

## PÔVODNÁ PRÁCA

MODIFIKOVANÝ PRIEBEH REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY  
PRI KOINCIDENCII S DISH (M. FORESTIER)

D. ŽLNAY, P. SCHULTZ, J. ROVENSKÝ

MODIFIED COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS BY ITS  
COINCIDENCE WITH DIFFUSE IDIOPATHIC SKELETAL  
HYPEROSTOSIS (M. FORESTIER)Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany  
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

## Súhrn

**Pozadie problému:** V poslednom období sa všeobecne uznáva, že difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza (DISH) patrí medzi metabolické ochorenia sprevádzané často poruchou glycidového, purínového a tukového metabolizmu s hyperretinolemiou. Tieto poruchy zvyčajne ovplyvňujú priebeh vlastného ochorenia a prípadne sprievodných chorôb.

**Cieľ a východiská:** Koincencia reumatoidnej artritídy (RA) a DISH je zriedkavá. V literatúre bolo dokumentovaných len niekoľko prípadov. Vzájomné ovplyvnenie týchto chorôb sa diskutuje vo svetle rôznych metabolických porúch, ako je napríklad často sa vyskytujúca hyperretinolemia pri DISH.

**Metódy:** V priebehu piatich rokov sme opakovane vyšetrili klinicky, laboratórne a röntgenologicky súbor 11 chorých s istou diagnózou RA za použitia ARA kritérií, u ktorých sa pri aktuálnom vyšetrení zistila tiež istá diagnóza DISH podľa Utsingerových diagnostických kritérií. Súbor sa delil na 2 podskupiny. V prvej podskupine bolo 5 pacientov, u ktorých pri začiatku RA bola už diagnostikovaná DISH, a druhá podskupina pozostávala zo 6 pacientov, u ktorých sa DISH diagnostikovala v priebehu ochorenia.

**Hlavné výsledky:** Takmer u všetkých pacientov na začiatku ochorenia sa klinicky alebo anamnesticky zistilo typické polyartikulárne postihnutie kĺbov. U 6 bol nález typických reumatoidných uzlíkov. 8 chorých malo vysokú pozitivitu RF/LFT, u 5 chorých bol pozitívny i hemaglutinačný test. U 6 chorých bol stredne zápalový synoviálny výpotok bez prítomnosti mikrokryštálikov. Klinicky často po akútnom polyartikulárnom začiatku v priebehu 2 až 4 rokov sa pozoruje stabilizácia procesu. Röntgenologicky sa zisťujú menej početné deštruktívne prejavy, zriedkavejšie je symetrické postihnutie. Pozorujú sa jemné osteoplastické perifokálne prejavy v okolí erózií, dochádza k ohraničeniu defektov so sklerotickým lemom. Spoluúčasť zreteľnejších exostotických formácií, až periostóza najmä na processus styloides ulnae je častá. V prvej podskupine so včasným začiatkom DISH je neskôr zvyčajne oligoartikulárny, epizodický priebeh, rönt-

## Summary

**Background of the problem:** In the last time there is generally accepted that diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) belongs to metabolic disorders often associated with disturbance of glycine, purine and fat metabolism, and with hyperretinolemia. These disorders usually affect the course of the main disease and attendant diseases.

**Objectives:** Coincidence of rheumatoid arthritis (RA) with DISH is rare, and only some cases were reported in the literature. Mutual influence of these diseases has been discussed from the aspect of various metabolic disorders, such it is often in the case of hyperretinolemia in DISH.

**Methods:** Over a five years period we repeatedly carried out clinical, laboratory and radiographic examinations of 11 patients with the established diagnosis of rheumatoid arthritis according to ARA criteria and of DISH based on Utsinger's diagnostic criteria. The group of patients was divided into two subgroups: in the first of them there were 5 patients in whom DISH was diagnosed at the beginning of RA, the second one consisted of 6 patients in whom DISH was diagnosed during RA.

**Main purpose:** Almost in all of studied patients the polyarticular affection was found out clinically at the onset of RA, in 6 of them also with finding of typical rheumatoid nodules. The high positivity of rheumatoid factors detected by LFT was in 8 patients, in 5 of them the hemagglutination test was positive, too. In 6 patients the synovial exudate showed a middle inflammatory character without finding of microcrystals. The stabilization of the arthritic process, often after clinically acute polyarticular onset, was observed during a period of 2 till 4 years. Roentgenographically less number of destructive changes and only rare symmetrical joint affection were registered. In the surrounding of erosions some slight perifocal osteoplastic reactions with a tendency to thicken these defects by sclerotic border were found to develop. Participation of more pronounced exostotic formations up to periostosis, especially on the processus styloides ulnae, was often. In the first patients subgroup with an earlier onset of DISH, later the course of RA was episodic, often oligoarticular and roentgenographically marked

genologicky sú výraznejšie osteoproduktívne zmeny a ankylózy. V druhej podskupine s neskorším začiatkom DISH je pomalšia progresivita ochorenia, sklerotizácia v okolí erózií a menej vyznačené osteoplastické zmeny.

**Záver:** Z našich výsledkov vyplýva, že DISH modifikuje priebeh reumatoidnej artritídy. Spomaľuje rozvoj deštruktívnych prejavov za spoluúčasti tvorby osteoplastických perifokálnych zmien, zreteľnejším ohraničením defektov, často s rekalcifikáciou erózií a tvorbou exostotických formácií. Predpokladáme, že na modifikovaný priebeh RA majú pravdepodobne vplyv metabolické abnormality DISH, predovšetkým hyperretinolemia, genetická predispozícia a časový faktor vzniku koincidencie týchto ochorení.

**Kľúčové slová:** difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza, reumatoidná artritída, hyperretinolemia, metabolické abnormality.

osteoproduktívne zmeny a ankylózy. In the second subgroup with later onset of DISH, the progression of the disease was slower and osteoplastic changes including surrounding sclerotization of erosions less pronounced.

**Conclusions:** The results of our study confirm that DISH can modify the course of rheumatoid arthritis. It slows down the development of destructive changes due to participation of osteoplastic perifocal reactions with marked surrounding of defects and often with recalcification of erosions and exostotic formation production. The metabolic abnormalities of DISH, in the first place hyperretinolemia together with the factor of time and genetic predisposition, are supposed to influence the modified course of RA.

**Key words:** diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, rheumatoid arthritis, hyperretinolemia, metabolic abnormalities.

## ÚVOD

V poslednom období sa všeobecne uznáva, že difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza (DISH) patrí medzi metabolické ochorenia sprevádzané často poruchou glycidového, purínového a tukového metabolizmu s hyperretinolemiou, často s predčasnými ischemickými zmenami kardiovaskulárneho systému (10, 11, 19).

Súčasný výskyt reumatoidnej artritídy (RA) a difúznej idiopatickej skeletálnej hyperostózy je zriedkavý. V literatúre existuje len niekoľko prác, v ktorých sa skôr kazuisticky upozorňuje na atypický priebeh reumatoidnej artritídy pri koincidencii s DISH (2, 9). Predpokladá sa, že za odlišný priebeh RA zodpovedá DISH, najmä jej niektoré metabolické poruchy (14).

## SÚBORY CHORÝCH A METÓDY

V priebehu piatich rokov sme klinicky, laboratórne a röntgenologicky vyšetrili 11 pacientov (9 žien a 2 mužov) s istou diagnózou reumatoidnej artritídy podľa revidovaných ARA kritérií z roku 1987 (3), s trvaním ochorenia v priemere 10,7 roka. Súčasne sa u nich röntgenologicky zistila istá diagnóza DISH podľa dg kritérií Utsingera (20). Priemerný vek súboru pacientov bol 62,6 roka, pričom začiatok RA (okrem jedného prípadu) bol v strednom až vyššom veku (priemer 52,1 roka). Prvé ťažkosti alebo diagnostika DISH u pacientov bola vo veku 55,5 roka (41–76 rokov), u niekoľkých chorých boli len minimalne klinické prejavy na chrbtici. Súbor sa delil na dve skupiny. V skupine 5 pacientov sa v začiatku klinickej manifestácie RA zistil už charakteristický rtg obraz DISH. Možno predpokladať, že v tejto skupine chorých je trvanie DISH jednoznačne dlhšie ako RA, pre potrebný časový interval rozvoja rtg osifikčných zmien DISH. Druhú skupinu tvorilo 6 pacientov s reumatoidnou artritídou s neskoršími klinickými a rtg prejavmi DISH na chrbtici alebo periférii ako začiatok RA, priemerne o 7 rokov (tab. 1).

## VÝSLEDKY

U všetkých pacientov s reumatoidnou artritídou sa klinicky, alebo anamnesticky zistilo typické polyartikulárne (7 pacientov), zriedkavejšie oligoartikulárne (4 pacienti) postihnutie kĺbov. Šesť pacientov malo typické reumatoidné uzlíky. Pri sledovaní klinických parametrov u všetkých chorých pri aktuálnom vyšetrení išlo o symetrické oligoartikulárne alebo polyartikulárne postihnutie, u 10 chorých so strednou až nižšou humorálnou aktivitou, u jednej pacientky bola aktivita nevyznačená. Anamnesticky pacienti uvádzajú typický akútny začiatok s polyartikulárnym postihnutím s rannou stuhlosťou trvajúcou 30–90 min. U všetkých chorých po akútnom začiatku dochádza pomerne rýchlo v priebehu 2–4 rokov k stabilizácii klinického obrazu artritídy, neskôr možno pozorovať epizodický priebeh ochorenia, často s oligoartrikulárnym postihnutím. U 5 chorých sa pri aktuálnom vyšetrení nezistili čerstvé artrické prejavy, u ostatných boli nevýrazné artritídy, pri opakovanom vyšetrení len s pomalou progresiou ochorenia. V klinickom obraze dominovali flekčné kontraktúry a deviácie drobných kĺbov rúk a nôh, u dvoch chorých extenzné deficity lakťov a u troch pacientov deformity členkov.

Laboratórne v celom súbore malo 8 chorých pozitívitu RF/LFT (titer 1:1280–5120). U 3 chorých bol latexový fixačný test negatívny, pričom u 2 pacientov z nich bol titer 1:80. Hemaglutinačný test bol pozitívny u 5 chorých (titer 1:112–896), u ďalších troch bol titer 1:14–28. Antinukleárne protilátky sa vyskytli u dvoch chorých (1+HZ). Stredne zápalový synoviálny výpotok sa zachytil v anamnéze u 6 chorých, bez prítomnosti mikrokryštálikov a zníženej glykosynóvie (tab. 2).

Pri hodnotení röntgenologických prejavov sa v celom súbore RA/DISH zisťujú menej početné deštruktívne zmeny a menšia symetrická progresia. Dochádza k tvorbe jemných osteoplastických perifokálnych prejavov, sklerotickému ohraničovaniu defektov — erózií, častejšiemu výskytu cystoidných prejasnení s výraznou sklerotizáciou, tendenciou k ankylózam, najmä v oblasti zápästí (obr. 1). Obja-

Tab. 1. Charakteristika pacientov s RA a DISH.

|                                                               |                   |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|
| Celkový počet pacientov                                       | 11 (9 Ž, 2 M)     |
| Priemerný vek                                                 | 62,6 roka (44-83) |
| Priemerný vek na začiatku RA                                  | 52,1 roka (22-76) |
| Trvanie RA                                                    | 10,7 roka (01-33) |
| Priemerný vek na začiatku DISH                                | 55,5 roka (41-79) |
| Podskupina I - počet pacientov skorší začiatok DISH ako RA    | 5 (4 Ž, 1 M)      |
| Podskupina II - počet pacientov neskorší začiatok DISH ako RA | 6 (5 Ž, 1 M)      |

vujú sa zreteľnejšie exostotické formácie, ojedinele periostózy, najmä na proc. stiloides ulnae a distálnych článkoch prstov rúk. V oblasti chrčtice sme pozorovali rôzny rozsah súvislých hyperostotických premostení jednotlivých úsekov chrčtice (obr. 2). Na typických úponových miestach periférneho skeletu, najmä na hrebeňoch lopát bedrových kostí, supraacetabulárne a trochanteroch sme nachádzali entezofyty (obr. 3).

Pri rozdelení súboru z hľadiska začiatku RA a DISH sme vytvorili dve podskupiny chorých, jednu so skorším začiatkom DISH ako RA a druhú s neskorším začiatkom DISH ako RA. V prvej podskupine so skorším začiatkom DISH ako RA bolo 5 chorých, u ktorých možno anamnesticky zistiť typický symetrický polyartikulárny začiatok RA. V odstupe času (2—4 roky) sa mení priebeh na oligoartikulárny, často epizodický. Pri aktuálnom vyšetrení sme našli u troch chorých oligoartikulárne postihnutie a u dvoch polyartikulárne postihnutie, u troch pacientov nízku aktivitu a u dvoch strednú aktivitu. U 4 chorých bol artritický syndróm stabilizovaný, bez progresivity a nevyhnutnosti bazálnej liečby (v minulosti boli podávané prerušovane antimalariká), u jednej pacientky sa opakovali epizodické artritídy s bazálnou liečbou sulfasalazínom. V klinickom obraze dominujú flečné kontraktúry, deviácie a iné deformity. Röntgenologicky možno pozorovať menej početné deštruktívne zmeny, ohraňenie defektov so spoluúčastou sklerotizácie erózií, cystoidných prejasnení a osteoplastických perifokálnych prejavov (obr. 4). Charakteristická je tvorba zreteľných exostotických formácií, periostózy, najmä na proc. stiloides ulnae, proximálnych a distálnych falangoch. Niekedy sa vyskytujú parciálne ankylózy zápästí a šlachové osifikácie. Zreteľne menšia je symetrická progresia.

V druhej podskupine bolo 6 chorých s neskorším začiatkom DISH ako RA. Pri aktuálnom vyšetrení len v jednom prípade bolo oligoartikulárne postihnutie, u ostatných chorých boli polyartikulárne prejavy s pomalšou progresivitou reumatoidného procesu. V liečbe sa častejšie používala bazálna liečba často prerušovaná na rôzne dlhé obdobia, aktuálne sa podávali u 4 chorých malé dávky chlorochínov, prípadne sulfasalazínu alebo metotrexátu (MTX). V tejto podskupine možno pozorovať častejšiu prí-

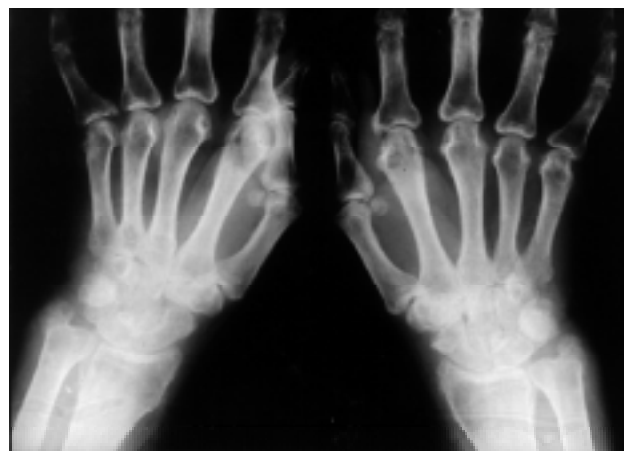
Tab. 2. Klinické a laboratórne nálezy u pacientov s RA a DISH.

|                                       |                                         |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| Celkový počet pacientov               | 11 (9 Ž, 2 M)                           |
| Polyartikulárny začiatok RA           | 7 pacientov                             |
| Oligoartikulárny začiatok RA          | 4 pacienti                              |
| Reumatoidné uzlíky                    | 6 pacientov                             |
| Synoviálna tekutina                   | 6 pacientov                             |
| stredná zápalová aktivita             |                                         |
| RF - latexový fixačný test: pozitívny | 8 pacientov<br>titer 1:1280-5120        |
| negatívny                             | 3 pacienti<br>titer 1:80 u 2 z nich     |
| RF - hemaglutinačný test: pozitívny   | 5 pacientov<br>titer 1:112-896          |
| negatívny                             | 6 pacientov<br>titer 1:14-28 u 3 z nich |
| ANA/IF                                | pozitívny                               |
|                                       | 2 pacienti<br>titer nízky               |

tomnosť artritických prejavov, no s pomalšou progresivitou ochorenia, tendenciou k stabilizácii, strednou až nižšou aktivitou, často prerušovanou bazálnou liečbou (tab. 3). Röntgenologicky podobne možno pozorovať menej početné deštruktívne zmeny. Menšiu progresivitu erózií, ohraňenie defektov s výraznejšou sklerotizáciou erózií, cystoidných prejasnení a osteoplastických perifokálnych prejavov pri celkovej osteoporóze skeletu (obr. 5).

## DISKUSIA

Koincencia RA s deštruktívnymi prejavmi na lokomočnom aparáte na jednej strane a DISH s osteoproduktívnymi zmenami na druhej strane je zriedkavá (16). V poslednom období sa ukazuje, že DISH je autozomálne dominantne viazané ochorenie, ktoré sa manifestuje vo vyš-



Obr. 1. Sklerotické ohraňenie erózií a cystoidných prejasnení. Parciálna ankylóza zápästia. Exostotické formácie processus styloides ulnae.



**Obr. 2.** Súvislé hyperostotické premostenia viacerých segmentov hrudnej chrbtice.

šom veku (1, 4, 6, 12). Predpokladáme, že k tejto kombinácii môže prísť, ak sa u osoby s genetickou dispozíciou pre DISH objaví RA. Potom DISH môže deštruktívny erozívny proces spomaliť, modifikovať priebeh, často s rekalcifikáciou kostných erózií a vytváraním masívnejších periostálnych a entezopatických apozícií. Nemalú úlohu tu má aj agresivita RA a časový faktor manifestácie oboch ochorení. Z metabolických abnormalít DISH môže hyperretinolémia mať významný vplyv na priebeh RA, pretože retinová kyselina na jednej strane spôsobuje výraznejšiu osteoporózu



**Obr. 3.** Supraacetabulárna osifikácia a entezofyty trochanterov.



**Obr. 4.** Typické exostózy proximálnych a distálnych falangov nôh. Sklerotické erózie s perifokálnymi osteoplastickými prejavmi.

zu kosti, ale na druhej strane vytvára masívnejšie periostálne apozície a šlachové kalcifikácie (15).

Kyselina retinová ako prekursor vitamínu A sa dáva veľmi skoro do súvislosti s osifikáciami pri DISH. Na príčinný vzťah DISH a hypervitaminózy A upozorňoval Seawright roku 1965 na základe pokusov na mačkách (18). Abiteboul a ďalší v svojich prácach zisťujú u chorých na DISH vyššie sérové hladiny vitamínu A, resp. zvýšenú transformáciu betakaroténu (2, 14, 15). Kyselina retinová a retinoidy majú však rozdielny účinok na jednotlivé štruktúry spojivového tkaniva.

Všeobecne možno povedať, že kyselina retinová a transformujúci rastový faktor beta 1 sa zúčastňujú na regulácii degradácie, výstavbe a funkcie kostných buniek, kostnej matrix a celého spojivového tkaniva. Spätnou väzbou zvý-



**Obr. 5.** Sklerotizácia erózií a cystoidných prejasnení. Menší rozsah perifokálnych osifikácií a periostóz.

**Tab. 3. Klinické, rádiografické nálezy a priebeh RA koincidujúcej s DISH.**

| Nálezy                                             | Podskupina I<br>skorší zač.DISH<br>5 pacientov | Podskupina II<br>neskorší zač.DISH<br>6 pacientov |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Polyartikulárne postihnutie                        | 2                                              | 5                                                 |
| Oligoartikulárne postihnutie                       | 3                                              | 1                                                 |
| Klinická a humorálna aktivita                      |                                                |                                                   |
| vysoká                                             | -                                              | -                                                 |
| stredná                                            | 2                                              | 4                                                 |
| nízka                                              | 3                                              | 2                                                 |
| Klinický priebeh                                   |                                                |                                                   |
| bez progresie                                      | 4                                              | 4                                                 |
| s progresiou                                       | 1                                              | 2                                                 |
| Terapia                                            |                                                |                                                   |
| bazálna terapia                                    | 1 (Sulphosal.)                                 | 4 (MTX, Delagil)                                  |
| NSA terapia                                        | 4                                              | 2                                                 |
| Rádiologické nálezy                                |                                                |                                                   |
| eburneácia a proliferácia                          |                                                |                                                   |
| okolo kostných erózií                              | 3                                              | 5                                                 |
| erózie bez eburneácie                              | -                                              | 1                                                 |
| sklerotizácia kostných cýst                        | 2                                              | -                                                 |
| exostotické periostózy s osteofytmi a ankylopézami | 5                                              | 4                                                 |

šenej a zníženej tvorby kolagenáz, pomocou inhibítorov metaloproteináz, sa vysvetľujú niektoré jej protichodné účinky v kostiach, kortikális, spongióze, synoviálnej blane a chrupke (13, 22). V synoviálnych bunkách, dermálnych fibroblastoch, šlachových úponoch a perioste retinová kyselina zvyšuje hladiny inhibítora metaloproteináz (TIMP), čím znižuje účinok kolagenáz a zabraňuje degradačným procesom. Brinckerhoff zistil, že pri reumatoidnej artritíde retinová kyselina znižuje aktivitu kolagenáz v synoviálnych bunkách a synoviálnom výpotku, a tým tlmí jej zápalovú aktivitu. Pri adjuvantnej artritíde znižuje tvorbu kolagenáz aj na génovej úrovni (5). Pri hyperretinolemii v kombinácii s DISH je ovplyvnená RA v zmysle menšej dispozície k tvorbe erózií. Viacerí autori pozorovali v oblasti chrčtice výraznejšiu tvorbu hyperostotických osifikácií a extraspinálnych kalcifikácií šliach a ligamentov (9, 7, 15).

S touto skutočnosťou sme sa stretli aj v našom súbore 11 pacientov s koincidenciou istej reumatoidnej artritídy a DISH. Pri retrospektívnej analýze sme pozorovali u nich pomalší rozvoj deštruktívnych kostných zmien, ohraničenie, až tvorbu jemných osteoplastických perifokálnych osifikácií v oblasti erózií, často aj rekalcifikáciu defektov. Pri dlhšom trvaní ochorenia sme pozorovali tvorbu výraznejších exostóz, prevažne na proc. stiloides ulnae, časté ankylopézy, najmä zápästí (23).

Na druhej strane hyperretinolemia v spongióze kostí zvyšuje tvorbu Zn<sup>2+</sup> dependentných metaloproteináz s následnou degradáciou extracelulárnej matrix a aktivuje osteoklastickú aktivitu s rozvojom osteoporózy (17). Niektorí

autori opisujú zvýšené 24-hodinové hladiny kalcia v moči ako následok odváňovania kostí (21). Predpokladá sa odlišné pôsobenie kyseliny retinolovej v spongióze a v kortikálnej kosti, pravdepodobne na podklade prítomnosti rozdielnych typov kolagénu v týchto štruktúrach (8).

Týmto mechanizmom by sa dala vysvetliť aj prítomnosť dvoch protichodných dejov pri DISH, na jednej strane masívnejších osteoproduktívnych entezopatických zmien v oblasti chrčtice a na druhej strane výraznejšej osteoporózy vo vnútri stavcových tiel spôsobujúcej niekedy až kompresívne fraktúry.

## ZÁVER

Z našich výsledkov vyplýva, že výskyt DISH modifikuje priebeh RA. Spomaľuje rozvoj deštruktívnych prejavov, za spoluúčasti tvorby jemných osteoplastických perifokálnych zmien so zreteľnejším ohraničením defektov, často s rekalcifikáciou erózií a tvorbou výraznejších exostotických formácií najmä na procesus stiloides ulnae. Predpokladáme, že na vzniku zriedkavej koincidencie reumatoidnej artritídy a DISH sa zúčastňuje genetická dispozícia oboch ochorení a na modifikovaný priebeh RA majú pravdepodobne vplyv metabolické abnormality DISH, predovšetkým hyperretinolemia. Nemalú úlohu tu má aj časový faktor vzniku koincidencie oboch ochorení.

## LITERATÚRA

1. Abiteboul, M., Mazieres, B., Menard, H.: A propos de deux nouveaux cas familiaux d'hyperostose vertebrale ankylosante. *Rev Rhuma*, 52, 1985, s. 645—647.
2. Abiteboul, M., Lussier, A., Drapeau, G., Petiteler, G.: Hyperostose vertebrale et troubles du metabolisme du retinol. *Rev Rhum*, 52, 1985, s. 141—143.
3. Amett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A. et al.: The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheum*, 31, 1988, s. 312—324.
4. Bošák, V., Žlnay, D., Navrátil, J., Švec, V.: Imunogénické aspekty pri ankylozujúcej hyperostóze. *Rheumatologia*, 2, 1988, č. 1, s. 8—14.
5. Brinckerhoff, C.E., McMillan, R.M., Sayer, J.M., Harris, E.D.: Inhibition by retinoic acid of collagenase production in rheumatoid synovial cells. *New Engl J Med*, 303, 1980, s. 432—436.
6. Certoncini, A., Forestier, J.: Hyperostose ankylosante (Cas familial). S. 70. In: Abstracts of VIème congrès européen de rhumatologie. Lisbon 1967.
7. Digiovanna, J.J., Helfgott, R.K., Gerber L.H. et al.: Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long term therapy with etretinate. *New Engl J Med*, 315, 1986, s. 169—181.
8. Neshet, G., Zuckner, J.: Rheumatologic Complications of Vitamin A and Retinoids. *Semin Arthr Rheum*, 24, 4, 1995, s. 291—296.
9. Kaplan, G., Haettich, B.: Rheumatological symptoms due to retinoids. *Bailliers clin Rheumatol*, 5, 1991, s. 77—97.

10. Littlejohn, G.O., Hall, S.: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and new bone formation in male gouty subjects. A radiologic study. *Rheumatol Internat*, 2, 1982, s. 83—86.
11. Littlejohn, G.O., Smythe, H.A.: Marked Hyperinsulinemia after Glucose Challenge in Patients with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. *J Rheumatol*, 8, 1981, s. 965—968.
12. Navrátil, J., Bošák, V.: K otázce genetické predispozice u DISH. *Fys Věst*, 67, 1989, č. 3, s. 129—138.
13. Overall, Ch.: Repression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase expression by all-trans-retinoic acid in rat bone cell. Populations: comparison with transforming growth factor-beta 1. *J cel Physiol*, 164, 1995, s. 17—25.
14. Periquet, B., Lambert, W., Garcia, J., Lecomte, G., De-Leenheer, A.P., Mazieres, B., Thouvenot, J.P., Arlet, J.: Increased concentrations of endogenous 13-cis- and all-trans-retinoic acids in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, as demonstrated by HPLC. *Clin Chim Acta*, 203, 1991, č. 1, s. 57—65.
15. Pittsley, R.A., Yoder, F.W.: Skeletal toxicity associated with long-term administration of 13 Cis Retinoic Acid for refractory ichthyosis. *New Engl J Med*, 308, 1983, s. 1012—1014.
16. Resnick, D., Curd, J., Shapiro, R.F., Wiesner, K.B.: Radiographic abnormalities of rheumatoid arthritis in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Arthr Rheum*, 21, 1978, č. 1, s. 1—5.
17. Saneshige, S., Mano, H., Tezuka, K. et al.: Retinoic acid directly stimulates osteoclastic bone resorption and gene expression of cathepsin K/OC-2. *Biochem J*, 309, 1995, s. 721—724.
18. Seawright, A., English, P., Gartner, R.: Hypervitaminosis A and hyperostosis of the cat. *Nature*, 206, 1965, s. 1171—1172.
19. Troillet, N., Gerster, J.C.: Metabolic alterations in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. A prospective controlled study in twenty-five patients. *Rev Rhum (Engl.)*, 60, 1993, č. 4, s. 239—244.
20. Utsinger, P.D.: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis*, 11, 1985, č. 2, s. 325—351.
21. Valentic, J.P., Elias, A.N., Weinstein, G.D.: Hyperkalemia associated with oral isotretinoin in the treatment of severe acne. *J Amer med Ass*, 250, 1983, s. 1899—1900.
22. Wright, J.K., Clark, I.M., Cawston, T.E., Hazieman, B.L.: The secretion of the tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) by human synovial fibroblasts is modulated by all-trans-retinoic acid. *Biochim Biophys Acta*, 1133, 1991, s. 25—30.
23. Žlnay, D., Schultz, P., Rovenský, J.: Influence of DISH (Forestiers disease) on the course of rheumatoid arthritis in the elderly. *Rheumatologia*, 96, 1996, Suppl. 1, s. 58.

Do redakcie došlo 11.8.1997.

Adresa autora: MUDr. D. Žlnay, CSc., Jána Kupeckého 7, 921 01 Piešťany, Slovensko.

## *KALENDÁR PODUJATÍ S OSTEOLOGICKOU TEMATIKOU*

### 1998

*7th Workshop on Cell Biology of Bone and Cartilage in Health and Diseases*, Davos, 14.—17.3.1998.

Kontakt: Ms. Heidi Triet, Dept. of Pathophysiology, University of Berne, Murtenstrasse 35, CH-3010 Berne, Switzerland.

Tel.: +41.31.632 8766, 632 2518, Fax: +41.31.382 3038, E-mail: pphysecr@pphy.unibe.ch

*4th Workshop on Biphosphonates*, Davos, 18.—20.3.1998.

Kontakt: Ms. Heidi Triet, Dept. of Pathophysiology, University of Berne, Murtenstrasse 35, CH-3010 Berne, Switzerland.

Tel.: +41.31.632 8766, 632 2518, Fax: +41.31.382 3038, E-mail: pphysecr@pphy.unibe.ch

*2nd Central European Congress of Rheumatology*, Warsaw, 13.—16.5.1998.

Kontakt: Organising Secretariat, 2nd CECR Institute of Rheumatology, ul. Spartanska 1, 026 37 Warszawa, Poland

*European Congress on Osteoporosis*, Berlín, 11.—15. 9. 1998.

Kontakt: Mrs. Veronique Forterre, EFO, Pavillon F, Hopital E. Herriot, F-694 37 Lyon Cedex 03, France

### 1999

*XIV. EULAR Congress, IX. ERASS Congress*, Glasgow, 1.—11. 6. 1999.

### 2000

*World Congress on Osteoporosis*, 2000.

Kontakt: National Osteoporosis Foundation, Attention: Kara Mulcahy, 1150 17th Street, NW, Suite 500, Washington, DC 20036, USA.

Fax: 202.223 2237