

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Fascitis eosinofílica refractaria en un paciente con esclerosis múltiple en tratamiento con natalizumab: respuesta al ocrelizumab

Refractory Eosinophilic Fasciitis: Good Response to Ocrelizumab in a Patient with Multiple Sclerosis Under Treatment with Natalizumab

Sr Director,

La morfea en placas y la fascitis eosinofílica (FE) son entidades incluidas en los síndromes esclerodermiformes¹⁻³. Aunque su mecanismo fisiopatogénico sigue siendo desconocido, se ha asociado al consumo de múltiples fármacos desde su descripción^{1,2}. Existen casos publicados que relacionan el uso del natalizumab, un anticuerpo monoclonal empleado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, con el desarrollo de estas entidades^{4,5}.

Describimos un caso de ambas manifestaciones en una paciente tratada con natalizumab que precisó un cambio de tratamiento a ocrelizumab para su control.

Una mujer de 39 años con esclerosis múltiple (EM) estaba en tratamiento con natalizumab desde 2010. Acudió a nuestra consulta en 2018 por la aparición de unas placas induradas en ambos flancos abdominales. Con la sospecha de una morfea en placas se realizó una biopsia cutánea, que mostró unos cambios típicos que incluían la esclerosis de la dermis y una pérdida de los anejos cutáneos (fig. 1). La analítica general y las serologías, incluyendo para *Borrelia burgdorferi*, fueron normales o negativas. Se administró propionato de clobetasol al 0,05%, 20 días al mes durante 4 meses. Tras observarse una escasa mejoría se aplicó fototerapia tópica (PUVA), con una remisión completa de las lesiones tras una dosis total de 6 J/cm². A los 3 meses de finalizar el tratamiento la paciente consultó de nuevo por percibir tensión y endurecimiento de los brazos y las piernas. A la exploración física destacaba, con carácter bilateral y simétrico, la induración generalizada de todas las extremidades, sin afectarse el tronco, las manos y los pies, que impedía el pellizco y le confería un aspecto de piel de naranja (figs. 2A y B). Ante la sospecha de una FE se

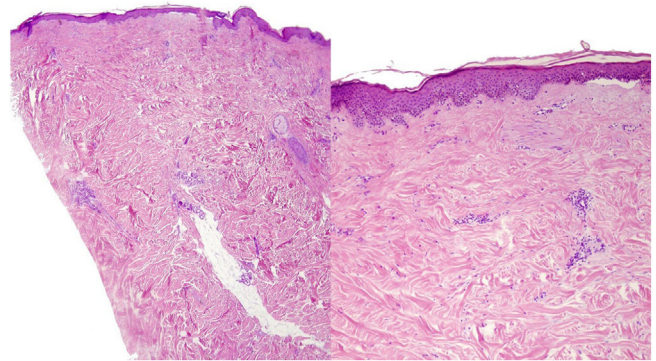


Figura 1 A y B. H-E (2 ×, 20 ×). Morfea en placas. Biopsia cutánea con una marcada pérdida de los anejos cutáneos y la presencia de abundantes bandas de fibrosis que ocupan la dermis media y profunda. B. Detalle de unas bandas colágenas engrosadas, hallazgos sugestivos de una morfea en placas.



Figura 2 A y B. Aspecto clínico de la paciente. A. Piel de naranja y signo de la cuerda en ambos huecos poplíteos. B. Dificultad para el pellizco de la piel por el marcado endurecimiento.

realizó una biopsia profunda, incluyendo la fascia, que resultó compatible con el diagnóstico, observándose una esclerosis cutánea superficial y profunda, así como un engrosamiento fascial asociado a un infiltrado mixto de linfocitos, eosinófilos y alguna célula plasmática (figs. 3A y B). En una analítica general se constató la presencia de eosinofilia y

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.02.023>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

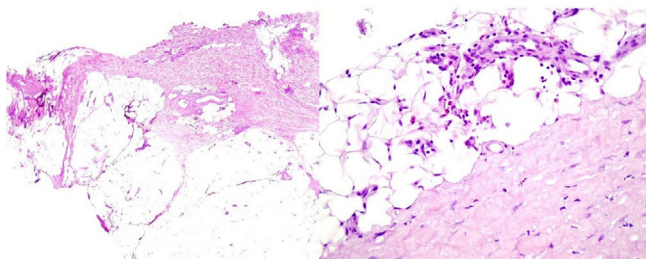


Figura 3 A y B. H-E (2 ×, 20 ×). Fascitis eosinofílica. A. Gruesas bandas de esclerosis en la hipodermis. B. Presencia de eosinófilos en el tejido celular subcutáneo y la hipodermis.

una elevación de los reactantes de fase aguda, persistiendo la serología para *Borrelia* negativa.

Tras revisar la bibliografía^{4,5} se recomendó la supresión de natalizumab y se administró una pauta descendente de prednisona oral con una dosis inicial de 1 mg/kg/día y PUVA con una mejoría parcial, pero con un rebrote de las lesiones al descender de 20 mg/día de prednisona oral.

El servicio de neurología suspendió el tratamiento con natalizumab y lo sustituyó por ocrelizumab, que se inició 6 meses más tarde, sin haber evidenciado brotes de su enfermedad neurológica en este intervalo de tiempo.

Tras la segunda dosis de ocrelizumab hubo una mejoría progresiva de la clínica cutánea que permitió suspender el PUVA y la prednisona oral 8 meses después de su inicio. Desde entonces la paciente se encuentra asintomática cutánea y neurológicamente.

La FE es una entidad caracterizada por el endurecimiento agudo o subagudo de la piel de las extremidades de manera bilateral y simétrica, respetando las manos y los pies^{1,2}. El cuadro se inicia con una sensación de dolor o tirantez en la piel que progresa hasta el endurecimiento franco, consecuencia del desarrollo de bandas de esclerosis entre la dermis profunda y la fascia que producen el aspecto clínico en «piel de naranja»¹⁻³. Se ha descrito que hasta el 30% de los pacientes presentan unas lesiones típicas de morfea en placas, que pueden aparecer antes, sincrónicamente o meses después de la FE⁶. Entre los desencadenantes más conocidos se han incluido el ejercicio extenuante, los traumatismos, las picaduras de artrópodos y múltiples fármacos¹⁻³.

Existen en la literatura 2 artículos que relacionan el uso de natalizumab, un anticuerpo recombinante humanizado empleado en el tratamiento de la EM, con el desarrollo de FE^{4,5}. Se trata de 2 casos aislados, donde el desarrollo del cuadro clínico se produjo durante el primer año de tratamiento, con una rápida mejoría tras la supresión, pero sin recaída tras su reintroducción. Según los criterios de causalidad actualizados de la OMS⁷, tanto en estos casos como en el nuestro la asociación entre el fármaco y la enfermedad sería únicamente posible. Concretamente, en nuestro caso, la temporalidad y la falta de mejoría al suspender el natalizumab nos hacen plantear otros posibles desencadenantes, y en este sentido, sí encontramos ampliamente descrito en la literatura la asociación de FE con otras

enfermedades autoinmunes, incluyendo otro caso de EM tratado con fumaratos⁸.

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 de los linfocitos B aprobado en 2017 por la FDA para el tratamiento de la EM, con un mecanismo de acción similar al rituximab. Dado que en la literatura existen 8 casos de FE refractarias con una buena respuesta al rituximab^{9,10}, esperábamos un control de la enfermedad con este fármaco, siendo, hasta la fecha, el primer caso de FE con respuesta a ocrelizumab descrito en la literatura. Creemos importante destacar la eficacia de este fármaco y tenerlo en cuenta en los casos refractarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome? *J Rheumatol*. 1974;1:46.
2. 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.
3. Bielsa Marsol I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:654-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.10.003>.
4. Maione V, Miccio L, Sala R, Zambelli C, Calzavara-Pinton P. Eosinophilic fasciitis induced by natalizumab in a patient affected by multiple sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87:146, <http://dx.doi.org/10.25259/IJDVL.259.19>. PMID: 33580935.
5. Bujold J, Boivin C, Amin M, Bouchard JP, Soucy J. Eosinophilic fasciitis occurring under treatment with natalizumab for multiple sclerosis. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:69-71, <http://dx.doi.org/10.2310/7750.2013.13026>. PMID: 24377479.
6. Moulin C, Cavailles A, Balme B, Skowron F. Morphoea-like plaques revealing an eosinophilic (Shulman) fasciitis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e851-3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03602.x>. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19843081.
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2009.
8. Sheu J, Kattapuram SV, Stankiewicz JM, Merola JF. Eosinophilic fasciitis-like disorder developing in the setting of multiple sclerosis therapy. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:1144-7. PMID: 25226017.
9. Erez D, Shoenfeld Y, Natour A, Dovrish Z, Tayer-Shifman OE, Levy Y. Clinical experience with biological treatment in resistant eosinophilic fasciitis: Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e25359, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000025359>.
10. Kougkas N, Bertias G, Papalopoulos I, Repa A, Sidiropoulos P, Avgoustidis N. Rituximab for refractory eosinophilic fasciitis: A case series with long-term follow-up and literature review. *Rheumatol Int*. 2021;41:1833-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04887-3>. Epub 2021 May 19. PMID: 34009397.

B. Vázquez Losada^{a,*}, M. García Martínez^b,
W.J. Villafani Echazu^c e Y. Hidalgo García^a

^a *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, España*

^b *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, España*

^c *Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: bvazlosada@gmail.com
(B. Vázquez Losada).