

# CALCIFICACIONES Y OSIFICACIONES ECTÓPICAS

S. AZRIEL MIRA, G. MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA, E. JÓDAR GIMENO  
Y F. HAWKINS CARRANZA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN.  
HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID.

## INTRODUCCIÓN

El depósito de sales de calcio en tejidos extraesqueléticos (calcificación ectópica) y la matriz ósea ectópica (osificación heterotópica) tienen una etiología multifactorial, debido a la diversidad de condiciones patológicas causantes (tablas 1 y 2)<sup>1</sup>. Pero frecuentemente la causa puede ser desconocida. En la vejez, las calcificaciones de tejidos como las arterias son tan frecuentes que se considera como una condición fisiológica, propia de la edad, similar a la pérdida de masa ósea. En algunas patologías, la calcificación u osificación ectópica se acompaña de anomalías bioquímicas.

El mineral precipitado puede estar constituido por compuestos amorfos de fosfato-cálcico ( $\text{CaHPO}_4$  o  $\text{Ca}_3[\text{PO}_4]_2$ ), en otras ocasiones por cristales de hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10} [\text{PO}_4]_6 \times [\text{OH}]_2$ ) o bien por tejido óseo. En condiciones fisiológicas, las concentraciones de iones de calcio y fosfato en los líquidos extracelulares son considerablemente mayores que las necesarias para la precipitación de hidroxiapatita. A pesar del estado de sobresaturación de las soluciones iónicas existen en muchos tejidos y en el plasma inhibidores que evitan la precipitación y mineralización de dichos minerales en tejidos extraesqueléticos. Entre ellos destacan el pirofosfato inorgánico y la proteína de matriz ósea GLA<sup>2</sup>. La patogenia de la mineralización ectópica puede deberse a 3 mecanismos diferentes<sup>3</sup>. Por un lado, el producto de solubilidad calcio/fosfato en cantidades supranormales en

**Tabla 1**  
*Clasificación según la patogenia*

### Calcificaciones metastásicas

- Hipercalcemia
- Hiperparatiroidismo
- Sarcoidosis
- Hipervitaminosis D
- Insuficiencia renal
- Síndrome leche-alcalinos
- Hiperfosfatemia
- Calcinosis tumoral
- Hipoparatiroidismo
- Pseudohipoparatiroidismo
- Lisis celular postquimioterapia
- Insuficiencia renal
- Idiopática

### Calcificaciones distróficas

- Calcinosis (universal o circunscrita)
- Dermatomiositis
- Esclerodermia
- Lupus eritematoso sistémico
- Postrumática

### Osificación ectópica

- Miositis osificante (adquirida)
- Quemaduras
- Cirugía
- Lesión neurológica
- Tumores
- Miositis o fibrodisplasia osificante progresiva
- Heteroplasia ósea progresiva

**Tabla 2**  
*Clasificación según la etiología*

- Calcificaciones metabólico-endocrinas
- Hiperparatiroidismo primario y secundario
- Hipoparatiroidismo
- Condrocálcinosis
- Ocronosis
- Calcificaciones idiopáticas o calcinosis
- Esclerodermia
- Dermatomiositis
- Miositis osificante progresiva
- Calcificaciones en procesos articulares degenerativos
- Periartritis calcificada
- Condromatosis
- Calcificaciones de origen diverso
- Postrumáticas
- Tumorales
- Neurógenas (parapléjicas)
- Postinfecciosas (abscesos o inyecciones)
- Idiopáticas
- Calcificaciones vasculares
- Arteriales (aneurismas)
- Venosas (varices)
- Calcificaciones parasitarias
- Cisticercosis

en determinadas enfermedades sin poder establecer una causa que lo justifique.

## CALCIFICACIONES METASTÁSICAS

El líquido extracelular condiciona la aparición de calcificaciones metastásicas. Alternativamente, el mineral puede depositarse a nivel de un tejido metabólicamente alterado y/o necrosado como una calcificación distrófica, a pesar de un balance mineral normal. Quizá en estas situaciones se produzca un desbalance entre las sustancias favorecedoras de la mineralización y las inhibidoras, debido a la ausencia o disminución del pirofosfato inorgánico, que evita habitualmente el depósito de sales de calcio en los tejidos no óseos. Por último, se puede formar hueso verdadero

Se produce la precipitación directa del mineral cuando el producto de solubilidad calcio/fosfato en el líquido extracelular excede el valor de  $75 \text{ (mg/dl} \times \text{mg/dl)}^3$ . Sin embargo, el umbral crítico del producto calcio/fosfato que induce la calcificación no está claramente definido y puede variar con la edad. En adultos, se ha considerado 70 el valor máximo para el riñón. Es posible que los niños toleren valores del producto de solubilidad más elevados, dado que suelen presentar fisiológicamente niveles mayores de fosfato comparado con los adultos, aunque esta cuestión no está

Correspondencia: S. Azriel Mira.  
Servicio de Endocrinología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, Km 5.  
Madrid.  
Aceptado para su publicación el 11-VI-2001.

bien establecida. El depósito mineral ectópico puede acontecer también en situaciones de hiperfosfatemia con hipocalcemia concomitante. Cabe también la posibilidad de la participación de algún otro factor no identificado en la aparición de las calcificaciones.

El mineral depositado en la calcificación metastásica está constituido inicialmente por cristales amorfos de fosfatocálcico, formándose posteriormente hidroxapatita. Independientemente de la causa que origine el desbalance mineral se originan las calcificaciones, aunque el patrón de distribución varía en función de si predomina la hipercalcemia o la hiperfosfatemia. Existe cierta predilección para la precipitación en ciertos tejidos. La hipercalcemia se asocia típicamente con depósitos minerales en riñones, pulmones y fundus gástrico. En estos órganos secretadores de ácidos la tendencia alcalina local favorece la precipitación cálcica. A nivel renal, las calcificaciones predominan en la luz tubular, en los cálices o en la pelvis; y en el pulmón, afectan a las paredes alveolares y al sistema venoso. También pueden afectarse la media de las grandes arterias, el tejido elástico del endocardio, la conjuntiva y los tejidos periarticulares, aunque no está aclarada la causa de la predisposición por estas localizaciones. Las causas conocidas de calcificación metastásica mediada por hipercalcemia incluyen el síndrome de leche-alcalinos, la hipervitaminosis D, la sarcoidosis y el hiperparatiroidismo. Si predomina la hiperfosfatemia, son características las calcificaciones a nivel renal, en ganglios basales y en tejidos subcutáneos periarticulares. Las principales causas de hiperfosfatemia que condicionan la aparición de calcificaciones incluyen el hipoparatiroidismo idiopático, el pseudohipoparatiroidismo (tipo I) y la lisis celular masiva tras tratamiento con quimioterapia por leucemia. Es de reseñar el hecho inexplicable de que las calcificaciones ectópicas son más frecuentes en el pseudohipoparatiroidismo tipo I que en el hipoparatiroidismo idiopático, a pesar de niveles de fosfato séricos comparables. En la insuficiencia renal, el mecanismo que determina la aparición de las calcificaciones es mixto, influyendo la hiperfosfatemia, la hipercalcemia o ambas.

## CALCIFICACIONES DISTRÓFICAS

Este tipo de calcificaciones tienen lugar a pesar de un producto de solubilidad calcio/fosfato normal<sup>3</sup>. El daño tisular o la necrosis de cualquier origen favorecen su aparición, así como los implantes bioprotésicos, con o sin cambios degenerativos asociados<sup>4</sup>. El tejido alterado podría liberar material con propiedades de nucleación. Un ejemplo de este fenómeno sería la lesión caseosa de la tuberculosis. Los factores locales que predisponen a la precipitación de las sales de calcio son poco conocidos. Se ha postulado la participación de moléculas de adhesión como la osteopontina<sup>5</sup>, la sialoproteína ósea y la fibronectina<sup>6</sup> en su patogenia, así como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>7</sup>. En caso de coexistencia de elevación de los niveles de 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. El término de calcinosis se refiere a un tipo de calcificación distrófica que aparece en conectivopatías, especialmente dermatomiositis, esclerodermia y lupus eritematoso sistémico. Otras causas de calcinosis incluirían metástasis y lesiones traumáticas que producen tejido necrótico. La calcinosis puede afectar a una zona localizada, con pequeños depósitos en la piel y tejido subcutáneo, en concreto en la región extensora de las articulaciones y en las yemas de los dedos (calcinosis circunscrita); o bien, puede ser más generalizada no sólo en piel y tejido subcutáneo, sino también en regiones periarticulares profundas y en áreas sometidas a traumatismos (calcinosis universal). Un ejemplo de calcinosis circunscrita sería la tendinitis calcificada. Las lesiones de la calcinosis pueden ser nódulos de consistencia dura de pequeño o mediano tamaño, que originan atrofia muscular y contracturas.

## OSIFICACIÓN ECTÓPICA

La osificación ectópica puede aparecer como consecuencia de una inflamación de la fas-

cia tras una lesión neurológica, cirugía, trauma o quemadura, en cuyo caso se denomina miositis osificante u osificación ectópica adquirida. Puede ocurrir en el mismo lugar de la lesión, como en un reemplazamiento de cadera, o a distancia del daño tisular, como en el caso de lesiones neurológicas medulares o en tumores. También acontece en el seno de enfermedades hereditarias de etiopatogenia desconocida, como son la miositis osificante progresiva, la heteroplasia ósea progresiva y la osteodistrofia hereditaria de Albright. El tejido dañado contiene las células precursoras necesarias y las señales de inducción para formar tejido óseo verdadero. Se ha postulado la participación de las proteínas morfogenéticas (BMP) en la osteogénesis extraesquelética, independiente de la osificación endocondral<sup>8</sup>. El hueso formado es laminar, con sistemas haversianos, es activamente remodelado por osteoblastos y osteoclastos, y en ocasiones contiene tejido hematopoyético.

## CALCINOSIS TUMORAL

La calcinosis tumoral es una enfermedad hereditaria descrita por vez primera en 1899. Se caracteriza por la presencia de calcificaciones metastásicas periarticulares, con especial predilección por hombros y caderas. Un tercio de los casos descritos son familiares, con herencia autosómica recesiva, aunque también se ha descrito algún caso autosómico dominante<sup>9</sup>. No hay diferencia por sexos, pero hay mayor prevalencia en la raza negra, habiendo pocos casos descritos en la literatura en sujetos caucásicos<sup>10</sup>. Aparece en la infancia y en la segunda década de la vida. La base genética de la calcinosis tumoral es desconocida.

En cuanto al mecanismo etiopatogénico, es incierto. En gran parte de los pacientes, la hiperfosfatemia es un factor patogénico importante, a través del incremento del filtrado renal de fosfato. Se produce también un aumento de la síntesis de calcitriol por disregulación de la 25-OH-vitamina D renal, y como consecuencia hay un aumento en la absorción del calcio de la dieta, con supresión de los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH)<sup>11</sup>. Otro factor patogénico podría ser el daño tisular

lar con necrosis grasa. La calcinosis tumoral podría representar por tanto un proceso reparativo tisular.

Clínicamente se manifiestan como depósitos minerales extracapsulares. Son típicamente masas indoloras, irregulares en la forma y de crecimiento variable. Después de 1 ó 2 años pueden alcanzar el tamaño de una naranja y llegar a pesar 1 kg o más. Estas tumoraciones en ocasiones pueden infiltrar estructuras profundas como fascias, músculos y tendones, y afectar a estructuras neurales por efecto de compresión. Las lesiones también pueden ulcerar la piel formando fístulas externas, con el riesgo consiguiente de infección. Otros problemas potenciales secundarios incluyen anemia crónica, febrícula, linfadenopatías, esplenomegalia y amiloidosis. Un hallazgo característico es la presencia de anomalías dentarias, con raíces cortas y obliteración de la bulba por el depósito cálcico<sup>12</sup>. Desde el punto de vista analítico, los niveles de fósforo y calcitriol pueden hallarse elevados<sup>13</sup>, así como el cociente transporte máximo de fosfato/filtración glomerular. Los niveles séricos de calcio y fosfatasa alcalina son habitualmente normales, por lo que se mantiene un balance calcio/fósforo positivo. Algunos pacientes presentan franca hipocalciuria. Los cristales formados son de hidroxapatita.

Histopatológicamente, las masas tumorales corresponden a reacciones granulomatosas a partir de un cuerpo extraño, que forman estructuras multiloculares y quistes, cuyas cápsulas están compuestas de tejido conectivo y material calcáreo<sup>14</sup>. Ocasionalmente, las lesiones maduras también presentan espículas de hueso esponjoso y de cartílago.

Desde el punto de vista terapéutico, no existe un tratamiento claramente eficaz para la calcinosis tumoral. La exéresis quirúrgica se reserva para aquellas masas calcificadas subcutáneas dolorosas, que producen problemas secundarios, o son cosméticamente inaceptables. Si la resección es completa, la recurrencia es improbable. Ni la radioterapia ni los corticoides se han mostrado eficaces. Se ha descrito la disolución de los tumores calcificados tras la administración de un quelante del fósforo, el hidróxido de aluminio, junto con la deprivación dietética de calcio y fósforo, en algunos casos esporádicos<sup>15</sup>. Ade-

más la reducción de los niveles de fosfato en el líquido extracelular puede ayudar a prevenir la formación de nuevos depósitos minerales. Estudios preliminares apuntan a que la calcitonina puede ser eficaz al incrementar el aclaramiento renal del fosfato<sup>16</sup>. La acetazolamida asociada a dosis elevadas de hidróxido de aluminio se ha utilizado en algún paciente con resultados alentadores<sup>17</sup>.

## DERMATOMIOSITIS

La dermatomiositis es una enfermedad multisistémica del tejido conectivo causada por una vasculitis de pequeño vaso. La inflamación no supurativa aguda y crónica afecta especialmente a la piel y el músculo estriado. La calcificación distrófica aparece frecuentemente tras los episodios de inflamación y puede causar incapacidad importante.

Esta conectivopatía es más frecuente en el sexo femenino. Tiene 2 picos de incidencia: a los 5-15 años, correspondiendo a la forma infantil o juvenil, y a los 50-60 años. La dermatomiositis en el adulto tiene carácter paraneoplásico. La forma juvenil se comporta como una microangiopatía mediada por complemento<sup>18</sup>. Parece ligada al alelo HLA-DQA1\*051.

El mecanismo patogénico de la calcificación distrófica es desconocido. Deficiencias inmunológicas predisponen al paciente a presentar esta complicación<sup>19</sup>. La calcinosis puede reflejar un proceso de cicatrización o reparación. Esta hipótesis se basa en la observación de que los depósitos minerales ocurren primeramente en los músculos más afectados durante la fase aguda de la enfermedad. Se han barajado posibles causas de las calcificaciones distróficas, como la 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 por microscopía electrónica que las calcificaciones consisten en cristales de hidroxapatita.

En la dermatomiositis juvenil, las calcificaciones aparecen al año o a los 3 años del comienzo de la enfermedad y tienen lugar en el 25% al 50% de los sujetos. Sin em-

bargo, la calcinosis puede preceder a la miopatía<sup>20</sup>. En la calcinosis universal, los depósitos minerales aparecen en los tejidos subcutáneos o en planos más profundos, primeramente en las regiones periarticulares o en aquellas áreas sometidas a traumas. En la calcinosis circunscrita, las calcificaciones son más localizadas y típicamente aparecen alrededor de las articulaciones. Pueden ser masas superficiales en la piel o aparecer como nódulos subcutáneos. Las mineralizaciones ectópicas pueden causar dolor, ulceración en la piel, limitación de la movilidad, contracturas musculares y predisponer a la formación de abscesos. Habitualmente, las calcificaciones distróficas permanecen estables, aunque se ha descrito algún caso de resolución espontánea.

En la analítica se puede encontrar hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia, aunque habitualmente estos valores son normales. En la orina de los niños afectados se han encontrado niveles de  $\gamma$ -carboxiglutámico elevados, especialmente en presencia de calcinosis<sup>21</sup>.

El tratamiento con altas dosis de prednisona, tan pronto como aparezcan los síntomas, es importante para minimizar el riesgo de calcinosis y para asegurar una adecuada recuperación funcional<sup>22</sup>. Si la respuesta es incompleta, se considera la adición de agentes inmunosupresores como la ciclosporina. Los quelantes de fósforo pueden revertir los depósitos minerales. Se han descrito mejorías en algún caso puntual con probenecid<sup>23</sup> y con diltiazem<sup>24</sup>, pero no se ha demostrado en estudios controlados. También se ha planteado la cirugía en caso de depósitos cálcicos muy molestos.

El pronóstico de la dermatomiositis es variable, ya que depende del curso clínico de la enfermedad; puede ser persistente a pesar del tratamiento, presentar frecuentes recaídas o incluso que haya una remisión completa. La calcinosis es la principal causa de minusvalía a largo plazo de la dermatomiositis.

## FIBRODISPLASIA (MIOSITIS) OSIFICANTE PROGRESIVA

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), también denominada miositis osi-

ficante progresiva, es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo de gran rareza<sup>25</sup>. Sólo hay descritos 600 casos, con afectación igual por razas y sexos. La incidencia estimada en el Reino Unido es de un caso por 1-2 millones de recién nacidos. La herencia tiene carácter autosómico dominante con expresión variable, aunque la mayoría de los casos son esporádicos<sup>26</sup>.

Es una entidad diferente a la miositis osificante adquirida, que acontece tras un traumatismo, reemplazamiento de una cadera o tras enfermedades neurológicas como poliomieltitis, meningitis o lesiones medulares.

No se ha identificado el defecto genético. Parece que podría asociarse a una sobreexpresión del gen de la BMP4<sup>27</sup>.

Esta enfermedad se manifiesta con una tríada clínica diagnóstica: a) anomalías digitales como acortamiento del primer metatarsiano y falange proximal, y en algunos sujetos también del primer metacarpiano; también es típica la sinostosis e hipoplasia de las falanges; b) osificación heterotópica de músculos esqueléticos, tendones, ligamentos, aponeurosis y fascias, precedida de tumoraciones inflamatorias dolorosas y c) distribución anatómica de las lesiones característica: de dorsal a ventral, de craneal a caudal, de proximal a distal<sup>28</sup>. La sospecha diagnóstica puede ser evidente desde el nacimiento, aunque las malformaciones digitales no son patognomónicas de esta entidad. La FOP se diagnostica ante la presencia de tumoraciones inflamatorias recurrentes en partes blandas de aparición espontánea o tras un mínimo traumatismo (inyecciones intramusculares), en la primera década o en la adolescencia, o ante la confirmación radiológica de osificación heterotópica. Aunque algunas tumoraciones revierten espontáneamente, la mayoría maduran a través de un proceso endocondral, formando hueso ectópico. Las tumoraciones inflamatorias son dolorosas, se acompañan ocasionalmente de fiebre, simulando un proceso infeccioso, y pueden recidivar con una frecuencia impredecible. Algunos pacientes pueden tener períodos de enfermedad quiescente. Pero cuando se desarrolla la osificación, la lesión es permanente. La musculatura paraespinal se afecta precozmente, seguida de los hombros y las caderas. Los tobillos, las muñecas y la man-

díbula se afectan más tardíamente. Gradualmente, las masas óseas inmovilizan las articulaciones, causando una importante limitación funcional, contracturas y deformidades, sobre todo en el cuello y hombros. La osificación alrededor de las caderas ocasiona la incapacidad para la deambulación. La afectación de la musculatura de la masticación limita los movimientos de la mandíbula y en último término puede provocar una desnutrición. La anquilosis de la columna vertebral y de la caja torácica provoca una restricción de la movilidad y de la capacidad pulmonar. Otras deformidades esqueléticas son la escoliosis y la cifosis. Los músculos vocales, el diafragma, los músculos extraoculares, el músculo cardíaco y la musculatura lisa están característicamente preservados de afectación. Aunque en las mujeres afectadas se produce una amenorrea secundaria, hay casos descritos de descendencia. Otras características clínicas son la sordera y la alopecia. No se ha descrito mayor frecuencia de fracturas en los huesos heterotópicos frente al esqueleto normotópico.

Los estudios bioquímicos del metabolismo mineral son normales, aunque la fosfatasa alcalina sérica puede estar aumentada durante las fases de exacerbaciones o períodos de mayor actividad.

La histopatología de la lesión inicial de la FOP consiste en una agregación de linfocitos B y T en los espacios perivasculares de los músculos<sup>29</sup>. Seguidamente, un infiltrado de células T se observa entre las fibras musculares edematosas, y se forma una lesión fibroproliferativa angiogénica. La inmunotinción con anticuerpo monoclonal marcado para la BMP4 en las lesiones de la FOP es intensa. La formación de hueso ectópico tiene lugar a través de una osificación endocondral. Las lesiones óseas maduras contienen sistemas haversianos y el hueso esponjoso puede contener tejido hematopoyético.

En cuanto al tratamiento médico de la FOP, no se ha establecido<sup>25</sup>. La rareza e infrecuencia de esta enfermedad, la severidad variable y el curso clínico fluctuante se convierten en dificultades a la hora de plantearse terapias experimentales. Se han ensayado diferentes tratamientos con hormona adrenocorticotropa (ACTH), corticosteroides, quelantes del calcio de la dieta, infusión intravenosa con ácido

ethylenediaminetetracético (EDTA), antiinflamatorios no esteroideos, radioterapia, etidronato disódico y warfarina, sin eficacia probada. Se han obtenido beneficios limitados con el empleo de corticosteroides y etidronato disódico conjuntamente durante las fases de actividad<sup>30</sup>. Es importante la realización de rehabilitación articular y fisioterapia pulmonar entre otras medidas preventivas. El tratamiento quirúrgico es contraproducente por varios motivos. Por un lado, la liberación quirúrgica de las contracturas articulares suele ser poco exitosa y dificultosa, incluso el propio trauma puede inducir la formación de nuevo hueso heterotópico. Es característica la recurrencia de las masas óseas tras la exéresis quirúrgica. Además, la intervención quirúrgica se asocia a numerosas complicaciones, como problemas para la anestesia general y cardiovasculares, así como las frecuentes infecciones pulmonares que presentan en el postoperatorio.

A pesar de la gran incapacidad que conlleva esta enfermedad, algunos pacientes logran sobrevivir varias décadas, aunque la mayoría fallece por las complicaciones respiratorias.

## HETEROPLASIA ÓSEA PROGRESIVA

La heteroplasia ósea progresiva (HOP) ha sido descrita recientemente en 1994<sup>31</sup>. Sólo hay 29 casos publicados en la literatura (17 niñas y 12 niños). Su herencia es autosómica dominante, pero hay casos esporádicos. Consiste en una alteración genética de la diferenciación mesenquimal. Su etiopatogenia es desconocida. Una hipótesis planteada es que se trate de una manifestación clínica de la deficiencia de la subunidad- $\alpha$  de la proteína G, que estimula la adenilciclasa, debido a una mutación inactivante del gen que codifica dicha proteína: el GNAS1 (cromosoma 20q13)<sup>32</sup>.

Clínicamente la HOP se caracteriza por la presencia de osificación dérmica en la infancia y una progresiva osificación heterotópica cutánea, subcutánea y a nivel de tejidos conectivos profundos en la adolescencia. Se diferencia de la FOP por la ausencia de malformaciones esqueléticas y de tumoraciones inflamatorias, la distri-

bucción asimétrica en mosaico de las lesiones, la ausencia de un patrón predecible de osificación y el predominio de la osificación intramembranosa. Las diferencias con la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) incluirían la afectación de musculatura profunda y fascia y no sólo de tejidos superficiales, la ausencia de endocrinopatías asociadas, de obesidad, de talla baja y de acortamiento del cuarto y quinto metacarpianos. Tampoco se acompaña de las alteraciones del metabolismo mineral típicas de la OHA, siendo en la HOP el estudio mineral normal. Ocasionalmente se elevan los niveles de lacticodehidrogenasa (LDH) y creatinfosfoquinasa (CPK). Los tratamientos hasta ahora ensayados en esta enfermedad no han sido efectivos y el pronóstico de estos pacientes es incierto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fawthrop FW, Russell RGG. Ectopic calcification and ossification. En: Nordin BEC, Need AG, Morris HA, eds. *Metabolic bone and stone disease*. (3.ª ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993; 325-338.
- Anderson HC. Calcific diseases: a concept. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 341-348.
- Whyte MP. Extraskelital (ectopic) Calcification and Ossification. En: Favus MJ, eds. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (4.ª ed). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 427-429.
- Giachelli CM. Ectopic Calcification. Gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J of Pathol* 1999; 154 (3): 671-675.
- Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000; 19 (7): 615-622.
- Daculsi G, Pilet P, Cottrel M, Guicheux G. Role of fibronectin during biological apatite crystal nucleation ultrastructural characterization. *J Biomed Mater Res* 1999; 47 (2): 228-233.
- 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 (21): 2.636-2.642.
- Sasano Y, Ohtani E, Narita K, Kagayama M, et al. BMPs induce direct bone formation in ectopic sites independent of the endochondral ossification *in vivo*. *Anat Rec* 1993; 236 (2): 373-380.
- Lyles KW, Burkes EJ, Ellis GJ, Lucas KJ, Dolan EA, Drezner MK, et al. Genetic transmission of tumoral calcinosis: autosomal dominant with variable clinical expressivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1.093-1.096.
- Harwood CA, Cook MG, Mortimer PS. Tumoral calcinosis: an unusual cause of cutaneous calcification. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21 (2): 163-166.
- Prince MJ, Schaefer PC, Goldsmith RS, Chausmer AB. Hyperphosphatemic tumoral calcinosis: association with elevation of serum 1,25-dihydroxy-cholecalciferol concentrations. *Ann Intern Med* 1982; 96:586-591.
- Whyte MP. Tumoral Calcinosis. En: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (4.ª ed). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 431-432.
- Lyles KW, Halsey DL, Friedman NE, Lobaugh B. Correlations of serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D, phosphorus, and parathyroid hormone in tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 88-92.
- Pakasa NM, Kalengayi RM. Tumoral calcinosis: a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earliest changes. *Histopathology* 1997; 31: 18-24.
- Gregosiewicz A, Warda E. Tumoral calcinosis: successful medical treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 1.244-1.249.
- Salvi A, Cerudelli B, Cimino A, Zuccato F, Giustina G. Phosphaturic action of calcitonin in pseudotumoral calcinosis (carta). *Horm Metab Res* 1983; 15: 260.
- Yamaguchi T, Sugimoto T, Imai Y, Fukase M, Fujita T, Chihara K. Successful treatment of hyperphosphatemic tumoral calcinosis with long-term acetazolamide. *Bone* 1995; 16: 247S-250S.
- Kissel JY, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986; 314: 329-334.
- Moore EC, Cohen F, Douglas SD, Gutta V. Staphylococcal infections in childhood dermatomyositis: association with the development of calcinosis, raised IgE concentrations and granulocyte chemotactic defect. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 378-383.
- 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: 1.198-1.204.
- Lian JB, Pachman LM, Gundberg CM, Partridge RE, Maryjowski MC. Gamma-carboxyglutamate excretion and calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1.094-1.100.
- Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983; 103: 882-888.
- Eddy MC, Leelawattana R, McAlister WH, Whyte MP. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: resolution during probenecid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3.536-3.542.
- Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hubscher O. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1996; 23: 2.152-2.155.
- Smith R. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinical lessons from a rare disease. *Clin Orthop* 1998; 346: 7-14.
- Delatycki M, Rogers JG. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 1998; 346: 15-18.
- Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Tanb R, Muenke M, Kaplan FS. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med* 1996; 335: 555-561.
- Kaplan FS, Shore ME, White MP. Fibrodysplasia (myositis) Ossificans Progressiva. En: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. (4.ª ed). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 435-437.
- Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 1998; 346: 19-25.
- Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 1998; 346: 117-120.
- Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD, Gannon FH, Finkel G, Hahn G, et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 425-436.
- Eddy MC, Jan De Beur SM, Yandow SM, McAllister WH, Shore EM, Kaplan FS, et al. Deficiency of the  $\alpha$ -subunit of the stimulatory G protein and severe extraskelital ossification. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2.074-2.083.