

# Zespół *fasciitis-panniculitis* skutecznie leczony etanerceptem

## A case of fasciitis-panniculitis syndrome successfully treated with etanercept

Jadwiga Roszkiewicz, Aleksandra Wilkowska, Agata Maciejewska-Radomska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przeegl Dermatol 2009, 96, 348–352

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
zespół *fasciitis-panniculitis*,  
eozynofilowe zapalenie  
powięzi, etanercept.

**KEY WORDS:**  
*fasciitis-panniculitis*  
syndrome, fasciitis  
eosinophilica, etanercept.

**Wprowadzenie.** Zespół *fasciitis-panniculitis* (ang. *fasciitis-panniculitis syndrome* – FPS) jest rzadkim zespołem nakładania, łączącym cechy kliniczne eozynofilowego zapalenia powięzi i zapalenia podskórnej tkanki łącznej. Obraz histopatologiczny zespołu charakteryzuje pogrubienie skóry, stan zapalny i poszerzenie przegród podskórnej tkanki tłuszczowej, zwłóknienie i pogrubienie powięzi oraz zapalenie przylegającej tkanki mięśniowej. Najczęściej zajęte są proksymalne odcinki kończyn. Zajęcie tułowia obserwuje się rzadko i dotyczy głównie przypadków opornych na leczenie. Zespół ma charakter pierwotny lub wtórny w przebiegu takich chorób, jak toczeń rumieniowaty głęboki, głęboka odmiana twardziny ograniczonej, zespół eozynofilia-mialgia, niektóre infekcje czy proces nowotworowy. Jego cechą jest także oporność na glikokortykosteroidy. Podejmuje się próby leczenia FPS metotreksatem, D-penicylaminą, chlorokiną, azatiopryną oraz cymetydyną z różnym efektem.

**Cel pracy.** Przedstawienie przypadku 52-letniej chorej z potwierdzonym FPS o ciężkim przebiegu, u której wobec braku poprawy w trakcie leczenia glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem zastosowano z bardzo dobrym efektem etanercept.

**Opis przypadku.** Pierwsze zmiany stwardnieniowo-obrzękowe zlokalizowane na częściach proksymalnych kończyn górnych i dolnych z towarzyszącą bolesnością i osłabieniem siły mięśniowej wystąpiły po wysiłku fizycznym. W rutynowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono znamienne (54,77%) eozynofilię, a obraz histopatologiczny miał cechy eozynofilowego zapalenia powięzi. Leczenie skojarzone prednizonem (30 mg/dobę) i metotreksatem (22,5 mg/tydzień) nie zahamowało postępu choroby. U pacjentki obserwowano nowe ogniska typu *morphea* na tułowie powodujące trudności w oddychaniu. W dalszym przebiegu choroby zmiany objęły tułów, kończyny górne i dolne, a także w najmniejszym stopniu twarz. Ze względu na głęboką kolagenizację w obrazie histopatologicznym oraz niestwierdzenie zmian narządowych u chorej rozpoznano zespół *fasciitis-panniculitis*. Terapia pulsowa cyklofosfamidem (1000 mg co 2 tygodnie), a także naświetlanie metodą PUVA (4 tygodnie) okazały się nieskuteczne. Zahamowanie postępu choroby oraz wybitne zmniejszenie stwardnień, ustąpienie duszności i ograniczenia w poruszaniu się chorej uzyskano w trakcie 24-tygodniowego leczenia etanerceptem podawanym podskórnie w dawce 50 mg w odstępach tygodniowych.

**Wniosek.** Przedstawiony przypadek wskazuje, że etanercept może być alternatywną metodą terapii u pacjentów z ciężkim zespołem *fasciitis-panniculitis*.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
prof. dr hab. n. med.  
Jadwiga Roszkiewicz  
Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Gdańskiego Uniwersytetu  
Medycznego  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
e-mail: jrosz@amg.gda.pl

## ABSTRACT

**Introduction.** Fasciitis-panniculitis syndrome (FSP) is a very rare overlap syndrome, combining clinical features of fasciitis eosinophila and subcutaneous connective tissue inflammation. Histopathological examination reveals dermal thickening, inflammation and fibrosis of the subcutaneous fat, and fibrous thickening of the fascia and the adjacent muscles. In the majority of cases proximal parts of the extremities are affected. Trunk induration is rare. Fasciitis-panniculitis syndrome may be idiopathic or associated with other conditions such as lupus profundus, morphea profunda, eosinophilia-myalgia syndrome, infections and cancer. Patients with FPS are glucocorticosteroid resistant. The efficacy of methotrexate, D-penicillamine, chloroquine, azathioprine and cimetidine is still discussed.

**Objective.** Presentation a severe case of fasciitis-panniculitis syndrome successfully treated with etanercept.

**Case report.** A 52-year-old woman was admitted to our department with pronounced indurations symmetrically involving upper and lower extremities, muscle pain and difficulties in moving. The disease started after hard work in the garden. In laboratory tests significant (54.77%) blood eosinophilia was observed and histopathological examination was characteristic for eosinophilic fasciitis. Therapy with prednisone (30 mg/day) and methotrexate (22.5 mg/week) was ineffective. New lesions of morphea type rapidly involving the whole body and impairment of respiratory function were observed. Pulse therapy with cyclophosphamide (1000 mg every 14 days) followed by PUVA method (for 4 weeks) was not effective. Significant improvement of general condition and remission of indurations were observed during the 24 weeks of therapy with etanercept in a dose of 50 mg s.c. once a week.

**Conclusion.** We believe that etanercept may be regarded as an alternative drug in therapy of severe cases of fasciitis-panniculitis syndrome.

## WPROWADZENIE

Zespół *fasciitis-panniculitis* (ang. *fasciitis-panniculitis syndrome* – FPS) jest rzadko spotykanym zespołem nakładania, obejmującym zmiany typowe dla eozynofilowego zapalenia powięzi (*fasciitis eosinophila* – FE) oraz zapalenie podskórnej tkanki łącznej [1]. Główną cechą obrazu histologicznego tego zespołu jest pogrubienie skóry, stan zapalny i poszerzenie przegród łącznotkankowych podskórnej tkanki tłuszczowej, zwłóknienie i pogrubienie powięzi oraz zapalenie przylegającej tkanki mięśniowej [1]. Podobne zmiany morfologiczne można obserwować m.in. w toczeniu rumieniowatym głębokim, głębokiej odmianie skórnej twardziny, zespole eozynofilia-mialgia i niektórych innych stanach twardzinopodobnych wywołanych przez czynniki zakaźne lub proces nowotworowy [1]. W przeciwieństwie do FE, u osób z FPS nie obserwuje się poprawy po glikokortykosteroidach [2, 3]. W przypadkach opornych na

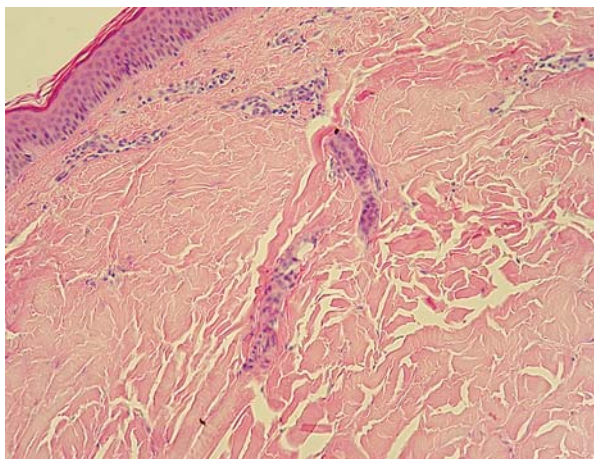
leki immunosupresyjne i fototerapię może dojść do rozległych stwardnień skóry kończyn i tułowia, powodujących znaczne trudności w poruszaniu się chorych i utrudnienia w oddychaniu.

## CEL PRACY

Autorzy przedstawiają trudny diagnostycznie i terapeutycznie przypadek 52-letniej chorej z FPS o ciężkim przebiegu, w którym ze względów życiowych zastosowano etanercept z bardzo dobrym efektem.

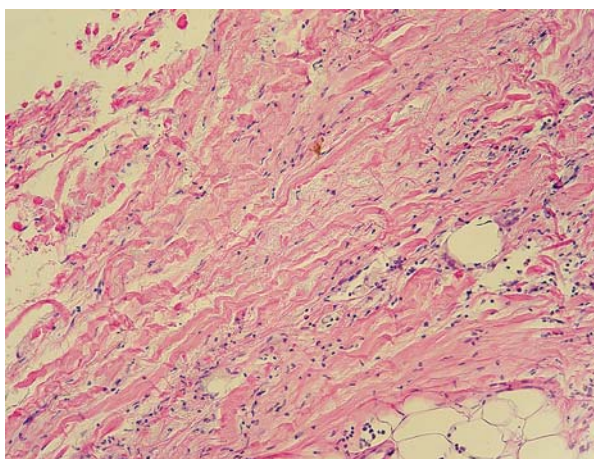
## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 52, została przyjęta do Kliniki Dermatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu postępujących zmian stwardnieniowo-obrzękowych, zlokalizowanych w częściach pro-



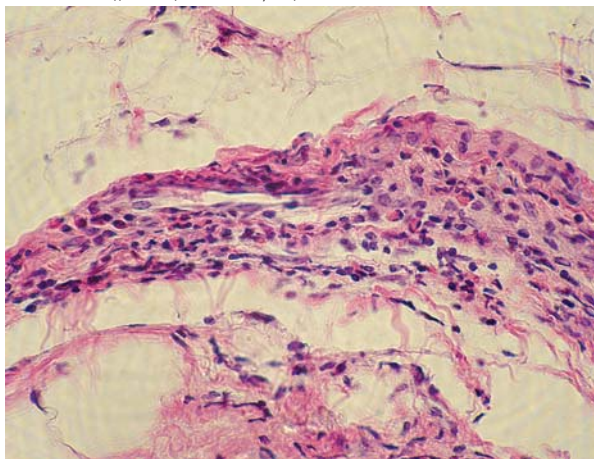
**Ryc. 1.** Nadmierna kolagenizacja skóry u chorej z zespołem fasciitis-panniculitis

**Fig. 1.** Dermal deposition of collagen fibres in patient with fasciitis-panniculitis syndrome



**Ryc. 2.** Wybitny rozrost przegród łącznotkankowych podskórnej tkanki tłuszczowej z kolagenizacją i rozproszonymi naciekami zapalnymi

**Fig. 2.** Septal thickening with collagenisation of subcutaneous fat tissue and diffuse inflammatory infiltrates



**Ryc. 3.** Pogrubiała przegroda tkanki tłuszczowej; w otoczeniu drobnego naczynia żylnego obfity naciek zapalny z komórek jednojądrzastych z wyraźną domieszką eozynofili

**Fig. 3.** Subcutaneous fat tissue septal thickening; perivascular infiltration of lymphocytes and eosinophils

ksymalnych kończyn górnych i dolnych. Zmianom skórnym towarzyszyła znaczna bolesność oraz osłabienie siły mięśniowej, uniemożliwiającej swobodne poruszanie się. Ponadto, u chorej występowały stany gorączkowe, umiarkowanie nasiloną duszność i ogólne złe samopoczucie. Pierwsze objawy pojawiły się po dużym wysiłku fizycznym (praca w ogrodzie). W toku przeprowadzonej wstępnej diagnostyki różnicowej wykluczono chorobę rozrostową jako przyczynę objawów ogólnych. Obraz zmian skórnych, ich charakter i lokalizacja nasuwały podejrzenie twardziny. W rutynowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono znamienne eozynofilię – 54,77%. Wykluczono zaburzenia ze strony tarczycy – TSH, FT3, FT4, przeciwciała przeciw peroksydazie tkankowej i tyreoglobulinie były w normie. Nie stwierdzono zwiększenia wskaźników stanu zapalnego (OB, CRP). Przeciwciała ANA były ujemne. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego wycinka skórno-mięśniowego oraz eozynofilii w morfologii krwi obwodowej u chorej rozpoznano eozynofilowe zapalenie powięzi. W toku prowadzonej dalszej diagnostyki – badanie echokardiograficzne, ultrasonograficzne jamy brzusznej, spirometryczne, rentgenograficzne płuc oraz przełyku – nie stwierdzono cech świadczących o chorobie układowej. Wdrożono leczenie prednizonem w dawce 30 mg/dobę oraz metotreksatem 22,5 mg tygodniowo. Mimo prowadzonego leczenia, po 2 miesiącach w obrębie tułowia zaobserwowano pojawienie się nowych zmian typu twardziny ograniczonej, wykazujących tendencję do zlewania się. W ponownie pobranym wycinku ze zmian stwardnieniowych stwierdzono nadmierną kolagenizację skóry właściwej, w tkance podskórnej w poszerzonych przegrodach łącznotkankowych nacieki limfocytarne z domieszką eozynofili sięgające do obwodowych części zrazików tłuszczowych oraz włókniste pogrubienie powięzi (ryc. 1.–3.). Mimo kontynuowania leczenia, obserwowano postęp procesu stwardnieniowego oraz wynikające z niego, narastające zaburzenia wentylacji płucnej. Ostatecznie zmiany skórne objęły zlewnie tułów, kończyny górne, dolne oraz w mniejszym stopniu twarz. Skóra stała się sztywna i woskowata. Niemożliwe było jej uszczypnięcie lub uniesienie w fałd (ryc. 4.). Biorąc pod uwagę obraz kliniczny (zapalenie powięzi, zmiany skórne typu twardziny, brak objawów zajęcia narządów wewnętrznych), negatywne wyniki testów immunologicznych, obraz histopatologiczny oraz oporność na glikokortykosteroidy u chorej rozpoznano zespół *fasciitis-panniculitis*. Podjęto próbę modyfikacji leczenia i wdrożono terapię pulsową cyklofosfamidem, przy jednoczesnym utrzymaniu prednizonu i metotreksatu. Chorej podano 7 tur cyklofosfamidu w dawce 1 g pod osłoną antiuronu, w odstępach



dwutygodniowych. Wobec braku spodziewanego efektu chorą zakwalifikowano do fotochemioterapii. Naświetlania metodą PUVA prowadzono przez 4 tygodnie (dawka 0,5–1,0 J/cm<sup>2</sup>). Obserwowano jedynie nieznaczną regresję zmian skórnych oraz subiektywne zmniejszenie duszności. Ze względu na brak zadowalającej poprawy oraz wobec zaburzeń wentylacji zagrażających życiu zdecydowano o zastosowaniu leczenia biologicznego etanerceptem. W związku z brakiem w Polsce rejestracji tego leku do leczenia FPS pacjentka wyraziła świadomą zgodę na zaproponowaną terapię. U chorej zastosowano etanercept w dawce 50 mg podskórnie w odstępach tygodniowych. Już po kilku iniekcjach zaobserwowano spektakularną poprawę stanu miejscowego polegającą na zmiękczeniu powłok skórnych, zmniejszeniu duszności oraz zmniejszenie trudności w poruszaniu się (ryc. 5.). Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie bez powikłań. Chora bardzo dobrze tolerowała lek. Od 3 miesięcy pacjentka nie wymaga leczenia i znajduje się pod stałą, systematyczną kontrolą lekarską.

## OMÓWIENIE

W opisanym przypadku mamy do czynienia z rzadko występującym zespołem nakładania, łączącym cechy kliniczne FE i zapalenia podskórnej tkanki łącznej, który w piśmiennictwie określa się mianem *fasciitis-panniculitis syndrome*. Podstawą rozpoznania przez autorów niniejszego opracowania tego zespołu była obecność rozległych obrzęków i stwardnień skóry, a także obraz histopatologiczny wykazujący nadmierną kolagenizację skóry oraz stan zapalny i rozrost przegród łącznotkankowych podskórnej tkanki tłuszczowej i powięzi. Początek choroby był nagły, spowodowany wysiłkiem fizycznym, zmiany skórne były zbliżone do spotykanych w twardzinie ograniczonej, nie towarzyszył im objaw Raynauda, występowała eozynofilia, natomiast obraz mikroskopowy odpowiadał FE. W typowym przypadku eozynofilowego zapalenia powięzi zmiany skórne są zwykle ograniczone do proksymalnych części kończyn, natomiast zajęcie skóry tułowia spotyka się rzadko. Dotychczas opisano pojedyncze przypadki FE z masywnym zajęciem skóry tułowia oraz zagrażającymi życiu zaburzeniami oddychania, które być może były typowymi przypadkami FPS.

Eozynofilowe zapalenie powięzi cechuje się na ogół szybkim przebiegiem klinicznym, dobrą odpowiedzią na glikokortykosteroidy, a w niektórych przypadkach zmiany stwardnieniowe mogą ustępować samoistnie [4, 5]. U obserwowanej chorej, mimo wielotygodniowego stosowania prednizonu, dochodziło do stałej progresji zmian. Brak poprawy po za-



Ryc. 4. Zlewne, masywne zmiany typu scleroderma diffusa w obrębie tułowia u chorej z zespołem fasciitis-panniculitis

Fig. 4. Diffuse scleroderma-like lesions on trunk of patient with fasciitis-panniculitis syndrome



Ryc. 5. Zmiękczenie powłok po 6-miesięcznej terapii etanerceptem

Fig. 5. Skin softening after 6 months' therapy with etanercept

stosowaniu glikokortykosteroidów u chorych z FPS opisywali także inni autorzy, którzy po tych lekach uzyskiwali jedynie częściowe ustępowanie stwardnień skóry [6]. Podkreślają oni, że oporność na glikokortykosteroidy jest cechą FPS. Spotykano natomiast pojedyncze doniesienia o skuteczności leczenia tego zespołu cymetydyną [6, 7].

U niektórych chorych z FPS uzyskiwano poprawę po leczeniu cyklofosfamidem i dużymi dawkami prednizolonu [8]. Skuteczności tej metody leczniczej nie udało się jednak potwierdzić w przypadku opisywanej chorej. Nieskuteczna okazała się również fotochemioterapia. Doszło bowiem do masywnego zajęcia skóry tułowia i kończyn, przez co powstały obraz był zbliżony do twardziny uogólnionej typu *sclerodermia diffusa*. Zlewny obrzęk i stwardnienia skóry upośledzały ruchomość kończyn i utrudniały chorej oddychanie. Chociaż obraz kliniczny przypominał twardzinę układową, chora nie spełniała kryteriów niezbędnych do rozpoznania tego schorzenia. Wielokrotne badania w kierunku wykrycia przeciwciał przeciwjądrowych z zastosowaniem jako substratu komórek Hep-2 dawały wyniki negatywne, nie występował objaw Raynauda, brak było cech zajęcia narządów wewnętrznych. Kilkakrotnie modyfikowane przez autorów leczenie immunosupresyjne okazało się nieskuteczne.

Na podstawie doniesień dotyczących skuteczności leków anti-TNF- $\alpha$  w chorobach przebiegających ze stwardnieniem skóry u chorej wdrożono terapię etanerceptem (białko fuzyjne dla ludzkiego receptora TNF- $\alpha$ ) [9–11]. Skuteczność takiej terapii można tłumaczyć zmniejszeniem poziomu czynnika martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), odgrywającego kluczową rolę w procesie włóknienia. Czynniki ten m.in. aktywuje śródbłonek naczyniowy, bierze udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz metabolizmie tkanki łącznej poprzez modulację funkcji fibroblastów. Stosowanie preparatów anti-TNF- $\alpha$  może więc korzystnie wpływać na proces włóknienia zachodzący w chorobach zapalnych przebiegających ze stwardnieniem skóry [12].

Zastosowane przez autorów leczenie etanerceptem pozwoliło na uzyskanie spektakularnej poprawy stanu klinicznego chorej, przejawiającego się

zmięknięciem powłok skórnych, ustąpieniem duszności i poprawą ogólnej sprawności fizycznej. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki terapii, można przypuszczać, że leki anti-TNF- $\alpha$ , w tym etanercept, mogą w przyszłości odegrać istotną rolę w leczeniu pacjentów z najcięższymi postaciami chorób z kręgu schorzeń twardzinopodobnych.

## Piśmiennictwo

1. Naschnitz J.E., Jochanan H., Misselevich I., Yeshurun D., Rosner I.: The fasciitis-panniculitis syndrome: clinical and pathologic features. *Medicine* 1996, 75, 6-16.
2. Ido T., Kiyohara Y., Sawai T., Kumakiri M., Ishiguro K.: Fasciitis-panniculitis syndrome and advanced gastric adenocarcinoma in association with antibodies to single-stranded DNA. *Br J Dermatol* 2006, 155, 640-641.
3. Naschnitz J.E., Boss J.H., Misselevich I., Yeshurun D., Rosner I. i inni: The fasciitis-panniculitis syndromes: clinical and pathologic features. *Medicine* 1996, 75, 6-16.
4. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.: *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002, 751-752.
5. Jabłońska S., Majewski S.: *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005, 302-303.
6. Naschnitz J.E., Yeshurun D., Zuckerman E., Rosner I., Shajrawi I., Misselevitch I. i inni: The fasciitis-panniculitis syndrome: clinical spectrum and response to cimetidine. *Semin Arthritis Rheum* 1992, 21, 211-220.
7. Naschnitz J.E., Yeshurun D., Rosner I., Abrahamson J.E., Misselevitch, Boss J.H.: Treatment with cimetidine of atypical fasciitis panniculitis syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990, 49, 788-792.
8. Kato T., Nakajima A., Soejima M., Nagai R., Yago T., Tanohara K. i inni: Therapeutic efficacy of intravenous cyclophosphamide concomitant with moderate- to high-dose prednisolone in two patients with fasciitis panniculitis syndrome. *Mod Rheumatol* 2008, 18, 193-199.
9. Alexis A.F., Strober B.E.: Off-label dermatologic uses of anti-TNF-alpha therapies. *J Cutan Med Surg* 2005, 9, 296-302.
10. Drosou A., Kirsner R.S., Welsh E., Sullivan T.P., Kerdel FA.: Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2003, 7, 382-386.
11. Ellman M.H., MacDonald P.A., Hayes F.A.: Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2000, 43 (Suppl), S392.
12. Sato S., Hasegawa M., Takehara K.: Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2001, 27, 140-146.

Otrzymano: 13 VII 2009 r.

Zaakceptowano: 5 VIII 2009 r.