Rev. Sociedad Val. Reuma. 2012, 4;3:11-16

Fascitis eosinofílica

CASTELLANO CUESTA JA[1], FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA N[1], ALEGRE SANCHO JJ[2], JOVANÍ CASANO V[4], MARTÍN DOMENECH R[4], VELA CASASEMPERE P[3], CALVO CATALÁ J[5]
Reumatología, [1]Hospital Arnau de Vilanova (Valencia), [2]Hospital Dr Peset (Valencia), [3]Hospital General de Alicante, [4]Hospital de Elda (Alicante), [5]Hospital General de Valencia

Correspondencia: Juan Antonio Castellano Cuesta - Unidad de Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - Calle San Clemente s/n - 46015 Valencia
jucascu60@gmail.com

CONCEPTO

La fascitis eosinofílica (FE), descrita por Shulman en 1974[1,2], es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se caracteriza por el inicio, generalmente rápido, de cambios cutáneos esclerodermiformes, eosinofilia sanguínea periférica e hipergammaglobulinemia policlonal. Prácticamente siempre están ausentes el fenómeno de Raynaud, manifestaciones viscerales, alteraciones capilaroscópicas y autoanticuerpos específicos de la esclerosis sistémica. El sustrato histopatológico característico es el de una fascitis con infiltrado inflamatorio, edema y esclerosis; dicho infiltrado celular está constituido por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos. Sin embargo, la eosinofilia periférica y tisular no son prerrequisitos para el diagnóstico; de ahí que algunos autores prefieran el término de fascitis difusa con eosinofia al de fascitis eosinofílica. Aproximadamente un tercio de los pacientes curan de forma definitiva con tratamiento corticoideo y/o inmunosupresor, un tercio mejoran y la enfermedad se estabiliza sin llegar a obtener la curación *ad integrum* y, finalmente, otro tercio no responde al tratamiento, progresando las lesiones cutáneas y dejando secuelas permanentes. Aunque se considera una entidad bien diferenciada, se han descrito algunos casos en los cuales coexistían manifestaciones clínicas sugestivas de otros síndromes esclerodermiformes tales como la morfea[3,4,5], esclerosis sistémica[6, 7], lesiones cutáneas fibróticas de tipo esclerodérmico[8], esclerodermia lineal[9, 10], otros síndromes de fascitis-paniculitis[11], síndrome del aceite tóxico[12], escleredema adultorum[13] o fibrosis retroperitoneal[14], lo que con toda probabilidad indica la existencia de mecanismos etiopatogénicos compartidos entre estas enfermedades fibrosantes.

EPIDEMIOLOGÍA

La FE es una enfermedad de aparición infrecuente, de la que se han descrito varios cientos de casos en la literatura médica mundial. La serie más amplia de enfermos procede de la Clínica Mayo y, en 1988, reunía 52 pacientes[5]. Predomina en mujeres de edad media, entre los 35 y 60 años, pero se han descrito numerosos casos en niños y en ancianos. Se ha observado en todas las zonas geográficas, incluyendo los 5 continentes. En nuestro país se han comunicado casos aislados o pequeñas series de hasta 10 pacientes[15]. Raramente se ha descrito agregación familiar, padre-hijo o entre hermanos. En 4 Servicios de Reumatología de la Comunidad Valenciana que atienden aproximadamente a 1.200.000 habitantes, sólo hemos atendido 5 pacientes en los últimos 10 años, lo cual indica la rareza de la enfermedad, cuya prevalencia podría ser alrededor de 1 caso por cada 200.000-300.000 habitantes.

ETIOPATOGENIA Y FACTORES DESENCADENANTES

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero se cree que comparte mecanismos etiopatogénicos con otros síndromes esclerodermiformes. Entre el 30% y el 50% de los casos se inician poco después de un ejercicio físico intenso o un traumatismo, sin que se conozca el mecanismo de actuación de estos potenciales desencadenantes. También se han observado casos aislados de FE después de la utilización de ciertos fármacos, sustancias tóxicas o terapias no farmacológicas. Dichas asociaciones, la mayoría de ellas anecdóticas, se han descrito con simvastatina[16], atorvastatina[17], hierro intravenoso[18], fenitoína[19], L-triptofano[20], heparina subcutánea[21], lansoprazol[22], fosinopril[23], hemodiálisis[24], exposición a tricloroetileno[25], después de un trasplante de médula ósea[26] o tras radioterapia por cáncer de mama[27]. Así mismo, se ha descrito la asociación ocasional con infecciones por Borrelia burgdorferi[28], Borrelia afzelii[29] y tuberculosis miliar[30]. Debido a la rareza de estas asociaciones no puede asegurarse una verdadera relación causa-efecto, sin embargo, tampoco puede ser excluida, por lo cual conviene mantenerse atentos a esta posibilidad e investigarla en todos los pacientes. La asociación relativamente frecuente con neoplasias sólidas, alteraciones hematológicas, enfermedades autoinmunes sistémicas y tiroideas, viene a corroborar la naturaleza autoinmune de la enfermedad.

Algunos estudios han mostrado que los fibroblastos de pacientes que sufren FE producen cifras elevadas de ARNm del procolágeno tipo I, lo cual indica activación del gen de expresión de dicho procolágeno. También se ha observado elevación de los niveles de ARNm de fibronectina, lo que indicaría una interacción entre el procolágeno tipo I y el gen de expresión de fibronectina de estas células, aumentando la producción de colágeno por los fibroblastos activados, del mismo modo que ocurre en la esclerodermia. Así mismo, se ha objetivado una estrecha correlación entre el infiltrado de células inflamatorias y los fibroblastos activados. Ello sugiere que las células mononucleares juegan un papel patogénico importante, ya que por medio de la secreción de factores solubles estimulan la síntesis de colágeno, provocando su acumulación en los tejidos, que es la que origina las manifestaciones clínicas características de esta enfermedad[31].

Rev. Sociedad Val. Reuma. 2012, 4;3:11-16

El factor de crecimiento transformador beta (TGF-Beta) que se expresa en los fibroblastos, también podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de la fibrosis, según ponen de manifiesto estudios de hibridación *in situ*[32].

Por otra parte, ha sido observado en varios pacientes un incremento de los niveles de interleuquina 5 e interleuquina 10, las cuales juegan un importante papel en la quimiotaxis, regulación y activación de los eosinófilos[33,34]. La eosinofilia periférica y tisular, por diferentes vías, (degranulación de eosinófilos, incremento del TGF-Beta, liberación de proteína mayor básica) también puede activar a los fibroblastos en la producción de colágeno.

Se ha hipotetizado que que el L-triptofano podría actuar a través de los receptores aryl-hidrocarbón (AHR), lo cual induciría una diferenciación celular Th 17 que promovería el fenómeno inflamatorio[35]. Algunos estudios sugieren que TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) también se halla involucrado en la patogenia de la FE y podría ser un marcador de la actividad de la misma[36]. La caracterización del infiltrado inflamatorio en pacientes con FE demuestra un predominio de macrófagos y linfocitos T CD8+; algunos de estos linfocitos contienen granzima B, sugiriendo una respuesta inmune celular citotóxica, la cual podría ser desencadenada por estímulos infecciosos o ambientales[37].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de la enfermedad suele ser agudo y puede estar desencadenado por ejercicio físico intenso, traumatismos, fármacos, infecciones u otras noxas. La aparición de fiebre, síndrome constitucional, pérdida de peso u otros síntomas sistémicos ocurre en menos de un 20%-30% de los pacientes[15]. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el edema, dolor, hipersensibilidad e inflamación difusa de la piel de las extremidades, acompañada de rigidez de las zonas afectas[5,15]. Suele desarrollarse en el transcurso de varias semanas, aunque hay casos infrecuentes que por su lenta evolución acuden al médico después de varios meses o años de evolución. Los edemas suelen dar paso, en fases posteriores, a una esclerosis subcutánea progresiva. La distribución más habitual de las lesiones cutáneas es simétrica y difusa, predominando en antebrazos y piernas, aunque también es frecuente en brazos y muslos. La piel de las manos, tronco y cuello se afecta en menos del 50% de los casos, mientras la cara suele ser respetada. La afección del tronco puede originar restricción torácica de origen extrapulmonar[15]. También se han descrito casos unilaterales, afectando a una sola extremidad.

Otras alteraciones cutáneas más raras incluyen placas de morfea-like, urticaria, prurito, ampollas, alopecia, liquen escleroso y atrófico, vitíligo, hiperpigmentación y livedo reticularis.

El síndrome del túnel carpiano debido a tenosinovitis de los tendones flexores de la muñeca aparece en el 20% de los casos. También pueden aparecer contracturas articulares afectando las manos, muñecas, codos, hombros, rodillas y tobillos. Excepcionalmente se han descrito síndromes compartimentales debido a la presión ejercida por la esclerosis fascial sobre los tejidos subyacentes[38].

El examen físico puede poner de manifiesto una piel brillante, eritematosa y de aspecto tosco que recuerda la "piel de naranja". Así mismo, puede ser evidente el signo del "surco cutáneo" (retracción cutánea longitudinal a lo largo del trayecto de los vasos sanguíneos), que se hace más marcado al elevar la extremidad. A pesar del endurecimento subcutáneo, el pellizcamiento de las capas superficiales de la piel es normal, puesto que la esclerosis afecta la fascia y capas profundas de la dermis, pero no la epidermis[5,15].

Los pacientes no presentan fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, ulceraciones en los pulpejos de los dedos, cambios cutáneos faciales, alteraciones capilaroscópicas, ni afección visceral clínicamente significativa, propias de la esclerodermia, con lo cual la distinción entre ambos cuadros clínicos suele ser relativamente fácil.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar lesiones fibróticas progresivas e irreversibles, sin respuesta a los corticoides, son los niños menores de 12 años de edad, cuando se afectan 3 ó 4 de las extremidades o el tronco, cuando coexisten lesiones cutáneas de morfea o morfea-like y en los casos que se objetiva fibroesclerosis dérmica en el estudio histopatológico[15,39]. Aunque no existen estudios al respecto, quizá en estos pacientes debemos valorar detenidamente la posibilidad de iniciar un tratamiento más intenso desde el inicio y hacerles un seguimiento más estrecho.

Ocasionalmente, se han descrito diversas formas de artritis[15,40], que pueden llegar a ser crónicas y erosivas[41], miositis[42], polineuropatías[43,44], pleuropericarditis[45,46], hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune de Hashimoto[47,48], nefropatía Ig A[49], afección renal tubulointersticial[50], y vasculitis, que potencialmente puede producir gangrena en los dedos[51], úlceras en los miembros inferiores[52] y lesiones hemorrágicas a nivel cerebral[53]. Otras asociaciones clínicas se han descrito de forma excepcional[54-70] (tabla 1). También, de un modo ocasional la FE puede asociarse con enfermedades hematológicas de naturaleza benigna o maligna[71-80] (tabla 2) y con neoplasias sólidas[81-83].

Las formas de presentación infantil predominan en las niñas, presentan menor incidencia de artritis y enfermedades hematológicas, pero mayor incidencia de afección de las manos y de fibrosis residual. Algunos estudios en animales indican que los fibroblastos juveniles tienen mayor capacidad proliferativa y mayor respuesta al factor de crecimiento transformador beta (TGF-Beta)[39,84]. Quizá esto pueda explicar la mayor tendencia a la fibrosis descrita en las formas infantiles de la enfermedad.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En la mayoría de los casos se detecta inicialmente eosinofilia en sangre periférica. El 83% de los pacientes con enfermedad activa tienen más de 400 eosinófilos/mm^3 y el 61% más de 1.000 eosinófilos /mm^3 [85]. Habitualmente las cifras oscilan entre 1.000 y 3.000 eosinófilos/mm^3. El grado de eosinofilia es mayor en los estadios agudos de la enfermedad y va disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo hasta normalizarse, con o sin tratamiento; pero en algunos casos activos, no tratados, se ha observado eosinofilia intensa tras varios años de evolución de la enfermedad.

Rev. Sociedad Val. Reuma. 2012, 4;3:11-16

La elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) ocurre en dos tercios de los casos.

Las complicaciones hematológicas (tabla 2) son raras, pueden aparecer en cualquier momento evolutivo de la enfermedad y no se correlacionan con la gravedad de la misma. Cuando se objetivan alteraciones significativas en el hemograma o en el frotis sanguíneo, habrá que valorar la necesidad de realizar punción y/o biopsia de médula ósea para excluir dichas enfermedades.

La hipergammaglobulinemia policlonal se presenta en la mayoría de los pacientes, mientras que la existencia de bandas monoclonales se observa rara vez. En casos aislados se ha descrito hipogammaglobulinemia común variable y déficit selectivos de Ig A. Las enzimas musculares suelen ser normales, aunque se ha sugerido que las elevaciones de aldolasa con normalidad de la CPK podrían ser indicativas de la actividad de la enfermedad[86]. Un tercio de los pacientes pueden presentar títulos significativos de anticuerpos antinucleares, pero los anticuerpos específicos de esclerodermia están ausentes. El estudio de hormonas tiroideas y de anticuerpos antitiroideos ayudará a confirmar o descartar la existencia de una tiroiditis autoinmune asociada. La investigación serológica de Borrelia burgdorferi para descartar la enfermedad de Lyme es aconsejable, aunque la asociación es anecdótica. El examen del líquido sinovial se ha descrito como moderadamente inflamatorio, con predominio de lintocitos T activados supresores/citotóxicos[87] y con niveles elevados de IL-5[88].

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

La mejor manera de confirmar el diagnóstico es mediante una biopsia profunda en cuña que incluya piel, grasa subcutánea, fascia y músculo superficial de la zona afectada, generalmente de antebrazo o pierna. Una biopsia más superficial mediante punch no resulta adecuada, ya que no suele incluir fascia ni músculo, pudiendo confundirse las lesiones con las de la esclerodermia u otros síndromes esclerodermiformes.

Los hallazgos histopatológicos característicos son inflamación y edema de la fascia, que progresan a engrosamiento marcado de la misma (2 a 15 veces el grosor normal) y esclerosis. Estos hallazgos pueden extenderse con menor intensidad a las capas tisulares adyacentes, afectando la hipodermis (paniculitis septal-perilobulillar y fibrosis), dermis reticular y las capas más superficiales del músculo (afectando epimisio, perimisio y endomisio). Raramente puede observarse necrosis de las fibras musculares o fagocitosis[89].

El infiltrado celular consiste en linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos. Sin embargo, la eosinofilia periférica o tisular no son prerrequisitos para el diagnóstico. La distribución de los eosinófilos en la fascia puede ser focal, difusa o perivascular, y parece existir una estrecha relación entre la eosinofilia sanguínea y tisular. En casos avanzados se observa una esclerosis densa y bandas de hialinización colágena paralelas a la fascia, con pequeños focos de células grasas atrapados entre ellas. En más del 30% de los casos la infiltración celular afecta a las capas más profundas de la dermis produciéndose lesiones de morfea-like, que en algunos estudios suponen un signo de mal pronóstico evolutivo de la enfermedad. Ocasionalmente puede observarse vasculitis no necrotizante, con infiltración inflamatoria de las paredes de los vasos sanguíneos, pero sin existir fenómenos de necrosis ni trombosis. Los estudios de inmunofluorescencia pueden mostrar inconstantes depósitos de Ig G, Ig A, Ig M, C3 y complejo de ataque a la membrana (C5b-9) en las lesiones tisulares[89]. Alteraciones histopatológicas de localización extracutánea pueden observarse en el tejido sinovial y tendinoso, en aquellos casos que cursan con artritis y/o síndrome del túnel carpiano.

OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La RM[90-92] ha mostrado su utilidad en el diagnóstico, selección de la zona a biopsiar y en el seguimiento de estos pacientes. La capilaroscopia suele ser normal o puede mostrar alteraciones inespecíficas, pero no el patrón propio de las esclerodermias[93,94]. La realización de un electrocardiograma y de una radiografía de tórax debe ser obligada en todos los pacientes. En los casos con afección de la piel del tronco se deben realizar pruebas de función respiratoria, ya que la restricción torácica de causa extrapulmonar es relativamente frecuente. Sin embargo, estudios más exhaustivos tales como ecografía abdominal y tiroidea, ecocardiografía, TACAR pulmonar, tránsito esófago-gastro-duodenal, endoscopias digestivas alta o baja, manometría esofágica o electromiograma deben realizarse sólo en casos de sospecha de afección de los órganos respectivos, lo cual resulta infrecuente. Otras pruebas complementarias también

TABLA 1

ENFERMEDADES ASOCIADAS EXCEPCIONALMENTE CON FASCITIS EOSINOFÍLICA

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Sjögren
- Psoriasis
- Artropatía psoriásica
- Sarcoidosis
- Hepatitis reactiva
- Cirrosis biliar primaria
- Fibrosis retroperitoneal
- Colitis eosinofílica
- Neuropatía óptica isquémica posterior
- Livedo reticularis
- Porfiria cutánea tarda
- Ictiosis
- Adenoma tiroideo tóxico
- Síndrome compartimental
- Compresión medular
- Hipercalcemia idiopática
- Convulsiones

TABLA 2

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS QUE OCASIONALMENTE PUEDEN ASOCIARSE A LA FASCITIS EOSINOFÍLICA

- Anemia aplásica
- Neutropenia severa
- Aplasia pura de células rojas
- Anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Púrpura trombocitopénica amegacariocítica
- Inmunodeficiencia común variable
- Deficiencia selectiva de Ig A
- Linfoadenopatía reactiva
- Policitemia vera
- Linfoma
- Leucemia
- Mieloma múltiple

Rev. Sociedad Val. Reuma. 2012, 4;3:11-16

se reservaran para casos concretos según las manifestaciones clínicas, asociaciones o complicaciones sospechadas.

PRONÓSTICO

La afección de la dermis puede ocurrir durante la progresión de la enfermedad y produce placas características de morfea-like. Dicha alteración es la localización más superficial de la FE y en algunos estudios se ha visto que es premonitoria de mal pronóstico, precisando estos pacientes, generalmente, un tratamiento más intenso. Estas placas, a diferencia de las de morfea, son de color marrón, mal definidas, sin anillo morado ni marmóreo alrededor. Desde el punto de vista histológico, el infiltrado inflamatorio es más marcado que en la morfea y existe un incremento en el número de eosinófilos tisulares. El descubrimiento de este tipo de lesiones puede ser una manifestación precoz de la enfermedad, y debe llevar al estudio de la fascia mediante RM y biopsia en bloque, para poder realizar un diagnóstico de certeza y un tratamiento precoz[95]. Además, el tratamiento corticoideo utilizado en fases precoces de la enfermedad podría mejorar el pronóstico, al ser mejor la respuesta en los estadios inflamatorios que en fases tardías, cuando la esclerosis fascial es muy marcada.

Las formas infantiles responden peor al tratamiento, desarrollando lesiones fibróticas crónicas en dos tercios de los casos. Los niños menores de 12 años, y especialmente los menores de 7, parecen ser los de peor pronóstico, sobre todo cuando las lesiones son difusas desde el inicio, afectando a 3 ó 4 extremidades o el tronco[39,96].

Los trastornos emocionales, la depresión y ansiedad son frecuentes en estos pacientes y hay que tenerlos en cuenta a la hora del tratamiento, ya que empeoran notablemente la calidad de vida[97].

Es preceptivo hacer un seguimiento exhaustivo y a largo plazo de los pacientes con FE, dada la ausencia de curación definitiva de muchos de ellos, así como la posibilidad ocasional de que aparezcan manifestaciones atípicas, alteraciones viscerales o enfermedades asociadas sistémicas, hematológicas o neoplásicas.

TRATAMIENTO

La FE también difiere de la esclerosis sistémica en cuanto a la respuesta al tratamiento corticoideo. Debido a la rareza de esta enfermedad no existen ensayos clínicos controlados, por lo tanto, cualquier dato debe ser aceptado con ciertas reservas, ya que la mayoría de los que disponemos se basan en experiencias anecdóticas y empíricas.

Habitualmente, el tratamiento se inicia con dosis altas de corticoides (prednisona 1 mg/Kg/día) que se mantienen aproximadamente durante un mes para ir disminuyendo la dosis progresivamente a lo largo de un año. Algunos pacientes, tras una respuesta adecuada al tratamiento, precisan dosis de mantenimiento de 5 mg /día, como ocurre en otras enfermedades autoinmunes. En los casos que aparentan ser resistentes a los corticoides habría que investigar si se empleó una dosis baja o si se redujo ésta demasiado rápido.

La hidroxicloroquina[98] puede utilizarse desde el inicio, dado que es bien tolerada, probablemente eficaz y quizá permita una disminución de corticoides más segura, pero todo ello es empírico. El metotrexate podría emplearse como ahorrador de corticoides o en los casos refractarios a los mismos, pero tampoco existe ningún estudio controlado que demuestre su eficacia[99]. Así mismo, se han descrito éxitos terapéuticos aislados, en casos corticorresistentes, con ciclosporina A[48,61,72,98,100,101], azatioprina[48], ciclofosfamida[11,102], micofenolato[103], infliximab[104,105], cimetidina[106], dapsona[107], inmunoglobulinas endovenosas[108], rituximab[109] y diversas modalidades de fototerapia[110-113].

La fisioterapia y rehabilitación[114-116], asi como los cuidados locales de la piel constituyen medidas simples que pueden resultar de notable ayuda junto al tratamiento farmacológico. La fasciotomía ha sido empleada en casos graves no responsivos al tratamiento médico que cursaban con neuropatías compresivas o síndromes compartimentales[117, 118].

Por último, es obvio que el tratamiento de las enfermedades asociadas y de las posibles complicaciones es absolutamente necesario para el buen manejo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Schulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? J Rheumatol 1974; 1 (Suppl 1):46.
2.- Schulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? Trans Assoc Am Physicians 1975;88:70-86.
3.- Castanet J, Lacour JP, Perrin C, Taillan B, Dubois D, Ortonne JP. Association of eosinophilic fasciitis, multiple morphea and antiphospholipid antibody. Dermatology 1994;189:304-7.
4.- Hulshof MM, Boom BW, Dijkmans BA. Multiple plaques of morphea developing in a patient with eosinophilic fasciitis. Arch Dermatol 1992;128:1128-9.
5.- Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin Arthritis Rheum 1988;17:221-31.
6.- Jarratt M, Bybee JD, Ramsdell W. Eosinophilic fasciitis: an early variant of scleroderma. J Am Acad Dermatol 1979;1:221-6.
7.- Frayha RA, Atiyah F, Karam P, Ali Ahmed Z, Salman SM. Eosinophilic fasciitis terminating as progressive systemic sclerosis in a child. Dermatologica 1985;171:291-4.
8.- Farrington ML, Haas JE, Nazar-Stewart V, Mellins ED. Eosinophilic fasciitis in children frequently progresses to scleroderma-like cutaneous fibrosis. J Rheumatol 1993;20:128-32.
9.- Williams HJ, Ziter FA, Banta CA. Childhood eosinophilic fasciitis progression to linear scleroderma. J Rheumatol 1986;13:961-2.
10.- Stork J, Nemcová D, Hoza J, Kodetová D. Eosinophilic fasciitis in an adolescent girl with lymphadenopathy and vitiligo-like and linear scleroderma-like changes. A case report. Clin Exp Rheumatol 1996;14:337-41.
11.- Kato T, Nakajima A, Soejima M, Nagai R, Yago T, Tanohara K, Ichida H, Masuda I, Yamada T, Taniguchi A, Akiyama Y, Mimura T, Tsuchida T, Kamatani N, Hara M. Therapeutic efficacy of intravenous cyclophosphamide concomitant with moderate to high-dose prednisolone in two patients with fasciitis panniculitis syndrome. Mod Rheumatol 2008;18:193-9.
12.- Alonso-Ruiz A, Zea-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, Rocamora-Ripoll A, Beltrán-Gutiérrez J. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. Semin Arthritis Rheum 1986;15:200-12.
13.- Huemer M, Seeber A, Huemer C. Scleroderma-like syndrome in a child: eosinophilic fasciitis or scleredema adultorum? Eur J Pediatr 2000; 159:520-2.
14.- García-Morteo O, Nitsche A, Maldonado-Cocco JA, Barceló HA. Eosinophilic fasciitis and retroperitoneal fibrosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1987;30: 1314-5.
15.- Trallero A, Selva O, Simeon A, Sanjurjo G, García-Patos V, Vilardell T. Fascitis eosinofílica: estudio de 10 pacientes. Med Clin (Barc) 2005;125:145-8.
16.- Choquet-Kastylevsky G, Kanitakis J, Dumas V, Descotes J, Faure M, Claudy A. Eosinophilic fasciitis and simvastatin. Arch Intern Med 2001; 161:1456-7.
17.- DeGiovanni C, Chard M, Woollons A. Eosinophilic fasciitis secondary to treatment with ator-

vastatin. Clin Exp Dermatol 2006;31:131-2.
18.- Firoz BF, Goldberg LH, Landau J, Kaye V, Berman L. Eosinophilic fasciitis secondary to intravenous iron infusions. Dermatol Online J 2010;16:5.
19.- Buchanan RR, Gordon DA, Muckle TJ, McKenna F, Kraag G. The eosinophilic fasciitis syndrome after phenytoin (dilantin) therapy. J Rheumatol 1980;7:733-6.
20.- Lucena Marotta F, Sanz Moreno J, Herrera Serrano L, López Álvarez J, Álvarez de Buergo Ballester M. Fascitis eosinofílica: relación con la ingestión de L-triptofano. An Med Interna 1995;12:337-9.
21.- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Padula A, Senesi C, Bellandi F, Truglia MC, Niccoli L, Palchetti R. Possible association between eosinophilic fasciitis and subcutaneous heparin use. J Rheumatol 1998;25:383-5.
22.- Smith JD, Chang KL, Gums JG. Possible lansoprazole-induced eosinophilic syndrome. Ann Pharmacother 1998;32:196-200.
23.- Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Bambara LM. Scleroderma and eosinophilic fasciitis in patients taking fosinopril. J Rheumatol 1997; 24:1242.
24.- Florell SR, Egan CA, Gregory MC, Zone JJ, Petersen MJ. Eosinophilic fasciitis occurring four weeks after the onset of dialysis in a renal failure patient. J Cutan Med Surg 2001;5:33-6.
25.- Hayashi N, Igarashi A, Matsuyama T, Harada S. Eosinophilic fasciitis following exposure to trichloroethylene: successful treatment with cyclosporin. J Dermatol 2000;142:830-2.
26.- 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;25:80-2.
27.- Sherber NS, Wigley FM, Paget SA. Diffuse fasciitis with eosinophilia developing after local irradiation for breast cancer. Clin Rheumatol 2009;28:729-32.
28.- Granter SR, Barnhill RL, Duray PH. Borrelial fasciitis: diffuse fasciitis and peripheral eosinophilia associated with Borrelia infection. Am J Dermatopathol 1996;18:465-73.
29.- Kikuchi O, Murai H, Ikezoe K, Kawajiri M, Ohyagi Y, Isogai E, Kira J.Eosinophilic fasciitis associated with Borrelia afzelii infection. (Article in Japanese) Rinsho Shinkeigaku 2004;44:299-302.
30.- Roca B, Bennasar MA, Pitarch A. Miliary tuberculosis in a patient with eosinophilic fasciitis. South Med J 2005;98:107-10.
31.- Kähäri VM, Heino J, Niskanen L, Fräki J, Uitto J. Eosinophilic fasciitis. Increased collagen production and type I procollagen messenger RNA levels in fibroblasts cultured from involved skin. Arch Dermatol 1990;126:613-7.
32.- Peltonen J, Kähäri L, Jaakkola S, Kähäri VM, Varga J, Uitto J, Jiménez SA. Evaluation of transforming growth factor beta and type I procollagen gene expression in fibrotic skin diseases by in situ hybridization. J Invest Dermatol 1990;94:365-71.
33.- French LE, Shapiro M, Junkins-Hopkins JM, Wolfe JT, Rook AH. Eosinophilic fasciitis and eosinophilic cellulitis in a patient with abnormal circulating clonal T cells: increased production of interleukin 5 and inhibition by interferon alfa. J Am Acad Dermatol 2003;49:1170-4.
34.- Viallard JF, Taupin JL, Ranchin V, Leng B, Pellegrin JL, Moreau JF. Analysis of leukemia inhibitory factor, type 1 and type 2 cytokine production in patients with eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 2001;28:75-80.
35.- Rieber N, Belohradsky BH. AHR activation by tryptophan-pathogenic hallmark of Th17-mediated inflammation in eosinophilic fasciitis, eosinophilia-myalgia-syndrome and toxic oil syndrome? Immunol Lett 2010;128:154-5.
36.- Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis. Br J Dermatol 2004;151:407-12.
37.- Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K, Jarry A, Foulc P, Barbarot S, Laboisse C, Mussini JM. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 2003;30:1811-5.
38.- Niskanen L, Tulla H, Fräki J, Tahvanainen K. Compartment syndrome as a late complication of eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1989; 16:1364-5.
39.- 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;26:1445-51.
40.- Olson NY, Lindsley CB, Kepes JJ. Eosinophilic fasciitis presenting as inflammatory polyarthritis Pediatrics 1986;78:512-4.
41.- Kennedy C, Leak A. Eosinophilic fasciitis with erosive arthritis. Clin Exp Dermatol 1982; 7:469-76.
42.- Dybowski F, Neuen-Jacob E, Braun J. Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring. Ann Rheum Dis 2008;67:572-4.
43.- Moriguchi M, Terai C, Kuroki S, Tanaka E, Someya N, Tsunoda Y, Kashiwazaki S. Eosinophilic fasciitis complicated with peripheral polyneuropathy. Intern Med 1998;37:417-20.
44.- Satsangi J, Donaghy M. Multifocal peripheral neuropathy in eosinophilic fasciitis. J Neurol 1992;239:91-2.
45.- Killen JW, Swift GL, White RJ. Eosinophilic fasciitis with pulmonary and pleural involvement. Postgrad Med J 2000;76:36-7.
46.- Rizzo S. Eosinophilic pleuropericarditis and fasciitis. A new case. Monaldi Arch Chest Dis 2002;57:311-3.
47.- Hur JW, Lee HS, Uhm WS, Jun JB, Bae SC, Park CK, Yoo DH. Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune thyroiditis. Korean J Intern Med 2005;20:180-2.
48.- Antic M, Lautenschlager S, Itin PH. Eosinophilic fasciitis 30 years after - what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. Dermatology 2006;213:93101.
49.- Miret C, Nonell F, Cervera R, Rodríguez-Flores E, Torres M. IgA nephropathy associated with eosinophilic fasciitis: report of a case. Clin Exp Rheumatol 2003;21:268.
50.- Takeda S, Takazakura E, Fukui Y. Tubulointerstitial nephritis in a patient with eosinophilic fasciitis and IgA nephropathy. Nephron 1995; 69:314-7.
51.- Song YW, Kim HA, Song KY. Eosinophilic fasciitis with occlusive vasculitis and gangrene of the finger. J Rheumatol 1995;22:356-9.
52.- Wong AL, Anderson-Wilms N, Mortensen SE, Colburn KK. Eosinophilic fasciitis in association with chronic vasculitic-like leg ulcerations. Clin Rheumatol 1993;12:85-8.
53.- Cecchi PC, Caramaschi P, Pinna G, Schwarz A, Bricolo A. Haemorrhagic stroke and vasculitic-like cerebral angiography in a patient with eosinophilic fasciitis. Case report. J Neurosurg Sci 2006;50:119-22.
54.- Markusse HM, Breedveld FC. Rheumatoid arthritis with eosinophilic fasciitis and pure red cell aplasia. J Rheumatol 1989;16:1383-4.
55.- Kitamura Y, Hatamochi A, Hamasaki Y, Ikeda H, Yamazaki S. Association between eosinophilic fasciitis and systemic lupus erythematosus. J Dermatol 2007;34:150-2.
56.- Pamies Andreu E, Sánchez Román J, Conde García J. Síndrome de Sjögren asociado con fascitis eosinofílica. Rev Clin Esp 1983;171: 57-60.
57.- Plastiras SC, Pikazis D. Eosinophilic fasciitis in a patient with psoriasis: an unusual association. Clin Exp Rheumatol 2006;24:608.
58.- Wright GD, Thornton C, Keegan DA, Bell AL. Eosinophilic fasciitis presenting as psoriatic arthropathy. Ulster Med J 1992;61:112-5.
59.- Cohen MD, Allen GL, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis and sarcoidosis: a case report. J Rheumatol 1983;10:347-9.
60.- Loeliger AE, van den Brink HR, Derksen RH, Bijlsma JW. Eosinophilic fasciitis presenting with a reactive hepatitis. Clin Rheumatol 1991;10:440-4.
61.- Tahara K, Yukawa S, Shoji A, Hayashi H, Tsuboi N. Long-term remission by cyclosporine in a patient with eosinophilic fasciitis associated with primary biliary cirrhosis. Clin Rheumatol 2008; 27:1199-201.
62.- García-Morteo O, Nitsche A, Maldonado-Cocco JA, Barceló HA. Eosinophilic fasciitis and retroperitoneal fibrosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1987; 30:1314-5.
63.- Suresh E, Doherty V, Schofield O, Goddard C, Dhillon V. Eosinophilic fasciitis and eosinophilic colitis: a rare association. Rheumatology (Oxford) 2005;44:411-3.
64.- Paul B, McElvanney AM, Agarwal S, Bruckner FE, Ayliffe W. Two rare causes of posterior ischaemic optic neuropathy: eosinophilic fasciitis and Wegener's granulomatosis. Br J Ophthalmol 2002;86:1066-8.
65.- Pressly TA, Treadwell EL, Ansbacher LE, Winkler A, Hoyt TD, Walker SE. Eosinophilic fasciitis with porphyria cutanea tarda and progressive destructive arthritis. J Rheumatol 1989;16:390-3.
66.- De la Cruz-Álvarez J, Allegue F, Oliver J. Acquired ichthyosis associated with eosinophilic fasciitis. J Am Acad Dermatol 1996;34:1079-80.
67.- Khalifa M, Slim I, Ghannouchi N, Kaabia N, Sriha B, Letaief A, Bahri F. Eosinophilic fasciitis and toxic thyroid adenoma-a novel association. Acta Clin Belg 2008;63:197-9.
68.- Chomette G, Auriol M, Lapresle P. Diffuse eosinophilic fasciitis (Shulman's syndrome). Apropos of a case disclosed by spinal cord compression (Article in French). Sem Hop 1983; 59:1769-72.
69.- Rutter MM, Prahalad S, Passo M, Backeljauw

PF. Idiopathic hypercalcemia and eosinophilic fasciitis: a novel association. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:1251-4.
70.- Vannucci P, Gaeta P, Riccioni N. Association of Eosinophilic fasciitis and epileptic seizure. Clin Rheumatol 2001;20:223-4.
71.- Arce-Salinas CA, Pasquel-García Velarde P, Villaseñor-Ovies P, González-Toledo R. Isolated chronic severe neutropenia in eosinophilic fasciitis. Failure of response to granulacyte colony-stimulating factor. Clin Exp Rheumatol 2007; 25:118.
72.- Bonnotte B, Chauffert B, Caillot D, Martin F, Lorcerie B. Successful treatment with antithymocyte globulin and cyclosporin A of a severe aplastic anaemia associated with an eosinophilic fasciitis. Br J Rheumatol 1998;37:1358-9.
73.- Bachmeyer C, Monge M, Dhôte R, Sanguina M, Aractingi S, Mougeot-Martin M. Eosinophilic fasciitis following idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia and Hashimoto's disease. Dermatology 1999; 199:282.
74.- Chaudhary UB, Eberwine SF, Hege KM. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia purpura and eosinophilic fasciitis: a long relapsing and remitting course. Am J Hematol 2004; 75:146-50.
75.- Di Gioacchino M, Masci S, Paolini F, Verna N, Angelucci D, Cavallucci E, Paganelli R. Common variable immunodeficiency and eosinophilic fasciitis.Eur J Dermatol 2002;12:73-4.
76.- Ching DW, Petrie JP. Childhood eosinophilic fasciitis presenting as inflammatory polyarthritis and associated with selective IgA deficiency. Ann Rheum Dis 1991;50:647-8.
77.- Naschitz JE, Misselevich I, Rosner I, Yeshurun D, Weiner P, Amar M, Amato L, Ciompi ML, Boss JH. Lymph-node-based malignant lymphoma and reactive lymphadenopathy in eosinophilic fasciitis. Am J Med Sci 1999;318:343-9.
78.- Jacob SE, Lodha R, Cohen JJ, Romanelli P, Kirsner RS. Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. Rheumatol Int 2003;23:262-4.
79.- Eklund KK, Anttila P, Leirisalo-Repo M. Eosinophilic fasciitis, myositis and arthritis as early manifestations of peripheral T-cell lymphoma. Scand J Rheumatol 2003;32:376-7.
80.- Khanna D, Verity A, Grossman JM. Eosinophilic fasciitis with multiple myeloma: a new haematological association. Ann Rheum Dis 2002;61:1111-2.
81.- Sherber NS, Wigley FM, Paget SA. Diffuse fasciitis with eosinophilia developing after local irradiation for breast cancer. Clin Rheumatol 2009;28:729-32.
82.- Veyssier-Belot C, Zuech P, Lumbroso-Le Rouic L, Récanati G, Dendale R. Eosinophilic fasciitis and metastatic choroïdal melanoma: a paraneoplastic syndrome? (Article in French) Rev Med Interne 2008;29:1013-6.
83.- Philpott H, Hissaria P, Warrren L, Singhal N, Brown M, Proudman S, Cleland L, Gillis D. Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic phenomenon associated with metastatic colorectal carcinoma. Australas J Dermatol 2008;49:27-9.
84.- Wu L, Xia YP, Roth SI, Gruskin E, Mustoe TA. Transforming growth factor-beta1 fails to stimulate wound healing and impairs its signal transduction in an aged ischemic ulcer model: importance of oxygen and age. Am J Pathol 1999; 154:301-9.
85.- Falanga V, Medsger TA Jr. Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. J Am Acad Dermatol 1987;17:648-56.
86.- Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Yamada N, Takehara K. Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1995;22:563-5.
87.- Campbell SM, Smith DL, Bakke A. Synovial fluid lymphocytes in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1989;16:239-44.
88.- 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;55:935-6.
89.- Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA, Short D. Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of twenty cases. Am J Pathol 1979;96:493-518.
90.- Baumann F, Brühlmann P, Andreisek G, Michel BA, Marincek B, Weishaupt D. MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. AJR Am J Roentgenol 2005; 184:169-74.
91.- Desvignes-Engelbert A, Saulière N, Loeuille D, Blum A, Chary-Valckenaere I. From diagnosis to remission: place of MRI in eosinophilic fasciitis. Clin Rheumatol 2010;29:1461-4.
92.- Ronneberger M, Janka R, Schett G, Manger B.Can MRI substitute for biopsy in eosinophilic fasciitis? Ann Rheum Dis 2009;68:1651-2.
93.- Rozboril MB, Maricq HR, Rodnan GP, Jablonska S, Bole GG. Capillary microscopy in eosinophilic fasciitis. A comparison with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1983;26:617-22.
94.- Herson S, Brechignac S, Piette JC, Mouthon JM, Coutellier A, Bletry O, Godeau P. Ungueal capillaroscopy in fasciitis with eosinophilia: a distinctive feature of systemic scleroderma. Apropos of 15 cases (Article in French). Ann Med Interne (Paris) 1989;140:440-3.
95.- Moulin C, Cavailhes A, Balme B, Skowron F. Morphoea-like plaques revealing an eosinophilic (Shulman) fasciitis. Clin Exp Dermatol 2009;34:e851-3.
96.- Farrington ML, Haas JE, Nazar-Stewart V, Mellins ED. Eosinophilic fasciitis in children frequently progresses to scleroderma-like cutaneous fibrosis. J Rheumatol 1993;20:128-32.
97.- Kroft EB, de Jong EM, Evers AW. Psychological distress in patients with morphea and eosinophilic fasciitis. Arch Dermatol 2009;145:1017-22.
98.- Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. Int J Dermatol 2008;47:29-35.
99.- Pouplin S, Daragon A, Le Loët X. Treatment of eosinophilic fasciitis with methotrexate. J Rheumatol 1998;25:606-7.
100.- Bukiej A, Dropiński J, Dyduch G, Szczeklik A. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. Clin Rheumatol 2005;24:634-6.
101.- Valencia IC, Chang A, Kirsner RS, Kerdel FA. Eosinophilic fasciitis responsive to treatment with pulsed steroids and cyclosporine. Int J Dermatol 1999;38:369-72.
102.- Haiduc VF, Erkan D, Kirou K, Birchansky S, Park J, Danon MJ. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) positive recurrent eosinophilic fasciitis responsive to cyclophosphamide: a clinical pathology conference held by the Division of Rheumatology at Hospital for Special Surgery HSS J 2008;4:81-6.
103.- Loupasakis K, Derk CT. Eosinophilic fasciitis in a pediatric patient. J Clin Rheumatol 2010; 16:129-31.
104.- 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;49:1184-8.
105.- Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J, Maier V, Klein R, Kuemmerle-Deschner J. Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47:930-2.
106.- Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I, Abrahamson JE, Misselevitch I, Boss JH. Treatment with cimetidine of atypical fasciitis panniculitis syndrome. Ann Rheum Dis 1990;49:788-92.
107.- Smith LC, Cox NH. Dapsone treatment for eosinophilic fasciitis. Arch Dermatol 2008; 144:845-7.
108.- Pimenta S, Bernardes M, Bernardo A, Brito I, Castro L, Simões-Ventura F. Intravenous immune globulins to treat eosinophilic fasciitis: a case report. Joint Bone Spine 2009;76:572-4.
109.- Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, Ribeiro AA, Ferreira E, Goldenberg J, Kiss MH, Chahade WH. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). Clin Exp Rheumatol 2006;24:65-9.
110.- Horacek E, Sator PG, Gschnait F. "Venous furrowing": a clue to the diagnosis of eosinophilic fasciitis. A case of eosinophilic fasciitis ultimately treated with oral PUVA therapy. Dermatology 2007;215:89-90.
111.- Romano C, Rubegni P, De Aloe G, Stanghellini E, D'Ascenzo G, Andreassi L, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of eosinophilic fasciitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17(1):10-3.
112.- Schiener R, Behrens-Williams SC, Gottlöber P, Pillekamp H, Peter RU, Kerscher M. Eosinophilic fasciitis treated with psoralen-ultraviolet A bath photochemotherapy. Br J Dermatol 2000;142:804-7.
113.- Silny W, Osmola-Mankowska A, Czarnecka-Operacz M, Zaba R, Danczak-Pazdrowska A, Marciniak A. Eosinophilic fascitis: a report of two cases treated with ultraviolet A1 phototherapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2009; 25:325-7.
114.- O'Laughlin TJ, Klima RR, Kenney DE. Rehabilitation of eosinophilic fasciitis. A case report.Am J Phys Med Rehabil 1994;73:286-92.
115.- Joassin R, Donnay M, Hugé J, Brasseur JP. Functional assessment and rehabilitation of eosinophilic fasciitis (Article in French). Ann Readapt Med Phys 2006;49:577-80.
116.- Gaffney K, Kearns G, Moraes D, O'Dowd JF, Casey EB. Eosinophilic fasciitis: a good response with conservative treatment. Ir J Med Sci 1993;162:256-7.
117.- Neumeister MW, Robertson GA. Therapeutic fasciectomy for eosinophilic fasciitis. Ann Plast Surg 1998;41:208-10.
118.- Suzuki G, Itoh Y, Horiuchi Y. Surgical management of eosinophilic fasciitis of the upper extremity. J Hand Surg Br 1997;22:405-7.