

## Eosinophil fasciitis (Shulman szindróma)

### Eosinophilic fasciitis (Shulman disease)

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, KOCSIS LAJOS DR.<sup>2</sup>, OROJÁN IVÁN DR.<sup>1</sup>

Megyei Kórház Bőrgyógyászata<sup>1</sup> és Patológia<sup>2</sup>, Kecskemét

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*Az eosinophil fasciitis először gyulladással, majd fibrózissal átmenő, ritka kötőszöveti kórkép jellegzetes klinikai, szövettani és laboratóriumi képpel. A közleményben olyan esetet mutatnak be, ahol a betegség szimmetrikusan mind a négy végtagot érintette. Ismertetik a szindrómával kapcsolatos újabb irodalmi adatokat, rámutatva az MRI diagnosztikus szerepére. Felhívják a figyelmet az újabban ajánlott diagnosztikus kritériumokra, valamint a szindróma paraneopláziás összefüggéseire.*

#### Kulcsszavak:

**Eosinophil fasciitis - újabb diagnosztikus kritériumok - paraneopláziás szindróma?**

#### SUMMARY

*Eosinophilic fasciitis is at first an inflammatory condition later becoming a rare fibrotic connective tissue disease with peculiar clinical, histological and laboratory picture. The study shows a case where the disease develops symmetrically on all the four limbs. New data on the syndrome is delineated, revealing the diagnostic role of MRI. Attention is called to the newly recommended diagnostic criteria as well as to the paraneoplastic context of the syndrome.*

#### Key words:

**Eosinophilic fasciitis - new diagnostic criteria - paraneoplastic syndrome?**

Lawrence E. Shulman, amerikai reumatológus, 1974-ben két olyan beteget figyelt meg, akiknek a bőrtünetei a sclerodermához hasonlítottak, de a szövettani vizsgálat fasciitist mutatott és a betegek tünetei jól javultak szisztémás szteroidra. Az új szindróma további tüneteként perifériás eosinophiliát, hypergammaglobulinaemiát és emelkedett vörösvérsejt süllyedést írt le (1). Ez idáig több mint 300 esetet publikáltak. Tudomásunk szerint a hazai irodalomban még nem jelent meg közlemény a tünetegyüttesről, ezért érdemesnek tartjuk esetünk bemutatását az újabb irodalmi adatok tükrében.

#### Esetismertetés

54 éves nőbeteg, akinek korábbi anamnézisében 2003-ban diagnosztizált postmenopausális osteoporosis, valamint a betegségre szedett gyógyszerek (Boneact, D3 vitamin és calcium) szerepelnek. Kezelését 2012-ben Epolárral egészítették ki. Jelen panaszai 2012 novemberében kezdődtek izomgyengeséggel, izomláz-szerű panaszokkal. 2013 januárjában a korábbi panaszokhoz ízületi mozgáskorlátozottság jelent meg és észrevette, hogy a felső végtagokon a bőre „más tapintatú lett és furcsán ráncosá” vált.

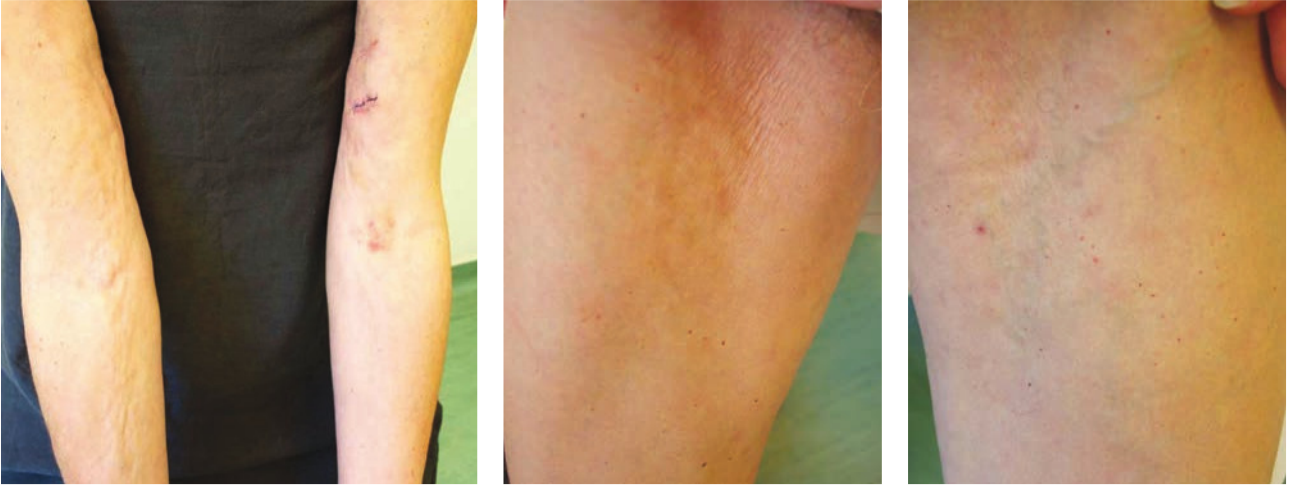
Vizsgálatkor a bőrtünetek szimmetrikusan a felső végtagok hajlító felszínére, valamint enyhébb formában a combok hajlító felszínére terjedtek ki. A felső végtagokon a bőr felszíne egyenetlen (narancshéj tünet), hosszanti irányban barázdált, különösen a nagyobb vénák felett árokszerű behúzódnak látható a végtag felemelésekor. A bőr fel-tűnően tömöttebb tapintatú és erősen kötött a mélyebb struktúrákhoz (1., 2., 3., 4., 5. ábra). A combok mediális felszínén a lágyéktól kez-

dődően a bőr besüppedt, rajta kezdődő, hosszanti lefutású barázdák láthatók, kissé sorvadtt, amelyen a felszínes vénák áttűnnek. Kifejezett mozgáskorlátozottság a váll és a könyök ízületekben, tapintáskor a vállöv és a felkarok izomzata feszes, keményebb tapintatú és kissé nyomás érzékeny.

Kivizsgálásából a következő eredmények érdemelnek említést: vörösvértest süllyedés 10 mm/h, eosinophil sejtek aránya 8%, az összfehérje, a fehérjefrakciók, az immunglobulinok normális arányban, ANA 26, Scl-70, Jo-1 negatívak, CK normális tartományban, mycoplasma és borrelia szerológia negatívak.

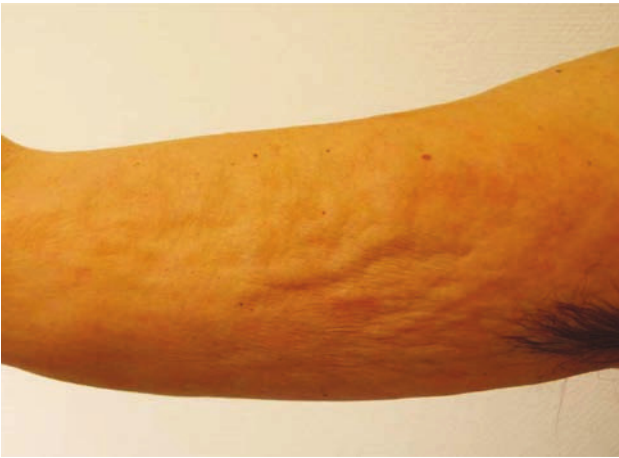
*Szövettan:* Fasciát is tartalmazó mély bőrkimetszés. A felszíni hám eltérés nélkül. A dermisben enyhe perivascularis, lymphocytás, histiocytás eosinophil leukocytás lobsejtes infiltrátum. A subcutis septumai, a fascia kiszélesedtek, sclerotikusak (6. ábra). Ezekben a kötőszöveti rostok között viszonylag nagyszámú eosinophil leukocytát tartalmazó vegyes lobos beszűrődés azonosítható (7., 8. ábra). Vasculitis jelei nem láthatók. Dermalis sclerosis nincs. A gyulladássos reakció a subcutis lobulusaira nem terjed rá. A septumokban látható elváltozások a fascia irányába intenzívebbek. Vélemény: Eosinophil fasciitisnek megfelelő szöveti kép.

*Szakvizsgálatok:* Reumatológia: A jobb váll eleváció abdukción végállásban csökkent, a berotáció mérsékelten csökkent, a bal váll abdukción 90 fok, a berotáció és a kirotaáció csökkent. A jobb csípő berotáció csökkent, a bal csípő mozgása teljes, a térdek szabadok. Vélemény: Postmenopausális osteoporosis. Kezdődő desmogen kontraktura, amely a bőrbetegségével összefüggésben lehet. Neurológia: Organikus neurológiai eltérés nem állapítható meg. EMG: myopatiára utaló eltérés nem észlelhető. MRI vizsgálat: A m. bicepsnek megfelelően a fascia brachii egyenetlen, mérsékelten megvastagodott, a T2 és a STIR felvételeken a normálistól erősebb jel intenzitással. A fenti eltérések felkari fasciitisre utalhatnak.



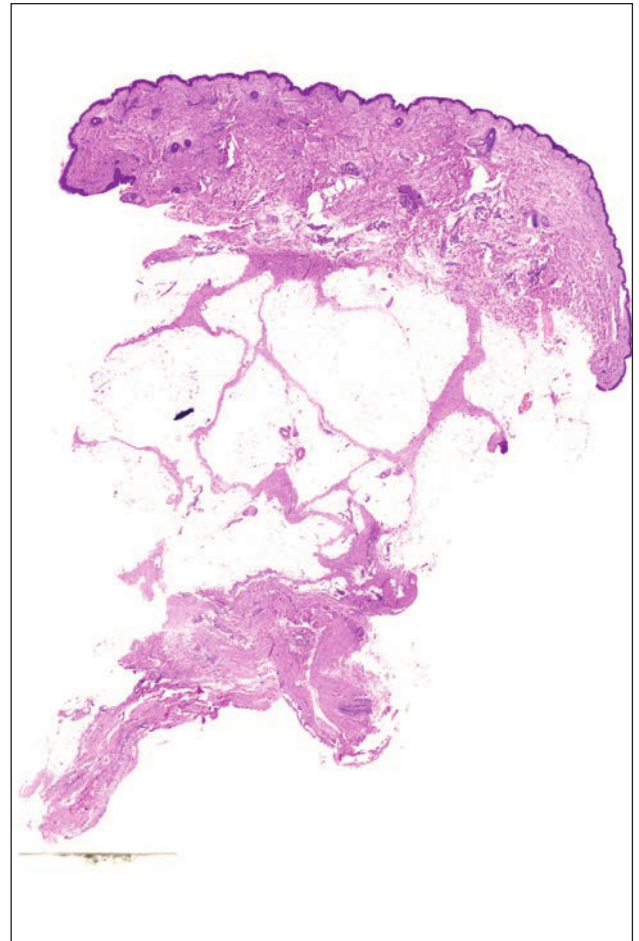
1., 2., 3. ábra

A végtagok szimmetrikus érintettsége



4., 5. ábra

Egyenetlen, barázdált bőrfelszín a felkarokon



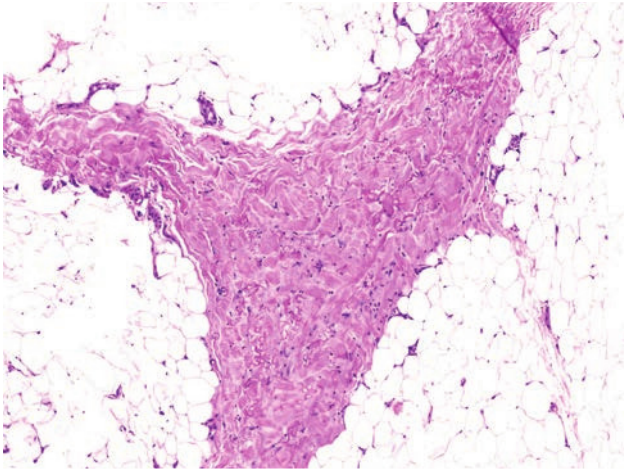
6. ábra

Átnézeti szövettani kép. A subcutis septumai és a fascia lemeze kiszélesedtek (HE 4x)

*Kezelés, kórlefolyás:* Reumatológussal történt egyeztetés után testsúly kilogrammonként 1 mg Medrollal kezdtük a kezelést, külsőleg 5% karbamid kenőcsöt alkalmaztunk, és a beteg fizioterápiában is részesült. 3 hónapos szteroid kezelés után progresszió megállt, de az izomgyengesége fokozódott. Az ismételt elvégzett EMG ill. laborvizsgálatok (izom enzimek) nem mutattak kóros eltérést. A szteroid adagját a felére csökkentettük, és a kezelést Delagillal egészít-

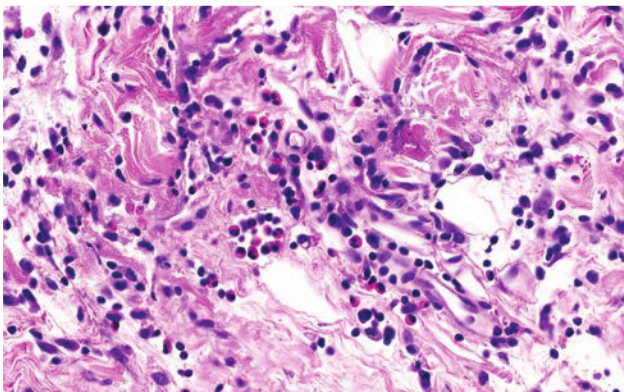
tettük ki. A kombinált kezelést 4 hónapig folytattuk, amely eredményeként a mozgáskorlátozottság lényegesen javult és a beteg bőr tömörsége csökkent. Ezután a belső szteroid kezelést leépítettük, és a továbbiakban külsőleg az érintett területekre krém-PUVA kezelést alkalmaztunk, amelyre a felső végtagok érintett bőrének további felpuhulását és elsimulását észleltük. A combokon lévő korai tünetek teljesen visszafejlődtek. A beteg jóllehet nem lett teljesen tünetmen-





7. ábra

A septumok scleroticusak, amin belül változó, többnyire enyhe lobsejtes beszűrődés látható. HE 100x



8. ábra

A subcutis septumaiban, a fasciában lymphocytás, eosinophil sejtes infiltratum húzódik. HE 100x

tes, a progressió leállt, az életminősége jelentősen javult, a bőrtünetek kiterjedtsége és annak foka, valamint a mozgáskorlátozottság minimálisra csökkent, jóllehet az izomgyengeség enyhe fokban továbbra is megmaradt. A további kezeléstől (methotrexat, cyclosporin-A) a beteg egyelőre elzárkózott.

## Megbeszélés

Klinikailag a tünetegyüttesre jellemző a viszonylagosan alattomosan kezdődő, fájdalmas duzzanat az érintett végtagokon. Az oedemás duzzanatot később progresszíven felváltja a bőr indurációja, megkeményedése és annak kötötté válása a mélyebben fekvő struktúrákhoz. Emiatt a bőr felszíne egyenetlenné, ráncossá, barázdálttá válik, „narancsbőr” tünet alakul ki. A felszínes vénák felett hosszanti behúzóadás, barázda alakul ki (grove jel) az érintett felső végtag felemelésekor. A folyamat legtöbbször szimmetrikus, leggyakrabban a felső végtagok érintettek, de unilaterális esetek is előfordulhatnak. Myalgia és proximális izomgyengeség gyakori kísérő tünet a gyulladás fasciáról a perimysiumra való átterjedés következtében. A bőr indurációja ízületi kontrakturához és az inak megrövidüléséhez vezethet. Ennek egyik jellemző tünete „prayer sign”, azaz a be-

teg nem tudja imádkozó helyzetbe hozni a két kezét, a kialakult fascia fibrózis miatt. Emellett gyulladással polyarthritis, a disztális ízületek reggeli merevsége, továbbá carpal tunnel szindróma társulását lehet nem ritkán megfigyelni. A viscerális érintettség rendszerint hiányzik, ha előfordul, elsősorban más betegségekre kell gondolni (hypereosinophil szindróma, Churg-Strauss szindróma) (2).

A laboratóriumi eltérések közül a periferiás eosinophilia az esetek 63-93%-ban fordul elő, de nem kötelező a diagnózis felállításához, és nem is korrelál a betegség lefolyásával. A gyulladásos paraméterek közül az emelkedett C-reaktív protein 53%-ban, fokozott vörösvérsejt süllyedés 29-63%-ban, a hypergammaglobulinaemia az esetek mintegy felében, ANA emelkedés 15-20%-ban fordulhat elő.

A patológiai diagnózishoz mély biopszia szükséges. Típusos esetben a fascia megvastagodott, és a gyulladással beszűrődésben dominálnak az eosinophilok. Az eosinophil infiltrátum 69-75%-ban van jelen. Krónikus esetekben, ill. szteroid kezelés után hiányozhatnak az eosinophilok az infiltrátumból. Ritkán interstitiális myositis is társulhat a képhez. A dermális kollagén normális, kivéve ha morphea társul a kórképhez (2, 4).

Újabban az izom MRI diagnosztikus jelentőségét hangsúlyozzák. A fasciában fokozott T2 jel intenzitás látható, amely kontrasztanyag adása után tovább erősödik. A felvétel alkalmas a biopszia helyének kijelölésére is (3).

A diagnózis felállításához újabban Pinal-Fernandez és mtsai. a következő kritériumokat ajánlják. Major kritériumok: 1. Típusos bőrtünetek. 2. A fascia megvastagodása és gyulladással infiltrátum jelenléte eosinophilokkal vagy azok nélkül. Minor kritériumok: 1. Eosinophilia. 2. Hypergammaglobulinaemia. 3. Izom gyengeség és/vagy emelkedett aldoláz. 4. Grove-jel és/vagy narancsbőr tünet. 5. MR T2-ben hiperintenzív fascia. A diagnózishoz két major kritérium, vagy egy major és két minor kritérium jelenléte szükséges a szisztémás sclerosis kizárása mellett (4).

A differenciáldiagnosztikában a periferiás eosinophiliával járó betegségektől kell elkülöníteni, mint, pl. L-triptophan okozta eosinophilia myalgia szindróma, hypereosinophil szindróma, eosinophil cellulitis (Wells szindróma) és Churg-Strauss szindróma. A sclerodermiform betegségeknél gondolni kell a morpheára, a lineáris sclerodermára és a szisztémás sclerosisra. (Raynaud tünet, sclerodactylia, teleangiectasia, viscerális érintettség). Ritkán periferiás T-sejt lymphoma utánozhatja a klinikai tüneteket.

A betegség etiopatogenezise nem ismert. Infekció (*Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma arginini*), autoimmun betegségek (hyper-hypothyreosis, biliaris cirrhosis, LE, vasculitis, Sjögren szindróma), kémiai anyagok, gyógyszerek (statinok, phenytoin, ramipril, subcutan heparin), fizikai megerőltetés (izom trauma), besugárzás lehetőségét többen felvetik, mint triggererek ill. társuló betegségek (4, 5). Jelenleg a kóros immunválasz jelentőségét hangsúlyozzák. A fasciát infiltráló eosinophilok szerepe is előtérbe került. Az eosinophilok degranulációja során olyan toxikus proteinek szabadulhatnak fel, amelyek fibrogenikus

tulajdonsággal rendelkeznek, létrehozva a fascia megvastagodását (4).

A társuló betegségek közül ismert volt korábban is, hogy az esetek 10 %-ban haematológiai betegségek fordulhatnak elő (thrombocytopenia, myelomonya leukaemia, krónikus lymphocytás leukaemia, aplasztikus anaemia, myeloproliferatív betegségek). Újabbban néhány szerző az eosinophil fasciitis paraneopláziás jellegét emeli ki, mivel különböző szolid daganatokkal írták le, és több esetben a daganat sikeres kezelése után a bőrtünetek visszafejlődtek (6, 7).

Kezelésében a kortikoszteroidok adása az általánosan elfogadott 0,5-1,0 mg/kg dózisban és azt több hónapon keresztül érdemes adni, amelyre a betegek 70-90%-a részleges vagy teljes remisszióval válaszol. Kiegészítésére a hydroxychloroquin jön szóba. Másodvonalbeli szerként methotrexátot ill. cyclosporin-A-t javasolnak (8).

Esetünk klinikailag és szövettanilag megfelelt a klasszikus Shulman szindrómának. Különlegessége volt a betegség négy végtagra való kiterjedése. Kiváltó tényezőt nem találtunk, de bizonyos osteoporosisra alkalmazott gyógyszerek lehetősége felvetődhet (Epolar). Jóllehet a szteroid terápiát gyorsan elkezdtük, de csak részleges remissziót tudtunk elérni. A kiegészítő kezelések közül a lokális krém-PUVA eljárást tartjuk hasznosnak.

## IRODALOM

1. *Shulman L. E.*: Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Rheumatol.* (1984) *11*, 569-70.
2. *Lebeaux D., Sene D.*: Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Practise & Research Clinical Rheumatology.* (2012) *26*, 449-58.
3. *Bauman F., Brühlman P., Andreisek G. és mtsai.*: MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR.* (2005) *184*, 169-74.
4. *Pinal-Fernandez I., Selva-O' Callaghan A., Grau J. M.*: Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmunity Reviews* (2014) *13*, 379- 382.
5. *Silló P., Pintér D., Ostorházi E. és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis associated with Mycoplasma arginini infection. *J Clin Microbiol.* (2012) *50*, 1113-17.
6. *Veysier-Belot C., Zuech P., Lumbroso- Le Rouic L., és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis and metastatic choroidal melanoma: A paraneoplastic syndrome? *La Revue de medecine interne.* (2008) *29*, 1013-16.
7. *Haddad H., Sundaram S., Magro C. és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome, a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* Article in Press (2014).
8. *Lebeaux D., Frances C., Barete S. és mtsai.*: Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): New insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology.* (2012) *51*, 557-61.

Érkezett: 2014. 06. 13.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 05.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.