

## FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

### Calcificación y osificación cutánea

**Resumen.**—La calcificación cutánea es un trastorno infrecuente caracterizado por el depósito de sales insolubles de calcio en la piel. Puede clasificarse en distrófica, metastásica e idiopática. La calcificación distrófica es el tipo más común y aparece en tejidos previamente dañados, asociándose a una amplia variedad de trastornos inflamatorios neoplásicos, traumáticos o a enfermedades del tejido conectivo. La variedad metastásica aparece en pacientes con niveles plasmáticos elevados de calcio y/ o fósforo. En la calcificación idiopática no existen evidencias de anomalías tisulares o de metabolismo fosfocálcico; son característicos de este grupo el nódulo calcificado subepidérmico, la calcificación de los cartílagos auriculares, la calcificación miliar asociada al síndrome de Down, la calcinosis tumoral y la calcificación escrotal idiopática.

La osificación cutánea puede ser primaria o secundaria. La primera es infrecuente y no existe lesión cutánea previa; incluye a la osteodistrofia hereditaria de Albright, la heteroplasia ósea progresiva y distintas variedades de osteoma cutáneo: osteoma diseminado, osteoma en placa, osteoma solitario pequeño y osteoma miliar múltiple de la cara. La osificación secundaria aparece en lesiones preexistentes, comúnmente asociada a cicatrices, tumores y diversos procesos inflamatorios.

**Palabras clave:** Calcificación. Calcinosis. Osificación.

FRANCISCO URBINA\*  
LILIAN PÉREZ\*\*  
EMILIO SUDY\*  
CARLOS MISAD\*\*\*  
\* Unidad de Dermatología Occidente.  
Universidad de Chile.  
Hospital San Juan de Dios.  
\*\* Servicio de Dermatología.  
Hospital Félix Bulnes.  
\*\*\* Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital San Juan de Dios.  
Santiago. Chile.

#### Correspondencia

FRANCISCO URBINA. Algeciras, 583. Las Condes. Santiago de Chile.

Aceptado el 22 de marzo de 2001.

### INTRODUCCIÓN

Las calcificaciones cutáneas se producen por el depósito anormal de sales insolubles de calcio en la piel, las que pueden disponerse desorganizadamente (calcificación) o como formación de hueso (osificación). Se componen de una fase orgánica constituida por colágeno y tejido elástico y una fase sólida formada por cristales de hidroxapatita y fosfato cálcico amorfo (1).

#### El calcio y su metabolismo

El calcio está presente en el organismo, principalmente en forma de fosfato de calcio en el hueso. Aunque los niveles de calcio en el líquido extracelular son mínimos, su concentración es crítica para varias funciones y permanece muy constante, siendo regulada

principalmente por la hormona paratiroidea a través de una serie de procesos que movilizan el calcio desde y hacia el líquido extracelular. Esta hormona actúa directamente en el hueso y riñón e indirectamente en la síntesis de la 1,25 dihidroxivitamina D3 en el intestino para elevar los niveles de calcio sérico. A su vez, la producción de hormona paratiroidea está regulada por la concentración de calcio libre extracelular.

El fósforo es un componente fundamental del hueso y es el principal anión de los fluidos intracelulares, cumpliendo funciones muy importantes en diferentes procesos enzimáticos celulares. La regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, así como el de la vitamina D, hueso y dientes, está mediada por las hormonas paratiroidea y calcitonina que actúan generalmente en forma antagonista en la homeostasis de dichos iones.

El calcio es un catión divalente importante en diversos procesos fisiológicos del organismo, como neurotransmisión, coagulación sanguínea y contracción muscular y miocárdica; participa además en el crecimiento y diferenciación epidérmicos y modula la interacción entre algunas moléculas de adhesión (2).

## CALCIFICACIÓN CUTÁNEA

También conocida como *calcinosis cutis*, etiopatogénicamente se clasifica en tres grupos principales: calcificación distrófica (producida por daño tisular secundario a procesos traumáticos, inflamatorios, degenerativos, neoplásicos, etc.), calcificación metastásica (asociada a diversos trastornos que cursan con elevación de los niveles plasmáticos de calcio y/ o fósforo) y calcificación idiopática (no relacionada con daño tisular ni trastornos metabólicos) (tabla I).

### Calcificación distrófica

Es la más frecuente de las *calcinosis cutis* y cursa con niveles plasmáticos normales de calcio y fósforo. Las lesiones aparecen en zonas previamente dañadas, ya por procesos inflamatorios, traumáticos o neoplásicos, o asociadas a otras enfermedades que presentan daño tisular. Se cree que el proceso se desencadena por liberación de fosfatasas alcalinas y acúmulo de mucopolisacáridos ácidos o bien porque la necrosis celular crea un ambiente carente de inhibidores de la calcificación (2). A nivel celular la mitocondria posee gran afinidad por el calcio, pudiendo concentrarlo, permitiendo su cristalización.

Cuando los depósitos de calcio son pequeños y localizados, limitándose a la piel y tejido subcutáneo, se denomina calcinosis circunscrita. Si los depósitos son de mayor tamaño o diseminados, comprometiendo fascias, músculos y tendones, además de la piel, se denomina calcinosis universal.

### Calcificación distrófica localizada

Puede verse en diversos trastornos de tipo inflamatorio como acné, cicatrices de quemaduras (3), queloides (4), flebitis (5) y úlceras de piernas (6). Algunos agentes infecciosos pueden producirla, particularmente algunas enfermedades parasitarias como la oncocercosis, cisticercosis, dracunculosis, loiasis, filarías y quiste hidatídico (7); más raramente se la ha descrito como complicación de una infección intrauterina por virus herpes simple (8).

También puede ocurrir en asociación con múltiples neoplasias, benignas y malignas, apareciendo habitualmente en el tejido que rodea al tumor. Entre las primeras destaca el pilomatricoma (Fig. 1), que en el 75% de los casos aparece calcificado; en los piloma-

**TABLA I: CLASIFICACIÓN DE LAS CALCIFICACIONES CUTÁNEAS**

### Calcificación distrófica

#### Localizada

- *Inflamatoria*: acné, venas varicosas, úlceras de piernas, inflamación postoperatoria de cicatrices, queloides.
- *Infecciosa*: quistes parasitarios.
- *Neoplásica*: benigna (pilomatricoma, tricoepitelioma, quiste epidérmico, quiste dermoide, quiste tricolérmico, lipoma, angioma, nevos), maligna (algunos liposarcomas, carcinoma basocelular).
- *Traumática*: cuerpo extraño, hematoma, necrosis tejido adiposo, iatrogénica (inyecciones, soluciones intravenosas, electroencefalogramas).

#### Asociada a otras enfermedades

- Esclerosis sistémica.
- Dermatomiositis.
- Síndrome CREST.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Paniculitis.
- Síndrome de Ehler-Danlos.
- Síndrome de Werner.
- Pseudoxantoma elástico.
- Porfiria cutánea tarda (placas esclerodermoides).

### Calcificación metastásica

- Idiopática.
- Insuficiencia renal crónica.
- Hiperparatiroidismo.
- Sarcoidosis.
- Intoxicación por vitamina D.
- Síndrome leche-alcalinos.
- Enfermedad destructiva ósea (carcinoma metastásico, mieloma múltiple, osteomielitis, etc.).
- Calcifilaxis.

### Calcificación idiopática

- Nódulo calcificado subepidérmico.
- Calcificación de los cartílagos auriculares.
- Calcificación miliar y síndrome de Down.
- Calcificación tumoral.
- Calcificación escrotal idiopática.

tricomas perforantes puede ocasionalmente verse la eliminación de material cálcico a través del tumor mediante un proceso de eliminación transepidérmica, posiblemente originado en la masa tumoral que actuaría como cuerpo extraño (9). Entre las malignas, en un estudio de 200 carcinomas basocelulares 41 casos (21%) mostraron evidencias de calcificación distrófica, en contraste con seis casos (3%) en carcinomas espinocelulares; los basocelulares calcificados mostraron un subtipo histológico más agresivo y tendían a localizarse en el tronco (10).

Las calcinosis de origen traumático pueden verse tras diversos tipos de injuria tisular, tales como inyecciones (11), infiltraciones (12, 13), administración de



FIG. 1.—Pilomatricoma. Lesión de consistencia dura, lobulada y de coloración amarillenta.

soluciones intravenosas de calcio (14-16) con o sin extravasación de las mismas, punción con aguja en forma repetida (17, 18), radioterapia (19), registro de potenciales evocados (20), electromiografía (21) y electroencefalografía, que por ser la más estudiada revisaremos más en detalle.

*Calcinosis cutis* tras electroencefalografía: por sus cualidades hidrosópicas y por ser un buen electrólito el cloruro de calcio está incorporado en algunas pastas conductoras empleadas en electroencefalografía; además al ser un irritante primario de la piel contribuiría en producir una menor resistencia y un mayor contacto eléctrico (22). La técnica habitual para la realización del examen incluye provocar una ligera abrasión de la piel en los lugares de colocación de los electrodos, lo que permitiría un implante directo del cloruro de calcio en esas zonas (23), produciendo la calcinosis cutánea.

Las lesiones aparecen a los pocos días en forma de pápulas blanquecinas de superficie costrosa o verrugosa parecidas a quistes de milio (24), localizadas en el cuero cabelludo o lóbulos auriculares, exactamente en los sitios de colocación previa de los electrodos.

Al estudio histopatológico pueden observarse depósitos de calcio en la dermis superior, inmediatamente por debajo de la epidermis, junto a una reacción granulomatosa a cuerpo extraño. La epidermis puede aparecer engrosada o hiperqueratósica, con áreas de edema o degeneración en las que pueden detectarse

partículas de calcio al igual que en algunos folículos pilosos (22).

Las lesiones pueden ser reproducidas experimentalmente traumatizando repetidas veces la piel con cinta adhesiva y luego aplicando en la zona pastas que contengan cloruro de calcio (23, 25). Su aparición puede prevenirse empleando pastas para electrodos que no contengan cloruro de calcio o evitando la abrasión previa de la piel (23).

#### Calcificación distrófica asociada a otras enfermedades

Algunas enfermedades del tejido conectivo pueden asociarse a calcificación distrófica, especialmente la esclerodermia y la dermatomiositis (26, 27). En la primera, la calcificación es habitualmente de pequeña cuantía y aparece usualmente en la piel y tejido celular subcutáneo de las manos; en el síndrome CREST la calcinosis es un rasgo fundamental para su diagnóstico e inicia el acrónimo, con lesiones de aparición insidiosa localizadas principalmente en las extremidades superiores (28) y en especial en los dedos de las manos (Fig. 2), las que pueden ulcerarse y dar salida a un material grumoso calcáreo. Los depósitos de calcio se presentan como nódulos de 1 mm a 2 cm de diámetro o como microdepósitos en la dermis normal en forma de microcristales perifibrilares o crista-



FIG. 2.—Síndrome CREST. Nódulos duros en los dedos que dan salida a material grumoso calcáreo.

les en forma de aguja (29). Su aspecto radiológico es característico (Fig. 3), por lo que raramente se biopsian (30) (Fig. 4).

En la dermatomiositis la calcificación suele ser más extensa y se localiza principalmente en la musculatura del hombro o pelviana (31); se asocia más frecuentemente con la forma juvenil de la enfermedad (apareciendo hasta en el 60% de los casos) que con la de inicio en la edad adulta, en la que sólo ocurre en menos del 10% de los pacientes (32).

La calcificación en el lupus eritematoso sistémico es mucho más rara (33, 34) y habitualmente se circunscribe a la dermis o tejido subcutáneo afectados por la enfermedad, aunque también se la ha observado en tejidos blandos más profundos, libres de lesiones cutáneas. Muchas veces constituye un hallazgo radiológico con cierta predilección por las extremidades y las nalgas (35); en algunos casos la calcificación se ha limitado a las áreas que presentaban lesiones discoides y más raramente ha precedido en años al inicio de la enfermedad (36). En un caso su aparición se relacionó con el uso de hemodiálisis por una nefritis lúpica, con depósitos de tipo cistoide de inicio precoz (37).

Se presume que el origen de las calcificaciones en todos estos pacientes se producen por el daño tisular, en el que el fosfato unido a las células necróticas o a las proteínas desnaturalizadas serviría como base para el depósito de calcio (35).

Las enfermedades del colágeno pueden evolucionar al desarrollo de paniculitis, las que eventualmente también pueden mostrar calcificación distrófica.

La paniculitis lúpica o lupus profundo se caracteriza por nódulos subcutáneos localizados en la cabeza, porción proximal de las extremidades o en el tronco, los que pueden ulcerarse y mostrar calcificación; al



FIG. 3.—Aspecto radiológico del síndrome CREST.

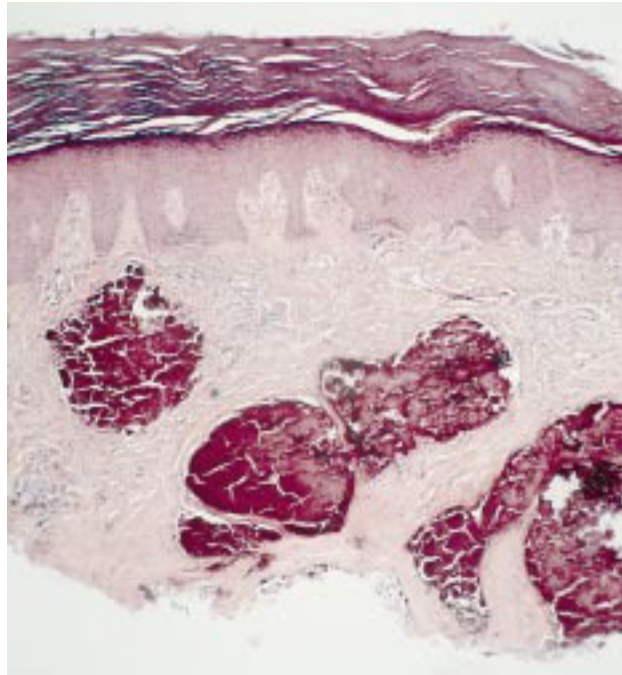


FIG. 4.—Síndrome CREST. Depósitos de calcio en la dermis.

curar y cicatrizar característicamente originan lipofrotrofia (38).

Otra forma de paniculitis que puede calcificarse es la de origen pancreático, la que aparece en casos de pancreatitis o de adenocarcinoma pancreático; las lesiones aparecen en brotes de nódulos eritematosos dolorosos de localización pretibial, presumiblemente producidos por la liberación de enzimas pancreáticas que actúan sobre la grasa subcutánea.

La necrosis grasa subcutánea del recién nacido puede ocasionalmente calcificarse y en algunos casos evolucionar a hipercalcemia sintomática (39). Se manifiesta clínicamente con nódulos y placas eritematosas localizadas en las mejillas, espalda, nalgas y extremidades, que aparecen durante las primeras semanas de vida (40).

En el síndrome de Ehlers-Danlos, especialmente en el tipo 1, puede haber pequeñas esferas subcutáneas calcificadas; se cree que representan lóbulos de grasa isquémica calcificados y aparecen hasta en el 30% de los casos, generalmente sobre prominencias óseas de las extremidades (41).

En el síndrome de Werner, un trastorno hereditario autosómico recesivo que origina envejecimiento precoz, puede haber calcificación de tejidos blandos, especialmente vasos, ligamentos, tendones y celular subcutáneo; la enfermedad muestra una alta incidencia de neoplasias y muerte en edades tempranas de la vida (42).

El pseudoxantoma elástico es una enfermedad hereditaria rara en que aparecen calcificaciones de las



fibras elásticas de la piel, arterias y membrana de Bruch ocular, por anomalías en las fibras de elastina; esto se traduce en diversas complicaciones que incluyen hipertensión arterial, hemorragias digestivas, oclusión coronaria, claudicación intermitente y prolapso de la mitral (43).

En la porfiria cutánea tardía puede ocurrir calcificación distrófica de las placas esclerodermoides. Las lesiones aparecen con mayor frecuencia en las regiones preauriculares, cuello y dorso de las manos (2). Pueden acompañarse de eliminación transepidermica de sales de calcio (44).

### Calcificación metastásica

Se produce en relación a procesos que cursan con niveles plasmáticos elevados de calcio y/o fósforo.

Infrecuentemente se han descrito casos de calcificación cutánea que cursan con niveles plasmáticos de calcio normales sin que se detecte enfermedad alguna asociada. Se presume que en estos casos, denominados idiopáticos, la calcinosis cutis puede ser un signo predecesor de una enfermedad subclínica subyacente, siendo muchos de ellos incluso cuestionables (45).

La calcificación de los tejidos subcutáneos es un proceso infrecuente y tardío en los pacientes nefropatas crónicos; sin embargo, la calcificación de los tejidos blandos se ve en un 79% de los pacientes en diálisis y en un 44% de los pacientes no dializados (46), afectando principalmente el corazón, pulmón, estómago y riñones; en este mismo estudio, que incluyó a 56 pacientes dializados y 18 no dializados, sólo se detectó una calcificación cutánea (46). El proceso se considera tardío y los pacientes que lo presentan tienen una corta sobrevida, generalmente menos de 1 año, a menos que medie un tratamiento (47). La insuficiencia renal crónica lleva a un hiperparatiroidismo secundario que origina liberación de calcio de los huesos e inhibición de la reabsorción tubular de fosfato; el calcio sérico, sin embargo, no se eleva y el fosfato cálcico es depositado en distintos órganos. Cuando el producto de ambos (calcio  $\times$  fósforo), que normalmente es de 40, está elevado del orden de 65 a 70, se produce el depósito subcutáneo de fosfato de calcio (48). Este cuadro clínico es denominado hiperparatiroidismo renal. Los depósitos subcutáneos se han descrito como pápulas o placas localizadas en la cara interna de los muslos, en la línea axilar anterior o posterior, fosa antecubital y poplítea, periné, escroto, así como también alrededor de las grandes articulaciones (49, 50).

En el hiperparatiroidismo primario, generalmente producido por un adenoma de las paratiroides, la hormona paratiroidea es secretada en exceso, originando una elevación del calcio plasmático. Sin embargo, la calcificación metastásica sólo se produce en etapas tar-

días, cuando el calcio precipita en los túbulos renales originando una insuficiencia renal y un aumento en el fosfato sérico, permitiendo la precipitación del fosfato cálcico en los tejidos blandos (47). Esta secuencia de eventos es probablemente la misma que se produce en la hipervitaminosis D, en el síndrome leche-álcalis, en la sarcoidosis y en otras enfermedades que cursan con destrucción ósea.

La ingesta crónica de dosis elevadas de vitamina D puede originar hipervitaminosis D. Sus síntomas y signos son debidos a hipercalcemia e incluyen debilidad, cefalea, náuseas, poliuria y nefrolitiasis (2). El componente local para que se produzcan los depósitos de calcio sigue siendo importante, ya que ocurre especialmente en zonas alteradas, como, por ejemplo, articulaciones deformadas por gota o artritis reumatoide (51) y no así en otras situaciones en que el producto del calcio y fósforo está elevado, pero no existen alteraciones anatómicas (52).

Hasta hace algunos años era muy común que los pacientes portadores de un síndrome ulceroso consumieran regularmente cantidades importantes de leche y álcalis, llegando algunos de ellos a presentar depósitos subcutáneos de calcio. La afectación cutánea no era constante; en algunos pacientes no había lesiones cutáneas, pero sí en otras zonas como el ojo (53); otros, sin embargo, presentaban grandes depósitos subcutáneos de calcio (54). Con la simple medida de eliminar la ingesta de álcalis y de leche se puede lograr una reducción gradual de las calcinosis (55).

### Calcifilaxis

Seyle en 1962 describió una forma de calcificación de tejidos blandos de tipo experimental en la que los tejidos responden a una serie de estímulos formando depósitos de calcio (56, 57). Se la define como una calcificación localizada aguda que afecta a varios órganos, incluyendo la piel, riñones y menos frecuentemente el pulmón, corazón y tracto gastrointestinal.

Las lesiones cutáneas se caracterizan por áreas de coloración livedoide, sensibles, que se localizan en la región proximal de las extremidades. Evolucionan a placas induradas y nódulos bien delimitados que progresan a ulceraciones profundas con formación de escaras que en algunos casos han llevado a la amputación espontánea de dedos o extremidades (57).

El estudio histopatológico muestra depósitos de calcio en los vasos pequeños y medianos, acompañados de necrosis e isquemia epidérmicas. En un caso se ha descrito calcificación perineural (58).

Su etiopatogenia es incierta y probablemente sea multifactorial. La mayoría de los casos ocurren en pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario (59), aunque se han descrito casos con función renal normal (60). Las alteraciones

del metabolismo fosfocalcémico son inconstantes (58). Otros posibles orígenes son un aporte excesivo de vitamina D, hipertensión y alcalosis sistémica tras hemodiálisis. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana pueden evolucionar a insuficiencia renal y otras anomalías endocrinológicas, por lo que están predispuestos a padecerla (61). Más raramente se la ha descrito en relación a carcinoma de mama metastásico osteolítico (62).

El tratamiento sólo es de soporte, siendo importante la corrección de la hipercalcemia. Se ha utilizado la paratiroidectomía con buenos resultados (63). Se deben corregir las alteraciones hidroelectrolíticas y las infecciones. Si se detecta algún factor desencadenante (albúmina, corticoides, inmunosupresores, productos sanguíneos) se debe hacer lo posible por eliminarlo (57).

El pronóstico de estos pacientes es malo y la mayoría fallece de sepsis secundarias a infecciones de úlceras (64).

### Calcificación idiopática

Se presenta sin una causa clara conocida y no se asocia a alteraciones en el metabolismo del calcio ni del fósforo. Existen cinco entidades que pueden incluirse en este grupo.

#### *Nódulo calcificado subepidérmico*

Fue descrito inicialmente por Duhring en 1877 con el nombre de cálculo cutáneo; en forma posterior Winer (65) lo individualiza como entidad y lo denomina calcificación nodular congénita solitaria de la piel al describir tres niños con lesiones únicas presentes desde el nacimiento. Observaciones subsiguientes que se presentaron con lesiones múltiples o con aparición en la edad adulta (66) llevaron a la preferencia de algunos autores por el término nódulo calcificado subepidérmico (67).

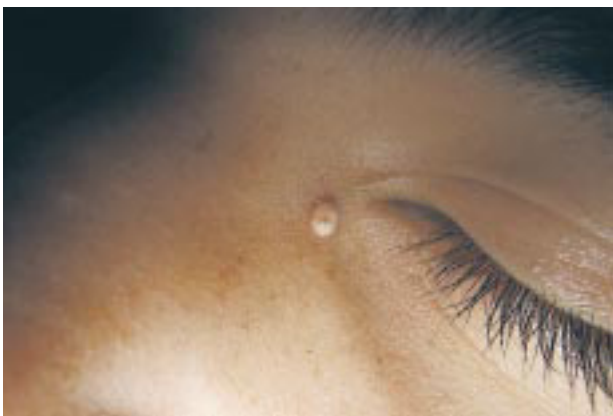


FIG. 5.—Nódulo calcificado subepidérmico.



FIG. 6.—Nódulo calcificado subepidérmico.

El origen del trastorno es desconocido. Se han postulado varias hipótesis en relación a su etiopatogenia, entre las que se incluyen la calcificación de un hamartoma de los ductos sudoríparos ecrinos (65), calcificación secundaria a necrosis grasa postraumática (68), calcificación de tecas de células névicas (69) o mesenquimatosas (66), depósitos cálcicos siguiendo a un proceso de degranulación mastocitaria de causa desconocida (70), asociación a niveles elevados de calcio en el sudor (67) y trauma en una deformidad congénita (71).

Clínicamente se manifiesta en forma de pápulas o nódulos cupuliformes de coloración blanquecinamarillenta y superficie lisa, verrugosa o mamelonada. Su consistencia es dura y en general no sobrepasan los 10 mm de diámetro. Habitualmente únicos, suelen localizarse en la cabeza —especialmente en las mejillas (72) (Fig. 5) u orejas (71-75) (Fig. 6)— y menos frecuentemente en las extremidades (66) (Fig. 7); excepcionalmente se le ha descrito en la boca afectando gingiva o lengua (nódulo calcificado mucoso) (76) o en el pene (77). Por lo general hacen su aparición durante la primera infancia, aunque pueden ser congénitos o aparecer incluso en población geriátrica (78).



FIG. 7.—Nódulo calcificado subepidérmico.

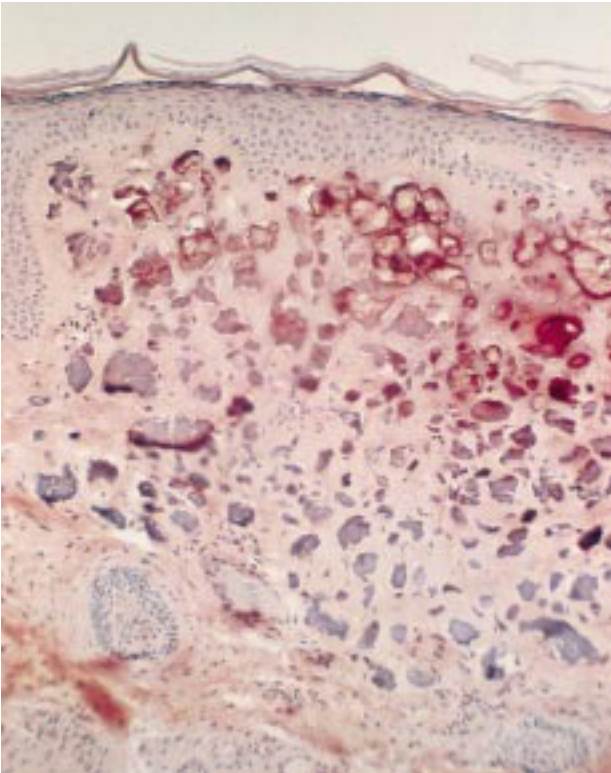


FIG. 8.—Depósitos de calcio en la dermis superior y reacción inflamatoria escasa en el nódulo calcificado subepidérmico.

Histopatológicamente se observa material calcificado en la dermis superior en forma de masas homogéneas o agregados de glóbulos cálcicos rodeados por un infiltrado inflamatorio más bien escaso formado por macrófagos, células gigantes y mastocitos (Fig. 8). La epidermis suele ser hipertrófica y ocasionalmente puede mostrar fenómeno de eliminación transepidérmica (Fig. 9).

El diagnóstico diferencial debe plantearse con molusco contagioso, verruga, cuerno cutáneo, xantoma (79) y con otras formas de calcinosis cutáneas.

El tratamiento consiste en su extirpación mediante curetaje bajo anestesia local, siendo raras las recidivas (72).

#### *Calcificación de los cartílagos auriculares*

Pese a que la calcificación de los cartílagos auriculares es considerado un fenómeno inusual, en un estudio se la detectó con una frecuencia de 3% mediante examen radiográfico de una serie de pacientes no seleccionados (80).

Clínicamente se produce un endurecimiento progresivo de los cartílagos auriculares sin afectación de la piel que los recubre. Suele ser asintomático, aunque existe imposibilidad para doblarlos o se les mueve como una unidad rígida que ha sido comparada a la

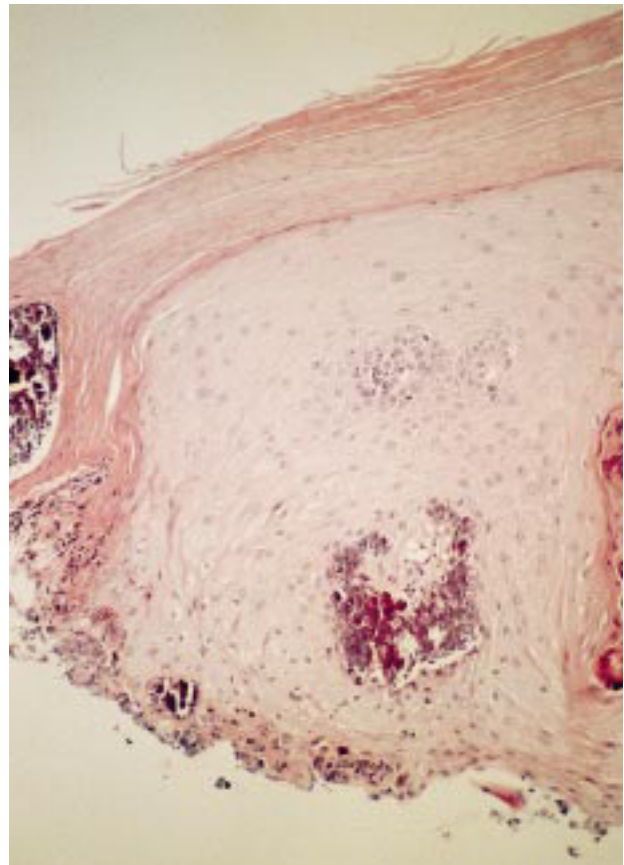


FIG. 9.—Fenómeno de eliminación transepidérmica en un nódulo calcificado subepidérmico.

bisagra de una puerta (81). Ocasionalmente se produce dolor a la compresión u otalgia en caso de afectación del conducto auditivo externo, la que se agrava por decúbito lateral (81). Los traumatismos y congelación son los factores etiopatogénicos más frecuentemente involucrados en su origen, aunque un número importante de casos —alrededor de un tercio— son idiopáticos (80). Puede encontrarse asociada a otros múltiples procesos, entre los que se incluyen la insuficiencia suprarrenal, gota, hipopituitarismo, acromegalia, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus, prolactinoma, sarcoidosis, esclerodermia, periarteritis nodosa, síndrome de Tietze, osteodistrofia hereditaria de Albright, condromalacia sistémica, ocronosis, pericondrotis sifilítica, alteraciones en el metabolismo del calcio y del fósforo, radioterapia e hipersensibilidad al frío (81-84). Entre ellos, la insuficiencia suprarrenal es uno de los trastornos sistémicos más frecuentemente asociado a endurecimiento del cartílago auricular (85); su mecanismo etiopatogénico es desconocido, aunque se atribuye al propio déficit de cortisol (83).

Más raramente se ha descrito la presencia de focos de osificación de los cartílagos presumiblemente originados por exposición crónica al frío (86).



### *Calcinosis cutis de tipo miliar y síndrome de Down*

Dentro de los diversos trastornos dermatológicos que han sido asociados al síndrome de Down, uno de reciente descripción es la *calcinosis cutis* idiopática miliar (87). Las lesiones aparecen en la infancia en forma de múltiples pápulas blanquecinas redondeadas, de 1 a 3 mm de diámetro, localizadas en la cara, dorso de las manos, dedos, palmas, plantas, muñecas, codos, muslos y rodillas (88). Algunos casos se han asociado a siringomas y a eliminación transepidérmica (88, 89) o más raramente a nevos múltiples del tejido conectivo (90).

El origen de las lesiones es desconocido y viene a sumarse a otras calcificaciones anormales que pueden observarse en el síndrome de Down, tales como las de los ganglios basales y de las válvulas cardíacas, lo que probablemente refleja un proceso de envejecimiento prematuro en esta enfermedad (87).

También se ha descrito una *calcinosis cutis* perforante en forma de granos de mijo en ingles y pubis de niños normales (91), sugiriendo alguna relación con la excreción de calcio en el sudor.

### *Calcinosis tumoral*

Es una enfermedad hereditaria rara, de origen desconocido, en la que se desarrollan masas de gran tamaño generalmente sobre áreas de presión y articulaciones. Fue descrita por primera vez en 1898 por Duret, dándosele posteriormente diferentes nombres hasta que Inclan en 1943 la denominara calcinosis tumoral (92).

Es poco frecuente en Europa y Norteamérica; la mayoría de los casos descritos provienen de población negra de África, aunque en estos lugares también está subdiagnosticada, confundiendo con otras patologías que presentan calcificación, tales como bursas calcificadas, tumores, tuberculosis, quistes, calcificación metastásica y oncocercosis (93).

Aparece generalmente en las primeras dos décadas de la vida, aunque se han descrito casos hasta los 79 años de edad, sin predilección por sexo (94, 95).

Clínicamente se caracteriza por la formación de masas calcificadas adyacentes a grandes articulaciones, pero sin llegar a comprometerlas. Son indoloras, únicas o múltiples, de crecimiento lento, pudiendo ser subcutáneas o intramusculares, y dependiendo de su localización estar firmemente adheridas a la fascia profunda. Son de consistencia firme, aunque en algunas áreas pueden ser de consistencia quística. Inicialmente son pequeñas, evolucionando posteriormente a grandes tumores lobulados. La piel que los recubre generalmente es normal, aunque puede ulcerarse, eliminando un material blanquecino e infectándose secundariamente (94-97). No hay compromiso de órganos internos y en la mayoría

de los pacientes la calcemia es normal, a diferencia del fósforo que puede estar elevado.

Radiológicamente se caracteriza por la presencia de nódulos densamente calcificados en los tejidos blandos adyacentes a grandes articulaciones, tales como cadera, codo, escápula y sacro (93).

Al estudio histopatológico se distinguen dos etapas: inicialmente hay necrobiosis del colágeno que lleva a la formación de quistes asociada a una respuesta granulomatosa de tipo cuerpo extraño; posteriormente evoluciona a la etapa final de calcificación del colágeno, que primero es granular pero luego se forman depósitos densos que muy rara vez desarrollan metaplasia (93).

Su etiología es desconocida, planteándose dos hipótesis: una postula que se trataría de una forma de calcificación distrófica relacionada a injuria o trauma mecánico y la otra plantea que habría un trastorno metabólico del calcio y del fósforo (93).

El diagnóstico diferencial se plantea con calcinosis universal y circunscrita, intoxicación crónica por vitamina D, nefropatía crónica, síndrome de Barnett e hipeparatiroidismo primario (94, 97, 98).

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica de las lesiones, aunque la recurrencia es frecuente, así como la aparición de nuevos focos de calcificación (94). La radioterapia no ha sido beneficiosa en la mayoría de los casos en que se ha empleado (99). Existe un caso descrito en que una dieta pobre en calcio y fósforo, asociada a hidróxido de aluminio, logró buenos resultados (100).

### *Calcificación escrotal idiopática*

Trastorno infrecuente de origen desconocido caracterizado por depósitos de calcio a nivel de la dermis del escroto (101). Aparece en varones sanos durante la infancia o al inicio de la edad adulta, manifestándose clínicamente por pápulas o nódulos subcutáneos de localización escrotal que muestran una coloración blanquecinamarillenta (Fig. 10); las lesiones presentan una consistencia dura a la palpación y ocasionalmente eliminan un material blanquecino pastoso; generalmente son asintomáticas, aunque pueden acompañarse de una sensación de peso a nivel genital.

La etiopatogenia del proceso es debatida, planteándose como posibles orígenes una calcificación distrófica del músculo dartros escrotal (102), calcificación distrófica secundaria a traumatismos mínimos en la zona (103), calcificación secundaria de tumores escrotales (esteatocistomas, quistes epidérmicos, fibromas, etc.), calcificación de nematodos muertos de *Onchocerca volvulus* en un caso (104) y calcificación distrófica de quistes miliares de los conductos ecrinos (105). La observación de casos que presentaban simultáneamente quistes epidermoides intactos, otros rotos





FIG. 10.—Calcificación escrotal idiopática. Múltiples nódulos de coloración blanquecinaamarillenta en la región escrotal.

y depósitos de calcio sin evidencias de pared epitelial, ha originado que la teoría más aceptada sea que la calcificación se origine en un quiste epidermoide que se inflama (106, 107); sin embargo, otros autores afirman que el trastorno es verdaderamente idiopático al detectar la presencia de queratina en la dermis adyacente a los depósitos de calcio mediante estudios inmunohistoquímicos (108). Al estudio histopatológico las lesiones se caracterizan por depósitos de calcio sin revestimiento epitelial y rodeados por una reacción inflamatoria de tipo cuerpo extraño (109).

El diagnóstico diferencial se plantea esencialmente con esteatocistomas y otros tumores de localización escrotal como xantomas, hidrocele o hematoma calcificado, etc.

El tratamiento es quirúrgico, extirpándose aquellas lesiones que produzcan mayores molestias.

## OSIFICACIÓN CUTÁNEA

A diferencia de las *calcinosis cutis* en que los depósitos de calcio y fosfato se disponen en forma desor-

**TABLA II:** CLASIFICACIÓN DE LA OSIFICACIÓN CUTÁNEA

### *Osificación primaria*

1. Osteodistrofia hereditaria de Albright:
  - Pseudohipoparatiroidismo.
  - Pseudoseudohipoparatiroidismo.
2. Osteoma *cutis*:
  - Osteoma diseminado.
  - Osteoma en placa.
  - Osteoma solitario pequeño.
  - Osteoma miliar múltiple de la cara.
3. Heteroplasia ósea progresiva.

### *Osificación secundaria*

- Cicatrices.
- Tumores: pilomatrixoma, quiste tricolémico, carcinomas, nevo intradérmico, siringoma condroide.
- Procesos inflamatorios: esclerodermia, dermatomiositis, condrodermitis nodular del hélix, folliculitis uleritematosa reticulada.

ganizada dando salida a la extirpación a un material blando y pastoso que se desmorona, en la osificación cutánea la fase mineral se deposita en forma organizada, como si fuera hueso normal. Clínicamente las lesiones son duras y no se deshacen al aplastarlas, mostrando al estudio histopatológico una proliferación de tejido óseo con osteoblastos y a veces osteoclastos.

Las osificaciones cutáneas se dividen en primarias y secundarias (tabla II). Las formas primarias son muy infrecuentes y no se detecta en ellas alguna lesión cutánea previa; también se las denomina osteoma *cutis*, osteomatosis *cutis* u osteosis *cutis*. Las formas secundarias no son tan raras y se las puede encontrar en cicatrices quirúrgicas, enfermedades del colágeno y algunos tumores; en ellas la formación de hueso se produce por metaplasia de una lesión preexistente.

### **Osificación primaria**

#### *Osteodistrofia hereditaria de Albright*

Descrita por Albright en 1952, se caracteriza por presentar múltiples áreas de formación ectópica de hueso que aparecen durante los primeros años de vida y que comprometen la piel, tejido subcutáneo, planos aponeuróticos, tendones y regiones periarticulares. El tamaño de las lesiones es variable, de unos pocos milímetros a 5 cm. En ocasiones pueden ulcerarse y dar salida a espículas óseas. La enfermedad se transmite con un patrón de herencia no bien establecido (110). Es más frecuente y severa en el sexo femenino.

Los casos afectados muestran una estatura baja, obesidad y cara redonda (111). Pueden haber anomalías craneofaciales que incluyen braquicefalia o más raramente microcefalia, frente prominente, puente nasal

bajo, cuello corto e hiperostosis craneana. Los estudios radiográficos revelan depósitos óseos y calcificaciones de los ganglios basales y del plexo coroideo. Las anomalías dentales incluyen hipoplasia del esmalte y retardo en la dentición (112). La mitad de los casos muestran uñas anchas y cortas, especialmente a nivel del pulgar. El acortamiento de los metacarpianos, particularmente del cuarto y quinto dedos por cierre epifisario prematuro, origina característicamente una ausencia de los dos últimos nudillos y su sustitución por hoyuelos a nivel de las respectivas articulaciones metacarpofalángicas, produciendo el llamado signo de Albright o signo del nudillo-nudillo-hoyuelo-hoyuelo. Una cuarta parte de los casos presentan cataratas o escleras azules y frecuentemente existe hipogonadismo o hipotiroidismo.

La enfermedad incluye dos variedades, el pseudohipoparatiroidismo, que se produce por una falta de respuesta a la hormona paratiroidea y se acompaña de hipocalcemia e hipofosfatemia, y el pseudopseudohipoparatiroidismo, que posee el mismo genotipo que el anterior, pero con niveles de calcio y fósforo normales (113). El 70% de los casos con hipocalcemia se asocia a retardo mental leve a moderado, el que es menos frecuente en los casos normocalcémicos.

Al estudio histopatológico pueden encontrarse espículas óseas de diverso tamaño en la dermis o en el tejido celular subcutáneo. Éstas contienen osteocitos, osteoblastos y muy raramente osteoclastos. A menudo pueden detectarse canales de Havers que contienen vasos sanguíneos y tejido conectivo; raramente se observan elementos hematopoyéticos.

El diagnóstico precoz de la enfermedad es importante para evitar los efectos derivados de la hipocalcemia. Con los años los pacientes tienden a hacerse normocalcémicos y la enfermedad tiende a aminorar.

#### *Osteoma cutis*

Se aplica este término a aquellos casos de osificación cutánea primaria en los que no se detectan evidencias de osteodistrofia hereditaria personal ni familiar. Se dividen en cuatro grupos:

- *Osteoma diseminado*. Con lesiones múltiples presentes desde el nacimiento (114, 115).
- *Osteoma en placa*. Con lesión única, grande, en forma de placa, presente desde el nacimiento y localizada en el cuero cabelludo, piel o tejido celular subcutáneo de una extremidad (116).
- *Osteoma solitario pequeño*. Con lesión única adquirida, pequeña, con diversas localizaciones (Fig. 11), que en algunas ocasiones muestra eliminación transepidérmica de fragmentos óseos.
- *Osteoma miliar múltiple de la cara*. Sólo aparece en mujeres jóvenes (117, 118) o mayores (119),



FIG. 11.—Osteoma solitario.

mostrando una relación discutida con lesiones de acné vulgar (120). Clínicamente se presenta con lesiones papulosas pequeñas del color de la piel y duras al tacto, localizadas en la cara (121). En un caso se ha descrito exacerbación de las lesiones tras uso de isotretinoína para el tratamiento de un acné severo (122) y en otros pigmentación azulada de las mismas en relación a administración de tetraciclina (123) o minociclina (124).

Los rasgos histopatológicos en todas estas condiciones son similares a los de la osteodistrofia hereditaria (Fig. 12). El mecanismo etiopatogénico por el que se producen es desconocido, aunque se cree que cualquier injuria tisular que altere el pH, tensión de oxígeno, actividad enzimática y/o concentraciones de calcio y fosfato del medio, puede dar origen a calcificación y formación de hueso (125); sin embargo, en muchas ocasiones no puede detectarse ningún factor precipitante ni traumas. Se ha sugerido también que los osteoblastos se diferenciarían a partir de fibroblastos de la piel (126).

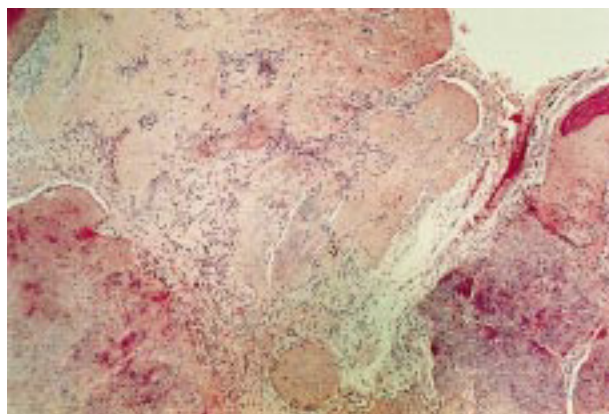


FIG. 12.—Osteoma solitario. Dermis con acúmulos de material osteoide con vaga disposición en trabéculas, algunas de ellas calcificadas; estroma mesenquimatoso fusocelular con diferenciación osteoblástica peritrabecular.

*Heteroplasia ósea progresiva*

Es un trastorno de la diferenciación mesenquimal que comienza en el período de lactancia, caracterizado por la osificación intramembranosa progresiva del tejido conectivo profundo, fascias, músculos y piel. Fue descrito por primera vez en 1994 (127).

Aparece casi exclusivamente en mujeres y es un proceso de osificación primaria, es decir, sin un fenómeno inflamatorio, tumoral ni traumático previo. La osificación empieza en la dermis para posteriormente comprometer tejidos más profundos, así como regiones adyacentes de la piel. Las lesiones se manifiestan precozmente, generalmente en el período neonatal, en forma asimétrica y con extensión progresiva. Clínicamente muestra placas constituidas por pequeñas pápulas que asemejan granos de arroz y que en su evolución aumentan de tamaño. Generalmente se distribuyen al azar en todo el cuerpo, aunque se han descrito casos unilaterales (128). No se asocia a otros rasgos dismórficos; sin embargo, la osificación progresiva lleva a deformidades ortopédicas importantes, como anquilosis de articulaciones y asimetría en la longitud de las extremidades.

Los exámenes de laboratorio son generalmente normales, aunque puede haber elevación de las fosfatasas alcalinas, dehidrogenasa láctica y creatinfosfoquinasa, que reflejan la osificación activa y el depósito de hueso en el músculo esquelético (129).

El estudio histopatológico muestra elementos maduros de hueso intramembranoso, cartílago, hueso endocranal y depósitos de calcio en la piel, tejido conectivo profundo, fascias y músculos. La biopsia debe ser profunda.

La patogenia del proceso es desconocida. Se ha planteado que pueda deberse a que restos ectópicos de células mesenquimáticas normales se diferencien a osteoblastos (hamartomas) o a la estimulación de células mesenquimáticas normales extraesqueléticas a transformarse en osteoblastos (metaplasia). Muchos casos de osificación heterotópica pueden explicarse por alteraciones genéticas como el mosaicismo, apoyado en la distribución diseminada de las lesiones.

El diagnóstico diferencial incluye la osteodistrofia hereditaria de Albright, que rara vez provoca deformidades ortopédicas significativas y la fibrodíplasia osificante progresiva, que consiste en la osificación heterotópica de tejido conectivo profundo asociado a deformidades musculoesqueléticas; es un trastorno hereditario que comienza alrededor de los 5 años y progresa en forma simétrica y bilateral con mal pronóstico; la osificación no afecta la piel a menos que un algún espón profundo la alcance (130); el acortamiento del orjejo mayor, presente en la gran mayoría de los casos, es un elemento importante en su diagnóstico, ya que está presente desde nacimiento.

El pronóstico es incierto y se relaciona con la localización y extensión de la osificación. No existe un tra-

tamiento efectivo y la cirugía es la única alternativa en aquellos casos que presentan impotencia funcional, pudiendo llegar a requerir de la amputación de una extremidad en los casos más severos (127).

*Osificación secundaria o metaplásica*

Consiste en la formación de tejido óseo en una lesión preexistente, la mayoría de las veces de origen tumoral (131) o en cicatrices (132). El pilomatricoma es el tumor que más frecuentemente muestra osificación metaplásica, la que puede observarse en el 14-20% de los casos. A diferencia de la calcinosis que se inicia en el área de las células sombra, la osificación comienza en el estroma del tumor.

Tras excluir los pilomatricomas en una serie de 120 casos de osificación cutánea, cerca de la mitad de las lesiones restantes eran debidas a tumores (131). Otros tumores que pueden presentar osificación secundaria son el carcinoma basocelular (133) y menos frecuentemente el espinocelular (134), el siringoma condroide (135) y los nevos intradérmicos, en los cuales la osificación es a menudo secundaria a una foliculitis y son de localización facial (131).

La osificación secundaria de otros procesos inflamatorios, tales como esclerodermia (136) y dermatomiositis (137), es en general infrecuente. En 4 de 37 casos de *condrodermitis nodularis heliis* se detectó la presencia de focos de formación de hueso en la porción distal de la lámina condral (138); no existían antecedentes de trauma previo, sugiriéndose que el proceso inflamatorio crónico habría provocado la formación de hueso. Se han descrito osteomas faciales en un caso de foliculitis uleritematosa reticulada (139), no quedando claro si su aparición se relacionó con el empleo de dermabrasión. Recientemente se ha descrito un caso de osteoma cutis asociado a pseudoxantoma elástico (140).

**Abstract.**—Cutaneous calcification is an uncommon disorder characterized by the deposition of insoluble calcium salts in the skin. It may be classified as dystrophic, metastatic and idiopathic. Dystrophic calcification is the most common type and appears in previously damaged tissues, being associated with a variety of inflammatory, neoplastic, traumatic or connective tissue disorders. The metastatic variety occurs in patients with elevated serum levels of calcium and/ or phosphorus. In idiopathic calcification no evidences of tissue abnormalities or calcium/ phosphate metabolism are detected; distinctive disorders included in this group are subepidermal calcified nodule, calcification of auricular cartilages, milium-like calcinosis cutis associated with Down syndrome, tumoral calcinosis, and idiopathic calcification of the scrotum.



Cutaneous ossification may be primary or secondary. The former is infrequent and there is no preceding cutaneous lesion; it includes Albright's hereditary osteodystrophy, progressive osseous heteroplasia, and several variants of osteoma cutis: widespread osteoma, plaque-like osteoma, single small osteoma, and multiple miliary osteoma of the face. Secondary ossification occurs within a preexisting lesion, most commonly associated with cutaneous scars, tumors, and diverse inflammatory processes.

Urbina F, Pérez L, Sudy E, Misad C. Cutaneous calcification and ossification. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:255-269.

**Key words:** Calcification. Calcinosis. Ossification.

### BIBLIOGRAFÍA

- Weismann K. Ectopic calcium deposition (calcification) and heteropic bone formation (ossification) of the skin. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. *Textbook of dermatology*, 4.ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1986:2330-3.
- Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706.
- Coskey RJ, Mehregan AH. Calcinosis cutis in a burn scar. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:666-8.
- Redmond WJ, Baker SR. Keloidal calcification. *Arch Dermatol* 1983;119:270-2.
- Bosch RJ, Wilhelmi ML, Crespo V, y cols. Calcinosis cutis post-flebitis. Estudio histoquímico. *Med Cut ILA* 1985;13: 77-80.
- Beninson J, Morales A. Subcutaneous calcification in leg ulcers. *Arch Dermatol* 1964;90:314-8.
- Gayler BW, Brogdon BG. Soft tissue calcifications in the extremities in systemic disease. *Am J Med Sci* 1965;249: 590-605.
- Beers BB, Flowers FP, Sherertz EF, y cols. Dystrophic calcinosis cutis secondary to intrauterine herpes simplex. *Pediatr Dermatol* 1986;3:208-11.
- Urbina F, Misad C. Pilomatricoma perforante. *Rev Chilena Dermatol* 1996;12:74-7.
- Walsh JS, Perniciaro C, Randle HW. Calcifying basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 1999;25:49-51.
- Magee KL, Schauder CS, Drucker CR, Rapini RP. Extensive calcinosis as a late complication of pentazocine injections: response to therapy with steroids and aluminium hydroxide. *Arch Dermatol* 1991;127:1591-2.
- Baden HP, Bonar LC. Calcinosis cutis following intraleisional injection of triamcinolone hexacetonide. *Arch Dermatol* 1967;96:689-91.
- Carruthers J, Jevon G, Prendiville J. Localized dystrophic periocular calcification: a complication of intralesional corticosteroid therapy for infantile periocular hemangiomas. *Pediatric Dermatol* 1998;15:23-6.
- Werth SG, Latour DL, Wilson DC. Yellow plaques and ulcerations in a cardiac transplant patient. *Arch Dermatol* 1992;128:547.
- Goldminz D, Barnhill R, McGuire J, Stenn KS. Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol* 1988;124:922-5.
- Jucglá A, Sais G, Curco N, Marcoval J, Moreno A, Peyri J. Calcinosis cutis following liver transplantation: a complication of intravenous calcium administration. *Br J Dermatol* 1995;132:275-8.
- Sell EJ, Hansen RC. Calcified nodules on the heels: a complication of neonatal intensive care. *J Pediatr* 1980; 96:473-5.
- Skidmore RA, Davis DA, Woosley JT, McCauliffe DP. Massive dystrophic calcinosis cutis secondary to chronic needle trauma. *Cutis* 1997;60:259-62.
- Vainright JR, Diaconis JN, Haney PJ. Presternal soft tissue calcifications following mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Chest* 1987;91:136-7.
- Puig L, Rocamora V, Romani J, Saavedra M, Alomar A. Calcinosis cutis following calcium chloride electrode paste application for auditory-brainstem evoked potentials recording. *Pediatric Dermatol* 1998;15:27-30.
- Johnson RC, Fitzpatrick JE, Hahn DE. Calcinosis cutis following electromyographic examination. *Cutis* 1993; 52:161-4.
- Schoenfeld RJ, Grekin JN, Mehregan AH. Calcium deposition in the skin. A report of four cases following electroencephalography. *Neurology* 1965;15:477-80.
- Willey III HE, Eaglstein WE. Calcinosis cutis in children following electroencephalography. *JAMA* 1979;242:455-6.
- Masgrau-Peya E, Salomon D, Calza AM, Saurat JH. Dos casos de calcinosis cutánea como complicación de un electroencefalograma. *Med Cut ILA* 1995;23:312-3.
- Clendenning WE, Auerbach R. Traumatic calcium deposition in skin. *Arch Dermatol* 1964;89:360-3.
- Hazen PG, Askari A. Localized scleroderma with cutaneous calcinosis. A distinctive variant. *Arch Dermatol* 1979;115:871-2.
- Wang W-J, Lo W-L, Wong C-K. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminium therapy. *Arch Dermatol* 1988;124:1721-2.
- Frayha RA, Scarola JA, Shulman LE. Calcinosis in scleroderma: a re-evaluation of the «CRST syndrome». *Arch Rheum* 1973;16:542.
- Brazzilli V, Dell'Orbo C, Borroni G, y cols. The role of the intercellular matrix in dermal calcinosis of the CRST syndrome. *Am J Dermatopathol* 1992;14:42-9.
- Celasun B, Aksu AY, Mas R, Finci R. Soft-tissue chondroma as a cause of calcinosis in a patient with CREST syndrome. *Br J Dermatol* 1993;128:225-31.
- Muller SA, Winkelmann RK, Brunsting LA. Calcinosis in dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1959;79:669-73.
- Pachman LM, Cooke N. Juvenile dermatomyositis: a clinical and immunologic study. *J Pediatr* 1980;96:226-34.
- Quismorio FP, Dubois EL, Chandor SB. Soft-tissue calcification in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1975;111:352-6.
- Nomura M, Okada N, Okada M, Yoshikawa K. Large subcutaneous calcification in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990;126:1057-9.
- Rothe MJ, Grant-Kels JM, Rothfield NF. Extensive calcinosis cutis with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1060-1063.
- Kabir D, Malkinson FD. Lupus erythematosus and calcinosis cutis.

- nosis cutis. *Arch Dermatol* 1969;100:17-22.
37. Kumakiri M, Kokubu J, Tanaka H, Okhawara A. Pseudocysts around the interphalangeal joints as a manifestation of calcinosis cutis in a patient with lupus nephritis undergoing hemodialysis. *Arch Dermatol* 1992;128:120-1.
  38. Yanguas I, Goday J, Lozano M, Soloeta R. Placa única de paniculitis lúpica con intensa calcificación. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:653-7.
  39. Simal E, Zubiri ML, Baldellou R, y cols. Necrosis grasa subcutánea del recién nacido e hipercalcemia idiopática. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:563-7.
  40. Martin MM, Steven EM. Subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with subcutaneous fat necrosis and calcification. *Am J Dis Child* 1962;104:23-244.
  41. Orlow SJ, Watsky KL, Bologna JL. Skin and bones I. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:205-21.
  42. De la Torre C, Ocampo C, Rodríguez T, y cols. Síndrome de Werner. Afectación de tres hermanos. *Actas Dermosifiliogr* 1991;82:663-6.
  43. Guerra A, Hergueta P, Revenga F, Ivars J, Iglesias L. Pseudoxantoma elástico en tres hermanas. *Actas Dermosifiliogr* 1992;83:534-8.
  44. Wilson PR. Porphyria cutanea tarda with cutaneous «scleroderma» and calcification. *Australas J Dermatol* 1985;30:93-6.
  45. Haim S, Friedman-Birnbaum R. Two cases of circumscribed calcinosis. *Dermatologica* 1971;143:111-4.
  46. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977;86:403-24.
  47. Putkonen T, Wangel GA. Renal hyperparathyroidism with metastatic calcification of the skin. *Dermatologica* 1959;118:127-44.
  48. Feingold KR, Elias PM. Endocrine-skin interactions. Cutaneous manifestations of pituitary disease, thyroid disease, calcium disorders, and diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:921-40.
  49. Posey RE, Ritchie EB. Metastatic calcinosis cutis with renal hyperparathyroidism. *Arch Dermatol* 1967;95:505-8.
  50. Kolton B, Pedersen J. Calcinosis cutis and renal failure. *Arch Dermatol* 1974;110:256-7.
  51. Butler RC, Dieppe PA, Keat ACS. Calcinosis of joints and periarticular tissues associated with vitamin D intoxication. *Ann Rheum Dis* 1985;44:494-8.
  52. Holman CB. Roentgenologic manifestations of vitamin D intoxication. *Radiology* 1952;59:805-16.
  53. Miller J, Freeman I. Calcinosis due to treatment of duodenal ulcer. *JAMA* 1952;148:198-9.
  54. Holtén C, Lundbaek K. Renal insufficiency and severe calcinosis due to excessive alkali-intake. *Acta Med Scand* 1955;151:177-83.
  55. Wermer P, Kuschner M, Riley E. Reversible metastatic calcification associated with excessive milk and alkali intake. *Am J Med* 1953;14:108-15.
  56. Eisenberg E, Bartholow Jr PV. Reversible calcinosis cutis. Calciphylaxis in man. *N Engl J Med* 1963;268:1216-20.
  57. Khafif RA, DeLima C, Silverberg A, Franckel R. Calciphylaxis and systemic calcinosis: a collective review. *Arch Int Med* 1990;150:956-9.
  58. Fariña MC, De Sequera P, Soriano ML, y cols. Calcificación. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:333-6.
  59. Strumia R, Lombardi AR, Bedani PL, Perini L. Benign nodular calcification and calciphylaxis in a haemodialyzed patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:69-71.
  60. Fader DJ, Kang S. Calciphylaxis without renal failure. *Arch Dermatol* 1996;132:837-8.
  61. Cockerell CJ, Dolan ET. Widespread cutaneous and systemic calcification (calciphylaxis) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and renal disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:559-62.
  62. Mastruserio DN, Nguyen EQ, Nielsen T, Hessel A, Pellegrini AE. Calciphylaxis associated with metastatic breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:295-8.
  63. Fox R, Banowsky LH, Cruz Jr AB. Post-renal transplant calciphylaxis: successful treatment with parathyroidectomy. *J Urol* 1983;129:362-363.
  64. Oh DH, Eulau D, Tokugawa DA, McGuire JS, Kohler S. Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:979-87.
  65. Winer LH. Solitary congenital nodular calcification of the skin. *Arch Dermatol Syph* 1952;66:204-11.
  66. Woods B, Kellaway TD. Cutaneous calculi. Subepidermal calcified nodules. *Br J Dermatol* 1963;75:1-11.
  67. Shmunes E, Wood MG. Subepidermal calcified nodules. *Arch Dermatol* 1972;105:593-7.
  68. Duperrat B, Goetschel G. Calcification nodulaire solitaire congénitale de la peau. *Ann Dermatol Syph* 1963;90:283-7.
  69. Steigleder GK, Elschner H. Lokalisierte calcinosis. *Hautarzt* 1957;8:127-8.
  70. Tezuka T. Cutaneous calculus. Its pathogenesis. *Dermatologica* 1980;161:191-9.
  71. Younger B, Swan JW. Solitary congenital calcified nodule of the ear. *Am J Dermatopathol* 1982;4:377-80.
  72. Just M, Bielsa I, Ribera M, Ferrándiz C. Nódulo calcificado de Winer. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:599-602.
  73. Torras N, Mascaró JM. Solitary congenital calcified nodule of the skin (Winer) situated on an ear. *Am J Dermatopathol* 1984;6:207.
  74. Mallory SB, Tryka AF. Solitary congenital nodule of the ear. *Arch Dermatol* 1988;124:769-74.
  75. Espinel ML, Piqué E. Nódulo cutáneo duro en pabellón auricular. *Piel* 1993;8:250-2.
  76. El-Mofty SK, Santa Cruz D. Mucosal calcified nodule. The oral counterpart of the subepidermal calcified nodule. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:472-5.
  77. Torrelo A, Bajo C, Mendiero IG, Zambrano A. Cálculos cutáneos del pene. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:264-6.
  78. Kantor GR, Olivo MP. Subepidermal calcified nodule in an octogenarian. *Arch Dermatol* 1989;125:1438-9.
  79. Martín Santiago A, Ortiz de Frutos FJ, Postigo Llorente C, Fiano Valverde C, López Gómez S. Nódulo calcificado subepidérmico. *Actas Dermosifiliogr* 1990;81:73-75.
  80. Gordon DL. Calcification of auricular cartilage. *Arch Int Med* 1964;113:23-7.
  81. DiBartolomeo JR. The petrified auricle: comments on ossification, calcification and exostoses of the external ear. *Laryngoscope* 1985;95:566-76.
  82. McKusick VA, Goodman RM. Pinnal calcification. Observations in systemic diseases not associated with disordered calcium metabolism. *JAMA* 1962;179:230-2.
  83. Barkan A, Glanz I. Calcification of auricular cartilages in

- patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:354-7.
84. Iglesias Zamora ME, Vázquez Doval FJ. Calcificación de los cartílagos auriculares. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1995; 23:416-7.
  85. Gómez Huelgas R, Obeso Fernández G, Lacambra Calve C, Pereda García JM. Calcificación de los cartílagos auriculares en dos pacientes con enfermedad de Addison. *Rev Clin Esp* 1988;182:118.
  86. Grilli R, Soriano ML, Escalonilla P, y cols. Osificación de los cartílagos auriculares. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:266-9.
  87. Smith ML, Golitz LE, Morelli JG, Weston WL. Milia-like idiopathic calcinosis cutis in Down's syndrome. *Arch Dermatol* 1989;125:1586-7.
  88. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Batolo D, Romano C. Milia-like idiopathic calcinosis cutis: an unusual dermatosis associated with Down's syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:143-6.
  89. Maroon M, Tyler W, Marks VJ. Calcinosis cutis associated with syringomas: a transepidermal elimination disorder in a patient with Down syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:372-5.
  90. Sais G, Jucglá A, Moreno A, Peyrí J. Milia-like idiopathic calcinosis cutis and multiple connective tissue nevi in a patient with Down syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:129-30.
  91. Eng AM, Mandrea E. Perforating calcinosis cutis presenting as milia. *J Cutan Pathol* 1981;8:247-50.
  92. Pursley TV, Prince MJ, Chausmer AB, Raimer SS. Cutaneous manifestations of tumoral calcinosis. *Arch Dermatol* 1979;115:1100-2.
  93. McKee PH, Liomba NG, Hutt MSR. Tumoral calcinosis: a pathological study of fifty-six cases. *Br J Dermatol* 1982; 107:669-74.
  94. Harkess JW, Peters HJ. Tumoral calcinosis. A report of six cases. *J Bone Joint Surg* 1967;49A:721-31.
  95. Slavin G, Klenerman L, Darby A, Bansal S. Tumoral calcinosis in England. *Br Med J* 1973;1:147-50.
  96. McClatchie S, Bremner AD. Tumoral calcinosis. An unrecognized disease. *Br Med J* 1969;1:153-5.
  97. Baldursson H, Evans B, Dodge WF, Jackson WT. Tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. A report of a family with incidence in four siblings. *J Bone Joint Surg* 1969;51A:913-25.
  98. Lafferty FW, Reynolds ES, Pearson OH. Tumoral calcinosis. A metabolic disease of obscure etiology. *Am J Med* 1965;38:105-18.
  99. Whiting DA, Simson IW, Kallmeyer JC, Dannheimer IPL. Unusual cutaneous lesions in tumoral calcinosis. *Arch Dermatol* 1970;102:465-73.
  100. Mozaffarian G, Lafferty FW, Pearson OH. Treatment of tumoral calcinosis with phosphorus deprivation. *Ann Int Med* 1972;77:741-5.
  101. Shapiro L, Platt N, Torres-Rodríguez VM. Idiopathic calcinosis of the scrotum. *Arch Dermatol* 1970;102:199-204.
  102. King DT, Brosman S, Hirose FM, Gillespie LM. Idiopathic calcinosis of scrotum. *Urology* 1979;14:92-4.
  103. Feinstein A, Kahana M, Schewach-Millet M, Levy A. Idiopathic calcinosis and vitiligo of the scrotum. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:519-20.
  104. Browne SG. Calcinosis circumscripta of the scrotal wall: the etiological role of *Onchocerca volvulus*. *Br J Dermatol* 1962;74:136-40.
  105. Dare AJ, Axelsen RA. Scrotal calcinosis: origin from dystrophic calcification of eccrine duct milia. *J Cutan Pathol* 1988;15:142-9.
  106. Swinehart JM, Golitz LE. Scrotal calcinosis. Dystrophic calcification of epidermoid cysts. *Arch Dermatol* 1982; 118:985-8.
  107. Song DH, Lee KH, Kang WH. Idiopathic calcinosis of the scrotum: histopathologic observations of fifty-one nodules. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1095-101.
  108. Wright S, Navsaria H, Leigh MI. Idiopathic scrotal calcinosis is idiopathic. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:727-30.
  109. Pereira M, Urbina F, Apt P, Misad C. Calcinosis escrotal. *Rev Chilena Dermatol* 1996;12:71-3.
  110. Trueb RM, Panizzon RG, Burg G. Cutaneous ossification in Albright's hereditary osteodystrophy. *Dermatology* 1993;186:205-9.
  111. Brook CGD, Valman HB. Osteoma cutis and Albright's hereditary osteodystrophy. *Br J Dermatol* 1971;85:471-5.
  112. Eyre WG, Reed WB. Albright's hereditary osteodystrophy with cutaneous bone formation. *Arch Dermatol* 1971; 104:635-42.
  113. Piesowicz AT. Pseudo-pseudo-hypoparathyroidism with osteoma cutis. *Proc R Soc Med* 1965;58:126-8.
  114. O'Donnell Jr F, Geller SA. Primary osteoma cutis. *Arch Dermatol* 1971;104:325-6.
  115. Peterson Jr WC, Mandell SL. Primary osteomas of skin. *Arch Dermatol* 1963;87:626-32.
  116. Voncina D. Osteoma cutis. *Dermatologica* 1974;148:257-61.
  117. Jewell EW. Osteoma cutis. *Arch Dermatol* 1971;103:553-5.
  118. Basler RSW, Taylor WB, Peacor DR. Postacne osteoma cutis. X-ray diffraction analysis. *Arch Dermatol* 1974; 110:113-4.
  119. Helm F, De la Pava S, Klein E. Multiple miliary osteomas of the skin. *Arch Dermatol* 1967;96:681-82.
  120. Goldminz D, Greenberg RD. Multiple miliary osteoma cutis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:878-81.
  121. Rodríguez M, Martínez A, Pérez A, Alegre U, Aliaga A. Osteoma cutis miliar multiple. *Med Cut ILA* 1993;21:241-3.
  122. Brodtkin RH, Abbey AA. Osteoma cutis: a case of probable exacerbation following treatment of severe acne with isotretinoin. *Dermatologica* 1985;170:210-2.
  123. Walter JF, Macknet KD. Pigmentation of osteoma cutis caused by tetracycline. *Arch Dermatol* 1979;115:1087-8.
  124. Moritz DL, Elewski B. Pigmented postacne osteoma cutis in a patient treated with minocycline: report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:851-3.
  125. Lim MO, Mukherjee AB, Hansen JW. Dysplastic cutaneous osteomatosis. A unique case of true osteoma. *Arch Dermatol* 1981;117:797-9.
  126. Cottoni F, Dell'Orbo C, Quacci D, Tedde G. Primary osteoma cutis: clinical, morphological, and ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1993;15:77-81.
  127. Kaplan F, Craver R, MacEwen GD, y cols. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg* 1994;76A:425-35.
  128. Schmidt AH, Vincent KA, Aiona MD. Hemimelic progressive osseous heteroplasia. *J Bone Joint Surg* 1994;76A: 907-12.
  129. Miller ES, Esterly NB, Fairley JA. Progressive osseous hete-



- roplasia. *Arch Dermatol* 1996;132:789-91.
130. Connor JM, Evans DAP. Fibrodysplasia ossificans progressive. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg* 1982;64B:76-83.
131. Roth SI, Stowell RE, Helwig EB. Cutaneous ossification. Report of 120 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1963;76:44-54.
132. Lehrman A, Pratt JH, Parkhil EM. Heterotopic bone in laparotomy scars. *Am J Surg* 1962;104:591-6.
133. Boyd AS, King Jr LE. Basal cell carcinoma with ossification. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:906-10.
134. Delacretaz J, Christeler A. Les phénomènes d'ossification dans les épithéliomas cutanés. *Dermatologica* 1967;134:305-11.
135. Hirsch P, Helwig EB. Chondroid syringoma: mixed tumor of skin, salivary gland type. *Arch Dermatol* 1961;84:835-47.
136. Monroe AB, Burgdorf WHC, Sheward S. Platelike cutaneous osteoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:481-4.
137. Talbott JH, Koepf GF, Culver GJ, Terplan K. Dermatomyositis, disseminated calcinosis and metaplastic ossification. Clinical studies over a period of 7 years in a female with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1959; 2:499-512.
138. García e Silva L, Martins O, Da Silva Acoto A, Fidalgo S, Da Silva Olivera A. Bone formation in chondrodermatitis nodularis helicis. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;2: 39-42.
139. Rossman RE, Freeman RG. Osteoma cutis, a stage of preosseous calcification. *Arch Dermatol* 1964;89:68-73.
140. Choi GS, Kang DS, Chung JJ, Lee MG. Osteoma cutis coexisting with cutis laxa-like pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:337-9.