
6. De Santis D, Palazzi C, D'Amico E, Di Mascio DE, Pace-Palitti V, Petricca A. Acromioclavicular cyst and 'porcupine shoulder' in gout. *Rheumatology.* 2001;40:1320-1.
7. Currey H. Primary gout affecting the sternoclavicular joint. *Br Med J.* 1976;1:583-4.
8. Kernodle GW Jr, Allen NB. Acute gout presenting in the manubriosternal joint. *Arthritis Rheum.* 1986;29:570-2.
9. Kerr R. Radiologic case study. Sacroiliac joint involvement by gout and hyperparathyroidism. *Orthopedics.* 1988;11:187-90.
10. Gardner H, McQueen F. Tophaceous gout of the pubic symphysis: an unusual cause of groin pain. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:767-8.
11. Parhami N, Feng H. Gout in the hip joint. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1026.
12. Nakajima A, Kato Y, Yamanaka H, Ito T, Kamatani N. Spinal tophaceous gout mimicking a spinal tumor. *J Rheumatol.* 2004;31:1459-60.
13. Weinzweig J, Fletcher JW, Linburg RM. Flexor tendinitis and median nerve compression caused by gout in a patient with rheumatoid arthritis. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:1570-2.
14. Nelson C, Haines JD Jr, Harper CA 3rd. Gout presenting as a popliteal cyst. A case of pseudothrombophlebitis. *Postgrad Med.* 1987;82:73-4.
15. Ravi Kumar AS, Bui C, Szwarc G, Dixon H. Florid polyarticular gout mimicking septic arthritis. *Clin Nucl Med.* 2004;29:262-3.
16. Suk KS, Kim KT, Lee SH, Park SW, Park YK. Tophaceous gout of the lumbar spine mimicking pyogenic discitis. *Spine J.* 2007;7:94-9.
17. Kostman JR, Rush P, Reginato AJ. Granulomatous tophaceous gout mimicking tuberculous tenosynovitis: report of two cases. *Clin Infect Dis.* 1995;21:217-9.
18. Schapira D, Stahl S, Izhak OB, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Chronic tophaceous gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29:56-63.
19. Nakajima A, Kato Y, Yamanaka H, Ito T, Kamatani N. Spinal tophaceous gout mimicking a spinal tumor. *J Rheumatol.* 2004;31:1459-60.
20. Campion EW, Glyn RJ, De Labry LO. Asymptomatic hyperuricemia. *Am J Med.* 1987;82:421-6.
21. Park YB, Park YS, Lee SC, Yoon SJ, Lee SK. Clinical analysis of gouty patients with normouricemia at diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:90-2.
22. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29:1950-3.
23. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20:895-900.
24. Malik A, Schumacher HR, Dinnella J, Clayburne GM. Validation of gout clinical diagnostic criteria in VA patients compared with gold standard of synovial fluid analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S639.
25. Hunder GG. The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases. *Ann Intern Med.* 1998;129:417-8.
26. Bloch DA, Moses LE, Michel DA. Statistical approaches to classification. Methods for developing classification and other criteria rules. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1137-44.
27. Shah K, Spear J, Nathanson LA, McCauley J, Edlow JA. Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? *J Emerg Med.* 2007;32: 23-6.
28. Resnick D, Williams G, Weisman MH, Slaughter L. Rheumatoid arthritis and pseudo-rheumatoid arthritis in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Radiology.* 1981;140:615-21.
29. Pego-Reigosa JM, Rodríguez-Rodríguez M, Hurtado-Hernández Z, Gromaz-Martin J, Taboas-Rodríguez D, Millan-Cachinero C, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease mimicking polymyalgia rheumatica: a prospective followup study of predictive factors for this condition in patients presenting with polymyalgia symptoms. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:931-8.
30. Grassi W, Menga G, Pascual E, Filippucci E. "Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:197-202.
31. Donich AS, Lektrakul N, Liu CC, Theodorou DJ, Kakitsubata Y, Resnick D. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease of the wrist: trapezioscapoid joint abnormality. *J Rheumatol.* 2000;27:2628-34.
32. Baysal T, Baysal O, Kutlu R, Karaman I, Mizrak B. The crowned dens syndrome: a rare form of calcium pyrophosphate deposition disease. *Eur Radiol.* 2000;10:1003-5.
33. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:688-92.
34. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR Evidence based recommendations for gout - part ii management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;25:1301-11.
35. Yü T-F, Gutman AB. Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. *Am J Med.* 1951;11:765-9.
36. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol.* 2001;28:577-80.
37. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martínez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med.* 1999;131: 756-9.
38. Pascual E, Sivera F. The time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis.* 2007;97:273-5.
39. Pascual E, Jovani V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:371-86.
40. Lumberras B, Pascual E, Frasquet J, González-Salinas J, Rodríguez E, Hernández-Aguado I. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:612-5.
41. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961;54:452-60.
42. Schumacher RJ, Jiménez S, Gibson T, Pascual E, Traycoff R, Dorwart B, et al. Acute gouty arthritis without urate crystals identified on initial examination of synovial fluid report of nine patients. *Arthritis Rheum.* 1975; 18:603-12.
43. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals, and low grade inflammation in the synovial fluid of untreated gout. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:141-5.
44. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JJ, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002;47:356-60.
45. Ivorra J, Rosas E, Pascual E. Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:582-4.
46. Martínez-Sanchis A, Pascual E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninfamed joints of patients with CPPD related arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1769-72.
47. Nalbant S, Martínez JA, Kitumnuaypong T, Clayburne G, Sieck M, Schumacher HR Jr. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11:50-4.
48. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. "Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:197-202.
49. Wright SA, Filippucci E, McVeigh C, Grey A, McCarron M, Grassi W, et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:859-64.