



## Fascitis eosinofílica. Reporte de un caso refractario a tratamiento con ciclosporina-A y etanercept

J Badía Flores,\* FG Arévalo Martínez\*

### Resumen

Paciente masculino de 39 años, en el que se efectúa el diagnóstico clínico e histopatológico de fascitis eosinofílica (31-X-03), de tres meses de evolución; se le inicia tratamiento con prednisona 30 mg/d, con discreta mejoría, por lo que después de mes y medio se agrega colchicina 1 mg/d y ciclosporina-A 200 mg/d, ésta se suspende al cabo de 6 meses por ineficaz. Posteriormente por exacerbación de la sintomatología se inicia prueba terapéutica con etanercept 25 mg vía subcutánea 2 veces por semana, durante cinco meses, sin que se apreciara beneficio. Después de 29 meses de evolución (12-I-06), los últimos 8 sin tratamiento, las manifestaciones cutáneas han disminuido parcialmente, pero se han agregado cambios melanósicos, poiquilodérmicos y disqueratósicos; además se aprecia recuperación aproximadamente de 70% de la limitación articular, secundaria a la tensión dérmica. Se concluye que ni el tratamiento con ciclosporina-A ni con etanercept, a las dosis empleadas, demostraron ser capaces de modificar el curso clínico natural de la enfermedad en este caso.

**Palabras clave:** Fascitis eosinofílica. síndrome de Shulman, ciclosporina, etanercept.

### Summary

Male patient 39 years old, who is being diagnosed clinically and histopathologically of Eosinophilic Fasciitis with 3 months of evolution; his treatment began with prednisone 30 mg/d with relative advance, after a month and half, colchicine 1 mg/d and cyclosporine-A 200 mg/d are added, the last one was removed after 6 months as it was ineffective. Afterwards due to an exacerbation of symptoms, a therapeutic test begins with etanercept 25 mg given twice weekly as a subcutaneous injection, for five months without any benefit shown. After 29 months of evolution, last 8 without treatment, the cutaneous manifestations have diminished partially but melanosis, poikiloderma and dyskeratosis changes were shown; besides that, there is approximately 70% of recuperation in secondary articular limitation to the dermis tension. It is concluded that neither the cyclosporine-A treatment or etanercept, at the used dose, were capable to modify the natural clinical course of the sickness in this case.

**Key words:** Eosinophilic fasciitis, Shulman syndrome, cyclosporine-A, etanercept.

### INTRODUCCIÓN

Shulman,<sup>1</sup> en 1974, describió un síndrome caracterizado por fascitis difusa, con hipergammaglobulinemia y eosinofilia, con cambios pseudoesclerodérmicos en las extremidades; posteriormente, otros investigadores lo denominaron fascitis eosinofílica (FE).<sup>2</sup> Constituye una entidad clínica bien definida, de etiología desconocida, donde la eosinofilia periférica y fascitis con infiltrado eosinofílico son criterios diagnósticos valiosos, pero inconstantes.<sup>3</sup> El padecimiento es infrecuente, poco más de 200 casos publicados hasta el año 2003,<sup>6</sup> relacionándose a múltiples factores (ejercicio, infecciones, sus-

\* Coordinación de Reumatología, Hospital Ángeles Mocel. México, D.F.

*Correspondencia:*

J Badía Flores  
Hospital Ángeles Mocel.  
Calle Gelati 29-302, San Miguel Chapultepec,  
México D.F. 11850, México.  
Correo electrónico: jbadia@intelimedic.com  
jjbf@att.net.mx

Aceptado: 09-03-2007.

tancias tóxicas, neoplasias, fármacos, discrasias hematológicas, etc.), más común en el sexo masculino entre la tercera y sexta década de la vida, su inicio es súbito o lento, en casos severos la evolución es prolongada a pesar de diversas terapéuticas, autolimitándose al cabo de 2 a 5 años; la ausencia de dermopatía en cara y dedos, de síndrome de Raynaud, de disfagia y de compromiso sistémico, así como la presencia característica de «surcos venosos», la diferencian de la esclerosis sistémica. Los conocimientos actuales han permitido demostrar un sustrato inmunoinflamatorio,<sup>4-7</sup> con predominio lesional de linfocitos CD8+, liberación de citoquinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), etc.; lo que ha alentado a las terapéuticas con corticosteroides e inmunomoduladores<sup>8-10</sup> (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina-A, etc.) ya conocidos y más recientemente con productos biológicos antagonistas de TNF alfa. Sólo dos casos han sido reportados con estos últimos,<sup>11,12</sup> con resultados contradictorios. En el caso que se presenta se administró desde el inicio de su atención prednisona y posteriormente se le agregó un periodo de administración de ciclosporina-A (CP), y otro de un antagonista de TNF alfa, etanercept (EC), con el consentimiento informado del paciente, valorándose efectividad y tolerancia.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino, de 39 años, visto el 31-X-03, con tres meses de evolución caracterizada por mioartralgias gene-

ralizadas con edema de manos y piernas, con dificultad para la prensión y la marcha, posteriormente marcado resfriamiento y endurecimiento cutáneo de extremidades superiores, inferiores y tórax, fatigabilidad aumentada y decaimiento; no disfagia, síndrome de Raynaud ni fiebre. Sin antecedentes de factores predisponentes.

Exploración: Piel apergaminada en miembros superiores, excepto en dedos, con imposibilidad para efectuarse pliegues y presencia de «surcos» en los trayectos venosos de dorso de antebrazos (Figura 1), «piel abollonada» en cara medial de brazos (Figura 2), semiflexión de codos, limitaciones de la abducción en hombros y para hacer puños por inelasticidad cutánea. En menor grado se aprecian iguales cambios en miembros inferiores; ausencia de compromiso de la piel en cara, cuello y abdomen. Hemoglobina 12.8 g/dL, leucocitos 10,100/mm<sup>3</sup>, eosinofilia de 30% (3,030) y VSG 27 mm/60 min; QS, CPK, PFH, e inmunglobulinas, normales; anticuerpos anticentrómero y a Scl 70, negativos.

El estudio histopatológico de la biopsia en bloque de piel, tejido celular subcutáneo y fascia de cara posterior de pierna izquierda, procesada con tinciones de hematoxilina-eosina (20x), ácido peryódico de Schiff y tricrómica de Masson mostró: fascia con abundante infiltrado linfocitario con células plasmáticas, escasos neutrófilos y eosinófilos, además actividad fibroblástica y microfocos de infiltrado linfocítico en músculo subyacente. Escaso infiltrado perivasculares de linfocitos en dermis papilar, interpretada como «fascitis



Figura 1. Surcos venosos, antebrazo derecho.



Figura 2. Piel abollonada, brazo derecho.

crónica severa con paniculitis, con infiltración celular mixta, sin eosinofilia actual; compatible con FE, si se correlaciona con el cuadro clínico» (Figura 3).

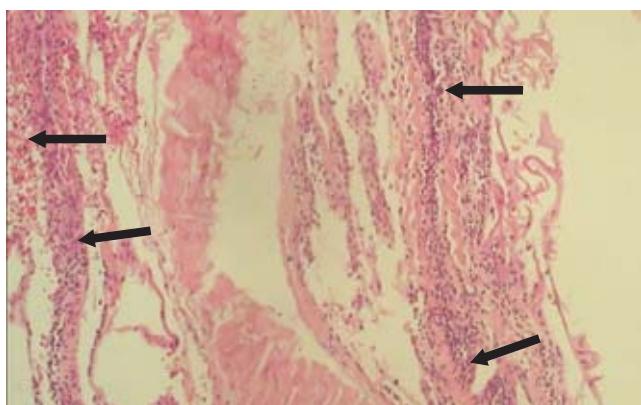
Se inició tratamiento con prednisona 30 mg/día, y nimesulide 200 mg/día. Al mes y medio, mejoría subjetiva y ausencia de eosinofilia, pero sin cambios cutáneos, por lo que se agregó CP 2.66 mg/kg/día y colchicina 1 mg/día; se comenzó reducción paulatina de prednisona. Se envió a fisiatría. Seis meses más tarde continúa igual, por lo que se suspende CP, y se mantiene con prednisona 7.5 mg/día. Por exacerbación (12-X-04), se inicia administración EC 25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana; por cuatro meses, sin resultados objetivos. Actualmente, después de 29 meses (12-I-06), los últimos 8 sin trata-

miento, excepto tópico, (lubricante y antipruriginoso), las manifestaciones cutáneas han disminuido parcialmente, pero se aprecian cambios melanósicos, poiquilodérmicos y disqueratósicos con prurito moderado (Figuras 4 y 5), así como adelgazamiento de antebrazos y piernas. Restitución aproximada de 70% de los arcos de movimientos en hombros, codos, manos y rodillas.

Durante la evolución, los controles de laboratorio no mostraron irregularidades; tampoco se apreciaron efectos adversos de las terapéuticas empleadas, excepto, hirsutismo con la CP.

## COMENTARIOS

Los estudios inmunológicos contemporáneos de la FE demuestran alteraciones de las células inmunocompetentes y sus citoquinas pro-inflamatorias y fibrogénicas probablemente desencadenadas por exoantígenos;<sup>4-7</sup> la enfermedad es de curso crónico con manifestaciones pseudoesclerodérmicas, pero con evidentes diferencias clínicas y paracísticas de la esclerosis sistémica, padecimiento en el que subyacen también disturbios inmunológicos.<sup>8</sup> La escasez de eosinófilos en el infiltrado de la fascia, se sabe, no



**Figura 3.** Fascia con infiltrado linfoplasmocitario, aislada eosinofilia y hemorragia.



**Figura 4.** Distrofia cutánea.



**Figura 5.** Poiquilodermia y disqueratosis.

invalida el diagnóstico y se ha relacionado con la etapa evolutiva de la enfermedad y con la corticoterapia.<sup>3</sup> Se han intentado múltiples terapéuticas, pero sólo los corticosteroides cuentan con el consenso de ser útiles sintomáticamente,<sup>6,8</sup> pero sin la certeza de que puedan acortar o modificar la evolución, dada la carencia de estudios controlados por la rareza del padecimiento. Varios investigadores reportan buenos resultados con la administración de CP con o sin la administración de pulsos de corticosteroides.<sup>9-11</sup> Finalmente, con el advenimiento de los antagonistas a TNF alfa se ha presentado la oportunidad de valorar sus acciones en la fisiopatología inmunoinflamatoria de FE. Drosou A. y col., refieren una "mejoría parcial" en un caso, con una sola dosis de infliximab,<sup>12</sup> por el contrario, Trallero Araguas E. y col.,<sup>13</sup> reportan fracaso en un caso tratado con EC; ambas comunicaciones fueron resultado de revisiones retrospectivas.

En el presente caso, salvo la mejoría subjetiva inicial, que experimentó el paciente con la corticoterapia, fue imposible discriminar una modificación del curso de la enfermedad con la administración de CP, ni con la de EC; cabe la posibilidad para este último que el FNT alfa no juegue un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad, lo que haría ineficaz este tipo de biológicos, o que se requiera para ambos productos la administración más temprana y/o a dosis mayores. Los resultados negativos obtenidos en el presente caso apoyan la opinión de algunos investigadores de la dudosa eficacia de la terapéutica actual en los casos severos de FE.<sup>13</sup>

Agradecemos a la Dra. Olivia Bioletto Trejo y al Dr. Rodolfo Sánchez Cisneros, del Departamento de Patología del Hospital Ángeles Mocel, las fotografías suministradas del estudio histopatológico.

## REFERENCIAS

- Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Rheumatol* 1974; Suppl 1: 46.
- Rodnan GP, DiBartolomeo A, Medsger TA Jr. Eosinophilic fasciitis. Report of six cases of newly recognized scleroderma-like syndrome (abstract). *Arthritis Rheum* 1975; 18: 525.
- Barnes I, Rodnan GP, Medsger TA, Short D. Eosinophilic fasciitis. A pathological study of twenty cases. *Am J Pathol* 1979; 96: 493-507.
- Seibold JR, Rodnan GP, Medsger TA, Winkelstein A. Circulating immune complexes in eosinophilic fasciitis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1180-1185.
- Janin A, Socie G, Devergie A, Aractingi S, Esperon H, Verola O et al. Fasciitis in chronic graft-versus-host disease-a clinicopathologic study of 14 cases. *Ann Intern Med* 1994; 120: 993-998.
- Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K, Jarry A, Foulc P, Barbarot S et al. *In situ* immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1811-1815.
- Shakoori B, Fitzgerald SM, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *J Interferon Cytokine Res* 2004; 24(5): 271-281.
- Varga L, Veli-Matti K. Eosinophilia-myalgia syndrome, eosinophilic fasciitis, and related fibrosing disorders. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 562-570.
- Valencia IC, Chang A, Kirsner RS, Kerdell FA. Eosinophilic fasciitis responsive to treatment with pulsed steroid and cyclosporine. *Int J Dermatol* 1999; 38: 369-372.
- Bukiej A, Dropinski J, Dydych G, Szczeklik A. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. *Clin Rheumatol* 2005; 24(6): 634-636.
- Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado C, Hernández-Díaz C. Fasciitis eosinofílica, respuesta favorable con ciclosporina A. Primer Congreso Mexicano Canadiense de Reumatología. *Reumatol Clin* 2006; 2(1): 61.
- Drosou A, Kirsner RS, Welsh E, Sullivan TP, Kerdell FA. Use of infliximab, an anti tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(5): 382-386.
- Trallero-Araguas E, Selva O-Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Sanjurjo-Golpe E, García-Patos V, Vilardell-Tarrés M. Fasciitis eosinofílica: estudio de 10 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(4): 145-148.