

Schnitzlers syndrom er en diagnostisk udfordring

Pernille Hurup Duhn¹, Simon Francis Thomsen² & Henrik Nordin¹

KASUISTIK

1) Klinik for Infektionsmedicin og Reumatologi, Rigshospitalet
2) Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V12140756

Schnitzlers syndrom (SS) er en sjælden, autoinflammatorisk sygdom med ukendt prævalens. SS er karakteriseret ved kronisk urticaria, monoklonal M-komponent af immunglobulin (Ig)-M-type samt intermitterende feber, artralgi eller arthritis, lymfadenopati, hepato- eller splenomegali, leukocytose og forhøjede akutfasereaktanter. Pga. den store symptomvariabilitet er udredningen ofte langvarig, omkostningsfuld og involverer mange forskellige specialer, primært reumatologi, dermatologi og hæmatologi [1, 2].

SYGEHISTORIE

En 64-årig tidligere rask mand blev henvist til en reumatologisk specialafdeling fra et lokalsygehus pga. kronisk urticaria, myalgier og kulderystelser. Han var blevet udredt med PET-CT, hvor der blev påvist et benignt udseende adenom i glandula thyroidea og levercyster. CT-urografi og cystoskopi var udført pga. mikroskopisk hæmaturi, og begge undersøgelser viste upåfaldende forhold. Man havde mistanke om motorisk polyneuropati pga. snurren i begge fødder, men dette blev afkræftet ved en elektromyografi. Det eneste fund foruden patientens udslæt, artralgi, myalgier og kulderystelser var forhøjede akutfasereaktanter. Uden kendt diagnose blev behandling med prednisolon, azathioprin, methotrexat og højdosisantihistamin forsøgt; alle uden effekt.

På den reumatologiske specialafdeling blev patienten indlagt til videre udredning og blev tilset af læger fra fem andre specialer. Gentagne PET-CT'er og elektromyografier viste normale forhold. Efter 27 dages intensiv udredning var det eneste patologiske fund perikardieekssudat foruden udslæt, artralgi, myalgier, kulderystelser og forhøjede akutfasereaktanter. Symptomerne persisterede trods vedvarende behandling med 10-15 mg prednisolon, forsøg med højdosisprednisolon, methotrexat, ciclosporin og biologisk behandling i form af rituximab og infliximab. Efter 20 måneders udredning blev der fundet en M-komponent af typen IgM-lambda, og det blev konkluderet, at patienten havde SS. Behandling med interleukin (IL)-1-antagonisten anakinra førte til fuldstændig svind af udslæt og kulderystelser samt normalisering af akutfasereaktanterne. Patienten eksperimenterede med doseringen og behøvede kun anakinra hver 36. time, men tog fortsat 5 mg prednisolon dagligt for at undgå recidiv af artralgi.

DISKUSSION

Der er rapporteret om knap 100 tilfælde af SS, primært i Europa [1-3]. SS deler karakteristika med bl.a. *neonatal onset multisystem inflammatory disease*, Muckle-Wells syndrom og familiær kuldeurticaria [3]. Ætiologien bag SS er ukendt. Patofysiologien er tillige uklar, men menes at have relation til aktivering af IL-1 [1]. SS diagnosticeres typisk hos personer i alderen 45-50 år [3].

Lipsker et al [2] fremlagde i 2001 diagnostiske kriterier for SS baseret på fire patientcases og en litteraturgennemgang (**Tabel 1**) [2, 3].

I 90% af tilfældene er intermitterende febrilia med febertoppe over 40 °C et dominerende symptom. Udredningen af patienten i sygehistorien udfordredes af, at han ikke havde egentlige febertilfælde, men udelukkende kulderystelser, som må ses som ækvivalent til feber.

Det kroniske urtikarielle udslæt ses primært på truncus og ekstremiteterne [1]. 80% af patienterne har muskuloskeletal involvering som dominerende symptom. Artralgiene er typisk lokaliseret i hofter, knæ, ankler og håndled [1-3]. Deciderede knoglesmerter opstår hos ca. 70% af patienterne og kan være svære at skelne fra myalgisymptomerne, typisk i underben, hofter og bækken. 50% har palpable lymfeknuder primært i aksiller og ingvinalt, men undertiden også cervikalt [1, 2]. Man har ofte mistanke om malignt lymfom pga. en omfattende glandelsvulst.

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for Schnitzlers syndrom efter [3]. Diagnosen kræver begge majorkriterier og mindst to minorkriterier for at være opfyldt [2].

Majorkriterier	Minorkriterier
Urtikarielt udslæt	Febrilia
Monoklonal IgM-komponent	Artralgi eller arthritis
	Knoglesmerter
	Palpable lymfeknuder
	Hepato- eller splenomegali
	Forhøjet sænkingsreaktion
	Leukocytose
	Atypisk knoglemorfologi

Ig = immunglobulin.

Biopsi af en lymfeknude viser uspecifik inflammation [1, 3]. Splenomegali såvel som hepatomegali findes hos ca. 12% af patienterne. Mange oplever desuden træthed, svimmelhed, hovedpine og vægttab [1].

Pga. det varierende sygdomsbillede diagnosticeres SS i gennemsnit fem år efter symptomdebut [1].

Op mod 20% af patienterne med SS vil få en lymfoproliferativ sygdom, primært Waldenströms sygdom, lymfom eller monoklonal gammopati [1-4]. Mindst tre patienter har fået AA-amyloidose [2, 3].

Konventionel behandling med antihistaminer, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer og immun-supprimerende midler har ikke vist effekt på SS. Kun hos ca. halvdelen af patienterne er der delvis effekt af prednisolon. Behandling med biologiske lægemidler som tumornekrosefaktor-alfa-hæmmere har i enkelte tilfælde haft effekt. Til gengæld har IL-1-receptorantagonister i de fleste rapporter haft en gunstig og varig effekt, hvorfor det er den anbefalede behandling [1, 3-5].

SUMMARY

Pernille Hurup Duhn, Simon Francis Thomsen & Henrik Nordin:

Schnitzler syndrome is a diagnostic challenge

Ugeskr Læger 2015;177:V12140756

Schnitzler syndrome (SS) is a rare autoinflammatory disorder characterized by a chronic urticarial rash and a monoclonal immunoglobulin M gammopathy, accompanied by recurrent fever, lymphadenopathy, arthralgia or arthritis, hepato- or splenomegaly and elevated levels of markers of systemic inflammation. Because patients often present to various specialists with different symptoms the syndrome is often undiagnosed, and it can take years before the correct diagnosis is made. Treatment with interleukin-1 receptor antagonists has a rapid effect on SS.

KORRESPONDANCE: Pernille Hurup Duhn, Rosenborggade 7, 1., 1130 København K. E-mail: duhnpernille@gmail.com

ANTAGET: 25. marts 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. juli 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. 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;37:137-48.
2. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome, four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:37-44.
3. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;8:38.
4. Vandenhende MA, Bentaberry F, Morlat P et al. Anakinra: an effective treatment in Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine* 2011;78:636-7.
5. Gran JT, Midtvedt Ø, Haug S et al. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra: report of three cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2011;40:74-9.