

## **Dermatomiositis juvenil con calcinosis universal. Presentación de un caso.**

**Dra. Melba de la M. Méndez Méndez (1), Dr. Víctor Hernández González(2), Dra. Cecilia Coto Hermosilla (3), Dra. Gloria Varela Puente (4).**

Las Miopatías Inflamatorias Idiopáticas (MII) engloban a un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por debilidad muscular fundamentalmente proximal e inflamación no supurativa del músculo esquelético. Dentro de las MII la Dermatomiositis (DM) y la Polimiositis (PM) son entidades específicas con características clínicas, inmunológicas e histológicas bien definidas cuyo daño no se limita a piel y músculo sino que se extiende a los diferentes órganos y sistemas dando lugar a diferentes síndromes clínicos (1,2).

La Dermatomiositis Juvenil (DMJ) es una enfermedad multisistémica, relativamente rara y de etiología desconocida, caracterizada por inflamación no supurativa del músculo estriado y piel, con presencia de vasculitis como alteración anatomopatológica subyacente y que cursa con debilidad muscular simétrica, rash y aparición tardía de calcinosis. La presencia de vasculitis y el desarrollo de calcinosis son las características que permiten diferenciar la dermatomiositis del niño de la del adulto (1).

La calcinosis ocurre en alrededor del 30% al 70 % de los pacientes con DMJ (2-4) La calcificación es distrófica y por definición ocurre en los sitios de injuria tisular con cifras de calcio y fósforo en sangre generalmente normales por lo que no esta asociada a trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo (5). Los sitios más frecuentemente afectados son codos, rodillas, dedos y extremidades, sin embargo puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo (6).

Se han descrito 4 tipos de calcificaciones distróficas en las patologías dermatológicas y también en la DMJ(7). La calcinosis circunscrita con placas o nódulos superficiales confinados a la piel o al tejido celular subcutáneo. La calcinosis tumoral, también conocida como calcinosis universalis que se caracteriza por grandes depósitos nodulares que pueden extenderse a los tejidos profundos, incluyendo el músculo. La calcinosis también puede presentarse en planos de músculos y tendones y formando un extenso y duro depósito de calcio sobre toda la superficie corporal llamado exoesqueleto. Puede coexistir una mezcla de varios tipos (5).

La calcinosis se ha asociado con un retardo en el diagnóstico y en el inicio de la terapia apropiada (3,8) en pacientes con enfermedad crónica o policíclica así como los que mantienen la enfermedad activa por largo tiempo (3,9).

Los pacientes con bajos niveles iniciales de creatinquinasa desarrollan calcinosis con menos frecuencia (10) que los pacientes que mantienen elevadas las enzimas por más tiempo (4,9).

La calcinosis está asociada a la historia natural de la enfermedad. En un período impredecible de tiempo puede ocurrir una regresión espontánea, por reabsorción o extrusión del material (5-10) Muchos pacientes con calcinosis desarrollan un reacción inflamatoria durante el depósito activo en la lesión, que consiste en eritema, dolor y drenaje sobre el sitio de lesión, pero también puede existir manifestaciones sistémicas como la fiebre. Es importante distinguir esa reacción de la celulitis, que requiere tratamiento antimicrobiano por el estafilococo aureus (11).

La calcinosis tumoral puede también desarrollar ulceración de la piel que la rodea. En todos los pacientes con calcinosis la afectación física y el compromiso psicológico están presentes (8,9)

Los conocimientos sobre la patogénesis de la calcinosis son muy limitados. La calcificación de la íntima vista en la aterosclerosis o la calcificación de la válvula cardíaca aportan datos sobre este proceso, aunque en esos casos hay nueva formación ósea mientras que en la DMJ no ocurre así (11-13).

En los pacientes con DMJ las lesiones tisulares que siguen a un trauma pequeño desarrollan calcinosis en los sitios lesionados, particularmente si la miositis está aún activa. Un paciente desarrolló un hematoma después de una biopsia de músculo y la calcinosis posterior en el mismo sitio. La lesión tisular y la formación del hematoma esta asociada con otros procesos de calcificación distrófica (5).

La calcinosis por si misma esta asociada con inflamación. En un reciente reporte Mukamel et al, describe la presencia de macrófagos y citocinas proinflamatorias, incluyendo Il6, Il 1 y TNF alfa en la leche del fluido del calcio examinado en un paciente (14). Es posible que existan factores de riesgo genéticos que aun no se han descubierto. Se pueden detectar depósitos iniciales de calcio por imágenes de resonancia magnética (15).

La histopatología de los especímenes extraídos, de largo tiempo de duración demuestran células crónicas encapsulando el mineral, aparentemente son varios tipos de células incluyendo posiblemente macrófagos, células gigantes, linfocitos y eosinofilos. En varios estudios, no hay aparentemente formación de hueso sin evidencia de osteoblastos, osteoclastos o centros de osificación o esto ocurre como proceso secundario. Estudios preliminares de difracción sugieren que el mineral e hidroxapatita de calcio (16). El mineral de calcio por si mismo puede ser un quiomiotáctico para macrófagos y monocitos (17).

Finalmente varios reportes han demostrado tejido conectivo y proteínas asociadas a minerales en las lesiones de calcinosis y en el tejido muscular. El depósito de calcio parece estar nucleado alrededor de las fibras colágenas y elásticas (17,18). Las nuevas técnicas de imágenes permiten su detección precoz (19,20).

Los reportes sobre tratamiento en la DMJ están basados en reportes anecdóticos, solo existe un estudio terapéutico controlado. Una de las mayores dificultades en la interpretación de estos estudios incontrolados es que la historia natural de la enfermedad de estas lesiones es impredecible y puede ocurrir una regresión espontánea. Los reportes generalmente no aclaran cuando la miositis esta activa o en que estadio se encuentra la calcinosis, si hay depósitos activos, ni el tiempo de duración y/o de aparición de los depósitos (4,7,17).

Antes de tratar la calcinosis existente, el primer objetivo de la terapia en los pacientes con DMJ es prevenir el desarrollo de la calcinosis.

Reportes recientes sugieren que el inicio temprano con terapia antiinflamatoria intensiva de la DMJ puede ser efectiva en prevenir el desarrollo futuro de la calcinosis. El uso de la metilprednisolona en pulsos endovenosos ha sido prometedora (20-22). Los esquemas antiinflamatorios pueden ayudar a prevenir futuros depósitos, pero no necesariamente resuelven las lesiones ya existentes.

La marcada regresión de la calcinosis así como su retraso o regresión siguiendo un tratamiento con colchicina (23).

No se han publicado datos sobre la eficacia de otros agentes, incluidos los corticoides orales, methotrexate, o azatioprina en el tratamiento de la calcinosis (24). Por lo tanto, la efectividad de un agente en particular parece depender de su éxito en controlar el proceso inflamatorio subyacente, y varios agentes parecen ser parcialmente beneficiosos.

Otros esquemas terapéuticos como el diltiazem, un bloqueador de los canales de calcio, parece ser que puede inhibir el flujo de calcio en las células y disminuir la concentración de calcio intracelular en el músculo. Varios reportes han planteado el uso beneficioso del diltiazem (25-27).

Otros agentes como hidróxido de aluminio o probenecid. Ambos pueden resultar potencialmente útiles en la reducción del producto fosfo-cálcico en plasma y disminuir el depósito de calcio en los tejidos (6,28-30).

La terapia con bifosfonatos es otro esquema potencialmente prometedor (31). Los mecanismos propuestos para los bifosfonatos en estos desórdenes incluida la calcificación distrófica , incluye la inhibición de la formación de hidroxiapatita de calcio, la función de los macrófagos y la resorción del calcio del hueso (29,31-33).

La warfarina ha tenido opiniones contradictorias y se plantea que no es útil y puede tener complicaciones hemorrágicas (34-35).

El sulfato de magnesio parece tener beneficios mixtos (36). Ultrasonidos con alta energía repetitiva se ha asociado a la reducción de la lesión de tendinitis calcificada; sin embargo puede haber exacerbación de la inflamación local (37)

Para algunos pacientes esquemas de medicina física pueden ayudar para mejorar la función. Se debe de advertir a los pacientes de evitar traumas y lesiones en los tejidos. Para varios pacientes con depósitos tumorales, esta indicada la cirugía, incluido los pacientes que presentan dolor crónico y severo, pérdida de la función, infecciones recurrentes o drenaje y úlceras que no cicatrizan (14,38-39)

El uso con otros medicamentos como hidroxiclороquina, gammaglobulina endovenosa, ciclosporina y más recientemente infliximab se han reportado con resultados no concluyentes en un número limitado de casos (40-43).

En resumen, la calcificación distrófica es una secuela de DMJ está asociada con una DMJ prolongada, activa y/o mal tratada y es posible su prevención usando tratamientos tempranos y agresivos con terapia inmunosupresiva. Los depósitos de calcinosis están también frecuentemente asociados no solo con la DMJ activa, sino con el proceso inflamatorio que rodea las lesiones. La intervención temprana con agentes inmunosupresores puede ayudar a la prevención de futuros depósitos, pero existen pacientes que no se pueden controlar (44).

## **Presentación de un caso**

La paciente L.O.L, femenina, blanca, es ingresada en nuestro servicio en el año 1993 a la edad de 3 años por presentar lesiones de piel y dolores musculares. Como antecedentes familiares se recoge solamente la presencia de HTA, Asma, y Diabetes Mellitus.

La historia de enfermedad de la paciente comienza 4 meses antes de su ingreso al aparecer lesiones en piel de la cara y extremidades, caídas fáciles con dificultad para incorporarse, incapacidad para subir escaleras, cansancio fácil, disminución de sus actividades cotidianas y dolor en los muslos haciéndose el diagnóstico inicial de sinovitis de cadera.

Al examen físico se observa un rash eritematopapuloso fino como un salpullido en cara, codos, antebrazos, rodillas y articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos. Hay además debilidad muscular proximal en miembros inferiores y de la musculatura troncular y del cuello.

De los estudios de química sanguínea solo están alteradas la creatinfosfoquinasa (CPK) y la lactodeshidrogenasa (LDH) que se encuentran elevadas. El estudio electromiográfico y la biopsia de piel y músculo son normales.

Por los datos clínicos y de laboratorio se diagnostica una DMJ y se comienza tratamiento con Prednisona a 2 mg/kg/día. Se indica fisioterapia después de la fase aguda. Al mes se normalizan las enzimas y se decide iniciar terapia con Azatioprina (2mg/kg/día) 50 mg diarios.

Hay recaída clínica importante a los 10 meses con toma del estado general, eritema facial marcado, dolor y debilidad muscular de miembros inferiores y superiores, artritis de ambos carpos y lesiones ulceradas supurativas en axila derecha. Se elevan las transaminasas y hay caída de la hemoglobina. Se suspende la azatioprina, se eleva dosis de Prednisona, se aplican 6 dosis de Gammaglobulina endovenosa (Intacglobín) a 400 mg/kg/dosis por 5 días durante 6 meses y se comienza con el Methotrexate a 7.5 mg/m<sup>2</sup>/semanal. Se logra mejoría de parámetros clínicos y humorales a los dos meses.

Se produce trauma de M.S.Izquierdo 5 meses después y empeoramiento clínico predominando edema de la cara, el rash y la debilidad muscular generalizada. Se repiten EMG y biopsia de músculo con patrón miopático de todos los grupos musculares explorados y hallazgos histopatológicos de DMJ respectivamente.

Evolutivamente la paciente presenta infecciones respiratorias y de partes blandas.

A los dos años se constata osteoporosis generalizada y ya se visualizan lesiones compatibles con calcificaciones a nivel del tronco, abdomen y raíz de los miembros inferiores. Las calcificaciones de partes blandas se extienden progresiva y rápidamente al resto del organismo hasta hacerse universal. Son más intensas en tórax lo cual ha provocado que predominen los músculos diafragmáticos en la función respiratoria y a nivel de las extremidades (en músculos y tendones próximos a las articulaciones) manteniéndolas en marcada flexión. (Foto 1).

Por esta evolución se asoció precozmente al esteroide y al inmunosupresor otros medicamentos con el propósito de detener los depósitos anormales de calcio. Se usaron sucesivamente: Etidronato disódico, Diltiazem y por último Colchicina. Actualmente no está tomando el Methotrexate y tiene una dosis baja de esteroides en días alternos junto a la Colchicina.

No se ha observado regresión de las lesiones ya establecidas ni empeoramiento en los últimos seis meses; aunque sí gran limitación física a nivel del cuello, extremidades (caderas, codos, rodillas, manos, etc.)

En esta paciente se corrobora lo planteado por la bibliografía sobre la calcinosis en la DMJ y su evolución tórpida en algunos pacientes a pesar del diagnóstico precoz y todas las terapéuticas aplicadas correctamente y en el tiempo preciso.



Foto 1: Paciente L.O.L a la edad de 9 años, con depósitos de calcio formando un exoesqueleto. Calcinosis Universal

## Bibliografía

- (1) Rider LG, Targoff IN. Muscle diseases. In: Lahita RG, Chiorazzi N, Reeves WH, editors. Textbook of the Autoimmune Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 429-474.
- (2) Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28:833-858
- (3) 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; 47:505-511.
- (4) Huber AM, Lang B, LeBlanc CMA, Birdi N, MacNeil J, Feldman BM. Multicentre study of outcome in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (suppl.):S264.
- (5) Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:693-706.
- (6) Wananukul S, Pongprasit P, Wattanakrai P. Calcinosis cutis presenting years before other clinical manifestations of juvenile dermatomyositis: Report of two cases. *Aust J Dermatol* 1997; 58:202-205.
- (7) Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:397-400.
- (8) Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: Clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998; 25:1198-1204.
- (9) Rider LG, Okada S, Sherry DD, Wallace CA, Zemel LS, Lindsley CB et al. Presentations and disease courses of juvenile idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 38 (suppl.), S362. 1995.
- (10) Tabarki B, Ponsot G, Prieur AM, Tardieu M. Childhood dermatomyositis: clinical course of 36 patients treated with low doses of corticosteroids. *Eur J Ped Neurol* 1998; 2:205-211.
- (11) Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, Sane DC. Arterial calcification: A review of mechanisms, animal models and the prospects for therapy. *Med Res Rev* 2001; 4:274-301.
- (12) Bostrom K, Demer LL. Regulatory mechanism in vascular calcification. *Crit Rev Eukaryotic Gene Expr* 2000; 10:151-158.
- (13) Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin* 2001; 12:555-560.
- (14) (23) 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; 5:527-530.
- (24) Jacobs JC. Methotrexate and azathioprine treatment of childhood dermatomyositis. *Pediatrics* 1977; 59:212-218.

- (25) Ichiki Y, Akiyama T, Shimosawa 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; 144:894-897.
- (26) Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology* 2000; 39:333-334.
- (27) Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998; 57:252-254.
- (28) Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminum hydroxide treatment. *J Dermatol* 1993; 20:558-560.
- (29) Harel L, Harel G, Korenreich L, Straussberg R, Amir J. Treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis with probenecid: the role of phosphorous metabolism in the development of calcifications. *J Rheumatol* 2001; 28:1129-1132.
- (30) Eddy MC, Leelawattana R, McAlister WH, Whyte MP. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: resolution during probenecid therapy. *J Clin Endocr Metabol* 1997; 82:3536-3542.
- (31) Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J Pediatr* 1999; 134:264-267.
- (32) Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol* 2002; 35:287-296.
- (33) Van Gelder JM, Breuer E, Schlossman A, Ornov A, Monkkonen J, Simila J et al. In vitro and in vivo effects of tetrabisphosphonates on bone resorption, tumor osteolysis, ectopic calcification, and macrophages. *J Pharmaceut Sci* 1997; 86:283-289.
- (34) Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, Roujeau JC, Touraine RL. Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988; 84:795-796.
- (35) Moore SE, Jump AA, Smiley JD. Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxyl-L-glutamic acid in scleroderma, dermatomyositis, and myositis ossificans progressiva. *Arthritis Rheum* 1986; 29:344-351.
- (36) Steidl L, Ditmar R. Treatment of soft tissue calcifications with magnesium. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1991; 130:273-287.
- (37) Ebenbichler GR, Erdogmus CB, Resch KL, Funovics MA, Kainberger F, Barisani G et al. Ultrasound therapy for calcific tendinitis of the shoulder. *N Engl J Med* 1999; 340:1533-1538.
- (38) Shearin JC, Pickrell K. Surgical treatment of subcutaneous calcifications of polymyositis or dermatomyositis. *Ann Plast Surg* 1980; 5:381-385.
- (39) Liniger P, Slongo T, Eckhardt O. Tumoral calcinosis and atypical juvenile dermatomyositis: case report. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8:382-384.
- (40) Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol* 1989; 16:1545-1547.
- (41) Vedanarayanan V, Subramony SH, Ray LI, Evans OB. Treatment of childhood dermatomyositis with high dose intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 1995; 13:336-339.

(42) Zeller V, Cohen P, Prieur AM, Guillevin L. Cyclosporin A therapy in refractory juvenile dermatomyositis. Experience and longterm followup of 6 cases. J Rheumatol 1996; 23:1424-1427.

(43) Maillard SM, Wilkinson N, Riley P, Beresford M, Davidson J, Murray KJ. The treatment of persistent severe idiopathic inflammatory myositis with anti-TNFalpha therapy. Arthritis Rheum.(suppl.) 46, S307. 2003.

(44)Rider L. Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis: Pathogenesis and current therapies. Pediatric Rheumatology Online Journal 2003.

Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: A study of composition and treatment. J Pediatr 2001; 138:763-766.

(15) Kimball AB, Summers RM, Turner M, Dugan EM, Hicks J, Miller FW et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis: Implications for diagnosis and therapy. Arthritis Rheum. 43, 1866-1873. 2000.

(16) Kawakami T, Nakamura C, Hasegawa H, Eda S, Akahane S, Yamazaki T et al. Ultrastructural study of calcinosis universalis with dermatomyositis. J.Cutan.Pathol. 13, 135-143. 1986.

(17) Olszak IT, Poznansky MC, Evans RH, Olson D, Kos C, Pollak MR et al. Extracellular calcium elicits a chemokinetic response from monocytes in vitro and in vivo. J Clin Invest 2000; 105:1299-1305.

(18) Fartasch M, Haneke E, Hornstein OP. Mineralization of collagen and elastic fibers in superficial dystrophic cutaneous calcification: an ultrastructural study. Dermatologic 181, 187-192. 1990.

(19) Bar-Sever Z, Mukamel M, Harel L, Hardoff R. Scintigraphic evaluation of calcinosis in juvenile dermatomyositis with Tc-9m MDP. Clin Nucl Med 2000; 25:1013-1016.

(20) Randle HW, Sander HM, Howard K. Early diagnosis of calcinosis cutis in childhood dermatomyositis using computed tomography. JAMA 1986; 256:1137-1138.

(21) Pachman LM, Callen AM, Hayford J, Chung A, Sinacore J, Ramsay-Goldman R. Juvenile dermatomyositis: Decreased calcinosis with intermittent high-dose intravenous methylprednisolone therapy. Arthritis Rheum 1994; 37 (suppl.):S429.

(22) al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. Clin Rheumatol 2000; 19:138-141.

**(1): Especialista de primer grado en Pediatría**

**(2): Especialista de primer grado en Reumatología**

**(3): Especialista de primer grado en Pediatría. Segundo grado en Reumatología.**

**Profesora Auxiliar de Pediatría**

**(4): Especialista de segundo grado en Pediatría. Profesora de Reumatología Pediátrica.**

**Profesora Titular. Doctor en Ciencias Médicas**