

Eozinofilná fasciitída - skúsenosti s diagnostikou a liečbou u 2 pacientov

Peter Špalek¹, Iveta Mečiarová², Miroslav Satko³

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov

²Alpha Medical Patológia, s. r. o., Bratislava

³Dr. Magnet, spol. s r. o., Magnetická rezonancia Ružinov, Bratislava

Eozinofilná fasciitída (EF) je vzácné sklerodermii podobné ochorenie s imunopatologickou, resp. autoimunitnou patogenézou. Postihnuté sú končatiny, obvykle symetricky, u niektorých pacientov aj trup a brucho. EF sa klinicky manifestuje opuchmi, induráciou a zhrubnutím kože a podkožného tkaniva. Pacienti sa sťažujú na myalgie, stuhnutosť, niekedy udávajú aj svalovú slabosť. Hlavnými laboratórnymi nálezmi sú eozinofília, hypergammaglobulinémia a zrýchlená sedimentácia erytrocytov. Diagnózu EF sme určili u 51 ročného muža a 30 ročnej ženy na základe odporúčaných diagnostických kritérií (Autoimmunity Reviews 2014; 13: 379-382): • Veľké (základné) kritéria: 1. Opuch, indurácia a zhrubnutie kože a podkožného tkaniva. 2. Biopsický nález zhrubnutia fascie s akumuláciou lymfocytov a makrofágov s alebo bez eozinofilnej infiltrácie. • Malé kritéria: 1. Eozinofília $> 0.5 \times 10^9/l$. 2. Hypergammaglobulinémia $> 1.5 g/l$. 3. Svalová slabosť a/alebo elevovaná hladina aldolázy. 4. „Pomarančová“ koža, ryhovanie kože. 5. Hyperintenzívna fascia v MR T2 vážení. • Vylučujúce kritérium: potvrdená diagnóza systémovej sklerózy. Diagnózu EF potvrdzuje prítomnosť oboch veľkých kritérií alebo prítomnosť jedného veľkého kritéria plus prítomnosť aspoň dvoch malých kritérií. Orálna kortikosteroidová liečba je liečbou prvej voľby pri EF s výraznou účinnosťou u $> 90\%$ pacientov. Obom pacientom sme ordinovali prednizón v úvodnej dávke 0,5 mg/kg/deň. 30 ročná pacientka reagovala na kortikoterapiu veľmi priaznivo, dosiahli sme u nej klinickú a laboratórnu remisiu. Prednizón sme postupne znižovali a po 8 mesiacoch liečby vysadili. Mužský pacient reagoval na kortikoterapiu nevýrazne. Preto sme u neho ordinovali dlhodobú kombinovanú liečbu prednizónom a azatioprínom. Pacient je vo farmakologickej remisii na udržovacej imunosupresívnej liečbe 50 mg azatioprínu.

KLúčové slová: eozinofilná fasciitída - klinické a laboratórne diagnostické kritéria - kortikoterapia

Eosinophilic Fasciitis: Diagnostic and Treatment Experience of Two Patients

Eosinophilic fasciitis (EF) is a rare scleroderma-like syndrome considered to be an autoimmune disorder. Affected are the limbs, usually symmetrical, in some cases trunk, too. Painful swelling with progressive induration of the skin and soft tissues are the clinical hallmarks of the disease. Peripheral blood eosinophilia, hypergammaglobulinemia, and elevated erythrocyte sedimentation rate are the main laboratory findings. We established the diagnosis of EF in 51 year-old male and in 30 year-old female on the basis of diagnostic criteria of EF (Autoimmunity Reviews 2014; 13: 379-382): • Major criteria: 1. Swelling, induration and thickening of the skin and subcutaneous tissue. 2. Fascial thickening with accumulation of lymphocytes and macrophages with or without eosinophilic infiltration determined by biopsy of clinically affected skin. • Minor criteria: 1. Eosinophilia $> 0.5 \times 10^9/l$. 2. Hypergammaglobulinemia $> 1.5 g/l$. 3. Muscle weakness and/or elevated aldolase levels. 4. Groove sign and/or peau d'orange. 5. Hyperintensive fascia on MR T2-weighted images. • Exclusion criteria: diagnosis of systemic sclerosis. The diagnosis of EF is confirmed by presence of both major criteria, or one major criterion plus 2 minor criteria. Oral corticosteroid therapy is the first choice treatment effective in $> 90\%$ patients. We started in both patients with prednisone 0.5 mg/kg per day. The female patient's treatment response was excellent resulting in clinical and laboratory remission, the prednisone was gradually discontinued after 8 months. The male patient had a partial response to prednisone. A long-term combination of prednisone and azathioprine (100 mg/day) achieved marked clinical improvement. Patient is in pharmacological remission on maintenance dose of 50 mg azathioprine.

Keywords: eosinophilic fasciitis - clinical and laboratory diagnostic criteria - corticosteroids

Neurológia 2022; 17 (1): 5-8

Úvod

Eozinofilná fasciitída (EF) je vzácné ochorenie podobné sklerodermii. Klinicky sa ochorenie manifestuje bolestivými opuchmi končatín, induráciou kože, difúznou fasciitídou, periférnou eozinofiliou, hypergammaglobulinémiou a zrýchlenou sedimentáciou erytrocytov^(1,2,3,4). Ochorenie prvý I Shulman v r. 1974, preto sa niekedy označuje ako Shulmanov syndróm⁽⁵⁾. EF sa relatívne najčastejšie vyskytuje vo veku 30 až 50 rokov, bola ná aj v detskom veku (6). Etiopatogenéza ochorenia nie je detailne objasnená. EF sa považuje na základe viacerých klinických a laboratórných indícií za autoimunitné ochorenie^(1,2,3,4,7,8). Dobrá

terapeutická reakcia klinických a laboratórných príznakov EF na kortikoterapiu svedčí tiež pre autoimunitnú patogenézu^(1,3,4,7). Diagnózu EF možno stanoviť na základe medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií⁽⁹⁾. Cieľom článku je poukázať na naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou EF u dvoch pacientov.

Etiológia a patogenéza

EF sa považuje za autoimunitné ochorenie. Asi 5% pacientov s EF má asociované iné autoimunitné ochorenie, najčastejšie autoimunitnú tyreoiditídu a Sjögrenov syndróm^(2,3,4,7). Vždy je prítomná výrazná eozinofília, hypergammaglobulinémia, zrýchlená

Obrázok 1. Proximálne svalstvo pravej HK - edém a indurácia kože.



Obrázok 2. Lýtkové svalstvo - edém kože a napätá koža.

Obrázok 3. Chronické štádium EF - zhrubnutá "pomarančová koža", ryhovanie kože; prevzaté z Autoimmunity Reviews 2014⁽⁸⁾

sedimentácia erytrocytov, vo fasciách sú prítomné CD8+ T lymfocyty, plazmatické bunky, depozitá IgG a C3^(1,2,3,4,7,8). Periférne mononukleárne bunky u pacientov s EF produkujú nadmerne interleukín-5, interleukín-10 a IFN gamma^(7,8). Interleukín-5 má významnú úlohu v produkcii, aktivácii a degranulácii eozinofilov⁽⁷⁾. Hlavná funkcia eozinofilov je obrana proti parazitárnym infekciám a modulácia hypersenzitivity. Zvýšenie počtu a aktivácia eozinofilov sa prostredníctvom cytokinínov, bázických proteínov a ďalších substancií spolupodieľa na imunopatogenéze a patofyziológii EF^(4,7).

Klinický obraz

EF sa iniciálne manifestuje pomerne náhlym vznikom bolestivých opuchov a induráciou kože končatín – **obrázok 1 a 2**^(1,2,3,6,9). Postihnutie končatín je symetrické, opuch je po celom obvode končatín. U niektorých pacientov môže byť postihnutá aj koža trupu, zriedkavo brucha. V začiatkových štádiách EF postihuje distálne časti končatín - predkolenia, predlaktia. Distálne opuchy a indurácia kože spôsobujú obmedzenie pohybov aj bolesti v distálnych kĺboch, najmä v členkových kĺboch. Opuchy a indurácia na predlaktiach môžu spôsobovať tlak na nervus medianus a príznaky syndrómu karpálneho tunela^(8,10,11). Inak je objektívny neurologický nález u pacientov s EF v norme. K nešpecifickým častým prejavom EF patria ranná stuhlosť, úbytok na váhe a myalgie. Ak EF nie je včas diagnostikovaná

a liečená dochádza k jej šíreniu na proximálne časti končatín. Neskôr pri progresii EF do chronického štádia ochorenia edém ustupuje a je nahradzovaný zhrubnutím, fibrózou kože, ktorá sa pevne spája s podkožím^(1,2,3,7,8,12). Po prechode do chronického štádia má koža charakteristický vzhľad „pomarančovej kôry s ryhovaním“ (**obrázok 3**). U foriem EF so sklonom ku generalizácii dochádza v dôsledku extenzívnej kožnej fibrózy trupu k reštrikcii respiračných funkcií. U pacientov dochádza k rozšíreniu zápalu z fascie na perimýzium. Zhrubnutie perimýzia môže obmedzovať rozsah pohybov v proximálnom svalstve. Samotné svalstvo nebýva postihnuté, hladiny kreatínkinázy (CK) v sére sú u pacientov s EF v norme^(7,8). U niektorých pacientov ľahké zvýšenie hladiny aldolázy (málo známy svalový enzým) môže reflektovať mierne svalové postihnutie^(7,8). Indurácia a neskôr fibróza kože spojená s podkožím môžu spôsobovať kontraktúry kĺbov a retrakciu šliach. Pokročilá EF môže imponovať ako systémová skleróza, ale odlišenie je jednoduché, lebo pri EF nie je prítomná sclerodaktylia⁽⁸⁾.

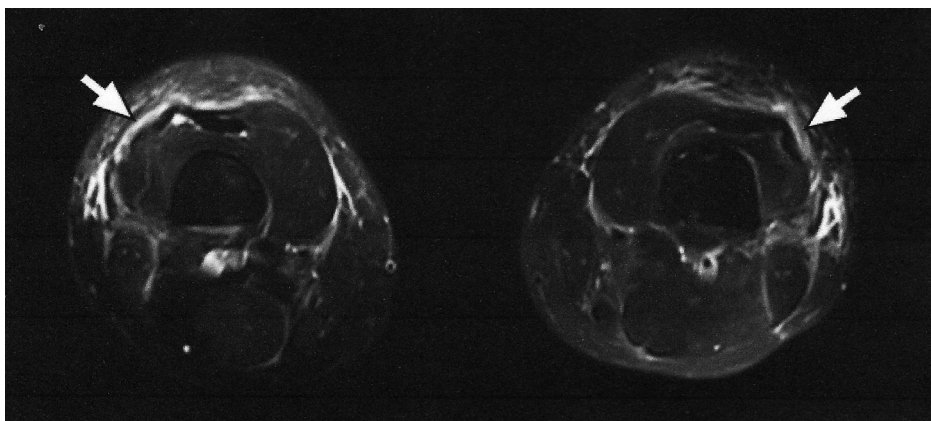
Diagnostika

Určenie definitívnej diagnózy EF vzhľadom na chýbanie jednoznačných špecifických nálezov alebo spoľahlivých biomarkerov ochorenia je komplikované. Preto boli na základe konsenzu expertov vytvorené **medzinárodne diagnostické kritéria pre určenie diagnózy eozinofilnej fasciitídy**^(7,8). Kardinálne, malé a vylučovacie diagnostické kritéria EF sú uvedené v tabuľke 1. Ide o zhodnotenie klinických, laboratórnych, histopatologických výsledkov a nálezov magnetickej rezonancie^(7,8,11,12,13,14).

Súbor pacientov

Kazuistika 1. 51 ročný muž bez pozoruhodností v rodinnej anamnéze. OA: nikdy nebol vážnejšie chorý. TO: 2011 odoslaný do Centra pre neuromuskulárne ochorenia s podozrením na polymyozitídu. Pacient mal trojmesačnú anamnézu opuchov predkolení a predlaktí, pocit stuhlosti a napätia kože „mal pocit akoby mu bola koža malá“. Pociťoval bolesti v oblasti členkov a zápästí. Pre opuchy mal obmedzený rozsah aktívnych aj pasívnych pohybov v zápästiach a najmä v členkoch. Ihlovým EMG vyšetrením sa z vyšetrených svalov zistil normálny nález. Laboratórne vyšetrenia: TSH 1,23 CK v sére 2,03 ukat/l (norma do 2,83), FW 82/136, leukocytóza 13,5 x 10⁹/l, eozinofília 3,6 x 10⁹/l (norma < 0,5 x 10⁹/l), hypergamaglobulinémia 4,5 g/l

Obrázok 4. MR vyšetrenie DK: zmoženie podkožného tkaniva, prítomnosť signálových zmien vo fasciách (pruhovité až retikulárne T2 hyper-intenzity fascií); svaly normálny nález.



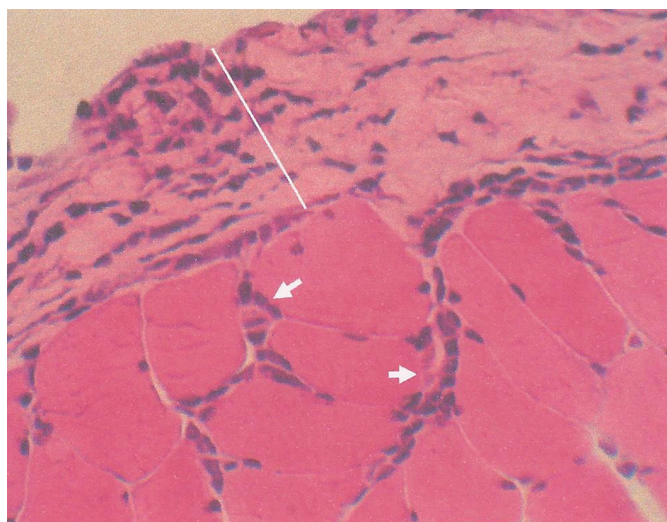
(norma do 1,5 g/l). MR vyšetrením DK sa zistilo zmoženie podkožného tkaniva a prítomnosť signálových zmien vo fasciách (pruhovité až retikulárne T2 hyperintenzity fascií) (obrázok 4). MR nález vo svaloch bol v norme. Výsledky vyšetrení potvrdili u pacienta definitívnu diagnózu eozinofilnej fasciitídy (viď diagnostické kritéria v tabuľke 1). Pacient spĺňal 1 základné (veľké) diagnostické kritérium eozinofilnej fasciitídy - opuch, induráciu, zhrubnutie kože a podkožného tkaniva, 3 malé kritéria - eozinofíliu, hypergamaglobulinémiu a hyperintenzívnu fasciu v MR T2 vážení. Pacient nemal žiadne príznaky systémovej sklerózy, čím bolo splnené aj vylučujúce kritérium. Pri telesnej hmotnosti 81 mg sme pacientovi ordinovali 60 mg prednizónu denne ráno. Eozinofília sa rýchlo upravila. Myalgie ustúpili po 3 týždňoch. Opuchy vymizli po 8 týždňoch, upravila sa aktívna a pasívna hybnosť v členkoch. Upravili sa aj leukocytóza, hypergamaglobulinémia a zrýchlená sedimentácia erytrocytov. Prednizón sme pomaly znižovali o 10 mg v 1-mesačných intervaloch. Po pol roku na dávke 10 mg došlo k relapsu EF s opuchami, myalgiami a eozinofíliou. Zvýšili sme dávku Prednizonu na 40 mg a ordinovali 100 mg azatioprínu. Stav sa výrazne zlepšil. Pri znižovaní, resp. vysadzovaní oboch preparátov, opakovane došlo k miernym relapsom EF. Pacient je na trvalej udržovacej imunosupresívnej liečbe azatioprínom 50 mg/deň v dlhodobej farmakologickej remisii.

Kazuistika 2. 30 ročná žena bez vážnejšieho ochorenia v OA, bez pozoruhodností v RA. 11/2014 náhle stuhlosť, opuch bolesti HK v predlaktiach a nad laktami. 12/2014 stuhnutosť, bolesti na vnútornej ploche stehien a najmä v lýtkach. Pacientka mala pocit „akoby jej bola koža malá“. Ambulantne jej síce zistili hypereozinofíliu, ale vystriedala veľký počet ambulantných lekárov bez určenia diagnózy. 03/2015 bola odoslaná k diagnostickému doriešaniu do Centra pre neuromuskulárne ochorenia. Pacientka sa sťažovala na bolestivé opuchy, obmedzenie hybnosti v zápästiach, a najmä v laktových kĺbov a v členkoch. Aspekciou boli na horných končatinách viditeľné výrazné opuchy a indurácia kože (obrázok 1). Na lýtkach boli evidentné opuchy a výrazne napätá koža (obrázok 2). Prítomná bola výrazná palpačná citlivosť fascií a svalstva. Laboratórne sme zistili eozinofíliu (EOZabs) $4,2 \times 10^9/l$. Prítomné boli hypergamaglobulinémia a zrýchlená sedimentácia erytrocytov. Hodnoty TSH a CK boli v norme. Ihlovým EMG sa vo vyšetrených svaloch zistil normálny nález. Realizovali sme biopsiu kože, podkožia, fascie a svalu

Tabuľka 1. Eozinofilná fasciitída – diagnostické kritéria⁽⁹⁾

ZÁKLADNÉ (MAJOR) KRITÉRIA
1. Edém, indurácia a zhrubnutie kože a podkožného tkaniva
2. Biopsický nález zhrubnutia fascie s infiltráciou lymfocytov a makrofágov s alebo bez eozinofilov
MALÉ (MINOR) KRITÉRIA
1. Eozinofília $> 0,5 \times 10^9/l$
2. Hypergamaglobulinémia $> 1,5 \text{ g/l}$
3. Svalová slabosť a/alebo \uparrow hladina aldolázy
4. „Pomarančová koža“, ryhovanie kože
5. Hyperintenzívna fascia v MR T2 vážení
VYLUČUJÚCE KRITÉRIUM
Vylúčenie diagnózy systémovej sklerózy

Obrázok 5. Histopatologický nález - zápalové infiltráty vo fascii a perimýziu, nález vo svalе v norme (farbenie He & Eo).



v oblasti m. gastrocnemius vľavo. Histopatologickým vyšetrením sme zistili zápalové infiltráty vo fascii a perimýziu, nález vo svalе bol v norme (obrázok 5). Výsledky vyšetrení potvrdili u pacientky definitívnu diagnózu eozinofilnej fasciitídy (viď diagnostické kritéria v tabuľke 1). Definitívnu diagnózu EF potvrdila u pacientky prítomnosť oboch veľkých kritérií a) klinické kritéria:

opuch, indurácia, zhrubnutie kože a podkožného tkaniva; b) histopatologické kritéria: zápalové infiltráty vo fascii a perimýziu. Pacientka mala prítomné aj dve malé kritéria výraznú eozinofíliu a hypergamaglobulinémiu. Diagnóza systémovej sklerózy bola vylúčená. Pacientke sme 17. 3. 2015 ordinovali intravenózne 250 mg methylprednizolonu 3 dni po sebe s následným prechodom na prednizón per os 60 mg/deň. Po 6 týždňoch sa stav výrazne zlepšil. Ustúpili opuchy a indurácia kože, vymizli myalgie, zmiernilo sa napätie kože, ustúpila stuhlosť a zlepšila sa pohyblivosť v laktových a členkových kĺboch. Prednizón sme postupne znižovali o 10 mg v 1 mesačných intervaloch. Na dávke 20 mg prednizónu (10/2015) sa objavil mierny relaps EF - eozinofília, prnutie kože, stuhlosť a myalgie, najmä od kolien distálne. Prednizón sme zvýšili na 40 mg/deň, klinický stav sa upravil. Prednizón sme znižovali v jednorazových alternujúcich dávkach a postupne ho vysadili. Pacientka bola na poslednej kontrole 5. 3. 2017, je bez subjektívnych ťažkostí a objektívny nález je v norme.

Záver

Eozinofilná fasciitída (EF) je vzácne sklerodermii podobné ochorenie s autoimunitnou patogenézou. Postihnuté sú končatiny, obvykle symetricky, u niektorých pacientov aj trup a brucho. EF sa klinicky manifestuje opuchmi, induráciou a zhrubnutím

kože a podkožného tkaniva. Pacienti sa sťažujú na myalgie, stuhnutosť, obmedzenú hybnosť v zápästiach a členkoch, niekedy udávajú aj svalovú slabosť. Hlavnými laboratórnymi nálezmi sú eozinofília, hypergamaglobulinémia a zrýchlená sedimentácia erytrocytov. Pri týchto nálezoch je vždy nutné myslieť na diagnózu EF. Diagnóza EF sa určuje podľa medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií (**tabuľka 1**). Včas ordinovaná perorálna kortikoterapia má výbornú terapeutickú účinnosť u > 90 % pacientov^(15,16). Malá časť pacientov reaguje nedostatočne na kortikoterapiu. V týchto prípadoch je indikovaná kombinovaná liečba s imunosupresívnym preparátom (azatioprin, cyklosporín, methotrexat) s priaznivými výsledkami^(7,11,17).

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD
Národné expertízne centrum
pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB,
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 821 01 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

- Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008; 47: 29-35.
- Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26: 449-458.
- Shamriz O, Druker M, Neuman T, Dranitzki Z, Tal Y. Eosinophilic Fasciitis: A Single Center Experience of Seven Patients. *IMAJ* 2018; 20: 95-99.
- Fett N, Arthur M. Eosinophilic fasciitis: Current concepts. *Clin Dermatol*. 2018; 36: 487-497.
- Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 70-86.
- Pillen S, van Engelen B, van den Hoogen, Fiselier Thm van der Vossen P, Drost G.: Eosinophilic fasciitis in child mimicking a myopathy. *Neuromusc Dis* 2006; 16: 144-148.
- Ihn H. Eosinophilic fasciitis: From pathophysiology to treatment. *Allergol International* 2019; 68: 437-439.
- Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 379-382.
- Tsoi KL, Custers M, de Vaate L, Jacobs JWG. Eosinophilic fasciitis. *BMJ Case Reports* 2012; doi: 10.1136/bcr.2012.6158.
- Lamback EB, Resende S, Lenzi T. Eosinophilic fasciitis. *An Bras Dermatol*. 2016; 91 (5 Supl 1): S57-59.
- Mazori DR, Femia AN, Vleugels RA. Eosinophilic Fasciitis: an Updated Review on Diagnosis and Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19: 74-80.
- Aydin E, Turan Y, Yildirim C, Tataroğlu C, Çullu E, Sendur OF. Delayed diagnosis of eosinophilic fasciitis: a case report and review of the literature. *Acta Rheumatol. Port* 2015; 40: 179-184.
- Daniel A, Eugénio G, Serra S, Malcata A, Salvador MJ. Diagnostic utility of Magnetic Resonance Imaging in Eosinophilic Fasciitis. *Acta Rheumatol Port* 2017; 42: 271-272.
- Verenes M, Stone S, Hobson-Webb LD, Mhoon JT, Guidon AC, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound findings in eosinophilic fasciitis: A case series and literature review. *Muscle Nerve* 2018; 58; 2: E11-E22.
- Tull R, Hoover WD, De Luca JF, Huang W, Jorizzo J. Eosinophilic fasciitis: a case series with an emphasis on therapy and induction of remission. *Drugs in Context* 2018; 7: 1-5.
- Desvignes-Engelbert A, Saulière N, Loeuille D, Blum A, Chary-Valckenaere I. From diagnosis to remission: place of MRI in eosinophilic fasciitis. *Clin Rheumatol*. 2019; 29: 1461-1464.
- Berianu F, Cohen MD, Abril A, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: clinical characteristics and response to methotrexate. *Int J Rheum Dis*. 2015; 18: 91-98.