

Schnitzlers syndrom – okänt, sällsynt men behandlingsbart



VLADIMIR LAZAREVIC, överläkare, verksamhetsområde hematologi, Universitetssjukhuset i Lund, vid tiden för utredningen överläkare, hematologisektionen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
vladimir.lazarevic@skane.se
ALICJA MARKUSZEWSKA, specialistläkare, hematologisektionen,

Norrlands universitetssjukhus, Umeå
BERNDT STENBERG, docent, överläkare, hud- och STD-kliniken AC, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
JONAS HÄGGROTH, specialistläkare, Dragonens Hälsocentral, Umeå

Schnitzlers syndrom är en ovanlig sjukdom som karakteriseras av kronisk urtikaria, monoklonal gammopati, oftast av IgM-typ, intermittent feber, artrit och artralgi, bensmärta, förhöjda inflammatoriska parametrar (SR, CRP), leukocytos samt ibland hepato- eller splenomegali och lymfadenopati. De som insjuknat söker för olika symtom hos olika och oftast flera specialister. Eftersom sjukdomen är så ovanlig och okänd tar det oftast lång tid innan en korrekt diagnos ställs och adekvat behandling sätts in. I majoriteten av fallen försenas diagnostiken (delayed diagnosis) med mer än fem år [1-3].

Sjukdomen beskrevs första gången 1972 av en fransk hudläkare, Lilianne Schnitzler. Hittills har 94 fall av sjukdomen rapporterats i världen [2]. De flesta rapporterna har kommit från Europa. Inget patientfall har hittills rapporterats från Sverige. Sjukdomen drabbar män 1,6 gånger oftare än kvinnor [1]. Medianåldern vid sjukdomsdebuten är 51-60 år [1-3]. Ingen familjär förekomst av denna sjukdom har observerats [2]. Eftersom sjukdomen är ovanlig finns få data med långtidsuppföljning av prognos och progressionsrisk [2]. Det finns en webbplats för rapportering och uppföljning av patienter [1].

Schnitzlers syndrom är en kronisk sjukdom. Mortaliteten i denna patientgrupp visar ingen skillnad från mortaliteten i den normala populationen [2]. Den viktigaste komplikationen är utveckling av malign blodsjukdom. Man har observerat att patienter med Schnitzlers syndrom löper större risk att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar, framför allt morbus Waldenström, mer sällan myelom eller AA-amyloidos (sekundär systemisk amyloidos). Tioårsrisken för att utveckla lymfoproliferativ sjukdom beräknas till 10-15 procent [2-4].

Patientfall

En 62-årig man med drygt ett års anamnes på hudutslag kom i juni 2006 till hudkliniken i Umeå på remiss från distriktsläkare med frågeställningen Schnitzlers syndrom (Figur 1). Patientens M-komponent (IgM) hade följts på hematologimottagningen i Umeå sedan ett år tillbaka. Urtikariella, starkt kliande hudförändringar konstaterades över hela kroppen, med tendens till exacerbation efter intag av NSAID-preparat. Dessutom hade patienten migrerande artralgi, oftast lokaliserad till knäleder, fotleder, handleder och fingrar med inslag av periodvis frossa.

Man kunde inte fastställa någon reumatologisk sjukdom (ANA-, ENA-, reumatoid faktor-, ANCA-screening: negativa). Laboratoriefynd: förhöjda inflammatoriska parametrar (CRP,

SR, leukocytos) och förekomst av tidigare upptäckt monoklonalt IgMκ 9,0 g/l. Andra orsaker till kronisk urtikaria, såsom infektion, parasitos, tyreoidesjukdom och autoimmun mekanism uteslöts. Histaminfrisättningstest var negativt.

Diagnosen Schnitzlers syndrom fastställdes. Behandlingsförsök med olika icke-sederande antihistaminpreparat i högdos (upp till tredubbel dos) var utan effekt. NSAID-preparat minskade ledbesvären men förvärrade urtikarian. Behandlingsförsök med ciklosporin 300 mg dagligen i en månad var utan större effekt. Behandling med prednisolon 5-10 mg dagligen sattes in. Patienten upplevde att värksymtomen lindrades något av kortisonet, medan urtikarian var ganska oförändrad.

I januari 2008 kom patienten på uppföljande besök avseende M-komponenten. Han uppgav då frekventa frossbrytningar/febertoppar, tilltagande trötthet, orkeslöshet och sömnsvårigheter. Han hade även myalgi med migrerande värk i kroppen och artralgi, framför allt i benen (knäleder och fotleder) men också i händerna (fingerleder). Han tog paracetamol mot frossan och febern. I status konstaterades generaliserad urtikaria, blekhet, inga förstörade perifera lymfkörtlar och ingen organomegali.

Laboratorievärden: kraftigt förhöjd CRP: 341 mg/l, förhöjd SR: 82 mm, leukocytos $15,8 \times 10^9/l$, anemi (Hb 118 g/l) av mikrocytär karaktär (MCV 80 fl) med M-komponent i serum (IgMκ 16,5 g/l). Järnstatus visade förhöjt ferritin: 166,5 µg/l med lågt S-Fe: 2,5 µmol/l och låg transferrinmättnad: 6 procent. Inga fokala infektionssymtom påträffades. Upprepade provkontroller visade ständigt förhöjda inflammatoriska parametrar (CRP: 267-264 mg/l, SR 79-77 mm). Patientens allmäntillstånd var fortsatt dåligt, med nästan dagliga besvär.

Benmärgsprov visade en okarakteristisk bild med polyklonala plasmaceller, som uppgavs vara mindre än 2 procent. DT torax/buk visade inga tecken till lymfom. Man beslutade att starta behandling med anakinra 100 mg dagligen subkutant. Urtikarian och febern/frossan försvann inom ett dygn efter behandlingsstarten. Myalgin, artralgin och bensmärta försvann inom de första dygnet.

Laboratorievärdena sjönk successivt, CRP: från 313 mg/l (vid behandlingsstart) till 135 (fem dagar efter behandlingsstart) till 21 (en månad efter behandlingsstart). Även SR sjönk: från 80 mm till 62 till 25 vid samma tidpunkter. Hb normalise-

SAMMANFATTAT

Vi publicerar det första svenska fallet av Schnitzlers syndrom.

Tillståndet är mycket ovanligt, men det är ändå viktigt att känna igen det, dels då det kan finnas icke-diagnostiserade fall som nu kan få en diagnos, dels på grund av att symtomen är invalidiserande.

Effektiv behandling med låg biverkningsprofil finns i form av anakinra.

Däremot är det fortfarande oklart vilken dosering som är optimal för underhållsbehandling och vilka potentiella risker som kan finnas med livslång behandling.



Figur 1. Hud före (till vänster) och två veckor efter anakinra-behandling (till höger).

rades och låg på 141 g/l vid enmånadskontroll, leukocyttantalet sjönk till $7,1 \times 10^9/l$, ferritin sjönk till 42,1 $\mu g/l$, S-Fe steg till 12,8 $\mu mol/l$ och transferrinmättnad till 22 procent. M-komponenten (IgM κ) i serum låg väsentligen oförändrad (19,3 g/l) en månad efter behandlingsstarten (Tabell I). Inga symtommanifestationer av Schnitzlers syndrom konstaterades vid enmånadskontrollen.

Patienten fick en gång, dag 14, en lokal reaktion med rodnad, lätt svullnad och smärta vid insticksstället, som behandlades lokalt med NSAID-preparat. Inga övriga biverkningar har konstaterats under observationstiden (en månad).

Vi har behandlat patienten med dagliga injektioner av 100 mg anakinra och har påbörjat försiktig nedtrappning till tre gånger i veckan, eftersom inflammatoriska parametrar har normaliserats.

Kliniska tecken

Urtikaria är ett av huvudsymtomen vid Schnitzlers syndrom. De urtikariella hudlesionerna förekommer vanligtvis på bålen och extremiteterna, mer sällan i ansiktet eller på halsen. Urtikariafria perioder på 1–2 veckor har observerats. Biopsier tagna från hudlesioner visar heterogena fynd, från en bild förenlig med neutrofil urtikaria (oftast förekommande) till en bild av spongios dermatit. I några fall har bilden av leukocytoklastisk vaskulit rapporterats [1, 2, 5].

Återkommande feber runt 40° förekommer hos 90 procent av patienterna. Det finns ingen tydlig korrelation mellan feber och urtikaria [2, 5]. Feberepisoderna avtar oftast inom några timmar men kan hålla i sig upp till 48 timmar [2]. Lymfadenopati konstateras hos 50 procent av patienterna, oftast axillärt och inguinalt. Histologisk undersökning visar ospecifik reaktiv hyperplasi. Hepatosplenomegali förekommer i ca 30 procent av fallen [2, 5, 6].

Bensmärta noteras hos 70 procent av patienterna, oftast i bäckenet, lårbenen och underbenen, men den kan förekomma också i ryggraden, klaviklarna och underarmarna. Radiologisk undersökning kan visa ökad bentäthet (48 procent), ibland med osteosklerotiska fokus, som visualiseras som »heta« för-

TABELL I. Laboratorieparametrar under anakinrabehandling.

	Behandlingsstart	Fem dagar efter behandlingsstart	En månad efter behandlingsstart
CRP, mg/l	313	135	21
SR, mm	80	62	25
LPK, $10^9/l$	13,0	7,0	7,1
Hb, g/l	121	129	141
IgM, g/l	17,6	18,0	19,3

ändringar vid skelettskintigrafi. I distala femur och proximala tibia kan man se en periostal reaktion [2, 5, 7]. Artrit med artralgi hittas i 60 procent av fallen. Vanligtvis drabbas stora leder, såsom höft-, knä-, fot- och handleder, men även små leder kan involveras [2,7]. Lederosioner är inte typiska för Schnitzlers syndrom [2, 5].

Laboratoriefynd

Förekomst av monoklonal komponent är ett obligatoriskt kriterium vid Schnitzlers syndrom. M-komponenten är som regel av IgM-typ, och i 90 procent av fallen består den av lätta kappa-kedjor. Det finns även en variant av Schnitzlers syndrom med förekomst av monoklonalt IgG i stället för IgM. M-komponenten brukar stiga successivt, ca 0,5–1,0 g/l årligen. Benmärgsundersökning visar initialt en normal bild hos 80 procent av patienterna. Övriga har en okarakteristisk benmärgsbild eller polyklonal lymfocyt- eller plasmocytinfiltration [1, 2, 5]. Förhöjd SR och CRP, leukocytos, trombocytos och anemi, som vid kroniska inflammatoriska tillstånd, samt normala eller förhöjda serumkomplementnivåer är typiska laboratoriefynd [2, 5].

Diagnostiska kriterier

Schnitzlers syndrom är en uteslutningsdiagnos och kan fastställas efter att man har uteslutit övriga orsaker till symtomen (Fakta 1). En av de mest relevanta differentialdiagnoserna är

»Slutligen bör nämnas den spektakulära effekten av behandling med IL-1-receptor-antagonisten anakinra vid Schnitzlers syndrom, som också tyder på att IL-1 har en mediatorroll i patomekanismen ...«

kronisk urtikaria, inkluderande kronisk idiopatisk urtikaria. Urtikariell rash kan ibland observeras vid systemisk lupus erythematosus (SLE), och många av de kliniska symtomen, som feber, artralgi och anemi, är förenliga med den diagnosen. Till skillnad från vid Schnitzlers syndrom är urtikariella lesioner vid SLE mer bestående (t ex i form av urtikarell vaskulit), och dessutom förekommer andra typer av hudutslag på typiska lokaler (fjärilsexantem i ansiktet) vid SLE. Därutöver drabbas specifika inre organ vid SLE, vilket man inte observerar vid Schnitzlers syndrom. Förhöjd ANA-nivå, som är typiskt för SLE, kan observeras hos 10 procent av patienterna med Schnitzlers syndrom. Monoklonala paraproteiner förekommer inte vid SLE [2]. För differentialdiagnoser se Fakta 2.

Patofysiologi

De patofysiologiska mekanismerna vid Schnitzlers syndrom är fortfarande oklara, och det finns några hypoteser som försöker förklara patomekanismen. Enligt en hypotes tror man att huvudrollen i patomekanismen spelas av en autoimmun process som involverar ett paraprotein [1, 3, 4]. Lipsker et al [6] har i hudbiopsier hittat monoklonala IgM-avlagringar längs basalmembranen och kapillärerna hos ca 25 procent av patienterna med Schnitzlers sjukdom. Detta kan initiera en inflammatorisk process och inducera hudlesioner [3]. Det monoklonala IgM som återfanns som avlagringar i huden var identiskt med det cirkulerande paraproteinet. En annan hypotes är att ett flertal olika cytokiner spelar en huvudroll i patofysiologin. Redan 1991 har man i 6/9 fall rapporterat förekomst av IgG-autoantikroppar mot IL-1 och antagit att dessa autoantikroppar kan förlänga halveringstiden för IL-1 och därför orsaka kliniska manifestationer vid Schnitzlers syndrom. IL-1 involveras i patomekanismen vid Stills sjukdom och kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS), som har många kliniska och laboratoriemässiga likheter med Schnitzlers syndrom [9].

Slutligen bör nämnas den spektakulära effekten av behandling med IL-1-receptorantagonisten anakinra vid Schnitzlers syndrom, som också tyder på att IL-1 har en mediatorroll i patomekanismen [1, 2, 4].

Behandling

Behandlingen vid Schnitzlers syndrom är en utmaning. Inga spontana remissioner har noterats [4]. NSAID-preparat kan förvärra hudsymtomen. Antihistaminer har visat sig ineffektiva vid behandling av urtikarian vid Schnitzlers syndrom, och kortikosteroider ger inte heller någon symptomkontroll. Leukocytmigrationsinhibitorer (kolchicin eller dapson) ger varierande kliniskt resultat (0–20 procent) [2]. Klassiska immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin, azatioprin, cyklofosfamid) ger sällan klinisk remission (0–20 procent) [2]. Man har även observerat exacerbation vid behandling med TNF α -inhibitor [10]. Varken plasmabyte eller behandling med immunoglobulininfusioner har visat sig vara effektivt vid Schnitzlers syndrom. PUVA-terapi kan minska hudsymtomen. Ben- och leddmäta svarar oftast på NSAID.

Endast tre patienter med Schnitzlers syndrom har behandlats med rituximab. Av dessa förbättrades en dramatiskt, och hos en sågs viss förbättring av hudsymtomen. Inga kliniska ef-

FAKTA 1. Diagnostiska kriterier för Schnitzlers syndrom

Diagnosen Schnitzlers syndrom kan fastställas vid samtidig förekomst av båda huvudkriterierna och två eller fler av underkriterierna efter uteslutning av alternativa orsaker (Fakta 2), enligt Lipsker et al [6].

Huvudkriterier

- Kronisk urtikaria
- Monoklonalt IgM (eller IgG)

Underkriterier

- Intermittent feber
- Artrit/artralgi
- Bensmärta
- Lymfadenopati
- Hepato- och/eller splenomegali
- Förhöjd SR och/eller leukocytos
- Avvikande benstruktur (i radiologisk eller histologisk undersökning)

FAKTA 2

Differentialdiagnoser

- Stills sjukdom hos vuxen (adult onset of Stills disease)
- Kryopyrinassocierade periodiska syndrom: FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome), CINCA (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome), MWS (Muckle–Wells syndrome)
- POEMS-syndromet (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes)
- Förvärvad brist på C1-esterasinhjör
- SLE
- Hypokomplementemisk urtikariell vaskulit
- Maligniteter: Waldenströms makroglobulinemi, lymfom, myelom
- Infektioner

fekter observerades hos den tredje patienten [2, 5]. Talidomid har prövats i enstaka fall (sex patienter) med god klinisk effekt gällande urtikaria, feberepisoder och bensmärta, men behandlingen fick ofta avbrytas på grund av biverkningar (polyneuropati och neutropeni) [2, 5]. Kombinationsbehandling med små doser talidomid (50 mg/dygn) och kortikosteroider har gett partiell respons [6].

Den mest effektiva behandlingen, som dessutom har låg biverkningsprofil, är anakinra (100 procent symptomkontroll hos 100 procent av patienterna [2]). Läkemedlet finns registrerat i Sverige (Kineret) på indikationen reumatoid artrit i kombination med metotrexat till patienter som svarar otillräckligt på behandling med enbart metotrexat. Anakinra är en rekombinant human IL-1-receptorinhibitor, som selektivt hindrar kopplingen mellan IL-1 (α och β) och IL-1-receptor typ 1. IL-1 spelar en nyckelroll bland de proinflammatoriska cytokinerna som en mediator för immunologisk, cellulär respons. Anakinra har också visats ha god effekt på närbesläktade tillstånd med inflammatorisk komponent, såsom hyper-IgD-syndromet och Muckle–Wells syndrom [6, 8].

Enligt tillgängliga data kvarstår behandlingseffekten av anakinra så länge medlet administreras och avklingar efter att administrationen upphört. Man har inte observerat att behandlingen påverkar paraproteinet [11]. Det är oklart om denna behandling kan påverka risken för progression till lymfoproliferativa sjukdomar, eftersom det saknas långtidsuppföljningar av behandlingen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Fredrik Åström, Åsa Bäcklund-Moore och Lillemor Eliasson har bidragit med fotografering och språkgranskning.*

REFERENSER

- Schnitzler Research Group Nijmegen. <http://www.schnitzlersyndrome.com>
- de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A; Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:137-48.
- Lipsker D. Schnitzler syndrome. *Orphanet encyclopedia.* 2004 May <http://www.orpha.net>
- de Koning HD, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JC, Netea MG, van der Meer JW. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:542-4.
- Soubrier M. Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):263-6.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberg F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:37-44.
- Flórez AF, Gallardo Agromayor EG, Garcia-Barredo R, Landeras Alvaro RM, Gorriño Angulo M, Martínez-Taboada VM, et al. Radiological aid to clinical diagnosis of Schnitzler's syndrome: multimodality imaging approach. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:107-10.
- Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(1):1-9.
- Saurat JH, Schifferli J, Steiger G, Dayer JM, Didierjean L. Anti-interleukin-1 alpha autoantibodies in humans: characterization, isotype distribution, and receptor-binding inhibition - higher frequency in Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia). *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(2):244-56.
- Thønhøfer R, Uitz E, Graninger W. Schnitzler's syndrome - exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology.* 2007;46:1041-2.
- Ryan JG, de Koning HD, Beck LA, Booty MG, Kastner DL, Simon A. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:260-2.

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

Skaffa dig ett eget exemplar av Läkartidningen.
Fyll i denna talong eller gå in på lakartidningen.se

Läkartidningen
SVERIGE
PORTO
BETALT
PORT PAYÉ

Prenumerera!

Ja, jag vill prenumerera på Läkartidningen under 12 månader

- | | | | |
|---|--------|--|----------|
| <input type="checkbox"/> LÄKARE, ej medlem i SLF | 975 kr | <input type="checkbox"/> MEDICINE STUD, medlem i MSF | 250 kr |
| <input type="checkbox"/> MEDICINE STUD, ej medlem i MSF | 600 kr | <input type="checkbox"/> ÖVRIGA | 1 450 kr |

Porto till utlandet tillkommer med max 700 kr/år.

Ja, tack! Jag vill även ha Läkartidningens nyhetsbrev till min e-postadress helt kostnadsfritt

Namn _____

Adress _____

Postadress _____

E-postadress _____

Pren/Personnummer _____

LÄKARTIDNINGEN

SVARSPOST
110 555 202
110 26 STOCKHOLM

All kundinformation, såsom namn- och adressuppgifter mm, behandlas med hjälp av modern informationsteknik och lagras i Läkartidningen Förlag ABs interna prenumerations- och kundregister. Prenumerationsregistret är integrerat i Sveriges läkarförbunds medlemsregister.

Klipp ut och posta! ✂

Utmanande saklig **Läkartidningen**