

Dystrophic Calcinosis in a Patient with Scleroderma: Imaging Findings and Literature Review

Maryam Mobini¹,
Elham Sadat Banimostafavi²,
Mehran Razavipour³

¹ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Radiology, Toxoplasmosis Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 21, 2020 ;Accepted June 22, 2020)

Abstract

Subcutaneous calcinosis consists of abnormal calcium deposition in soft tissues and is one of the complications of scleroderma, especially in limited systemic sclerosis. It is one of the criteria of CREST syndrome (calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia). A 44-year-old woman with systemic scleroderma for 20 years was presented with pain in the elbow, fingers and toes, and extensive calcinosis in soft tissue. The patient was treated with immunosuppressive medications due to lung parenchymal involvement and received various drug and surgical treatments for soft tissue calcinosis. In situations of poor response to medication, surgical treatment could be the only option for treating symptomatic lesions.

Keywords: CREST syndrome, calcinosis cutis, systemic sclerosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (187): 166-172 (Persian).

* **Corresponding Author:** Maryam Mobini - Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mmobini50@yahoo.com)

کلسینوز دیستروفیک وسیع در یک بیمار مبتلا به اسکرودرمی: یافته های تصویربرداری و مروری بر مقالات

مریم مبینی^۱
الهام سادات بنی مصطفوی^۲
مهران رضوی پور^۳

چکیده

کلسینوز زیر پوستی از رسوب غیرطبیعی کلسیم در بافت نرم تشکیل می شود و یکی از عوارض ناشی از اسکرودرمی به ویژه در نوع اسکرودرمی سیستمیک محدود است. این عارضه یکی از کرایتریاهای سندرم کرسست (کلسینوز زیر جلدی، پدیده رینود، اختلال عملکرد مری، اسکروداکتیلی و تلائزکتازی) می باشد. بیمار خانم ۴۴ ساله بود که با سابقه اسکرودرمی سیستمیک از ۲۰ سال قبل، با درد ناحیه آرنج وانگشتان دست و پا و کلسینوز وسیع در بافت نرم مراجعه کرد. بیمار به علت درگیری پارانشیم ریه تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو بوده و درمان های متفاوت دارویی و جراحی را برای درمان کلسینوز زیرجلدی دریافت کرده بود. در صورت پاسخ ناکافی به داروها، درمان جراحی می تواند تنها روش درمان در ضایعات علامتدار باشد.

واژه های کلیدی: سندرم کرسست، کلسینوز پوستی، اسکروز سیستمیک

مقدمه

زیرجلدی، پدیده رینود، اختلال عملکرد مری، اسکروداکتیلی و تلائزکتازی می باشد. میزان فراوانی کلسینوز در اسکرودرمی ۱۸-۴۹ درصد می باشد و این میزان با طولانی بودن بیماری، جنس مذکر، زخم انگشتان، اکرواستولیز، تلائزکتازی و آنتی بادی های اسکرودرمی مرتبط می باشد (۳). کلسینوز در اسکرودرمی به صورت گره های زیرجلدی در انگشتان و نواحی تحت فشار مانند آرنج و زانو بروز می کند ولی می تواند تنه، قفسه سینه، مهره ها و بافت های پاراسپینال را درگیر کند. علاوه بر آن کلسینوز می تواند دردناک شده و همراه با تورم نسج نرم، زخم، عفونت و دفرمیتی شود (۴،۳).

اسکروزیس سیستمیک (اسکرودرمی) یک بیماری نادر و خودایمن با سیر پیشرونده است که پوست و ارگان های داخلی را درگیر می کند و بیش تر زنان ۵۰-۳۰ سال را درگیر می کند. یکی از عوارض بیماری، کلسینوز زیر پوستی ناشی از رسوب کلسیم در پوست و بافت زیر جلدی می باشد. پنج نوع عمده کلسینوز عبارتند از دیستروفیک، متاستاتیک، ایاتروژنیک، ایدیوپاتیک و کلسی فیلاکسی (۱). کلسینوز دیستروفیک در بیماری های التهابی بافت همبند مانند اسکرودرمی و در بافت آسیب دیده با شرایط کلسیم و فسفات طبیعی اتفاق می افتد (۲). این عارضه یکی از کرایتریای سندرم کرسست (کلسینوز

E-mail: mmobini50@yahoo.com

مؤلف مسئول: مریم مبینی - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام (ره) ساری

۱ دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲ استادیار، گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات توکسپلاسموز، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳ استادیار، گروه اورتوپدی، مرکز تحقیقات اورتوپدی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱۱/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۴/۲

در اینجا ابتدا به معرفی یک بیمار مبتلا به اسکلوئودرمی محدود با کلسینوز وسیع زیر جلدی می‌پردازیم و سپس روش‌های درمانی مورد استفاده در این عارضه را مرور می‌کنیم.

معرفی بیمار

خانم ۴۴ ساله با سابقه اسکلوئودرمی سیستمیک از ۲۰ سال قبل، با درد ناحیه آرنج و انگشتان دست و پا مراجعه کرد. مشکل بیمار به صورت دوره‌ای از بیش از ۱۰ سال قبل با درد و ترشح از زخم نواحی درگیر تشدید می‌یافت. بیمار مورد سندرم کرسست با علائم کلسینوز بافت نرم، پدیده رینود، اختلال حرکتی مری، اسکلوئوآکتیلی و تلائنکتازی بود که در طی این سال‌ها تحت درمان با دوز کم پردنیزولون، آزاتیوپورین، امپرازول، دپلتیازم، سیلدنافیل، پنتوکسی‌فیلین، بوزنتان و فلوکستین قرار داشت. ۱۰ سال قبل به علت بیماری اینترستشیل ریه با علائم سرفه و تنگی نفس و تغییرات سی‌تی اسکن (شامل تغییرات فیبروتیک، honey comb و ground glass) واسپرومتری (انسدادی شدید)، به مدت ۲ سال تحت درمان با سیکلوفسفامید قرار گرفت. در معاینه اسکروزپوست اندام‌ها و صورت همراه با زخم‌های سطحی در دیستال انگشتان، تلائنکتازی در پوست صورت، تغییر شکل بینی و چین‌های عمودی دور لب دیده می‌شد. در سمع ریه کراکل قواعد ریه‌ها سمع می‌شد. ناحیه آرنج و مچ دست، دردناک و متورم بود و در لمس، توده‌های با قوام سفت لمس می‌شد. دامنه حرکتی آرنج در هر دو طرف کاهش یافته بود. بیمار شکایتی از اختلال در راه رفتن نداشت و قدرت عضلانی اندام فوقانی و تحتانی کامل بود. ارزیابی‌های پاراکلینیکال شامل تست‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری انجام شد. در آزمایشات انجام شده آئمی هیپوکروم میکروسیتر منطبق با تالاسمی مینور (هموگلوبین ۱۰/۱)، سرعت سدیمان گلوبول قرمز معادل ۲۸ میلی‌متر در ساعت، CRP (C-reactive protein) منفی، کلسیم سرم ۹/۹ میلی‌گرم

در دسی‌لیتر و فسفر ۴/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشت. آنزیم‌های کبدی در محدوده طبیعی و کراتی نین سرم ۰/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

اکوکاردیوگرافی، کسر تخلیه بطن چپ معادل ۵۵ درصد همراه با فشار شریان پولمونر طبیعی، بدون پریکاردیال افیوژن را نشان داد. در گرافی قفسه سینه، کدورت رتیکولار به صورت خشن در قواعد هر دو ریه با ارجحیت سمت راست رویت شد. کلسیفیکاسیون پاراورتبرال در مجاورت مهره دهم توراسیک در سمت راست مشهود بود (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: در گرافی رخ قفسه سینه، کدورت رتیکولار به صورت خشن در قواعد هر دو ریه با ارجحیت سمت راست رویت شد. کلسیفیکاسیون پاراورتبرال در مجاورت مهره دهم توراسیک در سمت راست مشهود می‌باشد.

در گرافی آرنج و مچ دست، نواحی متعدد کلسیفیه مدور در کنار استخوان و جدا از آن دیده شد (تصویر شماره ۲). با توجه به کم‌ردد رادیکولر جهت بیمار ام‌آر‌آی انجام شد و نواحی کلسینوز در بخش خلفی-جانبی مهره‌های کمری در حد مفاصل فاست رویت گردید (تصویر شماره ۳).

به‌علت کلسینوز وسیع بیمار تحت درمان با داروهای دیلتیازم، پامیدرونات، کلشی سین و دوز کم وارفارین قرار گرفت. در یک نوبت نیز به علت درد شدید آرنج تحت عمل جراحی جهت تخلیه رسوبات کلسیمی این



تصویر شماره ۳: آم آر آی فقرات کمری نشان دهنده نواحی با سیگنال پایین در بخش خلفی-جانبی مهره‌های کمری در حد مفاصل فاست و گسترش کلسیفیکاسیون پاراسپینال به سمت فورامن عصبی می باشد.

ناحیه قرار گرفت (تصویر شماره ۴). با اپروچ خلفی با باز کردن تریسپس به صورت طولی مواد کرمی به صورت حجیم در داخل و خارج مفصل در حد امکان خارج شد و بعد از حدود یک هفته حرکات آرنج شروع شد و علایم و دامنه حرکتی بهبودی قابل توجهی نسبت به قبل از عمل پیدا کرد. در ناحیه فقرات کمری به علت گستردگی کلسیفیکاسیون و عدم وجود علایم نورولوژیک جراحی انجام نشد.



تصویر شماره ۴: تصویر جراحی آرنج، مواد کلسینوز به صورت حجیم در داخل و خارج مفصل را نشان می دهد.

تصویر شماره ۲: در گرافی رخ میچ دست، کلسیفیکاسیون در مجاورت استخوانچه های میچ دست در سمت رادیال دیده می شود. در گرافی نیمرخ آرنج نواحی کلسیفیکاسیون در اطراف مفصل آرنج و بورس اوله کرانون مشاهده می شود.

بحث

کلسینوز زیر جلدی اغلب در بیماران با اسکرودرمی محدود با ویژگی سندرم کرسن ایجاد می شود و ناشی

و تاثیر داروهای فوق متفاوت بوده و از کم تا زیاد گزارش شده است (۸-۱۷،۶-۱۱). در تعدادی از مطالعات، نقش امواج شوک لیتوتریپسی اکستراکورپورال در کاهش اندازه و درد ناشی از کلسینوز نشان داده شده است (۱۸،۱۹). بیماران مبتلا به ضایعات بزرگ، موضعی و علامت دار به ویژه در تاندون‌ها، رگ‌های خونی و اعصاب باید برای عمل جراحی ارجاع شوند (۲۰). به علت خطر عود و کلسیفیکاسیون ناشی از ترومای جراحی، بهتر است ضایعات قبل از این که گسترش زیادی پیدا کنند و یا زخمی شوند درمان گردند (۲۱). درمان کلسینوز به علت نامعلوم بودن پاتوژنز چالش برانگیز است و درمان قطعی و موثری تاکنون برای رفع کامل و جلوگیری از عود بیماری وجود ندارد.

کلسینوز علامتدار در بیماران مبتلا به اسکلودرمی در نواحی پاراسپینال مهره‌های کمری، توراسیک و گردنی توصیف شده است. ممکن است درگیری مفاصل فاست همراه با اثر فشاری بر اعصاب باشد. در اغلب بیماران بهبود علائم نورولوژیک اتفاق می‌افتاد ولی مرگ به دنبال عوارض جراحی نیز ممکن است رخ دهد (۲۲،۴).

در این بیمار به علت گستردگی کلسینوز امکان تخلیه تمام ضایعات وجود نداشت. درمان‌های متعدد دارویی برای بیمار انجام شد. با توجه به این که در حال حاضر درمان موثر و کاملی برای عارضه فوق وجود ندارد، به نظر می‌رسد کنترل التهاب، کاهش تروماهای فیزیکی و استفاده از روش‌های دارویی، اقدامات لازم جهت کاهش روند رشد ضایعات می‌باشند و در مواردی که ابعاد کلسینوز بزرگ بوده و یا عوارض عفونی و زخمی مقاوم به درمان ایجاد شده است، می‌توان از روش‌های لیتوتریپسی اکستراکورپورال و یا جراحی استفاده کرد.

از رسوب غیرطبیعی کلسیم در پوست و بافت زیرجلدی مستقل از سطح سرمی کلسیم و فسفر می‌باشد. پاتوفیزیولوژی کلسیفیکاسیون دیستروفیک به طور کامل شناخته نشده است و ممکن است التهاب مزمن، هیپوکسی عروقی، تروما مکرر، اختلال در پروتئین‌های ماتریکس استخوان و بالا بودن اینترلوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ و ۶ و فاکتور نکروز تومور ($TNF\ \alpha$) در ایجاد آن نقش داشته باشند (۵). درمان بیماران اسکلودرمی مبتلا به کلسینوز چالش برانگیز است. اصول عمده درمان عبارت از بهبود خونرسانی با جلوگیری از تروما، استرس و سرما و نیز استفاده مناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها در صورت عفونی شدن می‌باشد. داروهای مختلفی نیز در درمان این عارضه مورد ارزیابی قرار گرفته اند که عبارتند از:

۱. داروهای مسدودکننده کانال کلسیم: کاهش ورود کلسیم در بافت‌های آسیب دیده و ماکروفاژهای ناحیه (۷،۶).
 ۲. بیسفسونات‌ها: مهار تولید سیتوکین‌های پیش التهابی توسط ماکروفاژها و کاهش چرخه کلسیم (۱۰-۸).
 - ۱- وارفارین: مهار تولید گاماگلوبولین گلوتامیک اسید که خواص باند با کلسیم دارد (۱۱).
 - ۲- کلشی سین: اثر ضد التهابی با مختل کردن کموتاکسی لکوسیت‌ها و فاگوسیتوز از طریق مهار پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها (۱۲).
 - ۳- مینوسیکلین: آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین با ضد التهاب و خاصیت اتصال کلسیم (۱۳).
 - ۴- ایمونوگلوبولین وریدی: خواص ضد التهابی و سرکوب ماکروفاژها (۱۴).
 - ۵- اینفلکسیماب: نقش التهابی $TNF\ \alpha$ در التهاب کلسینوز (۱۵).
 - ۶- ریتوکسیماب: تخلیه سلول‌های B.
- اغلب این مطالعات با تعداد کم بیمار انجام شده‌اند

References

1. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases.

- Semin Arthritis Rheum 2005; 34(6): 805-812.
2. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(1): 1-12.
 3. Valenzuela A, Song P, Chung L. Calcinosis in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(6): 554-561.
 4. Logothetis CN, Emil NS, Tzamaloukas AH, Konstantinov KN. Tumoral Calcinosis of the Neck in a Patient with Systemic Sclerosis. *Cureus* 2018; 10(11): e3585.
 5. Shimizu M, Ueno K, Ishikawa S, Kasahara Y, Yachie A. Role of activated macrophage and inflammatory cytokines in the development of calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(4): 766-767.
 6. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11): 1646-1654.
 7. Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, Kingsley GH. Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34(6): 576-578.
 8. Fujii N, Hamano T, Isaka Y, Ito T, Imai E. Risedronate: a possible treatment for extrasosseous calcification. *Clin Calcium* 2005; 15 (Suppl 1): 78-79.
 9. Palaniappan P, Lionel AP, Kumar S. Successful treatment of calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis with pamidronate. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(8): 454-545.
 10. Terroso G, Bernardes M, Aleixo A, Madureira P, Vieira R, Bernardo A, et al. Therapy of calcinosis universalis complicating adult dermatomyositis. *Acta Reumatol Port* 2013; 38(1): 44-448.
 11. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10): 1341-1343.
 12. 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(4): 527-530.
 13. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(3): 267-269.
 14. Schanz S, Ulmer A, Fierlbeck G. Response of dystrophic calcification to intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 2008; 144(5): 585-587.
 15. Tosounidou S, MacDonald H, Situnayake D. Successful treatment of calcinosis with infliximab in a patient with systemic sclerosis/myositis overlap syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 960-961.
 16. Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis :a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(6): 822-829.
 17. de Paula DR, Klem FB, Lorencetti PG, Muller C, Azevedo VF. Rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(2): 281-183.
 18. Blumhardt S, Frey DP, Toniolo M, Alkadhi H, Held U, Distler O. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in calcinosis cutis associated with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 Suppl 100(5): 177-180.

19. Sultan-Bichat N, Menard J, Perceau G, Staerman F, Bernard P, Reguiat Z. Treatment of calcinosis cutis by extracorporeal shock-wave lithotripsy. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(3): 424-429.
20. Merlino G, Germano S, Carlucci S. Surgical management of digital calcinosis in CREST syndrome. *Aesthetic Plast Surg* 2013; 37(6): 1214-1219.
21. Jecan CR, Bedereag SI, Sinescu RD, Grigorean VT, Cozma CN, Bordianu A, et al. A case of a generalized symptomatic calcinosis in systemic sclerosis. *Rom J Morphol Embryol* 2016; 57(2 Suppl): 865-869.
22. Karschnia P, Fulbright RK, Laurans MS, Huttner AJ, Baehring JM. Clinical Reasoning: A 58-year-old woman with systemic scleroderma and progressive cervical cord compression. *Neurology* 2018; 91(13): e1262-e1264.