

Zwapnienia tkanek w przebiegu chorób reumatycznych

Calcinosis in rheumatic diseases

Anna Rychlewska-Hańczewska, Mariusz J. Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Mariusz J. Puszczewicz

Słowa kluczowe: wapnica, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zapalenie skórno-mięśniowe.

Key words: calcinosis, lupus erythematosus systemicus, sclerodermia, dermatomyositis.

Streszczenie

Wapnica tkanek miękkich zdarza się w uszkodzonych lub nieukrwionych tkankach przy normalnym metabolizmie wapniowo-fosforanowym. Jest często obserwowana w tkance podskórnej w układowych chorobach tkanki łącznej, szczególnie w toczeniu rumieniowatym układowym, twardzinie układowej i zapaleniu skórno-mięśniowym. Może obejmować określone lokalizacje lub być rozsiana. W pracy omówiono patogenezę, obraz kliniczny i leczenie wapnicy w przebiegu chorób reumatycznych. Zwapnienia mogą wtórnie prowadzić do atrofii mięśni, przykurczów i owrzodzeń skóry, bywają także powikłane powtarzającymi się epizodami miejscowych zapaleń i zakażeń. W leczeniu wykorzystuje się warfarynę, kolchicynę, probenecyd, bisfosfoniary, diltiazem, minocyklinę, a także tlenek glinu, salicylany. Stosuje się również usunięcie chirurgiczne i terapię laserową, jednak żadne ww. postępowanie terapeutyczne nie zapobiega ani nie zmniejsza procesu zwapnień w obrębie tkanek.

Summary

Calcinosis occurs in damaged or devitalized tissues in the presence of normal calcium/phosphorus metabolism. It is often noted in the subcutaneous tissues in the course of connective tissues diseases – primarily systemic lupus erythematosus systemicus, sclerodermia and dermatomyositis – and may involve a relatively localized area or be widespread. The aim of the study was to discuss the classification, pathogenesis, clinical features and treatment of calcinosis in rheumatic diseases. The calcinotic accumulations may lead secondarily to muscle atrophy, joint contractures and skin ulceration complicated by recurrent episodes of local inflammation and infection. Warfarin, colchicines, probenecid, bisphosphonates, diltiazem, minocycline, aluminium hydroxide, salicylate, surgical extirpation and carbon dioxide laser therapies have been used in the treatment of calcinosis. However, that kind of medication has not convincingly prevented or reduced calcinosis.

Klasyfikacja zwapnień

Depozyty wapnia i fosforanów w tkankach miękkich mogą być klasyfikowane w pięciu kategoriach:

- zwapnienia metastatyczne,
- zwyrodnienie wapniowe,
- wapnica,
- zwapnienia idiopatyczne,
- skłonność do zwapnień na podłożu uszkodzenia tkanek.

Zwapnienia metastatyczne pojawiają się wówczas, gdy stężenie wapnia i fosforanów jest podwyższone. Obejmują zdrowe tkanki i zwykle towarzyszą chorobom, takim jak nadczynność tarczycy, nowotwory, zespół mlekowo-alkaliczny oraz przedawkowanie witaminy D. Ze zwyrodnieniem wapniowym mamy do czynienia przy normalnym metabolizmie wapniowo-fosforanowym, gdy dochodzi do uszkodzenia tkanek. Obserwuje się je zwykle w przypadku zespołu Ehlersa-Danlosa, w żółtakach rzekomych, w zaro-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Rychlewska-Hańczewska, ul. Czaplą 21/64, 61-623 Poznań, tel. +48 61 826 62 44, e-mail: a.hanczewska@wp.pl.

Praca wpłynęła: 22.11.2007 r.

stowym zapaleniu żył oraz w niektórych chorobach neurologicznych.

Wapnica pojawia się także u osób z prawidłowym metabolizmem wapniowo-fosforanowym, jednak bez towarzyszących uszkodzeń tkanek. Szczególnie często zlokalizowana jest w tkance podskórnej, skórze i występuje zwykle w chorobach tkanki łącznej. Wapnicę w chorobach układowych tkanki łącznej obserwuje się głównie w toczniu rumieniowatym układowym, twardzinie układowej i zapaleniu skórno-mięśniowym, natomiast zwapnienia idiopatyczne występują u osób zdrowych z prawidłowym metabolizmem wapniowo-fosforanowym i mogą mieć charakter miejscowy lub rozsiany. Skłonność do zwapnień występuje zaś szczególnie często u osób z przewlekłą niewydolnością nerek i nieprawidłowym stężeniem wapnia i fosforanów. Jeżeli dojdzie do zmian w obrębie drobnych naczyń krwionośnych, to może wtórnie nastąpić niedokrwienie i martwica tkanek [1].

Patogeneza

Zwapnienia tkankowe nie zawsze są uzależnione od stężeń jonów wapnia i fosforanowych w surowicy



Ryc. 1. Zwapnienia tkanek miękkich w obrębie palców rąk.

Fig. 1. *Hand soft tissue calcinosis.*

krwi. Przykładem tego może być zwyrodnienie wapniowe, do którego dochodzi w przypadku prawidłowych stężeń tych pierwiastków. Do tworzenia się zwapnień w tkankach może predysponować uszkodzenie strukturalne tkanek, ich niedokrwienie, zmiany zwyrodnieniowe związane z wiekiem oraz predyspozycje genetyczne. Do zwapnień może także dochodzić w przypadku niedoboru inhibitorów albo nadmiaru promotorów wapnienia, np. jąder krystalizacji [2].

U chorych ze zwapnieniami obserwuje się zwykle podwyższone stężenie białka wiążącego wapń. Obecność zwiększonej liczby makrofagów oraz wzrost stężenia IL-6, IL-1 β i TNF- α w miejscu zwapnień sugeruje, że aktywowane makrofagi odgrywają ważną rolę w rozwoju tego procesu [3]. Wapnienie może być także zapoczątkowane przez apoptozę komórek.

Ogólne właściwości wapnicy w chorobach reumatycznych

Wapnica może mieć charakter miejscowy, w postaci małych depozytów w skórze lub tkance podskórnej. Zwykle występuje w okolicy wyprostnej stawów, szczególnie w obrębie palców rąk (ryc. 1). Może mieć także charakter rozsiany i obejmować nie tylko skórę i tkankę podskórną, ale również głębsze okolice okołostawowe i miejsca powtarzających się urazów (ryc. 2.).

Rozmiary złogów wapnia są zróżnicowane – od małych, poprzez średnie, do dużych. Te ostatnie mogą powodować w rezultacie atrofię mięśni i/lub ich przykurcze. U części chorych wapnica prowadzi do miejscowych odczynów zapalnych, naśladujących ostry proces zapalny. Złogi wapniowe mogą także być przyczyną owrzodzeń skóry [2].



Ryc. 2. Rozległe zwapnienia w okolicy stawu biodrowego.

Fig. 2. *Massive soft tissue calcinosis in the iliac region.*

Twardzina układowa

Wapnica jest jednym z objawów twardziny układowej, szczególnie zespołu CREST. Występuje u 10–20% chorych. Zwykle jest zlokalizowana w okolicy wyprostnej palców oraz w tkankach okołostawowych [4]. W piśmiennictwie istnieje zaledwie kilka opisów przypadków twardziny z zajęciem przez wapnicę kręgosłupa i wtórnym uciskiem rdzenia kręgowego, z poważnymi powikłaniami neurologicznymi [5]. Wapnica w twardzinie układowej występuje szczególnie często u osób z obecnymi przeciwciałami przeciwcentromerowymi [6].

Toczeń rumieniowaty układowy

Wapnica w toczniu układowym jest obserwowana nawet u 40% pacjentów. U 7% chorych może obejmować tętnice obwodowe, u 33% okolice okołostawowe, a u 17% inne tkanki, w tym mięśnie [7]. Wapnica w toczniu może być zlokalizowana okołostawowo, z obrazem klinicznym przypominającym twardzinę, ale może też zajmować tkankę podskórną, prowadząc do owrzodzeń, lokalnych infekcji i przykurczów [8].

Zwapnienia w tętnicach wieńcowych przyspieszają wystąpienie choroby wieńcowej objawowej bądź wykrywanej badaniami dodatkowymi. Toczeń układowy ze zwapnieniami w tętnicach wieńcowych powoduje pojawienie się choroby wieńcowej średnio o 10 lat wcześniej w porównaniu z grupą kontrolną [9, 10], natomiast zwapnienia ośrodkowego układu nerwowego były opisywane u pacjentów już we wczesnym okresie choroby [11].

Zapalenie skórno-mięśniowe

Zwyrodnienie wapniowe jest obserwowane u ok. 50% dzieci z zapaleniem skórno-mięśniowym i wykazuje tendencję do spontanicznego ustępowania u części chorych. Wapnica tkanek miękkich występuje często w zapaleniu skórno-mięśniowym, szczególnie u dzieci, i jest niezależna od czasu trwania choroby [12, 13]. Wapnica u dzieci rzadko ulega regresji [4]. W młodzięcym zapaleniu skórno-mięśniowym pojawia się ona od 6 mies. do 10 lat od początku choroby [15].

Złogi wapnia mogą występować śródskórnio, podskórnio, w obrębie powięzi albo mięśni, ze szczególną predyspozycją do umiejscowiania się w obrębie mikrouczyszczeń. Kłopotliwe powikłania to owrzodzenia skóry z przetokami i wtórne zakażenia. Duże złogi wapniowe zlokalizowane okołostawowo mogą ograniczać czynność stawów i być przyczyną tkliwości w miejscu ich obecności.

Leczenie wapnicy w chorobach układowych tkanki łącznej

Dotychczas żadne leczenie nie zostało ostatecznie zaakceptowane w zapobieganiu i leczeniu wapnicy. Nie przeprowadzono także wieloosrodkowych badań klinicznych nad skutecznością obecnie stosowanych leków. Warfaryna, kolchicyna, probenecid, bisfosfoniany i diltiazem są stosowane w leczeniu z różnym skutkiem (tab. I).

Tabela I. Proponowane postępowanie lecznicze w przypadku zwapnienia tkanek miękkich

Table I. Proposed medication for calcinosis

Preparat	Mechanizm działania	Działania niepożądane
warfaryna 1 mg/dobę	zmniejszenie stężenia CBAA i GCGA, witamina K	w tych dawkach nie obserwowano krwawień
kolchicyna 1 mg/dobę	działanie przeciwzapalne	bóle brzucha, biegunka
probenecid 250–2000 mg/dobę	zwiększenie przesączania kłębuszkowego jonów fosforanowych	wysypka, biegunka, kamica nerkowa
bisfosfoniany np. alendronian sodu 10 mg/dobę	zmniejszenie procesu kalcyfikacji	dyspepsja, bóle głowy
diltiazem 240 mg/dobę	zmniejszenie dokomórkowego napływu jonów wapnia	obrzęki podudzi, obniżenie ciśnienia
wodorotlenek glinu 1,68–2,24 g/dobę	zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy	wiązanie fosforanów przez glin
minocyklina 50–100 mg/dobę	hamowanie wydzielania metaloproteinaz, wiązanie wapnia	ciemnienie zwapnień
salicylany 80 mg/kg m.c. na dobę	zmniejszenie stężenia GCGA	owrzodzenia przewodu pokarmowego

CBAA (calcium binding amino acid) – aminokwasy wiążące jony wapnia, GCGA (gamma-carboxyglutamic acid) – kwas gammakarboaktylaminowy

Chirurgiczne usuwanie zwapnień może być korzystne przy zmianach rozległych, natomiast małe i powierzchowne złogi zwykle poddaje się leczeniu laserem. Dodatkowe możliwości terapii dają: minocyklina, wodorotlenek glinu oraz salicylany.

Małe dawki warfaryny (niezaburzające parametrów krzepnięcia) są skuteczne u wybranych pacjentów, którzy mają niewielkie i stosunkowo niedawno powstałe zwapnienia [16]. Kolchicina jest użyteczna w prewencji zapalenia wywołanego przez depozyty wapniowe [17]. U chorych z zaawansowaną wapnicą zlokalizowaną podskórną i w obrębie mięśni w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego skuteczny okazał się probenecid [18]. Bisfosfoniany są stosowane w leczeniu wapnicy w chorobach tkanki łącznej, szczególnie w przypadku zwapnień metastatycznych [19]. Diltiazem wykazuje dobry efekt terapeutyczny w leczeniu wapnicy w przebiegu twardziny układowej i zapalenia skórno-mięśniowego. Jego działanie zmniejszające wapnicę zostało zaobserwowane u pacjentów leczonych tym preparatem z powodu nadciśnienia tętniczego [20, 21]. Kolejnym lekiem wykorzystywanym w leczeniu wapnicy skóry w przebiegu twardziny układowej jest minocyklina. W badaniu klinicznym przeprowadzonym w latach 1994–2000 zaobserwowano zmniejszenie wapnicy skóry i związanych z nią odczynów zapalnych oraz owrzodzeń [22]. Podawanie chorym bisfosfonianów w leczeniu wapnicy w twardzinie układowej i zapaleniu skórno-mięśniowym powodowało częściową resorpcję zmian [23, 24].

Metody chirurgiczne wykorzystuje się u pacjentów z twardziną układową i rozległą wapnicą rąk, z przykurczami palców i uszkodzeniem ich czynności. Z uwagi na obecność rozległych owrzodzeń niekiedy konieczna jest amputacja palców. Rewaskularyzacja chirurgiczna i sympatektomia mogą poprawiać krążenie w palcach i zmniejszać ból [25]. Wodorotlenek glinu może być wykorzystywany do zmniejszenia wapnicy tkanek u pacjentów z twardziną i zapaleniem skórno-mięśniowym [26]. Stosuje się także iniekcje z kortykosteroidów – głównie w celu zmniejszenia wtórnego odczynu zapalnego towarzyszącego wapnicy.

Obecnie są prowadzone obserwacje skuteczności innych leków, takich jak cyklosporyna A, immunoglobuliny podawane dożylnie, inhibitory TNF- α , takrolimus, mykofenolat mofetilu, leflunomid [27].

Piśmiennictwo

- Black AS, Kanat IO. A review of soft tissue calcifications. *Foot Surg* 1985; 24: 243-250.
- Wong AC, Asai M, Masuda K, et al. Calcinosis circumscripta. *J Bone Joint Surg* 1986; 68: 297-299.
- Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001; 138: 763-766.
- Lima IV, Galrao LA, Maia TS, et al. Spinal cord compression by ectopic calcinosis in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 704-706.
- Smucker JD, Heller JG, Bohlman HH, et al. Surgical treatment of destructive calcific lesions of the cervical spine in scleroderma: case series and review of the literature. *Spine* 2006; 31: 2002-2008.
- Respaldiza N, Wichmann I, Ocana C, et al. Anti-centromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 290-294.
- Okada J, Nomura M, Shirataka M, et al. Prevalence of soft tissue calcifications in patient with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus* 1996; 5: 123-128.
- Tristano AG, Villarroel JL, Rodriguez MA, et al. Calcinosis cutis universalis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 70-74.
- Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2220-2227.
- Manger K, Kusus M, Forster C, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 846-850.
- Raymond AA, Zariah AA, Samad SA, et al. Brain calcification in patients with cerebral lupus. *Lupus* 1996; 5: 123-128.
- Rutsch F, Terkeltaub R. Parallels between arterial and cartilage calcification: what understanding artery calcification can teach us about chondrocalcinosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 302-310.
- Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, et al. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983; 103: 882-888.
- Ostrov BE, Goldsmith DP, Eichenfield AH, et al. Hypercalcemia during the resolution of calcinosis universalis in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1730-1734.
- Truckenbrodt H, Hafner R. Vasculitis and calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Acta Univ Carol [Med] (Praha)* 1991; 37: 8-15.
- Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1341-1343.
- Spilberg I, McLain D, Simchowitz L, et al. Colchicine and pseudogout. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1062-1063.
- Skuterud E, Sydnos OA, Haavik TK. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 92-94.
- Fujii N, Hamano T, Isaka Y, et al. Risedronate: a possible treatment for extraosseous calcification. *Clin Calcium* 2005; 15 Suppl 1: 75-78.
- Ichiki Y, Akiyama T, Shimozaawa 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.
- Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, et al. Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 567-568.
- Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-269.

23. Rabens SF, Bethune JE. Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. *Arch Dermatol* 1975; 111: 357-361.
24. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004; 9: 3-13.
25. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005; 32: 642-648.
26. Park YM, Lee SJ, Kang H, et al. Large subcutaneous calcification in systemic lupus erythematosus: treatment with oral aluminium hydroxide administration followed by surgical excision. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 589-592.
27. Reed AM, Lopez M. Juvenile dermatomyositis: recognition and treatment. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 315-321.