

Fascitis Eosinofílica. A Propósito de un Caso

MARÍA PILAR GARCÍA,¹ CARLA LAZO,^{1a} CECILIA ROJAS S.¹

Eosinophilic Fasciitis. An Account of a Case

Summary

Eosinophilic fasciitis is a rare entity characterized by induration of skin and peripheral eosinophilia. The pathogenesis is still not well known, but is known association with hematological, autoimmune or neoplastic diseases. The complex and not well standardized treatment.

For a patient of 66 years presented with a history of morphea.

Keywords: *Eosinophilic fasciitis, progressive systemic sclerosis, morphea.*

Resumen

La Fascitis Eosinofílica (FE) es una entidad muy infrecuente, caracterizada por induración de piel y eosinofilia periférica. La patogenia aún no es bien conocida, pero es sabida la asociación con enfermedades hematológicas, autoinmunes o neoplásicas. El tratamiento es complejo y no bien estandarizado.

Se presenta el caso de una paciente de 66 años, con antecedentes de morfea.

Palabras clave: *Fascitis eosinofílica, esclerosis sistémica progresiva, morfea.*

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino con antecedentes de histerectomía y salpingooferectomía bilateral a los 50 años de edad por miomatosis uterina.

Antecedentes familiares destacan hermana con dermatomiositis, tía abuela con lupus eritematoso sistémico y una hija y nieta con psoriasis cutánea.

Su cuadro clínico se inició a los 29 años, caracterizado por lesión indurada en dorso sugerente de morfea. No presentaba síntomas sugerentes de enfermedad del tejido conectivo ni otros hallazgos al examen físico. El laboratorio en ese tiempo incluyó perfil bioquímico, hemograma y velocidad de sedimentación globular (VHS), que resultaron normales; ausencia de células lúpidas; anticuerpos antinucleares (ANA) 1/20; factor reumatoideo (FR), anti DNA y anti RNP negativos. Se estudió con cintigrama óseo, que mostró elementos degenerativos sin

alteraciones en articulaciones sacroiliacas, y radiografía de manos, que resultó normal. Se realizó biopsia de la lesión cutánea, que fue compatible con morfea, resultado que fue confirmado en hospital de Estados Unidos de América (National Institutes of Health). En esa oportunidad se toma biopsia de piel de antebrazo izquierdo, que concluyó piel normal.

Inició tratamiento con penicilamina 250 mg 1 al día vía oral con buena adherencia. Sin embargo, evolucionó con dolores difusos en pantorrillas, articulaciones sacroiliacas, codo derecho y muñecas. Luego la paciente abandonó controles médicos.

A los 46 años, a raíz de epigastralgia, le hacen endoscopia digestiva alta, que demostró esofagitis con test de ureasa positivo. Recibió tratamiento de erradicación de *H. pylori* y suspendió penicilamina por mala tolerancia gástrica y ausencia de respuesta clínica.

¹ Departamento de Reumatología, Hospital San Juan de Dios. ^{1a} Becada

Tres años después reanudó controles. Destacaba la ausencia de cambios en la imagen de la morfea. Nueva endoscopia digestiva alta sin alteraciones ni disfunción de esfínter esofágico inferior. Además, hemograma normal y VHS de 16 mm/hr.

A los 66 años de edad consulta por aumento en diámetro y profundidad de morfea con presencia de edema variable en brazos y cambios de coloración eritematosa, sin prurito ni dolor. La paciente refiere cansancio y ocasionalmente fiebre autolimitada de dos días de duración. Al examen físico destaca piel de brazos y antebrazos engrosados de aspecto seco no lustroso; pérdida de fanéreos en brazos; sin esclerodactilia ni compromiso de piel de cara, tórax, abdomen, manos y pies; sin calcinosis, sin alteración de la apertura bucal, sin Raynaud (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Se destaca imagen de morfea.



Figura 2. Antebrazo con típicos cambios de fascitis eosinofílica.

Nuevamente se solicita estudio, destacando dos hemogramas que muestran anemia moderada normocítica–normocrómica, eosinofilia (715 y 598 eosinófilos/mm³) y VHS de 20 mm/hr. Se complementa con estudio inmunológico, que incluye anticuerpos anti péptico citrulinado (anti CCP), ANA, anticuerpos anti antígenos nucleares extractables (anti ENA), anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti cofactor B2G1 negativos. Prueba del anticoagulante lúpico, negativa. Marcadores tumorales, electroforesis de proteínas en suero y cuantificación de Ig E, en rango normal. Parasitológico seriado en deposiciones y serología viral, negativos. Dentro de los estudios de imágenes se solicitan radiografías de tórax y manos y ecotomografía abdominal, resultando todas normales.

Se realizó biopsia de piel de antebrazo, que por problemas técnicos no se llegó a la fascia profunda.

COMENTARIO

Cuadro clínico muy infrecuente, considerado una entidad “tipo” esclerodermia. La etiopatogenia es desconocida.

Desde que fue descrito por Shulman, en 1974, hasta la fecha, hay más de 300 casos en la literatura.⁽¹⁾

Las características principales de esta patología son:

- Induración de la piel (y de tejidos blandos)
- Eosinofilia periférica
- Hipergammaglobulinemia
- VHS elevada.

La presentación es similar en hombres y mujeres, siendo la edad media estimada entre 40 y 50 años. Es dudoso si hay un rol racial o familiar, pero sí se sabe que habría predominancia del HLA-A2.

ETIOPATOGÉNESIS

La etiología de esta patología es desconocida. Se describe asociación con enfermedades hematológicas, infecciosas y autoinmunes, actividad física intensa, exposición a químicos, drogas y neoplasias sólidas.

Algunos autores plantean como mecanismo patogénico el desarrollo de una respuesta inmune aberrante, basados en hallazgos como la hipergammaglobulinemia periférica y el depósito de C3 e IgG en la fascia de algunos pacientes.

La degranulación local producida por el depósito de eosinófilos en la fascia produce incremento y acumula-

ción tisular de gránulos proteicos catiónicos, con propiedades tóxicas y potencial fibrogénico. El inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1) ha sido también implicado en la patogénesis. La IL-5 juega un rol en la producción, supervivencia, activación, adhesión y degranulación de eosinófilos. Además, se ha visto que los mononucleares periféricos tienen una mayor capacidad de producir INF-gamma, IL-5 e IL-10.1

Se ha planteado también que las alteraciones inmunológicas tienen un rol etiológico, basado en la detección de niveles elevados de inmunoglobulinas y de complejos inmunes circulantes, en pacientes con FE activa. El infiltrado inflamatorio demuestra la predominancia de macrófagos y linfocitos T CD8. Las propiedades citotóxicas de estos linfocitos se muestran en la expresión de granzima B, que es una poderosa enzima pro-apoptótica.

Infecciones o agentes ambientales, como posibles gatillantes de la enfermedad, también apoyan la presencia de una respuesta de tipo celular citotóxica.

El incremento de linfocitos T CD8 coincide con el aumento lineal de IL-2 e INF gamma en sangre periférica.

La presencia de eosinófilos en los tejidos dañados también es característica. Estas células producen daño mediante la producción de mediadores inflamatorios tóxicos. El daño es causado por peróxido de hidrógeno y ácidos halídicos, que son generados por la peroxidasa eosinofílica y el superóxido. Este reclutamiento es el resultado de la sobreproducción de IL-5. Las quemoquinas producidas por el tejido también participan en el reclutamiento de eosinófilos. Los macrófagos tienen un rol en el reclutamiento de eosinófilos y en la activación de linfocitos T.

Por otro lado, el estudio de fibras musculares que no mostraban necrosis expresaba antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I (MHC -I) en un 70% de los casos (que habitualmente se expresa sólo en fibras musculares patológicas), lo que refleja que en la FE hay un target diferente, como la fascia intersticial celular.⁽³⁾

Otro hallazgo interesante es la asociación con patología tiroidea. Hay casos descritos de concomitancia de FE con hipertiroidismo subclínico, secundario a adenoma tóxico tiroideo. Se han reportado 14 casos de FE asociado a desórdenes tiroideos como tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves. Los anticuerpos tiroideos antitiroglobulina y antiperoxidasa podrían tener un rol en la patogénesis de la FE.⁽⁴⁻⁵⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones cutáneas

La FE se caracteriza por la aparición brusca de edema eritematoso y doloroso, que afecta las extremidades, generalmente en forma simétrica, aunque también puede presentarse de tipo asimétrico.

El compromiso de tronco es reconocido como factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis refractaria. El edema es progresivamente reemplazado por engrosamiento de la piel, que se va adhiriendo firmemente a los tejidos subyacentes, con frecuencia hiperpigmentada. Es característico el aspecto de “piel de naranja” y el “signo de la fovea” en estos pacientes.

Lesiones “tipo” morfea están presentes en aproximadamente un tercio de los pacientes. Se producen probablemente por compromiso más superficial de la dermis, y son un factor de riesgo de fibrosis residual, que requiere tratamiento más agresivo.

Manifestaciones musculares y articulares

Puede haber mialgias y algún grado de debilidad muscular proximal causado por extensa inflamación de la fascia hasta el perimio, lo que se ve en formas más generalizadas.

Poliartritis inflamatoria, de pequeñas y grandes articulaciones, está descrita en un 40% de los pacientes. También pueden presentar pérdida de peso, astenia, rigidez matinal y síndrome del túnel del carpo. La induración de la piel puede llevar a contractura articular y retracción de tendones, lo que se evidencia, por ejemplo, a nivel distal de extremidades superiores, deformándose las manos “en posición de rezo”.

Compromiso visceral

El compromiso visceral es raro, y si está presente, deben descartarse otras patologías. Sin embargo, enfermedad pulmonar restrictiva y derrame pleural o pericárdico y compromiso renal han sido descritos en algunos casos. Si se estudia el líquido pleural en caso de derrame, es de tipo inflamatorio, con predominio de eosinófilos.

Puede desarrollarse una enfermedad respiratoria restrictiva por extenso compromiso fibrótico del tronco.

Asociación con neoplasia

Alteraciones hematológicas se encuentran en menos

del 10% de los pacientes, incluyendo trombocitopenia, leucemia mielomonocítica, leucemia linfocítica crónica y desórdenes mieloproliferativos. Anemia aplásica severa ha sido descrita en algunos casos. Menos frecuente es la asociación con linfoma y mieloma múltiple. Sin embargo, es difícil establecer la relación entre FE y la alteración hematológica. La FE puede ser considerada como una manifestación paraneoplásica en el contexto de una neoplasia hematológica o ser el gatillante de una alteración hematológica desconocida. Por ejemplo, se plantea el rol que puede tener la IL-5 al inducir proliferación de eosinófilos en un paciente con FE asociado a un linfoma T.⁽⁶⁾

La asociación de FE con desórdenes hematológicos, como linfoma de células T o anemia aplásica, tiene un peor pronóstico. Aún no se ha podido establecer si el microambiente anormal en la médula ósea o componentes del complemento y la gammaglobulina circulantes son patogénicos. En ambos casos, la inflamación resultante podría estimular la fibrosis.⁽⁷⁾

Es infrecuente la asociación de tumores sólidos con FE, describiéndose en cáncer de mama, próstata, pulmonar y en melanoma metastásico.

ESTUDIO COMPLEMENTARIO

La principal característica de la FE es la eosinofilia periférica, que estaría presente hasta en más de un 90% de los casos, aunque no es mandatoria para el diagnóstico. La eosinofilia no se correlaciona con la severidad de la enfermedad y tampoco es usada para realizar seguimiento de la actividad de enfermedad.

Es frecuente la elevación de PCR, VHS y presencia de hipergammaglobulinemia policlonal.

De los marcadores inmunológicos puede haber anticuerpos ANA positivos, pero a título bajo. AntiDNA y ENA son negativos. Los ANCA también son negativos, lo que ayuda a diferenciar el cuadro de la vasculitis de Churg-Strauss.

TIMP-1 ha sido postulado en forma experimental como un buen marcador serológico para evaluación de actividad de enfermedad.

La creatin kinasa sérica (CK) raramente se encuentra elevada y puede reflejar compromiso muscular moderado. Hay reportes que muestran que la aldolasa, que es otra enzima muscular, sí se encuentra elevada en estos pacientes, por lo que podría usarse como marcador de actividad.

Otra herramienta importante en la aproximación diagnóstica es el estudio muscular con resonancia nuclear

magnética (RNM). Típicamente evidencia un marcado aumento de intensidad de señal dentro de la fascia, y marcado engrosamiento de ésta, después de la administración de gadolinio. Estos hallazgos se ven en más del 80% de los casos, durante la fase aguda de la enfermedad. La RNM también es útil para identificar la zona más representativa para realización de biopsia muscular, y como estudio de apoyo para evaluar la respuesta terapéutica.

La ultrasonografía es un examen útil en el seguimiento, tendiendo una adecuada correlación clínico-imagenológica.⁽²⁾

HISTOPATOLOGÍA

La confirmación patológica es mandatoria para el diagnóstico de FE, por lo que debe realizarse una biopsia de piel y músculo. Típicamente el diagnóstico se confirma por la presencia de fascitis, con engrosamiento de la fascia e infiltrado inflamatorio, compuesto por linfocitos y/o eosinófilos. Un infiltrado perivascular está casi siempre presente (en más del 95% de los casos), y está compuesto por linfocitos CD8+ (CD4/CD8 < 1). Eosinófilos están presentes en 69% a 75% de los pacientes, pero su presencia no es de regla para realizar el diagnóstico. Pueden estar ausentes en etapas crónicas de la enfermedad o después de tratamiento corticoidal. Menos frecuente es la presencia de macrófagos o células plasmáticas.

Miositis intersticial puede encontrarse en 8% a 68% de los casos, pero es raro que se reporte necrosis muscular. La epidermis es normal o levemente atrófica y la dermis muestra escasa infiltrado celular. El colágeno puede estar discretamente esclerótico.⁽²⁾

DIAGNÓSTICO

No hay criterios diagnósticos universalmente aceptados para el diagnóstico de FE. Se proponen los siguientes criterios:

Criterios mayores:

1. Edema, induración y engrosamiento de la piel y del tejido subcutáneo, de distribución simétrica o asimétrica, difusa o localizada
2. Engrosamiento de fascia con acumulación de linfocitos o macrófagos, con o sin infiltración eosinofílica (determinado por biopsia)

Criterios menores:

1. Eosinofilia $> 0,5 \times 10^9/L$
2. Hipergammaglobulinemia $> 1,5 \text{ g/L}$
3. Debilidad muscular y/o elevación de aldolasa
4. Signo de la fovea o de piel de naranja
5. Fascia hiperintensa en imágenes de RNM- T2.

* Presencia de ambos criterios mayores o uno mayor más dos menores sugieren el diagnóstico de Fascitis Eosinofílica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Deben considerarse las siguientes patologías en el diagnóstico diferencial de la FE:

— **Esclerosis sistémica (ES):** Se diferencia por la ausencia de esclerodactilia, microstomía y telangectasias. Además, la fascia muscular está respetada en la ES. El Raynaud y las alteraciones típicas de la ES en la capilaroscopia están habitualmente ausentes en la FE.

— **Síndrome mialgia-eosinofilia posterior a la ingestión de L-triptofano:** Este cuadro puede presentar eosinofilia $> 1000 \text{ mm}^3$, mialgia generalizada, disnea, tos, fiebre, hiperestesia cutánea, rash, prurito y edema de extremidades.

— **Síndromes de hipereosinofilia:** Se caracterizan por eosinofilia periférica, compromiso orgánico sistémico (cardíaco, pulmonar, neurológico), e incluye variantes mieloproliferativa y linfocítica.

— **Síndrome de Churg-Strauss:** Debe diferenciarse de la FE con compromiso visceral. Típicas manifestaciones como el asma dependiente de corticoides, con compromiso sinusal, neurológico, cardíaco, dermatológico o renal, están ausentes en la FE. Los ANCA son negativos en la FE, pudiendo estar presentes en un 50% de los pacientes con Síndrome de Churg-Strauss.

— **Linfoma de células T periféricas:** Puede presentar compromiso cutáneo y de fascia, pero es fácilmente excluido por los hallazgos en la biopsia muscular.

TRATAMIENTO

Dado lo infrecuente de ésta patología es difícil tener criterios estandarizados de tratamiento y de evaluación de respuesta clínica. Se ha tratado de definir tres tipos de respuesta (pobre, parcial, remisión completa), según el

porcentaje de mejoría. Tampoco hay consenso del tiempo de tratamiento realizado para catalogar a un paciente como refractario a terapia, y por otro lado, hay reportes de casos de pacientes que han presentado mejoría en forma espontánea.

El tratamiento principal de la FE es a base de corticoesteroides, logrando una buena respuesta en el 70% a 90% de los casos. Se recomienda una dosis inicial de corticoide oral de 0,5 a 1 mg/kg al día, disminuyendo posteriormente las dosis según respuesta.

El tiempo de tratamiento es variable, desde un par de semanas hasta años (promedio 30 meses). En algunos casos es beneficioso el uso de pulsos de metilprednisolona (0,5 a 1 g al día, por tres días), previo al tratamiento corticoidal oral. En algunas series se evaluó que el porcentaje de pacientes en lograr remisión completa fue mayor en los que recibieron pulsos como terapia inicial, y requirieron menos fármacos inmunosupresores adicionales.⁽²⁾

El uso de fármacos inmunosupresores aún no está bien establecido, pero se sugiere su uso en pacientes que no responden a terapia corticoidal o para disminuir dosis en pacientes dependientes de corticoides.⁽²⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾

— D- penicilamina: reporte de dos pacientes con buena respuesta y de un paciente en que no hubo mejoría.

— Azatioprina: en serie de pacientes, buena respuesta, logrando incluso remisión completa

— Ciclofosfamida: reporte de un caso, que fracasó al tratamiento con Azatioprina, con buena respuesta.

— Metotrexato: en una serie de 12 pacientes fue indicado en tres casos, con buena respuesta.

— Ciclosporina: un caso descrito, con buena respuesta

— AC- Anti Factor de Necrosis Tumoral alfa: tres casos descritos, en los que se usó Infliximab dada mala respuesta a dosis altas de corticoides. Todos tuvieron buena respuesta.

— Rituximab: 1 caso descrito.

— Dapsona: buena respuesta en 1 caso, con dosis de 100 mg al día.

Otras terapias descritas:

— PUVA (fotoquimioterapia)

— Fotoquimioterapia extracorpórea

— Trasplante mieloablativo alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. I. Pinal-Fernandez, et al. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5):379-82.
2. Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic Fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26(4):449-58.
3. Toquet C, Hamidou MA, et al. In situ Immunophenotype of the Inflammatory Infiltrate in Eosinophilic Fasciitis. *J Rheumatol* 2003; 30(8):1811-5.
4. Khalifa M, Slim I, et al. Eosinophilic Fasciitis and Toxic Thyroid Adenoma. A novel association. *Case Reports, Acta Clin Belg* 2008; 63(3):197-9.
5. Hur JW, Lee HS, Uhm WS, et al. Eosinophilic Fasciitis Associated with Autoimmune Thyroiditis. *The Korean J Intern Med* 2005; 20(2):180-2.
6. Haddad H, Sundaram S, et al. Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome — a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014; 7(2):90-2.
7. Sharon E, Jacob SE, Lodha R, et al. Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. *Rheumatol Int* 2003; 23(5):262-4.
8. Khanna D, Agrawal H, Clements PJ. Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(6):1184-8.
9. Bukiej A, Dropinski J, et al. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. *Clin Rheumatol* 2005; 24(6): 634-6.
10. Manzini CU, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. D-penicillamine in the treatment of eosinophilic fasciitis: case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2012; 31(1):183-7.
11. Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, et al. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1): 65-9.