

## Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis

### Fatores de risco associados à calcinose na dermatomiosite juvenil

Adriana M. E. Sallum<sup>1</sup>, Francine C. M. M. Pivato<sup>2</sup>, Ulysses Doria-Filho<sup>3</sup>, Nádia E. Aikawa<sup>4</sup>,  
Bernadete L. Liphhaus<sup>5</sup>, Suely K. N. Marie<sup>6</sup>, Clovis A. A. Silva<sup>7</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Identificar fatores de risco associados à calcinose em crianças e adolescentes com dermatomiosite juvenil.

**Métodos:** Prontuários de 54 pacientes com dermatomiosite juvenil foram estudados. Foram avaliados dados demográficos; características clínicas: grau de força muscular (I a V do Medical Research Council), presença de comprometimentos pulmonar (distúrbio ventilatório restritivo com presença ou ausência do anticorpo anti-Jo-1), gastrointestinal (refluxo gastroesofágico) e cardíaco (pericardite e/ou miocardite); exames laboratoriais: elevação de enzimas musculares (creatinofosfatase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e desidrogenase láctica) e terapias utilizadas: corticoterapia isolada ou associada à cloroquina e/ou imunossupressor. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de calcinose e foram avaliados através de análise univariada e multivariada.

**Resultados:** Calcinose foi evidenciada em 23 (43%) pacientes, sendo em seis (26%) antes do diagnóstico e em 17 (74%) após. A análise univariada revelou que comprometimentos cardíaco ( $p = 0,01$ ) e pulmonar ( $p = 0,02$ ) e necessidade da utilização de um ou mais imunossupressores (metotrexato, ciclosporina A e/ou pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa) no tratamento da dermatomiosite juvenil ( $p = 0,03$ ) foram associados com uma maior incidência de calcinose. A análise multivariada mostrou que comprometimento cardíaco (OR = 15,56; IC95% 1,59-152,2) e uso de um ou mais imunossupressores (OR = 4,01; IC95% 1,08-14,87) foram as únicas variáveis independentes associadas à presença de calcinose.

**Conclusões:** O aparecimento da calcinose foi freqüente na dermatomiosite juvenil, habitualmente na evolução da doença. A calcinose foi associada aos casos mais graves, que apresentaram envolvimento cardíaco e necessitaram da utilização de imunossupressores no seu tratamento.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(1):68-74: Dermatomiosite juvenil, calcinose, fatores de risco, coração, pulmão, imunossupressor.*

#### Abstract

**Objective:** To identify risk factors associated with calcinosis in children and adolescents with juvenile dermatomyositis.

**Methods:** A review was carried out of the medical records of 54 patients with juvenile dermatomyositis. Data were collected on demographic characteristics, clinical features: muscle strength (stages I to V of the Medical Research Council scale), pulmonary involvement (restrictive pulmonary disease with presence or absence of anti-Jo1 antibodies), gastrointestinal problems (gastroesophageal reflux) and/or heart disease (pericarditis and/or myocarditis); laboratory tests: elevated muscle enzyme levels in serum (creatinine phosphokinase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and/or lactate dehydrogenase); and on the treatments given: corticoid therapy in isolation or associated with hydroxychloroquine and/or immunosuppressants. The patients were divided into two groups, depending on presence or absence of calcinosis and data were evaluated by both univariate and multivariate analyses.

**Results:** Calcinosis was identified in 23 (43%) patients, and in six (26%) patients it had emerged prior to diagnosis while in 17 (74%) it was post diagnosis. The univariate analysis revealed that cardiac ( $p = 0.01$ ) and pulmonary ( $p = 0.02$ ) involvement and the need for one or more immunosuppressor (methotrexate, cyclosporine A and/or pulse therapy with intravenous cyclophosphamide) to treat juvenile dermatomyositis ( $p = 0.03$ ) were all associated with an increased incidence of calcinosis. The multivariate analysis then demonstrated that only cardiac involvement (OR = 15.56; 95%CI 1.59-152.2) and the use of one or more immunosuppressor (OR = 4.01; 95%CI 1.08-14.87) were independently associated with the presence of calcinosis.

**Conclusions:** Calcinosis was a frequent development among these juvenile dermatomyositis cases, generally emerging as the disease progressed. Calcinosis was associated with the more severe cases that also had cardiac involvement and where immunosuppressors had to be included in the treatment.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(1):68-74: Juvenile dermatomyositis, calcinosis, risk factors, heart, lungs, immunosuppressors.*

1. Professora colaboradora, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Doutora, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Médica assistente, Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança – Hospital das Clínicas (ICr-HC), Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
2. Médica, Complementação Especializada, Unidade de Reumatologia Pediátrica, ICr-HC, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
3. Doutor, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Núcleo de Consultoria e Apoio, Metodologia de Pesquisa e Estatística (NuCAMPE), Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
4. Médica, Complementação Especializada, Unidade de Reumatologia Pediátrica, ICr-HC, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
5. Professora colaboradora, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Doutora, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Médica assistente, Unidade de Reumatologia Pediátrica, ICr-HC, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
6. Professora associada e livre-docente, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
7. Professor livre-docente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Responsável, Unidade de Reumatologia Pediátrica, ICr-HC, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U, Aikawa NE, Liphhaus BL, Marie SK, et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(1):68-74.

Artigo submetido em 01.08.07, aceito em 17.10.07.

doi:10.2223/JPED.1746

## Introdução

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida, que se caracteriza por uma vasculite que afeta principalmente pele e músculos<sup>1-3</sup>. Faz parte de um grupo heterogêneo de doenças musculares adquiridas, as miopatias inflamatórias idiopáticas, cujo denominador comum é a presença de fraqueza e infiltrado inflamatório em músculo. A caracterização deste grupo de patologias baseia-se no padrão de envolvimento muscular, na presença de manifestações clínicas associadas, nas alterações histopatológicas, na resposta à terapêutica e no prognóstico<sup>4-6</sup>.

Essa é uma doença rara que predomina no sexo feminino, na proporção de 2:1, e que apresenta uma incidência de 3,2/1.000.000 crianças e adolescentes/ano nos EUA<sup>7</sup>. Apesar da raridade, esta é a quarta doença mais freqüente em serviços terciários de reumatologia pediátrica, e não há estudos epidemiológicos brasileiros<sup>8</sup>.

A fase inicial da doença é caracterizada por uma vasculite<sup>9</sup> e, mais tardiamente, podem ocorrer calcinose ou calcificações distróficas<sup>1</sup>. Estas são tumorações que ocorrem em tecido muscular ou subcutâneo. Os pacientes com calcinose apresentam níveis séricos de cálcio e fósforo normais, diferentemente daqueles com calcificações metastáticas (que são evidenciadas no hiperparatireoidismo), nos quais há elevação destes metabólitos<sup>10</sup>.

As calcinose são mais freqüentes na faixa etária pediátrica, ocorrendo entre 10 e 70% das crianças e adolescentes com DMJ *versus* 30% dos adultos com dermatomiosite (DM)<sup>8,11,12</sup>. A etiopatogenia da calcinose é desconhecida. Acredita-se que os depósitos de sais de cálcio ocorram nos casos com doença grave e com inflamação persistente<sup>13</sup> (vasculite cutânea generalizada, fraqueza muscular e elevação de enzimas musculares prolongadas) e que não responderam à corticoterapia<sup>8,10,12-16</sup>. Entretanto, a maioria das publicações inclui apenas relatos de casos.

Há apenas um estudo com 35 casos que avaliou os fatores de risco associados com calcinose em pacientes com DMJ,

com modelos de análises univariada e multivariada<sup>17</sup>. A raridade de pesquisas envolvendo a calcinose na DMJ e a expressiva casuística desta doença nesse serviço estimularam a realização do presente estudo.

Portanto, o objetivo foi avaliar os fatores de risco (dados demográficos, manifestações clínicas iniciais e evolutivas, exames laboratoriais e tratamento) associados à calcinose em crianças e adolescentes com DMJ.

## Métodos

Este foi um estudo de corte transversal. Foram avaliados 54 crianças e adolescentes acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) com diagnóstico de DMJ. Estes pacientes foram acompanhados no período de janeiro de 1987 a dezembro de 2003. O diagnóstico definitivo de DMJ foi estabelecido de acordo com os critérios de Bohan & Peter, referendados pelo Colégio Americano de Reumatologia,<sup>9</sup> com a presença do eritema característico associado a três dos quatro critérios (Tabela 1).

Apenas foram incluídos os pacientes que apresentaram todos os dados descritos nos prontuários. Estes pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 6 meses e máximo de 16 anos (média do tempo de seguimento de 5,4 anos e mediana de 6,7 anos).

A análise foi retrospectiva e realizada através do preenchimento de um protocolo que avaliou características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes, que foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou a ausência de calcinose.

A calcinose foi diagnosticada pela presença de tumorações palpáveis ao exame físico e/ou visualização destas na radiografia de partes moles envolvendo tronco, abdome, membros superiores e/ou inferiores. Essas foram divididas em quatro subtipos: calcinose circunscrita (placas ou nódulos superficiais confinados à pele ou tecido subcutâneo), calcinose tumoral ou *universalis* (grandes depósitos que podem

**Tabela 1** - Critérios de Bohan & Peter para o diagnóstico de dermatomiosite juvenil

Envolvimento cutâneo: presença de coloração violácea e edema periorbitário (sinal do heliotropo) e/ou pápulas eritemato-descamativas sobre as articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais das mãos (sinal de Gottron)

Fraqueza muscular simétrica, progressiva de cintura escapular, pélvica e flexores anteriores do pescoço, com ou sem disfagia e envolvimento da musculatura respiratória

Elevação das enzimas musculares, particularmente a creatinoquinase, freqüentemente a aldolase, aspartato aminotransferase, aspartato alanina transferase e desidrogenase láctica

Eletromiografia mostrando unidades motoras curtas, polifásicas, fibrilações, ondas positivas, irritabilidade insercional, descargas de alta freqüência e repetitivas

Biópsia muscular com evidências de miopatia inflamatória: necrose das fibras musculares tipo I e II, fagocitose, degeneração e regeneração das fibras musculares com variação no calibre das fibras, células mononucleares intersticiais, endomisiais, perimisiais ou perivascularares

se estender a tecidos mais profundos, incluindo o músculo), calcinose ao longo da fáscia muscular e tendões e extenso depósito de cálcio por toda superfície corporal<sup>18</sup>. Todos os casos apresentaram níveis séricos normais de cálcio e fósforo.

Os dois grupos foram comparados quanto às seguintes características: dados demográficos (sexo, idade de início da doença, tempo entre início da doença e início do tratamento) e grau de força muscular no momento do diagnóstico (cinturas escapular e pélvica e flexores anteriores do pescoço, de acordo com os critérios do Medical Research Council. Esta última classificação é dividida nos seguintes graus: 0 (nenhuma contração), 1 (contração mínima), 2 (movimento ativo na ausência de gravidade), 3 (movimento contra gravidade), 4 (movimento contra gravidade e resistência) e 5 (força normal)<sup>19</sup>. Além disso, elevação de uma ou mais das enzimas musculares (qualquer valor acima do limite superior): creatinquinase (CK), aspartato aminotransferase (AST/TGO), alanina aminotransferase (ALT/TGP) e desidrogenase láctica (DHL) foram também avaliadas. Características observadas durante o seguimento foram também analisadas: comprometimentos pulmonar (presença de padrão restritivo na prova de função pulmonar e/ou alteração intersticial na tomografia computadorizada de cortes finos, com pesquisa do anticorpo anti-Jo-1), gastrointestinal (presença de refluxo gastroesofágico, avaliada pela radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno e/ou pHmetria) e cardíaco (presença de pericardite e/ou miocardite avaliada pelo ecocardiograma com Doppler), presença e causa do óbito e tratamento.

Como terapia inicial, todos os pacientes receberam prednisona (1 a 2 mg/kg/dia) ou pulsoterapia com metilprednisolona (30 mg/kg/dose por 3 dias consecutivos). Naqueles que não responderam ou que responderam parcialmente à corticoterapia (manutenção da fraqueza muscular e/ou atividade

cutânea), foi associado antimalárico (difosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina), imunossupressor (metotrexato, ciclosporina A e/ou pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa) e/ou gamaglobulina endovenosa. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do HC-FMUSP, e os pacientes e/ou pais e responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística univariada foi realizada com o teste exato de Fisher e teste do qui-quadrado para comparar dados demográficos, características clínicas, laboratoriais e terapêuticas nos dois grupos estudados: com presença e ausência de calcinose. O teste *t* de Student não-pareado foi utilizado para comparar as médias de idade de início da doença nos dois grupos avaliados. A análise multivariada foi realizada pela regressão logística tipo *backward stepwise*. As variáveis independentes escolhidas para entrar no modelo de análise multivariada foram aquelas que apresentaram um nível de significância estatística  $\leq 5\%$  nas análises univariadas. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância foi fixo em 5%.

## Resultados

As principais características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos 54 pacientes com DMJ estão na Tabela 2.

Calcinose clínica e/ou radiográfica esteve presente em 23 (43%) pacientes, 15 (65%) do sexo feminino e oito (35%) do sexo masculino. Esta ocorreu antes do diagnóstico da DMJ em seis (26%) casos, em um destes como manifestação inicial da doença. Nestes casos, a mediana do tempo entre calcinose e diagnóstico da DMJ foi de 9 meses (variação de 15 dias a 2 anos). Esta tumoração ocorreu após o diagnóstico em 17 (74%) pacientes. A localização das calcinoses predominou em partes moles de membros superiores, observada em 18

**Tabela 2** - Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas de 54 pacientes com dermatomiosite juvenil

Variáveis	n = 54 (%)
Sexo feminino	40 (74)
Força muscular graus I, II ou III	27 (50)
Força muscular grau IV	27 (50)
↑ CK	25 (46)
↑ AST-TGO	38 (70)
↑ ALT-TGP	32 (59)
↑ DHL	46 (85)
Comprometimento pulmonar	15 (27)
Comprometimento cardíaco	8 (15)
Comprometimento gastrointestinal	22 (40)
Uso de prednisona	54 (100)
Tratamento com um ou mais imunossupressores	25 (46)

ALT-TGP = aspartato alanina transferase; AST-TGO = aspartato aminotransferase; CK = creatinquinase; DHL = desidrogenase láctica.

(78%) pacientes; seguida dos membros inferiores em 13 (56,5%); tronco em três (13%); região escrotal e testicular em dois (8,7%) e ureteral em um (4,3%). Calcinose circunscrita ocorreu em 15 (65%) pacientes, calcinose tumoral ou *universalis* em três (13%) e extenso depósito de cálcio por toda superfície corporal em cinco (22%).

Calcinose esteve associada com ulcerações persistentes em quatro (17%) pacientes, com infecção secundária recorrente com piodermites ou abscessos em cinco (22%) e contraturas articulares em cinco (22%). Liberação do material de cálcio, como um "pó de giz", ocorreu em três (13%) pacientes.

Nos pacientes que tiveram calcinose, a terapêutica inicial para controle da atividade da DMJ foi corticosteróides (prednisona e/ou pulsoterapia com metilprednisolona) em todos. Associação com difosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxiclороquina foi necessária em quatro (17,3%) pacientes e com um ou mais imunossupressores em 16 (69,5%): metotrexato em oito (34,7%), ciclosporina A em sete (30%) e pulsoterapia com ciclofosfamida em um (4,3%). Gamaglobulina endovenosa foi indicada em quatro (17,3%), talidomida em um (4,3%) e D-penicilamina em um (4,3%).

Por sua vez, dos 23 pacientes, 15 receberam tratamento específico para calcinose: diltiazem em seis (26%), ácido etilendiaminotetracético (EDTA) em cinco (22%) e alendronato em quatro (17,3%). Infiltração da calcinose com

corticosteróide (hexacetonido de triancinolona) foi realizada em um paciente. Excisão cirúrgica foi necessária apenas para o paciente que apresentava calcinose localizada no ureter.

As características clínicas, laboratoriais e terapêuticas associadas com a presença de calcinose estão nas Tabelas 3 e 4.

A análise univariada revelou que os comprometimentos cardíaco ( $p = 0,01$ ) e pulmonar ( $p = 0,02$ ) e necessidade de utilização de um ou mais imunossupressores (metotrexato, ciclosporina A e/ou pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa) no tratamento da DMJ ( $p = 0,02$ ) foram associados com uma maior frequência de calcinose (Tabela 3). Todos os pacientes com envolvimento pulmonar tiveram ausência do anticorpo anti-Jo-1.

No modelo de análise multivariada por regressão logística, a variável dependente foi presença de calcinose, e as variáveis independentes foram comprometimento cardíaco, comprometimento pulmonar e tratamento com um ou mais dos imunossupressores. Esta análise estatística demonstrou que comprometimento cardíaco ( $p = 0,018$ ; OR = 15,56; IC95% 1,59-152,2) e uso de um ou mais dos imunossupressores acima relatados ( $p = 0,037$ ; OR 4,01; IC95% 1,08-14,87) foram as únicas variáveis independentes associadas à presença de calcinose (Tabela 4).

**Tabela 3** - Análise univariada das características demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas associadas com calcinose em 54 pacientes com dermatomiosite juvenil

Características, n (%) ou média $\pm$ DP	Com calcinose (n = 23)	Sem calcinose (n = 31)	p
Sexo feminino	16 (70)	25 (81)	0,34
Idade ao diagnóstico em anos	6,56 $\pm$ 2,6	7,41 $\pm$ 2,78	0,37
Tempo entre início da doença e início do tratamento em anos	1,0 $\pm$ 1,7	0,64 $\pm$ 0,88	0,34
Força muscular graus I, II ou III	12 (52)	15 (48)	1,0
Força muscular grau IV	11 (48)	16 (52)	1,0
$\uparrow$ CK	7 (30)	18 (58)	0,09
$\uparrow$ AST-TGO	15 (65)	23 (74)	0,32
$\uparrow$ ALT-TGP	13 (57)	19 (61)	1,0
$\uparrow$ DHL	19 (83)	25 (81)	1,0
Comprometimento pulmonar	10 (43)	5 (16)	0,02
Comprometimento cardíaco	7 (30)	1 (3)	0,01
Comprometimento gastrointestinal	9 (39)	13 (42)	0,33
Tratamento com um ou mais imunossupressores	15 (65)	10 (32)	0,02
Óbitos	2 (8,7)	2 (6,4)	1,0

ALT-TGP = aspartato alanina transferase; AST-TGO = aspartato aminotransferase; CK = creatinoquinase; DHL = desidrogenase láctica; DP = desvio padrão.

**Tabela 4** - Modelo de análise multivariada por regressão logística das variáveis associadas com calcinose em 54 pacientes com dermatomiosite juvenil

Variável dependente	Variável independente	OR (IC95%)	R <sup>2</sup> Nagelkerke	p
Calcinose	Comprometimento cardíaco	15,56 (1,59-152,2)	0,288	0,018
	Tratamento com um ou mais IS	4,01 (1,08-14,87)		0,037

IC95% = intervalo de confiança de 95%; IS = imunossupressores; OR = *odds ratio*.

A calcinose não foi associada com dados demográficos. A idade de início da doença acima de 6,5 anos (média de idade de início encontrada) foi observada em 12 (52%) pacientes com calcinose *versus* 19 (61%) sem calcinose ( $p = 0,25$ ). O tempo entre início da doença e diagnóstico acima de 1 ano (média do tempo encontrado) foi visto em 11 (48%) pacientes com calcinose *versus* quatro (13%) sem calcinose ( $p = 0,31$ ).

Além disso, não houve diferença estatística entre os grupos com e sem calcinose com relação a: sexo feminino (70 *versus* 81%;  $p = 0,34$ ), fraqueza muscular inicial (graus I, II ou III: 52 *versus* 48%,  $p = 1,0$ ; grau IV: 48 *versus* 52%,  $p = 1,0$ ), elevação dos níveis séricos das enzimas musculares: CK, AST-TGO, ALT-TGP e DHL (30 *versus* 58%;  $p = 0,09$ ; 65 *versus* 74%;  $p = 0,32$ ; 57 *versus* 61%;  $p = 1,0$  e 83 *versus* 81%;  $p = 1,0$ ; respectivamente) e a presença de comprometimento gastrointestinal (39 *versus* 42%;  $p = 0,33$ ) (Tabela 3).

Quatro dos 54 pacientes com DMJ (7%) morreram e realizaram necropsias, dois em cada grupo ( $p = 1,0$ ). Nos dois pacientes que apresentaram calcinose, um óbito foi secundário à sepse e outro a múltiplas perfurações secundárias à vasculite gastrointestinal. Nos dois casos que não tiveram calcinose, os óbitos foram secundários à sepse.

## Discussão

No presente estudo, 54 pacientes com DMJ provenientes de um serviço terciário de referência em reumatologia pediátrica foram analisados. As manifestações clínicas e alterações laboratoriais da DMJ encontradas nestes pacientes foram semelhantes às da literatura médica: redução da força muscular (91,4-100%), elevação das enzimas musculares (94-100%), comprometimentos pulmonar (14,3-30%) e cardíaco (8,5-36%)<sup>8,11</sup>. Entretanto, envolvimento gastrointestinal foi evidenciado em 40% dessa população *versus* 17,1 a 26% da literatura<sup>8,11</sup>.

Calcinose ocorre entre 10 e 70% dos pacientes com DMJ<sup>8,11,12</sup>. O presente estudo identificou tal lesão em 43% dos pacientes com essa miopatia associada aos casos graves da doença, com envolvimento cardíaco e que necessitaram de imunossupressores.

Calcificações distróficas são tumorações que ocorrem em subcutâneo, músculos, fâscias e tendões, com localização

preferencial em membros superiores e inferiores, em locais de trauma, conforme evidenciados nesta população<sup>18</sup>. Neste estudo, houve predomínio de calcinose circunscrita, conforme a literatura<sup>10,20</sup>. Um aspecto relevante foi a presença de calcinose por toda superfície corporal em cerca de 1/5 dos casos. Estas tumorações difusas estão associadas com gravidade e cronicidade da doença<sup>10,18</sup>.

Como observado neste estudo, a calcinose pode preceder o diagnóstico da DMJ, mas costuma ser mais freqüente entre o primeiro e terceiro anos de doença. Entretanto, existe relato do aparecimento da calcinose após 12 anos do início dessa miopatia inflamatória<sup>21</sup>.

A etiopatogenia da calcinose na DMJ é desconhecida, e ainda há poucos estudos na literatura médica sobre este aspecto. Macrófagos e citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ , foram observados no fluido de cálcio<sup>22</sup>. Pachman et al.<sup>23</sup>, em 2000, estudaram o polimorfismo genético do TNF- $\alpha$  e identificaram que o alelo TNF- $\alpha$ -308A esteve associado com calcificações distróficas, curso prolongado da doença e elevação dessa citocina pró-inflamatória. Recentemente, Pachman et al.<sup>24</sup>, em 2006, estudaram cinco casos de calcinose da DMJ. Neste relato, nas calcinose, proteínas ósseas, osteopontina, osteonectina e sialoproteína óssea foram identificadas nos extratos protéicos, e o único mineral detectado foi hidroxiapatita. Entretanto, o tecido das calcificações distróficas foi distinto do osso, com conteúdo mineral alto e distribuição irregular de mineral.

Apenas um estudo avaliou os fatores de risco associados com calcificação distrófica, com modelos de análises univariada e multivariada. Fisler et al.<sup>17</sup> estudaram 35 casos e evidenciaram que calcinose esteve associada com retardo no diagnóstico e início do tratamento, aumento das enzimas musculares e duração prolongada da doença. Pachman et al.<sup>25</sup> também observaram associação entre calcinose e retardo na introdução do tratamento. No presente estudo, apesar do maior tempo observado entre o início dos sinais e sintomas e a instituição da terapêutica nos pacientes com calcinose em relação aos pacientes sem esta manifestação, não houve diferença significativa. Entretanto, calcinose esteve associada com envolvimento sistêmico da doença e uso de terapia agressiva.



No presente trabalho, foi demonstrado, na análise univariada, que a presença de envolvimento cardíaco, pulmonar e uso de imunossupressores foram os fatores associados com calcinose. Entretanto, o modelo de regressão logística revelou que envolvimento cardíaco e uso de citotóxicos foram as variáveis independentes com importância na predição de calcinose.

Existem poucos relatos sobre o comprometimento cardíaco na DMJ, podendo ocorrer miocardite, pericardite e distúrbios de condução<sup>8,11,25-28</sup>. Além disso, são ainda mais raras as descrições de envolvimento cardíaco associado à calcinose<sup>29</sup>. Neste estudo, foram evidenciadas como manifestações de comprometimento cardíaco miocardite e pericardite, no início da doença, em vigência da atividade. Em nenhum dos casos ocorreu insuficiência cardíaca congestiva e distúrbio de condução. A associação entre calcinose e envolvimento cardíaco deve-se, provavelmente, ao fato de ambas serem manifestações de uma doença grave com inflamação persistente.

Corticoterapia é a primeira opção terapêutica para o tratamento da DMJ ativa, com resposta em 80% dos pacientes<sup>1,8,10-12,17,30</sup>. Entretanto, imunossupressores e gamaglobulina endovenosa são drogas modificadoras do curso da doença e indicadas nas fases iniciais do tratamento, visando melhor controle da atividade e diminuição do aparecimento de calcinose, conforme utilização na maioria dos pacientes desta casuística. Além disso, foi demonstrado que o uso de drogas citotóxicas esteve associado ao desenvolvimento de calcinose, provavelmente porque esses pacientes apresentaram uma doença grave e necessitaram dessas medicações<sup>17,25-32</sup>.

Por sua vez, o tratamento da calcinose é controverso, podendo inclusive ocorrer involução espontânea da lesão<sup>10,29</sup>. Relatos foram descritos, com boa eficácia e ausência ou raros eventos adversos, com uso de EDTA, diltiazem e bisfosfonatos (alendronato ou pamidronato), assim como excisão cirúrgica e infiltração local com hexacetonido de triancinolona<sup>18,26-33</sup>, conforme utilizados neste estudo.

Outro aspecto interessante foi a mortalidade evidenciada nesses pacientes, causada por infecção e atividade sistêmica da doença. Óbitos por sepse ocorreram em 5,5% dos pacientes com DMJ, com confirmação pela necropsia. Por sua vez, um paciente que apresentou cólicas abdominais recorrentes teve, na necropsia, evidência de vasculite de mucosa, submucosa e serosa com ulcerações e perfuração do trato gastrointestinal. Na literatura, esta última manifestação ocorre em até 14% dos pacientes com esta doença<sup>34</sup>.

Uma das limitações deste estudo foi avaliação retrospectiva de prontuários de um único serviço terciário de reumatologia pediátrica, ao longo de 16 anos consecutivos. Além disso, os intervalos de confiança extremamente largos evidenciados nesta pesquisa podem refletir o pequeno tamanho da amostra estudada devido à raridade da doença.

Recentemente, escalas de avaliação da atividade da doença – *Disease Activity Score (DAS)*<sup>35</sup> –, testes de força muscular – *Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS)* e *Manual Muscle Testing (MMT)*<sup>36</sup> – e avaliações de exames complementares (capilaroscopia e ressonância nuclear magnética)<sup>37</sup> têm sido utilizados pelos reumatologistas pediátricos na avaliação da DMJ. Estudos prospectivos avaliando associação entre calcinose e atividade da doença mensurada com esses instrumentos deverão ser realizados.

Em conclusão, o aparecimento da calcinose foi freqüente na DMJ e durante a evolução da doença. Esta manifestação foi associada aos casos mais graves, que apresentaram envolvimento cardíaco e necessitaram da utilização de imunossupressores no seu tratamento.

### Agradecimentos

À Dra. Luciana B. Paim, pelo auxílio na consulta de alguns prontuários, e ao Prof. Dr. Claudio Leone, pelo auxílio na análise estatística.

### Referências

- Cassidy JT, Lindsley CB. Juvenile dermatomyositis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of pediatric rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 407-41.
- Ansell BM. Juvenile dermatomyositis. Rheum Dis Clin North Am. 1991;17:931-42.
- Ansell BM. Juvenile dermatomyositis. J Rheumatol Suppl. 1992; 33:60-2.
- Mastaglia FL, Ojeda VJ. Inflammatory myopathies: Part 1. Ann Neurol. 1985;17:215-27.
- Mastaglia FL, Ojeda VJ. Inflammatory myopathies: Part 2. Ann Neurol. 1985;17:317-23.
- Miller FW. Inflammatory myopathies. Annual Review Course 55th Annual Scientific Meeting; 1991 Nov; Boston: Massachusetts; 1991.
- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease Registry. Arthritis Rheum. 2003;49:300-5.
- Sogabe T, Silva CA, Kiss MHB. Clinical and laboratory characteristics of 50 children with dermato/polymyositis. Rev Bras Reumatol. 1996;36:351-9.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975;292:344-7.
- Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. J Pediatr. 1983; 103:882-8.
- Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, Resende MB, Moutinho KC, Carvalho Mde S, et al. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratory, histological, therapeutic and evolutive parameters of 35 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60:889-99.

12. Plotz PH, Rider LG, Tragoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. NIH conference. [Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy](#). *Ann intern Med*. 1995;122:715-724.
13. Pachman LM, Boskey AL. [Clinical manifestations and pathogenesis of hydroxyapatite crystal deposition in juvenile dermatomyositis](#). *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8:236-43.
14. Crowe WE. Dermatomyositis and polymyositis In: Gershwin ME, Robbins DL. *Musculoskeletal diseases of children*. New York: Grune & Stratton; 1983. p. 113-37.
15. Burgos-Vargas R, Vasquez-Mellado J, Gomez-Gordillo Y, Katona G. [Estudio clinico de la polidermatomiositis de inicio en la infancia](#). *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1987;44:463-70.
16. Miller LC, Michael AF, Kim Y. [Childhood dermatomyositis](#). Clinical course and long-term follow-up. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987; 26:561-6.
17. 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;47:505-11.
18. Rider LG. Calcinosis in juvenile dermatomyositis: pathogenesis and current therapies. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. <http://www.pedrheumonlinejournal.org>. Acesso: 23/07/2007.
19. Medical Research Council. *Aids to the investigation of peripheral nerve injuries*. 2nd ed. London: Majesty's Stationery; 1943.
20. Black AS, Kanat IO. [A review of soft tissue calcifications](#). *J Foot Surg*. 1985;24:243-50.
21. Wanankul S, Pongprasit P, Wattanakrai P. [Calcinosis cutis presenting years before other clinical manifestations of juvenile dermatomyositis: report of two years](#). *Australas J Dermatol*. 1997;38:202-5.
22. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. [New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment](#). *J Pediatr*. 2001;138:763-6.
23. 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;43:2368-77.
24. 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;54:3345-50.
25. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, Amoroso L, Dyer A, Lipton R, et al. [Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis](#). *J Pediatr*. 2006;148:247-53.
26. Romero KT, Terreri MT, Len CA, Hilário MO. [Dermatomiosite e polimiosite juvenis: diagnóstico e tratamento](#). *Rev Paul Pediatr*. 2003;21:223-7.
27. Pilkington CA, Wedderburn LR. [Paediatric idiopathic inflammatory muscle disease: recognition and management](#). *Drugs*. 2005;65:1355-65.
28. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. [Inflammatory myopathies in children](#). *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:493-520, vi-vii.
29. Ostrov BE, Goldsmith DP, Eichenfield AH, Athreya BH. [Hypercalcemia during the resolution of calcinosis universalis in juvenile dermatomyositis](#). *J Rheumatol*. 1991;18:1730-4.
30. Reed AM, Lopez M. [Juvenile dermatomyositis: recognition and treatment](#). *Paediatr Drugs*. 2002;4:315-21.
31. Stringer E, Feldman BM. [Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis](#). *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:503-6.
32. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN, et al. [The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids](#). *Arthritis Rheum*. 2005;52:3570-8.
33. Castro TC, Yamashita E, Terreri MT, Len CA, Hilário MO. [Calcinose na infância, um desafio terapêutico](#). *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47:63-8.
34. Downey EC Jr., Woolley MM, Hanson V. [Required surgical therapy in the pediatric patient with dermatomyositis](#). *Arch Surg*. 1988;123:1117-20.
35. Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. [Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence](#). *Arthritis Rheum*. 2003;49:7-15.
36. Huber AM, Feldman BM, Rennebohm RM, Hicks JE, Lindsley CB, Perez MD, et al. [Validation and clinical significance of the Childhood Myositis Assessment Scale for assessment of muscle function in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies](#). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1595-603.
37. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PReS). [An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis \(JDM\)](#). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:990-3.

## Correspondência:

Adriana Maluf Elias Sallum  
 Av. Juriti, 187/21  
 CEP 04520-000 – São Paulo, SP  
 E-mail: adrialuf@icr.hcnet.usp.br