

# Calcinosis cutánea en lupus eritematoso sistémico: clínica, estructura, ultraestructura y tratamiento.

Marilyn González, Olivar C Castejon S, Marco Tulio Mérida, Armida Acuña, Concetta D'Alessandro, Silvio Silva.

Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria «Dr. Enrique Tejera», Universidad de Carabobo, CIADANA. Biología Celular. Facultad de Ciencias de la Salud. Maracay.

## Resumen

Las calcinosis cutáneas (CC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo común denominador es el depósito de calcio en la piel. El término: calcinosis cutis, ha sido utilizado en forma indiscriminada para describir un grupo de enfermedades en las cuales la vía final es el depósito de sales calcáreas en la piel. Descrita inicialmente por Virchow en 1985, se clasifica en cuatro tipos: distrófica, metastásica, iatrogénica e idiopática. La calcinosis cutis descrita en el lupus eritematoso sistémico pertenece al grupo de calcinosis distróficas, en las cuales hay daño de los tejidos e incremento de la entrada de calcio. Este tipo de calcificación cursa con niveles plasmáticos normales de calcio y fósforo. Desde el punto de vista histológico el depósito de calcio se aprecia como gránulos o masas irregulares en la dermis. También puede observarse reacción a cuerpo extraño alrededor de las grandes masas musculares con áreas de inflamación y fibrosis. Con la coloración de Von Kossa se evidencian la presencia de los depósitos de calcio los cuales se tiñen de color negro o marrón oscuro. Por medio de Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) se visualizaron, los gránulos de calcio y cambios ultraestructurales en la organización de los haces de colágeno.

**Palabras clave:** Calcinosis cutáneas. Ultraestructura.

## Cutaneous calcinosis in systemic lupus erythematosus: clinic, structures, ultrastructure and treatment.

### Abstract

The cutaneous calcinosis (DC) constitute a very heterogeneous group of illnesses whose common denominator is the deposit of calcium in the skin. Calcinosis cutis is a term that is used in indiscriminate form to describe a group of illnesses in which the final outcome is the deposit of calcareous salts in the skin. This deposit at the level of the skin was observed initially by Virchow in 1985. Cutaneous calcinosis is classified in four types: dystrophic, metastatic, iatrogenic and idiopathic. Cutaneous calcinosis in systemic lupus erythematosus belongs to the group of dystrophic calcinosis, in which there are damage in the tissues and increment of the entrance of calcium. From the histological point of view, deposits of calcium are observed with HE. The calcium appears as granules in the dermis and with irregular large masses in the subcutis. A foreign body reaction may be observed around the large muscular masses with areas of inflammation and fibrosis. With the use of Scanning Electron Microscopy (SEM) ultrastructural changes were seen, showing granules of calcium. Some oval-shape granules of greater diameter were observed, as were ultrastructural changes in the organization of collagen fibers.

**Key words:** Cutaneous Calcinosis. Ultrastructure.

## Introducción

Las calcinosis cutáneas (CC) constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades cuyo común denominador es el depósito anormal de calcio insoluble en la piel, que puede disponerse en forma desorganizada (calcificación) o

como formación de hueso (osificación). Se componen de una fase orgánica constituida por colágeno y tejido elástico y una fase sólida formada por cristales de hidroxipatita y fosfato cálcico amorfo<sup>1</sup> (Tabla 1).

Tabla 1: clasificación de las calcificaciones cutáneas<sup>3</sup>.

<p><b>1. Calcificación distrófica</b></p> <p><b>Localizada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamatoria: acné, venas varicosas, úlceras de piernas, inflamación postoperatoria de cicatrices, queloides.</li> <li>• Infecciosa: Granulomas parasitarios.</li> <li>• Neoplásica: benigna (pilomatricoma, tricoepitelioma, quiste epidérmico, quiste dermoide, quiste tricolémico, lipoma, angioma, nevos), maligna (algunos liposarcomas, carcinoma basocelular).</li> <li>• Traumática: cuerpo extraño, hematoma, necrosis del tejido adiposo).</li> <li>• Iatrogénica (inyecciones, soluciones intravenosas, electroencefalogramas).</li> </ul>	<p><b>Asociada a otras enfermedades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosis sistémica.</li> <li>• Dermatomiositis.</li> <li>• Síndrome CREST.</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico.</li> <li>• Paniculitis.</li> <li>• Síndrome de Ehler-Danlos.</li> <li>• Síndrome de Werner.</li> <li>• Pseudoxantoma elástico.</li> <li>• Porfiria cutánea tarda (placas esclerodermoides).</li> </ul>
<p><b>2. Calcificación Metastásica</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopática.</li> <li>• Insuficiencia renal crónica.</li> <li>• Hiperparatiroidismo.</li> <li>• Sarcoidosis.</li> <li>• Intoxicación por vitamina D.</li> <li>• Síndrome leche-alcalinos.</li> <li>• Enfermedad destructiva ósea (carcinoma metastásico, mieloma múltiple, osteomielitis, etc.).</li> <li>• Calcifilaxis.</li> </ul>
<p><b>3. Calcificación idiopática</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nódulo calcificado subepidérmico.</li> <li>• Calcificación de los cartílagos auriculares.</li> <li>• Calcificación miliar y síndrome de Down.</li> <li>• Calcificación tumoral.</li> <li>• Calcificación escrotal idiopática.</li> </ul>

El depósito de calcio en la piel fue descrito inicialmente por Virchow en 1985<sup>1</sup>. Desde entonces el término calcinosis cutis ha sido utilizado en forma indiscriminada para describir un grupo de enfermedades en la cuales la vía final es el depósito de sales calcáreas en la piel.

Las calcificaciones cutáneas y subcutáneas ocurren en una variedad de entidades clínicas, comienzan como nidos de fosfato de calcio y progresan a la formación de cristales de hidroxapatita formados en la matriz de colágeno<sup>2</sup>. La calcinosis cutis se clasifica en cuatro tipos: distrófica, metastásica, iatrogénica e idiopática. La variedad distrófica es la más común y aparece en tejidos previamente dañados, asociándose a una amplia variedad de trastornos inflamatorios neoplásicos, traumáticos o a enfermedades del tejido conectivo. El tipo metastásico aparece en pacientes con niveles plasmáticos elevados de calcio o fósforo. En la calcificación idiopática no existen evidencias de anomalías tisulares o del metabolismo fosfocálcico<sup>1</sup>.

## Epidemiología

La calcinosis cutis es común en dermatomiositis y esclerodermia pero raramente se ha descrito en asociación con lupus eritematoso sistémico. El primero de estos casos fue descrito en 1969 por Caber y Malkinson<sup>4</sup> en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico en los cuales se observó la presencia de calcificaciones dérmicas situadas periarticularmente, similares a aquellas observadas en la dermatomiositis (musculares y periarticulares). Nombra, Okada y Yoshikawa describieron el desarrollo de una masa pseudo-tumoral de calcinosis en el curso del lupus eritematoso sistémico<sup>5</sup>.

Puede presentarse de forma localizada o generalizada sin predilección por edad<sup>6</sup>, aunque Quismorio<sup>7</sup>, Budin<sup>8</sup>, Ung Ming y col. indican que se presenta principalmente en mujeres a edades tardías y que padezcan enfermedad severa<sup>9</sup>.

## Etiopatogenia-inmunopatología

La calcinosis cutis observada en el lupus eritematoso sistémico pertenece al grupo de las calcinosis distróficas, en las cuales hay daño de los tejidos e incremento de la entrada de calcio<sup>2</sup>. Este tipo de calcificación cursa con niveles plasmáticos normales de calcio y fósforo<sup>10</sup>. Las lesiones aparecen en zonas previamente dañadas ya sea por procesos inflamatorios o traumáticos, es decir, el daño tisular o la necrosis de cualquier origen favorece su aparición<sup>11</sup>. El proceso es desencadenado por liberación de fosfatasa alcalinas y acúmulo de mucopolisacáridos ácidos o bien porque la necrosis celular produce un ambiente carente de inhibidores de la calcificación<sup>12</sup>. Se ha postulado la participación de moléculas de adhesión como la osteopontina<sup>13</sup>, la sialoproteína ósea y la fibronectina<sup>14</sup>, así como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )<sup>15</sup>. En caso de coexistencia de aumento del calcio o fosfato en el líquido extracelular, la precipitación del mineral en el tejido lesionado será más severa. El material depositado puede estar constituido por cristales amorfos o por hidroxapatita, al igual que las calcificaciones metastásicas. También se ha descrito en la fisiopatología de la calcinosis cutis, niveles elevados de fosfato cálcico mitocondrial regulador de los depósitos del cristal y la muerte celular<sup>2</sup>. Esta necrosis celular altera ciertos inhibidores de la calcificación<sup>16</sup>.

El mecanismo patogénico de la calcificación distrófica es desconocido. Ciertas deficiencias inmunológicas en la quimotaxis de los granulocitos y concentraciones de la IgE predisponen al paciente a presentar esta complicación<sup>17</sup>. La calcinosis puede reflejar un proceso de cicatrización o de reparación. Esta hipótesis se basa en la observación de que los depósitos minerales ocurren en los músculos más afectados durante la fase aguda de la enfermedad. Se han propuesto posibles causas de las calcificaciones distróficas, como son:

- Liberación de fosfatasa alcalina o de ácidos grasos libres de los músculos dañados, que a su vez precipitan el calcio o se unen a mucopolisacáridos ácidos. Las proteínas fijadoras de calcio pueden ser responsables también del depósito mineral. Se ha demostrado mediante microscopía electrónica que la calcificación consiste en cristales de hidroxapatita.
- Se ha determinado que el TNF- $\alpha$  tiene efectos en la diferenciación y mineralización de las células vasculares. Promueve la mineralización de éstas células calcificadas por medio de la modulación en la expresión genética de factores involucrados en la formación de la matriz extracelular y la mineralización, mediados por el AMPc y el desarrollo de los trabajos de transcripción que son importantes para la diferenciación osteoblástica. El TNF- $\alpha$  promueve también este proceso al incrementar la actividad de la fosfatasa alcalina, una enzima que ha mostrado ser importante en la mineralización de la matriz, e inhibe la diferenciación de las células óseas, por lo que la estimulación de la vía del AMPc inhibe la diferenciación de las células óseas, no por la vía AMPc de los osteoblastos<sup>14</sup>.
- La presencia de macrófagos, IL-6, IL-1 $\beta$ , y TNF- $\alpha$ , en la matriz de calcio, junto a los niveles detectables de IL-1 $\beta$  en el suero, sugiere que la actividad de los macrófagos es importante en el rol de la calcinosis en la dermatomiositis juvenil de acuerdo al estudio realizado por Rider en 1998, quien encontró niveles elevados del receptor antagonista de IL-1, del receptor soluble del TNF y IL-2R, IL-10, indicando el desarrollo de monocitos/macrófagos y la activación de los linfocitos B<sup>18</sup>.

### Clínica

La calcinosis relacionada al lupus eritematoso sistémico (LES), puede ser localizada o generalizada<sup>6</sup>. Se presenta en sitios de microtraumas repetitivos (codos, rodillas, superficies flexoras de los dedos, glúteos y hombros) y puede involucrar a la piel, músculo y tendones. Las lesiones se presentan como placas o nódulos en las extremidades, formando tumoraciones o depósitos en la fascia intermuscular y en el tejido subcutáneo<sup>2,9</sup> (Fig. 1 y 2).



**Fig. 1.** Paciente con LES y calcificaciones en rodilla derecha.

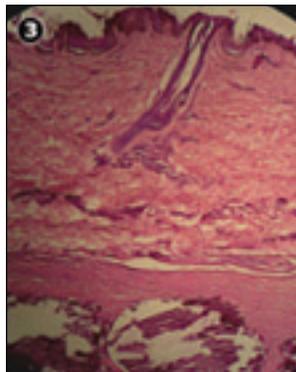


**Fig. 2.** Paciente con LES y calcificaciones en ambas rodillas.

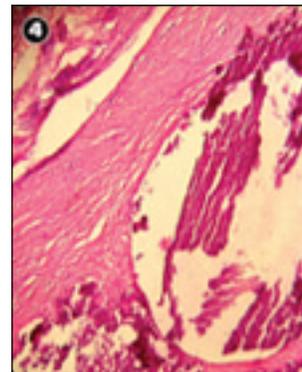
### Histología

A través de la coloración de hematoxilina-eosina (HE) el depósito de calcio aparece como gránulos o masas irregulares en la dermis o en el subcutis. Una reacción a cuerpo extraño alrededor de las grandes masas musculares con áreas de inflamación y fibrosis (Fig. 3 y 4)<sup>19</sup>. Con la coloración Von Kossa se evidencian los depósitos de calcio de color negro o marrón oscuro (Fig. 5 y 6).

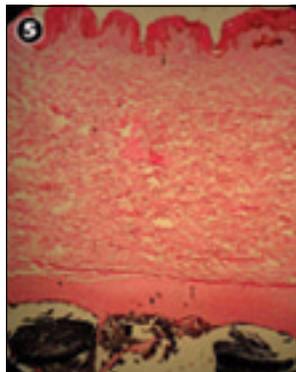
**Fig. 3.** 4x con HE.



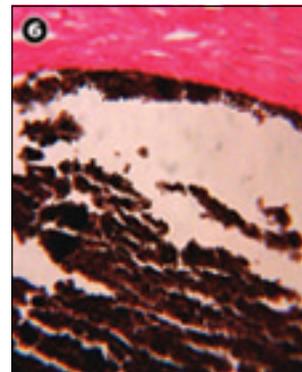
**Fig. 4.** 10x con HE.



**Fig. 5.** Coloración de Von Kossa 4x.



**Fig. 6.** Coloración de Von Kossa 10x.



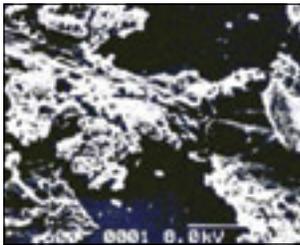
### Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) realizada en CIADANA, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo Núcleo Aragua.

Se realizaron cortes de 5 $\mu$  (micras) del tejido que fueron procesados por Microscopía Electrónica de Barrido según método modificado de Boyde y Reid<sup>21</sup>, así los cortes preparados de HE fueron cortados con lápiz de diamante del portaobjeto o lamina de vidrio en aquella zona de interés para la observación, posteriormente fueron lavados, deshidratados y desecados en el desecador de punto crítica HCP-2 Hitachi, cubiertos con una capa de 100 $\mu$  de oro en el cobertor iónico EIKO IB-3 (EIKO Engineering Co., Japón) y observados al MEB Hitachi 52300 (Niessei Sangyo Co Ltd, Tokio, Japón). Imágenes tridimensionales de cortes de 5 micras fueron captadas por el MEB, en las que se observó en la porción inferior de la dermis reticular, la presencia de

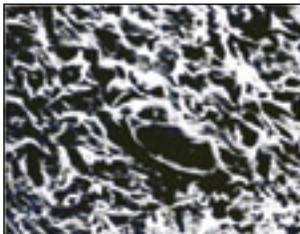
gránulos o masas irregulares correspondientes a los depósitos de calcio (Fig. 7) que no se disponen en forma aislada en su mayoría sino que tienden a agruparse (Fig. 8). Algunos son de gran tamaño y de forma ovalada (Fig. 9) y entre los gránulos de calcio se evidencia la diferente organización del colágeno (Fig.10).



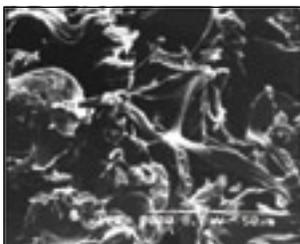
**Fig. 7.** MEB vista panorámica donde se evidencian los depósitos de calcio en la parte inferior.



**Fig. 8.** MEB en la que se evidencian varios gránulos de calcio.



**Fig. 9.** MEB que muestra detalle de un gránulo de calcio (flecha) de forma ovalada de mayor diámetro que los de su alrededor.



**Fig. 10.** MEB que evidencia la diferente organización del colágeno.

## Tratamiento

Se ha descrito una diversidad de medicamentos que pueden ser usados en el tratamiento de la calcinosis cutis:

1. Hidróxido de aluminio: útil en tratamiento de la calcinosis cutis asociada a dermatomiositis juvenil. Dosis adulto: 320-1800 mg VO (vía oral) TID con las comidas. Niños: 50-150 mg/Kg/d cada 4 a 6 horas, tratando de mantener los niveles de fósforo<sup>22-24</sup>.
2. Probenecid: 25 mg/día<sup>25,26</sup>.
3. Acido paraaminobenzoico potásico: 15-25 g/día.
4. Warfarina: se ha utilizado en bajas dosis (1 mg/día) en algunos casos de calcinosis cutánea porque disminuye la síntesis del ácido gamma carboxiglutámico, que es una proteína dependiente de la vitamina K implicada en los procesos de calcificación, pero es objeto de discusión ya que existen estudios contradictorios en cuanto a su eficacia<sup>9,27</sup>.
5. EDTA por vía intravenosa no dio resultados satisfactorios<sup>25,26,28</sup>.
6. Colchicina: se ha utilizado para suprimir la inflamación que acompaña la calcinosis pero principalmente de la dermatomiositis y de la esclerodermia (1,2-1,8 mg/día por a 2 meses)<sup>29,30</sup>.
7. Corticoides intra o perilesionales: Se ha empleado una dosis total de 200-250 mg de acetónido de triamcinolona a razón de 20 mg mensuales, con desaparición de las lesiones, sin embargo, los corticoides sistémicos son ineficaces en la calcinosis tumoral<sup>29</sup>.
8. Alendronato. Etidronato disodium: 5 mg/kg/vo por 6 meses. Su uso ha sido limitado en niños, pero puede ser beneficioso en el manejo de la calcinosis en la dermatomiositis juvenil. Induce la inhibición de la reabsorción ósea, seguida de una reducción de los depósitos de calcio, y promueve la destrucción de los macrófagos, así como inhibe la producción de las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, TNF-, lo que explicaría la reducción de la inflamación en las áreas calcificadas<sup>28</sup>.
9. Diltiazem: Se ha reportado regresión de la calcificación con tratamientos prolongados a razón de 240-480 mg /d vo<sup>31-33</sup>.
10. Remoción quirúrgica de los depósitos cálcicos se puede considerar como medida de última instancia cuyas indicaciones son<sup>34</sup>: masa dolorosa, infecciones recurrentes, ulceración, impotencia funcional y cosmética<sup>35</sup>. Cousins y col. han reportado excelentes resultados en pacientes con calcinosis cutis universal en pacientes con lupus eritematoso sistémico<sup>36</sup>.

## Referencias

1. Gamarra I, Patarroyo M, Rondón H, Rodríguez I, Restrepo J. Calcinosis Universal: una manifestación atípica de las colagenosis. ¿Es una vía común o vías diferentes del proceso inflamatorio?. *Reemo* 2002;11:50-8.
2. Touart D, Purnima S. Cutaneous deposition diseases II. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:527-544.
3. Urbina F, Pérez I, Sudy E, Misad C. Calcificación y osificación cutánea. *Acta Dermosifiliog* 2001;92:255-269.
4. Kabir DI, Malkinson FD. Lupus erythematosus and calcinosis cutis. *Arch Dermatol* 1969;100:17-22.
5. Nombra M, Okada N, Okada M, et al. Large subcutaneous calcification in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990;126:1057-1059.
6. Marzano AV, Koslesnikova LV, Gasparini G, Alessi E. Dystrophic calcinosis cutis in subacute lupus. *Dermatology* 1999;198:90-2.
7. Quismorio FP, Dubois EJ, Candor SB. Soft tissue calcification in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1969;111:352-6.
8. Budin JA, Feldman F. Soft tissue calcification in systemic lupus erythematosus. *Am J Roentgenol* 1975;124:358-64.
9. Young MM, Sang JL, Hoon K, et al. Large Subcutaneous Calcification in Systemic Lupus Erythematosus: Treatment with oral aluminum Hydroxide Administration followed by Surgical Excision. *J Korean Med Sci* 1999;14:589-92.
10. Whyte MP. Extraskelatal (ectopic) Calcification and Ossification. En: Favus MJ, eds. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;427-429.
11. Giachelli CM. Ectopic Calcification. Gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J Pathol* 1999;154(3):671-675.
12. Walsh J, Faidedley. Calcifying disorders of skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706.
13. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and iomineralization. *Matrix Biol* 2000;19:615-622.
14. Daculsi G, Pilet P, Cottrel M, et al. Role of fibronectin during biological apatite crystal nucleation ultrastructural characterization. *J Biomed Mater Res* 1999;47:228-233.
15. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 2000;102:636-42.
16. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706.
17. Moore EC, Cohen F, Douglas SD, Gutta V. Staphylococcal infections in IgG childhood dermatomyositis: association with the development of calcinosis, raised concentrations and granulocyte chemotactic defect. *Ann Rheum Dis* 1992;51:378-383.
18. Rider L, Ahmed A, Beausang L, et al. Elevations of interleukin-1 receptor antagonist (H1RA) STNFR, SIL2R, and IL-10 in juvenile idiopathic inflammatory myopathies suggest a role for monocytes/ macrophage and B lymphocytes anti-radium. *Arthritis Rheum* 1998;41:5265.
19. Weedon D, Strutton G. Depósitos Cutáneos. *Piel Patología*. Marban libros. Madrid 2002;353-355.
20. Barnhill R. Deposition Disorders. *Textbook of Dermatopathology*. McGRAW-Hill 1998.
21. Boyde A, Reid A. A new method of scanning electron microscopy for imagin biological tissues. *Nature* 1983;302:522-523.
22. Nassim J, Connolly C. Treatment of calcinosis universalis with aluminium hydroxide. *Arch Dis Child* 1970;45:118.
23. Wang W, Lo W, Wong C. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol* 1988;124:1721.
24. Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenil dermatomyositis responsive to aluminum hydroxide treatment. *J Dermatol* 1993;20:558.
25. Dent C, Stamp T. Treatment of calcinosis circumscripta with probenecid. *BMJ* 1972;1:216.
26. Skuterud E, Sydnes O, Haavik T. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol* 1981;10:92.
27. Berger R, Featherston G, Raason R. Treatment of calcinosis universalis with low warfarin. *Am J Med* 1987;83:72.
28. Halverson PB, McCarty DJ. Clinical aspects of basic calcium phosphate crystal deposition. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;Aug14(2):427-39.
29. Jiménez a. Calcinosis cutáneas III. *Internal Medicine* 1999;38:516-520.
30. Taborn J, Bole G, Thompsom G. Colchicine suppression of local and systemic inflammation due to calcinosis universalis in chronic dermatomyositis. *Ann Intern Med* 1978;89:648.
31. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1996;23:2152-2155.
32. Ichiki Y, Akiyama T, Shimozawa N, et al. An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis, and successful treatment with diltiazem. *Br J Dermatol* 2001;144:894-897.
33. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995.
34. Shearin J, Pickrell K. Surgical treatment of subcutaneous calcifications of polymyositis or dermatomyositis. *An Plastic Surg* 1980;5:381.
35. Lipskeir E, Weizenbluth M. *Bull Hosp. Jt Dis Orthop* 1989;49:75-84.
36. Cousins MAM, Jones DB, Whyte MP, Monafó WW. Surgical management of calcinosis cutis universales in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:570-572.