

Schnitzlerovej syndróm – kazuistická séria

Schnitzler's syndrome – a case series

Bajer M.^{1,2}, Kapustová L.^{3,4}, Puteková S.^{1,2}, Blažíčková S.², Jeseňák M.^{3,4}

¹ Klinika vnútorného lekárstva FN Trnava a SZU a TU, Slovensko

² FZaSP, TU v Trnave, Slovensko

³ Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

⁴ Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

Súhrn

Východiská: Schnitzlerovej syndróm je získané autoinflamačné ochorenie so základom v poruche prirodzenej imunity. Podozrivým je proteín MyD88 – toll-like receptor zapojený do zápalovej kaskády vyúsťujúcej aj do zvýšenej sekrécie interleukínu-1 (IL-1), kľúčového cytokínu v patogenéze a klinickej manifestácii viacerých autoinflamačných stavov. Syndróm je pomenovaný po francúzskej kožnej lekárke Liliane Schnitzler, ktorá v roku 1972 opísala kazuistickú sériu pacientov s prejavmi urtikárie v spojení s monoklonálnou gamapatiou. V klinickom obraze dominujú prejavy chronickej urtikárie, pričom histologicky ide najčastejšie o neutrofilovú dermatózu. Nevyhnutným kritériom na zadenovanie Schnitzlerovej syndrómu je monoklonálna gamapatia, pričom až v 90 % prípadov ide o monoklonálnu IgM gamapatiu. Zvyšná skupina pacientov má prítomnú gamapatiu v triede IgG. Z vedľajších kritérií potrebných na potvrdenie syndrómu podľa Strassburgskej klasifikácie je to zvýšená nešpecifická zápalová aktivita (elevácia sérového CRP, leukocytóza), morfológické zmeny na kostiach (verifikované hyperostotické či osteosklerotické zmeny skeletu na CT, scintigraficky, alebo PET/CT s použitím rádioaktívneho natrium fluoridu NaF18), bolesti kostí či artralgia. Pacienti sú vo zvýšenom riziku rozvoja lymfoproliferačného ochorenia ako Waldenströmovej makroglobulinémie alebo low-grade lymfómu (15–20 %). Rizikom je tiež rozvoj AA amyloidózy pri dlhodobej nekontrolovanej hyperinflamácii. Akútnou, život ohrozujúcou komplikáciou môže byť syndróm aktivovaných makrofágov. Vzhľadom na imunologickú podstatu ochorenia a eleváciu zápalových cytokínov je základom anticytokínová liečba. Najlepšie výsledky sú pozorované pri anakinre (antagonista receptora pre IL-1), inou možnosťou je eventúálne kanakinumab (monoklonálna protilátka proti IL-1b). Pozitívny efekt bol opisovaný aj pri inhibítoroch Brutonovej tyrozínkinázy. Kortikoidy a konvenčné imunosupresíva nie sú dostatočne efektívne. **Prípad:** V predkladanom texte prezentujeme formou kazuistickej série dve pacientky so Schnitzlerovej syndrómom s raritnejšími klinickými príznakmi a s diferencovanou odpoveďou na anticytokínovú liečbu. Cieľom autorov bolo informovať a zlepšiť povedomie o tomto vzácnom ochorení a jeho možnostiach liečby. **Záver:** Ochorenie je chronické, liečba je len symptomatická, ale vedie k ústupu klinických príznakov a dosiahnutiu kontroly nad zápalom. Riziko vzniku hematologickej malignity anticytokínová liečba pravdepodobne neovplyvňuje.

Kľúčové slová

autoimunita – autoinflamácia – monoklonálna gamapatia – Schnitzlerovej syndróm – urtikária

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

The authors declare that 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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Miroslav Bajer

Klinika vnútorného lekárstva
FN Trnava
Žarnova 11
917 02 Trnava
Slovensko

Obdržané/Submitted: 30. 10. 2024

Prijaté/Accepted: 22. 12. 2024

doi: 10.48095/ccko2025119

Summary

Background: Schnitzler's syndrome is an acquired autoinflammatory disease with a disorder in innate immune response. The suspect is the protein MyD88 – a toll-like receptor involved in the inflammatory cascade resulting in increased secretion of interleukin-1 (IL-1), a key cytokine in the pathogenesis and clinical manifestation of several autoinflammations. The syndrome is named after the French dermatologist Liliane Schnitzler, who described a case series of patients with manifestations of urticaria and monoclonal gammopathy in 1972. The clinical picture is characterized by chronic urticaria, histologically it is most often neutrophilic dermatosis. A necessary criterion for defining Schnitzler's syndrome is monoclonal gammopathy. In up to 90% of cases, it is monoclonal IgM gammopathy, the remaining group of patients has IgG gammopathy. Among the secondary criteria necessary to define the syndrome according to the Strasbourg classification, non-specific inflammatory activity is present in patients (elevation of CRP, leukocytosis), morphological changes on the bones (hyperostotic or osteosclerotic changes of the skeleton verified by CT, scintigraphy or PET/CT using radioactive sodium fluoride NaF18), bone pain or arthralgia. Patients are at an increased risk of developing a lymphoproliferative disease, especially Waldenström's macroglobulinemia or low grade lymphoma (15–20%). There is also a risk of the development of AA amyloidosis due to long-term uncontrolled hyperinflammation. Macrophage activating syndrome can be an acute life-threatening complication, as we describe in our patient. Considering the immunological nature of the disease and the elevation of inflammatory cytokines, the basis of treatment is anticytokine therapy. The best results are seen with anakinra (IL-1 receptor antagonist), possibly canakinumab (a monoclonal antibody against IL-1b). A positive effect was also described with Bruton's tyrosine kinase inhibitors. Corticoids and conventional immunosuppressants are not effective enough. **Case:** In this text, we present a case series of two patients with Schnitzler's syndrome with rare clinical symptoms. The authors' goal was to improve awareness of this rare hematoinflammatory disease and its treatment options. **Conclusion:** The disease is chronic, the treatment is only symptomatic, but can lead to the reduction of clinical symptoms. Anticytokine treatment probably does not affect the risk of hematological malignancy.

Key words

autoimmunity – autoinflammation – monoclonal gammopathy – Schnitzler's syndrome – urticaria

Úvod

Schnitzlerovej syndróm je chronické ochorenie spojené s nadmerným zápalovým procesom. Radí sa medzi získané autoinflamačné ochorenia s pravdepodobným základom v poruche regulácie prirodzenej imunity. Podozrivým je proteín MyD88 – toll-like receptor (TLR) zapojený do zápalovej kaskády vyúsťujúcej aj do zvýšenej sekrécie interleukínu-1 (IL-1), kľúčového cytokínu v patogenéze viacerých autoinflamačných ochorení. Autoinflamácie svojim

klinickým obrazom často pripomínajú klasické autoimunitné ochorenia, avšak bez detekcie špecifických či nešpecifických autoprotilátok. Podstatou autoinflamačných ochorení je dysregulovaná zápalová kaskáda a mechanizmy vrodenej imunity. Samotné autoinflamačné ochorenia boli opísané prvýkrát v roku 1999, kedy pracovná skupina okolo McDermotta diagnostikovala tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Popísali tak patofyziologický mechanizmus systémového

zápalového ochorenia pri absencii autoimunitných či iných známych mechanizmov, ktoré by ochorenie vyvolali a uviedol sa pojem autoinflamácia [1]. Úplne prvým ochorením z tohto spektra bola spomenutá v literatúre familiárna stredomorská horúčka (FMF), zmienená už v roku 1945 [2], ktorá je zároveň aj najčastejšou autoinflamáciou. V českej literatúre prvú publikáciu o Schnitzlerovej syndróme evidujeme z roku 2008, kde autori opisujú prípad pacienta po 14 rokoch trvajúcej diagnostike. Ako prvý v Českej republike bol tento pacient od roku 2007 liečený anakinrou [3]. Publikáciu od slovenských autorov zatiaľ neevvidujeme. Schnitzlerovej syndróm je pomenovaný po francúzskej kožnej lekárke Liliane Schnitzler, ktorá v roku 1972 opísala kazuistickú sériu pacientov s prejavmi urtikárie v spojení s detekciou monoklonálnej gamapatie. V klinickom obraze dominujú prejavy chronickej urtikárie (eventuálne skôr urticaria-like prejavy, vzhľadom na absenciu pruritu sprevádzajúceho klasické formy urtikárie), pričom histologicky ide najčastejšie o neutrofilovú dermatózu. Nevyhnutným kritériom na potvrdenie Schnitzlerovej syndrómu je monoklonálna gamapatia, pričom až v 90 % prípadov ide o monoklonálnu IgM gamapatiu. Zvyšná skupina pacientov má prítomnú gama-

Tab. 1. Strassburské kritériá pre Schnitzlerovej syndróm [19].

Obligatórne kritériá

urtikariálny raš

monoklonálna gamapatia IgM alebo IgG

Minoritné kritériá

rekurentná horúčka (> 38 °C, bez inej príčiny)

morfologické zmeny na kostiach (RTG, scintigraficky alebo PET/CT verifikované)

s/bez bolesti kostí

neutrofilová dermatóza potvrdená v kožnej biopsii

elevácia CRP (> 30 mg/l)

leukocytóza (neutrofily > 10 000/μl)

Definitívna diagnóza: 2 obligatórne kritériá a 2 minoritné kritériá (pri IgM gamapatii) alebo 3 minoritné kritériá (pri IgG gamapatii)

Pravdepodobná diagnóza: 2 obligatórne kritériá a 1 minoritné kritérium (pri IgM gamapatii) alebo 2 minoritné kritériá (pri IgG gamapatii)



Obr. 1. Vaskulitické zmeny na koži dolných končatín u pacientky č. 1 (použitú so súhlasom pacientky, archív autorov).



Obr. 2. Vaskulitické zmeny na koži dolných končatín u pacientky č. 1 (použitú so súhlasom pacientky, archív autorov).

patiu v triede IgG. Z vedľajších kritérií potrebných na potvrdenie diagnózy Schnitzlerovej syndrómu podľa Strassburgskej klasifikácie (tab. 1) je prítomná u pacientov ešte zvýšená nešpecifická zápalová aktivita (elevácia sérového CRP, leukocytóza), bolesti kostí či artralgie a hyperostotické či osteosklerotické zmeny na kostiach, prípadne v kombinácii s osteolytickými zmenami. Kostné zmeny je nutné verifikovať pomocou CT vyšetrenia, ktoré je senzitívnejšou metódou ako klasické RTG. Možnosťou je scintigrafia skeletu s použitím technecium pyrofosfátu, najsenzitívnejšou metódou sa javí detekcia novotvorby osteoidu a hydroxyapatitu pomocou PET/CT zobrazenia s použitím rádioaktívneho natrium fluoridu NaF18 ako rádiofarmaka, nie však klasické FDG-PET/CT. Pacienti sú vo zvýšenom riziku rozvoja lymfoproliferatívneho ochorenia, najmä Waldenströmovej makroglobulinémie alebo low-grade lymfómu (15–20 %). Spojenie medzi Schnitzlerovej syndrómom a Wal-

denströmovou makroglobulinémiou je zaujímavé. Až 90 % pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou vykazuje somatickú mutáciu L265P v géne MYD88. Ak je táto mutácia prítomná v B lymfocytoch, riadi rozvoj lymfoidnej malignity cez toll-like receptorovú signálnu cestu. MYD88 je tiež riadiacim proteínom pri aktivácii receptora pre IL-1 [4]. Uvedená mutácia bola opísaná u 9 z 30 pacientov so Schnitzlerovou syndrómom, takže sa nezdá byť jediným mechanizmom vzniku ochorenia [5]. Iným rizikom pri dlhodobej nekontrolovanej hyperinflamácii je tiež rozvoj AA-amyloidózy, pričom sa ukladá amylopeptid A, čo môže súvisieť aj s oddiaľovaním nasadenia správnej liečby pri nesprávnej diagnóze. Zaujímavé je, že amyloidóza ľahkých reťazcov – primárna amyloidóza, ktorá je spojená s mnohopočetným myelómom, lymfómom alebo Waldenströmovou makroglobulinémiou, nebola zaznamenaná u pacientov so Schnitzlerovej syndrómom, napriek

pretrvávaniu monoklonálnej gamapatie v priebehu ochorenia počas liečby [6]. Akútnou, život ohrozujúcou komplikáciou, ako uvádzame aj u našej pacientky, môže byť syndróm aktivovaných makrofágov (macrophage activation syndrome – MAS). Ide o závažný hyperinflamačný stav, ktorý môže komplikovať viacero stavov, vrátane autoinflamačných ochorení. Vzhľadom na imunologickú podstatu ochorenia a eleváciu zápalových cytokínov – najmä IL-1 či IL-6, je základom liečby u pacientov anticyklinová liečba. Najlepšie výsledky sú pozorované pri anakinre (antagonista receptora pre IL-1), inou možnosťou je eventuálne kanakinumab (monoklonálna protilátka proti IL-1b). Pozitívny efekt bol opisovaný aj pri ibrutinibe (inhibitor Brutonovej tyrozínkinázy). Kortikoidy a konvenčné imunosupresíva ako cyklofosamid či cyklosporín nie sú dostatočne efektívne, pri miernom priebehu ochorenia môže mať efekt kolchicín [7]. Ochorenie je chronické, liečba je



Obr. 3. Urtikariálne prejavy na koži horných končatín u pacientky č. 1 (použité so súhlasom pacientky, archív autorov).



Obr. 4. Urtikariálne prejavy na koži brucha u pacientky č. 1 (použité so súhlasom pacientky, archív autorov).

len symptomatická, ale vedie k ústupu klinických príznakov. Riziko vzniku hematologickej malignity anticytokínová liečba pravdepodobne neovplyvňuje.

Cieľ a metóda

Formou prvej kazuistiky prezentujeme ojedinelý klinický prípad pacientky, u ktorej sa Schnitzlerovej syndróm manifestuje závažným hyperinflamačným stavom a časový odstup od prvých príznakov po správne stanovenie diagnózy a efektívnej liečby bol takmer 15 rokov. Raritnou je pacientka aj vzhľadom na prítomnosť monoklonálnej gamapatie triedy IgG, pričom prítomný je dokonca zdvojený paraproteín IgG kappa. Druhá kazuistika dokumentuje pacientku so Schnitzlerovej syndrómom s typickými klinickými príznakmi, ale s diagnostickým omeškaním približne 10 rokov.

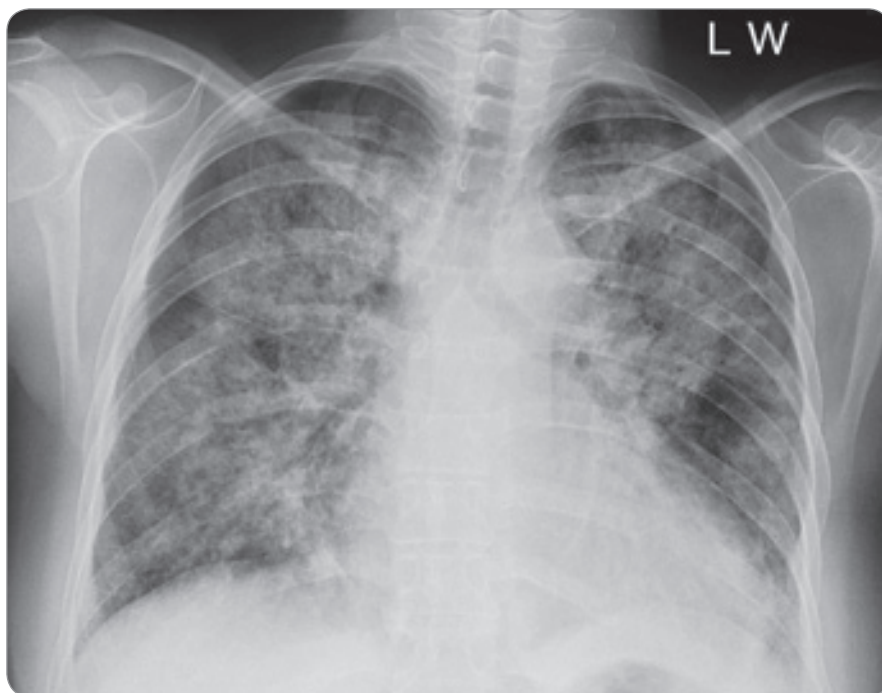
Opis kazuistického prípadu 1

Pacientka bola vyšetrená na Ambulancii klinickej imunológie a alergológie

Fakultnej nemocnice Trnava prvý krát v roku 2021 ako 37-ročná. Od prvého roku života bola sledovaná s diagnózou chronickej tubulointersticiálnej nefritídy, pričom prvýkrát bola vyšetrená hematológom v roku 2007 pre vysoké IgG, v krvnom obraze bola prítomná tiež trombocytóza. Hematológom bol stav hodnotený ako polyklonálna gamapatia a reaktívne zmeny v krvotvorbe. Pre pridružené bolesti kostí a kĺbov od roku 2016 bola vyšetrená v roku 2017 reumatológom, pričom stav bol hodnotený ako seropozitívna reumatoidná artritída. V laboratórnom obraze bola perzistujúca zvýšená zápalová aktivita – mierne zvýšený CRP, vysoký reumatoidný faktor (RF). Reumatológom bola nasadená liečba metotrexátom a pre zhoršenie stavu aj systémové kortikoidy (40 mg prednison denne *per os*), ale bez efektu. Pre neuspokojivý stav bola pacientka vyšetrená opakovane v Národnom ústave reumatických chorôb, stav bol následne prehodnotený ako Sjögrenov syndróm

vzhľadom na pozitívne autoprotilátky SS-A a SS-B, prítomná bola hypokomplementémia C3 a C4. Do liečby boli pridané antimalariká, ale stav bol bez zlepšenia či skôr s tendenciou k zhoršeniu. Pacientka bola prvýkrát vyšetrená na našej imunologickej ambulancii v roku 2021 s diagnózou chronickej žihľavky. Urtikária bola anamnesticky trvajúca od roku 2017 a objavila sa počas tehotenstva. Prejavy urtikárie boli denné, s výnimkou tváre celotelové, dominujúce najmä na dolných končatinách. Zaujímavými sú makroskopicky dve rozdielne typy žihľavky, na dolných končatinách až sýtočervenej a fialovej farby, imponujúce vaskulitického charakteru (obr. 1, 2), či klasickéjšie urtikariálne prejavy dominujúce na ostatných častiach tela (obr. 3, 4). Pacientka udávala pocit skôr pálenia ako svrbenia. V klinickom obraze okrem žihľavky a artralgií boli prítomné aj recidivujúce bolesti brucha. V roku 2021 bola pacientka približne s mesačnou periodicitou, celkovo 7x, vyšetrovaná na ambu-

lanciách urgentného príjmu so záverom akútnej gastroenteritídy. Gastrointestinálne ťažkosti vždy odoznali približne po 3 dňoch na symptomatickej liečbe. Laboratórne pretrvávala zvýšená zápalová aktivita – zvýšený CRP (10–29 mg/l; norma (N): 0–5), CRP vo fyziologickej hodnote sme u pacientky za posledných 5 rokov ani v dokumentácii nezaznamenali. V krvnom obraze prítomná opakovane tiež leukocytóza s neutrofilou a trombocytózou. V biochemických parametroch ďalej prítomný vysoký sérový amyloid A (73,10 mg/l; N: 0–6,4), vysoký RF (81–295 IU/ml; N: 0–15), zníženie C3 (0,35–0,56 g/l; N: 0,9–1,8) a C4 (0,03–0,07 g/l; N: 0,1–0,4) komplementu, pozitívna autoprotilátková aktivita SS-A a SS-B. V paneli špecifických IgE bola zaznamenaná pozitivita pre alergény plesní (bez súvisu s klinickými ťažkosťami). Pre pridruženú generalizovanú lymfadenopatiu a fluidotorax bola v roku 2021 pacientka prijatá na diagnostickú hospitalizáciu na Kliniku vnútorného lekárstva FN Trnava. Počas hospitalizácie bola realizovaná biopsia lymfatickej uzliny, kde prítomná nešpecifická etiologicky nepríznačná lymfadenitída, v kostnej dreni bola atypická malobunková B-lymfoproliferácia nejasnej etiologie (do 10 %). S podozrením na autoinflamačný charakter ťažkostí bola následne pacientka odoslaná do Centra pre periodické horúčky (expertízne pracovisko Ministerstva zdravotníctva SR pre zriedkavé ochorenia) v Univerzitnej nemocnici v Martine. Tam v hematologickom náleze prítomný zdvojený paraproteín triedy IgG kappa. Realizované bolo genetické vyšetrenie na vrodené monogénové autoinflamačné ochorenia (panel vybraných génov) s negatívnym nálezom. V októbri 2022 bola pacientka akútne hospitalizovaná na Klinike vnútorného lekárstva FN Trnava pre zápalový syndróm s dyspnoe, urtikáriou, lymfadenopatiou a vysokými febrilitami. V laboratórnych parametroch vysoká elevácia CRP (319 mg/l; N: 0–5), IL-6 (55,8 pg/ml; N: 0–4,4) fibrinogénu (7,18 g/l; N: 1,8–3,5). Pre riziko z omeškania bola nasadená antibiotická empirická liečba, reumatológom bol stav hodnotený ako vzplanutie systémovej choroby spojiva – suspektný systé-



Obr. 5. RTG snímka hrudníka – syndróm akútnej dychovej tiesne u pacientky č. 1 (archív autorov).

mový lupus erythematosus, preto bola vzhľadom na akútny stav a nepriaznivý klinický obraz ordinovaná pulzná kortikoterapia a cyklofosamid. Stav však naďalej progredoval, na RTG hrudníka bol prítomný obraz syndrómu akútnej dychovej tiesne (ARDS) (obr. 5) a stav bol vyhodnotený ako syndróm aktivovaných makrofágov v rámci overlapu autoimunity a autoinflamácie. Z tohto dôvodu bola podávaná 7 dní anakinra s výrazným zlepšením stavu, poklesom zápalovej aktivity a možnosťou demitácie pacientky. Stav sme po splnení Strassburgských kritérií uzatvorili ako Schnitzlerovej syndróm. Dočasne bola pacientke na skúšku vydaná anakinra, ktorú s dobrým efektom aplikovala systémom podľa potreby pri bolestiach brucha s hyperpyrexiami. Následne bola nastavená na liečbu kanakinumabom (v dávke 150 mg a neskôr 300 mg subkutánne raz za 4 týždne), pri ktorej bolo však pozorované len čiastočné zlepšenie stavu. V menšej miere pretrvávala urtikária a aj bolesti kĺbov a kostí, bez zmeny perzistovala elevácia zápalovej aktivity. Bolesti brucha pretrvávali cyklicky rekurentne mesačne a bolo nutné aj opakované podávanie anakinry. Vzhľadom na parciálny efekt kanakinumabu bola ná-

sledne zrealizovaná zmena liečby na pravidelné podávanie anakinry s dobrým efektom. Aktuálne si pacientka dávkuje anakinru v dávke 100 mg subkutánne obdeň v domácom prostredí, pričom v prípade pocitu vzplanutia ochorenia si prechodne dávkovanie navyšuje na denné, raz za čas vyžaduje podávanie aj 2× denne. Pri tejto liečbe nemá takmer žiadne klinické ťažkosti. Laboratórne parametre dokumentujeme v tab. 2.

Opis kazuistického prípadu 2

Pacientka bola prvýkrát vyšetrená v Centre pre periodické horúčky v Univerzitnej nemocnici v Martine v roku 2021 vo veku 74 rokov. Pacientka bola v tom čase dispenzarizovaná pre viaceré chronické diagnózy (anamnesticky DM 1. typu na diéte a perorálnych anti-diabetikách, chronická tubulointerstiálna nefritída / chronická choroba obličiek 1 podľa klasifikácie Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), vredová choroba gastroduodena, suspektný adenóm nadobličky I. sin. bez sekrečnej aktivity, polyp rekta a sigmy, chronická obštrukčná choroba pľúc v remisii, v minulosti bola vzhľadom na pozitivitu testu interferon- γ release assay (IGRA) preliečená antituberkulotikami).

Tab. 2. Laboratórne parametre u pacientky č. 1 na pred liečbou a na anticytokínovej liečbe.

Laboratórne parametre	V čase prvovýšetrenia (07/2021)	Aktuálne na liečbe (09/2024)
CRP (mg/l; N: 0–5)	23,9	20,15
prokalcitonín (µg/l; N: 0–0,5)	0,4	0,13
SAA (mg/l; N: 0–6,4)	36	40
IL-6 (pg/l; N: 0–7,0)	33	8,9
leukocyty (10 ⁹ /l; N: 3,9–10,0)	5,20	7,3
hemoglobín (g/l; N: 120–155)	103	106
trombocyty (10 ⁹ /l; N: 140–400)	724	564
neutrofily (10 ⁹ /l; N: 1,4–6,5)	2,91	2,86
lymfocyty (10 ⁹ /l; N: 1,2–3,4)	1,93	1,99
monocyty (10 ⁹ /l; N: 0,2–1,2)	0,11	0,11
eozinofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,8)	0,09	0,11
bazofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,15)	0,01	0,01
IgM (g/l; N: 0,48–2,26)	1,36	1,17
IgA (g/l; N: 0,22–2,53)	2,87	2,55
IgG (g/l; N: 3,41–19,6)	34,56	35,52

IL-6 – interleukín 6, N – norma, SAA – sérový amyloid A

Rovnako roky bola dispenzarizovaná hematológom pre monoklonálnu gamapatiu nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) a dermatológom pre chronickú idiopatickú urtikáriu nereagujúcu na liečbu antihistaminikami a kortikoidmi. U pacientky boli počas života realizované viaceré chirurgické výkony (stav po tonzilektómii, cholecystektómii, hysterektómii, appendektómii a operácii štítnej žľazy). Opakovane realizovaná kolonoskopia s negatívnym nálezom, pre lymfadenopatiu aj biopsia lymfatických uzlín s negatívnym nálezom. Vyšetrenie širokého panelu autoprotilátok bolo opakovane negatívne. V čase prvovýšetrenia pacientka prichádza pre 10 rokov trvajúce ťažkosti v zmysle chronickej urtikárie, exantému, bolesti kostí a kĺbov a nešpecifických celkových príznakov (akcentácia únavy počas febrilného ataku). Urtikária sa objavovala typicky bez pruritu, skôr pacientka opisovala pocit pálenia. V ostatnom klinickom obraze boli prítomné horúčky, hmotnostný úbytok, slabosť, únava, vertigo, artral-

gia a bolesti kostí. Pre nález monoklonálnej gamapatie IgM – elevácia voľných reťazcov kappa (28,14 mg/l; N: 3,30–19,40; index kappa/lambda 2,20) v kontexte celkových klinických príznakov boli splnené kritériá pre Schnitzlerovej syndróm. Pacientka bola následne nastavená na liečbu anakinrou v prvej línii v dennej aplikácii (100 mg s.c. à 24 hod.). Doplnili sme genetické vyšetrenie celého klinického exómu – bez nálezu patogénnej mutácie v asociácii so stavom a ťažkosťami pacientky. Laboratórny obraz vybraných parametrov pri prvom vyšetrení a ich zmeny počas liečby anakinrou dokumentujeme v tab. 3. U pacientky na liečbe anakinrou po treťom podaní takmer kompletne vymizli kožné klinické príznaky. Pri snahe o redukciu dávky (podávanie v režime 100 mg s.c. à 48 hodín) sme zaznamenali relaps klinických ťažkostí, preto pokračujeme v dennom podávaní. Pacientka sa má aktuálne klinicky veľmi dobre, liečbu toleruje bez lokálnych nežiadúcich účinkov, príznaky sú minimálne, laboratórny nález stabilný, zápalová aktivita je nega-

tívna. Pacientka je pravidelne dispenzarizovaná aj hematológom, zatiaľ bez progresie do onkologického ochorenia. Komplikácie v zmysle rozvoja MAS sme u tejto pacientky nezaznamenali.

Diskusia

Autoinflamačné ochorenia sa stále radia medzi vzácne ochorenia, aj keď diagnostika vzhľadom na špecializované centrá a dostupnosť genetického vyšetrenia napreduje a počet pacientov aj pomenovaných nových ochorení pribúda. Autoinflamačné ochorenia môžeme rozdeliť na monogénové, u ktorých je známa a dokázateľná mutácia, a na ochorenia komplexné, kde táto mutácia známa nie je a predpokladá sa polygénová etiológia. Monogénové autoinflamácie sa diagnostikujú na základe genetického vyšetrenia s dokázaním definovanej mutácie, komplexné autoinflamácie podľa akceptovaných medzinárodných kritérií. Väčšina autoinflamácií sa manifestuje už v detskom veku, iba malý počet autoinflamačných ochorení sa manifestuje až v dospelosti. Typickým príkladom monogénového autoinflamačného ochorenia detského veku je HyperIgD syndróm a CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome), príkladom komplexného ochorenia detského veku je PFAPA (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndróm. Z monogénových chorôb v dospelosti spomeňme VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory somatic syndrome) syndróm, z komplexných autoinflamácií v dospelosti Stillova choroba dospelých (adult onset Still's disease – AOSD)) a Schnitzlerovej syndróm. S variabilným výskytom ako v detstve, tak aj v dospelosti, je TRAPS alebo FMF [8]. Dve zo spomenutých ochorení s prvou manifestáciou v dospelosti sú reumatologickou literatúrou radené do skupiny autoinflamačných ochorení, hematologickou literatúrou do skupiny krvných ochorení, nakoľko sú pravidelne sprevádzané hematologickými laboratórnymi zmenami. Jedná sa v prvom rade o Schnitzlerovej syndróm, ktorý je hematologickou literatúrou zaradený medzi gamapatie, pretože je pravidelne sprevádzaný monoklonálnym imunoglobulínom. Druhou

autoinflamačnou chorobou, ktorá patrí do skupiny hematologických ochorení typu myelodysplastického syndrómu, je VEXAS syndróm. Schnitzlerovej syndróm je raritné ochorenie s významným negatívnym vplyvom na kvalitu života. Do roku 2022 bolo celkovo na svete známych približne 300 pacientov [6]. Ochorenie je však v skutočnosti pravdepodobne významne poddiagnostikované. Už v práci z Mayo Clinic v USA autori uvádzajú, že v rokoch 1972–2010 mali diagnostikovaných iba 16 pacientov so Schnitzlerovej syndrómom. V sledovaní však mali 4 103 pacientov s monoklonálnou gamapatiou triedy IgM nejasného významu (MGUS-IgM) za účelom včasnej identifikácie prípadnej transformácie do Waldenströmovej makroglobulinémie. V tejto skupine pacientov vykonali skríning Schnitzlerovej syndrómu a odhalili ďalších 46 nerozpoznaných prípadov. Tento počet teda takmer trojnásobne prevyšoval počet diagnostikovaných prípadov. Išlo o pacientov, ktorý dlhobnejšie udávali najmä febrílie či subfebrílie (54 %) a/alebo bolesti kostí a kĺbov (78 %), k správne dodiagnostikovaniu to však hematológov nevedlo, nakoľko o vzácnom Schnitzlerovej syndróme pravdepodobne ani nevedeli. Autori tejto zatiaľ najväčšej analýzy prišli k záveru, že Schnitzlerovej syndróm môže byť vyjadrený až u 1,5 % pacientov s MGUS typu IgM či Waldenströmovou makroglobulinémiou [9]. My len dodávame, že sa nesmie zabúdať ani na pacientov pri Schnitzlerovej syndróme s raritnejšou monoklonálnou gamapatiou IgG. Problematická diagnostika s dlhým diagnostickým omeškaním od vzniku ťažkostí po správnu diagnózu a adekvátnu terapiu ohrozuje pacienta aj priamo na živote. Pacienti totiž bývajú s nejasnou, eventuálne nesprávnou reumatickou diagnózou, liečení rozličnými imunosupresívami bez podstatného efektu, navyše s rizikom aj závažných komplikácií navodených liečbou. My v našich kazuistikách opisujeme prípady dvoch žien, pričom v dostupných prácach pomer pacientov v kazuistikách je 1,6 : 1 v prospech mužov [10]. U našej pacientky v prvej kazuistike čas, ktorý uplynul od prvého hematologického vyšetrenia v roku 2007 s nálezom hyper-

Tab. 3. Laboratórne parametre u pacientky č. 2 pred liečbou a na anticytokínovej liečbe.

Laboratórne parametre	V čase prvovýšetrenia (03/2021)	Aktuálne na liečbe (04/2023)
CRP (mg/l; N: 0–5)	6,8	0,5
prokalcitonín (µg/l; N: 0–0,5)	0,02	0,02
SAA (mg/l; N: 0–6,4)	3,22	3,22
IL-6 (pg/l; N: 0–7,0)	7,26	1,93
alfa-1 kyslý glykoproteín (g/l; N: 0,4–1,2)	1,13	0,64
leukocyty (10 ⁹ /l; N: 3,9–10,0)	12,7	7,3
hemoglobín (g/l; N: 120–155)	141	139
trombocyty (10 ⁹ /l; N: 140–400)	375	263
neutrofily (10 ⁹ /l; N: 1,4–6,5)	9,31	3,28
lymfocyty (10 ⁹ /l; N: 1,2–3,4)	2,09	2,80
monocyty (10 ⁹ /l; N: 0,2–1,2)	0,81	0,64
eozinofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,8)	0,36	0,51
bazofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,15)	0,09	0,08
IgM (g/l; N: 0,48–2,26)	19,58	18,10
IgA (g/l; N: 0,22–2,53)	1,209	
IgG (g/l; N: 3,41–19,6)	9,87	
FW (1. hodina / 2. hodina)	68/78 mm	

FW – sedimentácia erytrocytov, N – norma

gamaglobulinémie triedy IgG do stanovenia diagnózy Schnitzlerovej syndrómu a nasadenie cielenej liečby (anakinra) s významným zlepšením stavu pacientky, trval 15 rokov. Pacientka nasadenú liečbu od reumatológa navyše zle tolerovala, stav sa jej pri niektorých liekoch dokonca zhoršoval (pri metotrexáte pre zvažovanú reumatoidnú artritídu bola pozorovaná progresia kĺbových aj gastrointestinálnych ťažkostí, pri kortikoidoch cushingoidný habitus a liečba bola bez klinického efektu). Ďalším zaujímavým faktom je relatívne mladý vek našej pacientky, keďže Schnitzlerovej syndróm sa častejšie manifestuje vo vyššom veku. Väčšina pacientov je diagnostikovaná okolo 50 roku života [10], pričom v literatúre nachádzame údaj o najmladšom pacientovi vo veku 27 rokov [11]. Diagnostickým prob-

lémom u našej pacientky bola aj od roku 2007 prítomná hypergamaglobulinémia IgG, pričom hematológom bol nález opakovane hodnotený ako polyklonálna gamapatia, na inom pracovisku sa však v roku 2023 potvrdila monoklonálna gamapatia IgG, prítomný bol dokonca zdvojený paraproteín triedy IgG kappa, čo pravdepodobne mohlo spôsobiť predchádzajúce nesprávne laboratórne závery. Navyše, polyklonálne gamapatie sprevádzajú rozličné chronické zápalové stavy, vrátane niektorých infekčných, autoinflamačných či klasických reumatických ochorení [12]. Monoklonálna gamapatia v triede IgG je navyše pri Schnitzlerovej syndróme raritná. Podľa recentnej štúdie 281 pacientov so Schnitzlerovej syndrómom je monoklonálny IgM prítomný u väčšiny pacientov (94 %), pričom ľahký reťazec kappa je

prevažne zošikmený (85 %) a IgG tvorí len menšinu prípadov (6 %) [13]. Pacientka bola tiež častou návštevníčkou chirurgického a interného urgentného príjmu pre závažné akútne bolesti brucha, ktoré boli opakovane hodnotené ako akútna gastroenteritída, bez nálezu náhlej príhody brušnej. Nápadnou bola približne mesačná periodicita ťažkostí. Z dostupných prác abdominalgie u pacientov so Schnitzlerovej syndrómom neboli opísané často, ale môžu sa v klinickom obraze vyskytovať [14]. Pred nastavením na biologickú liečbu bola u pacientky dlhodobá nutná aj analgetická liečba pre pretrvávajúce až imobilizujúce bolesti kĺbov, kostí aj brucha, tiež infúzna liečba cestou domácej ošetrovateľskej starostlivosti. U pacientky bola tiež potrebná opakovane akútna hospitalizácia, v roku 2021 pre torpídne hnačky, lymfadenopatiu, v roku 2022 pre vysoké febrility, artralgie a dyspnoe, pričom stav vyústil až do závažnej hyperinflammácie s obrazom MAS a ARDS, či v roku 2023 pre febrility, zhoršenie kožného výsevu a artralgie. U pacientky sme prechodne indikovali liečbu kanakinumabom najskôr v dávkovaní 150 mg mesačne, následne pre nedostatočný efekt 300 mg mesačne, uvedená liečba ale viedla len k čiastočnej úprave klinického stavu pacientky, najmä ústupu chronickej žihľavky, ale pretrvávali limitujúce artralgie, pričom sa stupňovali najmä na obdobie, kedy už pravdepodobne doznieval účinok kanakinumabu, tj. najmä posledný týždeň pred ďalším podaním. Z tohto dôvodu, ako aj v kontexte priaznivej terapeutickej odpovede na epizodicky podávanú anakinru pred liečbou kanakinumabom, sme sa rozhodli pacientku nastaviť na anakinru s pravidelným podávaním. Na porovnanie s literatúrou, pacient so Schnitzlerovej syndrómom liečený kanakinumabom v schéme 150 mg každých 8 týždňov dosiahol remisiu ochorenia do 24 hodín od podania, pričom ku koncu 8 týždňového intervalu sa objavovali prvé kožné lézie [15]. Iní pacienti liečení kanakinumabom boli v remisii do objavenia sa prvých príznakov priemerne 72 dní po poslednej dávke [16]. Od nastavenia biologickej liečby anakinrou a vysadenia kortikoidov naša pacientka nebola vy-

šetrená na urgentnom príjme, nebola hospitalizovaná, upravila sa chronická urtikária, minimalizovali sa bolesti kĺbov, svalov a kostí a odozneli periodické bolesti brucha. Pacientka si anakinru podáva s.c. v dávke 100 mg obdeň, pričom v prípade subjektívneho pociťovania zhoršenia ťažkosti (flare-up ochorenia) si navýši podávanie na denné, výnimočne vyžaduje podanie 2× denne. Diagnostický problém u pacientky spôsobujú aj vysoko pozitívne autoprotilátky anti-SS-A a anti-SS-B, ktoré bývajú pozitívne najmä pri systémových autoimunitných ochoreniach ako systémový lupus erythematosus a Sjögrenov syndróm. Ani u našej pacientky ale nie je výlučený overlap autoimunity a autoinflammácie, čo by vysvetlilo závažný priebeh ochorenia. Pacientka však na klasickú liečbu autoimunity dobre nereaguje, bez efektu boli podávané kortikoidy, cyklofosamid, metotrexát, hydrochlorochín, nesteroidné antiflogistiká. V rámci diferenciálnej diagnostiky pri uvedenom priebehu ochorenia treba zvažovať najmä AOSD, kryopyrinopatie (ale diagnóza prakticky vylúčená genetickým vyšetrením) a rôzne urtikariálne vaskulitídy, najmä hypokomplementový typ [17]. V druhej kazuistike rovnako pozorujeme významné diagnostické oneskorenie, správna diagnóza v tomto prípade bola stanovená po 10 rokoch. Aj u tejto pacientky podávanie biologickej liečby viedlo k ústupu klinických ťažkostí. Hematologickú malignitu sme zatiaľ u našich pacientiek nezaznamenali, niektoré menšie práce naznačujú zvýšené riziko vzniku malignity pri monoklonálnej gamopatii IgG [18].

Záver

Diagnostika Schnitzlerovej syndrómu je zložitá a vzhľadom na absenciu jednoznačného laboratórneho markeru, ktorý by diagnózu potvrdil, aj zdĺhavá. Navyše, o raritných ochoreniach je aj v lekárskej obci stále nízke povedomie. Ak diagnózu nepoznáte, nemôžete ju správne stanoviť. Ako uvádzame vyššie, aj na takom pracovisku ako je Mayo Clinic, bol Schnitzlerovej syndróm značne poddiagnostikovaný. Široká je aj diferenciálna diagnostika, kde je nutné vylúčiť ochorenia nielen zo spektra autoimunit-

ných a autoinflamačných. Myslieť treba pri hyperinflamačných stavoch aj na poškodenia parainfekčné či paraneoplastické. Prístup k pacientovi je multiodborový, pričom dominantnú úlohu hrajú imunoalergológ a hematológ. Okrem monoklonálnej gamopatie sú totiž pacienti až v 20 % ohrození rozvojom hematologickej malignity. Pri chronickej žihľavke sú často pacienti odosielaní imunoalergológovi alebo dermatológovi. Aj naša pacientka z prvej kazuistiky nekonzumovala dlhé roky mlieko s presvedčením, že ide o alergiu na bielkovinu kravského mlieka. Najdôležitejším aspektom správnej diagnózy je následne začatie správnej liečby. Moderné biologiká ako anakinra či kanakinumab významne zlepšili kvalitu života ako aj prognózu pacientov s touto raritnou diagnózou a umožňujú dosiahnutie kontroly nad ochorením u väčšiny z nich.

Literatúra

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97(1): 133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
- Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology* 1949; 12(2): 234–347.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Schnitzler syndrome – report on a fourteen-year course of the disease and an overview of information on the disease. *Vnitr Lek* 2008; 54(12): 1140–1153.
- Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology* 2019; 58 (Suppl 6): vi31–vi43. doi: 10.1093/rheumatology/kez448.
- Varetti M, Arcaini L, Zibellini S et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013; 121(13): 2522–2528. doi: 10.1182/blood-2012-09-457101.
- Cong-Qiu C. Schnitzler syndrome and Schnitzler-like syndromes. *Chin Med J* 2022; 135(10): 1190–1202. doi: 10.1097/CM9.0000000000002015.
- Braud A, Lipsker D. Schnitzler syndrome: insights into its pathogenesis, clinical manifestations, and current management. *Biomolecules* 2024; 14(6): 646. doi: 10.3390/biom14060646.
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev* 2021; 20(4): 102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774.
- Jain T, Offord CP, Kyle RA et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013; 98(10): 1581–1585. doi: 10.3324/haematol.2013.084830.
- Eiling E, Schroder J, Gross W et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(8): 626–631. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06627.x.

11. Więsik-Szewczyk E, Felis-Giemza A, Dziuk M et al. Schnitzler syndrome in a 27-year-old man: diagnostic and therapeutic dilemma in adult auto-inflammatory syndromes a case report and literature review. *Int J Gen Med* 2020; 13: 713–719. doi: 10.2147/IJGM.S265482.
12. Shawky RM, Gaboon NEA. Hereditary periodic fever syndrome. *Egypt J Med Hum Genet* 2011; 12(2): 117–125. doi: 10.1016/j.ejmhg.2011.07.005.
13. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 41. doi: 10.1186/2045-7022-4-41.
14. Bursztejn A, Imperiale A, Lipsker D. Aortitis: a new feature of Schnitzler syndrome. *JAAD Case Rep* 2017; 3(5): 454–456. doi: 10.1016/j.jdc.2017.06.016.
15. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(4): 413–416. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.06.003.
16. de Koning HD, Schalkwijk S, van der Ven-Jongekrijg J et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1634–1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202192.
17. Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68(5): 562–568. doi: 10.1111/all.12129.
18. Bashir M, Bettendorf B, Hariman R. A rare but fascinating disorder: case collection of patients with Schnitzler syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2018; 2018: 7041576. doi: 10.1155/2018/7041576.
19. Dingli D, Camilleri MJ. Schnitzler syndrome: clinical features and histopathology. [online]. <https://www.dovepress.com/schnitzler-syndrome-clinical-features-and-histopathology-peer-reviewed-fulltext-article-PLMI>.