ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2009

Calcinose na Dermatomiosite Juvenil

Um Desafio Terapêutico

Elisabete Pinelo, Sandra Tavares, Américo Magalhães, Anabela Morais
Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

A calcinose é uma complicação frequente e incapacitante da dermatomiosite juvenil (DMJ), constitui uma característica dramática da doença, ocorrendo principalmente em doentes pediátricos. Pouco se sabe a respeito da sua fisiopatologia e não existe um tratamento eficaz reconhecido universalmente.
Este trabalho relata um caso clínico de dermatomiosiste juvenil com calcinose grave e consequente reflexão da terapêutica preconizada.
Palavras-chave: dermatomiosite juvenil; calcinose; probenocid; diltiazem; colchicina; bifosfonatos.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 23(1):3-6

INTRODUÇÃO

A calcinose cutânea corresponde a uma deposição de sais insolúveis de cálcio em tecidos não articulares, subdivide-se em 4 tipos clínicos: distrófica, idiopática, metastática e iatrogénica. É uma complicação da dermatomiosite juvenil (DMJ) no tipo distrófico, cuja incidência é de 10% a 70% (1, 2). Pode ser dolorosa e debilitante, resultando em incapacidade funcional. A patogénese é desconhecida, mas parece envolver a acção de células inflamatórias, citocinas e proteínas da matriz mineralizada, como a osteocalcina (3).

O diagnóstico tardio, atraso no tratamento, a presença de vasculite e a gravidade da doença subjacente são factores de risco para o aparecimento de calcinose (4,5,6).

Diversos fármacos são utilizados para tratar a calcinose. Destacam-se o probenicid (7,8), hidróxido de alumínio (9,10), diltiazem (11,12), varfarina (13), colchicina (14), bifosfonatos e a imunoglobulina IV (IGIV) (15-18), embora nenhum apresente resultados consistentes.

CASO CLÍNICO

Doente de 14 anos, sexo feminino, caucasiana, observada em Dermatologia por apresentar pápulas eritematosas violáceas, dispersas nos membros superiores e inferiores com 3 meses de evolução. A biopsia das lesões cutâneas revelou inflamação perivascular com necrose capilar.

Dezasseis meses após a doente referia artralgias das grandes articulações, fadiga com envolvimento simétrico dos músculos proximais e agravamento das lesões cutâneas, sendo referenciada à consulta de Medicina Interna, não tinha até então efectuado qualquer tratamento.

Apresentava-se emagrecida, referindo perda ponderal de 10 kg, com alopécia difusa, rash frontal e malar e eritema periorbital violáceo. Exibia pápulas avermelhadas nas metacarpofalângicas, interfalângicas distais, cotovelos e joelhos (pápulas de Gottron – Figura 1) e telangiectasias periungueais (Figura 1). Não apresentava sinuvite, artrite, ou dor à palpação das massas musculares.

Laboratorialmente apresentava citolise hepática, LDH e aldolase elevadas, auto-anticorpos negativos (incluindo anti-jo 1, anti Mi2). O restante estudo que incluiu marcadores víricos, ECA, prova de Mantoux, ceruplasmina foi normal. Assumido o diagnóstico provável de dermatomiosite, baseado na presença de 3 dos 5 critérios de Bohan and Peter (lesões cutâneas típicas, fraqueza simétrica dos músculos proximais, elevação sérica das enzimas musculares). Instituiu-se tratamento com prednisolona 1 mg/ kg/ dia e hidroxicloroquina.

Ao sétimo mês de tratamento apresentava melhoria das artralgias, remissão dos sintomas gerais e normalização das provas hepáticas, persistiam as lesões cutâneas com surgimento de calcinose em placas (Figura 2) dispersas nos membros superiores e inferiores, com retracção cutânea.



Fig. 1 - Pápulas de Gottron e telangiectasias periungeais.

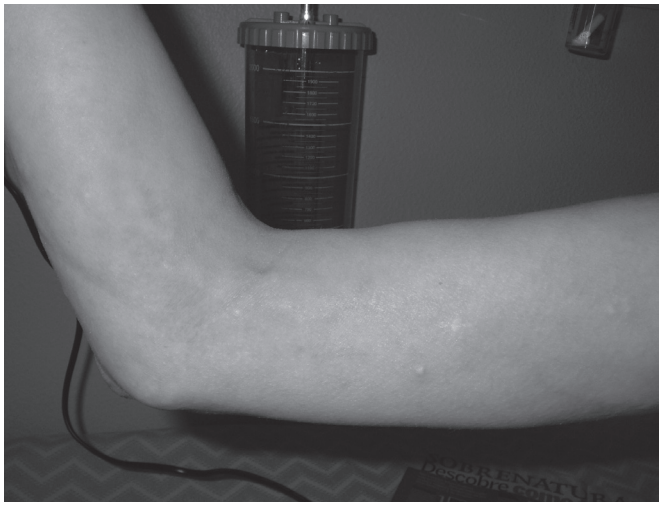


Fig. 2 - Placas de calcinose.

Foi adicionada à corticoterapia, metotrexato 7,5 mg/semana, colchicina 1 mg/dia e diltiazem 60 mg/dia.

Reavaliada após quatro meses, apresentava ausência de novas placas, com regressão discreta da dimensão e indução das previamente existentes.

DISCUSSÃO

A DMJ é uma doença sistémica, caracterizada por inflamação do músculo estriado e da pele. O envolvimento muscular observado, é a fraqueza proximal simétrica dos membros superiores e inferiores, discreta a intensa, promovendo grave incapacidade. O envolvimento dos músculos do pescoço e tronco é menos comum. Outros sintomas musculares podem surgir, tais como, mialgias, sensibilidade ao toque e edema muscular.

As manifestações cutâneas apresentam nível de gravidade variável, desde eritema da face ao eritema difuso, as lesões mais características são as pápulas de Gottron e eritema heliotropo, observadas em 50 a 70 % dos casos (19). Menos comuns são o livedo reticularis, nódulos subcutâneos, púrpura e alopécia.

A calcinose é a complicação mais comum, costuma surgir na fase activa da doença e está relacionada à doença cutânea grave, à vasculite grave, ao atraso diagnóstico e terapêutico, como é exemplo o caso clínico. A doente apresentava doença activa expressa pelo atingimento sistémico, atingimento cutâneo difuso, vasculite e lise hepatocelular grave, exibindo factores de risco para o desenvolvimento de calcinose.

A instalação da calcinose ocorre um a três anos após o início da doença, tendo já sido relatada 20 anos após o diagnóstico (20).

O cálcio deposita-se na fáscia muscular ou intramuscular, com predilecção por áreas propensas a traumatismos, como cotovelos, joelhos, nádegas e superfícies articulares flexoras condicionando o movimento articular (19). A calcificação superficial generalizada, formando um exoesqueleto, também já foi descrita. A rápida instalação e o atingimento difuso das placas de calcinose deixam antever no caso da nossa doente a provável evolução para um exoesqueleto.

A calcinose pode causar atrofia muscular secundária, contracturas articulares e úlceras cutâneas com episódios recorrentes de inflamação ou infecção local.

O tratamento da calcinose é um grave problema terapêutico. Esta dificuldade resulta da raridade da ocorrência, da imprevisibilidade da evolução e da heterogeneidade da resposta às diversas terapêuticas.

Na literatura existem referencias a várias terapêuticas, algumas de sucesso não comprovado.

O diltiazem é um bloqueador dos canais de cálcio, inibe o influxo de cálcio para as células, o crescimento e a proliferação do tecido muscular liso dos vasos e dos fibroblastos. O mecanismo da acção será pela diminuição da concentração de cálcio intracelular muscular, reduzindo a formação de cristais. Os autores que preconizaram a sua utilização usaram doses que variam entre 1,8 a 5 mg/kg/dia (11,12).

No presente caso, o diltiazem foi utilizado em doses inferiores (1 mg/kg/dia) devido à hipotensão induzida, associada á colchicina 1 mg/dia.

A colchicina previne ou reduz a inflamação secundária aos depósitos de cálcio, não sendo constatada a redução dos depósitos já estabelecidos (14).

O probenocid, um derivado da sulfanamida, é um agente uricosúrico que inibe a reabsorção do ácido úrico no tubúlo renal proximal. Há casos de sucesso terapêutico com probenocid (250-1500 mg/dia) em pacientes com calcinose severa (7,8). O mecanismo de acção, na regressão da calcinose, parece resultar da diminuição da concentração sérica do fósforo consequente ao aumento da sua excreção urinária, diminuindo os depósitos de cálcio. Não é claro como este mecanismo actua na resolução das calcificações já estabelecidas.

O hidróxido de alumínio tem o mesmo mecanismo de acção do probenocid (9,10).

Baixas doses de varfarina, 1mg/dia, podem prevenir a

calcinose, contudo não tem eficácia na calcinose estabelecida (13). O mecanismo de acção envolve a produção de ácido gamma carboxiglutamico dependente da produção de vitamina K. O ácido gamma carboxiglutamico é encontrado nos depósitos de cálcio e a sua produção está aumentada em paciente com DMJ, evidenciada pelo aumento da sua excreção urinária (13).

Há casos de melhoria da calcinose com bifosfonatos. Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea, causam destruição dos macrofágos e inibem a produção de citocinas inflamatórias como a IL1B, IL6, e TNF α, inibindo posteriores depósitos de cálcio (15, 16). O mecanismo da melhoria na calcinose já estabelecida é desconhecido. O seu benefício não é aplicado a todos os bifosfonatos. Existem estudos demonstrando a falta de eficácia do etidronato (16). Esta diferença pode ser explicada pelas diferenças biológicas destes fármacos. Alguns autores observaram melhoria da calcinose subcutânea com o alendronato (10 mg/dia) (3, 15).

A IGIV é um bloqueador do receptor FC dos capilares endoteliais e inibidor da activação do complemento, prevenindo o dano mediado pelo complemento aos vasos sanguíneos e às fibras musculares. Existem estudos que demonstram eficácia da IGIV no tratamento da DMJ resistente aos corticóides e a outros imunossupressores, sendo também demonstrada melhoria da calcinose (18).

O anti TNF α (infliximab) ainda necessita de estudos para avaliar sua eficácia no tratamento de DMJ com calcinose (21). Maillard et al, observaram regressão parcial da calcinose em pacientes após dois a dez meses de tratamento com infliximab na dose de 3-5 mg/kg (21).

Nalguns pacientes com calcinose difusa, dor crónica importante, perda da função articular, infecções recorrentes e ulcerações, a cirurgia pode estar indicada. Todos os doentes devem evitar traumatismos.

CONCLUSÃO

Não existe um tratamento específico e eficaz para a calcinose. Não há relatos de terapêutica com eficácia absoluta, nem estudos randomizados controlados. A terapêutica empírica é muitas vezes justificada em casos refractários e em casos de deterioração clínica, rapidamente progressiva.

Esta complicação ocorre na vigência da actividade da doença. É importante ter presente que a inexistência de fraqueza muscular e/ou do aumento das enzimas musculares, pode não ser suficiente para excluir doença activa, sendo a calcinose a única expressão.

REFERÊNCIAS

1 - Raman AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. Rheum Dis Clin North AM 2002; 28:833-57.

2 - Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. Semin arthritis Rheum 2005; 34:805-12.

3 - Mukamed M, Hover G, Mimuoni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. J Pediatr 2001;138:763-6.

4 - Ansell BM. Juvenile dermatomyositis. Rheum Dis Clin North Am 1991;17:931-42.

5 - Filser 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;47:505-11.

6 - Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: Factors functional outcome and development of dystrophic calcification. J Pediatr 1983;103: 882-8.

7 - Harel L, Harel G, Korenreich L, et al. Treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis with probenocid: the role of phosphorus metabolism in the development of calcification. J Rheumatol 2001;28:1129.

8 - Nakamura H, Kawakami A, Ida H, et al. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. J Rheumatol 2006;33:1961.

9 - Aihara J, Mori M , Ibe M, et al. A case of juvenile dermatomyosite with calcinosis universalis. Remarkable improvement with aluminium hydroxide therapy. Ryumachi 1994;34:879-84.

10 - Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminum hydroxide treatment. J Dermat 1993;20:558.

11 - Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hubscher O. Regression of calcinosis during diltiazen treatment in juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 1996:23:2152-5.

12 - Ichiki Y, Akiyama T, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Kitajima Y. An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis, and successful treatment with diltiazen. Br J Dermatol 2001;144:894-7.

13 - Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM. Treatment of calcinosis universalis with low dose warfarin. Am J Med 1987;83:72-6.

14 - 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;5:527-30.

15 - Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, McDonald DW, Ouvrier RA. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. J Rheumatol 2005;32: 1837-9.

16 - Fleish H. Bisphosphonates: mechanism of action. Endocr Rev1998;19:80-100.

17 - Metzger AL, Singer FR, Bluestone R, Pearson CM. Failure of disodium etidronate in calcinosis due to dermatomyositis and scleroderma. N Engl J Med 1974;291:1294-6.

18 - Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. J Rheumatol 2000;27:2498-503.

19 - Sogabe T, Silva CAA, Kiss MH. Clinical and laboratorial characteristics of 50 children with dermato/polymiosistis. Rev Bras Reumatol 1996;36:351-8.

20 - Wananukul S, Pongprasit P, Wattanakarai P. Calcinosis cutis presenting years before other clinical manifestations of juvenile deramtomyositis: Report of two cases. Aust J dermatol 1997;58:202-5.

21 - 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 2002;46 (suppl):S 307.

Correspondência:
Dr.ª Elisabete Pinelo
Serviço de Medicina Interna
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
Avenida da Noruega
5000-508 Vila Real

e-mail: elisabete.pinelo@gmail.com