



Eosinofiele fasciitis

Lara van der Schoot¹, Wieland Müskens², Hanne Rooijackers², Finola Bruins¹, Kevin May³, Elke de Jong⁴, Rogier Thurlings⁵

In dit artikel beschrijven we aan de hand van een casus de belangrijkste inzichten over eosinofiele fasciitis. Vroege herkenning van dit zeldzame ziektebeeld en samenwerking tussen de reumatoloog en dermatoloog zijn hierbij essentieel.

Casus

De casus betreft een 60-jarige man die zich presenteerde met snel progressieve pijnlijke verhardingen ter plaatse van beide onderbenen en vervolgens ook de romp. Hierbij was sprake van bewegingsbeperking van knieën en enkels. Er waren geen andere klachten passend bij auto-immuunaandoeningen. Bij lichamelijk onderzoek zagen we diffuse sclerose ter plaatse van de onderbenen en voetruggen, *groove sign* ter plaatse van de linkeronderarm, met op de bovenbenen, in de flanken en op de onderrug, multipale sclerotische, gehypopigmenteerde en atrofische glanzende plaques, geen sclerodactylie, geen nagel-

riemafwijkingen, geen artritis. Screenend laboratoriumonderzoek toonde geen perifere eosinofilie en een mild verhoogde bezinkingswaarde. Er werd een huidspierfascie biopsie verricht waarbij diep dermaal op de overgang naar de subcutis een gering lymfocytair infiltraat met enkele eosinofiele granulocyten werd gezien. In de diepte toonde het biopsie een verbrede fascie met toegenomen fibrose en een infiltraat bestaande uit histiocyten, lymfocyten, enkele plasmacellen en eosinofiele granulocyten. Er werd gestart met prednison 30 mg/dag in combinatie met methotrexaat 15 mg/week, tevens werd de fysiotherapeut betrokken.



Afbeelding 1. Groove sign ter plaatse van linkeronderarm.



Afbeelding 2. Gehypopigmenteerde sclerotische plaques in de flank.

- ¹ Aios dermatologie Radboudumc, Nijmegen
- ² Aios reumatologie Radboudumc, Nijmegen
- ³ Physician assistant radiologie, Radboudumc, Nijmegen
- ⁴ Dermatoloog Radboudumc, Nijmegen
- ⁵ Reumatoloog Radboudumc, Nijmegen

EPIDEMIOLOGIE

Eosinofiele fasciitis (EF) is een zeldzame inflammatoire aandoening waarbij diepe sclerose van de huid, subcutis en fascie ontstaat. EF wordt in een recente consensus van sclerotische huidaandoeningen gezien als een gelokaliseerde variant. [1] De incidentie en prevalentie van EF zijn onbekend. Op basis van beschikbare literatuur is er een piekincidentie in de leeftijd van 30-50 jaar. Er zijn enkele vermeldingen van ontstaan op kinderleeftijd. [2] Een recent retrospectief onderzoek in Frankrijk toonde op basis van incidentie tussen 1983 en 2015 naar schatting een prevalentie van 14 gevallen per miljoen inwoners (95%-BI: 10-21 per miljoen). [3] Het Radboudumc heeft een reumatologie-dermatologie spreekuur met een focus op morfea en EF met een landelijk bereik, hierbij zien wij circa één nieuwe EF-patiënt per maand.

KLINISCHE BEELD

De eerste symptomen van EF bestaan meestal uit symmetrisch acuut of subacuut pitting oedeem en erytheem met pijnklachten ter plaatse van de extremiteiten. Typisch betreft dit de onderarmen en/of onderbenen. De nek en romp kunnen aangedaan zijn bij uitgebreide ziekte. Door diepe sclerose kan het *groove sign* ontstaan, waarbij het lijkt alsof venen in de huid verzonken liggen. [4] Afhankelijk van de locatie van scleroserig kunnen bewegingsbeperkingen en contracturen optreden bij sclerose rondom een gewricht, met name rondom polsen en enkels. Een deel van de patiënten ontwikkelt een tendomyogene pijnreactie van de aangedane extremiteiten, die kan persisteren na afname van de sclerose. Sclerose in de onderarmen kan leiden tot onvermogen om de handpalmen tegen elkaar te drukken (*prayer sign*). Ook secundaire neurologische klachten zoals een carpaal-tunnel-syndroom of peroneus-neuropathie kunnen optreden. Ten slotte treedt vaak atrofie van extremiteiten op. In zeldzamere gevallen kan dyspneu optreden door thoracale restrictie.

De differentiaaldiagnose omvat andere vormen van gelokaliseerde sclerodermie (onder andere morfea inclusief diepe lineaire varianten met mogelijk spierbetrokkenheid), systemische sclerose of overlapbeelden. Het onderscheid met morfea kan worden gemaakt door de distributie van de sclerose bij verschillende subtypes van morfea en de afwezigheid van eosinofilie in het bloed. Systemische sclerose onderscheidt zich door microangiopathie, waarbij er bij meer dan 95% van de patiënten sprake is van het fenomeen van Raynaud, terwijl dit geen specifiek kenmerk is bij eosinofiele fasciitis. Daarnaast zijn handen (sclerodactylie) en gelaat vaak als eerste betrokken bij systemische sclerose. Zeldzamere aandoeningen ter overweging zijn scleroedema diabeticorum, scleromyxoedeem, lipodermatosclerose, acrodermatitis chronicans et atroficans, eosinofiel-myalgia syndroom, nefrogene systemische fibrose en toxic oil syndroom. [5]

ETIOLOGIE EN PATHOFYSIOLOGIE

De etiologie van EF is niet volledig opgehelderd. Uit beschikbare casestudies zijn associaties beschreven met toxische omgevingsfactoren zoals luchtvervuiling en intensieve inspanning. [6,7] Bij EF treedt een ontstekingsreactie op in de

fascie, gevolgd door fibrose. [5] Het immuunsysteem wordt geactiveerd; dit bestaat uit een combinatie van een Th1- en Th2-gedreven cytokinerespons. [8] Deze respons omvat initieel het aantrekken en activeren van eosinofiele granulocyten in de fascie, waarbij lokale ontsteking weefselschade veroorzaakt. Later in het proces zijn er vaak geen eosinofiele granulocyten meer in de fascie aanwezig. Er treedt wel inductie van pro-fibrotische factoren zoals *transforming growth factor-β* (TGF-β) op, die fibroblasten activeert en collageenproductie stimuleert, resulterend in verdikking en fibrose van de fascie. Bij EF is er dus initieel sprake van een inflammatoir beeld, dat later overgaat in sclerose en atrofie met functionele beperkingen.

RELATIE MET MALIGNITEITEN?

Er zijn vermeldingen over associatie tussen EF en maligniteiten, maar de precieze relatie is niet bekend. Ook is op basis van beschikbare literatuur niet duidelijk of er vaker hematologische maligniteiten dan solide maligniteiten voorkomen bij patiënten met EF. [9-11] Bij het interpreteren van de beschikbare literatuur bestaat er een groot risico op selectie en reporting bias door de zeldzaamheid van de diagnose.

DIAGNOSTIEK

De diagnose wordt gesteld op basis van klinische kenmerken, aangevuld met laboratoriumonderzoek, histopathologisch onderzoek en beeldvorming.

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek toont in de vroege fase vaak eosinofilie in het perifere bloed, hoewel dit niet altijd aanwezig is en in een later stadium meestal verdwijnt. Daarnaast worden bij sommige patiënten verhoogde ontstekingsparameters (BSE en CRP) en hypergammaglobulinemie gezien. Creatinekinase (CK) is doorgaans normaal, wat kan helpen onderscheid te maken met inflammatoire spierziekten. [5,12] Vanwege de differentiaal diagnostische overweging van een auto-immuunaandoening kan ANA worden bepaald en bij verdenking op scleromyxoedeem worden M-proteïne, immunoglobulines en vrije lichte ketens bepaald.

Huid-spier-fascie biopt: gouden standaard?

De gouden standaard voor de diagnose is een diep huid-spier-fascie biopt, klassiek afgenomen door een chirurg. In het Radboudumc worden sinds enkele jaren gerichte echogeleide naaldbiopoten van huid-spier-fascie verricht. Dit is minder invasief en zorgt voor een lager complicatierisico op lastige locaties zoals de onderbenen. Ook kan echografisch de fascie van oppervlakkige en diepe spieren worden geïdentificeerd die het meest aangedaan is, zodat op die plek het biopt kan worden afgenomen.

Histopathologie

Histologisch wordt vroeg in het ziektebeeld oedeem gezien in de fascie en diepe subcutis, met een inflammatoir infiltraat bestaande uit lymfocyten, plasmacellen, macrofagen en frequent eosinofielen. Bij progressie van het ziektebeeld wordt een verdikte, fibrotische fascie gezien, en kan het ontstekings-

infiltraat verdwijnen. [5] Inflammatie en fibrosering kunnen door alle lagen van het biopt worden gezien.

Overig aanvullend onderzoek

Afhankelijk van lokale expertise kan MRI of echografie worden ingezet bij twijfel over de diagnose of voor het in kaart brengen van de betrokken locaties en uitgebreidheid van EF. Bij MRI met contrast kunnen verdikte fasciebladen, oedeem en inflammatie zichtbaar worden gemaakt. Echografisch kunnen een verdikte fascie met hyperechogeniciteit van de fasciebladen en omliggend vet- en spierweefsel worden gezien. Soms is ook toegenomen vascularisatie zichtbaar met Power Dopplersonderzoek.

Aanvullende diagnostiek naar een solide maligniteit of *Borrelia* is niet routinematig geïndiceerd, maar kan worden overwogen bij een atypische klinische presentatie of aanknopingspunten in anamnese of lichamelijk onderzoek. PET-CT zelf (welke in praktijk af en toe verricht wordt in kader van verdenking op maligniteit) kan EF laten zien, maar is niet sensitief genoeg om als primaire beeldvormende techniek in te zetten.

MONITORING BIOMARKERS

Als EF langer bestaat, kan het moeilijk zijn om actieve ontsteking te onderscheiden van post-inflammatoire fibrose. Er zijn een aantal veelbelovende biomarkers die hierbij in de toekomst kunnen helpen. CXCL10 speelt een rol in de Th1-gemedieerde immuunrespons. Wij hebben onderzoek verricht waaruit blijkt dat CXCL10 bij een deel van de EF-patiënten met actieve ziekte was verhoogd en normaliseerde na succesvolle behandeling. Galectin-9 is een immuunmodulerend eiwit waarvan de spiegel verhoogd kan zijn bij verschillende soorten myositis en ook bij een deel van de patiënten met actieve EF. [13]

BEHANDELING

De behandeling is gericht op het onderdrukken van inflammatie, het voorkomen van progressieve fibrose, en het beperken van blijvende functionele schade. Door behandeling treedt er in wisselende mate herstel van fibrose en functie op. Bij een deel van de patiënten kan de huid weer volledig soepel worden. Systemische corticosteroïden (prednison 0,5-1 mg/kg/dag) vormen de initiële behandeling, al kan de effectiviteit variëren tussen patiënten. De mate van invalidering en ernst van ontstekingsverschijnselen bepalen de intensiteit van de therapie, waaronder de startdosering prednison. Naast de

prednison wordt een tweede immunosuppressivum ingezet. Eerste keuze is methotrexaat per os 25 mg per week. [5,14] Bij onvoldoende effect hiervan hebben wij in het Radboudumc voor ernstig geïnvalideerde patiënten een behandelingschema ontwikkeld met maandelijkse hogere dosering methotrexaat intraveneus. Tot op heden is de ervaring dat dit een veilige en effectieve behandeling is voor een deel van de patiënten. [15] Alternatieve opties zijn onder andere mycofenolaatmofetil, hydroxychloroquine, rituximab en imatinib. [16,17] Bij sclerosing van de huid kan tevens UVA1-lichttherapie overwogen worden. Bepalen of het behandelingsdoel is gehaald kan lastig zijn bij persisterende fibrose, omdat het lichamelijk onderzoek het eindstadium (fibrose) niet altijd goed kan onderscheiden van behandelbare ontsteking. Herhalen van MRI of echo of meten van biomarkers kan in dit soort gevallen helpen.

Het is belangrijk om aandacht te hebben voor pijn en beperkingen. Bij pijnklachten kan naast de standaard pijnladder ook neuropathische pijnmedicatie overwogen worden. Naast de huid moet ook de mobiliteit van gewrichten en spierfunctie regelmatig worden beoordeeld in de spreekkamer om het ontstaan van contracturen en blijvende beperkingen tijdig te signaleren. Gewichtsreductie bij overgewicht is hierbij een aandachtspunt. Fysiotherapie kan bijdragen aan het behoud van mobiliteit en functie. Ook een ergotherapeut moet laagdrempelig worden ingezet, omdat veel patiënten profijt hebben van hulpmiddelen. Bij chronische invalidering is gebruik van hulpmiddelen zoals een driewieler of loopfiets voor een substantieel deel van de patiënten noodzakelijk.

PROGNOSE

De prognose van EF is bij een deel van de patiënten gunstig, waarbij de klachten na enkele jaren verdwijnen en de behandeling gestaakt kan worden. Vroege herkenning en behandeling is hiervoor essentieel. Bij een ander deel van de patiënten is er sprake van persisterende, therapie-refractaire ontsteking of treden herhaaldelijk opvlammingen op. In de soort gevallen kan invaliderende restschade achterblijven. [18] Een ernstiger ziektebeeld bij presentatie en hogere leeftijd zijn mogelijk geassocieerd met meer kans op restschade. Ook is betrokkenheid van de polsen, enkels en romp geassocieerd met een grotere kans op restschade. EF kan daarom, zeker bij late diagnose, resulteren in een persisterend sclerotisch ziektebeeld met functionele beperkingen.

LEERPUNTEN

- Vroege herkenning van eosinofiele fasciitis is essentieel zodat tijdige behandeling kan worden gestart om restschade te voorkomen.
- Een huid-spier-fasciebiopt is de gouden standaard voor het stellen van de diagnose. Nieuwe technieken zoals minder invasieve echogelegeide naaldbiopten van huid-spier-fascie en beeldvormend onderzoek zoals MRI zijn veelbelovende alternatieve opties. Ook zijn er nieuwe biomarkers die mogelijk kunnen helpen bij het monitoren van de

ziekteactiviteit.

- Beoordeling door een reumatoloog en dermatoloog is essentieel voor differentiaal diagnostische analyse en voor behandeling gebaseerd op de mate van ziekteactiviteit en invalidering.
- Glucocorticoïden in combinatie met methotrexaat zijn de eerste keuze van behandeling. Naast medicamenteuze behandeling moet paramedische begeleiding van patiënten laagdrempelig ingezet worden.

TREFWOORDEN

Eosinofiele fasciitis - EF

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Knobler R, Geroldinger-Simic M, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024.
2. Wright NA, Mazori DR, et al. Epidemiology and treatment of eosinophilic fasciitis: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2016;152(12):1357-1364.
3. Spielmann L, Arnaud L, et al. Population-based prevalence of eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome): a capture-recapture study. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):516-517.
4. Pinal-Fernandez I, Callejas-Moraga EL, et al. Groove sign in eosinophilic fasciitis. *Lancet*. 2014;384(9956):1774.
5. Mertens JS, Seyger MMB, et al. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:533-5.
6. Huynh M, Bogdanski E, et al. Eosinophilic fasciitis: new developments and future directions. *Int J Dermatol*. 2025;64:1356-70. doi:10.1111/ijd.17809.
7. Wang X, Zhang L, Hou Y, et al. Clinicopathological profile of eosinophilic fasciitis: a retrospective cohort study from a neuromuscular disorder center in China. *Arthritis Res Ther*. 2025;27:110.
8. Crisler WJ, et al. Eosinophilic fasciitis and morphea share gene signatures of inflammatory cell death, self-DNA recognition, and enhanced Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling. *J Invest Dermatol*. 2026;146(1):64-77.e1.
9. Chohan S, Wong N, et al. Eosinophilic fasciitis may present as a paraneoplastic syndrome of hematological malignancies-A systematic review. *JAAD Int*. 2023 Jan 30;11:85-7.
10. Joly-Chevrier M, Gélina A, et al. Morphea, eosinophilic fasciitis and cancer: A scoping review. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 7;15(18):4450.
11. Mango RL, Bugdayli K, et al. Baseline characteristics and long-term outcomes of eosinophilic fasciitis in 89 patients seen at a single center over 20 years. *Int J Rheum Dis*. 2020 Feb;23(2):233-9.
12. Mazilu D, Boltașiu Tătaru LA, et al. Eosinophilic fasciitis: current and remaining challenges. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 19;24(3):1982.
13. Mertens JS, de Jong EMGJ, et al. The identification of CCL18 as biomarker of disease activity in localized scleroderma. *J Autoimmun*. 2019 Jul;101:86-93. doi: 10.1016/j.jaut.2019.04.008. Epub 2019 Apr 18.
14. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, et al. Treatment and monitoring of eosinophilic fasciitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2025;11:3.
15. Mertens JS, Zweers MC, et al. High-dose intravenous pulse methotrexate in patients with eosinophilic fasciitis. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1;152(11):1262-65.
16. Mazori DR, Femia AN, Vleugels RA. Eosinophilic fasciitis: an updated review on diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Nov 4;19(12):74.
17. Mufti A, Kashetsky N, et al. Biologic treatment outcomes in refractory eosinophilic fasciitis: A systematic review of published reports. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Apr;86(4):951-53.
18. Mertens JS, Thurlings RM, et al. Long-term outcome of eosinophilic fasciitis: A cross-sectional evaluation of 35 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):512-17.e5.

CORRESPONDENTIEADRES

Elke de Jong

E-mail: elke.dejong@radboudumc.nl