

Прим. др Ненад Ненадић¹,
др Љиљана Коларски Ненадић²,
др Тајјана Стојановић³,
др Душан Скокић⁴

¹ Дом здравља „Звездара“.

² Дом здравља „Др Симе Милошевић“.

⁴ КБШ „Др Драгана Митровић“, Београд.

Еозинофилни фасциитис доњих екстремитета Тежак пут ка дијагнози

Кључне речи

едем,
еозинофилни фасциитис

Сажетак

По својој дефиницији, едем је оток меких ткива настао као последица повећања запремине екстрацелуларне течности. Сходно познавању Старлингових сила, едемска течност је трансудат крвне плазме, који се акумулира када је повећан прелаз течности из васкуларног у интерстицијумски простор. Појава генерализованог едема код одраслих је уочљива тек после повећања запремине међућелијске течности веће од 3 l. Да би се створио едем, мора доћи до ретенције соли и воде. Сам распоред едема може бити од великог значаја за дијагностику а могу бити локализовани или генерализовани. Локализовани едем је ограничен на одређени орган или васкуларно подручје и лако се разликује од генерализованог едема. У свакодневној клиничкој пракси најчешће се суочавамо са појавом отока доњих екстремитета, који су последица конгестивне срчане инсуфицијенције, декомпензоване циррозе јетре, код нефротског синдрома, хипотиреозе, дејства неких лекова; локализовани су најчешће последица тромбозе дубоких вена и/или зачепљења лимфних судова – *лимфоедем*. Сви остали узроци су веома ретки, као што је и појава отока као последица веома ретког обољења непознате етиологије, еозинофилног фасциитиса.

Циљ рада. Приказати случај одраслог мушкарца који се јавио на клинички преглед због појаве отечених доњих екстремитета, као и све дијагностичке процедуре које смо спровели да бисмо стигли до коначне дијагнозе и започели лечење болесника на одговарајући начин.

Увод

Едеми су прекомерно накопљање течности у интерстицијумском простору, као последица и симптом болести различитих органа. Размена течности између васкуларног и интерстицијумског простора обавља се на нивоу капиларне мембране а под утицајем Старлингових сила. На артеријском делу капиларе хидростатски притисак

надвладава колоидноосмотски притисак крвне плазме, па течност – плазма прелази у интерстицијумски простор. Насупрот томе, на венском делу капиларе смер кретања течности је обрнут и већи део се враћа у венску циркулацију. Остатак течности путем лимфе одлази у венски систем. У стању равнотеже (нормално стање) волумен екстрацелуларне течности је тако распоређен да се 1/4 налази у васкуларном а 3/4 у интерстицијумском простору.

У патофизиолошком смислу, главни узроци настајка едема су:

- повећање капиларног хидростатског притиска
- снижавање колоидноосмотског притиска
- повећана пропустљивост капиларне мембране
- зачепљење лимфних судова

Локализовани едеми. Настају као последица поремећаја Старлингових сила на ограниченом циркулаторном подручју а при том је волумен екстрацелуларне течности нормалан. Најчешћи су као последица тромбофлебитиса и зачепљења вена, због опструкције лимфних судова – лимфедем, као последица ангиоедема – посттрауматски отоци, запаљењски отоци и отоци као последица опекотина или уједа животиња или инсеката.

Код отока као последице запаљења, присутни су и остали знаци запаљења: бол, црвенило, топлота захваћене површине коже, те умањена функција захваћеног органа. Повреда капиларног пермеабилитета код ангиоедема је последица имунолошких збивања. Едеме због зачепљења вена карактерише још и цијаноза захваћеног подручја и локална болна осетљивост. Локализоване едеме налазимо најчешће на спољним деловима тела – глава, екстремитети, али се могу наћи и у унутрашњим органима – асцитес, хирдроторакс и плеурални излив, када само употпуњају патофизиолошки процес на неком од оболелих органа.

Заједничка карактеристика готово свих ових едема је повећана пропустљивост капиларне мембране, па се у интерстицијуму гомилају протеини плазме, тако да су отоци локализовани на екстремитетима изузетно тврди *меснати* и тешко се могу истиснути притиском прста.

Генерализовани едеми. Настају због поремећаја Старлингових сила у читавој плућној или системској циркулацији било због повећања хидростатског притиска и/или повећања колоидноосмотског притиска плазме. Отоци су тестасти а гравитациона сила утиче на њихову расподелу. Код непокретних болесника отоци су смештени пресакрално и на леђима а код покретних болесника на доњим екстремитетима.

Узроци појаве ових едема су конгестивна слабост срца, декомпензована цироза јетре, нефротски синдром, акутни гломерулонефритис, акутна и хронична бубрежна инсуфицијенција, хипотиреоза с микседемом, *ЕРН* гестоза као нежељена реакција на лекове.

Сви остали узроци су јако ретки.

Циљ рада

Циљ нашег рада је да прикажемо болесника са израженим отоцима на потколеницама, који се нису уклапали у етиологију ниједног од наведених обољења, а сама клиничка слика пацијента је одударала од било ког наведеног познатог обољења.

Приказ случаја

Пацијент стар 65 година, земљорадник, упућен је на консултативни интернистички преглед због појаве изражених отока доњих екстремитета, под упутном дијагнозом *срчане декомпензације*. Анамнестички, отоци на ногама су му се изненада појавили а да при том није имао никакву спољну повреду нити се жалио на било какве тегобе које би указивале на слабост кардиопулмоналног, дигестивног или урогениталног система. Од прописаних лекова је користио препарате хидрохлоротиазида, који му нису много помогли. При прегледу, пацијент је био свестан, оријентисан, афебрилан, еупночан, нормалне боје коже и видљивих слузница, покретан и одавао је утисак средњетешког болесника. Налаз на плућима је био уредан, срчана радња ритмична, тонови јасни, без шума над срчаним ушћима. ТА при прегледу је био 140/90 mmHg; ЕКГ синусни ритам *fr* 82/мин; PQ инт. 0,14 sec; QRS 0,08 sec; није било промена на ST сегменту или T таласима који би указивали на акутну или хроничну нехемију срца. ЕКГ је урађен на 12-каналном апарату. При даљем прегледу, трбух је био у равни грудног коша, јетра и слезина се нису палпирале. На доњим екстремитетима, почев од оба колена па све до оба малеолуса, постојали су веома изражени тестасти отоци, док је стање коже изнад њих било потпуно непромењено. Пулсеви доступних артерија *dorsalis pedis* и *tibialis posterior* су били добро пуњени.

Пацијенту је ординиран препарат фуросемида у дневној дози од 80 mg уз 2 g KCL. Тражено је да се уради рендген грудног коша, ултразвук (УЗ) абдомена и мале карлице, као и комплетна крвна слика, урин и биохемија.

Рендген није показивао постојање патолошких процеса на плућима нити је било увећања срчане сенке осим споредно наведених, небитних адхезија. УЗ абдомена је показао нормалан ултразвучни изглед свих доступних органа у трбушној дупљи а није било промена ни на мокраћној бешици ни простати, нити је забележено постојање излива у трбушној дупљи. У крвној слици није било одступања од референтних вредности као ни у анализи урина. Биохемијски параметри, AST, ALT, уреја, креатинин, глукоза у крви (ШУК), алкална фосфатаза, липидни статус, укупни и директни билирубин, фибриноген – били су у границама нормалних вредности, изузев укупних протеина, 61 g/l, који су били на доњој граници (нор: 60-80 g/l). Пацијент се појавио на контролном прегледу после 7 дана од започињања терапије, при чему се отоци нису нимало повукли; поновљен ЕКГ није показивао промене у запису од претходног. Да би се допунили налази а да бисмо са сигурношћу искључили кардиолошки узрок овим отоцима, пацијент је упућен кардиологу да се уради колордоплер ултразвук срца, који је показао све нормалне ЕХО параметре за срчане шупљине и за дебљину зида леве коморе, уз одличну ејекциону фракцију (ЕФ) 62%.

Пацијент је потом упућен на допуну биохемијских налаза који нису могли да се ураде у Дому здравља: серумски албумини 32,2 g/lit. су били снижени у односу на нормалне вредности 35-50 g/lit., док су укупни протеини и даље били на доњој граници 61 g/l а микроалбуминури-

ја 9,79 mg/l (нор: < 35). Са свим налазима је упућен нефрологу у КЦС на консултативни преглед.

У Клиничком центру Србије је поновљен УЗ урогениталног тракта, који такође није показао никакве патолошке промене; урађена је допуна биохемијских анализа а неке су и поновљене. Клиренс креатинина је био 83,5 ml/min., клиренс уреје 46,7 ml/min., док је 24h протениурија била 0,125 g/24h, што је показивало потпуно нормалну бубрежну функцију. Едем се нису могли објаснити протениуријом будући да није масивна. По савету нефролога, болесник је упућен хепатологу због сумње на криптогену декомпеновану цирозу јетре, али су даље анализе ту сумњу одбациле. Урађен је УЗ преглед тиреоидне жлезде који није показивао морфолошке промене на жлезданом ткиву а сви хормони тиреоиде – TSH, FT_4 , FT_3 , T_3 и T_4 су били у границама нормалних вредности. Консултован је и васкуларни хирург из КЦС који је одмах по прегледу болесника посумњао на обострану дубоку тромбозу вена обе ноге. Болесник је одмах хоспитализован, али је и отпуштен после два дана, јер колордоплер крвних судова доњих екстремитета није показивао никакве морфолошке промене на артеријама и венама ногу а није постајао ниједан знак за тромбозу.

У том тренутку чинило нам се да до дијагнозе никада нећемо доћи; болесник је често долазио на контролне прегледе, редовно је узимао високе дозе фуросемида до 160 mg, уз појачану протеинску исхрану; битнијих промена у изгледу отока није било. Жалио се и на јутарњу укоченост ситних зглобова шака, повремене болове у раменима и леђима, више у ноћним сатима. Од стране реуматолога саветована је употреба *NSAID* pp.

Сагледавањем комплетног стања болесника, одлучили смо да урадимо још неке додатне анализе – компјутеризовану томографију (CT) абдомена и мале карлице. У електрофорези протеина серума нађено је: албумин 46,2%; α_1 5,4%; α_2 12,2%; β_1 4,7; β_2 4,8%; све вредности су биле у границама нормале изузев високих вредности гамаглобулина 26,7% (нор. 10,4-17,2%), уз повећан њихов апсолутни број на 16,3 (нор. 7,5-13,3) и уз регистровано постојање парапротеина. CT мале карлице је показао неколико увећаних лимфних чворова десно и лево од арт. феморалис величине 12-25 mm, овалног облика јасно ограничени од околине. Овакав налаз и налаз високих вредности гамаглобулина као и постојање парапротеина, указивали су на могућност неке од лимфопрлиферативних болести (*M. Hodgkin*). Болесник је са комплетним налазима упућен хематологу, који је одмах заказао експресију ингвиналне *Lgl* и патохистолошки преглед. Одлучили смо да поред тога затражимо од хирурга да уради и биопсију коже и мишића отоком захваћене једне од потколеница, да бисмо у тим налазима коначно могли да дођемо до дијагнозе.

Морфолошки налаз извађене лимфне жлезде, допуњен имунохистохемијским испитивањем, указује на неспецифичне реактивне промене (паракортикална хиперплазија и синус хистиоцитоза, што је уобичајен налаз за лимфне чворове поменуте регије). У достављеном материјалу није било елемената за дијагнозу лимфопрлифе-

ративног обољења. Налаз биопсије коже и мишића показивао је изузетно велико накопљање еозинофилних гранулоцита, плазмоцита, лимфоцита и хистиоцита потпуно неочекиваних за биоптат такве регије. Са свим налазима болесник је представљен конзилијуму на Реуматолошком институту, где је постављена дијагноза *eosinophilic fasciitis* и препоручена је терапија гликокортикоидима. После 4 недеље од постављења дијагнозе и започете терапије преднисоном у дневној дози од 60 mg/24h, отоци су се потпуно повукли а болесник се одлично осећао. Није било више никакве потребе за диуретском терапијом јер она није деловала; пацијент је под терапијом одржавања, преднисон од 5 mg/24h.

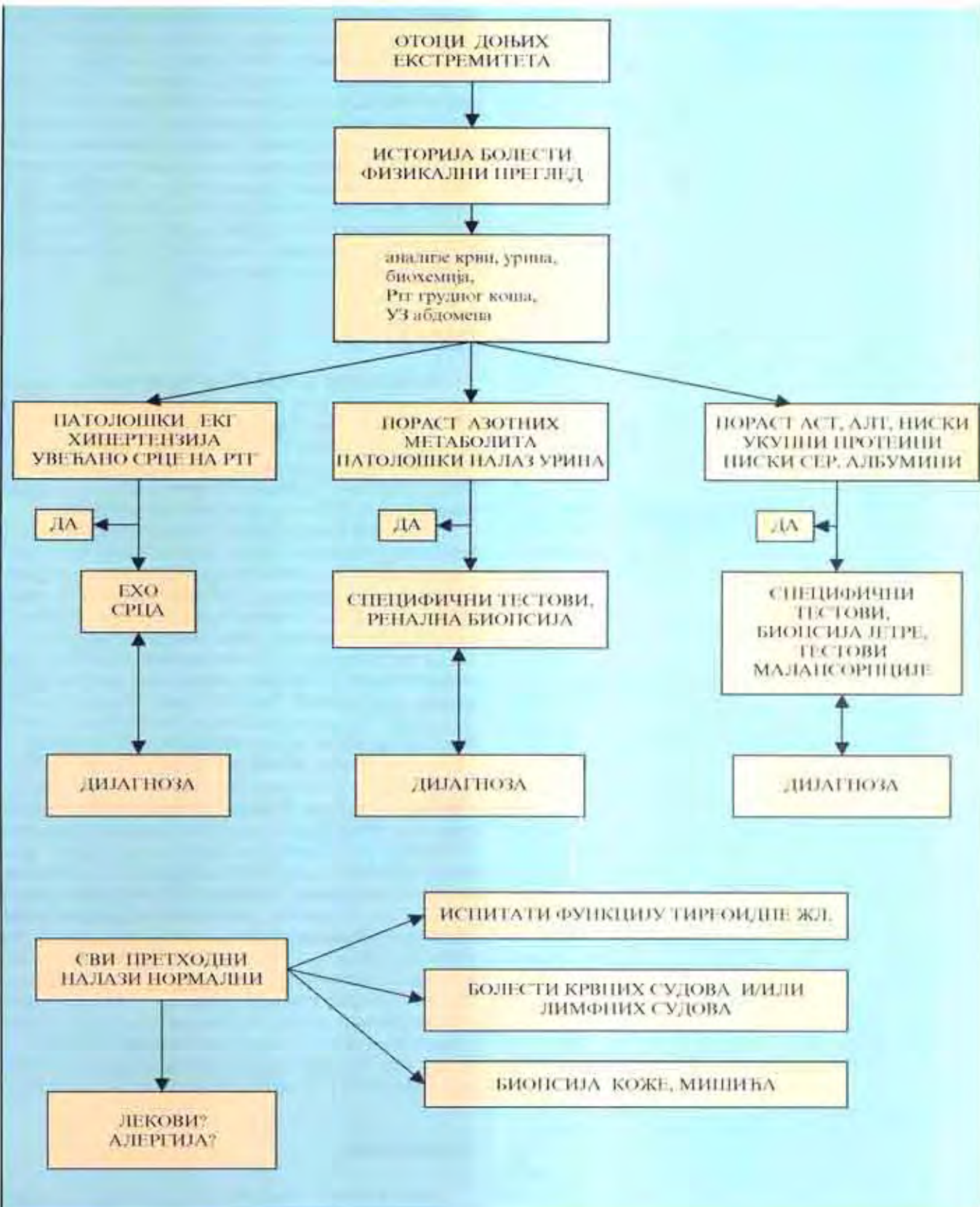
Дискусија

Еозинофилни фасциитис је изузетно ретка болест, данас се процењује да оболу један болесник на више од 500.000 становника. Слична је склеродермији, непознатог је узрока, одликује се запаљењем након чега следи склероза дерма, поткожног ткива и дубоких фасција. Оболевају углавном одрасли а болест се често јавља након напорног рада или неке друге физичке активности.

Болесници немају Реноов (*Raynaud*) синдром нити су захваћени унутрашњи органи. Са еозинофилним фасциитисом је обично удружена апластична анемија, тромбоцитопенија, као и мијелодиспластички синдром, што није био случај с нашим болесником. Код болесника се обично из чиста мира, изненада, јавља симетрична осетљивост и блед оток екстремитета а после пар месеци обично следи отворднуће коже и поткожног ткива. Кожа поприма изглед *калрме* или се набере. Флексионе контрактуре се јављају тек касније. Миозитис ниске серумске активности је доста чест, али су нивои креатининфосфокиназе нормални. У раној фази болести нађена је и еозинофилија, која се не среће у свих болесника, а уколико се нађе, смањује се спонтано или на терапију. У серуму болесника се често налазе повишени нивои поликлонског *IgG* и имуних комплекса. У биопсији коже, фасције и мишића, која је једини дијагностички метод за ову болест, сусрећемо се са масом еозинофила, лимфоцита, плазмоцита и хистиоцита. Ако се биопсија уради касније, наилазимо на склерозу коже. Спонтано побољшање се ретко дешава, али је могуће тек након 2-5 година од почетка болести. Код неких болесника се болест одржава, али се развијају флексионе контрактуре. Лек избора у терапији су препарати из групе гликокортикоида који доводе до смањења симптома и губитка отока, а смањује се и еозинофилија у периферној крви ако је има. Постоје ретки спорадици извештаји да су болесници реаговали и на препарате из групе H_2 блокатора.

Закључак

Иако је болест веома ретка, на њу свакако треба мислити приликом сусрета са пацијентима који имају отечне екстремитете а не регулишу на диуретску терапију.



Слика 1. Диференцијална дијагноза отока доњих екстремитета

Eosynophilic Fasciitis of Lower Limbs

A difficult way to diagnosis

Key words

edema,
eosynophilic fasciitis.

Abstract

According to definition, edema is a swelling of soft tissues, due to accumulation of the intercellular fluid. Considering Starling's forces, edemic fluid is a transudate of blood plasma, aroused as a result of increased shift of fluid from vascular into intercellular space. Generalized edema in adults is perceptible only if increase of the intercellular fluid volume exceeds 3 litres. Retention of salt and water is essential for producing edema. Edemas appear as generalised or localised, and their arrangement could be of a great diagnostic significance. A localised one is limited to particular organ or vascular region, and easily distinguishable from the generalised edema. In quotidian clinical practice, the most frequent finding is edema of lower limbs due to heart failure, decompensated cirrhosis of the liver, nephritic syndrome, hypothyroidism, or side effects of certain drugs. Localised edemas usually generate from deep venous thrombosis and/or occlusion of lymph vessels. Additional causes of edema are exceptional, including eosinophilic fasciitis, a rare disease of unknown etiology. This report is a case presentation of the adult male, complaining about swelling of lower limbs, and all performed diagnostic procedures, leading to diagnosis and adequate treatment.

Литература

1. Harvey GR, McHugh W. *Serologic abnormalities in systemic sclerosis*. Curr Opin Rheumatol 1999;11:495.
2. Hertzman PM et al. *The eosinophilia myalgia syndrome: Status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset*. Ann Intern Med 1995;122:851.
3. Lakhanpal S et al. *Eosinophilic fasciitis: Clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases*. Semin Arthritis Rheum 1998;17:221.
4. Postlethwait AE. *Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis*. Int rev Immunol 1995;12:247.
5. Bennet RM. *Mixed connective tissue disease and the other overlap syndromes*. In: Textbook of Rheumatology, 5th ed. WN Kelley et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997; p 1065.
6. Silver RM. *Variant forms of scleroderma*. In: Arthritis and Allied Conditions. 13th ed, WJ Koopman (ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1997; p 1465.