



Calcificación y osificación extraesqueléticas Calcinosis, calcergia y calcifilaxis

Philippe Chalem, MD, Residente; José Félix Restrepo, MD, Profesor Asistente; Elías Forero, MD, Residente; Federico Rondón, MD, Instructor Asociado; Mario Peña, MD, Profesor Titular; Antonio Iglesias Gamarra, MD, Profesor Asociado.

Unidad de Reumatología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Hospital San Juan de Dios. Universidad Nacional de Colombia.

Melissa Iglesias, MD, Escuela Colombiana de Medicina.

La calcificación y osificación extraesqueléticas son patologías que observamos frecuentemente en la práctica clínica. Sin embargo, existen pocos informes en la literatura médica y el conocimiento acerca de estas entidades es aún muy precario.

Guy Patin en 1692 (1) describió el caso de una mujer que adquirió una consistencia dura en algunos tejidos, comparable a la de la madera ("*dure comme du bois*"). Munchmeyer, en 1869 (2), denominó a esta enfermedad **miositis osificante progresiva (MOP)**.

Thibierge y Weissenbach en 1910 (3-5) describieron la **calcinosis circunscrita** en un paciente con esclerodermia.

El depósito de calcio y de fosfatos a nivel extraesquelético se presenta frecuentemente por la precipitación de sales amorfas, las cuales constituyen conglomerados de cristales de hidroxapatita. En otros casos, en cambio, se evidencia una verdadera neoformación ósea.

Con el fin de alcanzar la comprensión de los caracteres nosológicos de las enfermedades en las cuales se presentan los fenómenos de calcificación y de

osificación, describiremos a continuación las causas más frecuentes de éstas.

CALCIFILAXIA

Este término fue introducido por Selye en la década de los sesenta para describir el fenómeno de depósitos cálcicos en las arterias y en el tejido celular subcutáneo de animales previamente expuestos a sustancias capaces de producir "sensibilización" o "filaxis", tales como la paratohormona (PTH), la 1-25 dihidroxi-vitamina D₃ (1-25(OH)₂D₃), los agentes inmunosupresores, los esteroides o antígenos diversos (6-8).

En su monografía, publicada en 1962, Selye describe las tres fases que se requieren para que se produzca la calcifilaxia. La primera de ellas es la de **sensibilización** a sustancias capaces de movilizar el calcio, tales como la vitamina D y la paratohormona (9-11). Este fenómeno se produce más frecuentemente en individuos con insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus o que han sido sometidos a trasplante renal. También se ha observado en animales sometidos a nefrectomía. Además de lo anterior, Selye demostró en animales de

experimentación que los glucocorticoides pueden promover o iniciar la calcifilaxia.

La segunda fase se denomina **período intercrítico**, que no es otra cosa que el tiempo transcurrido entre la sensibilización y la reexposición a un agente sensibilizante después de la cual se producen los depósitos de calcio. La tercera fase o de **reexposición** se caracteriza por la producción de fenómenos calcifiláticos.

Mallick y colaboradores, en 1968 (10), y Rubini, en 1969 (11), sugirieron en forma independiente que las calcificaciones arteriales y en tejidos blandos que se observaban en algunos pacientes con insuficiencia renal terminal se relacionaban con un alto producto CaXP.

Los experimentos de Krog y colaboradores (12) en ratas urémicas, al igual que los estudios de Mallick y su grupo (10) en humanos, indican que la 1,25 dihidroxivitamina D₃ se encuentra implicada en la génesis de las calcificaciones arteriales.

Meema y su grupo (13) demostraron que la hipermagnesemia puede retardar la

aparición de calcificaciones arteriales en pacientes con insuficiencia renal, gracias al efecto supresor sobre la secreción de PTH.

Hasta enero de 1995 sólo se habían informado 50 casos adecuadamente documentados del síndrome calcifiláctico.

Desde el punto de vista clínico, el síndrome de calcifilaxia sistémica, más frecuentemente en la mujer, se caracteriza por la asociación de manifestaciones cutáneas con problemas endocrinológicos tales como el hiperparatiroidismo primario (adenoma o carcinoma de paratiroides) o secundario (asociado a insuficiencia renal). Se observa además en pacientes sometidos a diálisis, después de un trasplante renal, así como en aquellos que reciben medicamentos inmunosupresores (14-19). Las manifestaciones clínicas se inician después de un período intercrítico, casi siempre en presencia de un producto CaXP mayor de 70. En la piel se presenta de manera casi invariable una *livedo reticularis* y posteriormente úlceras y áreas de necrosis las cuales, a diferencia de aquellas que aparecen en el síndrome de gangrena acral, afectan el tronco, los muslos y las piernas. Las zonas afectadas pueden coalescer, ocasionando un compromiso cutáneo en ocasiones extenso.

Siempre que exista la sospecha de este síndrome es importante tener en cuenta algunas alteraciones metabólicas como el hiperparatiroidismo, la hiperfosfatemia, los trastornos del metabolismo de la vitamina D y la hipomagnesemia.

Para llegar al diagnóstico es indispensable realizar un interrogatorio cuidadoso, buscando los antecedentes mencionados. Al practicar radiografías de los sitios afectados se observan calcificaciones vasculares.

Las medidas terapéuticas estarán obviamente relacionadas con los factores etiológicos asociados. En caso de identificarse un hiperparatiroidismo debe realizarse la paratiroidectomía. El tratamiento antibiótico de las úlceras necróticas infectadas es indispensable, además del debridamiento de los tejidos necrosados. No se ha demostrado que la simpatetomía o los esteroides conduzcan a una mejoría del cuadro clínico.

La calcifilaxis en pacientes con insuficiencia renal es bastante rara (20), no obstante que las calcificaciones arteriales se observan en 46% de ellos. Probablemente existan factores, todavía desconocidos, para que se produzca esta entidad.

En cuanto al síndrome de calcifilaxia tóxica, ésta ha sido descrita en asociación con epidermolisis, periartitis calcificante y vasculitis leucocitoclástica (21-22). Se informa un caso de paniculitis facticia calcificante por propoxifeno asociada a una miopatía fibrosa (23).

CALCINOSIS

Los términos "calcificación distrófica" y "calcinosis" se han utilizado para designar diferentes tipos de depósitos cálcicos, pero realmente el significado es el mismo: depósitos de calcio en tejidos extraesqueléticos, como el tejido subcutáneo, tejidos desvitalizados o previamente lesionados.

El mecanismo de calcificación a nivel de los diferentes tejidos biológicos ha sido objeto de muchas investigaciones.

Se han podido identificar depósitos de calcio en plantas así como en animales vertebrados e invertebrados, siempre en asociación con una matriz orgánica. La mayoría de los depósitos patológicos de calcio suelen presentarse como cristales de hidroxapatita, pero generalmente se

carece de la estructura de matriz osteoide en el sitio del depósito. No existe evidencia clara acerca de los fenómenos metabólicos que rigen los depósitos de calcio. Para que se presente el depósito de calcio aberrante en los diferentes tejidos, se requiere una alteración estructural en el área comprometida como ocurre en la calcinosis de la esclerosis sistémica progresiva, de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, de la dermatomiositis, del pseudoxantoma elástico, etc. (24). No se ha podido demostrar de manera definitiva una alteración a nivel del metabolismo del calcio, del fósforo, de la vitamina D, de la parotidohormona, ni de la calcitonina.

La calcinosis puede ser circunscrita, generalizada o pseudotumoral (25), idiopática o estar asociada con algunas de las enfermedades del tejido conjuntivo (Figura 1). De acuerdo con el tejido, la calcinosis puede localizarse en la piel (superficial), en el tejido celular subcutáneo de las áreas de extensión de las articulaciones (codos, rodillas), o depositarse en tejidos más profundos (músculos), como ocurre en la calcinosis universal (26-30). La calcinosis puede localizarse en tejidos desvitalizados como en la endocarditis infecciosa o en la tuberculosis, aunque también se ha observado calcinosis en algunas enfermedades de etiología desconocida como la microlitiasis alveolar pulmonar y la calcinosis arterial y glomerular descrita principalmente en los neonatos. Los depósitos calcáreos de cristales de apatita en las bursas o los tendones suelen ser otra modalidad de presentación de la calcificación distrófica. En efecto, en muchas ocasiones puede existir un daño previo microvascular, a veces asociado a microtraumas (como ocurre en la periartitis de hombro), pero en algunas enfermedades tales como los depósitos familiares de hidroxapatita, no se conoce muy bien cómo se depositan estas sales cálcicas en las articulaciones



Figura 1. Múltiples depósitos calcáreos a nivel de las interfalángicas distales de ambas manos, articulaciones metacarpo-falángicas y del carpo en un paciente con síndrome de CREST y calcinosis universal.

(31, 32).

Nos preguntamos por qué no ocurre una calcificación distrófica a nivel del tracto gastrointestinal a pesar de algunos procesos inflamatorios, como los que se observan en los pacientes con esclerosis sistémica progresiva o en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

CALCINOSIS TUMORAL

Esta entidad fue descrita en 1899 por Duret (33), pero sólo hasta 1943 Alberto Inclan (34) realiza la descripción del cuadro clínico en tres pacientes de raza negra y acuña el término de **calcinosis tumoral**, aún utilizado en nuestros días. Se han informado aproximadamente 2.000 casos en la literatura universal.

Se caracteriza por los depósitos cálcicos periarticulares, que comprometen los músculos y los tendones sin afectar la cápsula articular (Figura 2).

No debe confundirse la calcinosis tumoral con el síndrome lácteo-alcalino,

la sarcoidosis ni la intoxicación por vitamina D, que también producen calcificaciones metastásicas periarticulares (24, 35-39).

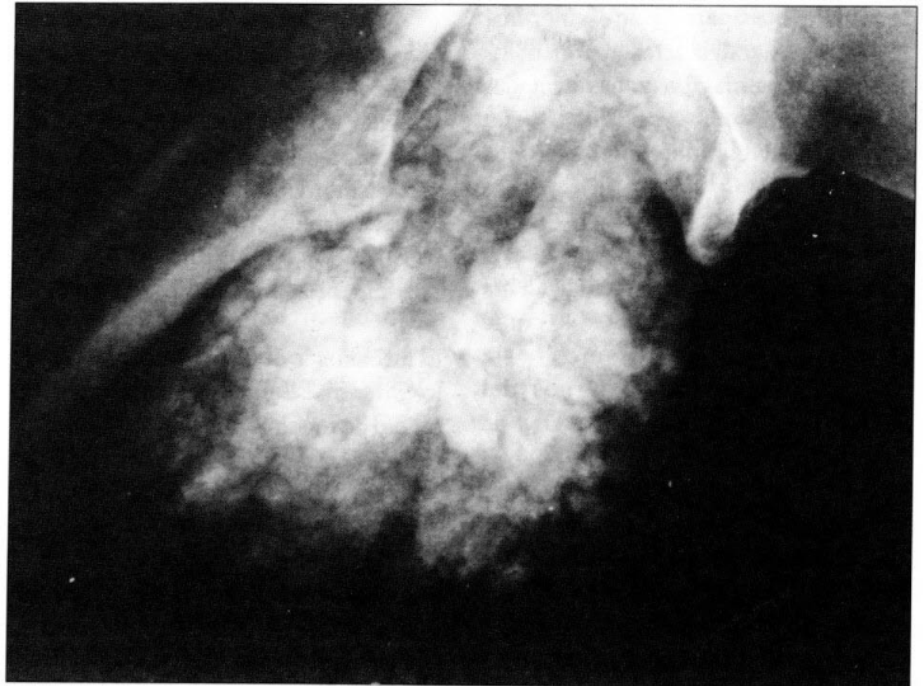


Figura 2. Se observan depósitos calcáreos a nivel del área del trocánter menor y del isquión, de características lobulares que comprometen fascia profunda, músculos y tendones.

Epidemiología: la mayoría de los casos han sido informados en personas de raza negra, lo que explica la alta incidencia que se presenta en el continente africano. Se han descrito varios casos en pacientes árabes, en hindúes y en caucásicos. También existen informes procedentes de Nueva Guinea. Es rara esta entidad en Europa y América del Norte (24, 35, 40).

Se ha descrito la herencia autosómica dominante y la autosómica recesiva, aunque también existen casos esporádicos sin patrón definido. Se presenta más frecuentemente en la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque se ha observado desde los seis hasta los 70 años (24, 35, 39, 40).

Clínica: habitualmente, de carácter insidioso, el depósito de calcio en los tejidos blandos puede producirse en uno o en varios sitios, conformando masas hasta de un kilogramo de peso.

Estas calcificaciones periarticulares suelen ser duras, lobuladas y se adhieren

a la fascia profunda, a los músculos, los tendones y las bursas. La cápsula articular no se encuentra comprometida, motivo por el cual los arcos de movimiento se conservan, a diferencia de lo que ocurre en la osificación heterotópica y en la miositis osificante. Las masas calcificadas pueden lesionar algunas fibras nerviosas ocasionando dolor, o pueden fistulizarse e infectarse (24, 33-35, 40, 41).

Algunos pacientes presentan fiebre, síndrome anémico, linfadenopatías, calcificaciones vasculares, estrías angioides en la retina y depósitos cálcicos a nivel de la pulpa de los dientes (24).

Clasificación: se divide en primaria y secundaria:

Primaria. Es aquella forma de calcinosis tumoral relacionada con un trastorno en el metabolismo del fosfato, pero asociada con otro factor, aún desconocido.

Secundaria. Desencadenada por una causa claramente identificada.

Causas iatrogénicas: hipervitaminosis D, tratamiento con vitamina D en pacientes urémicos, síndrome lácteo-alcalino, enfermedad de Engelmann-Camurati.

Otras causas: pseudoxantoma elástico, acroosteolisis, síndrome de Down (35-38).

Fisiopatología: se ha encontrado cierta predisposición familiar (39). Desde 1968 Wilber y Slatopolsky (42) demostraron que los pacientes con calcinosis tumoral padecen un trastorno de la excreción renal de fosfatos no asociado con alteraciones de la secreción de PTH ni con cambios de la acción de ésta a nivel del túbulo renal, así como tampoco se relaciona con anomalías del metabolismo de la vitamina D (41-43).

A pesar de que los pacientes presentan hiperfosfatemia, los niveles de 1-25 (OH)₂ D₃ han sido normales o incluso

aumentados en algunos estudios. También se ha podido documentar en muchos casos un incremento de la capacidad de reabsorción tubular de fosfatos (TmP) (24, 41-43).

Histopatología: se ha identificado una cápsula tabicada compuesta de tejido conectivo que contiene una gran cantidad de partículas de sales de calcio y un líquido de aspecto lechoso. Además pueden encontrarse reacciones granulomatosas (similares a las reacciones a cuerpo extraño) y múltiples quistes multiloculares. Se observan células gigantes en los cortes histológicos.

Ocasionalmente se pueden reconocer espículas de hueso esponjoso y de cartílago, pero debe anotarse que en esta entidad no hay osificación (44).

Tratamiento: pueden utilizarse antiácidos que contengan hidróxido de aluminio ya que este compuesto se une al

fosfato y de esta manera evita su absorción a nivel intestinal. La mayoría de los informes acerca de la mejoría de la calcinosis tumoral son anecdóticos (45, 46).

En ocasiones pueden resecarse las grandes masas tumorales, aunque las recidivas son bastante frecuentes. Algunos autores han utilizado la radioterapia y los esteroides, con pobres resultados; igual ocurre con el empleo de la acetazolamida (45, 46). Salvi y colaboradores (47) han utilizado la calcitonina en virtud de su acción fosfatúrica, aunque no existe una amplia experiencia con esta medida terapéutica.

Otras causas de calcinosis se observan en la tabla 1.

CALCERGIA

Son los depósitos anormales de calcio que se generan después de lesionar un tejido en forma iatrogénica (48). Es lo

Tabla 1. Causas de calcinosis.

CAUSA	ENFERMEDAD
- Depósito de calcio en áreas de tejidos desvitalizados.	Esclerosis sistémica progresiva. Dermato-polimiositis. Síndrome de CREST. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo.
- Alteraciones estructurales del tejido colágeno	Síndrome de Ehlers-Danlos.
- Alteraciones del tejido elástico	Pseudoxantoma elástico.
- Alteraciones tisulares por enfermedades metabólicas	Gota tofácea asociada a hipervitaminosis D y A.
- Asociada a enfermedades infecciosas.	Calcificaciones de las válvulas lesionadas por endocarditis bacteriana. Y algunos casos de tuberculosis.
- Misceláneas	Hipoparatiroidismo. Calcinosis tumoral. Calcinosis universal. Sarcoidosis.
- Etiología desconocida	Calcinosis arterial y glomerular en neonatos. Microlitiasis alveolar pulmonar.

que puede ocurrir después de inyecciones intramusculares o como complicación de una terapia local como lo observamos en una paciente a quien se le realizó una sinoviortesis con ácido ósmico presentando como complicación calcificaciones periarticulares. La causa es desconocida. No existen, a diferencia de lo que ocurre en las calcinosis, alteraciones en el metabolismo mineral.

OTRAS CALCIFICACIONES

Calcificaciones metastásicas en el tejido extraesquelético: se presentan cuando el producto de la concentración de calcio sérico multiplicada por la concentración de fosfato sérico (Ca x P) es mayor de 70 a 75. La precipitación de sales de calcio varía con la edad, siendo más frecuente en los adultos. Las alteraciones más frecuentemente relacionadas con la presencia de calcificaciones metastásicas son el hiperparatiroidismo primario, la hipervitaminosis D, el síndrome lácteo-alcalino, la osteodistrofia renal y la sarcoidosis (24, 26, 40).

Calcificaciones ectópicas: se observan en presencia de altas concentraciones séricas de fosfatos. En el hipoparatiroidismo y en el pseudohipoparatiroidismo tipo I se presentan, por ejemplo, calcificaciones en los ganglios basales del cerebro (24). No se encuentran aún totalmente esclarecidos los mecanismos por medio de los cuales se presentan depósitos de sales de calcio en los individuos con hiperfosfatemia (24).

OSIFICACION EXTRAESQUELETICA

Comprende un grupo de entidades que se caracterizan por la formación heterotópica de hueso y cartílago en los tejidos blandos, especialmente músculo y tejido fibroso, aunque pueden afectarse otros tejidos como tendones, aponeurosis y fascias (tabla 2).

Tabla 2. Causas de osificación de tejidos blandos.

CAUSAS DE OSIFICACION
A. Enfermedades neurológicas.
B. Lesiones térmicas y físicas.
C. Insuficiencia venosa.
D. Neoplasias (osteosarcoma parosteal, osteosarcoma extraóseo).
E. Tumores óseos de tejidos blandos (pseudomalignos).
F. Miositis osificante progresiva.
G. Melorreostosis.
H. Osificación meniscal.
I. Osificación del ligamento flavus.
J. Cicatrices quirúrgicas.
K. Osificación pseudomaligna postraumática.

En este grupo de entidades se ha logrado documentar una vía final común en la formación de hueso: hay proliferación de células progenitoras o mesenquimales a través de las unidades formadoras de colonias de fibroblastos (CFUF) con transformación en células osteoblásticas y proliferación de éstas, producción de factores de crecimiento, producción de procolágeno-1, depósito de calcio, de fosfato y de hidroxapatita en los extremos del procolágeno-1 y finalmente se presenta la formación de verdadero hueso (49).

Clasificación.

Formación ósea extraesquelética generalizada. Generalmente existe un defecto hereditario metabólico del mesénquima (no conocido actualmente), de carácter autosómico dominante, que da lugar a la miositis osificante generalizada o fibrodisplasia osificante progresiva.

Formación ósea extraesquelética localizada: miositis osificante de tipo traumático, miositis osificante circunscrita, no traumática y osificación heterotópica.

Miositis osificante progresiva. Es una enfermedad progresiva e invalidante, cuya etiopatogenia es todavía un enigma. Algunos investigadores plantean que la enfermedad inicialmente afecta al tejido conjuntivo y posteriormente al músculo,

por lo que la denominan **fibrodisplasia osificante progresiva**. Otros piensan que existe una alteración primaria del tejido muscular y que posteriormente se presenta la osificación (50-55). El comienzo de la enfermedad casi siempre ocurre en los primeros cinco años de vida y en cerca de 50% de los casos se inicia antes de los dos años.

La primera manifestación puede ser un discreto aumento de volumen de los tejidos blandos, acompañado por calor y a veces por dolor, especialmente a nivel de la columna cervical y en algunas ocasiones en los hombros. Puede presentarse fiebre de bajo grado. La lesión inicial puede en ocasiones encontrarse precedida por un trauma mínimo. Cuando se inicia la enfermedad, el niño puede tener tortícolis. La osificación progresa del cuello hacia los hombros, los brazos, el maxilar, la columna y la pelvis. Las áreas distales de las extremidades se comprometen tardíamente. El proceso de osificación es fácil de detectar en una radiografía simple del área comprometida (51-55). Al someter a un paciente a una biopsia de la lesión se debe ser muy cuidadoso, ya que el trauma puede incrementar la osificación. Por otro lado, un patólogo con poca experiencia puede confundir la lesión con un fibrosarcoma. Se han descrito casos de reosificación acelerada (51-55), dos a tres meses después de la remoción quirúrgica de la masa original osificada. Se pueden asociar anomalías congénitas, especialmente en los artejos y en el primer dedo de las manos, tales como microdactilia, adactilia y *hallux valgus* (51-56).

La osificación progresiva del tejido conjuntivo y de los músculos paravertebrales produce extensas barras o puentes óseos a través de los tejidos blandos, produciendo una limitación importante de los movimientos de flexión, extensión y laterales. El enfermo adopta una posición en forma de zeta y una marcha lenta, por lo que en ocasiones

se puede pensar en una espondilitis anquilosante.

Estos puentes óseos a nivel del esqueleto axial pueden llevar a la formación de sinartrosis a nivel de los huesos largos (51-55), especialmente los de la cintura humeral y femoral (Figura 3). La osificación ectópica simula la producción de pseudoexostosis. A veces es tan severo el proceso de osificación que el paciente se convierte en una columna rígida, tal como lo describió Patin hace más de 300 años (1, 53-59). Por el defecto restrictivo que produce el compromiso de la columna dorsal, se origina una disminución del volumen pulmonar con limitación de la expansión torácica (57) que incrementa la susceptibilidad a las infecciones pulmonares, las cuales constituyen una de las causas de mortalidad. También se pueden afectar los músculos de la masticación, limitando la ingestión de alimentos, lo que lleva a la desnutrición. Llama la atención que otros músculos como el corazón, la lengua, el diafragma, la laringe y los esfínteres estén respetados (2, 51-56).

Tratamiento: no se han establecido pautas terapéuticas hasta el momento. Recientemente Smith (53) y Russell (54) utilizaron difosfonatos (etidronato sódico), a dosis de 20 a 40 mg/kg/día. Con estos compuestos se ha podido evitar la formación y disolución de cristales de apatita *in vitro*. En animales de experimentación se previene la calcificación ectópica y la excesiva resorción ósea, aunque los resultados no son claros en la MOP (53).

Miositis osificante localizada de tipo traumático. Casi todos los pacientes tienen un antecedente traumático previo a la formación heterotópica de hueso (seis a ocho semanas antes). Después del trauma se produce un hematoma a nivel del músculo y se desencadena el proceso de osificación. Se observa este



Figura 3. Se observa el puente óseo entre el trocánter mayor derecho y el hueso ilíaco, debido a la osificación del músculo, constituyendo una sinartrosis.

fenómeno en adolescentes y adultos jóvenes.

El comienzo de la lesión casi siempre es asintomático. Posteriormente el paciente se queja de limitación para el movimiento, debido al compromiso de los compartimientos articulares. Algunos individuos pueden quejarse de dolor cuando existe compromiso o afección de fibras nerviosas. Generalmente la miositis osificante de tipo traumático afecta las caderas, los hombros, las pantorrillas, los glúteos, los codos y las manos.

Desde el punto de vista histopatológico, la osificación se caracteriza por tres zonas bien definidas: una ósea central compuesta por fibroblastos proliferativos con áreas de hemorragia y necrosis; una zona intermedia compuesta por osteoblastos, áreas de matriz ostoide y hueso no lamelar; finalmente, una zona

externa compuesta por hueso maduro de tipo lamelar y por tejido colágeno (60-61).

La radiografía simple ayuda al diagnóstico, mostrando áreas bien delimitadas de músculos calcificados, con imágenes radiolúcidas en el centro de la lesión. Casi siempre se puede observar una imagen radiolúcida alrededor del periostio. Cuando existe un hematoma subperióstico que se osifica (periostoma), puede crearse confusión con patologías neoplásicas (62-63). En casos de duda se debe practicar una biopsia del área comprometida (62).

Además de la radiografía simple, la tomografía computarizada y la resonancia magnética ayudan a delimitar el área comprometida y pueden auxiliar al clínico y al radiólogo a definir si la lesión es benigna o maligna.

En cuanto al tratamiento, en algunos pacientes se ha utilizado el etidronato sódico, a dosis de 20 a 40 mg/kg/día. Las restricciones dietéticas no tienen indicación alguna (60).

Miositis osificante circunscrita de origen no traumático. El cuadro clínico de la miositis osificante circunscrita de origen no traumático es similar al anterior, sin el antecedente de trauma (64-66). Es factible en estos casos que la lesión inicial haya pasado desapercibida.

Osificación heterotópica. Es un proceso progresivo, autolimitado, que se caracteriza por la formación de hueso nuevo en tejidos que normalmente no se osifican. A diferencia de lo que ocurre en entidades como la tendinitis y la bursitis calcárea, donde las calcificaciones no corresponden a una verdadera formación de hueso, en la osificación heterotópica se puede demostrar actividad osteoblástica. La osificación heterotópica ha sido atribuida

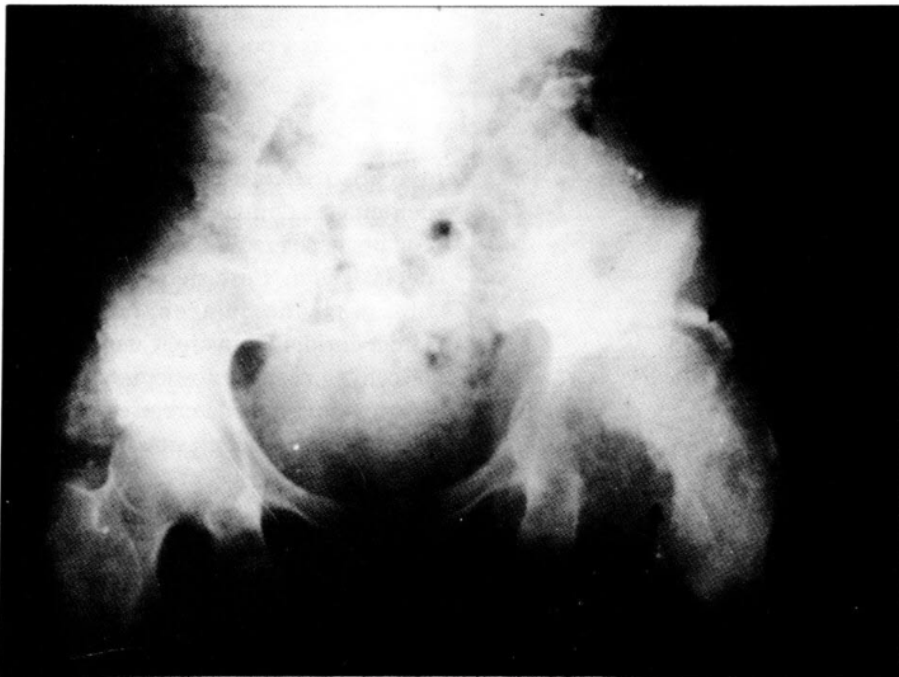


Figura 4. Paciente con lesión traumática a nivel de la médula espinal. Ocho semanas después se observa el inicio de la osificación heterotópica alrededor de los cuellos femorales.

a diversas causas, tales como accidentes cerebrovasculares, poliomielitis, tétanos (67-69). En pacientes con antecedentes de lesión en la médula espinal se puede presentar la osificación entre 16 y 53% de los casos (Figura 4) (67).

A diferencia de la miositis osificante traumática puede existir hiperfosfatúria, aumento de los tejidos blandos y eritema. Es fundamental descartar la trombosis venosa o la pseudoflebitis; para ello se pueden utilizar exámenes no invasivos (24, 67).

Como medidas terapéuticas se han utilizado la indometacina (70) y el etidronato sódico (71).

La metilprednisolona se encuentra actualmente en fase experimental en conejos (72).

REFERENCIAS

1. Patin G. Lettres Choises de Feu de M. Guy Patin. Cologne, 1692; 5: 28.
2. Münchmeyer. Über die Myositis ossificans progressiva. *Ztsch f rat Med* 34; 9: 1869.
3. Weissenbach, Truchot, Francon. Rhumatismes Chroniques fibreux Sclerodermie. Concretions calcaires sous-cutanéés. Etude radiologique et biochimique. Paris: *Bull Soc. Med Hôp* 1931; 47: 837-847.
4. Weissenbach RJ, Basch. Essai critique sur la pathogenie des concretions calcaines des sclérodermies. *Ann Med* 1932; 31: 504-559.
5. Sezes S, Ordonneau P, Huriez M. Syndrome de Thibierge-Weissenbach et calcinose généralisée. *Rev Rhum* 1952; 2: 137-142.
6. Selye H, Jean P, Veilleux R. Role of local trauma in production of cutaneus calcinosis by dehydrotachysterol Proc Soc Exp Biol & Med 1960; 104: 409.
7. Selye H, Gabiani G, Strebel R. Sensitization, to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 1962; 71: 554-558.
8. Selye H. Calciphylaxis. Chicago: The University of Chicago Press; 1962.
9. Maclean C, Brahn E. Systemic Lupus Erythematosus: Calciphilaxis induced cardiomyopathy. *J Rheumatol* 1995; 22: 177-179.
10. Mallick NP, Berline GM. Arterial calcification after vitamin-D therapy in hyperphosphatemic renal failure. *Lancet* 1968; 2:13-16.
11. Rubini ME, Coburn JW, Massry SG, Shinaberger JH. Renal Osteodystrophy. *Arch Int Med* 1969; 124: 663-669.
12. Krog M, Ejerblad S, Erikson Y, Johanson H. Arterial calcifications in uremic rats treated with 1--hydroxycholecalciferol and parathyroidectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 18: 227-239.
13. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapaport A. Serum magnesium level and arteria calcification in end - stage renal disease. *Kidney International* 1987; 32: 388-394.
14. Parfitt AM. Soft-tissue calcifications in uremia. *Arch Int Med* 1969, 124: 544- 556.
15. Mehregan DA, Winkelmann RK. Cutaneous gangrene, vascular calcification, and hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 211-215.
16. Khafif RA, De Lima C, Silverberg A, Frankel R, Groopman J. Acut hyperparathyroidism with systemic calcinosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 681-684.
17. Duh QY, Lim RC, Clark OH. Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1991; 126: 1213-1219.
18. Wenzel-Seifert K, Harwigs S, Keller F. Fulminant calcinosis in two patients after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 1991; 11: 497-500.
19. Wilkinson SP, Stewart WK, Parham DM, Guthrie W. Symmetric gangrene of the extremities in late renal failure. *Q J Med* 1988; 67: 319-341.
20. Ibels LS, Alfrey LC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R III. Arterial calcification and pathdogy in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979; 66: 790-796.
21. Richens G, Piepkorn MW, Krueger GG. Calcifying panniculitis associated with renal failure. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 537-539.
22. Dahl PR, Winkelmann RK, Connolly SM. The vascular calcificationcutaneous necrosis syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 53-58.
23. Restrepo JF, Guzmán R, Peña M, Lizarazo H, Méndez O, Rondón F, Iglesias A. Fibrous myopathy induced by proproxiophene injections. *J Rheumatol* 1993; 20: 596-597.
24. Favus MJ. Extraskeletal (Ectopic) Calcification and Ossification. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2th Ed. New York: Raven Press; 1993: 386-395.
25. Steinitz H. Calcinosis circumscripta (Kalkgicht) und Calcinosis Universalis. *Ergebn, Inn Med. Kinderheilk* 1931; 39: 216-238.
26. Anderson HC. Calcific diseases; a concept. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 341-348.
27. Klotz O. Studies upon calcareous degeneration . The process of pathological

- calcification. *J Exp Med* 1905; 7: 633.
28. Swanson WW, Forster WG, Lob LV. Calcinosis circumscripta *Am J Dis Child* 1933; 45: 590.
 29. Atkinson FRB, Weber FP. Cutaneous and subcutaneous calcinosis. *Brit J Dermatol* 1938; 50: 267-310.
 30. Blane CE, White SJ, Braunstein EA, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 397-400.
 31. Wilson CL. Lesions of the supraspinatus tendon: degeneration, rupture and calcification. *Arch Surg* 1943; 46: 307.
 32. Amor B, Cherot A, Delbarre F. Le rhumatisme à hydroxyapatite (la maladie des calcifications tendineuses multiples). Etude clinique. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1977; 44: 301.
 33. Duret MH. Tumeurs multiples et singulieres des bourses sennes. *Bull Med. Soc. Anat Paris* 1899; 725: 1899.
 34. Inclin A. Tumoral calcinosis. *JAMA* 1943; 121: 490-495.
 35. Agnew CH. Tumoral calcinosis. *J Can Med Soc* 1961; 62: 100.
 36. Poppel MH, Zeitel BE. Roetgen manifestations of milk drinker's syndrome. *Radiology* 1956; 67: 195.
 37. Christensen WR, Lieberman C, Sosman MC. Skeletal and periarticular manifestations of hypervitaminosis D. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1951; 65: 27.
 38. Jaffe HJ. Primary and Secondary (renal) hyperparathyroidism. *S Clin North Am* 1942; 22: 621.
 39. Luykes KW, Burkes EJ, Ellis GJ, et al. Genetic transmission of tumoral calcinosis: Autosomal dominant with variable clinical expressivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1093-1096.
 40. Fawthrop FW, Russell RGG. Ectopic calcification and ossification. In: Nordin BEC, Need AG, Morris HA, eds. *Metabolic Bone and stone Disease*. 3rd. Edinburgh: ed. Churchill Livingstone; 1993: 325-338.
 41. Martinez S, Vogler JB, Harrelson JM, Lyles KW. Imaging of tumoral calcinosis: new observations. *Radiology* 1990; 174: 215-222.
 42. Wilber JF, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia and tumoral calcinosis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1044-1049.
 43. Lyles KW, Halsey DL, Friedman EN, Lobangh B. Correlations of serum concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D, Phosphorus, and parathyroid hormone in tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 88-92.
 44. Boskey AI, Vigorita VJ, Sencer O, Stuchin SA, Lane JM. Chemical, microscopic and ultrastructural characterization of mineral deposits in tumoral calcinosis. *Clin Orthop Rel Res* 1983; 178: 258-270.
 45. Mazaffarian G, Lafferty FW, Pearson OH. Treatment of tumoral calcinosis with phosphorus deprivation. *Ann Intern Med* 1972; 77: 741-745.
 46. Gregosiewicz A, Warda E. Tumoral calcinosis: Successful medical treatment. *J Bone Joint Surg* 1989; 71A: 1244.
 47. Salvi A, Cerudelli B, Cinosi A, Zuccatof, Giustina G. Phosphaturic action of calcitonin in pseudo tumoral calcinosis (letter). *Horm Metabol Res* 1983; 15: 260.
 48. Bargman J.M. Calciphylaxis, Calcinosis and Calcergy. Separate but not equal. *J Rheumatol* 1995; 22: 5-7.
 49. Ashton BA, Allen TD, Howlett CR, Eaglesom CC, Haltori A, O Wen M. Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chamber in vivo. *Clin Orthop Rel Res* 1980; 151: 294-307.
 50. Mays K. Über die sogenannte. Myositis ossificans progressiva. *Arch f Path Anat Berl* 74; 145: 1878.
 51. Lutwak L. Myositis Ossificans Progressiva. Mineral, metabolic and radioactive calcium studies of the effects of hormones *Am J Med* 1964; 37: 269-293.
 52. Thickman D, Bonakdar-Pour A, Clancy M, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *A. J. R* 1982; 139: 935-941.
 53. Smith R, Russell RGG, Woods CG. Myositis ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg* 1976; 58B: 48-58.
 54. Russell RGG, Smith R, Bioshop MC, Prince DA. Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet* 1972; 1: 10-12.
 55. Rogers JG, Geho WB. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A survey of forty-two cases. *J Bone Joint Surg* 1979; 61A: 909-914.
 56. Helferich N. Ein Fall von sogenannter Myositis ossificans progressiva. *Aerzt. Int. BP No. 45, 1879, Verhandl. dh. deutsch Gesellsek. f. Chir. Berl* 16; 26: 1887.
 57. Cremin B, Connor JM, Beighton P. The radiological spectrum of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rad* 1982; 33: 499-508.
 58. Kaplan F, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a clue from the fly? *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 117-125.
 59. Moore SE, Jump AA, Smiley JD. Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxy-L-glutamic acid in myositis ossificans progressiva. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 344-351.
 60. Iglesias-Gamarrá A, Vásquez Lamadrid J, Abud-Mendoza C. Enfermedades metabólicas del hueso. Vol II. Santafé de Bogotá: Editorial Instituto Nacional de Salud; 677-682.
 61. Burring K. on the origin of cells in heterotopic bone formation. *Clin Orthop* 1975; 110: 293-302.
 62. Ackerman LV. Extra-osseous localized non-neoplastic bone and cartilage formation (So-called myositis ossificans). Clinical and pathological confusion with malignant neoplasm. *J Bone Joint Surg* 1958; 40A: 279-298.
 63. Goldman AB. Myositis ossificans circumscripta: A benign lesion with an malignant differential diagnosis. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 32-40.
 64. Gougeon J, Dousset IT, Labram C, Canlet T, Adnet JJ, Boule J, Rosemberg A. La myosite ossifiante circonscrite non traumatique. Observation anatomoclinique d'un cas et revue générale. *Rev Rhum* 1970; 37: 367-373.
 65. Ogilvie Harris DJ, Hons CHB, Fornasier VC. Pseudomalignant myositis ossificans: Heterotopic new-bone formation without a history of trauma. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A: 1274-1283.
 66. Samuelson KM, Coleman SS. Nontraumatic myositis ossificans in healthy individuals. *JAMA* 1976; 235: 1132-1133.
 67. Varghese G. Heterotopic ossification. *Physical Med & Rehabilitation Clinics of North Am.* 1992; 3: 407-415.
 68. Damansky M. Heterotopic ossification in paraplegia. *J Bone Joint Surg* 1961; 43B: 286-299.
 69. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991; 263: 13-28.
 70. Wurning C, E y BR, Averbeg V. Indomethacin for prevention of ectopic ossification in cementless hip arthroplasties. A prospective 1-year study of 100 cases. *Acta Orthop Scand* 1992; 63: 628-630.
 71. Hu HP, Kuisper SW, Sloof TJ, Vanhorn Jr, Versleyer DH. The effect of biphosphonate on induced heterotopic. *Bone Clin Orthop* 1991; 272: 259-269.
 72. Michelsson JE, Juntunen S, Valtakari T, Mikkola J. Methylprednisolone has a preventive effect on heterotopic bone formation and on knee thickening and stiffening following manipulation of immobilized rabbit legs. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 409.