

## Eozynofilowe zapalenie powięzi – aktualny stan wiedzy

### Eosinophilic fasciitis – current database

Katedra i Klinika Dermatologii  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
Kierownik:  
Prof. dr hab. Jadwiga  
Bogdaszewska-Czabanowska

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
eozynofilowe zapalenie powięzi  
tryptofan  
zaburzenia immunologiczne  
histopatologia

**Additional key words:**  
eosinophilic fasciitis  
tryptophan  
immunologic disturbances  
histopathology

Eozynofilowe zapalenie powięzi (eosinophilic fasciitis – EF) zostało opisane po raz pierwszy przez Shulmanna. Dotyczy ono głównie młodych mężczyzn, rzadziej starszych kobiet, a sporadycznie dzieci. Choroba charakteryzuje się: obrzękiem kończyn, zmianami skórnymi, bólem mięśni oraz wzrostem we krwi obwodowej poziomu eozynofili i hipergammaglobulinemią. Następnie szybko rozwijają się stwardnienia skóry i tkanki podskórnej. W badaniu histopatologicznym stwierdza się pogrubienie powięzi, włóknienie w głębokich warstwach skóry właściwej z naciekiem złożonym głównie z limfocytów, plazmocytów, eozynofili. Sugeruje się udział komórki nacieku w indukowaniu włóknienia. Istotny wpływ na rozwój EF mają zaburzenia metabolizmu tryptofanu u osób predysponowanych. Eozynofilowe zapalenie powięzi jest przez wielu badaczy zaliczana do szerokiego spektrum chorób twardzinowych. Autorzy starali się przedstawić różnice pomiędzy EF, twardziną skórną i układową.

First time eosinophilic fasciitis (EF) was described by Shulman. It occurs predominantly in young men, rarely older women, sporadic in children. The illness was characterised by swelling of the extremities, skin changes, myalgia, and elevation of the peripheral blood eosinophil count and hypergammaglobulinemia. It is followed by rapidly progressive cutaneous and subcutaneous induration. The histopathologic examination in the region of affected skin shows thickening of the fascia, deep dermal fibrosis and infiltration mainly consists of lymphocytes, plasmocytes, eosinophils. It is suggested that the cells from infiltration induce fibrosis. The tryptophan disturbance has significant influence on development of EF in predisposed persons. Eosinophilic fasciitis is classified to wide spectrum of scleroderma disorders by many authors. The authors tried to show differences between EF, morphea and systemic scleroderma.

Eozynofilowe zapalenie powięzi (*eosinophilic fasciitis* – EF) zostało opisane po raz pierwszy u dwóch dorosłych chorych w 1974 roku przez *Shulmanna* (w piśmiennictwie często występuje pod nazwą zespołu *Shulmanna*) [27]. Dotyczy głównie młodych mężczyzn, rzadziej starszych kobiet, a sporadycznie dzieci. Pierwsze objawy pojawiają się u dorosłych zwykle pomiędzy 18-60 rokiem życia, aczkolwiek opisano EF już u 4-letniego dziecka [33]. *Laphanpal* i wsp. na podstawie badania 52 chorych z zapaleniem eozynofilowym powięzi uznali, że najczęściej początek choroby występował w 47 roku życia i wahał się pomiędzy 11 a 72 rokiem życia [12]. Choroba występuje z taką samą częstością u różnych ras [6,33].

Do postawienia rozpoznania EF konieczne jest spełnienie następujących kryteriów:

1. stwardnienie i włóknienie tkanek miękkich, które często początkowo zajmuje kończyny, ale zwykle z zaoszczędzeniem ich części dystalnych (dłonie, stopy),

2. brak objawu *Raynaud'a* i objawów narządowych występujących w twardzinie układowej,

3. w badaniu histopatologicznym obecność nacieków limfoplazmocytarnych w powięzi ze zmienną liczbą eozynofili, brak

zmian nekrotycznych w naczyniach [18].

Z obserwacji wielu autorów wynika, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem wywołującym powstawanie zmian klinicznych charakterystycznych dla EF jest intensywny wysiłek fizyczny u osób na co dzień mało aktywnych [6,18,20,24,26,28,30]. W pojedynczych pracach pojawiły się doniesienia o obecności w surowicy przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*, a nawet izolacji tego patogenu w zmianach skórnych u chorych spełniających kryteria diagnostyczne dla EF [12,31].

W piśmiennictwie pojawiły się opisy postaci idiopatycznych eozynofilowego zapalenia powięzi oraz typy związane ze spożyciem leków zawierających tryptofan [2]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach zauważono, że objawy choroby rozwijają się zwykle po 1-18 miesiącach zażywania tryptofanu. Dzienna dawka leku wahała się 1-5 g [29]. *Martin* i wsp. na podstawie badań retrospektywnych nie zaobserwowali różnic w obrazie klinicznym i histopatologicznym pomiędzy chorymi z EF związanym z zażywaniem tryptofanu i idiopatycznym EF [18]. Jednakże etiologia EF jest nadal bardzo kontrowersyjna. Według *Shulmanna* przyczyną choroby są zaburzenia immunologiczne, czego dowodem jest związek

szona liczba komórek plazmatycznych w zmienionej powięzi i skórze oraz szpiku kostnym, a także towarzysząca schorzeniu hipergammaglobulinemia i eozynofilia [27]. Za podłożem autoimmunologicznych choroby przemawia również nierzadkie współistnienie z innymi chorobami autoimmunologicznymi takimi jak: zapalenie tarczycy, zespół *Sjögrena* czy anemia aplastyczna i trombocytopenia [2,6,10]. Warte podkreślenia są prace badaczy, którym udało się wykazać obecność złogów immunoglobulin i kompleksu C3 w powięzi i skórze zmienionej zapalnie [16,17,20,33].

W świetle najnowszych badań wydaje się, że istotny wpływ na rozwój EF mają zaburzenia metabolizmu tryptofanu u osób predysponowanych [29]. Istnieje szereg dowodów na związek pomiędzy wystąpieniem chorób związanych z nadmiernym włóknieniem, a produktami metabolizmu tryptofanu: serotoniną i kinureniną [6]. Wcześniej-sze badania wskazują, że tryptofan i jego metabolity: L-hydroxytryptofan, kinurenina i kwas quinolinowy mogą indukować najważniejsze objawy choroby takie jak zwiększona proliferacja fibroblastów, przepuszczalność naczyń, neurotoksyczność [29].

W 1990 roku *Silver* i wsp. obserwowali grupę dziewięciu chorych z objawami eozynofilowego zapalenia powięzi, które pojawiło się w związku z zażywaniem tryptofanu z powodu bezsenności, depresji lub otłości [29]. Podwyższony poziom L-kinureniny i kwasu quinolinowego w osoczu chorych w aktywnej fazie choroby był efektem zwiększonej aktywności enzymu indoleamine-2,3-dioxygenazy. Interferon gamma (prozapalna cytokina) lub inne prozapalne czynniki takie jak endotoksyna mogą podwyższać aktywność tego enzymu [8].

Opierając się na badaniach *Sternberga* i wsp. przeprowadzonych na szczurach, można założyć, że endotoksyna może także zaburzać funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej powodując zmniejszone wydzielanie działających przeciwzapalnie własnych glukokortykosteroidów [32]. Ten mechanizm może także tłumaczyć EF indukowany lekami niezawierającymi tryptofanu – (np.: benzodiazepiny), będącymi inhibitorami uwalniania kortykotropin, a także pojawienie się choroby u osób z niewydolnością nadnerczy [29,32].

*Varga* i wsp. za pomocą metody hybrydyzacji *in situ* stwierdzili zwiększoną ekspresję genu dla prokolagenu typu I w głębokich warstwach skóry właściwej i powięzi u chorych z EF związanym z leczeniem L-tryptofanem z powodu bezsenności i szumu w uszach [34]. Badacze nie stwierdzili obecności eozynofili w bliskim sąsiedztwie pobudzonych do produkcji kolagenu fibroblastów, może to ich zdaniem wskazywać, że eozynofili i rozpuszczalne produkty ich degradacji nie są odpowiedzialne za stymulację produkcji kolagenu u tych chorych [34]. Podobne wyniki badań uzyskano również u chorych z idiopatycznym zapaleniem powięzi i twardziną ograniczoną (*morphea*) [34]. Jest bardzo prawdopodobne, że eozynofile znajdują się we krwi obwodowej, w naciekach zapalnych, a także w tkankach w ostrej fazie choroby, ponieważ reagują na czynniki chemotaktyczne produkowane przez inne

stale obecne w naciekach zapalnych komórki takie jak limfocyty czy komórki tuczne [30]. Za rolę pobudzonych eozynofili w indukowaniu fibrozy mogą przemawiać badania *Cox'a* i wsp. i *Noguchi* i wsp., którzy w innych chorobach przebiegających z włóknieniem sugerują znaczący udział tych komórek [5,21]. Aktywowane eozynofile wykazują ekspresję genu dla TGF-beta [22]. Według innych autorów to obecne w naciekach pobudzone limfocyty T są odpowiedzialne za produkcję TGF-beta-1 [19]. TGF beta 1 jest znanym czynnikiem odpowiedzialnym za włóknienie [19]. Badanie immunohistochemiczne wykazało znacznie zwiększoną ekspresję czynnika TGF beta 1 w komórkach nacieku w powięzi i mięśniach u chorych z EF [19].

Cytokiny pochodzące z komórek nacieku zapalnego pozostającego w bliskim sąsiedztwie pobudzonych fibroblastów mogą być odpowiedzialne za regulację syntezy kolagenu przez te fibroblasty [34].

Za rolę zaburzeń immunoregulacji związanej z limfocytami może przemawiać obecność u części chorych z EF zaburzeń erytropoezy (aplastyczna anemia), trombocytopenii (związana z obecnością przeciwciał) oraz niedobór immunoglobuliny A [30]. Także dobry efekt terapeutyczny osiągany u części chorych po leczeniu cymetydyną specyficznym (selektywnym) antagonistą receptora H2, która jak wykazano działa hamująco nie tylko na komórki tuczne ale także może mieć wpływ na subpopulację limfocytów obwodowych (wykazano na ich powierzchni receptor H2) – może potwierdzać znaczącą rolę limfocytów w powstawaniu objawów klinicznych [30].

Charakterystyczną cechą EF jest gwałtowny, często gorączkowy początek, zazwyczaj poprzedzony nadmiernym wysiłkiem lub urazem [6,20,24,26,28]. Zmiany skórne są zwykle symetryczne, początkowo pod postacią obrzęku, dotyczą przedewszystkim kończyn (88%), znacznie rzadziej dochodzi do zajęcia skóry tułowia, dłoni, stóp i twarzy. Część chorych podaje ból w obrębie zmienionej chorobowo skóry [1,6]. W niektórych przypadkach zmiany skórne poprzedzone są osutką odropodobną, wykwitami o charakterze rumieniowym, niekiedy towarzyszącym świądem [34]. Skóra zmieniona chorobowo może być hipo- lub hiperpigmentowana, niekiedy swędząca i łuszcząca się [17]. Zazwyczaj szybko rozwija się stwardnienie skóry i tkanki podskórnej w niektórych przypadkach dające obraz skórki pomarańczowej lub miseczkowatych zagłębieni, co jest związane z masywnym włóknieniem przegrod łącznotkankowych [6,11,28]. Stwardnienie tkanek może być tak znaczne, że przypomina konsystencję drewna [20]. W niektórych przypadkach na wewnętrznych powierzchniach ramion obserwuje się biegnące wzdłuż powierzchniowych naczyń żylnych zagłębienia, szczególnie wyraźnie widoczne przy uniesieniu ramion (*groove sign*) [6]. U 29% obserwuje się pojedyncze lub liczne ogniska skórnej postaci twardziny ograniczonej (*morphea guttata*, *morphea generalizata*, *pansclerotic morphea*) [6,12,15,24]. Opisywano znaczny przyrost masy ciała w ostrej fazie choroby [4].

Przykurcze stawów z ograniczeniem ruchomości pojawiają się w 55-75% przypadków, najczęściej zajęte są stawy: łokciowe, nadgarstki, skokowe, kolanowe, śródreżcza i obręczy barkowej. W ponad 20% przypadków obserwuje się zespół cieśni nadgarstka, czasem parestezje dotyczące rąk [6,9,17]. Bóle, rzadziej zapalenia stawów dotyczą ok. 40% chorych, obejmując zarówno małe jak i duże stawy [6,23]. W pewnej grupie chorych występowały bóle mięśniowe [4,6]. Niezwykle rzadko obserwuje się teleangiektazje, sklerodaktylię, wapnicę i objaw *Raynaud'a* (mniej niż 5%) [20] – obraz kapilaroskopowy jest prawie zawsze prawidłowy [6,24,26,33]. Niezmiernie rzadko u chorych na EF stwierdzano zmiany w narządach wewnętrznych takie jak w przebiegu twardziny układowej [6,20]. W piśmiennictwie pojawiły się również doniesienia dotyczące współistnienia EF z anemią aplastyczną i trombocytopenią (10% chorych), zespołem *Sjögrena*, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, zespołami myeloproliferacyjnymi [6,24,26].

Według *Shulmana* poza zmianami zapalnymi i włóknieniem obejmującym skórę, tkankę podskórną i powięź, najczęściej towarzyszy EF obwodowa eozynofilia i hipergammaglobulinemia. Powyższe zmiany w badaniach laboratoryjnych są obserwowane we wczesnej fazie choroby [6,18]. Wartość obwodowej eozynofilii waha się od 4 do 70% (N: 0,3-7,0%), często ponad 1000 komórek/mm<sup>3</sup> (N: 12-760 komórek/mm<sup>3</sup>) [3,6,19,24,29]. Inne wartości morfologiczne krwi są prawidłowe [29]. Zaburzenia hematologiczne są niekiedy wykrywane jedynie w czasie badania szpiku kostnego, gdzie obserwowana jest mielodysplasia, ale także wzrost ilości komórek plazmatycznych i eozynofili [7]. Hipergammaglobulinemia opisywana jest nawet u 65-75% chorych i dotyczy zwłaszcza immunoglobuliny IgG [6,17]. Zdecydowana większość chorych ma średnio podwyższony odczyn opadania krwinek [6,17,20].

Badanie histopatologiczne jest konieczne do postawienia rozpoznania EF. Wycinek powinien być pobrany w jednym bloku (skóra, tkanka podskórna, powięź, ewentualnie mięsień poprzecznie prążkowany). W celu uwidocznienia poszczególnych struktur stosowane są różne metody barwienia preparatów histopatologicznych – rutynowo hematoksyliną – eozyńną. Barwienie metodą *Giemsa* pozwala uwidocznić komórki tuczne i eozynofile, barwienie *Masson'a* – włókna kolagenowe, a błękitem metylenowym – depozyty mucyny. Cechą charakterystyczną, niezależną od fazy choroby jest brak zmian w naskórku. Natomiast w zależności od stadium schorzenia obserwuje się w preparacie nieco odmienny obraz histopatologiczny (tabela I) [6,11,13,17,20,23,25,29,34].

Badanie przy pomocy rezonansu magnetycznego wykazuje pogrubienie powięzi, a wzmocnienie sygnału z powierzchniowych włókien mięśniowych jest proporcjonalne do intensywności stanu zapalnego. Badanie to, lokalizując precyzyjnie obszary nasilonego stanu zapalnego ułatwia wykonanie celowej biopsji [4].

W celu oceny nasilenia włóknienia w głę-

Tabela I

Zmiany histopatologiczne we wczesnej i późnej fazie eozynofilowego zapalenia powięzi.  
Histopathological changes in the early and the late phase of eosinophilic fasciitis.

Wczesne stadium EF	Późne stadium EF
<b>Naskórek</b>	
Niezmieniony	Niezmieniony
<b>Skóra właściwa</b>	
Obrzęk kolagenu i podścieliska łącznotkankowego bez ewidentnych objawów włóknienia. Obfity naciek zapalny z przewagą komórek plazmatycznych, limfocytów, mastocytów i eozynofili (część z nich zdegranulowana), zlokalizowany wokół niezmiennych naczyń krwionośnych (tworzy "kolnierz") i przydatków skóry. Zwiększone odkładanie się mucyny	Zwiększenie ilości i grubości włókien kolagenowych. Naciek zapalny zlokalizowany przeważnie w dolnych warstwach skóry właściwej, złożony głównie z limfocytów, histocytów i komórek plazmatycznych. Nie obserwowano w nacieku eozynofili i komórek tłuszcznych
<b>Tkanka podskórna</b>	
Zwłóknienie przegród międzyplattowych z następowym wypieraniem komórek tkanki tłuszczowej przez tkankę włóknistą. Zwiększone odkładanie się mucyny	Masywne pogrubienie przegród międzyplattowych. Dużo mucyny
<b>Powieź</b>	
Znacznie pogrubiała (nawet 3-4 krotnie). Masywny naciek z komórek plazmatycznych, limfocytów, mastocytów eozynofili z grubymi wiązkami kolagenu	Znacznie pogrubiała i zwłókniała. Minimalny naciek zapalny bez eozynofili i komórek tłuszcznych
<b>Tkanka mięśniowa</b>	
Średnio nasilony naciek złożony z limfocytów, makrofaagów i komórek plazmatycznych zlokalizowany w przegrodach międzymięśniowych, tuż poniżej zajętej powięzi. Brak cech degeneracji komórek mięśniowych.	

bokich tkankach powięzi używano także metody ultrasonograficznej (20MHz) [25].

Produkty przemiany tryptofanu są badane zarówno w surowicy jak i w moczu dobowym. W surowicy można oznaczać: poziom tryptofanu, L-kinureniny, kwas quinolinowy, natomiast w moczu: kwas 5-hydroksyindolomigdałowy (5-HIAA) [29].

U chorych na ogół nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciwjadrowych charakterystycznych dla twardziny (typu Scl-70, ACA) [1,6,20,29]. Czynniki reumatoidalny jest prawie zawsze nieobecny [1,20]

Ze względu na towarzyszące niekiedy bóle i kurcze mięśniowe wskazane jest badanie poziomu CPK i aldolazy. U większości chorych poziomy CPK są prawidłowe, natomiast poziom aldolazy może być wyższy [29]. Varga tłumaczy niski poziom CPK u tych chorych obecnością inhibitorów aktywności enzymu kinazy fosfokreatyniny, podobnie jak to opisywano u chorych z myopatią towarzyszącą twardzinie [34].

Ponieważ objawy kliniczne mogą być bardzo zbliżone do obserwowanych w twardzinie układowej (SSc) konieczne jest wykluczenie zmian narządowych charakterystycznych dla SSc [29].

Naturalny przebieg schorzenia cechuje się niekiedy samoistnym ustąpieniem objawów klinicznych obserwowanym po 3-5 latach [16,25,26,29]. Obserwowano również remisję zmian po odstawieniu tryptofanu [29]. Włączenie wczesnego leczenia zapobiega powstaniu przykurczów i pojawieniu się zespołu cieśni nadgarstka [25]

Lekiem pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy stosowane w średnich dawkach (np. 30-60 mg prednisolonu) [4,7,20,29,30] w pojedynczych przypadkach były także używane w terapii dożylniej z dobrym efektem [7]. Powodują one zazwyczaj natychmiastowy spadek obwodowej eozynofilii, a następnie poprawę kliniczną. Opisywano

równoczesny z poprawą kliniczną znaczny spadek masy ciała dochodzący nawet do 12 kg/tydzień [20,29].

W niektórych ośrodkach podjęto próbę leczenia EF środkami przeciwmalarycznymi w monoterapii lub częściej w połączeniu z glikokortykosteroidami. W opisanych przypadkach uzyskiwano częściową lub całkowitą remisję [12,15,20,26].

Ze względu na hamujący wpływ na aktywność komórek posiadających na swojej powierzchni receptor  $H_2$  (mastocyty, część limfocytów) a także w związku z doniesieniami o podwyższonym poziomie histaminy we krwi chorych z EF próbowano włączyć do terapii leki będące antagonistami receptora  $H_2$  (np.: cymetydynę), uzyskując korzystny efekt terapeutyczny [4,22]. Leki te nie powinny być stosowane w terapii długoterminowej ze względu na wywoływanie objawów ubocznych takich jak biegunki, bóle mięśniowe, neutropenia i zaburzenia psychiczne (stany splątania)

Stosowano także leki z grupy preparatów niesterydowych p-zapalnych (NLPZ), jednak uzyskiwane efekty terapeutyczne były bardzo różne [4,26].

Zadawalającą poprawę kliniczną osiągnano po leczeniu penicyllaminą oraz methotrexatem [7]. Fotochemioterapia z zastosowaniem doustnych i miejscowych (kąpiele) oksolarenów w połączeniu z naświetlaniami lampą PUVA były stosowane w leczeniu rozsianej twardziny skórnej i twardziny linijnej z dobrym efektem [25]. Promieniowanie UVA indukuje powstawanie tlenu syngletowego, który pobudza aktywność metaloproteinazy I, należącej do grupy kolagenaz [35]. R. Schiener i wsp. zastosowali miejscowe kąpiele oksolarenowe z następową PUVA-terapią w leczeniu chorego z EF osiągając dobry efekty terapeutyczny [25]. Cyklosporyna i immuran były stosowane u niektórych chorych opornych na standardowe metody

terapii [7].

Na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa nie ulega wątpliwości, że na rozwój eozynofilowego zapalenia powięzi wpływa wiele czynników. Spośród nich na szczególną uwagę zasługują:

- spożywanie preparatów zawierających L-tryptofan,
- ekspozycja na czynniki promujące reakcje zapalne (np.: endotoksyna),
- czynniki zaburzające prawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej u osób predysponowanych.

*Fasciitis eosinophila* jest przez wielu badaczy zaliczana do szerokiego spektrum chorób twardzinowych. Istnieją jednak rozbieżności dotyczące powiązania tej jednostki z twardziną ograniczoną i układową.

Analizując przytoczone powyżej piśmiennictwo można stwierdzić, że większość autorów uznaje EF za odrębną jednostkę chorobową. Jako argumenty przemawiające za tą tezą wymieniane są:

- ostry początek choroby po intensywnym wysiłku fizycznym,
- brak w obrazie klinicznym zajęcia narządów wewnętrznych,
- nieobecność objawu *Raynaud'a* i patologicznych zmian w obrazie kapilaroskopowym,
- dłonie, stopy i twarz wolne od zmian chorobowych,
- brak przeciwciał ACA i Scl-70,
- możliwość samoistnego ustępowania zmian klinicznych,
- ustępowanie zmian po ogólnym leczeniu kortykosteroidami.

Kontrargumenty to: obecność nacieku zapalnego w twardzinie skórnej głębokiej, który jest zlokalizowany głęboko w skórze właściwej i może dochodzić aż do mięśni, a liczba eozynofili obecnych w tym nacieku jest zależna od nasilenia stanu zapalnego oraz pojedyncze obserwacje chorych z EF u których po różnym czasie rozwinęły się typowe dla twardziny układowej zmiany skórne i narządowe.

#### Piśmiennictwo

1. Bernacka K., Kuryliszyn-Moskal A., Stasiewicz A.: Eozynofilowe zapalenie powięzi (*Fasciitis eosinophila*) - opis przypadku. *Reumatologia* 1989, 27, 59.
2. Blauvelt A., Falanga V.: Idiopathic and L-tryptophan-associated eosinophilic fasciitis before and after L-tryptophan contamination. *Arch. Dermatol.* 1991, 127, 1159.
3. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: *Dermatology*, Springer Berlin, 2000, 751-832.
4. Costenbader K.H., Kieval R.L., Andersen R.J.: Eosinophilic phasciitis presenting as pitting edema of the extremities. *Am. J. Med.* 2001, 111, 318.
5. Cox D., Earle E., Lieferman K. et al.: Elevated levels of eosinophil major basic protein in the sera of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1995, 38, 939.
6. Crofford L.J.: *Connective tissue disorders w: Reumatologia Klippel J.H., Dieppe P.A. Mosby Londyn, 1994, 1.1-33.2.*
7. Farrell A.M., Ross J.S., Bunker C.B.: Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune thyroid disease and myelodysplasia treated with pulsed methylprednisolone and antihistamines. *Br. J. Derm.* 1999, 140, 1185.
8. Hayes M.P., Quearry B.J., Markey S.P.: Systemic endotoxin increases L-tryptophan, 5-hydroxy-indoleacetic acid 3-hydroxykynurenine and quinolinic

- acid content of mouse cerebral cortex. *Br. Res.* 1989, 491, 173.
9. Henc-Mitis J., Kierat J.: Kwasochłonne zapalenie powięzi u młodej kobiety. *Wiad. Lek.* 1986, 39, 344.
  10. Hoffman R., Dainiak N., Sibra S.K. et al.: Antibody mediated aplastic anemia and diffuse fasciitis. *N. Eng. J. Med.* 1979, 300, 718.
  11. Huemer M., Seeber A., Huemer Ch.: Scleroderma-like syndrome in a child: eosinophilic fasciitis or scleredema adulltorum? *Eur. J. Pediatr.* 2000, 159, 520.
  12. Ilowite N.T.: Muscle, reticuloendothelial and late skin manifestations of Lyme disease. *Am. J. Med.* 1995, 98, 63.
  13. Jaworsky Ch.: Connective tissue diseases. [W:] Lever's histopathology of the skin. Elder D. (red.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 253-286.
  14. Krauser R.E., Tuthill R.J.: Eosinophilic fasciitis. *Arch. Dermatol.* 1977, 113, 1092.
  15. Laphanpal S., Ginsburg W.W., Michet C.J. et al.: Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 1988, 17, 221.
  16. Maddison P.J.: Eosinophilic fasciitis. *Br. J. Rheumatol.* 1990, 29, 81.
  17. Małdykowa H., Jędryka-Góral A., Polowiec Z.: Fasciitis eozynophilica w świetle obserwowanych przypadków. *Reumatologia* 1983, 21, 277.
  18. Martin R.W., Duffy J., Lie J.T.: Eosinophilic fasciitis associated with use of L-tryptophane: a case control study and comparison of clinical and histopathologic features. *Mayo Clin. Proc.* 1991, 66, 892.
  19. Masuoka H., Kikuchi K., Takahashi S. et al.: Eosinophilic fasciitis associated with low-grade T-cell lymphoma. *Br. J. Derm.* 1998, 139, 928.
  20. Michet C.J., Doyle J.A., Ginsburg W.W.: Eosinophilic fasciitis. Report of 15 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1981, 56, 27.
  21. Noguhi H., Kephard G.M., Colby T.V. et al.: Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1992, 140, 521.
  22. Ohno L., Lea R.G., Flanders K.C. et al.: Eosinophiles in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor - beta 1 gene (TGFbeta1). *J. Clin. Invest.* 1992, 89, 1662.
  23. Olson N.Y., Lindsey C.B., Kepes J.J.: Eosinophilic fasciitis presenting as inflammatory polyarthritis. *Pediatrics* 1986, 78, 512.
  24. Rowell N.R., Goodfield M.J.D.: The connective tissue diseases. [W:] Textbook of dermatology Champion R.H. (red.), 6th ed, Blackwell Science, Oxford - Londyn, 1998, 2437-2576.
  25. Schiener R., Behrens - Williams S.C., Gottlober P. et al.: Eosinophilic fasciitis treated with psoralen - ultraviolet A bath photochemotherapy. *Br. J. Derm.* 2000, 142, 804.
  26. Seibold J.R.: Scleroderma. [W:] Textbook of Rheumatology. Kelley W.N. (red.) Sandauers, Philadelphia, 1997, 1133-1163.
  27. Shulman L.E.: Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1975, 88, 70.
  28. Siemińska S., Jabłońska S., Polowiec Z. i wsp.: Fasciitis eozynophilica - przejście w układową twardzinę. *Ped. Pol.* 1985, 60, 262.
  29. Silver R.M., Melvyn P.H., Maize J.C. et al.: Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N. Eng. J. Med.* 1990, 322, 874.
  30. Solomon G., Barland P., Rifkin H.: Eosinophilic fasciitis responsive to cimetidine. *Ann. Int. Med.* 1982, 97, 547.
  31. Stanek G., Konrad K., Jung M. et al.: Shulman syndrome, a scleroderma subtype caused by *Borrelia burgdorferi*? *Lancet* 1987, i, 1490.
  32. Sternberg E.M., Hill J.M., Chrousos G.P. et al.: Inflammatory mediator - induced hypothalamic - pituitary - adrenal axis activation is defective in streptococcal celi wall arthritis - susceptible Lewis rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 2374.
  33. Stępień B., Janicka D., Bowszyc J.: Fasciitis eosinophilica. *Ped. Pol.* 1984, 59, 331.
  34. Varga J., Peltonen J., Uitto J. et al.: Development of diffuse fasciitis with eosinophilia during L-tryptophan treatment: Demonstration of elevated type I collage gene expression in affected tissues. *Ann. Inter. Med.* 1990, 112, 334.
  35. Wlasczek M., Briviba K., Stricklin G.P. et al.: Single oxygen may mediate the ultraviolet A - induced synthesis of interstitial collagenase. *J. Invest. Dermatol.* 1995, 104, 194.