

Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba

Schnitzler Syndrome: Diagnostics and Treatment

Szturz P.¹, Adam Z.¹, Šedivá A.², Fojtík Z.¹, Čorbová D.³, Neubauer J.⁴, Prášek J.⁵, Hájek R.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Ústav imunologie, 2. LF UK a FN Motol

³ Dermatovenerologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴ Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

⁵ Klinika nukleární medicíny, LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Chronická kopřivka, přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM, vysoké zánětlivé parametry (leukocytóza, elevace CRP a zvýšená sedimentace erytrocytů), subfebrilie či febrilie, bolesti kostí a kloubů a některé další znaky jsou diagnostickými kritérii Schnitzler-syndromu. Jedná se o vzácné idiopatické onemocnění, které může vést k potenciálně život ohrožujícím komplikacím rozvojem sekundární amyloidózy či transformací do maligní lymfoproliferace. Je významnou součástí diferenciální diagnostiky chronických kopřivkových projevů a teplot nejasného původu. Diagnostický algoritmus se opírá o typické klinické příznaky a elektroforézu séra a moči k zachycení monoklonální komponenty. V terapii má dominantní úlohu biologická léčba s využitím blokady interleukinu-1 (IL-1), který je klíčovým cytokinem v patogenezi onemocnění. Nejčastěji využívaným léčivem je anakinra (Kineret[™]), rekombinantní antagonist humánního receptoru pro IL-1. Dle dostupných literárních údajů došlo k remisi onemocnění u všech pacientů léčených anakinrou. Anakinra proto představuje významný diagnostický nástroj umožňující odlišit Schnitzler-syndrom např. od monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) asociované s urtikou jiné etiologie. Novou léčebnou alternativu pro pacienty představuje biologická terapie pomocí rilonaceptu (Arcalyst[™]) a kanakinumabu (Ilaris[™]) umožňující prodloužení dávkovacího intervalu, který je u anakinry 24 hod, na 1, resp. 8 týdnů. Tento přehledný článek je rovněž doplněn nálezy z různých zobrazovacích modalit (konvenční radiografie, výpočetní tomografie, klasické scintigrafie skeletu) a dále i fotografiemi pacientů se Schnitzler-syndromem před léčbou anakinrou a po ní. **Cíl:** Cílem práce je upozornit na existenci tohoto raritního zánětlivého a potenciálně premaligního stavu, představit jednoduchý diagnostický algoritmus a uvést přehled léčebných možností pro tyto pacienty. **Závěr:** Maligní potenciál Schnitzler-syndromu, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na onkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by měli být kliničtí onkologové seznámeni se Schnitzler-syndromem.

Klíčová slova

paraproteinemie – mnohočetný myelom – amyloidóza – interleukiny – receptor interleukinu 1-antagonista

Tato publikace byla připravena v rámci aktivity následujících grantů: grantu IGA ČR NT 12215-4 a dále pak grantů MŠMT MSM0021622434, LC06027 a grantů IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 a NS10408.

This publication was prepared as part of the Internal Grant Agency of the Czech Republic grants NT 12215-4, the Ministry of Education, Youth and Sports of the CR grants MSM0021622434, LC06027 and the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 and NS10408.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Petr Szturz

Interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 12. 2010

Přijato/Accepted: 4. 1. 2011

Summary

Backgrounds: The most important diagnostic criteria for Schnitzler syndrome include chronic urticaria, the presence of monoclonal IgM immunoglobulin, marked inflammation (leukocytosis, elevated CRP and erythrocyte sedimentation rate), subfebrile temperatures or fevers and bone and joint pains. It is a rare idiopathic disease that may lead to potentially life-threatening complications such as development of secondary amyloidosis or transformation into malignant lymphoproliferation. Schnitzler syndrome should be included in differential diagnostics of chronic urticaria and fevers of unknown origin. The diagnostic algorithm is based on clinical presentation and serum and urine electrophoreses to detect monoclonal components. Blockade of interleukin-1 (IL-1), key cytokine in the pathogenesis of the disease, dominates current therapeutic protocols. Anakinra (Kineret™), recombinant human IL-1 receptor antagonist, is the most widely used treatment option. According to literature, disease remission was obtained in all treated patients. Therefore, anakinra represents a significant diagnostic possibility to differentiate Schnitzler syndrome from e.g. monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) associated with urticaria of different aetiology. Biological therapy with rilonacept (Arcalyst™) and canakinumab (Ilaris™) represents a new treatment alternative for patients, allowing prolonged dosing intervals of 1 and 8 weeks, respectively (compared to 24 hours with anakinra). The review article also presents findings of various imaging methods (conventional radiography, computed tomography, traditional bone scintigraphy) and photographs of patients with Schnitzler syndrome before and after anakinra therapy. **Design:** The aim of the review is to draw attention to the existence of this rare autoinflammatory and potentially pre-malignant condition, present a simple diagnostic algorithm and provide an overview of therapeutic options for the patients. **Conclusions:** Malign potential of Schnitzler syndrome, possible development into systemic amyloidosis and the fact that patients are frequently referred to oncology clinics for differential diagnostics of monoclonal gammopathy, are the main reasons why clinical oncologists should be aware of Schnitzler syndrome.

Key words

paraproteinemias – multiple myeloma – amyloidosis – interleukins – interleukin 1 receptor antagonist protein

Úvod

Schnitzler-syndrom je vzácné multisystémové onemocnění s nejasnou patogenezi. Od roku 1974, kdy byl francouzskou dermatoložkou Liliane Schnitzler poprvé popsán charakteristický soubor příznaků, se ve světové literatuře objevily, dominantně formou kazuistik, zprávy asi o 100 případech tohoto onemocnění [1,2]. Lze však předpokládat, že skutečný výskyt této choroby, vyzna-

čující se typickou kombinací chronické kopřivky a monoklonální IgM gamapatie, je mnohem vyšší. Další často se vyskytující příznaky zahrnují mj. recidivující epizody subfebrilií či febrilií a bolesti kostí, kloubů a svalů. Radiograficky či histopatologicky lze v některých případech prokázat abnormální strukturu kostí a z laboratorního rozboru krve bývá patrná leukocytóza, elevace CRP a zvýšená sedimentace erytrocytů. Dia-

gnostická kritéria jsou shrnuta v tab. 1 (upraveno podle Lipsker et al [3], de Koning et al [4] a Gilson et al [5]).

Etiopatogeneze Schnitzler-syndromu je značně komplexní a doposud není objasněna. Podle některých hypotéz a podle klinických i laboratorních příznaků je klíčovým bodem patogeneze zánět způsobený interleukinem-1 (IL-1), který je považován za hlavní prozánětlivý cytokin a zodpovídá zřejmě za typické příznaky Schnitzler-syndromu [2,6]. S ohledem na rekurentní charakter zánětlivé odpovědi organismu u těchto pacientů a na výše zmíněnou roli cytokinů je Schnitzler-syndrom některými autory řazen mezi získaná autoinflatorní onemocnění [4,7,8].

Chronická kopřivka někdy provázená intenzivním pruritem bývá u nemocných obvykle hlavním příznakem, který je přivede na dermatologickou ambulanci nebo k praktickému lékaři. Jelikož je diferenciální diagnostika urtikariálních morfů značně rozsáhlá, bývá při sporadických zprávách o Schnitzler-syndromu v odborném tisku toto onemocnění diagnostikováno až s různě dlouhým časovým odstupem. Bez znalosti správné diagnózy bývá léčba frustrující a její výsledky jsou přinejlepším nekonstantní. Dosud nejúčinnější terapie spočívá v blokádě IL-1 většinou pravi-

Tab. 1. Diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu.

Velká kritéria

kopřivkový exantém (+/- pruritus)
monoklonální imunoglobulin třídy IgM (nebo IgG u variantního typu)

Malá kritéria

intermitentní subfebrilie či febrilie
artralgie nebo artritida nebo bolesti kostí
lymfadenopatie
hepato- a/nebo splenomegalie
zánět (leukocytóza, zvýšená sedimentace erytrocytů, elevace C-reaktivního proteinu)
abnormální struktura kostí prokázána radiograficky nebo histologicky (smíšená osteolyticko-osteosklerotická nebo hyperostotická ložiska)
léčebná odpověď na podání receptorového antagonisty interleukinu-1 (anakinry)

Diagnóza Schnitzler-syndromu je splněna:

jsou-li přítomna obě velká kritéria
jsou-li zároveň přítomna nejméně 2 další kritéria malá
a jsou-li vyloučeny jiné diferenciálně diagnostické příčiny



Obr. 1. Kopřivkové morfy u tohoto pacienta dosahovaly velikosti více než 10 cm, byly mapovitého vzhledu a pokrývaly trup, horní a dolní končetiny. Intenzivně svědily a bez léčby byly přítomny stále, staré postupně ustupovaly, zatímco nové vznikaly.



Obr. 2. Kožní projevy nebyly u tohoto pacienta provázené pruritem, pálením ani bolestí v místě vyrážky. Morfy měly typický kopřivkovitý charakter, byly prchavé a v počátku se objevovaly v intervalech asi jednoho týdne. Výsevy postihovaly hlavně hrudník a záda, v menším rozsahu i horní a dolní končetiny. Hlava, krk, dlaně ani plosky postiženy nebyly.

delnou denní aplikací anakinry, receptorového antagonisty IL-1 (firemní název Kineret™).

Tento článek si klade za cíl seznámit čtenáře s touto raritní jednotkou, představuje jednoduchý diagnostický algoritmus vedoucí ke stanovení správné diagnózy a uvádí přehled terapeutických možností, včetně představení některých nových molekul s léčebným potenciálem. Publikována je rovněž série fotografií dokumentujících naše léčebné výsledky.

Klinické, paraklinické a laboratorní nálezy

Chronická kopřivka

Kožní změny (obr. 1 a 2) charakteru chronicko-recidivující až chronicko-kontinuální kopřivky jsou popisovány jako erytematózní makulopapulózní ložiska až splývající geografické plochy velikosti od 0,5 až po více než

10 cm v průměru. Všechna ložiska mají stejnou růžovou až červenou barvu i charakter. Denně se mohou objevovat nové výsevy, trvající 12–36 hod a potom pomalu mizící. U některých pacientů vznikají každý den nové morfy, zatímco u jiných se vyskytují i několik týdnů dlouhé klidové pauzy; u většiny popsaných případů však byly patologické kožní erupce přítomny kontinuálně. K výsevu nových morfů může dojít v souvislosti s konzumací alkoholu, kořeněných jídel, po tělesném vypětí nebo jiném stresu, ale i bez zjevné příčiny. Postiženy bývají obvykle končetiny a trup, zatímco hlava a krk, stejně tak jako chodidla a ruce, zůstávají ušetřeny. Svědění je nekonstantním příznakem, který může zpočátku chybět a objevit se až s odstupem několika měsíců či roků [4,9,10].

Kieffer et al [11] vyčlenili z nepřesně vymezené skupiny tzv. neutrofilních ur-

tikarií klinickopatologickou jednotku, kterou označili jako neutrofilní urtikariální dermatózu (*neutrophilic urticarial dermatosis*). U takto postižených pacientů se vyskytují kožní eflorescence charakteru kopřivky (plošné papulózní vyvýšené, ostře ohraničené tuhé morfy) s histopatologickými znaky neutrofilní dermatózy, tedy s perivaskulárními a intersticiálními neutrofilními infiltráty s intenzivní leukocytoklasií, ale bez přítomnosti vaskulitidy a bez edému dermis. Odlišit je nutné urtikariální vaskulitidu s histopatologickými známkami vaskulitidy (prosáknutí endotelu, extravazace erytrocytů, fibrinoidní nekróza cévní stěny) a nález u Sweetova syndromu, kde se typicky uvádí přítomnost dermálního edému. Neutrofilní urtikariální dermatóza se vyskytuje jako součást Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti, systémového lupusu erythematosu, Schnitzler-syndromu a zřejmě i některých hereditárních autoinflamatorních nemocí (skupina kryopyrin asociovaných syndromů). S ohledem na silnou asociaci se systémovými chorobami má znalost této patologie význam nejen pro dermatology a revmatology, ale i pro internisty, infekcionisty a onkology. Pro tuto jednotku je rovněž typická absence léčebné odpovědi na antihistaminika.

Jako nejpravděpodobnější mechanismus vzniku kožních změn u pacientů se Schnitzler-syndromem se jeví hypotéza, podle níž depozita monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v dermálně/epidermálním spojení spouštějí lokální zánětlivou reakci, která vede k erupci kopřivkové morfy na kůži. Tato depozita lze prokázat imunofluorescenčním vyšetřením [12–14] a jedná se o stejné izotypy protilátek IgM, které cirkulují v krvi [15].

Monoklonální komponenta, zánět a další nálezy

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM je pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu nezbytná. U 89 % nemocných se jedná o IgM typu kappa. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu je obvykle při stanovení diagnózy nízká (pod 10 g/l) a zůstává stabilní nebo se pozvolna v průběhu času zvyšuje. Vyšší hodnoty vyvolávají

podezření na transformaci ve Waldenströmovu makroglobulinemii. Zánět je vyjádřen zvýšenou sedimentací erytrocytů, CRP a leukocytózou s neutrofilii. Zánětlivé markery někdy dosahují velmi vysokých hodnot. Trombocytóza a anémie chronických chorob jsou popisovány u 10 % nemocných [3,12].

Intermitentně zvýšená tělesná teplota, obvykle bez pocitu zimnice a třesavky, je jedním z hlavních příznaků Schnitzler-syndromu. U některých pacientů může dosáhnout až 40 °C s variabilní tolerancí i reakcí na nesteroidní antiflogistika.

Dalším důležitým znakem je muskuloskeletální postižení, vyskytuje se asi u 80 % nemocných [3,4]. Schnitzler-syndrom způsobuje změny kostního metabolismu. Zvýšení kostní denzity je nejčastějším radiologickým nálezem. V oblastech zvýšené kostní denzity jsou často pocítovány bolesti [16–18]. Bolesti kostí, nejčastěji v oblasti pánve a holených kostí, jsou popisovány u 59 % nemocných a často k nim přistupují ještě bolesti kloubů (kyčle, kolena, zápěstí, lokte), někdy i myalgie [4]. V průkazu osteolyticko-osteosklerotických nebo hyperostotických ložisek se může uplatnit konvenční radiografie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance, ale i scintigrafie skeletu pomocí technecium pyrofosfátu, jak dokládá obr. 3.

Palpačně zvětšené uzliny byly popsány u 50 % nemocných a hepatosplenomegalie u 33 % nemocných [3].

Diferenciální diagnostika

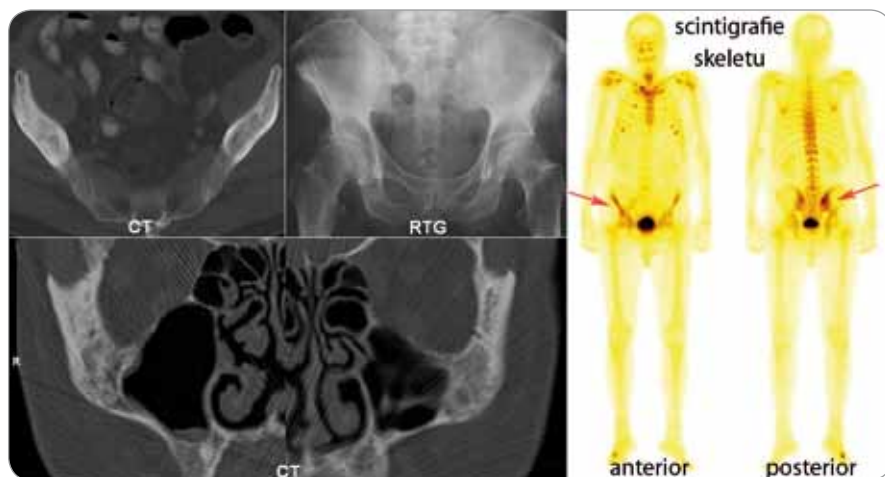
Erytémem a urtikou se mohou projevovat různá hematologická onemocnění (monoklonální gamapatie nejasného významu, POEMS syndrom, Waldenströmová makroglobulinemie, mnohočetný myelom, lymfomy), která mají rozdílná diagnostická kritéria a některá lze odlišit histologickým vyšetřením kostní dřeně nebo lymfatických uzlin [19–23]. Monoklonální gamapatie nejasného významu může v některých případech koincidovat s urtikou jiné etiologie, případně i s dalšími znaky Schnitzler-syndromu, chybí však léčebná odpověď na biologickou léčbu anakinrou, která zatím dle literárních údajů u pacientů se Schnitzler-syndromem prokazuje 100% účinnost [2].

Diferenciálně diagnosticky je třeba od Schnitzler-syndromu rovněž odlišit autoimunitní nemoci [24]. Podobné kožní a systémové projevy (zejména febrilie) jako Schnitzler-syndrom může způsobovat Stillova nemoc vznikající v dospělosti. Kožní manifestací je v tomto případě makulopapulózní prchavá vyrážka lososově růžové barvy

typicky v oblasti trupu a na končetinách. Odlíšení těchto dvou chorobných stavů je možné pomocí laboratorní metodiky, kdy u Schnitzler-syndromu dominuje monoklonální imunoglobulin IgM, zatímco u Stillovy choroby vysoké hodnoty feritinu. Urtikariální vyrážka, teploty, artralgie a anémie jsou průsečíkem Schnitzler-syndromu a systémového lupus erythematos. V rámci lupusu se však kožní projevy vyskytují v typických lokalizacích, jako je obličej, a jsou trvalejšího charakteru. Přítomny jsou rovněž orgánově nespecifické protilátky (ANA, anti-dsDNA, anti-SM, anti-nukleozomální protilátky). U získaného C1q-inhibitoru jsou charakteristickým nálezem angioedémy a laboratorně zjišťujeme nízké hladiny složek komplementového systému (zejména C1q-inhibitoru).

Hereditární autoinflamatorní onemocnění (kryopyrinopatie, familiární středomední horečka, periodické horečky spojené s defektem receptoru pro tumor necrosis factor, hyperIgD syndrom, PAPA syndrom) jsou charakterizovány epizodami opakujících se horečnatých stavů, které trvají dny až týdny, kdy dochází ke vzplanutí zánětlivého stavu bez jasné vnější příčiny. Jedná se o autozomálně dominantně nebo recesivně dědičné syndromy s poznanými genetickými mutacemi a dalšími znaky, které umožňují odlišení od Schnitzler-syndromu. Podobně jako u Schnitzler-syndromu se v jejich léčbě uplatňuje mj. anakinra [25].

Existují i další onemocnění, která je nutné zahrnout do diferenciální diagnostiky Schnitzler-syndromu: idiopatická chronická urtika (přítomná léčebná odpověď na antihistaminika, chybí paraprotein), hypokomplementemická urtikariální vaskulitida (hypokomplementemie, glomerulonefritida, uveitida), pozdní tlaková urtikarie (chybí paraprotein, zánět i anémie), kryoglobulinemie (přítomnost kryoglobulinu, závislost projevů na teplotě), morbus Behçet (slizniční ulcerace, uveitida, neurologické příznaky), mastocytóza (histologický průkaz mastocytů v morfé), infekční nemoci jako hepatitida B a C a chronická meningokokcémie (mikrobiologický průkaz infekčního agens) [24].



Obr. 3. Na CT vyšetření se zobrazila smíšená osteolyticko-osteosklerotická ložiska jednak v oblasti lící kosti (na obrázku dole), ale především v pravé lopatě kosti kyčelní, kde prokázala klasická kostní scintigrafie pomocí technecium pyrofosfátu zvýšenou akumulaci radiofarmaka. Na celotělovém scintigramu skeletu je patrná abnormální akumulace radiofarmaka i v oblasti sakroiliakálního kloubu vpravo. Hodnota T-skóre kostní minerální denzity v oblasti L2-4 měřené metodou DEXA byla v roce 1999 -0,3 SD, v roce 2005 se osteopenie v této oblasti prohloubila na -1,4 SD.

Tab. 2. Chronická kopřivka bývá často tím prvním, co přivede pacienta k lékaři. Následující algoritmus ukazuje cestu ke stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu.

Od chronické kopřivky ke Schnitzler-syndromu

1. anamnéza	bolesti kloubů a kostí? zvýšená tělesná teplota, zimnice, třesavka, pocení?
2. klinické vyšetření	zvýšená tělesná teplota? periferní lymfadenopatie? hepato/splenomegalie?
3. laboratorní vyšetření	zánět? imunoglobulinopatie?
3a. krevní obraz	leukocytóza? anémie chronických chorob?
3b. základní biochemie	elevace CRP?
3c. další laboratorní známky zánětlivé reakce organismu	zvýšená sedimentace erytrocytů, nárůst fibrinogenu, feritinu, ...
4. rozšířená laboratorní vyšetření	
4a. kvantitativní stanovení imunoglobulinů	hypergamaglobulinemie M?
4b. elektroforéza séra	podezření na přítomnost monoklonálního gradientu
4c. imunofixace ze séra a z moči a den- zitometrické stanovení, příp. stano- vení volných lehkých řetězců v séru	průkaz a kvantita monoklonálního imunoglobulinu

kaři s chronickou kopřivkou přehledně uvádí tab. 2. Klíčová je přítomnost elektroforézy a imunofixace, které odhalí přítomnost monoklonální komponenty v séru či v moči, a bývají tak často tím prvním, co lékaře nasměruje ke správné diagnóze. Pacienti bývají následně odesíláni na pracoviště s hematonekologickou specializací pro nově zjištěnou monoklonální gamapatií, někdy při současně přítomných bolestech kostí s podezřením na mnohočetný myelom.

Prokážeme-li u pacienta přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, následuje série dalších vyšetření (zejména vyšetření kostní dřeně a skeletu, případně biopsie zvětšených lymfatických uzlin) jako součást diferenciálně diagnostického procesu každé nově zjištěné monoklonální gamapatie. V případě, že se jedná o pacienta s chronickou kopřivkou a s přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM (event. IgG), měli bychom na existenci Schnitzler-syndromu vzpomenout a zahrnout jej do naší diagnostické rozvahy.

Diagnostický algoritmus

Chronická kopřivka představuje mnohdy nelehký diferenciálně diagnostický úkol

a v některých případech se může jednat o Schnitzler-syndrom. Diagnostický algoritmus u pacienta přicházejícího k lé-

Prognóza onemocnění a terapeutické možnosti

Někteří autoři pohlížejí na Schnitzler-syndrom jako na premaligní stav, a to s ohledem na jeho možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (lymfom marginální zóny, Waldenströмова makroglobulinemie, mnohočetný myelom). Riziko transformace se odhaduje asi na 15 % a dochází k ní nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Pro předpověď přechodu do maligní lymfoproliferace nebyly popsány žádné prognostické znaky ani dosud nebyl zdokumentován žádný případ spontánní remise onemocnění. Z hlediska mortality je však průběh příznivý, 91 % nemocných žije déle než 15 let. Další potenciálně závažné komplikace zahrnují těžký průběh anémie chronických chorob a rozvoj sekundární amyloidózy, jejíž výskyt je však ojedinělý [2,3,26].

Do roku 2005, kdy se objevila první zpráva o úspěšné biologické terapii preparátem anakinra [27], byla léčba této choroby svízelná a frustrující a lékem první volby se na dlouhou dobu staly nesteroidní antiflogistika a kortikosteroidy. Blokátory cyklooxygenázy sice účinně



Obr. 4. Tento pacient je nyní na pravidelné medikaci anakinrou (Kineretem™) již více než 4 roky (10/2007–11/2011) bez jakýchkoli příznaků Schnitzler-syndromu.



Obr. 5. Za několik hodin od podání první dávky anakinry (Kineretu™) urtikariální vyrážka zcela vymizela, ostatní obtíže, jako bolesti kostí a teploty, odezněly v řádu několika dnů spolu s normalizací zánětlivých markerů v krvi.

kovaly při symptomatické léčbě teploty a bolestí kostí a kloubů, neměly však většinou žádný vliv na kožní projevy [8,9,18]. Glukokortikoidy snižují intenzitu kožních projevů, ale pro dosažení léčebného efektu je zapotřebí dostatečně vysokých dávek, které prohlubují jejich nežádoucí účinky.

Vyzkoušeny byly také kolchicin [28] či dapson [13], hydroxychlorochin a chlorochin [12], dále plazmaferéza [13,15] a nitrožilní imunoglobuliny [29], cytostatika (metotrexát, cyklofosfamid, chlorambucil) a imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin) [3], rituximab [30], anti-TNF [31], s významnějším léčebným efektem i interferon alfa [27], thalidomid [32] a fototerapie metodou PUVA [3]. Žádný z těchto léčebných postupů nevedl u všech případů k žádoucí léčebné odpovědi nebo bylo podávání limitováno nežádoucími účinky.

Antihistamika, jak již bylo v textu zmíněno, jsou u Schnitzler-syndromu na kožní projevy neúčinná [9,12,14,16]. Bolesti kostí však mírní či zcela odstraňují bisfosfonáty [33].

Zásadní změnu přinesl až nověji zkoušený preparát anakinra, rekombinantní antagonistu lidského receptoru pro IL-1 (obr. 4 a 5). Ve všech dosud popsaných případech navodila první injekce (100 mg s. c.) během několika hodin kompletní remisi nemoci [2,28]. Anakinra zcela odstranila svědění kůže a kožní projevy. Léčebný účinek anakinry se projevuje také v laboratorních nálezech, kde je patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu anakinry je její aplikace každodenní a trvalá a po vysazení se příznaky dostavují do 24–48 hod [4].

Přes evidentní a zásadní příznivý vliv na zánět nemá však léčba bloádou IL-1 vliv na monoklonální komponentu.

K dispozici jsou však již další preparáty blokující IL-1 s delším biologickým poločasem, než má anakinra. Rilonacept (firmní název Arcalyst™) je dimerický fúzní protein, který se skládá z extracelulární části receptoru pro IL-1 (IL-1R1) a z jeho akcesorního proteinu (IL-1R-AcP), které jsou oba navázány na Fc fragment IgG protilátky. Vzniklý komplex účinně blokuje IL-1 [34]. Výhodou je možnost aplikovat 160 mg podkožně v intervalu 1 týdne. Další účinnou molekulou může být i kanakinumab (firmní název Ilaris™), humánní monoklonální protilátka proti lidskému IL-1 beta, která po navázání na tento ligand brání jeho interakci s receptory pro IL-1 a následnému spuštění zánětlivé kaskády [35]. Aplikuje se 150 mg podkožní injekcí a doporučený dávkovací interval je 8 týdnů. Oba přípravky jsou indikovány pro léčbu kryopyrinopatií. Zajímavou alternativou v léčbě Schnitzler-syndromu může být i antagonistu humánního receptoru pro interleukin-6, tocilizumab (firmní název RoActemra™) [8], jehož terapeutický potenciál se opírá o opakovaně nalézané zvýšené sérové hladiny interleukinu-6 u nemocných se Schnitzler-syndromem. Účinnost uvedených tří preparátů v indikaci Schnitzler-syndromu je nutné ověřit dalšími studiemi.

Závěr

Vzácné choroby lze rozpoznat, pokud na jejich existenci vzpomeneme, zahrneme je do naší diferenciálně diagnostické rozvahy a správně indikujeme nezbytná klinická, paraklinická a laboratorní vyšetření. V některých případech se může jednat o natolik výjimečné choroby, že informace je nutné hledat v publikovaných popisech jednotlivých případů nebo malých souborů pacientů.

Schnitzler-syndrom je třeba mít na zřeteli při diferenciální diagnostice chronických kopřivkových projevů a teplot nejasného původu. Jedná se o vzácné onemocnění s potenciálně život ohrožujícími komplikacemi při přechodu do lymfoproliferativního onemocnění nebo při rozvoji sekundární amyloidózy. Základní vyšetření u této nemoci by proto

mělo zahrnovat elektroforézu a imuno-fixaci séra a moči, vyšetření kostní dřene a biopsii z kožních lézí. Obligátním požadavkem je vyloučení infekční nebo nádorové etiologie s případnou exstirpací zvětšených lymfatických uzlin na histologické vyšetření. Monoklonální imunoglobulin by měl být pravidelně sledován a při výrazném vzestupu doporučujeme opakované přešetření pacienta včetně odběru kostní dřene a provedení nových zobrazovacích vyšetření s cílem odhalit případnou transformaci do maligní lymfoproliferace. Maligní potenciál Schnitzler-syndromu, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na onkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by kliničtí onkologové měli být s tímto onemocněním seznámeni.

Literatura

- Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticaire chronique lésions osseuses macroglobulinémie IgM: maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1974; 81: 363–366.
- Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(5): 567–571.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(1): 37–44.
- de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler 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.
- Gilson M, Abad S, Larroche C et al. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(6): 931.
- Loock J, Lamprecht P, Timmann C et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): 500–502.
- Eiling E, Schröder JO, Gross WL et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(8): 626–631.
- Kluger N, Bessis D, Guillot B. Tocilizumab as a potential treatment in Schnitzler syndrome. *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 479–480.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Schnitzlerův syndrom – popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci. *Vnitř Lék* 2008; 54(12): 1140–1153.
- Sanmartín O, Febrer I, Botella R et al. Urticarial lesions and monoclonal IgM gammopathy. Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130(9): 1193–1198.
- Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(1): 23–31.
- Berdy SS, Bloch KJ. Schnitzler's syndrome: a broader clinical spectrum. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(4): 849–854.
- Borradori L, Rybojad M, Puisant A et al. Urticarial vasculitis associated with a monoclonal IgM gammopathy: Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 123(1): 113–118.
- Janier M, Bonvalet D, Blanc MF et al. Chronic urticaria and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(2 Pt 1): 206–211.
- Olsen E, Førre O, Lea T et al. Unique antigenic determinants (idiotypes) used as markers in a patient with macroglobulinemia and urticaria. Similar idiotype demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes. *Acta Med Scand* 1980; 207(5): 379–384.
- Lecompte M, Blais G, Bisson G et al. Schnitzler's syndrome. *Skeletal Radiol* 1998; 27(5): 294–296.
- DeWaele S, Lecouvet FE, Malghem J et al. Schnitzler's syndrome: an unusual cause of bone pain with suggestive imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(5): 1325–1327.
- Flórez AF, Gallardo-Agromayor E, García-Barredo R et al. Radiological aid to clinical diagnosis of Schnitzler's syndrome: multimodality imaging approach. *Clin Rheumatol* 2008; 27(1): 107–110.
- Krejčí M, Adam Z, Hájek R. Mnohočetný myelom. *Klin Onkol* 2008; 21 (Suppl 1): 187–189.
- Pujol RM, Barnadas MA, Brunet S et al. Urticarial dermatosis associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5 Pt 1): 855–857.
- Lipsker D, Cribier B, Maloel F et al. Chronic urticaria and IgA myeloma. *Acta Derm Venereol* 1998; 78(5): 395.
- Karakelides M, Monson KL, Volcheck GW et al. Monoclonal gammopathies and malignancies in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2006; 45(9): 1032–1038.
- Ščudla V, Budíková M, Petrová P et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 171–181.
- Fojtík Z, Adam Z, Krejčí M et al. Diferenciální diagnostika syndromu Schnitzlerové a dalších chorob způsobujících urtikaru, kostní bolesti a subfebrilie. In: Rovenský J, Pavelka K, Plank L et al (eds). *Vybrané kazuistiky v reumatologii*. Bratislava: SAP 2009: 81–101.
- Šedivá A. Poruchy regulace zánětu a periodické horečky. *Alergie* 2006; 8(1): 36–41.
- Claes K, Bammens B, Delforge M et al. Another devastating complication of the Schnitzler's syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol* 2008; 158(1): 182–184.
- Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2226–2227.
- Šedivá A, Poloučková A, Podrazil M et al. Characterization of the B-cell compartment in a patient with Schnitzler syndrome. *Scand J Rheumatol* 2010; 40(2): 158–160.
- Lebbe C, Rybojad M, Klein F et al. Schnitzler's syndrome associated with sensorimotor neuropathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(2 Pt 2): 316–318.
- Eiling E, Möller M, Kreiselmair I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 361–364.
- Thonhoffer R, Uitz E, Graninger W. Schnitzler's syndrome-exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology* 2007; 46(6): 1041–1042.
- de Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 542–544.
- Obořilová A, Adam Z. Schnitzler's syndrome. *Vnitř Lék* 1998; 44(7): 423–427.
- Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept-CAPS and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 124–134.
- Church LD, McDermott MF. Canakinumab: a human anti-IL-1 β monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(6): 831–841.