

Schnitzlerův syndrom = chronická urtika + monoklonální gamapatie typu IgM + osteolytické-osteosklerotické kostní změny

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹, MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹,
MUDr. Jiří Neubauer², MUDr. Jiří Prášek, CSc.³, prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.¹

¹Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

²Radiologická klinika LF MU a FN Brno

³Klinika nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Schnitzlerův syndrom je vzácná choroba, charakterizovaná chronickou kopřivkou a přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM a dalšími znaky. Diagnózu jsme u našeho pacienta stanovili v roce 1996 a v průběhu 12 let jsme u něj testovali a vyhodnocovali četné léčebné postupy. Bolesti kostí v oblastech s prokázanými osteolyticko-osteosklerotickými změnami zcela vymizely při pravidelné aplikaci bisfosfonátů (pamidronat a později klodronat). Dočasně a částečně přínosnou byla léčba interferonem alfa a následně světloléčba PUVA. Jako zcela nepřínosné byly vyhodnoceny následující postupy: vysoké dávky dexametazonu, léčba 2-chlordeoxyadenosinem, léčba cyklosporinem, léčba kombinací bortezomib, thalidomid dexametazon. Teprve podání preparátu anakinra zásadně změnilo život nemocného, zcela odstranilo kožní projevy a upravilo hodnoty CRP a hemoglobinu na normu.

Klíčová slova: Schnitzler syndrom, gamapatie, urtika, anakinra.

Schnitzler syndrome – chronic urticaria + monoclonal gammopathy IgM + osteolytic-osteosclerotic bone changes

Schnitzler syndrome is a rare disorder characterized by chronic urticaria, the presence of monoclonal class IgM immunoglobulin, lymphadenopathy and fevers. We report on a patient who was diagnosed in 1996 and over the next 12 years underwent a number of therapies. Bone pain associated with proven osteolytic and osteosclerotic lesions resolved on regular bisphosphonate treatment with pamidronate and, later, clodronate. The patient had transient benefit from treatments with interferon-alpha and with PUVA. No therapeutic effects were seen with high-dose dexamethasone, 2-chlordeoxyadenosin, cyclosporine, or the combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone. However, on therapy with anakinra the patient's skin symptoms resolved completely and the values of CRP and hemoglobin normalized.

Key words: Schnitzler syndrome, gammopathy, urticaria, anakinra.

Dermatol. praxi 2011; 5(1): 28–31

Úvod

V roce 1974 poprvé popsal Schnitzler se spoluautory pět pacientů s chronickou kopřivkou (urtikariální vaskulitidou), spojenou s kostními změnami (kombinace hyperostózy a osteolýzy), s lymfadenopatií a s přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM, k průběhu nemoci se pak vrátil ve své publikaci 1989 (1, 2). Diagnostická kritéria a typické příznaky shrnuje tabulka 1. Schnitzlerův syndrom je nutno mít na zřeteli vždy při diferenciální diagnostice chronické kopřivky a při diagnostice teploty nejasného původu (3, 4). V následujícím textu popíšeme naše čtrnáctileté zkušenosti s četnými léčebnými postupy, kterými jsme se v průběhu 12 let snažili zmírnit utrpení tohoto nemocného.

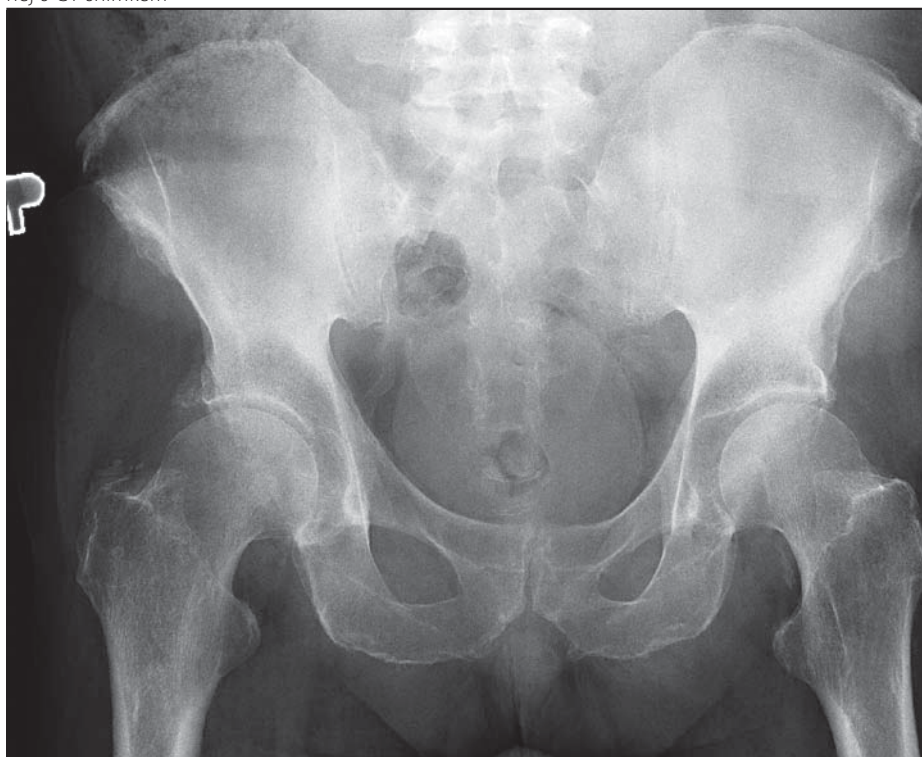
Popis případu

Muž, narozený 1944, neměl do roku 1989 žádné vážnější onemocnění. Od roku 1989

se datují kožní problémy typu urtiky, pro něž navštívil velmi četné dermatologické ambulancce. Po vyšetřeních byl nález vždy shrnut do tří slov: urtika nejasného původu. V roce 1995 byl

Tabulka 1. Diagnostická kritéria Schnitzlerova syndromu (Lipsker 2001)

Major criteria – velká kritéria
■ kopřivkový exantém (<i>urticarial skin rash</i>) ■ monoklonální imunoglobulin třídy IgM (nebo IgG u variantního typu) (<i>monoclonal IgM component or IgG by variant type</i>)
Minor criteria – malá kritéria
■ Intermitentní subfebrilie či febrilie (<i>intermittent fever or subfebrilie</i>) ■ Artralgie (artritida) a/nebo bolest kostí (<i>artralgia or arthritis or bone pain</i>) ■ Lymfadenopatie (<i>palpable lymph nodes</i>) ■ Hepato- a/nebo splenomegalie (<i>liver or spleen enlargement</i>) ■ Zvýšená sedimentace erytrocytů (<i>elevated erythrocyte sedimentation rate</i>) ■ Leukocytosis ■ Abnormální struktura kostí prokázaná na základě radiologického či histologického vyšetření, obvykle typu smíšených osteolyticko-osteosklerotických či hyperostotických změn (<i>abnormal finding on bone morphologic investigation</i>)
Diagnóza Schnitzlerova syndromu je splněna
■ pokud jsou přítomna obě hlavní kritéria ■ pokud jsou přítomna nejméně další dvě malá kritéria ■ po vyloučení jiných diferenciálně diagnostických příčin: hyperIgD syndromu, Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti, urtikariální vaskulitida se sníženou hladinou komplementu, získaný deficit C1 inhibitoru, kryoglobulinemie

Obrázek 1. Osteolyticko-osteoproduktivní změny lícních kostí**Obrázek 3.** Mírné zahuštění kostní struktury na bázi lopat kyčelních kostí, více vlevo – porovnej s CT snímkem

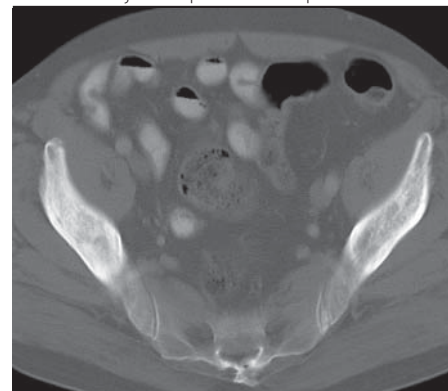
odeslán na naše pracoviště s nálezem monoklonálního imunoglobulinu IgM, s podezřením na Waldenströmovu makroglobulinemii. Při prvním vyšetření udával pacient nesnesitelné svědění velkoplošných kopřivkových morf a dále bolesti v oblasti bederní páteře a pánve.

Nemocný byl v roce 1995 vyšetřen s následujícími výsledky:

- CT mediastina a CT břišní dutiny bez lymfadenopatie či jiného patologického nálezu.
- Trepanobiopsie lopaty kosti kyčelní: fibrózní kostní dřev, bez patologické infiltrace.
- Cytologické hodnocení kostní dřevě: bez patologického nálezu, 26 % lymfocytů.
- Krevní obraz: leukocyty: $9,78 \times 10^9/l$, erytrocyty: $4,06 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 128 g/l trombocyty: $278 \times 10^9/l$, neutrofily $6,3 \times 10^9/l$, diferenciální krevní rozpočet bez patologické

odchytky, počet eozinofilů i basofilů byl v normě.

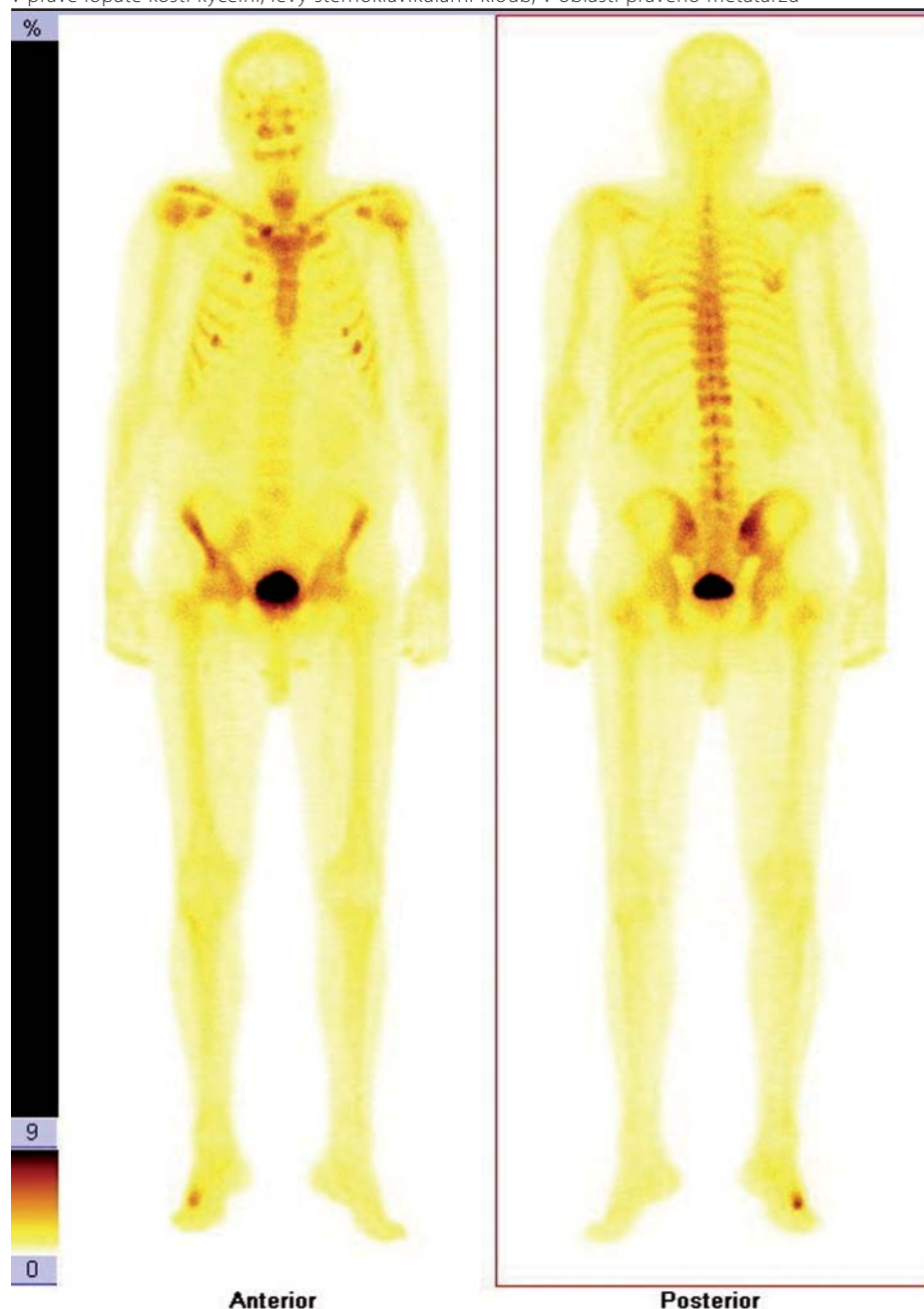
- Beta2-mikroglobulin: 0,90 g/l, celková bílkovina v séru: 85 g/l, bílkovina v moči: 0,16 g/l.
- Imunofixace a denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu v séru: IgM kappa o koncentraci 17,4 g/l. V moči nekvantifikovatelné množství lehkých řetězců kappa.
- Polyklonální imunoglobuliny kvantitativně: IgG 16,6 g/l, IgA 2,30 g/l, polyklonální IgM nebyl pro přítomnost monoklonálního IgM stanoven.
- C reaktivní protein: zvýšen na 46 mg/l. Sedimentace erytrocytů byla trvale zvýšená.
- Ostatní laboratorní hodnoty (urea, kreatinin, ionty, enzymy a další) byly zcela ve fyziologickém rozmezí.

Obrázek 2. Smíšené změny lopat kostí kyčelních včetně jemné perioseální apozice vlevo

Při prvním vyšetření jsme stav zhodnotili jako monoklonální gamapatie typu IgM nejasného významu (**monoclonal gammopathy of unknown significance – MGUS**), s kopřivkou nejasného původu. Kožní lékaři otestovali dostupná antihistaminika, žádné z nich však nezmírnilo svědění. Jedině prednison v dávce kolem 20 mg denně (10–30 mg, dle intenzity potíží) dostatečně mírnil svědění, i když je neodstranil zcela. Tato dávka byla ponechána dlouhodobě. Nemocný po prednisonu pociťoval výraznou subjektivní úlevu a bylo zřetelné zmenšení intenzity urtiky.

V červnu 1996 při kontrolním vyšetření si pacient stěžoval na bolesti v oblasti sakroiliakálního skloubení, pánve a kyčelních kloubů. Dále udával intermitentní subfebrilie až febrilie. Ke zvýšení teploty docházelo vždy v době výsevu nových velkoplošných morf. Při objektivním vyšetření vyjma velkoplošné urtiky byl klinický nález nenápadný, nebyla hmatná lymfadenopatie ani hmatná hepato či splenegalie. Pro bolesti provedeno CT pánve s nálezem strukturálních změn v pravé lopatě kosti kyčelní, kombinace sklerotických změn a drobné ložiskové osteolýzy (obrázky 1–3). Dále byla zjištěna mírná splenomegalie. Scintigrafie skeletu prokázala výrazně vyšší kumulaci radiofarmaka v pravé lopatě kosti kyčelní a v oblasti pravého sakroiliakálního skloubení (obrázek 4). Závěr histologického vyšetření kůže byl: změny odpovídající urtice s perivaskulárními infiltráty, složenými z lymfocytů, histiocytů a neutrofilů. Žádná klonální proliferace však nebyla v infiltrátech potvrzena. Hodnota beta2-mikroglobulinu byla 1,96 mg/l, byla však trvale zvýšená hodnota CRP (46–70 mg/l). Kostní hustota, měřená metodou DEXA, byla v roce 1999 -0,8 SD v oblasti L2–L4, celková hodnota vyšla -0,6 SD, v roce 2008 se osteopenie v oblasti L2–L4 prohloubila na -1,1 SD). Tyto výsledky odpovídaly kritériím Schnitzlerova syndromu.

Obrázek 4. Scintigrafie skeletu techneciumpyrofosfátem. Zvýšená aktivita je vidět cca v 3. a 6. žebro vpravo ventrálně, cca v 6. a 7. žebro ventrálně vlevo, v pravém SI skloubení, v pravé lopatě kosti kyčelní, levý sternoklavikulární kloub, v oblasti pravého metatarzu



Obrázky 5–8. Kopřivkové svědící makulopalupční morfy provázející Schnitzlerův syndrom před zahájením léčby anakinrou



Léčba

Bisfosfonáty

Pro bolesti kostí a známky kostní přestavby jsme ihned po stanovení diagnózy začali podávat pamidronat (90 mg ve 28denních intervalech). Později jsem přešli na klodronat (900 mg i.v. infuze ve 14denních intervalech nebo 1500 mg infuze ve 28denních intervalech). V průběhu 12 let jsme podávání bisfosfonátů 3x přerušili a vždy vzplanuly kostní bolesti. Po obnovení nitrožilního podávání bisfosfonátu bolesti kostí opět ustaly.

Léčba použitá v letech 1996–2007

V uvedených letech jsme pacientovi postupně podávali následující léky: kortikoidy, 2-chlor-

deoxyadenosin, interferon alfa, cyklosporin, thalidomid, bortezomib a léčili jej metodou PUVA. Z těchto léků měl výraznější efekt interferon alfa a thalidomid, po určité době však u obou léků převážily nežádoucí účinky nad přínosem léku a jejich podávání bylo ukončeno.

Anakinra

V roce 2006 a 2007 se objevily zprávy o značném efektu léku anakinra u této nemoci. Léčbu podkožními injekcemi preparátu anakinra (Kineret Amen) jsme zahájili v listopadu 2007. Kopřivkový výsev před první injekcí anakinry ilustrují obrázky 5, 6, 7, 8. Po podání první injekce došlo ihned k výraznému zmenšení kop-

řivkového výsevu a po třetí injekci k vymizení kopřivkových morf i pocitu svědění (obrázky 9, 10, 11). Injekce dosud snáší bez potíží. Pacient přestal užívat prednison, který doposud jediný ze všech symptomatických léků dlouhodobě a účinně tlumil svědění kůže. Tím pádem se výrazně zlepšila kompenzace steroidy indukovaného diabetu a pacient je nyní bez aplikace inzulínu pouze na dietě. Injekce si nemocný aplikuje sám a snáší je bez vedlejších nežádoucích subjektivních projevů. K úplnému vymizení příznaků je však třeba injekce aplikovat denně, při aplikaci ob den se již objevuje nepatrný pruritus. V době kdy vážla dodávka tohoto léku jsme dočasně přešli na aplikaci ob den,

Obrázky 9–11. Třetí den po zahájení léčby anakinrou již kopřivkové formy nebyly vůbec patrné



což vedlo k tomu, že vždy ke konci druhého dne se objevilo nevelké svědění a urtikové málo výrazné morfy. Proto, pokud lze, preferuje pacient aplikaci každý den, při které se cítí lépe než při aplikaci ob den.

V průběhu léčby se upravila hodnota CRP na normu, snížená koncentrace hemoglobinu (odpovídající anémii chronických chorob) se také zcela upravila, počty neutrofilů jsou sice při léčbě sniženy, neklesají však pod hodnotu $1 \times 10^9/l$, diferenciální krevní rozpočet je v normě. V současnosti má pacient sice stabilní hodnotu monoklonálního imunoglobulinu IgM, která v roce 1995 byla 17,4 g/l a nyní v roce 2008 je 21 g/l. Hodnoty polyklonálních imunoglobulinů však od doby stanovení diagnózy výrazně poklesly: IgG celkové z 16,6 g/l na 3,29 g/l; IgA z 2,30 na 0,12 g/l.

Snižovaný počet granulocytů a snížená hladina imunoglobulinů však není následován zvýšeným výskytem infekcí. Vzhledem k změnám na skeletu pacient pokračuje trvale v aplikaci bisfosfonátů v dávce 1x měsíčně (klodronat 1 500 mg).

Diskuze

Schnitzlerův syndrom je vzácnou chorobou, která možná není často správně rozpoznávána. Počet popsaných případů v literatuře je nevelký, většina popisů je z Evropy. Průměrný věk nemocných je 60 let (4).

Léčba Schnitzlerova syndromu byla až do příchodu preparátu anakinra velmi neuspokojivá a deprimující. V literatuře je možné najít formou popisu případů informace o četných léčebných postupech. Žádný z dříve popsaných léčebných postupů nevedl pravidelně k dlouho-

dobému úspěchu (4). Ty nejnadějnější léčebné postupy jsme testovali u našeho pacienta s výše popsaným malým, nebo žádným efektem.

Zásadní změnu přinesl až zcela nový preparát anakinra, což je antagonist receptoru pro interleukin-I. V literatuře jsme našli pouze pozitivní hodnocení této léčby. Ve všech popsaných případech navodila první injekce ihned kompletní remisi nemoci. Anakinra odstranila zcela svědění kůže a kožní projevy (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Nejdelší zkušenost s podáváním preparátu anakinra, popsaná v literatuře, je tříletá. Po celou dobu podávání tohoto léku zůstal nemocný v kompletní remisi nemoci (5).

Na základě naší zkušenosti můžeme potvrdit parciální léčebný efekt interferonu alfa a léčby metodou PUVA, ostatní testované léčebné alternativy (vysoké dávky dexametazonu, 2-chlordeoxyadenosin, thalidomid, cyklosporin a kombinace bortezomibu thalidomidu a dexametazonu) byly neúčinné. Jedině anakinra vedle ke kompletní regresi všech symptomů nemoci a k návratu nemocného do běžného života, jehož kvalita byla asi po 18 let snižována neustálým intenzivním pruritem a subfebriliemi provázejícími výsevy urtiky.

Velmi podrobný přehled na téma Schnitzlerův syndrom uvádíme v časopise Vnitřní Lékařství (11), a proto zde v diskuzi jsme uvedli jen několik nejdůležitějších prací.

Literatura

1. Schnitzler L, Hurez D, Verret JL. Urticaire chronique osteoconcentration-macroglobulinémie. *Cas Princeps Etude sur 20 ans Ann. Dermatol Venereol* 1989; 116: 547–550.
2. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M, et al. Urticaire chronique lesions osseuses macroglobulinémie IgM: Maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph.* 1974; 81: 363–366.

3. de Kleijn EM, Telgt D, Laan R. Schnitzler's syndrome presenting as fever of unknown origin (FUO). The role of cytokines in its systemic features. *Neth J Med.* 1997; 51(4): 140–142.

4. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A on behalf of the Schnitzler's Syndrome Study Group. Schnitzler's syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 37(3): 137–148.

5. de Koning HD, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JCH, Netea MG, van der Meer MWM. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4): 542–524.

6. Eiling E, Möller M, Kreiselmaier I, Brach J, Schwarz T. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(2): 361–364.

7. Gilson M, Abad S, Larroche C, Dhote R. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(6): 931.

8. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernandez-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler's syndrome with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(7): 2226–2227.

9. Schneider SW, Gaubitz M, Luger TA, et al. Prompt response of refractory Schnitzler's syndrome to treatment with anakinra. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(5 Suppl): S120–S122.

10. Treudler R, Kauer F, Simon JC. Striking effect of the IL-1 receptor antagonist anakinra in chronic urticarial rash with polyclonal increase in IgA and IgG. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87(3): 280–281.

11. Adam Z, Krejčí M, Pour L, et al. Schnitzlerův syndrom, popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci *Vnitřní Lék.* 2008; 12: 1140–1155.

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2010

Článek přijat k publikaci: 25. 11. 2010

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno

Jihlavská 100, 625 00 Brno
z.adam@fnbrno.cz

