

## PREHLADNÝ REFERÁT

HYDROXYAPATITOVÁ KALCIFIKÁCIA ŠTRUKTÚR  
POHYBOVÉHO ÚSTROJENSTVA

D. ŽITŇAN, J. DUDA, J. ROVENSKÝ

HYDROXYAPATITE CALCIFICATION OF THE LOCOMOTOR  
SYSTEM STRUCTURESVýskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany  
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

## Súhrn

Hydroxyapatitová patologická kalcifikácia je výsledkom lokálnej tvorby zápalových mikrokryštálov zo skupiny bázických kalciumfosfátov ako prejavu reparatívneho procesu v mieste unifokálneho alebo multifokálneho poškodenia spojivových tkanív s prevažujúcim obsahom kolagénových bielkovín. Periartikulárny typ vytvárajú bežné kalcifikujúce tendinitídy a burzitídy, predilekčne v oblasti rotátorov ramien, vrátane mnohopočetných kalcifikujúcich entezopatií (pri ankylozujúcej spondylitíde, či difúznej hyperostóze). Extraartikulárnu lokalizáciu reprezentuje kalcinóza (ohraničená alebo univerzálna, častá pri sklerodermii a polymyozitíde v dôsledku systémového poškodenia kože, podkožia a interstícia). Napokon intraartikulárny elektrónomikroskopický nález kryštálikov hydroxyapatitu bol podnetom na vyčlenenie tzv. apatitovej artropatie (choroby z depozície apatitu). Na variabilitu hydroxyapatitovej kalcifikácie poukazujú pozorovania o jej výskyte v rodinách (heredofamiliárna vaskulárna a artikulárna kalcifikácia, choroba viacnásobných šlachových kalcifikácií), niektoré zvláštne lokalizácie (tzv. hydroxyapatitová pseudopodagra imitujúca dnavý záchvat), spinálne a juxtaspinálne kalcifikácie (výskyt hydroxyapatitových kryštálikov v žltom ligamente a iných väzoch s príznakmi myelopatie) a v rámci hydroxyapatitovej artropatie syndróm rameno–koleno (Milwaukee), ktorého problematnosť je vo výlučnom dôkaze kryštálikov hydroxyapatitu elektrónovou mikroskopiou (svetelnou mikroskopiou sa dokázať nedajú). V terapii sa poukazuje na možnosti medikamentózných aj invazívnych postupov pri likvidácii hydroxyapatitových kalcifikátov.

**Kľúčové slová:** hydroxyapatitová kalcifikácia, pohybové ústrojenstvo.

## Summary

Hydroxyapatite pathological calcification is the result of local formation of inflammatory microcrystals belonging to the basic calcium phosphates that, as a reparative process, occurs at the site of uni- or multifocal damage of connective tissues with dominating content of collagen proteins. Periarticular type is characterized by common calcifying tendinitis and bursitis with preferential affection of shoulder rotator cuff, incl. calcifying multiple enthesopathies (e.g. in ankylosing spondylitis or diffuse hyperostosis). Extraarticular localization is presented by calcinosis circumscripta or universalis (common in scleroderma and polymyositis due to derangement of dermal and interstitial structures). In the end, intraarticular electron microscopic finding of hydroxyapatite crystals became a stimulus for creating so called apatite arthropathy (apatite deposition disease). Variability of hydroxyapatite calcification is determined by observations of different syndromes in families (heredofamilial vascular and articular calcification, multiple tendon calcific disease), by its special localization, such as foot (so called hydroxyapatite pseudopodagra imitating gouty attack), then spine and its tissue structures (hydroxyapatite crystals in ligamentum flavum provoking myelopathy), as well as some variants of hydroxyapatite arthropathy, e.g. shoulder–knee syndrome Milwaukee, the problem of which and allied conditions, too, lies in exclusive proof of apatite microcrystals by means of electron microscopy (they are not visible in light microscopy). In therapy, several possibilities of medicamentous and invasive procedures for eliminating calcific deposits are presented.

**Key words:** hydroxyapatite calcification, locomotor system.

## HISTORICKÉ POZNÁMKY

Pojem *hydroxyapatitovej kalcifikácie* v patogenetickom a patologickom chápaní sa začal používať v posledných desaťročiach, keď sa spoznalo, že široká kategória *patolo-*

*gickej kalcifikácie* sa spája nielen s tvorbou mikrokryštálov hydroxyapatitu (HA – syn. apatitu), ale aj s inými zápalovými mikrokryštálmi, medzi nimi s kalciumpyrofosfátovými (CPPD), kalciumoxalátovými (CO) a niektorými ďalšími (84).

Zmienky o minerálnych útvaroch, o ktorých možno predpokladať, že majú vzťah k patologickej kalcifikácii, sa dajú vypátrať už v ojedinelých správach z minulých storočí. Najprv sa označovali pojmom „calculi“, ktoré – ako znie citát z latinského článku Hoffmanna (75) z roku 1730 – „sa tvoria v rozličných častiach, napríklad v žľeníku, pľúcach, vo svaloch, takmer v každej časti tela“. V 19. storočí nastala už určitá diferenciácia, keď Virchow (77) poukázal na nevyhnutnosť rozlišovať „normálnu kalcifikáciu tvrdých tkanív, tvorbu kameňov v dutých orgánoch a patologicnú kalcifikáciu mäkkých tkanív“. V prvých dvoch desaťročiach

20. storočia sa preukázal vzťah medzi prítisnými telieskami a metabolizmom kalcia a vápenné uloženiny pri hyperkalcémii sa označili za atribút „metastatickej kalcifikácie“ na rozdiel od „dystrofickej kalcifikácie“ u normokalcemických osôb (80). V ďalších desaťročiach sa skúmala biochemická a morfológická podstata patologickej kalcifikácie, najmä vo vzťahu ku kolagénovým vláknam a zložkám základnej hmoty spojivových tkanív, ako aj jej podobnosti s procesom fyziologickej kalcifikácie a osifikácie kostí (39, 56, 68). Z klinického hľadiska uverejnili začiatkom 50. rokov Sandström (61) a krátko nato Wheeler a spol. (82) prvé

**Tab. 1. Klasifikácie patologickej kalcifikácie.**

a) podľa Sandströma (1951)

1. permanentné kalcifikácie:

- kalcifikácie väzivových tkanív (chrupky, šlachy a pod.)
- kalcifikácie ciev (ateroskleróza, lues, toxoplazmóza)
- kalcifikácie pri tbc (pľúca, uzliny, serózne membrány)
- kalcifikácie spojiva (calcinosis circumscripta et universalis, lipocalcinogranulomatosis, ostitis fibrosa cystica, hyperparathyroidismus, pseudohypoparathyroidismus)
- kalcifikácie srdcového svalu a mozgu

2. impermanentné kalcifikácie:

- kalcifikácie po toxických dávkach vitamínom D
- kalcifikácie svalov a šliach pri kalcifikujúcej myozitíde
- kalcifikácie intervertebrálnych diskov

b) podľa Wheelera a spol. (1952)

1. kalcifikácie zapríčinené poškodením tkaniva:

- kalcifikácia po lokalizovanom poškodení známym činiteľom – dystrofická kalcifikácia: (mechanický alebo fyzikálny úraz, novotvary, parazitárne útvary, cudzie telesá, poruchy vén a artérií, infekčné procesy, kongenitálne defekty)
- kalcifikácie pri rozsiahlom poškodení tkanív neznámeho pôvodu: (sklerodermia, dermatomyozitída, iné)

2. kalcifikácia zapríčinená poruchou regulácie kalcia alebo fosforu – nenormálne koncentrácie Ca a P:

- hyperparatyroidizmus a pseudohyperparatyroidizmus
- renálna insuficiencia a intoxikácia vitamínom D
- deštruktívne choroby kostí (metastatický karcinóm, osteomyelitída, leukémia, myelóm, ostitis condensans)

c) podľa Rodnana (1979)

1. metastatická kalcifikácia:

- hyperkalcemické procesy (primárny hyperparatyroidizmus, hypervitaminóza D, mliečno-alkalický syndróm, metastatické alebo iné nádory kostí, sarkoidóza)
- hyperfosfatemické poruchy (chronická renálna insuficiencia so sekundárnym hyperparatyroidizmom, hypoparatyroidizmus, pseudohypoparatyroidizmus, lipocalcinosis granulomatosa)

2. dystrofická kalcifikácia:

- choroby spojivových tkanív (difúzna sklerodermia a CREST syndróm s ohraničenou kalcinózou, dermato- a polymyozitída s univerzálnou kalcinózou, Ehlersov–Danlosov syndróm, pseudoxanthoma elasticum)
- metabolické choroby (chondrocalcinosis articularis – pseudodna, dna, cukrovka, alkaptonúria s ochronózou, porphyria cutanea tarda, pseudohypoparatyroidizmus, Wernerov syndróm, progeria, myositis ossificans)
- choroby ciev (mediálna skleróza artérií, venózne kalcifikácie)
- parazitárne útvary
- iné choroby (kalcifikujúce tendinitídy, neuropatická artropatia, ektopické kalcifikácie okolo kĺbov pri paraplézii, hemiplégii a iných nervových chorobách)

Poznámka: žiadna z uvedených klasifikácií patologickej kalcifikácie neprihliada na povahu mikrokryštálov, skiagrafia nedokáže odlišiť kalcifikáciu hydroxyapatitovú (HA), oktalciumfosfátovú (OCP), pyrofosfátovú (CPPD), či kalciumoxalátovú (CO)

pokusy o klasifikáciu patologickej kalcifikácie, ktoré uvádzame ako ilustráciu názorových odlišností a ktoré nebrali v tom čase vôbec do úvahy jej kryštalografickú podstatu, pretože okrem kalciumfosfátovej nebola známa žiadna iná (tab. 1 a, b). Prvá z nich prihliada na aspekt perzistencie procesu, druhá skôr na podmienky metabolické. Napodiv ani Rodnanova klasifikácia z roku 1979, teda v čase, keď identifikácia viacerých druhov zápalových mikrokryštálov uzrela už svetlo sveta a existovala McCartyho koncepcia „chorôb z depozície mikrokryštálov“ (44), neprihliada na tento významný progres a zotrváva na kategóriách metastatickej a dystrofickej kalcifikácie (59) (tab. 1 c).

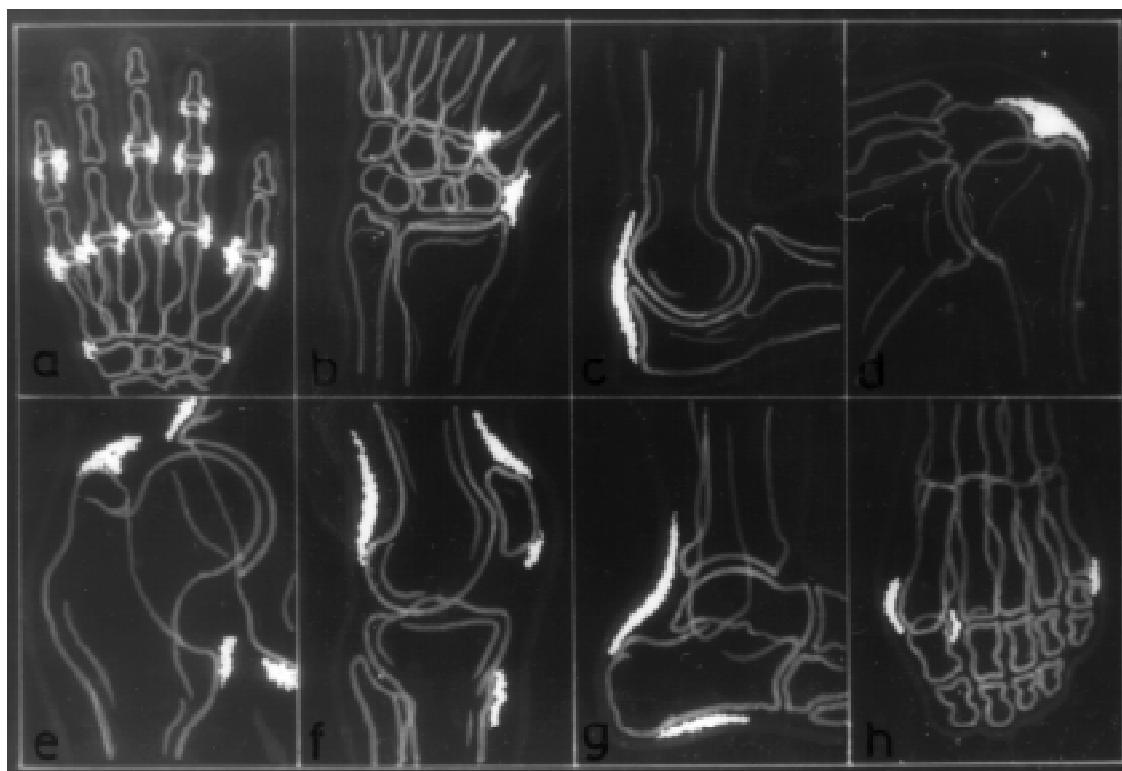
#### TOPOGRAFIA HYDROXYAPATITOVEJ PATOLOGICKEJ KALCIFIKÁCIE

Keďže HA mikrokryštály majú prevažujúcu aviditu pre kolagénovú zložku mäkkých spojivových tkanív, ich typickou lokalizáciou sú šlachy, šlachové úpony a puzdrá, ligamenty a burzy, ako aj intersticiálne a podkožné tkanivo, ide teda prevažne o periartikulárny a extraartikulárny typ pa-

tologickej kalcifikácie (2, 21) na rozdiel od intraartikulárnej CPPD kalcifikácie s prevažujúcou aviditou pre proteoglykanové zložky kĺbových chrupiek (83).

#### PERIARTIKULÁRNA LOKALIZÁCIA HA KRYŠTÁLOV

Údajov o periartikulárnych kalcifikáciách v literatúre, teda o kalcifikujúcich tendinitídach a burzitídach, je veľa. Z prvých je najpozoruhodnejší nález Wildbolza z roku 1902 (82) o tom, že kriedovo-zrnitý materiál exulcerovaný zo zapálenej šlachy na ruke pacienta sa skladal z fosfátov a karbonátov a nie z urátov, ktoré boli známe už skôr; podobný nález sa získal aj z postihnutej subakromiálnej burzy (50). Do konca prvej polovice 20. storočia sa pozornosť sústreďovala na lokalizáciu kalcifikátov, osobitne na vápenné usadeniny v šľachách rotátorov ramena, v oblasti šliach a búr veľkých trochanterov a rúk (8, 12, 13, 19, 26, 36, 61). Poznalo sa, že „peritendinitis calcarea“ je bežnou afekciou osôb stredného veku, ktorá nie je infekčného pôvodu, ani sa nespája s poruchou metabolizmu (13, 36). Až začiatkom dru-



Obr. 1. Najčastejšie lokalizácie hydroxyapatitovej kalcifikácie šliach, ich úponov a periartikulárneho väziva. a) mnohopočetná periartikulárna kalcifikácia drobných kĺbov rúk, b) periartikulárna kalcifikácia zápästia, c) kalcifikácia šlachy tricepsu, d) typická kalcifikácia ramena – šlachy manžety rotátorov a subakromiálnej burzy, e) kalcifikácia v oblasti bedrového kĺbu – veľkého a malého trochanteru, acetabula a sedacej kosti, f) kalcifikácia v oblasti kolena – šlachy kvadricepsu a väzu pately a šlachy gastrocnemia, g) kalcifikácia Achillovej šlachy a plantárneho väzu, h) periartikulárna kalcifikácia palca nohy na úrovni MTP I a malíčka nohy (úpony detailne v tab. 2).

hej polovice 20. storočia, zrejme pod vplyvom úspešných analýz pyrofosfátových kalcifikácií a presnej identifikácie CPPD mikrokryštálov (44), sa vykonali kryštalografické rozbory minerálnych inkrustácií bežných foriem kalcifikujúcich tendinitíd, ktoré preukázali, že ich hlavnou zložkou je hydroxyapatit (43, 54). Tieto analýzy potvrdili nevyhnutnosť diferencovať periartikulárne a intraartikulárne vápené uloženie kryštalografickými metódami, pretože röntgenový obraz nedokáže rozlíšiť hydroxyapatitové, pyrofosfátové, či oxalátové kalcifikáty (84). Schopnosť HA kryštálov vyvolať lokálnu zápalovú reakciu, poznatok overený klinickými pozorovaniami aj experimentálne, bol pod-

netom začlenený tieto nozologické entity do skupiny „kryštalmi indukovaných zápalov“ (71, 74).

Na tieto pozorovania nadväzuje koncepcia entezopatií, ktorú prezentovali Niepel a spol. (49) a ktorá má spojitost s kalcifikujúcimi tendinopatiami v tom, že autori označili desiatky úponov šliach a väzov, v ktorých môže nastať primárne poškodenie, napríklad úrazom (unifokálna entezitída), alebo sa rozvíja sekundárne ako súčasť celkového zápalového procesu, napríklad pri ankylozujúcej spondylitíde (multifokálna entezitída); tieto poškodenia sa často spájajú s tvorbou HA mikrokryštálov, ide teda o kalcifikujúcu apatitovú entezopatiu (tab. 2). Periartikulárne kalcifikácie ukazuje obrázok 1.

**Tab. 2. Úpony šliach a väzov vystavených možnému procesu patologickej kalcifikácie – entesopathia calcificans (čiastočne modifikované podľa Niepela a spol., 1966).**

01. EP occipitis – calcar occipitis anterior et posterior (m. trapesius, lig. nuchae)
02. EP acromii (m. trapesius, deltoideus, lig. acromioclaviculare)
03. EP proc. coracoidei (m. biceps, coracobrachialis, pectoralis minor, lig. coracoacromiale)
04. EP tuberculi maioris humeri (m. supraspinatus, infraspinatus, teres minor, manžeta rotátorov)
05. EP tuberculi minoris humeri (m. subscapularis)
06. EP capitis longi m. bicipitis
07. EP capitis longi m. tricipitis brachii
08. EP m. deltoidei
09. EP m. tricipitis brachii – calcar olecrani
10. EP epicondylis ulnaris humeri (mm. flexores antebrachii superficiales)
11. EP epicondylis radialis humeri (m. extensor carpi radialis, mm. extensores antebrachii superficiales)
12. EP tuberositas radii (m. biceps humeri)
13. EP epiphyseos distalis radii (m. brachioradialis, flexor carpi radialis, abductor pollicis brevis, opponens pollicis, adductor digiti minimi)
14. EP m. abductoris pollicis longi
15. EP m. extensoris carpi ulnaris
16. EP processuum spinosorum
17. EP processuum transversorum
18. EP cristae ilicae (mm. obliqui abdominis)
19. EP ligamenti iliolumbalis
20. EP m. gracilis – calcar m. gracilis
21. EP spinae ilicae anterioris (m. sartorius, tensor fasciae latae)
22. EP tuberculi ilici (m. rectus femoris, ligamenta)
23. EP m. recti femoris et lig. iliolumbalis
24. EP tuberis ischii (m. semimembraneus, caput longum m. bicipitis femoris, m. quadratus femoris et adductor magnus)
25. EP spinae ischii (m. gemellus spinalis, lig. sacrospinale)
26. EP m. pectinei
27. EP trochanteri maioris (m. gluteus medius, mm. obturatores, m. piriformis et vastus lateralis)
28. EP trochanteris minoris (m. iliopsoas)
29. EP m. gastrocnemii (caput tibiale, m. adductor magnus)
30. EP tuberculi adductorii
31. EP tuberositatis tractus iliotibialis (fascia lata, tractus Maisiati, pars fibularis m. quadriceps femoris)
32. EP capitis fibulae (m. biceps femoris, lig. collaterale)
33. EP pedis anserini (m. sartorius, gracilis, semimembraneus, fascia lata et cruris)
34. EP patellae proximalis et distalis (m. quadriceps femoris)
35. EP tuberositatis tibiae (lig. patellae)
36. EP retrocalcanea (m. triceps surae, tendo achillis)
37. EP subcalcanea (m. abductor digiti quinti, flexor digiti quinti brevis, quadratus plantae, abductor hallucis, aponeurosis plantae)
38. EP tuberositatis metatarsi quinti (m. abductor digiti quinti)
39. EP m. tibialis anterioris
40. EP tuberositatis metatarsi primi (m. fibularis longus, flexor hallucis brevis)

EP = entesopathia: kalcifikácia býva najčastejšie hydroxyapatitová, pri artikulárnej chondrokalcinóze pyrofosfátová

## EXTRAARTIKULÁRNA LOKALIZÁCIA HA KRYŠTÁLOV

Z extraartikulárnych kalcifikácií to bola najprv ohraničená kalcinóza, ktorú opísal Teissier (73) už roku 1877 ako fosfátový diabetes a rok po ňom Weber (78) pri sklerodermii. Roku 1912 použil Versé (76) pojem „univerzálna kalcinóza“ na označenie vápenných minerálov v koži, podkoží a interstíciu. V zhode s lokalizáciou sa objavili v neskorších rokoch aj názvy „vápenná dna“ (69), „intersticiálna kalcinóza“ a „kožná a podkožná kalcinóza“ (4, 70). Pôvodne sa kalcinóza pokladala za samostatnú klinickú entitu, postupne sa však ukázalo, že sa spája s inými chorobami, predovšetkým so sklerodermiou, dermatomyozitídou a osifikujúcou myozitídou (28, 30, 59, 60, 81). Kryštalografické analýzy minerálnych inkrustácií pri kalcinóze ukázali, že ide tiež o hydroxyapatit (14), ako to potvrdilo aj naše vyšetrenie vzoriek kalcifikátov od pacienta s difúznou sklerodermiou a pacientky s dermatomyozitídou a univerzálnou kalcinózou (obr. 2).



Obr. 2. Ohraničená kalcinóza pri difúznej sklerodermii (systémovej skleróze) – kalcifikačné ložisko v oblasti lakťa (rtg difraktogram vzorky z uvedeného kalcifikátu dokazuje prítomnosť hydroxyapatitu).

Porovnávacie štúdie, pri ktorých sa použila rtg difrakcia a chemické analýzy presvedčivo potvrdili, že minerálne soli pri patologickej a fyziologickej kalcifikácii majú rovnakú fyzikálnu a chemickú štruktúru, ide teda o prirodzene sa vyskytujúce apatity, nie o patologický produkt so špecifickými vlastnosťami (4, 14, 23, 52). Tieto poznatky platia aj pre ďalšie typy rozmanito lokalizovaných extraartikulárnych kalcifikácií, aké sa môžu odhaliť pri ťažkých poruchách centrálného nervového systému (paraosteotropatia) a pri iných zriedkavých stavoch, ktoré sa vyskytujú v niektorých rodinách (83).

Aj keď kryštalografické štúdie zamerané na rôznorodé patologické kalcifikáty (zistené makroskopicky pri autooptických, či chirurgických výkonoch) u človeka potvrdili, že v nich zreteľne dominuje apatit (až nad 90 %) bez prítomnosti intermediárnych kryštalických prekurzorov (23), pátralo sa po prímеси iných mikrokryštálov. Pretože jednoduchá metóda na detekciu HA nejestvuje, až kvalifikované použitie transmisnej a rastovacej elektrónovej mikroskopie (TEM a REM) s meraním interplanárnych priestorov a infračervená spektrofotometria poukázali na určitú heterogenitu mikrokryštalických ložísk. Faure a spol. (22) našli v apatitových periartikulárnych kalcifikátoch ramena aj kryštály substituované karbonátom a podobne aj v kalcifikátoch pri dermatomyozitíde prímеси oktakalciumfosfátu (OCP) a trikalciumfosfátu (TCP), teda skupinu mikrokryštálov, ktorá sa zahrnuje do spoločnej kategórie bázičných kalciumfosfátov (BCP) (46, 84).

## INTRAARTIKULÁRNA LOKALIZÁCIA HA KRYŠTÁLOV

Napokon využitie TEM a REM odhalilo výskyt kryštalického kalciumhydroxyapatitu v synoviálnych výpotkoch od chorých s osteoartrózou (64) a na základe podobných náleзов kreovali Dieppe a spol. (15) koncepciu „choroby z depozície apatitu“ ako tretí typ kryštálmi indukovanej artropatie, po urátovej a pyrofosfátovej. Treba však poznamenať, že na rozdiel od CPPD artropatie pri artikulárnej chondrokalcinóze nemožno pri HA, či BCP artropatii detegovať prítomnosť kontrastných kalciových inkrustácií v kĺbových chrupkách skiagraficky (83, 84).

## NOZOGRAFIA A SYNDROMOLÓGIA HYDROXYAPATITOVEJ KALCIFIKÁCIE

Syndromológia porúch a chorôb, ktoré sa spájajú obligátne alebo fakultatívne s patologickou HA kalcifikáciou, či tvorbou mikrokryštálov skupiny BCP, je pestrá a variabilná. Niektoré z nich sú bežné, väčšinou prechodné, lokálne a ohraničené poruchy, napríklad tendinopatie a entezopatie, iné predstavujú celkové choroby, napríklad niektoré zo systémových chorôb spojiva a popri nich sa vyskytujú raritné poruchy, často hereditárnej povahy.

## KALCIFIKUJÚCA TENDINOPATIA, ENTEZOPATIA A PERIARTROPATIA

Pri kalcifikujúcej tendinitíde, či entezitíde sa tvoria HA/BCP mikrokryštály v mieste poškodenej šľachy, ktoré môžu v podobe aglomerátu penetrovať do príľahlej burzy, pri kal-

cifikujúcej periartropatii sa hromadia kryštáliky v periartikulárnom väzive. Tento v podstate sekundárny reparatívny proces sa môže objaviť na ktorejkoľvek šlache, najčastejšie však postihuje šlachy rotátorov ramena. Odhaduje sa, že k apatitovej kalcifikácii periartikulárnych štruktúr dochádza v necelých 10 % prípadov syndrómu bolestivého ramena (79). Kalcifikát, ktorý sa najčastejšie lokalizuje v šlache supraspinatu a v príľahlej burze, môže vyvolať akútnu zápalovú reakciu sprevádzanú prudkou bolesťou postihnúťého pleca, jeho citlivosťou na tlak, obmedzením pohyblivosti a niekedy aj celkovými príznakmi. Perzistujúce šlachové kalcifikáty spôsobujú chronickú, rekurujúcu, menej prudkú bolesť, spravidla pri extrémnejších pohyboch postihnúťého kĺbu, či kĺbov, ak je proces kalcifikácie symetrický, bilaterálny alebo dokonca multifokálny. Na druhej strane sa predpokladá, že asi tretina kalcifikovaných šliach sa klinicky neprejavuje a objavujú sa náhodne pri röntgenovom vyšetrení z iných dôvodov (8, 21, 71). Podrobné epidemiologické štúdie kalcifikujúcich tendinitíd a periartropatií nie sú k dispozícii, veľké súbory pacientov však ukázali, že viac ako dve tretiny osôb s nálezom kalcifikátu v jednom alebo oboch ramenách malo menej ako 40 rokov, mnohí z nich boli asymptomatickí a u časti z nich došlo k spontánnej resorpcii kalcifikátov. Z patofyziologického hľadiska rozlišujú niektorí autori tzv. sekundárnu kalcifikáciu, ktorá sa rozvíja na podklade degeneratívnej entezopatie a pokladajú ju za ireverzibilnú, napríklad v prípade úponov šliach rotátorov do veľkej tuberozity kosti ramennej, za primárnu kalcifikáciu označujú takú, ktorá prebieha v metaplastickej fibróznej chrupke, v prípade rotátorov ramena vzdialenej asi 1,5 cm od úponu; pretože takéto kalcifikáty majú vzťah k vezikulám základnej hmoty fibróznej chrupky, k makrofágom a obrovským bunkám, fagocytóza kryštálikov vyúsťuje do spontánnej resorpcie kalcifikátu (47, 62). Iní autori však nenašli pri kalcifikujúcich tendosynovitídach žiadne známky chondroidnej metaplázie, ani vezikuly, ale kalcifikáciu na základe nekrotických buniek (27), čo je menej špekulatívny názor. A tak zostáva mechanizmus vzniku a rozvoja HA/BCP kalcifikácie dodnes otvorený (84).

*Hydroxyapatitová pseudopodagra* je osobitným typom akútnej kalcifikujúcej periartritídy a vyznačujú sa tým, že postihuje takmer výlučne ženy v premenopauzálnom veku (choroba mladých žien). Fam a Rubinstein (20) zvolili tento názov preto, lebo proces kalcifikácie prebieha juxtaartikulárne na úrovni palca nohy a prejavuje sa klinicky bolestivou epizódou, ktorá imituje klasický dnový záchvat, ako na to poukázali už skôr iní autori (7, 31). U nás zdokumentoval skupinu 26 chorých (22 žien a 4 muži) s priemerným vekom 22,5 roka Duda (17). Kritériá pre akútnu kalcifikujúcu periartritídu (ACP) palca nohy, čo je synonymum pre hydroxyapatitovú pseudopodagru, zahrnujú: akútny vznik lokalizovanej bolesti, opuch, citlivosť na báze palca nohy,

skiagrafický dôkaz kalcifikácií v periartikulárnych tkanivách, amorfnú kalcifikáciu hodnotiteľnú makroskopicky, prípadne mikroskopicky v tejto lokalizácii (71). Vyvolávajúci činiteľmi bývajú dlhšia chôdza, jednostranná práca, obuv na vysokom podpätku, ale aj gravidita a popôrodné obdobie. Na rtg snímkach (v dvoch projekciách) vidieť kalcifikát v blízkosti MTP I kĺbu rôzneho tvaru, denzity a veľkosti, s najčastejšou lokalizáciou na mediálnej strane, zriedkavejšie na laterálnej a plantárnej strane.

*Akútna kalcifikujúca periartritída prstov rúk* – syndróm žien je iný zriedkavý typ HA kalcifikácie, ktorá sa vytvára prevažne v oblasti MCP kĺbov rúk. Klinicky sa prejavuje spravidla akútnym atakom na jednom kĺbe, opakujúce sa zápalové epizódy na viacerých kĺboch naznačujú, že by mohlo ísť o generalizované ochorenie. Kalcifikáty sa skladajú z mikrokryštálov skupiny BCP a niektorí autori ich pokladajú za prekursor erozívnej osteoartrózy kĺbov rúk (25, 58). Keďže časť pacientov s erozívnou osteoartrózou a apatitovými kalcifikátmi mala znížené hodnoty alkalickej fosfatázy, nevylučuje sa možnosť, že vrodené poruchy metabolizmu kalcia môžu mať vzťah k tejto forme osteoartrózy (24, 37).

#### RODINNÝ VÝSKYT HYDROXYAPATITOVÝCH KALCIFIKÁCIÍ

Ešte skôr, ako sa urobila kryštalografická identifikácia HA/BCP mikrokryštálov, bolo uverejnených niekoľko pozorovaní o syndróme „heredo-familiárnej vaskulárnej a artikulárnej kalcifikácie“; periartikulárna kalcifikácia na prstoch rúk sa kombinovala s kalcifikáciou ciev (artérií a vén) končatín, u časti chorých aj viscerálnych orgánov, ako aj s kalcifikáciou okrajov medzistavcových platničiek (38, 40). Sharp (63) pokladá tento syndróm za osobitnú entitu dystrofickéj kalcifikácie, ktorý sa u niekoľkých pacientov rozvinul ako prejav konsangvinity. Mnohopočetný výskyt kalcifikujúcej periartritídy sa zaznamenal aj u identických dvojčiat (9). Ako samostatnú entitu pod názvom „choroba viacnásobných šlachových kalcifikácií“, ktorá sa viaže na rodinný výskyt, vyčlenili francúzski autori; prejavuje sa bilaterálnym postihnutím ramenných, bedrových a niektorých iných kĺbov, a potom čo dokázali, že kalcifikačné ložiská tvoria HA kryštály, navrhli termín „hydroxyapatitový reumatizmus“ (1, 2, 79). Podobný nález „generalizovanej periartikulárnej hydroxyapatitovej kalcinózy“ u matky a jej dcéry (postihnutej od detstva poliomyelitídou) zaznamenali aj vo Švajčiarsku (6).

Pod názvom „apatitová familiárna chondrokalcinóza“ opísali Marcos a spol. (42) argentínsku rodinu, v ktorej u matky našli kalcifikujúcu periartritídu ramien, kalcifikáciu chondrosternálnych chrupiek a intervertebrálnych diskov; u jej 2 dcér a 2 synov sa vyskytla podobná, ale ne-

kompletná kalcifikácia a navyše s kalcifikátmi na úrovni DIP a PIP kĺbov rúk. V inej rodine našli autori u 4 mladých dospelých členov popri apatitovej kalcifikácii aj kondenzujúcu osteitídu ilea (3). V jednej iránsko-židovskej rodine zaznamenali Caspi a spol. (11) spojitosť medzi zníženými hodnotami sérovej alkalické fosfatázy a tvorbou periartikulárnych kalcifikácií; u 3 súrodencov (2 žien a 1 muža) nachádzali rekurujúce a regredujúce kalcifikáty na úrovni prstov, zápästí, laktov, ramien a kolien. Kryštalografické vyšetrenie bioptických vzoriek kalcifikátov potvrdilo prítomnosť OCP.

Príčina hereditárnej povahy a pôvodu apatitových kalcifikácií nie je známa, pokiaľ sa vykonali genetické štúdie, nezistila sa väzba na HLA-systém (2, 42), nejasný je aj vzťah medzi zníženou aktivitou alkalické fosfatázy a výnimočnosťou OCP kalcifikácie (11).

#### SPINÁLNA A JXTASPINÁLNA HYDROXYAPATITOVÁ KALCIFIKÁCIA

Všetky mäkké tkanivá chrbtice môžu byť postihnuté procesom apatitovej kalcifikácie (72), z nich k obligátnym patrí kalcifikácia pulpných jadier medzistavcových platničiek pri ochrnotickej artropatii, ako ju u nás zdokumentovali vo veľkej skupine pacientov s alkalptonúriou Sifaj a spol. (67). Osobitnú zmienku si zasluhuje problém kalcifikácie žltého väzu. Už roku 1929 upozornil Polgar (55) a po ňom Smith a spol. (66), že ligamentum flavum podlieha v priebehu starnutia degeneratívnym zmenám, ktoré podmieňujú jeho kalcifikáciu. Neskoršie neurologické štúdie poukazujú na narastajúci počet pacientov, najmä žien v pokročilom veku, s prejavmi cervikálnej alebo lumbálnej radikulomyelopatie podmienenej tvorbou kalcifikátov. Kryštalografické analýzy ukázali, že nejde výlučne o apatitové mikrokryštály, ale často o kombináciu HA a CPPD mikrokryštálov (5, 33, 41), dokonca jedna z japonských štúdií predpokladá, že HA kryštáliky sa pretransformovali z CPPD (35). Detailné histologické a EM vyšetrenie 24 vzoriek z postihnutého ligamenta ukázalo, že HA kryštáliky sa nachádzali na durálnej strane ligamenta v miestach neokapilarizácie, ktoré obsahovali jemné fibrózne elementy, v 3 prípadoch sa vyskytli aj CPPD kryštály; kalcifikáty nevytvárali nádorovité hmoty, preto názov „tumorovité ochorenie z depozície HA/CPPD kryštálov“ nie je práve adekvátny (32).

#### HYDROXYAPATITOVÁ (HA/BCP) ARTROPATHIA

Základným stimulom na vyčlenenie tohto typu kryštaloartropatie ako osobitnej entity bol ultramikroskopický nález a dôkaz kryštálikov skupiny BCP v synoviálnom výpotku alebo synoviálnej membráne kĺbov, ktoré sa klinicky

manifestovali akútnou alebo chronickou artritídou, a to buď u mladších osôb takmer s normálnym skiagrafickým obrazom postihnutých kĺbov alebo s erozívnymi zmenami, či pokročilou osteoartrózou, najmä kolien u starších osôb; u časti z týchto chorých sa vyskytovali periartikulárne kalcifikáty, najmä ramien (15, 29, 64). Problém skôr akademický a prirodzene diagnostický, ktorý sa bez vysokokvalifikovanej TEM a REM nedá realizovať, keď tzv. alizarínový test na detekciu látok obsahujúcich kalcium je nespoľahlivý a dáva dosť falošných výsledkov (34, 53, 84). Z toho vyplýva, že aj počet doteraz uverejnených pozorovaní je obmedzený.

V nadväznosti na toto pozorovanie sa objavuje na začiatku 80. rokov 20. storočia z pracoviska McCartyho v Milwaukee (USA) opis nového *syndrómu „rameno-koleno“*, ktorý je kombináciou periartikulárnej HA kalcifikácie rotátorovej manžety ramena a BCP artropatie kolena (29, 45). Syndróm sa vyskytuje prevažne u osôb ženského pohlavia vyšších vekových skupín, v klinickom obraze dominuje postihnutie ramena, často obojstranné, prejavujúce sa mierou až prudkou bolestivosťou a stuhnutosťou. Na skiagramoch sa opisujú príznaky degenerácie glenohumerálneho kĺbu s kalcifikáciou mäkkých tkanív, prípadne sublúxiou hlavice humeru, na kolenách väčšinou príznaky osteoartrózy. V synoviálnom výpotku sa nachádzajú zhluky kryštálov BCP a partikulárneho kolagénu, znížené počty leukocytov a v niektorých prípadoch zvýšené aktivity neutrálnej proteázy a kolagenázy. V histologických vzorkách synoviálnej membrány sa zistila hyperplázia okrajových synoviálnych buniek, fibróza a extracelulárne aj intracelulárne lokalizované kryštáliky BCP. Autori predpokladajú, že v patogeneze tohto syndrómu majú dôležitú úlohu mechanické faktory (traumy, mikrotraumy, opotrebovanie a možno denervácie); degenerácia kostných štruktúr je pravdepodobne zdrojom kryštálov skupiny BCP, z mäkkých tkanív pochádzajú kolagénové častice, nevylučuje sa ani lokálna tvorba CPPD kryštálov. Endocytóza týchto partikul synoviocytmi sa spája s produkciou zápalových a degradačných činiteľov (kolagenáza, neutrálna proteáza, prostaglandín E2, interleukín 1) s následnou hyperpláziou kĺbových tkanív a prípadnou deštrukciou postihnutých kĺbov (29). Logicky tu vzniká otázka, nakoľko existuje pri tomto syndróme topograficko-patofyziologická súvislosť medzi anatomickými jednotkami, akými sú rameno a vzdialené koleno, ktorá – per analogiam – nepochybne jestvuje pri syndróme „rameno-ruka“. Problematická je aj voľba názvu syndrómu podľa mesta (Milwaukee), ktorý je pre neanglosaské jazyky príliš exotický. Skúsený reumatológ by určite takýto nález diagnostikoval bez problémov ako kalcifikujúcu periartritídu ramena (s degeneratívnymi, či deštruktívnymi zmenami, jednostrannú, či obojstrannú) a koincidujúcu osteoartrózu kolien, ktorá je pre osoby gerontologického veku (v kombinácii s inými zdravotnými ťažkosťami) atribútom

takmer obligátnym. Napokon názory, podľa ktorých sú mikrokryštály skupiny BCP druhotným nálezom, ktorý sa vyskytuje príležitostne v synoviálnych výpotkoch pri osteoartróze aj reumatoidnej artritíde ako dôsledok a epifenomén poškodenia kostných epifýz, sú presvedčivé (10, 15, 57, 65).

## TERAPIA SYNDRÓMOV HYDROXYAPATITOVEJ KALCIFIKÁCIE

Väčšina porúch, ktoré sa spájajú s HA/BCP kalcifikáciou, má rovnaké alebo podobné terapeutické možnosti spočívajúce na potlačaní sprievodnej zápalovej reakcie a bolestivosti (protizápalové a analgetické lieky doplnené prostriedkami fyzikálnej medicíny); v prípade nevyhnutnosti prichádza do úvahy radikálna chirurgická intervencia.

*Nesteroïdové protizápalové lieky* (NSAID) sú najbežnejšími prostriedkami, ktoré sa využívajú pri kalcifikujúcich tendinopatiách a periartropatiách (salicylany, napr. anopyrín 400 mg 3-krát denne, indometacín-indocín 25–50 mg 2–4-krát denne, naproxan-naprosyn 500 mg 2-krát denne, sulindac-clinoril 200 mg 2-krát denne a iné preparáty zo skupiny NSAID obyčajne počas 1 týždňa. Treba si uvedomiť, že až tretina kalcifikujúcich tendinitíd býva bezpríznačková a väčšina z nich ustupuje po čase spontánne (21, 34).

*Iné liečebné postupy* zahŕňujú napríklad aplikáciu chladu (kryoterapiu) pri akútnych ohraničených zápalových prejavoch, naopak pri chronickom priebehu sa používajú gély obsahujúce NSAID a metódy fyzikálnej medicíny (diatermia, ultrazvuk, ionofóreza a podobne) a pohybová liečba na obnovenie oslabenej funkcie postihnutej kĺbovej oblasti. Pri torpídnom priebehu možno aplikovať glukokortikoidy lokálne, výnimočne aj perorálne, napríklad prednizón 30 mg denne počas 3–4 dní s rýchlym poklesom dávok (34). Pri univerzálnej kalcinóze sa novšie vyskúšali s úspechom aluminium hydroxid a ditiázem (48, 51).

*Chirurgické výkony* sa indikujú s cieľom odstrániť väčšie šlachové, či periartikulárne kalcifikáty, ktoré nereagovali na konzervatívnu liečbu a ktoré sa zúčastňujú permanentne na klinickej symptomatológii. Za obzvlášť užitočnú a úspešnú sa pokladá exstirpácia kalcifikovaného ložiska na ligamentum flavum (5, 33).

## LITERATÚRA

1. Amor, B., Cherot, A., Delbarre, F.: Le rhumatisme á hydroxyapatite (la maladie des calcifications tendineuses multiples): I – Étude clinique. Rev Rhum, 44, 1977, s. 301–308.
2. Amor, B., Kahan, A., Cherot, A. a spol.: Le rhumatisme á hydroxyapatite (la maladie des calcifications tendineuses multiples): II – Étude microscopique – Antigène HLA – Arthrite experimentale – Pathogénie. Rev Rhum, 44, 1977, s. 309–316.

3. Arturi, A.S., Marcos, J.C., Maldonado-Cocco, J.A., Garcia-Morteo, O.: Osteitis condensans ilii in apatite crystal disease. Arthritis Rheum, 26, 1983, s. 567–569.
4. Atkinson, F.R.B., Weber, F.P.: Cutaneous and subcutaneous calcinosis. Brit J Dermatol, 50, 1938, s. 267–310.
5. Baba, H., Maezawa, Y., Kawahara, N. a spol.: Calcium crystal deposition in the ligamentum flavum of the cervical spine. Spine, 18, 1993, s. 2174–2181.
6. Bahous, I., Müller, W.: Die calcinosis periarticularis generalisata. Schweiz med Wschr, 109, 1979, s. 502–508.
7. Bomalaski, J.S., Schumacher, H.R.: Pseudopodagra is more than gout. Bull Rheum Dis, 34, 1984, s. 1–8.
8. Bosworth, B.M.: Calcium deposits in the shoulder and subacromial bursitis. A survey of 12,122 shoulders. J Amer med Ass, 116, 1941, s. 2477–2482.
9. Cannon, R.B., Schmid, F.R.: Calcific periarthritis involving multiple sites in identical twins. Arthritis Rheum, 16, 1973, s. 393–395.
10. Carrol, G.J., Stuart, R.A., Armstrong, J.A. a spol.: Hydroxyapatite crystals are a frequent finding in osteoarthritis synovial fluid, but are not related to increased concentration of keratan sulphate or interleukin 1. J Rheum, 18, 1991, s. 861–866.
11. Caspi, D., Rosenbach, O., Yaron, M. a spol.: Periarthritis associated with basic calcium phosphate crystal deposition and low levels of serum alkaline phosphatase – Report of three cases from one family. J Rheum, 15, 1988, s. 823–827.
12. Codman, E.A.: The shoulder. Boston, Mass 1934, s. 1986–1987.
13. Cooper, W.: Calcareous tendinitis in the metacarpophalangeal region. J Bone Joint Surg, 24, 1942, s. 114–118.
14. Cornbleet, T., Reed, C.I., Reed, B.P.: X-ray diffraction studies in calcinosis. J Invest Dermatol, 13, 1949, s. 171–174.
15. Dieppe, P.A., Huskisson, E.C., Crocker, P., Willoughby, D.A.: Apatite deposition disease. Lancet, I, 1976, s. 266–270.
16. Dieppe, P.A., Watt, I.: Crystal deposition in osteoarthritis. An opportunistic event? Clin Rheum Dis, 11, 1985, s. 367–392.
17. Duda, J.: Hydroxyapatite pseudopodagra. Acta Psitiniana, 11, 1993, s. 59–63.
18. Ellman, M.H., Vazquez, T., Fergusson, L., Mandel, N.: Calcium pyrophosphate deposition in ligamentum flavum. Arthritis Rheum, 21, 1978, s. 611–613.
19. Elmslie, R.C.: Calcareous deposits in the supraspinatus tendon. Brit J Surg, 20, 1932, s. 190–194.
20. Fam, A.G., Rubenstein, J.: Hydroxyapatite pseudopodagra of young women. Arthritis Rheum, 32, 1989, s. 741–747.
21. Faure, G., Daculsi, G.: Calcified tendinitis: a review. Ann Rheum Dis, 42, 1983, Suppl., s. 49–53.
22. Faure, G., Daculsi, G., Netter, P. a spol.: Apatites in heterotopic calcification. Calc Tissue, 35, 1982, s. 723–727.
23. Gatter, R.A., McCarty, D.J.: Pathological tissue calcification in man. Arch Pathol, 84, 1967, s. 346–353.
24. Gerster, J.C.: Intraarticular apatite crystal deposition as a predictor of erosive osteoarthritis of the fingers. J Rheum, 21, 1994, s. 2164–2165.
25. Gerster, J.C., Lagier, R.: Acute synovitis with intra-articular apatite deposits in an osteoarthritis metacarpophalangeal joint. Ann Rheum Dis, 44, 1985, s. 207–210.
26. Goldenberg, R.R., Leventhal, G.S.: Supratrochanteric calcification. J Bone Joint Surg, 18, 1936, s. 205–211.



27. **Gravanis, M.G., Gaffney, E.F.:** Idiopathic calcifying tenosynovitis. Histologic features and possible pathogenesis. *Amer J Surg Pathol*, 7, 1983, s. 359–361.
28. **Halper, H.:** Calcinosis. *Brit J Radiol*, 25, 1952, s. 584–588.
29. **Halverson, P.B., McCarty, D.J.:** Milwaukee shoulder-knee syndrome. S. 1742–1750. In: McCarty, D.J. (Ed.): *Arthritis and allied conditions*. 1995.
30. **Herd, J.K., Vaughan, J.H.:** Calcinosis universalis complicating dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 7, 1964, s. 259–274.
31. **Huskison, E.C., Balme, H.W.:** Pseudopodagra: differential diagnosis of gout. *Lancet*, I, 1972, s. 269–272.
32. **Hyoka, A., Suzuki, S., Nakamura, T. a spol.:** Light and electron microscopy of hydroxyapatite deposition in the ligamentum flavum. *Spine*, 19, 1994, s. 2626–2631.
33. **Imsi, S., Hukuda, S.:** Cervical radiculomyelopathy due to deposition of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in the ligamentum flavum. *J Spinal Dis*, 7, 1994, s. 513–517.
34. **Joseph, J., McGrath, H.:** Gout or pseudogout: How to differentiate crystal-induced arthropathies. *Geriatrics*, 50, 1995, s. 33–39.
35. **Kawano, N., Matsuro, T., Miyazaki, S. a spol.:** Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease in the cervical ligamentum flavum. *J Neurosurg*, 68, 1988, s. 613–620.
36. **Key, J.A.:** Calcium deposits in the vicinity of the shoulder and of other joints. *Ann Surg*, 129, 1949, s. 737–741.
37. **Lassere, M.N., Jones, F.G.:** Recurrent calcific periarthritis, erosive osteoarthritis and hypophosphatasia. *J Rheum*, 17, 1990, s. 1244–1248.
38. **Levitin, J.:** Vascular and periarticular calcification. *Radiology*, 44, 1945, s. 489–493.
39. **Logan, M.A.:** Recent advances in the chemistry of calcification. *Physiol Rev*, 20, 1940, s. 96–97.
40. **Magnus-Levy, A.D.:** Über ungewöhnliche Verkalkung der Arterien. *Dtsch med Wschr*, 40, 1914, s. 1305–1309.
41. **Markiewitz, A.D., Boumphrey, F.R., Bauer, T.W., Bell, G.R.:** Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease as a cause of lumbar canal stenosis. *Spine*, 21, 1996, s. 506–511.
42. **Marcos, J.C., Benyalar, M.A., Garcia-Morteo, O. a spol.:** Idiopathic familial chondrocalcinosis due to apatite crystal deposition. *Amer J Med*, 71, 1981, s. 557–564.
43. **McCarty, D.J., Gatter, R.A.:** Recurrent acute inflammation associated with apatite crystal deposition. *Arthritis Rheum*, 9, 1966, s. 804–819.
44. **McCarty, D.J., Gatter, R.A., Brill, J.M., Hogan, J.M.:** Crystal deposition disease. *J Amer med Ass*, 193, 1965, s. 129–131.
45. **McCarty, D.J., Halverson, P.B., Carrera, G.F. a spol.:** „Milwaukee shoulder“ – association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defect. *Arthritis Rheum*, 24, 1981, s. 464–473.
46. **McCarty, D.J., Lehr, J.R., Halverson, P.B.:** Crystal population in human synovial fluid: Identification of apatite, octacalcium phosphate, tricalciumphosphate. *Arthritis Rheum*, 26, 1983, s. 247–251.
47. **McKendry, R.J.R., Uthoff, K., Sarkar, K., Hyslop, P.S.G.:** Calcifying tendinitis of the shoulder: prognostic value and radiologic features in 57 surgically treated cases. *J Rheum*, 9, 1982, s. 75–80.
48. **Nakagawa, T., Takaiqa, T.:** Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminium hydroxide treatment. *J Dermatol*, 20, 1993, s. 558–560.
49. **Niepel, G., Kostka, D., Kopecký, Š., Manca, Š.:** Enthesopathy. *Acta Pistiniana*, 1, 1966.
50. **Painter, C.F.:** Subdeltoid bursitis. *Boston med Surg J*, 156, 1907, s. 345–349.
51. **Palmieri, G.M.A., Sebes, J.I., Aclion, J.A. a spol.:** Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum*, 38, 1995, s. 1646–1654.
52. **Parsons, J., Eurs, F.J.:** X-ray diffraction analysis of crystals in pathology. *Amer J clin Pathol*, 32, 1959, s. 405–421.
53. **Paul, H., Reginato, A.J., Schumacher, H.R.:** Alizarin red S staining as a screening test to detect calcium containing compounds in synovial fluid. *Arthritis Rheum*, 26, 1983, s. 191–200.
54. **Pinals, R.S., Short, C.L.:** Calcific periarthritis involving multiple sites. *Arthritis Rheum*, 9, 1966, s. 566–574.
55. **Polgar, F.:** Über interarkuel Wirbelkalkung. *Fortschr Geb Roentgenstr*, 40, 1929, s. 292–298.
56. **Rabl, C.R.H.:** Die Theorie der Kalkablagerung in Organismus und ihre praktische Bedeutung. *Med Wschr*, 71, 1924, s. 469–470.
57. **Reginato, A.J., Paul, H., Schumacher, H.R.:** Hydroxyapatite (HA) crystals in rheumatoid arthritis (RA) synovial fluid. *Clin Res*, 30, 1982, s. 662A.
58. **Resnick, D.:** Calcium hydroxyapatite deposition disease. Philadelphia, W.B. Saunders 1988.
59. **Rodnan, G.P.:** Progressive systemic sclerosis (scleroderma): Calcinosis. S. 797–801. In: McCarty, D.J. (Ed.): *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia, Lea and Febiger 1979.
60. **Rothstein, J.L., Welt, S.:** Calcinosis universalis and calcinosis circumscripta in infancy and in childhood. *Amer J Dis Child*, 52, 1936, s. 368–422.
61. **Sandström, C.:** Peritendinitis calcarea. A common disease of middle life: its diagnosis, pathology and treatment. *Amer J Roentgenol*, 40, 1938, s. 1–21.
62. **Sarkar, K., Uthoff, H.K.:** Ultrastructural localization of calcifying tendinitis. *Arch Pathol Lab Med*, 102, 1978, s. 266–269.
63. **Sharp, J.:** Heredo-familial vascular and articular calcification. *Ann Rheum Dis*, 13, 1954, s. 15–27.
64. **Schumacher, H.R.:** Hydroxyapatite like crystals in synovial fluid cell vacuoles: a suspected new cause for crystal induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 19, 1976, s. 821.
65. **Schumacher, H.R.:** Synovial inflammation, crystals, and osteoarthritis. *J Rheum*, 22, 1995, Suppl., s. 101–103.
66. **Smith, C.F., Pugh, D.G., Polley, H.F.:** Physiologic vertebral ligamentous calcification: An aging process. *Amer J Radiol*, 74, 1955, s. 1049–1058.
67. **Sifaj, Š., Červeňanský, J., Urbánek, T.:** Alkaptonúria a ochronóza. Bratislava, Veda 1956.
68. **Sobel, A.E.:** Local factors in calcification. *Ann NY Acad Sci*, 60, 1955, s. 713–731.
69. **Steinitz, H.:** „Kalkgicht“ (Calcinosis circumscripta und Calcinosis universalis). *Klin Wschr*, 10, 1931, s. 1132–1135.
70. **Suderman, F.W.Jr., Suderman, F.W.:** Interstitial calcinosis. *Amer J med Sci*, 234, 1957, s. 287–296.
71. **Swannel, A.J., Underwood, F.A., Dixon, A.:** Periarticular calcific deposits mimicking acute arthritis. *Ann Rheum Dis*, 29, 1970, s. 380–385.
72. **Taylor, T.K.F., Little, K.:** Calcification in the intervertebral disk. *Nature*, 199, 1963, s. 612–613.
73. **Teissier, L.J.:** Du diabète phosphatique. Paris, Thèses 1877.
74. **Thompson, G.R., Ting, Y.M., Riggs, G.A. a spol.:** Calcific tendinitis and soft-tissue calcification resembling gout. *J Amer med Ass*, 203, 1968, s. 122–130.

75. **Urist, M.R.:** Origin of current ideas about calcification. *Clin Orthop*, 44, 1966, s. 13–39.
76. **Versé, M.:** Über Calcinosis universalis. *Beitr Pathol Anat*, 53, 1912, s. 212–219.
77. **Virchow, R.:** Kalkmetastasen. *Virchow's Arch Pathol Anat*, 8, 1855, s. 103–113.
78. **Weber, H.:** Sklerodermie. *Cor Bl Schweiz Ärzte*, 20, 1878, s. 623.
79. **Welfling, J., Kahn, M.F., Desroy, M. a spol.:** Les calcifications de l'épaule. II. La maladie des calcifications tendineuses multiples. *Rev Rhum*, 32, 1965, s. 325–334.
80. **Wells, H.G.:** Metastatic calcification. *Arch Intern Med*, 15, 1915, s. 574–580.
81. **Wheeler, C.E., Curtis, A.C., Cawley, E.P. a spol.:** Soft tissue calcification, with special reference to its occurrence in the „collagen diseases“. *Ann Intern Med*, 36, 1952, s. 1050–1075.
82. **Wildbolz, H.:** Tendinitis calcarea. *Cor Bl Schweiz Ärzte*, 32, 1902, s. 633.
83. **Žitňan, D.:** Chondrocalcinosis articularis. *Martin, Osveta* 1985, 189 s.
84. **Žitňan, D.:** Súčasný názory na mechanizmus účinku mikrokrýštálov pri kryštaloartropatiách. S. 213–226. In: *Rovenský, J. a spol. (Eds.): Reumatológia v teórii a praxi IV. Martin, Osveta* 1996.

Do redakcie došlo 4.5.1998.

Adresa autora: Doc. MUDr. D. Žitňan, DrSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

## REFERÁT Z LITERATÚRY

J. ROVENSKÝ, M. BUC, S. BLAŽÍČKOVÁ, M. FERENČÍK, L. RAUOVÁ, J. FUSKA, M. STANČÍKOVÁ

### SCREENING OF IMMUNOLOGICAL PROPERTIES OF VERMICULINE IN SELECTED MODEL SITUATIONS

SKRÍNING IMUNOLOGICKÝCH VLASTNOSTÍ VERMIKULÍNU VO VYBRANÝCH MODELOVÝCH SITUÁCIÁCH

*Ann NY Acad Sci*, 815, 1997, s. 369–371.

Vermikulín je makrocyclický aglykozidický dilakton izolovaný z *Penicillium vermiculatum*. Tato substance se dostává stále víc do popředí medicínského zájmu, zejména pokud se jeho klinického využití týče. Bylo zjištěno, že vermikulín má antibakteriální, antiprotozoární a kancerolytické vlastnosti. V poslední době byl prokázán i jeho účinek imunosupresivní (T cell immunity).

Autoři rozšířili poznání o působení vermikulínu na metabolickou a funkční aktivitu lidských periferních neutrofilů, které představují základní složku první linie v ob-

ranném imunitním systému. Hrají stěžejní roli v mechanizmech přirozené imunity. V systematickém výzkumu se autoři zaměřili i na otázku imunomodulační potence vermikulínu při testování blastické transformace lymfocytů za použití monoklonálních anti-CD2/CD2T protilátek a stimulaci lymfocytů mitogeny.

Autoři uvažují o možnostech využít vermikulín k rozšíření spektra imunosupresivních léčiv zejména v indikacích u autoimunních onemocnění.

M. VYKYDAL