

Daugiau nei dilgėlinė: Šnicler sindromas

SCHNITZLER SYNDROME: MORE THAN CHRONIC URTICARIA

EGLĖ ŽILĖNAITĖ^{1,2}, ANŽELIKA CHOMIČIENĖ^{1,2}, RAMINTA ŠULSKIENĖ³

¹VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras,

³Respublikinė Klaipėdos ligoninė

Santrauka. Šnicler sindromas – tai retas įgytas autouždegiminis sindromas, kuriam būdinga: dilgėlinis išbėrimas, karščiavimas, kaulų ir sąnarių skausmas, limfadenopatija. Tyrimais nustatoma monokloninė gamapatija ir padidėję uždegiminiai rodikliai. Liga dažniausiai prasideda šeštajame gyvenimo dešimtmetyje ir ja dažniau serga vyrai. Sindromas diagnozuojamas pagal Strasbourg diagnostinius kriterijus, paneigus galimas diferencines diagnozes. Liga tęsiasi visą gyvenimą. Apie 15–20 proc. pacientų išsivysto limfoproliferacinė liga, retais atvejais – AA amiloidozė. Veiksmingiausias gydymas – interleukino (IL) 1 antagonistai. Straipsnyje apžvelgiama Šnicler sindromo patogenezė, klinika, diagnostika ir gydymas, pateikiami klinikiniai atvejai.

Reikšminiai žodžiai: Šnicler sindromas, autouždegiminės ligos, anakinra, dilgėlinė.

Summary. Schnitzler syndrome is a rare acquired autoinflammatory disorder characterized by urticarial rash, fever, bone and joint pain, and lymphadenopathy. It is associated with monoclonal gammopathy and increased inflammatory parameters. The disease usually begins in the late 50s and is more common in men. The syndrome is diagnosed according to Strasbourg diagnostic criteria after excluding possible differential diagnoses. The disease lasts a lifetime. About 15–20% of patients develop lymphoproliferative disease and, in rare cases, AA amyloidosis. The most effective treatment is interleukin (IL) 1 antagonist. The article reviews the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of Schnitzler syndrome and presents clinical cases.

Keywords: Schnitzler syndrome, autoinflammatory disorder, anakinra, urticarial rash.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.709>

IVADAS

Šnicler (Schnitzler) sindromas – tai retas įgytas autouždegiminių ligų grupei priskiriamas sindromas, pasi- reišiantis dilgėliniu išbėrimu, karščiavimu, kaulų ir (ar) sąnarių skausmu, limfadenopatija. Tyrimais nustatoma monokloninė gamapatija (dažniausiai imunoglobulino (Ig) M, rečiau IgG) ir padidėję uždegiminiai rodikliai. Pirmą kartą šį sindromą 1972 m. aprašė prancūzų dermatologė Liliane Schnitzler. Nuo to laiko literatūroje aprašyta apie 300 atvejų visame pasaulyje (daugiausia Europoje). Liga dažniausiai prasideda šeštajame gyvenimo dešimtmetyje (vidutiniškai 51,6 metų) ir ja šiek tiek dažniau serga vyrai (vyrų ir moterų santykis 1,76) [1]. Nėra biologinių žymenų, patvirtinančių šį susirgimą, todėl Šnicler sindromo diagnostika remiasi klinikinių, laboratorinių bei instrumentinių rodiklių atitikimu pagal Strasbourg diagnostinius kriterijus ir galimų diferencinių diagnozių paneigimu. Liga tęsiasi visą gyvenimą, spontaniškos remisijos retos. Apie 15–20 proc. pacientų išsivysto limfoproliferacinė liga [2], retais atvejais (negydytiems pacientams) – AA amiloidozė. Veiksmingiausias gydymas – interleukino (IL) 1 antagonistai.

PATOGENEZĖ

Tiksliai Šnicler sindromo patogenezė nežinoma. Liga priskiriama įgytiems autouždegiminiams sindromams

ir klinikiniu bei biologiniu požiūriu, atsaku į gydymą yra panaši į įgimus autouždegiminius sindromus (pvz., su kriopirinu susijęs periodinis sindromas, KSPS). Autouždegiminės ligos – tai ligos, sukeltos įgimtų imuninės sistemos defektų arba funkcijos sutrikimų, kuriems būdingas pasikartojantis arba nuolatinis uždegimas (padidėję uždegiminiai rodikliai) [3]. Įgytos imuninės sistemos sutrikimai (autoreaktyvūs T limfocitai, autoantikūnai) šių ligų pradinėje patogenezėje pagal apibrėžimą nedalyvauja [3]. KSPS, turintys daug panašumų su Šnicler sindromu, yra sukelti NLRP3 geno aktyvinamosios mutacijos, tačiau Šnicler sindromo atveju ši arba kita ligą lemianti mutacija nustatyta nebuvo [4].

Stimuliuojant sergančių pacientų periferinio kraujo mononukleus, buvo nustatyta padidėjusi IL-6, IL-1β, IL-1α, navikų nekrozės faktorius α (TNFα), IL-1 receptoriaus antagonisto sekrecija [4]. To paties *in vitro* tyrimo metu rastas sumažėjęs T limfocitų pagalbininkų (Th) 1, Th2 ir Th17 funkcionalumas [4]. Taip pat pastebėta, kad IL-6 koncentracija koreliuoja su ligos aktyvumu [5]. Manoma, kad pirminis IL-1β šaltinis yra odos putliosios ląstelės [6], o vėliau į uždegimo židinį yra pritraukiami neutrofilai, kurių reikšmė patogenezėje nėra pakankamai iširta. Neseniai atlikto tyrimo metu buvo nustatyta, kad sergančiųjų Šnicler sindro-

Pulmonologija ir alergologija

mu pacientų kraujo ir odos neutrofilai pasižymėjo intensyvesniu neutrofilų ekstraląstelinį spąstų (NES) formavimu, lyginant su sveikais žmonėmis arba lėtine spontanine dilgėline sergančiais pacientais [7]. Be to, padidėjęs NES formavimas koreliavo su C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija [7]. NES – tai voratinklinė struktūra, sudaryta iš dekondensuoto chromatino, histonų ir antimikrobinių peptidų [8]. NES dalyvauja odos uždegiminiuose procesuose sergant sistetine raudonąja vilklige, psoriaze [9, 10], reguliuoja IL-1 β medijuojamą sisteminių uždegimą sergant šeimine Viduržemio jūros karštligė, kuri priskiriama įgimtoms autouždegiminėms ligoms [11].

IgM paraproteino reikšmė Šnicler sindromo patogenezėje neaiški. Nežinoma, ar paraproteino atsiradimas yra ligos proceso priežastis ar pasekmė. Apie trečdaliui pacientų aptinkama MYD88 mutacija [12]. Ši mutacija nustatoma didžiąjai daliai Waldenstromo makroglobulinemija sergančių pacientų ir yra susijusi su limfoidinio piktybiškumo išsivystymu [13]. MYD88 taip pat dalyvauja IL-1 receptoriaus aktyvacijoje, todėl manoma, kad bent daliai Šnicler sindromu sergančiųjų ši mutacija gali būti reikšminga ligos patogenezėje [13].

KLINIKINIAI SIMPTOMAI, LABORATORINIAI IR INSTRUMENTINIAI LIGOS RODIKLIAI

Visi pacientai, sergantys Šnicler sindromu, skundžiasi pasikartojančiu dilgėlinės tipo išbėrimu. Daugumai pacientų taip pat pasireiškia febrilus karščiavimas, kaulų arba sąnarių skausmas. Galimi ir kiti nespecifiniai požymiai: galvos skausmas, bendras silpnumas, nuovargis. Daliai pacientų nustatoma limfadenopatija, hepatosplenomegalija. Laboratoriniuose tyrimuose randama monokloninė gamapatija, padidėję uždegiminiai rodikliai. Klinikinių simptomų ir laboratorinių požymių dažnis pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Klinikinių ir laboratorinių požymių dažnis pacientams, sergantiems Šnicler sindromu [1, 21]

Požymis	Dažnis (proc.)
Urtikarinė egzantema	100
Padidėję uždegiminiai rodikliai (CRB, Neu, IL-6, IL-18)	95
Karščiavimas >38 °C	93
Monokloninė gamapatija	89
κ lengvosios grandinės	89
Sąnarių skausmas	77
Leukocitozė ($\geq 10\,000$)	76
Kaulų skausmas	68
Kaulų struktūros pokyčiai	62
Limfadenopatija	47
Hepato/splenomegalija	34

CRB – C reaktyvusis baltymas; IL – interleukinas; Neu – neutrofilai.

Urtikarinė egzantema

Dažniausiai tai pirmasis ligos požymis. Pagal diagnostinius kriterijus odos išbėrimas kartu su monoklonine gamapatija yra pagrindiniai kriterijai ir pasireiškia visiems pacientams. Nors išbėrimas apibrėžiamas kaip dilgėlinė, nuo tipinės dilgėlinės jis šiek tiek skiriasi. Įprastai beria liemenį raudonos ar rožinės spalvos nedaug pakilusiomis dėmėmis, kurios niežti nedaug arba visai neniežti (1, 2 pav.) [2]. Išbėrimas galūnėse ir veido srityje retas, angioedemos epizodai išimtinai reti.



1 pav. Urtikarinė egzantema (A. Chomičienės nuotrauka).



2 pav. Urtikarinė egzantema (A. Chomičienės nuotrauka).

Atskiri odos išbėrimo elementai yra laikini ir išnyksta per 24–48 val. [2]. Odos išbėrimas neturi ryšio su karščiavimu arba paros ritmu. Išbėrimų trukmė įvairi kiekvienam pacientui, tačiau negydant laikotarpiai be išbėrimo retai būna ilgesni nei 1 mėn. [2].

Atlikus odos biopsiją iš neseniai atsiradusio išbėrimo elemento histologiškai nustatoma neutrofilų infiltracija odoje (dermoje). Šnicler sindromas priskiriamas neutrofilinėms urtikarinėms dermatozėms, kurioms būdinga įvairaus tankio intersticinė ir perivaskulinė neutrofilų infiltracija odoje (dermoje) ir leukocitoklazija, tačiau nėra odos vaskulito požymių (nėra kraujagyslių sienelės fibrinoidinės nekrozės, dermos edemos, eritrocitų ekstravazacijos) [14]. Epidermis dažniausiai būna nepažeistas. Iki 20 proc. pacientų buvo nustatytas vaskulitas [15], tačiau pakartotinai peržiūrėjus dalies tokių pacientų odos biopsijos vaizdus nerasta kraujagyslių sienelės fibrinoidinės nekrozės, todėl manoma, kad vaskulitinis odos pažeidimas yra retesnis [2].

Karščiavimas

Beveik visi pacientai skundžiasi pasikartojančiu febriliu karščiavimu, temperatūra gali pakilti iki 40°C. Karščiavimas įprastai yra gerai toleruojamas, šaltkrėtis pasitaiko retai [2]. Kūno temperatūros pakilimo epizodai daliai pacientų gali būti kontroliuojami vartojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) arba gliukokortikoidus (GKK), geras atsakas į gydymą IL-1 antagonistais [16].

Raumenų ir kaulų sistema

Iki 80 proc. pacientų skundžiasi kaulų arba retesniais atvejais – sąnarių skausmu [2]. Dažniausiai pasireiškia klubakaulio ir blauzdikaulio, rečiau stuburo, šlaunikaulio, žasto ir raktikaulio skausmas [2, 17]. Kaulų destruktijos arba deformacijos šiems pacientams nebuvo nustatyta. Tiksliausias tyrimas kaulų pažeidimui nustatyti – kaulų scintigrafija. 2020 m. publikuoto tyrimo duomenimis, iki 68 proc. pacientų buvo nustatytas padidėjęs radioindikatoriaus kaupimas (dažniausiai ilguosiuose kauluose – šlaunikaulyje ir blauzdikaulyje) [18]. Autoriai taip pastebėjo koreliaciją tarp kaulų pažeidimo ir ligos aktyvumo. Magnetinio rezonanso tyrimas taip pat gali būti informatyvus kaulų pažeidimo diagnostikoje [19].

Organomegalija

Palpuojami limfmazgiai nustatomi iki 45 proc., kepenų arba blužnies padidėjimas – iki 30 proc. pacientų [16, 20]. Limfmazgiai dažniausiai padidėja pažastų ir kirkšnių srityse ir būna apie 2–3 cm dydžio. Limfmazgių biopsijoje randamas nespecifinis uždegimas [2].

Monokloninė gamapatija

Monokloninė IgM gamapatija (dažniausiai k lengvųjų grandžių) nustatoma iki 90 proc. pacientų, kitais

atvejais (iki 10 proc.) randamas IgG monoklonas [21]. IgM koncentracija diagnozės nustatymo metu įprastai būna nedaug padidėjusi, bet per metus gali kilti po 0,5–1 g/l [21]. Esant IgM koncentracijai daugiau nei 10 g/l, reikėtų įtarti Waldenstromo makroglobulinemiją [5].

Iki 30 proc. pacientų randama Bence Jones proteinurija šlapime, ketvirtadaliui gali būti nustatoma sumažėjusi IgA ar IgG koncentracija [16, 21]. Šnicler sindromo diagnozės nustatymo metu pokyčių kaulų čiulpuose dažniausiai nerandama, 20 proc. pacientų randama nespecifinių polikloninių limfocitinių arba plazmocitinių infiltratų [21].

Kiti laboratorinių rodiklių pokyčiai

Pacientams nustatomi padidėję uždegiminiai rodikliai (CRB, eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), IL-6, IL-18), neutrofilinė leukocitozė (neutrofilų absoliutus skaičius viršija $10 \times 10^9/l$). Komplemento sistemos tyrimai būna normos ribose arba padidėję (aprašyti keli asocijuoto C4 deficito atvejai [22]). Iki pusės pacientų randama uždegiminė anemija, rečiau trombocitozė [21].

Ligos eiga ir prognozė

Liga tęsiasi visą gyvenimą, spontaniškos remisijos retos. Šnicler sindromo prognozė priklauso nuo limfoproliferacinio ligos išsivystymo. Limfoproliferacinės ligos rizika siekia 15–20 proc. [1, 20]. Specifinių prognostinių veiksnių, įvertinančių hematologinės ligos riziką, nėra. Pacientų, kuriems nepasireiškė hematologinė liga, gyvenimo trukmė nesiskiria nuo bendrosios populiacijos [23]. Aprašyti AA amiloidozės atvejai, susiję su persistuojančiu uždegimu [20].

DIAGNOSTIKA IR DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Šnicler sindromo diagnostika remiasi diagnostiniais Strasbourg kriterijų atitikimu (2 lentelė), kurie apima

2 lentelė. Strasbourg diagnostiniai kriterijai (1)

Didieji kriterijai	Lėtinė urtikarinė egzantema
	IgM ar IgG monoklonas
Mažieji kriterijai	Pasikartojantis karščiavimas $>38^\circ\text{C}$ be kitos paaiškinamos priežasties
	Objektyvūs kaulų struktūros pokyčiai su (ar be) kaulų skausmu (nustatyti atlikus kaulų scintigrafiją, MRT arba radus padidėjusią kaulų ŠF koncentraciją)
	Neutrofilinė urtikarinė dermatozė odos biopsijoje (nėra fibrinoidinės nekrozės ir žymios dermos edemos)
	Leukocitozė ($\text{Neu} > 10\,000/\text{mm}^3$) ir (ar) padidėjusi CRB koncentracija ($>30\text{ mg/l}$)
Aiški diagnozė	Abu didieji kriterijai ir bent du mažieji kriterijai, esant IgM monoklonui, arba bent trys mažieji kriterijai, esant IgG monoklonui
Tikėtina diagnozė	Abu didieji kriterijai ir bent vienas mažasis kriterijus, esant IgM monoklonui, arba bent du mažieji kriterijai, esant IgG monoklonui

CRB – C reaktyvinis baltymas; Ig – imunoglobulinas; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; Neu – neutrofilai; ŠF – šarminė fosfatazė.

Pulmonologija ir alergologija

klinikinius simptomus, laboratorinius rodiklius ir instrumentinius tyrimus. Pagal kriterijų atitikimą išskiriamas aiškus (neabejotinas) ir galimas Šnicler sindromas, atitinkamai šių kriterijų jautrumas yra 81 ir 93 proc., specifiskumas – 100 ir 97 proc. Taip pat reikėtų atmesti kitas galimas simptomų priežastis. Diferencinė diagnostika apima urtikarinę vaskulitą, suaugusiųjų Stilio ligą, KSPS, lėtinės spontaniškos dilgėlinės ir monokloninės gamapatijos kaip atskirų ligų tam pačiam pacientui pasireiškimą (3 lentelė).

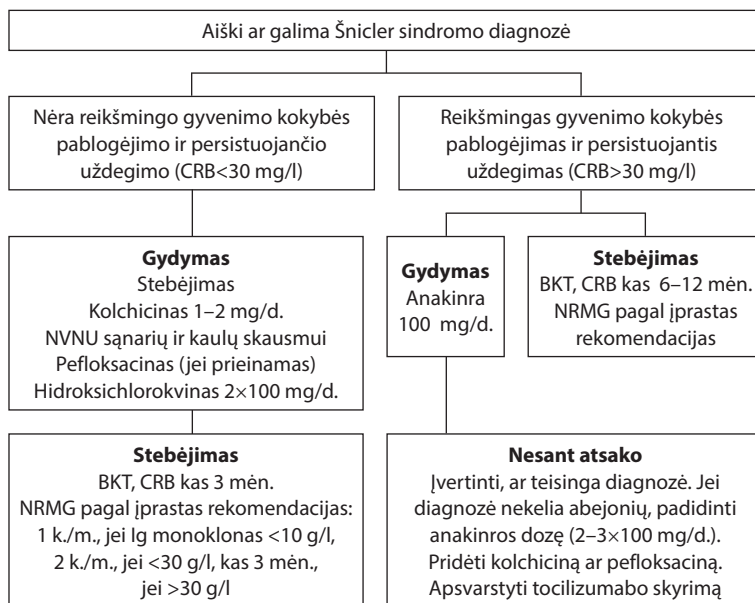
GYDYMAS

Nėra patvirtinto Šnicler sindromo gydymo. Antihistamininiais vaistais gydymas neveiksmingas, o NVNU, GKK, kolchicinas, dapsonas lemia ne pilną simptomų kontrolę. Veiksmingiausias gydymas – IL-1 blokuojantys preparatai: anakinra, rilonaceptas ir kanakinumabas. Pagal 2012 m. ekspertų sutarimą, rekomenduojama gydymo taktiką pasirinkti pagal uždegiminiuosius rodiklius ir paciento gyvenimo kokybę (3 pav. pateikiamos gydymo ir pacientų stebėsenos rekomendacijos) [1]. Pacientų, kurių gyvenimo kokybė stipriai nenukentėjusi ir nėra persistuojančio uždegiminių rodiklių padidėjimo, gydymui galima rinktis kolchiciną, NVNU, pefloksaciną arba hidroksichlorokviną (dominuojant sąnarių skausmui). Esant padidėjusiems uždegiminiams rodikliams ir pablogėjusiai gyvenimo kokybei, pirmojo pasirinkimo vaistas yra IL-1 receptoriaus antagonistas anakinra.

Anakinra skiriama 100 mg po dviemis injekcijomis kasdien. Klinikinis veiksmingumas pasireiškia greitai – simptomai praeina per kelias valandas po pirmos injekcijos. Nutraukus vaistą, simptomai atsinaujina po 36–48 val. Daliai pacientų simptomų kontrolė pasiekama leidžiantis anakinrą kas antrą dieną. Kontraindikacijos skirti šį vaistą yra padidėjusio jautrumo reakcijos vaistui arba inkstų funkcijos nepakankamumas, kai kreatinino klirensas yra <30 ml/min. Skiriant anakinrą rekomenduojama stebėti neutrofilų skaičių (galima neutropenija), kepenų fermentus, cholesterolio ir trigliceridų koncentraciją [1]. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra vietinės odos reakcijos injekcijos vietoje, 2 proc. pacientų gali pasireikšti sunkios infekcijos [2]. Kiti IL-1 antagonistai rilonaceptas ir kanakinumabas taip pat buvo veiksmingi Šnicler sindromu sergančiųjų gydymui [24, 25]. Šie prepa-

3 lentelė. Pagrindinė diferencinė Šnicler sindromo diagnostika: bendrųjų požymių ir skirtumų palyginimas [21, 27]

Diferencinė diagnozė	Bendri požymiai	Skirtumai
Lėtinė spontaniškos dilgėlinė	Urtikarinis išbėrimas	Iki 50 proc. angioedema Stiprus niežėjimas Teigiama atsakas į gydymą antihistamininiais vaistais, omalizumabu Nebūdinga neutrofiliniai infiltratai odos biopsijoje
Hipokomplementinis urtikarinis vaskulitas	Urtikarinė egzantema (dažnai tęsiasi >24 val.) Sąnarių skausmas	Histologija – leukocitoklastinis vaskulitas su fibrinoidine kraujagyslių sienelės nekroze
Su kriopirinu susiję periodiniai sindromai	Pasikartojantis karščiavimas Bendras silpnumas Neutrofilinė infiltracija odos biopsijoje	Monogenetinė liga Prasideda vaikystėje Nebūdinga monokloninė gamapatija
Suaugusiųjų Stilio liga	Karščiavimas Neutrofilinė infiltracija odos biopsijoje	Faringitas ligos pradžioje Padidėjusi transaminazių koncentracija Padidėjęs feritino kiekis Rožinės spalvos („lašišinė“) makulopapulinė egzantema



3 pav. Šnicler sindromo gydymo ir stebėjimo rekomendacijos [1]

BKT – bendras kraujo tyrimas; CRB – C reaktyvinis baltymas; Ig – imunoglobulinas; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; NRMG – neapibrėžtos reikšmės monokloninė gamapatija.

ratai pasižymi ilgesniu veikimo laiku (rilonaceptas leidžiamas kas savaitę, kanakinumabas – kas 4–8 sav.), tačiau yra žymiai brangesni. Prieš skiriant gydymą IL-1 antagonistais, rekomenduojama ištirti pacientus dėl latentinės tuberkuliozės.

Nesant gydymo poveikio, skiriant IL-1 antagonistus, tikslinga dar kartą įvertinti, ar teisingai nustatyta diagnozė [1]. Jei diagnozė patvirtinama, ekspertai rekomenduoja didinti anakinros dozę iki 3x100 mg per dieną ir derinti kartu su kolchicinu arba pefloksacinu

[1]. Aprašyti keli sėkmingo gydymo tocilizumabu, IL-6 antagonistu atvejai [26]. Taip pat atliekamas pilotinis klinikinis tyrimas su dapansutriliu, geriamuoju NLRP3 inflamzamos inhibitoriumi, kuris teoriškai slopina IL-1 β ir IL-18 gamybą bei išsiskyrimą.

PIRMAS KLINIKINIS ATVEJIS

57 metų vyrą pradėjo varginti odos niežėjimas, išbėrimas pūklšlėmis, eritema. Iš gretutinių ligų pacientui prieš aštuonerius metus nustatyta prostatos karcinoma, buvo atlikta prostatektomija. Pacientui diagnozuota lėtinė dilgėlinė, gydymui buvo veiksmingi antihistamininiai vaistai. Po metų prasidėjo karščiavimo epizodai iki 39 °C, atsirado kaulų skausmas, kuris intensyviausias buvo blaudose. Kūno temperatūra labiausiai kildavo rytais, savaime nukrisdavo antroje dienos pusėje. Pacientas dėl karščiavimo kelis kartus buvo tirtas ligoninėje ir ambulatoriškai, tyrimais buvo nustatyta neutrofilinė leukocitozė (leukocitai 20,3 $\times 10^9/l$, neutrofilai 17,3 $\times 10^9/l$), padidėję uždegiminiai rodikliai (CRB svyrudavo nuo 30 iki >100 mg/l), hepatomegalija. Ligos pradžioje nustatyta padidėjusi transaminazių koncentracija, kuri vėliau normalizavosi. Gydymui buvo skiriami antibiotikai, GKK. Praėjus maždaug metams nuo karščiavimo pradžios, atlikus serumo baltymų elektroforezė, išsiskyrė IgM lengvųjų grandžių monoklonas. IgM koncentracija buvo padidėjusi (4,6 g/l, norma – 0,4–2,4 g/l). Kaulų čiulpų biopsijoje didesnių pokyčių nerasta. Reumatoidinis faktorius, antinukleariniai antikūnai (ANA), antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA) neigiami. Krioglobulinemijos nerasta. Komplementas C3 normos ribose, rastas sumažėjęs komplemento C4 ir IgG (6,41 g/l, o norma – 7–16 g/l) kiekis. Atlikus odos biopsiją, nustatytas smulkiųjų ir vidutinių kraujagyslių leukocitoklastinis vaskulitas. Pakartojus odos biopsiją iš naujai atsiradusio išbėrimo elemento, histologiškai nustatyta nežymi endotelio edema, vidutiniškai gausi perivaskulinė neutrofilinė infiltracija, pavieniai intraepiderminiai neutrofilai bei neutrofilai prakaito liaukų epitelyje. Gydytojo patologo išvada: histologiniai pokyčiai suderinami su neutrofilinės urtikarinės dermatozės diagnoze. Pagal Strasbourg diagnostinius kriterijus pacientui buvo diagnozuotas Šnicler sindromas: pacientas atitiko du didžiuosius ir tris mažuosius kriterijus. Gydymui buvo skiriami GKK (metilprednizolonas iki 32 mg per dieną). Mažinant metilprednizolono dozę, atsinaujindavo odos išbėrimas, padidėdavo uždegiminiai rodikliai, todėl buvo pradėtas gydymas kolchicinu 1 g per dieną ir pateiktas prašymas ligonių kasoms dėl anakinros kompensavimo. Anakinros skyrimas buvo patvirtintas ir, gavus vaistą, numatyta pradėti gydymą IL-1 antagonistu.

ANTRAS KLINIKINIS ATVEJIS

54 metų moteriai atsirado į dilgėlinę panašus ne-
niežtintis išbėrimas (1, 2 pav.) liemens, galūnių srityse,

kuris išlikdavo odoje ilgiau nei 24 val. Paūmėjus išbėrimui, kartu prasidėdavo raumenų ir sąnarių skausmas. Pradžioje buvo diagnozuota lėtinė dilgėlinė, gydyta antihistamininiais vaistais, antibiotikais, skirtas plazmaferezių kursas – be žymesnio poveikio. Simptomai trumpam pagerėdavo po prednizolono kurso (vartojo kelis kartus iki 20 mg, 7 paras). Po dviejų ligos metų atlikta odos biopsija, rasta neryški epidermio atrofija ir netaisyklinga akantozė, dermos edema, negausi perivaskulinė limfocitinė infiltracija su neutrofilų priemaiša, pavieniais suirusiais neutrofilais aplinkinėje dermoje. Atlikus serumo baltymų elektroforezė, išsiskyrė IgM lambda lengvųjų grandžių monoklonas. Gydytojo hematologo diagnozuota IgM lambda monokloninė gamapatija, IgM 3,64 g/l (norma – 0,34–2,10). IgA, IgG, C3, C4 – norma, ANA – neigiami. CRB epizodiškai padidėdavo iki 41 mg/l, ENG iki 45 mm/val., nustatyta nežymi neutrofilinė leukocitozė (leukocitai 9,9 $\times 10^9/l$, neutrofilai 8,5 $\times 10^9/l$). Kaulų čiulpų biopsijoje didesnių pokyčių nerasta. Ligos pradžioje kelis kartus rasti citoplazminiai antineutrofiliniai antikūnai (c-ANCA), vėliau jie tapo neigiami, antikūnai prieš ekstrahuojamus branduolio antigenus (ENA) neigiami. Pacientė stebima gydytojo hematologo dėl IgM lambda monokloninės gamapatijos (specifinis gydymas neskiriamas), gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo dėl įtariamo Šnicler sindromo (stebima simptomų dinamika, uždegiminiai rodikliai). Nuo 2017 m. pacientė gydoma gydytojo reumatologo dėl odos vaskulito, sąnarių skausmo, neapibrėžtos kilmės monokloninės gamapatijos hidroksichlorokvinu 200 mg 2 k./d., metilprednizolonu 6 mg/d. Gydymo pradžioje poveikis buvo geras, tačiau pastaraisiais metais būklė pablogėjo, išbėrimas dinamikoje sustiprėjo. Beria kasdien, labiausiai krūtinę ir pilvą. Išbėrimo paūmėjimo metu skauda pečius, nugarą. Kelis kartus per paskutinį pusmetį pacientė karščiavo be aiškios priežasties iki 37,8 °C su šaltkrėčiu, pagerėdavo suleidus 4 mg deksametazono į raumenis (vaistą leisdavo pati pacientė dėl raumenų skausmo). Rekomenduota padidinti metilprednizolono dozę iki 12 mg/d. – išbėrimų sumažėjo, karščiavimas nesikartojė.

IŠVADOS

Šnicler sindromas – tai reta įgyta autouždegiminė liga, kurią reikėtų įtarti vyresniems nei 40 metų pacientams, kuriems pasireiškia lėtinė dilgėlinė kartu su sistemineis simptomais (karščiavimu, sąnarių, raumenų arba kaulų skausmu, nuovargiu). Ligos diagnostikai svarbūs laboratoriniai tyrimai (padidėję uždegiminiai rodikliai, paraproteino nustatymas), odos biopsija ir kaulų scintigrafija. Pirmojo pasirinkimo ir veiksmingiausias vaistas esant aktyviai ligos eigai, anakinra. Ligos eiga lėtinė, iki 20 proc. pacientų išsivysto limfoproliferacinė liga, todėl reikalinga nuolatinė pacientų stebėseną.

LITERATŪRA

1. **Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman J-P, Grattan C, et al.** Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013; 68: 562–68.
2. **Lipsker D.** The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:38.
3. **Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al.** Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDS): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:1558–65.
4. **Regnault MM, Frouin E, Jeru I, Delwail A, Charreau S, Barbarot S, et al.** Cytokine signature in Schnitzler syndrome: proinflammatory cytokine production associated to Th suppression. *Front Immunol*. 2020;11: 588322.
5. **Gusdorf L, Lipsker D.** Schnitzler syndrome: a Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19: 46.
6. **De Koning HD, van Vlijmen-Willems IMJJ, Rodijk-Olthuis D, van der Meer JWM, Zeeuwen PLJM, Simone A, et al.** Mast-cell interleukin-1beta, neutrophil interleukin-17 and epidermal antimicrobial proteins in the neutrophilic urticarial dermatosis in Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol*. 2015;173:448–56.
7. **Bonnekoh H, Scheffel J, Wu J, Hoffmann S, Maurer M, Krause K.** Skin and systemic inflammation in Schnitzler's syndrome are associated with neutrophil extracellular trap formation. *Front Immunol*. 2019;10:546.
8. **Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al.** Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532–5.
9. **Hu SC, Yu HS, Yen FL, Lin CL, Chen GS, E. Lan CC.** Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human β -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci Rep*. 2016;6:31119.
10. **Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgin JB, Khandpur R, Lin AM, et al.** Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187:538–52.
11. **Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, et al.** Neutrophil extracellular traps regulate IL-1beta-mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2014;5:269–77.
12. **Pathak S, Rowczenio DM, Owen RG, Doody GM, Newton DJ, Taylor C, et al.** Exploratory study of MYD 88 L265P, rare NLRP3 variants and clonal hematopoiesis prevalence in patients with Schnitzler's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2019.
13. **Kacar M, Pathak S, Savic S.** Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology*. 2019;58:vi31–vi43.
14. **Gusdorf L, Lipsker D.** Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *JEADV*. 2020;34:685–90.
15. **De Koning HD.** Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:41.
16. **Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E.** The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80: 37–44.
17. **Lecompte M, Blais G, Bisson G, Maynard B.** Schnitzler's syndrome. *Skeletal radiol*. 1998; 27:294–6.
18. **Darrieutort-Laffite C, Ansquer C, Aubert H, Kraeber-Bodéré F, Masseur A, Agard C, et al.** Rheumatic involvement and bone scan features in Schnitzler syndrome: initial and follow-up data from a single-center cohort of 25 patients. *Arthritis Research and Therapy*. 2020;22:272.
19. **Niederhauser BD, Dingli D, Kyle RA, Ringler MD.** Imaging findings in 22 cases of Schnitzler syndrome: characteristic par-articular osteosclerosis, and the "hot knees" sign differential diagnosis. *Skelet Radiol*. 2014;43:905–15.
20. **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(3):137–48.
21. **Gellrich FF, Günther C.** Schnitzler syndrome. *Hautarzt* 2019.
22. **Rybojad M, Moraillon I, Cordoliani F, Lebbe C, Baccard M, Flageul B, et al.** Syndrome de Schnitzler avec déficit génétique en C4: deux observations. *Ann Dermatol Venerol*. 1993;120:783–5.
23. **Bonnekoh H, Krause K.** Das Schnitzler-Syndrom – eine seltene Differenzialdiagnose und interdisziplinäre Herausforderung. *Aktuelle Rheumatol*. 2017;42:53–8.
24. **Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F, et al.** Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy*. 2012;67:943–50.
25. **Betrains A, Staels F, Vanderschueren S.** Efficacy and safety of canakinumab treatment in Schnitzler syndrome: a systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50:636–42.
26. **Krause K, Feist E, Fiene M, Kallinich T, Maurer M.** Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:848–50.
27. **Więsik-Szewczyk E, Fellis-Giemza A, Dziuk M, Jahnz-Rożyk K.** Schnitzler syndrome in a 27-year-old man: diagnostic and therapeutic dilemma in adult autoinflammatory syndromes. A case report and literature review. *Int J Gen*. 2020;13:713–19.