



Eosinofiele fasciitis en intraveneuze toediening methotrexaat

L.M. Voeten¹, J.S. Mertens², R.M. Thurlings³, E.M.G.J. de Jong⁴

Eosinofiele fasciitis (EF) is een zeldzame aandoening die niet altijd direct herkend wordt door clinici, met name in de vroege inflammatoire fase. Dit terwijl snelle agressieve behandeling in dat stadium vereist is, om zoveel mogelijk blijvende complicaties te voorkomen. In dit artikel willen we handvatten geven om EF te herkennen, de juiste benodigde diagnostiek in te zetten en behandeling te starten. Daarnaast wordt intraveneus methotrexaat als aanvullende behandeloptie toegelicht.

Een 69-jarige patiënte werd door een perifeer dermatoloog naar ons verwezen in verband met een exacerbatie van eosinofiele fasciitis (EF). De diagnose was drie jaar eerder bij patiënte gesteld door middel een huid-spier-fasciebiopsie. Initieel reageerde de EF elders goed op behandeling met prednison 30 mg 1dd, methotrexaat (MTX) oraal 22,5 mg/week en UVA-1 driemaal per week. Bij de huidige exacerbatie leek deze behandeling onvoldoende effectief. Patiënte had het gevoel dat de knieën strakker en minder beweeglijk werden. Ook meldde ze

diepe pijnklachten in de gehele benen en onderarmen. Klinisch zagen we sclerotische geïndureerde plaques over bijna de gehele onderarmen, flanken, onderrug en onderbenen. Er was een slanke configuratie van de onderbenen met aan de ventrale zijde kinderhandpalm grote gehyperpigmenteerde maculae en een verminderde haarimplant. Eveneens was er een *cobblestone*-aspect van de huid op de bovenarmen en -benen (figuur 1 en 2). Gezien de ernst van de opvlamming werd omzetting van de MTX naar subcutane injecties niet zinvol geacht. De orale MTX



Figuur 1. Slanke configuratie van de onderbenen met sclerotische veranderingen en kinderhandpalm grote gehyperpigmenteerde maculae.



Figuur 2. Op het bovenbeen is een 'cobblestone'-aspect zichtbaar.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Aios reumatologie, afdeling Reumatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

³ Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 3. Inflammatoire fase waarbij roodheid, oedeem en induratie wordt gezien van de rechterbovenarm.



Figuur 4. 'Cobblestone'-aspect van de rechterbovenarm en 'groove sign' op de onderarm.

werd direct omgezet in intraveneuze MTX 4 mg/kg één keer per maand via de dagbehandeling reumatologie. Na drie maanden begon de huid soepeler te worden en breidde de EF zich niet verder uit. Hierdoor kon de prednison worden afgebouwd tot een onderhoudsdosering van 10 mg/dag. In totaal heeft patiënte twaalf giften intraveneuze MTX gehad waarbij frequente controles van het bloedbeeld en leverfunctietesten geen bijzonderheden lieten zien. Uiteindelijk werd er geen verdere vooruitgang gezien en kon de intraveneuze toediening worden omgezet in subcutane injecties MTX (25 mg/week).

BESPREKING

EF wordt vaak gezien als een ernstige variant binnen het morfeaspectrum. Ongeveer twee derde (68,6%) van de patiënten is vrouw met bij presentatie een mediane leeftijd van 54 jaar (range 13-68). [1] De gemiddelde duur tot diagnose bedraagt elf maanden, waarbij 79% van de patiënten eerder werd behandeld onder een andere diagnose. [2]

De ziekte wordt gekenmerkt door subacut erytheem, oedeem en induratie van de huid van de ledematen en romp (figuur 3). De extremiteiten zijn meestal symmetrisch aangedaan waarbij de handen, voeten en het gelaat gespaard blijven. Bij progressie zal dit oedeem langzaam fibroseren en ontstaat een *cobblestone*-aspect van de huid en kan het *groove sign* zichtbaar worden (figuur 2 en 4). De sclerosering kan leiden tot verscheidene complicaties zoals contracturen, carpaletunnelsyndroom en restrictief longlijden. Op basis van afwezigheid van het fenomeen van Raynaud, *digital pitting scars*, sclerodactylie, *pulp loss*, microstomie, en autoantistoffen (onder andere anticentromeer, antitopo-isomerase) kan een onderscheid gemaakt worden met een systemische sclerose.

De pathogenese van EF is onbekend. De meest frequent beschreven mogelijke etiologische factor is forse fysieke inspanning of trauma. Daarnaast zijn casereports die onder andere een onderliggende maligniteit, *Borrelia burgdorferi*-infectie, radiotherapie en insectensteken beschreven als mogelijke triggers van EF. [3]

AANVULLEND ONDERZOEK

Een huid-spier-fasciebiopt is de gouden standaard voor het stellen van de diagnose EF. De histologie wordt gekenmerkt

door een verdikte fascie met lymfocytair infiltraat met eventueel eosinofielen, plasmacellen en macrofagen. Eosinofielen ontbreken vaker bij een lange ziekteduur of gebruik van corticosteroiden. Steeds vaker wordt bij een typische klinische presentatie een MRI-scan als niet-invasief alternatief gebruikt om de diagnose te kunnen stellen als slechte genezing bij een huid-spier-fasciebiopt wordt verwacht. Op een T1-gewogen opname wordt een verdikking van de fascie gezien. [4] Bij een atypische klinische presentatie kan een MRI van toegevoegde waarde zijn naast een huid-spier-fasciebiopt. Deze kan bijvoorbeeld helpen bij de plaatsbepaling van het biopt, typische afwijkingen tonen bij een eerder vals-negatief biopt of assisteren bij differentiatie met een diepe morfea, panniculitis of vasculitis. Daarnaast wordt de MRI-scan in een later stadium veelal herhaald voor monitoring van de ziekte. Verder kunnen perifere eosinofilie en verhoogde inflammatiemarkers aanwezig zijn in het vroege stadium van EF. We adviseren deze waarden te bepalen aan het begin van de ziekte maar ook voor monitoring van eventuele re-activatie. Er is geen specifieke auto-immuunserologie. Het bepalen hiervan kan zinvol zijn om het onderscheid met onder andere systemische sclerose te maken.

Bij 5-10% van de patiënten wordt een onderliggende maligniteit aangetoond. Het gaat dan vaker om een hematologische maligniteit dan om solide tumoren. [3,5,6] Voor de keuze tussen screeningsmogelijkheden dient het risicoprofiel van de patiënt meegewogen te worden.

BEHANDELING

In verband met de variabele klinische presentatie, ziektebeloop en complicaties en de daarmee samenhangende keuzes in diagnostiek en therapie heeft het de voorkeur patiënten multidisciplinair te laten behandelen door een ervaren dermatoloog en reumatoloog. We adviseren een combinatie van systemische corticosteroiden en MTX als eerstelijnsbehandeling voor EF. [3,6,7] Inductietherapie bestaat uit hoge dosering orale corticosteroiden (prednison 1 mg/kg/dag, gevolgd door afbouw) of intraveneus methylprednisolon (500-1000 mg voor 3 dagen maandelijks gedurende 3-6 maanden, gevolgd door oraal) en het gelijktijdig opstarten van MTX (15-25 mg/week) subcutaan. [3] Bij milde klinische presentatie en/of contra-indicaties voor

prednison kan ook voor een lagere dosis gekozen worden of kan deze geheel achterwege gelaten worden. Aan de andere kant blijkt deze behandeling niet voor iedereen voldoende effectief te zijn. Tot recent waren er enkel casereports en kleine caseseries bekend over alternatieve behandelopties.

Intraveneus MTX

Een recente studie van ons centrum liet zien dat hoge dosering intraveneus (i.v.) MTX als alternatief gebruikt kan worden. [8] Tijdens deze studie werden tussen 2006 en 2009 in totaal 12 volwassenen met een door middel van huid-spiersfasiebiopt bewezen EF geïnculdeerd. MTX werd maandelijks in een dosering van 4 mg/kg toegediend gedurende 5 maanden. Na 24 uur kregen ze folinezuur 5 mg elke 6 uur gedurende 1 dag (maximum van 25 mg). Gelijktijdig gebruik van glucocorticosteroiden (maximum 15 mg/dag), pijnstillers en anti-emetica was toegestaan. 12 patiënten met EF (11 vrouwen) werden geïnculdeerd. Hiervan waren 6 patiënten MTX-naïef en de overige 6 patiënten ontvingen voorafgaand aan de studie glucocorticosteroiden en wekelijks MTX. De *modified skin score* (mSS) verbeterde significant van 17,5 (8-24) op baseline naar 8,5 (1-20) na 5 maanden ($p = 0,001$). Er werd geen verschil gezien tussen de MTX-naïeve en non-naïeve patiënten of tussen de patiënten die gelijktijdig glucocorticosteroiden kregen.

Bij 6 patiënten werd 2-5 maanden na het completeren van de behandeling reactivatie van de ziekte gezien. In deze 6 patiënten werden 3 dosis i.v. MTX herhaald, waarop ze positief reageerden.

Er werden geen serieuze bijwerkingen gemeld. Bij één patiënt stegen de leverenzymen (ALAT > 2x bovengrens), die normaliseerden na staken. Bij 75% werd misselijkheid gemeld, maar de meeste patiënten reageerden goed op anti-emetica. De resultaten van deze studie impliceren dat hoge dosering pulse i.v. MTX een effectieve en veilige alternatieve behandeloptie is bij patiënten die falen op de conventionele therapie. [8]

PROGNOSE

Bijna alle patiënten met EF lopen zichtbare schade op. Sclerotische veranderingen van de huid is het meest voorkomend. In 57% ontstaat bewegingsbeperking als gevolg van fibrose (meestal van de enkels). Betrokkenheid van de nek en romp, een verhoogd CRP, de aanwezigheid van morfea, een hogere leeftijd bij presentatie en de tijd tot de ziekte in remissie gaat, zijn determinanten die samen gaan met een slechtere uitkomst en meer morbiditeit. [1]

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Eosinofiele fasciitis (EF) is een zeldzame aandoening die zich kenmerkt door subacuut erytheem, oedeem en induratie van de huid van ledematen en romp, eosinofilie in het bloed en histologisch fasciitis met eosinofielen in het infiltraat. Geleidelijk ontwikkelt zich sclerosering van huid en fascia, wat tot verscheidene complicaties kan leiden. Een huid-spiersfasiebiopt is nog altijd de gouden standaard voor het stellen van de diagnose. Steeds vaker wordt gekozen voor een MRI-scan als vervangend niet-invasief diagnosticum bij een typische klinische presentatie of als een aanvullend diagnosticum bij atypische presentaties. Daarnaast kunnen in het laboratoriumonderzoek perifere eosinofilie en verhoogde inflammatiemarkers gezien worden. Er dient screening op een onderliggende maligniteit plaats te vinden met inachtneming van het risicoprofiel van de patiënt. De eerstelijnsbehandeling bestaat uit een hoge dosering systemische corticosteroiden gecombineerd met methotrexate. Bij patiënten bij wie de conventionele therapie niet aanslaat, is een hoge dosering intraveneus methotrexate een veilige en effectieve behandeloptie.

TREFWOORDEN

eosinofiele fasciitis – intraveneus methotrexate – alternatieve therapie – prednison

SUMMARY

Eosinophilic fasciitis (EF) is a rare disorder characterized by subacute onset of edema, erythema and induration of the skin of the extremities and trunk, peripheral eosinophilia and histologically fasciitis accompanied by an eosinophilic infiltrate. The edema will gradually be replaced by fibrosis of the skin and fascia. This can lead to different complications. A full-thickness biopsy (including skin, muscle and fascia) is the gold diagnostic standard. A MRI scan is increasingly being used as a non-invasive alternative in patients with a typical clinical presentation or as an additional investigation in those with an atypical clinical presentation. Furthermore laboratory screening reveals peripheral eosinophilia and increased inflammation markers. Screening for an underlying malignancy is needed, taking into account the patient's risk profile. First-line treatment consists a high dose of glucocorticosteroids combined with methotrexate. High-dose intravenous methotrexate is an effective and safe treatment option in patients where conventional treatment fails.

KEYWORDS

eosinophilic fasciitis – intravenous methotrexate – alternative treatment option – prednisolone

CORRESPONDENTIEADRES

Lotte Voeten

E-mail: lotte.voeten@radboudumc.nl