

FASCEÍTE EOSINOFÍLICA E APLASIA MEDULAR

Sandra Falcão,** Ana F. Mourão,* Célia Ribeiro,* Teresa L. Pinto,* Margarida Mateus,*
Paula Araújo,* Patrícia Nero,* J. Bravo Pimentão,* J. Cunha Branco**

Resumo

A fasceíte eosinofílica é uma doença reumática rara caracterizada por espessamento inflamatório da pele e fáscia, eosinofilia periférica, elevação da velocidade de sedimentação e hipergamaglobulinemia. O envolvimento de órgãos internos é pouco frequente. O diagnóstico pode ser difícil e a evolução é variável. Os glicocorticóides são o tratamento de primeira linha contudo, em doentes cortico-resistentes, a combinação com outros imunossuppressores surge como opção terapêutica. Na literatura estão descritos casos de associação entre fasceíte eosinofílica e doenças hematológicas graves, como a trombocitopenia autoimune, a doença de Hodgkin e a aplasia medular. Os autores apresentam um caso clínico de gravidade invulgar de um doente com fasceíte eosinofílica complicada por aplasia medular resistente ao tratamento instituído.

Palavras-chave: Fasceíte Eosinofílica; Aplasia Medular.

Abstract

Eosinophilic fasciitis is a rare rheumatic condition characterized by inflammatory thickening of the skin and fascia, peripheral eosinophilia, elevated erythrocyte sedimentation rate and hypergamma-globulinemia. Internal organ involvement is uncommon. It is often difficult to diagnose eosinophilic fasciitis and its course may be variable. Glucocorticoids are most commonly used in the treatment but in many cases they are ineffective, requiring combined immunosuppressive treatment. Several cases of eosinophilic fasciitis and se-

rious haematological disorders such as immune thrombocytopenia, Hodgkin's disease and aplastic anaemia have been described. The authors report an atypical severe case of eosinophilic fasciitis complicated by aplastic anaemia non responsive to treatment.

Keywords: Eosinophilic Fasciitis; Aplastic Anemia.

Introdução

A fasceíte eosinofílica (FE), também denominada síndrome de Shulman ou fasceíte difusa com eosinofilia, é uma doença rara de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação e esclerose da derme e fáscia profunda, envolvendo mais frequentemente os membros inferiores. Atinge indivíduos entre os 30 e 60 anos e ambos os géneros na mesma proporção.¹ A maioria dos doentes com FE apresenta eosinofilia no sangue periférico na fase aguda da doença. A biopsia de fáscia e músculo subjacente representa um importante instrumento diagnóstico.² A doença apresenta geralmente bom prognóstico, sendo factores de mau prognóstico a associação com doenças hematológicas,³ o atraso no início da terapêutica, o envolvimento do tronco, a idade de início jovem e a presença de fibrosclerose na biopsia.⁴

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 62 anos de idade, raça branca, mecânico de automóveis. Antecedentes médicos pessoais e familiares irrelevantes. Saudável até ao ano prévio ao internamento, altura em que refere espessamento cutâneo dos antebraços e pernas, com agravamento proximal progressivo. Referia perda ponderal de 20 Kg (32% do peso corporal) e disfagia alta para sólidos e líquidos. Nas análises sanguíneas de que era portador, realizadas

*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

**Departamento de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa



Figura 1. Microstomia.



Figura 2. Lesões papulares, eritematosas, no dorso de ambas as mãos – Lesões em casca de laranja.



Figura 3. Espessamento cutâneo difuso, com envolvimento das mãos.



Figura 4. Flexo dos cotovelos.

no início da doença, destacava-se eosinofilia periférica (800/ μ L), alteração inexistente nas determinações subsequentes.

Em Março de 2007 foi internado no Serviço de Reumatologia do nosso hospital para esclarecimento do quadro clínico. À entrada apresentava-se emagrecido, normotenso e eupneico. Apresentava lesões papulares, eritematosas, no dorso de ambas as mãos e espessamento cutâneo difuso, que condicionava limitação da extensão total dos dedos das mãos, flexo de 20° dos cotovelos e 10° dos joelhos e microstomia (Figuras 1-4). O restante exame objectivo não apresentava alterações.

Realizou avaliação analítica que revelou anemia macrocítica (Hg 10,1 g/dL, VGM 108fl), trombocitopenia (76.000 plaquetas/ μ L) sem alterações do leucograma, parâmetros de inflamação aumentados (velocidade de sedimentação (VS) 99mm/h, proteína C reactiva (PCR) 99 – VR<3mg/L); electroforese de proteínas com pico gama de base larga;

β 2-microglobulina aumentada (4,61-VR:1,01-2,16mg/L); ácido fólico, vitamina B12, siderémia, imunofixação sérica e urinária e imunofenotipagem normais; Creatina cinase (CPK), ureia, creatinina e urina de 24 horas sem alterações; estudo imunológico (Anticorpos antinucleares, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1, anti Scl 70, anti-centrómero e anti-plaquetários) e serologias virais (HIV1 e 2, HBV, HCV, Parvovírus B19, CMV, EBV, HTLV) negativas. Realizou ainda ecocardiograma transtorácico e tomografia axial computadorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica que não revelaram alterações. As provas de função respiratória evidenciaram diminuição das pressões máximas expiratórias, traduzindo fraqueza dos músculos respiratórios. O trânsito esofágico foi compatível com disfunção da epiglote. A biopsia

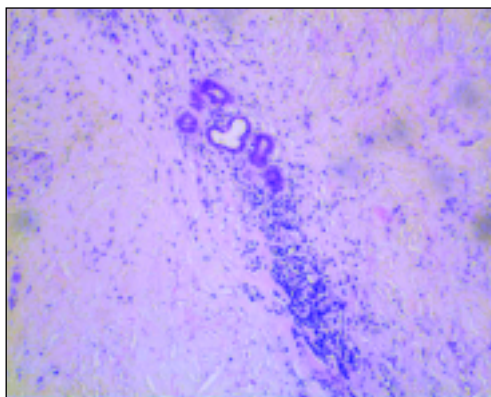


Figura 5. Biopsia da pele: atrofia do epitélio superficial da epiderme e infiltração mononuclear por linfócitos e monócitos periglandular da derme.

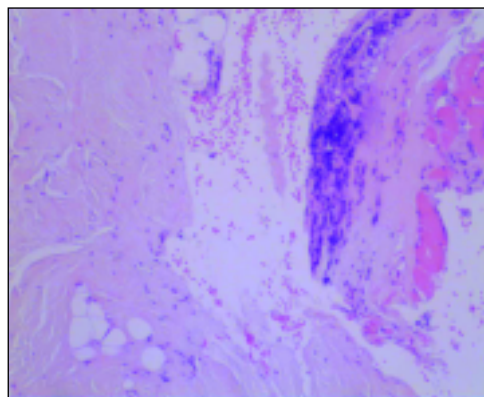


Figura 6. Biopsia de fáscia: infiltrado inflamatório crónico, com predomínio de monócitos e linfócitos compatível com fascíte.

de pele revelou atrofia do epitélio superficial da epiderme, colagénio rectificando e homogeneizado substituindo o tecido adiposo; atrofia das estruturas anexiais e infiltrado linfoplasmocitário focal, compatível com esclerodermia (Figura 5). A biopsia de músculo e fáscia evidenciou um infiltrado inflamatório crónico, com predomínio de monócitos e linfócitos (Figura 6). A serologia, *Protein chain reaction* (sangue, fáscia e músculo) e o exame cultural (fáscia e músculo) para *Borrelia burgdorferi* foram negativos. A biopsia óssea e o mielograma revelaram medula normocelular (60% hematopoiese, 40% adipócitos), congestiva, sem fibrose e sem alterações maturativas ou topográficas da celularidade trilinear, compatível com medula ligeiramente reactiva. O cariótipo medular revelou clone anormal em 5 metafases com perda de cromossoma Y. Foi observado pela Neurologia que considerou tratar-se de disfagia alta no contexto das alterações cutâneas (envolvendo a face e pescoço), da fáscia e músculos da hipofaringe, condicionando dismotilidade da epiglote.

Iniciou tratamento com prednisolona (1mg/Kg/dia – 60mg/dia) e nos 3 meses seguintes manteve corticoterapia em altas doses, sem melhoria das lesões cutâneas ou dos parâmetros laboratoriais.

Em Julho de 2007 foi reinternado por pancitopenia (Hb 10,1 g/dL, VGM 109fl, 3.640 leucócitos/ μ L – 2.800 neutrófilos e 700 linfócitos, 14.000 plaquetas/ μ L). Durante o internamento verificou-se agravamento progressivo da anemia, trombocitopenia (atingindo 5.000 plaquetas/ μ L) e sinais de discrasia hemorrágica (epistaxis e hematúria), o que motivou suporte transfusional (concentrado eritrocitário e de plaquetas) e início de ciclo-

sporina A (150mg/dia). Repetiu mielograma e biopsia óssea que foram compatíveis com aplasia medular. Iniciou eritropoietina e G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) sem resposta favorável e com necessidade de suporte transfusional regular. Ao 24º dia de tratamento suspendeu ciclosporina A por ineficácia. Apesar da terapia antibiótica endovenosa com piperacilina/tazobactam (4,5 g de 8/8horas) o doente faleceu por pneumonia nosocomial a *Klebsiella pneumoniae*.

Discussão

A evolução benigna da FE caracterizada pela resolução espontânea do quadro clínico contrasta com a evolução crónica, recidivante e resistente à terapêutica observada no caso clínico descrito. Persistem dúvidas quanto à epidemiologia, história natural e tratamento de eleição na FE.

Ao longo do curso da doença, a presença de eosinofilia no sangue e na fáscia sugere uma reacção de hipersensibilidade a uma toxina ou agente não identificado.³ Alguns factores exógenos e endógenos têm sido apontados como potenciais agentes etiológicos. Ao longo dos anos tem sido descrita a associação de FE com doenças hematológicas, nomeadamente, aplasia medular,^{5,6} doença de Hodgkin, trombocitopenia imune,⁷ síndromes mielodisplásicas e linfoproliferativas;⁸ doenças auto-imunes como a tiroidite de Hashimoto;⁹ exercício físico extremo e lesões traumáticas;² infecção por *Borrelia burgdorferi*;¹⁰ ingestão de óleo de colza (vendido ilegalmente para consumo doméstico, também denominado síndrome do óleo tóxico),^{3,11}

e o consumo de L-triptofano contaminado,¹² associado igualmente ao síndrome eosinofilia-mialgia.¹³

A FE caracteriza-se histologicamente por espessamento inflamatório e fibrose da derme, fásia e músculo subjacente. O infiltrado inflamatório é constituído por linfócitos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos, sugerindo o envolvimento de vários mecanismos imunológicos na sua etiologia. Toquet e colaboradores descreveram o predomínio de macrófagos e linfócitos T CD8+ (14% secretores de gazyyme B) em biopsias de fásia e músculo de doentes com FE, sugerindo uma resposta citotóxica celular a agentes ambientais e/ou infecciosos.¹⁴ Nishiya e colaboradores descreveram a importância de algumas citocinas inflamatórias, nomeadamente IL-3, IL-5 e GM-CSF na indução de eosinofilia nestes doentes,¹⁵ e Uitto e colaboradores demonstraram que os fibroblastos da pele dos doentes com FE exibem um fenótipo hipersecretor de colagéneo, semelhante aos fibroblastos na esclerose sistémica.¹⁶

No caso clínico descrito o diagnóstico de FE foi sugerido, numa primeira fase, pela presença de eosinofilia moderada no sangue periférico (no início do curso da doença), aumento dos parâmetros de inflamação e hipergamaglobulinémia policlonal, e ainda pela ausência de fenómeno de Raynaud, envolvimento de órgão interno sugestivo de esclerose sistémica e a ausência de anticorpos anti-nucleares detectáveis no soro. A presença de um infiltrado inflamatório crónico na derme profunda e fásia permitiu confirmar o diagnóstico de fascíte (alteração histológica ausente na esclerose sistémica). A distribuição de eosinófilos na fásia pode ser focal, relaciona-se com a presença de eosinofilia no sangue periférico e, numa fase avançada da doença, o infiltrado celular na fásia pode caracterizar-se por um infiltrado inflamatório crónico, sem eosinófilos, o que não deve excluir o diagnóstico de FE, como reportado no caso clínico descrito.^{17,18}

A utilização de métodos de diagnóstico não invasivos, nomeadamente, a ecografia e a ressonância magnética nuclear, facilitam a selecção do local mais apropriado para a realização da biopsia e podem auxiliar na monitorização terapêutica.^{19,20} A capilaroscopia do leito ungueal é outro método de diagnóstico não invasivo importante no diagnóstico diferencial. Tipicamente, não ocorrem alterações microvasculares na FE, ao contrário do «padrão de esclerodermia», caracterizado por de-

sorganização da arquitectura dos capilares, hemorragias, megacapilares, perda de capilares, áreas avasculares e neovascularização, encontrado em cerca de 95% dos doentes com esclerose sistémica.^{21,22}

Durante o primeiro internamento a forte suspeita clínica da presença de uma patologia hematológica subjacente, devido à existência de trombocitopenia, anemia macrocítica e aumento da β 2-microglobulina, impôs o estudo da medula óssea, que não evidenciou alterações sugestivas de síndrome mielodisplásico ou linfo/mieloproliferativo. O agravamento do quadro hematológico, no contexto de aplasia medular, a par da corticoterapia em altas doses, conferiu um mau prognóstico ao doente,³ agravado pela ineficácia da terapêutica com ciclosporina A.

Os glicocorticóides em altas doses (dose equivalente a 1mg/kg/dia de prednisolona) estão descritos como a terapêutica de primeira linha na FE. Em casos recidivantes ou de resposta incompleta, sugere-se a associação com imunossuppressores, nomeadamente, a hidroxicloroquina e a ciclosporina A.²³⁻²⁵ Recentemente, foram descritos casos em que agentes biotecnológicos bloqueadores do factor de necrose tumoral alfa (TNF α), nomeadamente o infliximab, foi utilizado com sucesso em doentes corticoresistentes ou com resposta incompleta aos imunossuppressores convencionais,²⁶ levantando a hipótese de esta citocina poder ter alguma influência na fisiopatologia desta doença.

Durante o segundo internamento a infecção nosocomial grave impossibilitou a realização de outras modalidades terapêuticas.^{6,24,26}

No caso clínico descrito, apesar de existir evidência de FE associada a aplasia medular, os autores consideram que persistem dúvidas relativamente à possível presença de um agente tóxico não identificado responsável pela inexorável gravidade do mesmo.

Conclusão

A FE é uma doença reumática inflamatória rara. A ausência de eosinofilia no sangue periférico e a presença de manifestações clínicas menos frequentes, como o espessamento cutâneo difuso com envolvimento da face e dedos, dificultaram o diagnóstico. Os autores consideram o caso clínico interessante pela presença de manifestações clínicas atípicas e pela gravidade do mesmo.

Correspondência para

Sandra Falcão – Serviço de Reumatologia
Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira nº 126
1349-019 Lisboa
Tlm: 914 269 750
E-mail: sfalcao76@gmail.com

Referências

1. Wigley M Fredrick. Systemic Sclerosis. In: Klipple J. and Dieppe P. Rheumatology. London: Mosby International, 2000: 7.9.1-7.9.13.
2. Seibold JR. Scleroderma. In: Edward D. Harrys, Jr et al. Kelleys´s Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier, 2005: 859-876
3. Carreira Delgado P. Esclerosis sistémica y síndromes esclerodermiformes. In: Cachaifeiro Acebes C et al. Manua SER de las Enfermadades Reumáticas. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004: 213-219
4. Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, Iwasaki T, Hasegawa M, Nagai Y, Ishikawa O. Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. Clin Rheumatol 2007;26:1445-1451
5. Littlejohn GO, Keystone EC. Eosinophilic fasciitis and aplastic anaemia. J Rheumatol 1980;7:730-732
6. Cetkovsk_ P, Koza V, Cetkovská P, Svojjrová M. Successful treatment of severe Shulman's syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:637-639
7. Michaels RM. Eosinophilic fasciitis complicated by Hodgkin's disease. J Rheumatol 1982;9:473-476
8. Michet CJ Jr, Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. Mayo Clin Proc 1981;56:27-34
9. Minciullo PL, Morabito F, Mandaglio R, Iacopino P, Gangemi S. Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune phenomena after bone marrow transplantation: report of two cases. Clin Rheumatol 2006;25:80-82
10. Belot V, Mulleman D, Perrinaud A, Abdallah-Lotf M, Mchet MC, Mchet L. Eosinophilic fasciitis associated with Borrelia burgdorferi infection. Ann Dermatol Venereol 2007;134:673-677
11. Posada de la Paz M, Philen RM, Borda AI. Toxic oil syndrome: the perspective after 20 years. Epidemiol Rev 2001;23:231-247
12. Lucena Marotta F, Sanz Moreno J, Herrera Serrano I, Lopez Alvarez J, Alvarez de Buergero Ballester M. Eosinophilic fasciitis: its relationship with L-tryptophan ingestion. An Med Interna 1995;12:337-339
13. Bolster MD, Silver RM. Eosinophilia-myalgia syndrome, toxic-oil syndrome, and diffuse fasciitis with eosinophilia. Curr Opin Rheumatol 1994;6:642-649
14. Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K et al. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 2003;30:1811-1815
15. Nishiya K, Tanimoto N, Hashimoto K, Hashizume M, Tominaga A. Serum and synovial fluid levels of interleukin-5 in a patient with eosinophilic fasciitis. Ann Rheum Dis 1996;55:935-936
16. Uitto J, Kahari VM, Heino J et al. Eosinophilic fasciitis: increased collagen production and type I procollagen messenger RNA levels in fibroblasts cultured from involved skin. Arch Dermatol 1990;126: 613-617
17. <http://search.medscape.com> acedido a 23.05.2008
18. Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis. Med Clin North Am 1989;73:1157-1166
19. Declerk LS, Degryse HR, Wouters E et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1989;16:1270-1273
20. Dybowski F, Neuen-Jacob E, Braun J. Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring. Ann Rheum Dis 2008;67:572-574
21. Herson S, Brechignac S, Piette JC et al. Capillary microscopy during eosinophilic fasciitis in 15 patients: distinction from systemic scleroderma. Am J Med 1990;88:598-600
22. Sara Cortes, Maurizio Cutolo. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. Acta Reumatol Port 2007;32:29-36
23. Lakhampal S, Ginsburg W, Michet CJ, Doyle JA. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin Arthritis Rheum 1988;17: 221-231
24. Bonnotte B, Chauffert B, Caillot D et al. Successful treatment with antithymocyte globulin and cyclosporine A of a severe aplastic anaemia associated with an eosinophilic fasciitis. Br J Rheumatol 1998;37: 1358-1359
25. Bukiej A, Dropi_ski J, Dyduch G, Szczeklik A. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. Clin Rheumatol 2005;24:634-636
26. Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J, Maier V, Klein R, Kuemmerle-Deschner J. Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. Rheumatology (Oxford) 2008;47:930-932