



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Atualização na terapêutica da calcinose em dermatomiosite

Samuel Katsuyuki Shinjo*, Fernando Henrique Carlos de Souza

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de fevereiro de 2012

Aceito em 13 de dezembro de 2012

Palavras-chave:

Revisão

Calcinose

Dermatomiosite

Terapêutica

Keywords:

Review

Calcinosis

Dermatomyositis

Therapy

RESUMO

Calcinose é uma afecção do tecido conjuntivo classificada em quatro tipos: metastática, idiopática, iatrogênica e distrófica. Esta última é o que acontece, por exemplo, em dermatomiosite, principalmente na forma juvenil, e é caracterizada por uma deposição anormal de sais de cálcio em pele afetada, tecidos subcutâneos, músculos ou tendões, sendo os níveis séricos de cálcio e fósforo normais. O tratamento da calcinose em dermatomiosite continua sendo um desafio, havendo poucas descrições na literatura, de pouca evidência científica. Não se apresenta, até o momento, nenhuma terapia altamente eficaz no combate e resolução dessa comorbidade. No presente trabalho, abordamos o conceito de calcinose, particularmente em dermatomiosite, assim como o seu tratamento descrito na literatura.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Update on the treatment of calcinosis in dermatomyositis

ABSTRACT

Calcinosis is a connective tissue disorder classified into the following four types: metastatic; idiopathic; iatrogenic and dystrophic. Dystrophic calcinosis can occur, for example, in dermatomyositis, mainly in juvenile dermatomyositis, and is characterized by an abnormal deposition of calcium salts in affected skin, subcutaneous tissues, and muscles or tendons, with normal serum levels of calcium and phosphate. The treatment of calcinosis in dermatomyositis remains a challenge, with few descriptions in the literature of low scientific evidence. So far, no therapy has proved to be highly effective in the combat and resolution of that comorbidity. The present study discusses the concept of calcinosis, particularly in dermatomyositis, as well as its treatment described in the literature.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Conceito de calcinose

Calcinose é uma afecção do tecido conjuntivo classificada em quatro tipos: metastática, idiopática, iatrogênica e distrófica.^{1,2} A primeira refere-se à deposição de sais de cálcio em tecidos

normais, com aumento sérico de cálcio e/ou fosfato, sendo o valor do produto destes elementos ≥ 70 .^{1,2} Calcificação idiopática ocorre em tecidos normais, com nível sérico de cálcio e fosfato normal.^{1,2} A iatrogênica inclui reação de hipersensibilidade que normalmente começa com livedo reticular progredindo rapidamente para formação de úlceras cutâneas e

* Autor para correspondência.

E-mail: samuel.shinjo@gmail.com (S.K. Shinjo)

necrose; é mais relatada em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.¹ A distrófica é a deposição anormal de sais de cálcio em pele afetada, tecidos subcutâneos, músculos ou tendões, sendo os níveis séricos de cálcio e fósforo normais.^{2,3} Esse último tipo é o que acontece, por exemplo, na dermatomiosite (DM).

Calcínose em dermatomiosite

Em pacientes com DM, a calcínose é muito mais frequente na faixa pediátrica, na qual está presente em 10%–70% dos casos.^{4–9} Nos adultos, a DM é relatada em cerca de 20%,^{10,11} podendo preceder o diagnóstico da miopatia ou até surgir anos após. Em geral, o surgimento é mais comum entre o primeiro e o terceiro ano da doença.⁶

Na DM, a calcínose pode ser dividida em cinco tipos: (a) nódulos ou placas endurecidas em regiões subcutâneas ou periarticulares, (b) tumorações, (c) depósitos na fáscia intermuscular, levando à limitação do movimento dos músculos acometidos, (d) calcificação distrófica grave na forma similar a um exoesqueleto e (e) forma mista.⁴ Sua presença pode levar a um impacto negativo na qualidade de vida, causando debilidade, incapacidade funcional, contraturas articulares, atrofia muscular, úlceras cutâneas e, conseqüentemente, dores locais e infecções secundárias.

Patogênese e fatores de risco

A etiopatogênese da calcínose em DM é desconhecida. Acredita-se, com base em relatos de caso, que sua presença possa resultar de acúmulo intracelular de cálcio secundário à alteração da membrana celular. Pode ser desencadeada por traumatismo e/ou inflamação crônica,^{12,14–31} como, por exemplo, em casos não respondedores à corticoterapia, na presença de vasculite cutânea generalizada, fraqueza muscular importante e elevação persistente das enzimas musculares.^{4–6,13–15}

A hipótese de inflamação no local da calcínose é plausível, uma vez que vários autores têm demonstrado presença de células e citocinas pró-inflamatórias como a IL-1¹⁶ e TNF-alfa,¹⁷ e uma variedade de proteínas relacionadas com a mineralização, como osteopontina, osteonectina, sialoproteína óssea e hidroxiapatita¹⁸ no local da calcínose.¹⁷ Esta também tem sido associada à presença de anticorpos contra proteína 140 kDa¹⁹ e de polimorfismo TNF-alfa-308A.¹⁶

Fisler et al.²⁰ estudaram 35 casos e encontraram associação entre calcínose e retardo no diagnóstico e/ou início do tratamento, aumento de enzimas musculares e duração prolongada da doença. Similarmente, Pachman et al.¹³ observaram calcínose e retardo no diagnóstico da doença. Já Sallum et al.⁶ relataram a associação entre desenvolvimento dos nódulos calcificados, envolvimento sistêmico da miopatia e uso agressivo de medicamentos. Bowyer et al.⁴ mostraram que terapia inicial inadequada é importante fator para o desenvolvimento de calcínose. Além disso, conforme mencionado anteriormente, a calcínose é menos frequente em adultos com DM, o que levanta a possibilidade de que fatores dependentes da idade poderiam influenciar no risco do desenvolvimento de calcificações ectópicas.²¹

Tratamento de calcínose em dermatomiosite

No presente estudo, revisamos de forma sistemática os tratamentos descritos de calcínose em DM. Para tanto, realizamos pesquisa de literatura nas bases de dados MEDLINE, utilizando os seguintes termos relacionados: calcínose e dermatomiosite.

Com exceção de 14 casos descritos na literatura nos quais houve resolução espontânea,^{1–4,9,22–24} calcínose em DM tende a evoluir com a progressão da doença. É aventado o conceito de que uma intervenção terapêutica precoce e agressiva contra a atividade da DM poderia diminuir as sequelas musculocutâneas da doença, incluindo a própria calcínose.²⁰

Em contrapartida, até o presente momento não há consenso para o tratamento efetivo da calcínose em DM; os dados disponíveis na literatura baseiam-se apenas em relatos e/ou séries de casos, particularmente em DM juvenil. Entre as medicações mencionadas, temos bisfosfonatos, probenecida, varfarina, hidróxido de alumínio, colchicina, diltiazem e infliximabe.

Ambler et al.²⁵ descreveram o caso de uma criança de 8 anos com DM juvenil crônica com resolução completa da calcínose após utilizar alendronato 10 mg/dia por 12 meses. O paciente tinha recebido previamente diltiazem (15 mg, 2x/dia) e probenecida (500 mg, 2x/dia), porém sem resolução da calcínose. De forma semelhante, Mukamel et al.²⁶ relataram melhora da calcínose em paciente de 6 anos com DM juvenil após introdução de alendronato (10 mg/dia) por período de 12 meses.

Já Mori et al.²⁷ relataram o uso de etidronato (800 mg/dia) em uma paciente de 26 anos com DM que, além da calcínose, apresentava osteoporose. Os autores relataram que houve regressão da calcínose após três meses do início da terapia medicamentosa. Além disso, houve melhora significativa dos valores densitométricos após três anos de seguimento. Em contrapartida, Metzger et al.²⁸ avaliaram o efeito de etidronato em três pacientes com DM com calcínose durante 12 meses de seguimento e não observaram efeito satisfatório.

O uso de pamidronato também tem sido descrito.^{29,30} Três pacientes com a DM juvenil receberam pamidronato na dose de 1 mg/kg/dia por três dias consecutivos, repetida mensalmente com resposta satisfatória em todos os casos, havendo em um desses resolução completa da calcínose.

Com o conceito de que possa diminuir o processo inflamatório local, a probenecida tem sido utilizada, porém com resultados controversos.^{8,9,31–33}

Fuchs et al.³⁴ descreveram um caso de paciente com DM juvenil e com a calcínose localizada na região pré-patelar, a qual estava acompanhada de inflamação e úlcera cutânea localizada. Houve melhora das lesões cutâneas após dois meses de uso de colchicina na dose de 1 mg/dia.

Com base na teoria de ter efeito inibitório sobre os canais de cálcio da membrana celular, o diltiazem tem demonstrado, principalmente nos casos de DM juvenil, ser uma alternativa no tratamento.^{35–39} As doses variaram de 30–180 mg/dia, e foi introduzido em pacientes com tratamentos mal sucedidos com bisfosfonato e hidróxido de alumínio. Todos os casos descritos^{35–39} apresentaram ótima resposta em seguimento destes por períodos que variaram de 6–12 meses.

Miyamae et al.⁴⁰ avaliaram o efeito benéfico de talidomida em uma paciente de 14 anos de idade, com DM juvenil há 10 anos, e que fez uso prévio de pulsoterapia com metilpredni-

solona, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, probenecida, hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio, além de infliximabe (suspensão por efeitos colaterais) e etanercepte para atividade da doença e progressão da calcinose. Aos 12 anos de idade foi introduzida talidomida (1,3 mg/kg/dia oral no primeiro mês e, posteriormente, 2 mg/kg/dia) com resposta satisfatória.

Descrições mais antigas evidenciaram bons resultados do hidróxido de alumínio, todos em casos de DM juvenis, não se descrevendo efeitos colaterais ao tratamento.⁴¹⁻⁴⁴ Nakagawa et al.⁴² descreveram um caso em que houve resolução quase completa da calcinose após oito meses de tratamento.

A vitamina K apresenta papel importante na ligação do cálcio com os ossos e tecidos.²³ Baseando-se nesse conceito, Berger et al.⁴⁵ e Matsuoka et al.⁴⁶ utilizaram baixas doses de varfarina em pacientes com DM juvenil com calcinose nodulares, e observaram que, após três anos de uso, houve diminuição no tamanho das lesões.

Regressão de calcinose cutânea seguindo-se a infiltração intralesional à base de corticosteroide foi descrito por Al-Mayouf et al.⁴⁷ em paciente de 10 anos e meio com uso prévio de metotrexato e corticosteroide para a atividade da doença. Para a calcinose localizada em um dos cotovelos foram utilizados colchicina e infusão trimestral de pamidronato (total de cinco doses), porém sem êxito. Realizou-se infiltração de corticosteroide utilizando a técnica de Barbotage, com regressão da calcinose.

Já os procedimentos cirúrgicos têm sido reservados às áreas extensas de calcificação,^{48,49} com incisão e drenagem local, mostrando resultados satisfatórios.

Na era da terapia biológica, foi utilizado o infliximabe da dose de 3 mg/kg, seguindo o mesmo esquema da artrite reumatoide, na terapia de cinco pacientes com DM juvenis refratárias aos tratamentos previamente propostos, apresentando em todos os casos resposta positiva na regressão da calcinose em períodos que variaram de 8-30 meses após seu início.⁵⁰ Arabshahi et al.⁵¹ relataram o uso de abatacepte (10 mg/kg, mensal, após aplicação quinzenal no primeiro mês) e de tiosulfato de sódio (tópico, inicialmente a 3% e, posteriormente, a 10%, quinzenalmente) em paciente de 14 anos de idade com DM juvenil há três anos, refratária a corticosteroide, tacrolimo e imunoglobulina intravenosa humana, e que cursava com a progressão da calcinose e de lesões cutâneas ulceradas. Com a terapia instituída, houve redução de inflamação musculocutânea, além de regressão da calcinose.

Em resumo, o tratamento da calcinose tanto na DM adulta como na juvenil continua a ser um desafio. Há poucas descrições na literatura, de pouca evidência científica, não se apresentando, até o momento, nenhuma terapia altamente eficaz no combate e na resolução dessa comorbidade.

Conflitos de interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of skin. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(5Pt1):693-706.
- Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 Pt1):527-44.
- Paul H, Reginato AJ, Schumacher HR. Alizarin red S staining as a screening test to detect calcium compounds in synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 1983;26(2):191-200.
- Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr.* 1983;103(6):882-8.
- Sogabe T, Silva CA, Kiss MHB. Clinical and laboratory characteristics of 50 children with dermatomyositis. *Rev Bras Reumatol.* 1996;36:351-9.
- Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, Resende MB, Moutinho KC, Carvalho M de S, et al. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(4):889-99.
- Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62(1):63-72.
- Eddy MC, Leelawattana R, McAlister WH, Whyte MP. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: resolution during probenecid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3536-42.
- Sewell JR, Liyanage B, Ansell BM. 1978 Calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Skeletal Radiol.* 1978;3:137-43.
- Muller DA, Winkelmann RK, Brunstig LA. Calcinosis in dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 1959;79(6):669-73.
- Weinel S, Callen JP. Calcinosis cutis complicating adult-onset dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2004;140(3):365-6.
- Crowe WE. Dermatomyositis and polymyositis In: Gershwin ME, Robbins DL. *Musculoskeletal diseases of children.* New York: Grune & Stratton; 1983. p.113-37.
- Pachman LM, Boskey AL. Clinical manifestations and pathogenesis of hydroxyapatite crystal deposition in juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8(3):236-43.
- Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Gómez-Gordillo Y, Katona G. Clinical study of dermatomyositis with onset in childhood. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1987;44(8):463-70.
- Miller LC, Michael AF, Kim Y. Childhood dermatomyositis. Clinical course and long-term follow-up. *Clin Pediatr.* 1987;26(11):561-6.
- Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM, et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum.* 2000;43(10):2368-77.
- Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr.* 2001;138(5):763-6.
- Pachman LM, Veis A, Stock S, Abbott K, Vicari F, Patel P, et al. Composition of calcifications in children with juvenile dermatomyositis: association with chronic cutaneous inflammation. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3345-50.
- Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WER, et al. Juvenile dermatomyositis research group, UK and Ireland Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheumatism.* 2009;60(6):1807-14.
- Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):505-11.
- Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000; 355 (9197):53-7.
- Cassidy JT, Petty RE. Dermatomyositis. In: *Pediatric rheumatology*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1995; 323-64.

23. Wilsher ML, Holdaway IM, North JD. Hypercalcemia during resolution of calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Brit Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6427):1345.
24. Ostrov BE, Goldsmith DP, Eichenfield AH, Athreya BH. Hypercalcemia during the resolution of calcinosis universalis in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1991;18(11):1730-4.
25. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, McDonald DW, Ouvrier RA. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1837-9.
26. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr*. 2001;138(5):763-6.
27. Mori H, Okada Y, Yamaoka K, Saito K, Tanaka Y. Marked improvement of calcinosis in adult dermatomyositis with etidronate therapy. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(1):114-8.
28. Metzger AL, Singer FR, Bluestone R, Pearson CM. Failure of disodium etidronate in calcinosis due to dermatomyositis and scleroderma. *N Engl J Med*. 1974;291(24):1294-6.
29. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):135-40.
30. Slimani S, Abdessemed A, Haddouche A, Ladjouze-Rezig A. Complete resolution of universal calcinosis in a patient with juvenile dermatomyositis using pamidronate. *Jt, Bone Spine*. 2010;77(1):70-2.
31. Skuterud E, Sydnes OA, Haavik TK. 1981 Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol*. 1981;10(2):92-4.
32. Ansell BM. Treatment of dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1977;20:341.
33. Ansell BM. Management of polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheum Dis*. 1984;10(1):205-13.
34. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1986;5(4):527-30.
35. Downey EC, Woolley MM, Hanson V. Required surgical therapy in the pediatric patient with dermatomyositis. *Arch Surg*. 1988;123(9):1117-20.
36. Ichiki Y, Akiyama T, Shimozaawa N, Suzuki Y, Kondo N, Kitajima Y. An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis, and successful treatment with diltiazem. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):894-7.
37. Jiang X, Yi Q, Liu D, Wang S, Li L. A case of juvenile dermatomyositis with severe calcinosis and successful treatment with prednisone and diltiazem. *Int J Dermatol*. 2011;50(1):74-7.
38. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hübscher O. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1996;23(12):2152-5.
39. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(3):333-4.
40. Miyamae T, Sano F, Ozawa R, Imagawa T, Inayama Y, Yokota S. Efficacy of thalidomide in a girl with inflammatory calcinosis, a severe complication of juvenile dermatomyositis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8(1):6.
41. Aihara Y, Mori M, Ibe M, Kuriyama T, Takahashi Y, Shimizu C, et al. A case of juvenile dermatomyositis with calcinosis universalis-remarkable improvement with aluminum hydroxide therapy. *Ryumachi*. 1994;34(5):879-84.
42. Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminum hydroxide treatment. *J Dermatol*. 1993;20(9):558-60.
43. Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol*. 1988;124(11):1721-2.
44. Nassim JR, Connolly CK. Treatment of calcinosis universalis with aluminium hydroxide. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):118-21.
45. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med*. 1998;83(1):72-6.
46. Matsuoka Y, Miyajima S, Okada N. A case of calcinosis universalis successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol*. 1998;25(11):716-20.
47. Al-Mayouf SM, Alsonbul A, Alismail K. Localized calcinosis in juvenile dermatomyositis: successful treatment with intralesional corticosteroids injection. *Int J Rheumatic Dis*. 2010;13(3):e26-e28.
48. Jashin J, Bradie J, Metz MD. Calcinosis Cutis of Juvenile Dermatomyositis Treated with Incision and Drainage. *Dermatol Surg*. 2008;34(4):575-7.
49. Vitale A, Delia G, La Torre F, Calcagno G, D Alcontres FS. Massive gluteal calcinosis in a 10-year-old girl with juvenile dermatomyositis: successful surgical management. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(6):456e-8e.
50. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):877-80.
51. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY, Rider LG. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012;160(3):520-2.