

Schnitzlerův syndrom – popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci

Z. Adam¹, M. Krejčí¹, L. Pour¹, J. Neubauer², J. Prášek³, R. Hájek¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc., MBA

³ Klinika nukleární medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.

Souhrn: Schnitzlerův syndrom je vzácná choroba, charakterizovaná chronickou kopřivkou a přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM a dalšími znaky. V textu popisujeme 14leté zkušenosti s léčbou jednoho pacienta. První vyšetření bylo u nás počátkem roku 1995 a diagnóza byla stanovena v roce 1996 (ve věku 52 let). Antihistaminika, první léky, které tento nemocný užíval pro zmírnění kopřivkových potíží, byla zcela bez subjektivního i objektivního efektu. Po zjištění osteolyticko-osteosklerotických změn v oblasti pánve, v místech s intenzivní bolestí, jsme začali nemocného léčit pamidronatem (90 mg ve 28denních intervalech) a po 3 měsících aplikace tohoto léku bolesti kostí zcela vymizely. Pokud se bisfosfonáty přerušily, bolesti se obnovily, po obnovení podávání bisfosfonátů bolesti opět zcela ustoupily. Po stanovení diagnózy jsme pacientovi podávali vysoké dávky dexametazonu (40 mg 1.–4., 10.–13 a 20.–23. den ve 28denních cyklech). Tato léčba odstranila kopřivkové problémy jen ve dnech podávání dexametazonu, po ukončení účinek dexametazonu nepřetrvával. Přešli jsme tedy na kontinuální denní dávky prednisonu (10–30 mg, dle intenzity potíží), které jediné byly dlouhodobě účinné a relativně dobře tolerované. Vzhledem k excelentnímu účinku 2-chlordeoxyadenosinu u Waldenströmovy makroglobulinemie byly v roce 1996 podány nemocnému 3 cykly této léčby (0,1 mg/kg/den 7 dní ve 28denních cyklech). Po první infuzi sice vymizely kopřivkové morfy, příznivý vliv na kožní výsev byl časově omezený, přetrvával maximálně 14 dní od poslední infuze, takže z dlouhodobého pohledu byl tento lék nepřínosný. První dlouhodobější zlepšení (parciální remisi) přinesla pravidelná aplikace interferonu α (3 MU 3krát týdně). Po 2 letech léčby interferonem α převládaly ale jeho nežádoucí účinky nad žádoucími, a proto byl vysazen. Podobně fototerapie metodou PUVA přinášela po 2 roky parciální regresi kopřivkových projevů. Následně testovaný cyklosporin A (5 mg/kg/den) byl bez jakéhokoliv přínosu. Thalidomid (100 mg večer) kontinuálně podávaný tlumil svědění a zlepšoval spánek, dříve rušený svěděním. Po 4. měsíci však převládly nežádoucí účinky nad žádoucími, a tak byl také vysazen. V roce 2005 jsme s nadějí zkoušeli v té době nejúčinnější léčbu u mnohočetného myelomu, kombinaci bortezomibu (1,3 mg/m² i.v. 1., 4., 8. a 11. den, thalidomidu 100 mg denně a dexametazonu 20 mg p.o. 1.–4. a 8.–11. den v 21denních cyklech – VTD). Celkem byly aplikovány 4 kompletní cykly a 4 cykly s 50% redukcí bortezomibu. Po dobu podávání této léčby se kopřivkové erupce nejméně o 50% zmenšily a dočasně poklesla i koncentrace monoklonálního imunoglobulinu o více než 50%, po ukončení této léčby se však projevy nemoci ihned navrátili v původní intenzitě, takže z dlouhodobého hlediska ani režim VTD nepřinesl léčebnou odpověď. V roce 2007 jsme zahájili léčbu preparátem anakinra (Kineret). Kožní projevy po první injekci ihned vymizely a při aplikaci 100 mg denně je pacient již 12. měsíc bez kožních projevů. Normalizovala se dříve trvale zvýšená hodnota CRP a hemoglobin se zvýšil na fyziologické rozmezí. V průběhu 14 let jsme potvrdili parciální léčebný efekt kontinuálního podávání glukokortikoidů, dále parciální léčebný efekt interferonu α , thalidomidu a PUVA, všechny postupy však musely být po čase ukončeny pro nežádoucí účinky. Zásadní zvrat, úplné vymizení kožních projevů a normalizaci hodnot CRP a hemoglobinu, přineslo až zahájení podávání preparátu anakinra, který se stává pro tento syndrom lékem volby.

Klíčová slova: anakinra – bortezomib – bisfosfonáty – cyklosporin A – interferon α – thalidomid – 2-chlordeoxyadenosin – Schnitzlerův syndrom – monoklonální gamapatie – Waldenströмова makroglobulinemie – mnohočetný myelom

Úvod

V roce 1974 popsal Schnitzler se spoluautory 5 pacientů s chronickou kopřivkou (urtikariální vaskulitidou), spojenou s kostními změnami (kombinace hyperostózy a osteolýzy), s lymfadenopatií a s přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM [1,2]. V následujících letech se objevily další popisy této vzácné nozologické jednotky [3–9]. Její diagnostická kritéria a typické příznaky shrnuje tab. 1. Schnitzlerův syndrom je nutno mít na zřeteli

vždy při diferenciální diagnostice chronických kopřivkových projevů a teploty nejasného původu [6,10–14].

V následujícím textu popíšeme naše 14leté zkušenosti s léčením jednoho nemocného s touto vzácnou diagnózou a v diskuzi shrneme současné znalosti o této nemoci, její léčbě i naše zkušenosti.

Popis případu – kazuistika

Muž, narozený 1944, neměl do roku 1989 žádné vážnější onemocnění. Od

roku 1989 se datují kožní problémy typu urtiky, pro něž navštívil četné dermatologické ambulance. Po vyšetřeních byl nález vždy shrnut do 3 slov: urtika nejasného původu. V roce 1995 byl odeslán k vyšetření na infekční kliniku s podezřením na kožní formu borreliózy. Borrelióza nebyla potvrzena, ale při vyšetření byla zjištěna přítomnost monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, což vedlo k podezření na Waldenströmovu makroglobulinemii, a tak byl v roce 1995 odeslán na naše pracoviště

Schnitzler syndrome – report on a fourteen-year course of the disease and an overview of information on the disease

Summary: Schnitzler syndrome is a rare disease characterised by chronic urticaria and the presence of monoclonal IgM immunoglobulin, and by other symptoms. We report our experience with 14-year treatment of a patient. The first medical examination in our workplace was at the beginning of 1995 and the patient was diagnosed with the disease in 1996 (at the age of 52). Antihistaminics, the first medication used to relieve the symptoms of urticaria, had no subjective or objective effect. After the detection of osteolytic-osteosclerotic changes in the pelvic region, in areas with intense pain, we started treatment with pamidronate (90 mg at 28-day intervals), and the pain disappeared completely within 3 months of application of the drug. When the bisphosphonate therapy was interrupted, the pain recurred and receded completely after renewal of bisphosphonate administration. After the diagnosis, we gave the patient high doses of dexametazone (40 mg day 1–4, 10–13 and 20–23, at 28-day cycles). However, the therapy suppressed urticaria only on the days dexametazone was administered and the effect did not last when the drug was discontinued. Therefore we moved to continuous daily doses of prednisone (10–30 mg, depending on the intensity of problems), which was the only therapy with a long-term effect which was relatively well tolerated at the same time. Based on the excellent effect of 2-chlordeoxyadenosine in Waldenström's macroglobulinaemia, three cycles of this therapy were administered to the patient in 1996 (0.1 mg/kg/day, 7 days, at 28-day intervals). After the first infusion, urticarious lesions disappeared, but the positive effect on skin eruptions was limited in time and lasted only 14 days after the last infusion, i.e. the medication proved ineffective from a long-term point of view. The first improvement lasting for a longer period of time (partial remission) was achieved by regular application of interferon α (3 QU 3 times a week). However, adverse effects of interferon α prevailed after two years and the therapy was discontinued. Similarly phototherapy using the PUVA method resulted in partial regression of urticarious symptoms. Subsequently tested cyclosporine A (5 mg/kg/day) brought no benefit. Thalidomide (100 mg in the evening) administered on a continuous basis relieved pruritus and improved sleep disturbed by pruritus. However, adverse effects prevailed after 4 months and the therapy had to be discontinued, too. In 2005, we were hoping to achieve positive results with the most effective treatment for multiple myeloma of the time, a combination of bortezomib (1.3 mg/m² i.v. on day 1, 4, 8 and 11, thalidomide 100 mg daily and dexametazon 20 mg p.o. on days 1–4 and 8–11 in 21-day cycles – VTD). A total of 4 complete cycles and 4 cycles with bortezomib reduced by 50% were applied. Urticarious eruptions were reduced by at least 50% in the course of the therapy, and also the concentration of monoclonal immunoglobulin decreased temporarily by more than 50%. However, after the therapy was discontinued, the symptoms returned with their original intensity, which means that VTD regime did not provide a long-term therapeutic response. In 2007, we started the anakinra (Kineret) therapy. Skin symptoms disappeared after the first injection and a dose of 100 mg/day has kept the patient free of skin symptoms for 12 months by now. Also the CRP value which had been constantly high returned to normal, and haemoglobin values increased to achieve physiological range. In the course of 14 years, we confirmed partial therapeutic effect of glucocorticoids administered on a continuous basis, as well as a partial therapeutic effect of interferon α , thalidomide and PUVA, but all the therapies had to be discontinued due to adverse effects. A major turn, i.e. the complete disappearance of skin symptoms and normalisation of CRP and haemoglobin values, only came with anakinra which has become the drug of the first choice for the above syndrome.

Key words: anakinra – bortezomib – bisphosphonates – cyclosporine A – interferon α – thalidomide – 2-chlordeoxyadenosin – Schnitzler syndrome – monoclonal gammopathy – Waldenström's macroglobulinaemia – multiple myeloma

k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie.

Při první návštěvě v dubnu roku 1995 si pacient vysloveně stěžoval na bolesti v oblasti bederní páteře a pánve a dále

na velmi intenzivně svědící velkoplošné kopřivkové morfy. Svědění bylo tak intenzivní, že nemocného velmi trápilo nejen ve dne, ale neumožňovalo mu ani klidný odpočinek ve spánku.

Nemocný byl v roce 1995 vyšetřen v rozsahu, který byl v té době běžně prováděn u Waldenströmovy makroglobulinemie s následujícími výsledky:

- CT mediastina a CT břišní dutiny bez lymfadenopatie či jiného patologického nálezu
- trepanobiopsie lopaty kosti kyčelní: fibrózní kostní dřev, bez patologické infiltrace
- cytologické hodnocení kostní dřevě: bez patologického nálezu, 26% lymfocytů
- krevní obraz: leukocyty $9,78 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,06 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 128 g/l, trombocyty $278 \times 10^9/l$, neutrofily $6,3 \times 10^9/l$
- β_2 -mikroglobulin 0,90 g/l
- celková bílkovina v séru 85 g/l, bílkovina v moči 0,16 g/l
- imunofixace: v séru přítomen monoklonální imunoglobulinu IgM κ , v moči volné řetězce κ
- denzitometrie monoklonálního imunoglobulinu typu IgM κ : 17,4 g/l; v moči nekvantifikovatelné množství lehkých řetězců κ ,

Tab. 1. Diagnostická kritéria Schnitzlerova syndromu [12].

Velká kritéria:

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

Malá kritéria

- intermitentní subfebrilie či febrilie
- artralgie (artritida) anebo bolest kostí
- lymfadenopatie
- hepato- a/nebo splenomegalie
- zvýšená sedimentace erytrocytů a/nebo leukocytóza
- abnormální struktura kostí prokázaná na základě radiologického či histologického vyšetření, obvykle typu smíšených osteolyticko-osteosklerotických či hyperostotických změn

Diagnóza Schnitzlerova syndromu je splněna:

- pokud jsou přítomna obě hlavní kritéria
- pokud jsou přítomna nejméně další 2 malá kritéria
- po vyloučení jiných diferenciálně diagnostických příčin: hyper-IgD syndromu, Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti, urtikariální vaskulitida se sníženou hladinou komplementu, získaný deficit C1 inhibitoru, kryoglobulinemie

- polyklonální imunoglobuliny kvantitativně: IgG 16,6 g/l, IgA 2,30 g/l, polyklonální IgM nebyl pro přítomnost monoklonálního IgM stanoven
- C-reaktivní protein zvýšen na 46 mg/l
- ostatní laboratorní hodnoty (urea, kreatinin, ionty, enzymy a další) byly zcela ve fyziologickém rozmezí

Při prvním kontaktu byl stav zhodnocen jako monoklonální gamapatie typu IgM nejasného významu (monoclonal gammopathy of unknown significance – MGUS), bez průkazu maligní choroby. Nemocný muž byl předán kožním specialistům, kteří otestovali dostupná antihistaminika, žádné z nich však nevedlo ke zmírnění utrpení, takže pacient sám hodnotil testovaná antihistaminika jako zcela neúčinná.

Jedině prednison v dávce kolem 20 mg denně (10–30 mg, dle intenzity potíží) dostatečně mírnil potíže nemocného, i když je neodstranil zcela. Tato dávka byla ponechána dlouhodobě, protože na rozdíl od antihistaminik pociťoval nemocný po prednisonu výraznou subjektivní úlevu a bylo zřetelné objektivní zlepšení kožních projevů. První pracovní diagnóza byla monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgM (MGUS), provázená urtikou.

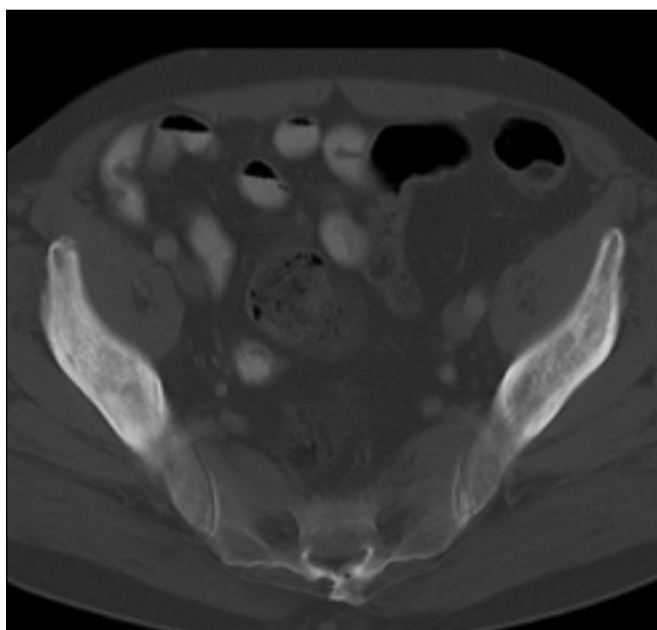


Obr. 1. Osteolyticko-osteoproduktivní změny lícních kostí.

V červnu roku 1996 byla opakována zobrazovací vyšetření. Na kontrolním CT byly popsány strukturální změny v pravé lopatě kosti kyčelní, kombinace sklerotických změn a drobné ložiskové osteolýzy (obr. 1–3). Dále byla popsána mírná splenomegalie. Scintigrafie skeletu prokázala výrazně vyšší kumulaci radiofarmaka v pravé lopatě kosti kyčelní a v oblasti pravého sakroiliakálního skloubení, tedy ve stejných místech, v nichž CT potvrdilo zahuštění kostní tkáně (obr. 4). Histologie kůže popsala změny odpovídající urtice s perivaskulárními infiltráty, složenými z lymfocytů, histiocytů a neutrofilů, žádná klonální proliferace však nebyla v infiltrátech potvrzena, ani

depozita monoklonálního imunoglobulinu typu IgM. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM byla 22 g/l, takže jen nepatrně vyšší než při první návštěvě naší ambulance. Polyklonální imunoglobuliny byly v červnu roku 1996: IgG 11,47 g/l a IgA 1,32 g/l. Bylo tedy zaznamenáno jejich první snížení ve srovnání se vstupní hodnotou v roce 1995.

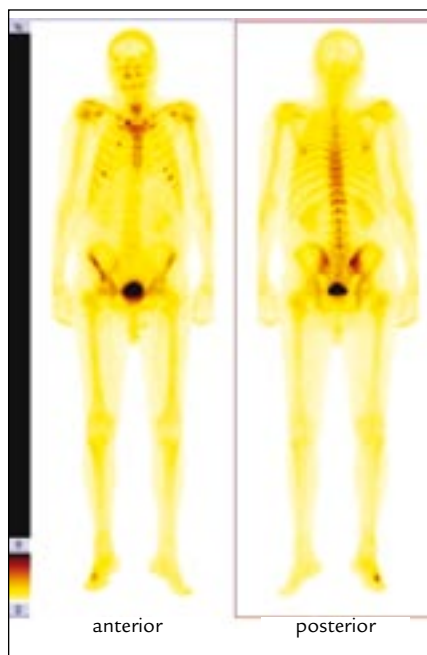
Sklerotické změny pánevních kostí se zvýšenou aktivitou na radioizotopovém vyšetření odpovídaly změnám popisovaným u Schnitzlerova syndromu, stejně jako nízká hodnota β_2 -mikroglobulinu (1,96 mg/l) a trvale zvýšená hodnota CRP kolísajícího při opakovaných kontrolách mezi 46 a 70 mg/l. Původní



Obr. 2. Smíšené změny lopat kostí kyčelních včetně jemné periosteální apozice vlevo.



Obr. 3. Mírné ztlustění kostní struktury na bazi lopat kyčelních kostí, více vlevo (srovnat s CT snímkem).



Obr. 4. Zvýšená aktivita je vidět asi ve 3. a 6. žeburu vpravo ventrálně, asi v 6. a 7. žeburu ventrálně vlevo, v pravém SI skloubení, v pravé lopatě kosti kyčelní, levý sternoklavikulární kloub, v oblasti pravého metatarzu.

pracovní diagnózu MGUS jsme tedy změnili na Schnitzlerův syndrom.

Kostní hustota měřená metodou DEXA byla v roce 1999 $-0,8$ SD v oblasti L_{2-4} , celková hodnota vyšla $-0,6$ SD, v roce 2008 se osteopenie v oblasti L_{2-4} prohloubila na $-1,1$ SD.

Bisfosfonáty

Pro bolesti kostí a známky kostní přestavby jsme ihned po stanovení diagnózy Schnitzlerův syndrom začali podávat pamidronat (90 mg ve 28denních intervalech). Po 3 měsících této léčby bolesti kostí zcela vymizely. Později jsme přešli na klodronat (900 mg i.v. infuze ve 14denních intervalech nebo 1 500 mg infuze ve 28denních intervalech). V průběhu 14 let jsme podávání bisfosfonátů 3krát přerušili a vždy došlo ke vzplanutí kostních bolestí, po obnovení nitrožilního podávání bisfosfonátu bolesti kostí opět ustaly.

Pulzní dávky dexametazonu

Po stanovení diagnózy Schnitzlerův syndrom jsme zkusili velmi nepříjemné ur-

tikariální projevy zmírnit vysokými dávkami dexametazonu (dexametazon 40 mg p.o. 1.–4., 10.–13. a 20.–23. den v 28denních cyklech), celkem byly aplikovány 3 měsíční cykly. Subjektivní i objektivní zlepšení se dostavovalo pouze ve dnech dexametazonu, po jeho přerušení se opět subjektivní potíže i nález na kůži rychle vracely do původního rozsahu, takže po 3 cyklech (měsících) byla tato léčba ukončena a vrátili jsme se ke kontinuálnímu podávání středních dávek prednisonu (10–30 mg/den dle intenzity potíží).

2-chlordeoxyadenosin

Jedním z neúčinnějších léků v monoterapii Waldenströmovy makroglobulinemie je 2-chlordeoxyadenosin. Monoterapie 2-chlordeoxyadenosinem (0,1 mg/kg/den infuze po dobu 7 dnů v 28denních cyklech) byla zahájena v říjnu roku 1996, celkem byly podány 3 cykly této léčby. Po dobu infuzí vymizela kopřivka a tento léčebný účinek přetrvával jen dalších 10–14 dní. Ve 4. týdnů léčebného cyklu, tedy týden před další aplikací, opět nabyla urtika i svědění své původní podoby a intenzity. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu zůstala po 3 cyklech prakticky stabilní. Podstatné je, že subjektivní potíže i objektivní nález na kůži nedoznal po 3 cyklech 2-chlordeoxyadenosinu žádné podstatné změny, a tak jsme tuto léčbu ukončili a dále pokračovali v léčbě prednisonem a bisfosfonáty.

Neúspěšný pokus o sběr kmenových krvetvorných buněk

V červenci roku 1997 byl proveden pokus o sběr periferních kmenových buněk pro předchozím podání cyklofosfamidů a filgrastimu (Neupogenu) pro případnou pozdější vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací. U pacienta se však nepodařilo sebrat dostatečné množství kmenových buněk krvetvorby z periferní krve.

Interferon α

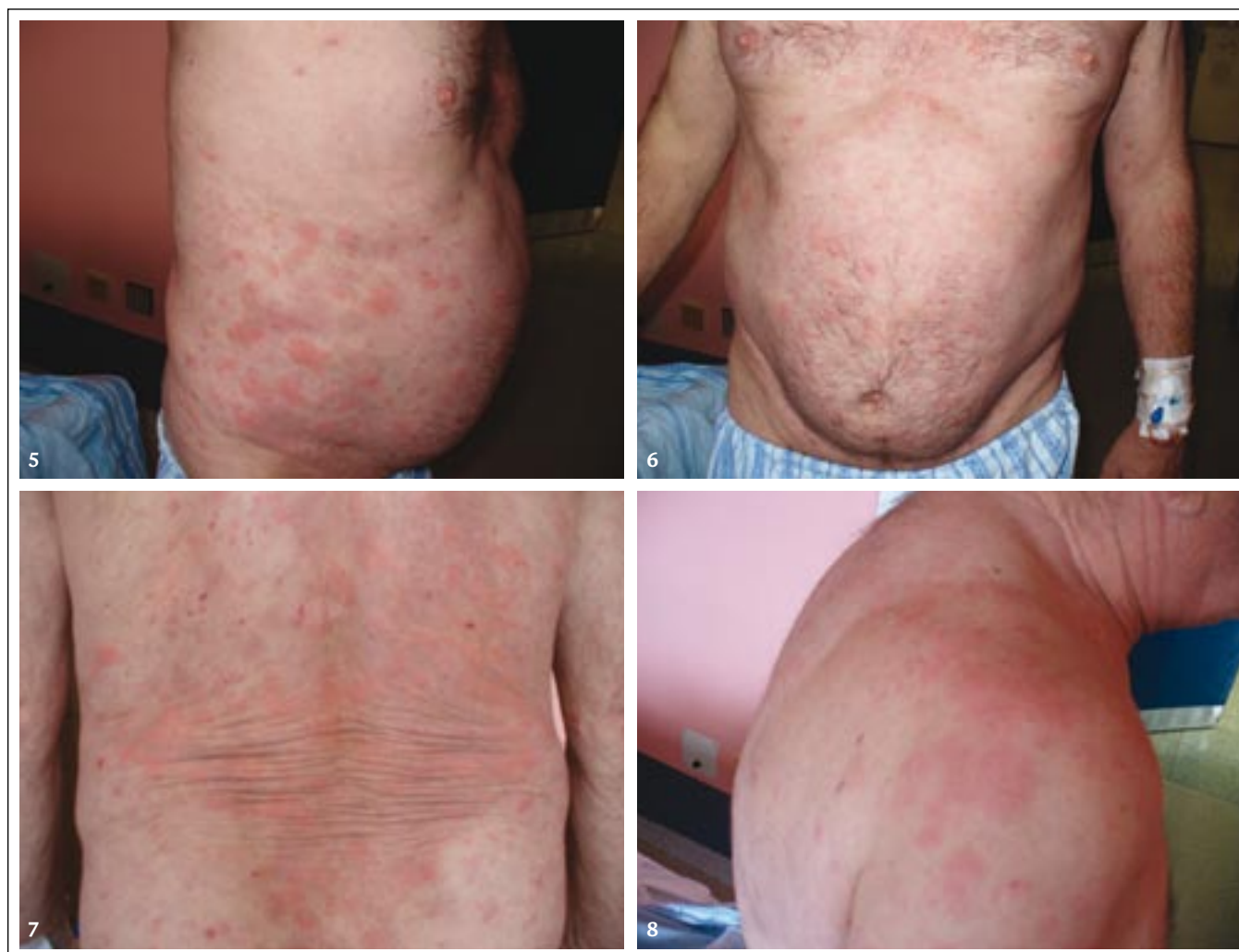
V roce 1998 jsme se rozhodli vyzkoušet vliv interferonu α ve stejné dávce, ja-

kou jsme používali pro udržovací léčbu v remisi u nemocných s mnohočetným myelomem (3 miliony jednotek s.c. 3krát týdně). Interferon α má tlumivý vliv na svědění provázející myeloproliferativní choroby. Pacient si interferon α aplikoval od počátku roku 1998 do konce roku 1999. Dle subjektivního hodnocení interferon α částečně zmenšoval intenzitu svědění. V průběhu léčby interferonem α se zmenšil rozsah kopřivkových morf a četnost jejich výsevů. Takže počáteční léčebnou odpověď této nemoci na interferon α je možné hodnotit jako parciální remisi, parciální léčebnou odpověď. Přesto byla koncem roku 1999 (tedy téměř po 2 letech) léčba interferonem α na žádost nemocného přerušena. Důvodem byly nepříjemné subjektivní příznaky po injekci interferonu α typu flu-like syndromu a patologické chronické únavy (fatigue) i depresivních stavů, které dle subjektivního hodnocení pacientem postupně převážily nad přínosem interferonu α .

A tak v prosinci roku 1999 byla znovu obnovena symptomatická léčba prednisonem. V lednu roku 2000 byl zjištěn steroidní diabetes mellitus a zahájena léčba diabetu, prednison byl samozřejmě ponechán, protože nic účinnějšího na tlumení svědění nebylo k dispozici.

Léčba metodou PUVA

V květnu roku 2001 byla pro trvalý svědění kůže celého těla zahájena léčba PUVA. Léčba metodou PUVA pak probíhala dlouhodobě. Po dobu léčby metodou PUVA se neobjevovaly velké kopřivkové plochy, ale jen malé tečkovité indurace, které však také silně svědily. Intermitentní léčba metodou PUVA trvala až do března roku 2003, kdy byla ukončena. Zajímavé je, že léčba metodou PUVA výrazně zmenšila kopřivkové projevy, zatímco subjektivní pocit svědění dle hodnocení nemocného zmírnila jen částečně, méně výrazně, než by odpovídalo minimalizaci kopřivkových morf. Po 2 letech intermitentní léčby metodou PUVA byla tato léčba na delší dobu přerušena a již jsme se k ní nevrá-



Obr. 5.–8. Kopřivkové svědící makulopalulózní morfy provázející Schnitzlerův syndrom před zahájením léčby anakinrou.

tili. Důvodem k přerušení byla léčba recidivujícího svrabu, který se rozšířil na rodinu nemocného.

K léčbě metodou PUVA jsme se již znovu nevrátili, byť jsme konstatovali, že objektivní zmenšení kopřivkových výsevů bylo až překvapující, stejně jako byly překvapující stížnosti nemocného na svědění kůže i při vymizení velkých kopřivkových ploch. A tak jsme se vrátili k prednisonu a hledali jinou nadějnou alternativu.

Cyklosporin A

V červnu roku 2004 jsme se rozhodli otestovat léčbu cyklosporinem A v dávce 5 mg/kg, celkové dávce 300 mg. Cyklosporin A jsme podávali opět po dobu 3 měsíců, ale opět bez subjektivní i objektivní léčebné odpovědi. Nicméně ve 3. měsíci cyklospo-

rinové léčby se zhoršily kožní projevy, byla provedena excise kůže a v ní byly zjištěny mykotické hyfy. Proto bylo podávání cyklosporinu ukončeno.

Thalidomid

V září roku 2004 na základě publikovaných pozitivních zpráv o účinku thalidomidu u mnohočetného myelomu a dalších krevních chorob, i u Schnitzlerova syndromu, jsme se rozhodli zahájit testování thalidomidu i u této diagnózy v dávce 100 mg večer. Po zahájení léčby udával pacient snížení svědění asi o 50%. Thalidomid byl tedy po léčbě interferonem a fototerapií PUVA dalším lékem, který přinesl částečné zlepšení. V prosinci roku 2004, tedy po 4 měsících léčby, jsme s nemocným hodnotili přínos a nežádoucí účinky thalidomidu. Pacientovi výrazně

vadila zácpa, celková ospalost a počáteční výrazné zmenšení intenzity svědění se při hodnocení aktuální situace pacientem již ztrácelo. A tak se pacient rozhodl dle svého subjektivního hodnocení přínosu a nežádoucích účinků v tomto léku již dále nepokračovat.

Bortezomib

Bortezomib se stal v roce 2005 zcela novým a velmi účinným lékem pro mnohočetný myelom. Proto jsme doufali, že by mohl pomoci i tomuto nemocnému. Dne 29. 12. 2005 jsme zahájili léčbu bortezomibem v rámci režimu VTD (bortezomib – Velcade 1,3 mg/m² 1., 4., 8. a 11. den cyklu, thalidomid – Myrin 100 mg denně a dexametazon 20 mg 1.–4. a 8.–11. den cyklu. Dexametazon byl redukován ze 40 na 20 mg pro diabetes mellitus a i přesto způso-



Obr. 9.–11. Třetí den po zahájení léčby anakinrou již kopřivkové formy nebyly vůbec patrné.

boval polední a hlavně večerní hyperglykemie. Po ukončení IV. cyklu VTD v dubnu roku 2006 přetrvávala trombocytopenie, proto byla provedena modifikace a pacient dostával Velcade ve stejné dávce jen 1. a 4. den a dexametazon 1.–4. den a následně byla 14denní pauza. Takto redukován další 4 cykly snášel dobře, takže léčba byla ukončena po celkem 8 cyklech léčby v červnu roku 2006.

Intenzita kopřivky byla v průběhu léčby zmenšená, ale do měsíce od posledního cyklu se obnovily kopřivkové morfy v plné síle jako dříve. Léčba VTD vedla k signifikantnímu poklesu monoklonálního imunoglobulinu, při zahájení léčby byla koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru 19 g/l, po ukončení 4. cyklu dosáhla 7,5 g/l, ale při redukované léčbě se opět koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM vystoupila na 10,9 g/l. Stejně tak koncentrace volných lehkých řetězců v séru se v průběhu léčby nijak výrazně neměnila, koncentrace volných κ řetězců činila 56 mg/l na počátku léčby a 41 mg/l na konci, poměr κ/λ byl na počátku 5,14 a na konci 4,51. Hodnoty CRP v průběhu léčby kolísaly (nejnižší hodnota 10 a nejvyšší 79 mg/l) bez zřetelné souvislosti s vývojem koncentrace monoklonálního IgM a bez zjevných příčin pro toto kolísání.

Měsíc od ukončení léčby VTD již kopřivkové projevy nabyly své původní intenzity, takže bylo nutno opět navýšit dočasně sníženou dávku prednisonu (10 mg) na 20 mg denně. Dále tedy pokračovala symptomatická léčba prednisonem a bisfosfonáty.

Bortezomid v kombinaci s thalidomidem a dexametazonem nepřinesl žádné zlepšení, které by přetrvávalo po ukončení podávání léčby, pouze v době aplikací docházelo k dočasnému zmenšení kopřivkového výsevu a svědění.

Anakinra

V letech 2006 a 2007 se objevily zprávy o značném efektu léku anakinra u této nemoci. Tuto léčbu jsme zahájili 27. 12. 2007. Krevní obraz při zahájení léčby

anakinrou byl: leukocyty $3,65 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,62 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 138 g/l, trombocyty $92 \times 10^9/l$. Kopřivkový výsev před první injekcí anakinry ilustrují obr. 5–8. Pacient si aplikoval preparát anakinra (Kineret) v dávce 100 mg denně podkožně, a to dlouhodobě.

Po podání první injekce došlo ihned k výraznému zmenšení kopřivkového výsevu a po 3. injekci k vymizení kopřivkových morf i pocitu svědění (obr. 9–11). Injekce dosud snáší bez potíží. Pacient přestal užívat prednison, který doposud jako jediný ze všech symptomatických léků dlouhodobě a účinně tlumil svědění kůže. Tím pádem se výrazně zlepšila kompenzace diabetu a pacient je nyní bez aplikace inzulínu. V této léčbě pokračuje i nadále již 12. měsíc. Injekce si aplikuje sám a snáší je bez vedlejších nežádoucích subjektivních projevů.

V průběhu léčby preparátem anakinra kolísaly počty leukocytů, dne 5. 2. 2008 poklesl počet leukocytů na $2,89 \times 10^9/l$, neutrofily na $1,98 \times 10^9/l$, další hodnoty krevního obrazu byly: erytrocyty $4,44 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 133 g/l a trombocyty $100 \times 10^9/l$. Z obavy před dalším poklesem leukocytů jsme prodloužili intervaly aplikace anakinry na každý 2. den a při další kontrole již počet leukocytů vzestoupil na $9,60 \times 10^9/l$ a počet neutrofilů na $9,07 \times 10^9/l$, takže se znovu přešlo na denní aplikaci, které nyní pacient toleruje bez známek myelosuprese.

Urtika se při aplikaci ob den nepatrně, ale opravdu jen nepatrně, vrátila, nyní při aplikaci 1krát denně je pacient bez urtiky.

Vzhledem ke změnám na skeletu pacient pokračuje trvale v aplikaci bisfosfonátů v dávce 1krát měsíčně.

V současnosti nemá kostní bolesti, neužívá žádnou symptomatickou dávku prednisonu. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu se po dočasném poklesu při léčbě velcade, thalidomidem a dexametazonem opět vrátila k hodnotě kolem 17 g/l, kolem níž při kontrolách stále osciluje (14,8–18,4 g/l). Naopak hodnota CRP, která byla v pro-

Tab. 2. Frekvence příznaků Schnitzlerova syndromu tak, jak je v přehledné analýze popsáných případů uvádí Lipsker [12].

Příznaky	Frekvence, s níž jsou tyto příznaky u jednotlivých případů popsány
urtika, kožní raš	100 %
pruritus	29 %
teploty	90 %
artralgie nebo artritida	59 %
kostní bolesti	59 %
zvětšení sleziny či jater	33 %
zvýšená sedimentace nad 30/hod	98 %
leukocytóza nad $10 \times 10^9/l$	89 %
monoklonální IgM komponenta	100 %
typ κ řetězců v monoklonálním imunoglobulinu třídy IgM	89 %
abnormality hladin IgG nebo IgA	26 %
lehké řetězce v moči	44 %
IgM nad 10 g/l	33 %
abnormální nález v kostní dřeni	20 %
abnormální kostní morfologie	56 %

sinci roku 2007, před zahájením léčby, 74 mg/l, se v průběhu léčby anakinrou snížila na 10,8–2,5 mg/l.

V současnosti má pacient sice stabilní hodnotu monoklonálního imunoglobulinu IgM, která v roce 1995 byla 17,4 g/l a nyní v březnu roku 2008 je 21 g/l. Hodnoty polyklonálních imunoglobulinů však v průběhu let výrazně poklesly: IgG celkové z 16,6 g/l na 3,29 g/l; IgA z 2,30 na 0,12 g/l. Zvýšenou frekvenci infekcí však u pacienta nepozorujeme. Vyšetření komplementu, případně protilátky proti C1q jsme v průběhu nemoci neprováděli.

Diskuze a přehled publikovaných informací o Schnitzlerově syndromu

Schnitzlerův syndrom je vzácnou chorobou, která možná není často správně rozpoznávána. Počet popsáných případů v literatuře je nevelký, obsáhlý přehled literatury uvádí 94 případů, většina popisů je z Evropy. Průměrný věk nemocných je 60 let [14–19]. Klinické příznaky Schnitzlerova syndromu shrnuje tab. 2. Náš pacient měl mimo urtiky bolesti v oblasti LS páteře a pánve. Teprve později se přidaly bolesti v oblasti nosných kloubů. Febrilie nad 38 °C vyjma interkurentních infekcí neudával, ale subfebrilie v době

intenzivnějších kožních projevů byly časté.

Vzhledem ke vzácnosti Schnitzlerova syndromu a nevelkému prostoru, který je této nemoci v českém písemnictví věnován, považujeme za vhodné uvést typické znaky Schnitzlerova syndromu tak, jak jsou v literatuře popsány, a zkonfrontovat je s příznaky a laboratorními a zobrazovacími nálezy u našeho nemocného. Následně připojíme přehled publikovaných zkušeností s léčbou této nemoci.

Etiopatogeneze Schnitzlerova syndromu a pro něj typických kopřivkových morf

Dominujícím příznakem jsou kopřivkové morfy. Histologické nálezy z kožních morf jsou v literatuře popisovány jako neutrofilní urtikarie (nejčastější), výjimečně pak jako spongiotická dermatitida anebo leukocytoklastická vaskulitida [7]. DeCastro histomorfologicky vyšetřil 25 kožních biopsií a ve většině případů odpovídaly nálezy neutrofilní urtikarii. Pouze ve 2 případech popsal vaskulitidu [20].

Při použití imunofluorescenčního vyšetření byla popsána imunoreaktivní depozita typu IgM v superficiálních dermálních cévách a v dermálním/epidermálním přechodu [21–25]. Bylo

prokázáno, že v séru nemocných se Schnitzlerovým syndromem byly monoklonální protilátky IgM stejného izotypu, jako byla protilátka IgM nalezená v depozitech v dermálně/epidermálním spojení [26]. Je tedy možné, že tato depozita mohou spouštět lokální zánětlivou reakci, která pak způsobí kopřivkovou morfu. Tato hypotéza, dle níž je monoklonální imunoglobulin typu IgM etiologickým faktorem, se nám jeví jako nejpravděpodobnější, nebyla však potvrzena v žádném experimentu. Publikovány byly i jiné hypotézy, které však následně nebyly potvrzeny v dalších pozorováních. Jedna z nepotvrzených hypotéz uváděla souvislost s anti-IL-1 protilátkou, popsanou v několika případech tohoto syndromu [27,28].

U Schnitzlerova syndromu byla opakovaně zjištěna zvýšená plazmatická koncentrace interleukinu-6 (IL-6), který je zásadní pro proliferaci plazmocytů a je také reaktantem akutní fáze. Proto se zvažovalo, zda přítomnost monoklonálního imunoglobulinu typu IgM není důsledkem zvýšených hladin interleukinu-6 a chronické antigenní stimulace, tedy sekundárním produktem stavu, anebo zda je primární příčinou. Popsaná depozita monoklonálního imunoglobulinu IgM v kůži svědčí spíše pro primární roli monoklonálního imunoglobulinu IgM v etiopatogenezi této nemoci. Nicméně zvýšená hodnota interleukinu-6 zde hraje asi důležitou roli, je dávana do souvislosti s chronicky zvýšenou hodnotou CRP a s anémií chronických chorob, která tento syndrom také provází.

Etiopatogeneze této nemoci zůstává v roce 2008 stále neobjasněna, monoklonální IgM má velmi pravděpodobně důležitou roli ve vzniku kožních morf. Je zřejmé, že u Schnitzlerova syndromu dále dochází k dysregulaci cytokinové sítě, což má za následek anémii chronických chorob a zřejmě i změny kostního metabolismu [15–19,23,28].

Typické příznaky nemoci

Kožní projevy

Kopřivkové projevy jsou popisovány jako erytematózní makulopapulózní

ložiska, až plaky červeného zbarvení, od 0,5 po 10 i více cm v průměru, někdy splývající. Všechna ložiska mají stejnou barvu i tvar. Denně se mohou objevovat nové výsevy, trvají 12–36 hod a potom pomalu mizí. Frekvence tvorby nových kopřivkových morf je v literatuře udávána s velkým rozptylem, u některého nemocného vznikají nové morfy denně, zatímco u jiných byl jejich výsev intermitentní s klidovými pauzami, trvajícími i několik týdnů. U většiny popsanych případů byly tyto změny přítomny kontinuálně. V jednom případně byla v kopřivkových morfách popsána purpura [29,30].

Morfy postihovaly v popsanych případech obvykle trup a končetiny, zatímco hlava a krk byly ušetřeny a stejně tak chodidla a ruce. Zpočátku mohou být kožní kopřivkové morfy bez svědění, to se přidává až v průběhu nemoci za více měsíců či roků [31].

Těmto popisům naprosto odpovídají i nálezy u našeho nemocného, velké kopřivkové morfy o průměru více než 10 cm, mapovitého vzhledu, pokrývaly trup, horní i dolní končetiny, ne však dlaně a chodila. Kopřivkové morfy intenzivně svědily. Bez léčby byly přítomny trvale, staré postupně ustupovaly, zatímco nové vznikaly.

U některých pacientů byl popsán výsev nových morf v souvislosti s konzumací alkoholu, kořeněných jídel či stresem, tuto závislost jsme u našeho nemocného nepozorovali. U našeho nemocného nebyl přítomný angioedém, výjimečně popsán Clavuelem a Sanchezem [32,33]. Při histologickém vyšetření biopsie kopřivkové morfy našeho nemocného byly popsány jako změny obvyklé u urtikarie.

Teplota

Intermitentní teplota je popisována jako kardinální symptom nemoci. U některých případů byla popsána horečka až 40 °C. Teplota je však dobře tolerována a nebývají přítom pocity zimnice. Teplota obvykle dobře reaguje na nesteroidní antiflogistika.

U našeho pacienta se vyskytovaly jenom subfebrilie, a to v závislosti na

novém výsevu plošných kopřivkových morf. Subfebrilie byly nepříjemně vnímány, ale dobře reagovaly na paracetamol nebo na nesteroidní antiflogistika [34,35].

Příčina teploty není jasná, Lipsker popisuje zvýšenou hladinu interleukinu-6 a interleukinu-2, zatímco tumor necrosis factor α (TNF- α) a interleukin-8 byl v normálním rozmezí [12].

Hladiny interleukinů (ani komplementu) jsme u našeho nemocného neanalyzovali, nicméně trvale zvýšenou hodnotu CRP bez dalšího zánětu a malignity si vysvětlujeme jako následek změny hladin cytokinů, a tedy zvýšené hodnoty IL-6.

Muskuloskeletární postižení

Muskuloskeletární postižení je dalším důležitým znakem této nemoci, vyskytuje se asi u 80 % nemocných. Bolesti kostí jsou popisovány u 59 % nemocných a často jsou ještě doplňovány bolestmi kloubů (59 %), které však nevedou k jejich deformacím ani k destrukci.

Kostní bolesti jsou nejčastěji popisovány v oblasti pánve a v kosti holenní. Stehenní kosti, paže, předloktí a klíční kosti jsou postižovány méně často.

Bolesti kloubů bývají v kyčlích, kolennou, zápěstí či lokti, méně často v ostatních kloubech těla. V některých případech byly uvedeny i myalgie [14,15].

Náš pacient uváděl v době stanovení diagnózy bolesti v oblasti sakroiliakální a v oblasti kyčelních kloubů. Vzhledem k lokalizaci nešlo zcela odlišit, zda jde o bolest kosti (kyčelní kosti, kde byly změny kostní struktury), či zda jde o bolest kloubní. Stížnosti nemocného jsme chápali jako kombinované bolesti kostní i kloubní. V následujících letech se objevily u našeho pacienta bolesti v ramenních kloubech.

Palpačně zvětšené lymfatické uzliny a hepatosplenomegalie

Palpačně zvětšené uzliny byly popsány u 50 % nemocných a hepatosplenomegalie u 33 % nemocných. Při bioptickém vyšetření těchto uzlin byly u těchto nemocných popsány jen nespecifické

zánětlivé změny [12]. V našem případě nebyla přítomna lymfadenopatie ani hepatomegalie, na CT byla popsána jen mírná splenomegalie.

Laboratorní a zobrazovací nálezy Monoklonální imunoglobulin typu IgM

Monoklonální imunoglobulin třídy IgM patří do definice této nemoci. U 89% nemocných se jedná o κ IgM. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM je obvykle při stanovení diagnózy nízká, u 67% popsaných případů byla pod 10 g/l. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu zůstává stabilní nebo se pozvolna v průběhu času zvyšuje, obvykle o 0,5–1,0 g/l za rok [12].

Vyšší hodnoty vyvolávají podezření na transformaci ve Waldenströmovu makroglobulinemii.

Nashan v roce 1995 první popsal případ urtiky horečky a atragií s přítomným monoklonálním IgG imunoglobulinem jako variantní typ Schnitzlerova syndromu a posléze přibýly další popisy těchto variantních případů [36,37]. Lipsker dále popsal případ urtikariálních kožních změn, které souvisely s myelomovým monoklonálním imunoglobulinem IgA, u něhož ale chyběly další typické změny pro Schnitzlerův syndrom [17]. Je otázka, zda lze připustit Schnitzlerův syndrom bez monoklonálního imunoglobulinu [9,38].

Bence-Jonesova proteinurie byla popsána ve 44% případů [12]. Snížení koncentrací IgG a IgA imunoglobulinů popisuje Lipsker ve 26% případů.

Biochemické nálezy spadají tedy u našeho nemocného do standardního popisu. V průběhu let je zřetelný výrazný pokles polyklonálních imunoglobulinů zbývajících tříd (IgG a IgA). Jakou měrou se na snížení IgG a IgA podílí léčba anebo vlastní onemocnění, nelze odlišit.

Další laboratorní změny provázející Schnitzlerův syndrom

Trvale zvýšená hodnota sedimentace erytrocytů je charakteristickým, u všech

nemocných popisovaným laboratorním nálezem, stejně tak zvýšená hodnota CRP. Trvale zvýšené hodnoty CRP měl i náš nemocný, míra zvýšení CRP odpovídala tíži nemoci. Teprve při zahájení léčby anakinrou se hodnoty CRP i hemoglobinu upravily na normu.

Hodnoty komplementu se popisují jako normální nebo zvýšené. Pokud by hodnoty komplementu byly snižené, je nutné pomýšlet na jinou diagnózu, u 2 nemocných s podobnými potížemi byl popsán deficit C4 [39]. Náš pacient měl vstupní hodnoty komplementu v normálním rozmezí a další analýzy komplementu jsme neprováděli.

Trombocytóza a anémie, odpovídající anémii chronických chorob, je popisována u 10% nemocných. U 2 nemocných byla anémie chronických chorob tak závažná, že vyvolávala symptomy [21]. Náš pacient měl anémii odpovídající anémii chronických chorob [40]. Hodnoty hemoglobinu měly v průběhu 13 let pozorování vlnitý charakter, nejnižší hodnota byla 86 g/l. Nejvyšší hodnoty trombocytů jsme zachytili v roce 1996 – $359 \times 10^9/l$, od té doby se počet trombocytů pohyboval spíše při dolní hranici fyziologického rozmezí a v posledních letech kolísají kolem hodnoty $100 \times 10^9/l$.

U většiny nemocných byla pozorována trvalá leukocytóza nad $10 \times 10^9/l$, a to bez jakékoliv léčebné intervence, a stejně tomu bylo i u našeho nemocného, kdy v roce 1995 v době stanovení diagnózy se počet leukocytů pohyboval mezi 10 a $16 \times 10^9/l$ a kolísání jejich počtu zpočátku odpovídalo aktivitě nemoci, později bylo také ovlivněno léčbou.

Změny skeletu při Schnitzlerově syndromu

Schnitzlerův syndrom způsobuje i změny kostního metabolismu. Zvýšení kostní denzity je nejčastějším radiologickým nálezem. V oblastech zvýšené kostní denzity jsou často pocítovány bolesti [41–44]. Osteolytická ložiska byla popsána u 2 nemocných [12,45] a periostální apozice byla popsána u dal-

ších 2 [41,46,47]. Podobné změny může způsobit mastocytóza, POEMS syndrom a Erdheimova-Chesterova choroba. Scintigrafie skeletu pomocí technecium-pyrophosphátu odhalí ložiska se zvýšenou kostní přestavbou [41].

Magnetická rezonance byla provedena u 3 nemocných, prokázala změny signálu oproti signálu fyziologické kostní dřevě [35,46,48].

V našem případě byly při CT vyšetření popsány smíšené osteolyticko-osteosklerotické změny.

Scintigrafie skeletu u našeho pacienta opakovaně zobrazila ložiska přestavby (obr. 4). Podobné změny jsou popsány i v literatuře [49,50].

Biopsie kosti a hodnocení kostní tkáně není běžným vyšetřením, v literatuře jsme našli informace o nálezech u 9 nemocných. Ve 3 případech byl popsán normální nález [1,51,52], v 5 případech byly popsány nespecifické zánětlivé změny někdy se zřetelnou zvýšenou osteoblastickou aktivitou [32,53–56]. Pouze u 1 nemocného byla histologicky popsána přítomnost osteosklerózy [6].

Pro diferenciální diagnózu IgM gamapatií je zásadní biopsie kostní dřevě [57], v době stanovení diagnózy mělo 80% vyšetřených normální nález v kostní dřevě, u zbývajících 20% byly nalezeny nespecifické polyklonální lymfocytární nebo plazmocytární infiltráty [12].

V našem případě byla biopsie kostní dřevě bez jednoznačné patologické odchylky, biopsii a histologické hodnocení kosti nebylo u našeho pacienta provedeno. Na CT snímcích byly popsány projevy osteosklerózy (obr. 1–3) a na scintigrafii skeletu byla ložiska přestavby (obr. 4).

Diferenciální diagnóza

Nemoci, které se také mohou projevovat erytémem a urtikou, uvádí tab. 3. Podobné kožní projevy jako Schnitzlerův syndrom může způsobit Stillova nemoc vznikající v dospělosti, nicméně v prvním případě dominuje monoklonální imunoglobulin IgM a v druhém

Tab. 3. Diferenciální diagnóza Schnitzlerova syndromu.

Nemoc	Rozlišovací znaky
Stillova nemoc vznikající v dospělosti	nepřítomnost monoklonálního IgM, zvýšené hodnoty feritinu
získaný deficit C1 esterázového inhibitoru, může být při lymfoproliferativní nemoci a paraproteinemii	obvykle angioedémy, nízká koncentrace C4, nízké funkční hodnoty C1
kryoglobulinemie	závislost projevů na teplotě a průkaz kryoglobulinu
hyper-IgD syndrom	vysoké hodnoty imunoglobulinu třídy IgD
erythema marginatum	předcházející streptokoková infekce, zvýšené hladiny antistreptokokových protilátek
systémový lupus erythematosus	klinické znaky lupusu, přítomnost antinukleárních protilátek
Mucle Wells syndrom	hluchota a amyloidóza, absence monoklonálního imunoglobulinu, familiární výskyt
lymfoproliferativní nemoci	odliší histologie uzliny a kostní dřeně
mastocytóza	histologický průkaz mastocytů v morfé
Jiné: POEMS syndrom, opožděná urtika po předchozím tlaku, Behcetova nemoc, familiární chladová urtika	

vysoké hodnoty feritinu [29]. Kožní urtika může být také projevem kryoglobulinemie, hypokomplementární kopřivkové vaskulitidy, získaného deficitu C1 inhibitoru, hyper-IgD syndromu.

Přidruženými nemocemi může být pseudoxanthoma elasticum [55,58], periferní neuropatie s přítomností IgM anti-MAG (myelin asociovaný glykoprotein) [59–61], deficit C4 komplementu [34,62], antifosfolipidový syndrom [63], nodulární hyperplazie v játrech [64].

Léčba Schnitzlerova syndromu

Léčba Schnitzlerova syndromu byla až do příchodu preparátu anakinra velmi neuspokojivá a deprimující. Žádný z popsaných léčebných postupů nevedl u všech případů k žádoucí léčebné odpovědi. Ibuprofen v jednom případě příznivě ovlivnil kožní projevy [65], ale dle dalších zkušeností nemají blokátory cyklooxygenázy žádný vliv na kožní projevy [23–25,41,66–68]. Blokátory cyklooxygenázy mají však pochopitelně účinek na teplotu, je-li přítomna, a na bolesti kostí a kloubů.

Bolesti kostí však výrazně mírní či zcela odstraňují bisfosfonáty [35,69].

Antihistaminika nemají u Schnitzlerova syndromu schopnosti mírnit kožní projevy [4,21,25,41,66–68] a také u našeho nemocného byly veškeré léky ze skupiny antihistaminik zcela neúčinné.

Léky, které inhibují migraci neutrofilů, jako je kolchicin či dapson, byly také testovány, ale jejich přínos nebyl nikterak přesvědčivý [22,48,55,66].

Hydroxychlorochin a chlorochin nebyly také účinné [21,67,68].

Plazmaferéza [21,26] a nitrožilní imunoglobuliny [59] také nepomáhaly. Stejně tak chemoterapeutické léčebné režimy nepřinášely dlouhodobý prospěch [12,70] a ani v našem případě léčba 2-chlordeoxyadenosinem nebyla přínosem, stejně jako jednorázová aplikace cyklofosfamidů nepřinesla zlepšení.

Kortikosteroidy snižují intenzitu kožních projevů, ale pro dosažení léčebného efektu je zapotřebí přiměřeně vysokých dávek. U našeho nemocného byly potíže dlouhodobě mírněny prednisonem v průměrné dávce 20 (10–30) mg. Dávku si pacient sám upravoval dle intenzity potíží.

V předchozích letech bylo popsáno několik alespoň středně účinných alternativ. Léčba interferonem α snižovala v několika případech dlouhodobě intenzitu svědění a rozsah kopřivkového výsevu [71–73]. Nicméně tato léčba je účinná jen po dobu aplikace a po přerušení se navrací původní projevy nemoci. Stejně to bylo u našeho nemocného, který si aplikoval interferon α po dobu téměř 2 let. Zpočátku přínos interferonu α hodnotil jednoznačně po-

zitivně, po 2 letech však začaly nabývat na intenzitě nežádoucí účinky této léčby, až převážily nad jejím přínosem, takže léčba byla ukončena.

Thalidomid navodil parciální remisi ve 3 popsaných případech [74–76], ale jeho dlouhodobé použití bylo limitováno jeho neurotoxitou. Obdobně tomu bylo i v našem případě, kdy po delší době užívání převážily nežádoucí účinky nad žádoucími a léčba byla ukončena.

Fototerapie metodou PUVA v několika případech zmírnila kožní projevy této nemoci [12,78,79]. Lze říci, že i u našeho nemocného měla léčba metodou PUVA tlumící vliv na kožní projevy, ale jen po dobu jejího provádění.

Byly testovány i další léky, jejich přehled je uveden v tab. 4: pefloxacin [80], extrakorporální imunoabsorbce [80], cyklosporin [81,82], infuze monoklonální anti-TNF protilátky [15,83], rituximab [84,85].

Zásadní změnu přinesl až zcela nový preparát anakinra, což je antagonist receptoru pro interleukin-1. V literatuře jsme našli informace o 8 pacientech léčených tímto lékem. Ve všech popsaných případech navodila 1. injekce ihned kompletní remisi nemoci. Anakinra odstranila zcela svědění kůže a kožní projevy [73,74,86–92]. Nejdelší zkušenost s podáváním preparátu anakinra, popsána v literatuře, je

Tab. 4. Přehled zkušeností s léčbou Schnitzlerova syndromu publikovaný skupinu Schnitzler Syndrome Study Group [14], www.schnitzlersyndrome.com.

Léčba	Počet pacientů, u nichž tato léčba byla popsána	Počet nemocných, u nichž měla léčba:		Velmi dobrý efekt vyjádřen v procentech
		velmi dobrý efekt	střední efekt	
kortikosteroidy	64	25	21	39%
COX inhibitory	44	6	16	14%
alkylační cytostatika	31	3	9	10%
antihistaminika	42	0	1	0
colchicin	19	4	4	21%
INF α	11	4	2	36%
anakinra	8	8	0	100%
thalidomid	6	3	1	50%
cyklosporin	10	2	1	20%
plazmaferéza	9	0	3	0
i.v. imunoglobuliny	6	0	2	0
dapson	12	0	1	0
pefloxacín	2	1	1	50%
psoralen	4	0	0	0
PUVA	8	5*	1	63%
UVB fototerapie	2	0	0	0
UVA fototerapie	1	0	0	0
bisfosfonáty	5	3**	0	60%
anti-TNF	2	0	0	0
chlorochin	4	0	0	0
hydroxychlorochin	2	1	0	50%
doxepine	3	0	1	0
dihydroergotamin	1	0	1	0
rituximab	3	0	2	0
imunoabsorpce	1	1	0	100%
sulfasalazin	1	0	0	0

Vysoká účinnost: kompletní remise kopřivky, teploty a muskuloskeletárních symptomů

Střední účinnosti: parciální nebo dočasné zmírnění příznaků

*pouze zmírnění uratiky, **pouze zmírnění kostních bolestí

3letá. Po celou dobu podávání tohoto léku zůstal nemocný v kompletní remisi nemoci [74]. Preparát anakinra se osvědčil také u IL-1 dependentních periodických horeček (Muckle-Well syndrom a jiné), k nimž má Schnitzlerův syndrom blízko a které rovněž odpovídají na anti-IL-1 léčbu.

Také náš pacient měl ihned od počátku této léčby okamžitou úlevu od potíží. Nyní je již 12 měsíců na udržovací léčbě, při dávkách 100 mg denně je zcela bez kožních projevů a laboratorních příznaků (normální hodnoty hemoglobinu a CRP). Při prodloužení intervalu aplikací na 48 hod potíže ihned mírně recidivovaly, asi na 30–50 % původní intenzity.

Díky vymizení urtiky při aplikaci anakinry mohla být ukončena symptoma-

tická léčba prednisonem, která jako jediná z dříve použitých léků dlouhodobě mírnila kožní projevy. Upravil se steroidní diabetes mellitus, celková denní dávka inzulínu poklesla na 1/4 dávky nutné při používání prednisonu.

Přehled publikovaných zkušeností s léčbou Schnitzlerova syndromu uvádí tab. 4.

Průběhy a prognóza nemoci

Nemoc má chronický průběh, sponatánní remise nebyly popsány. Z hlediska mortality je průběh příznivý, 91 % nemocných žije déle než 15 let. Zajímavé je, že ač jde o chronické závažné onemocnění, byla jen výjimečně popsána v jeho průběhu AA-amyloidóza [93,94]. Prognóza nemocných se Schnitzlerovým syndromem je od-

vislá od toho, zda se vyvine, či nevyvine maligní lymfoproliferativní onemocnění (maligní ne Hodgkinský lymfom, Waldenströmova makroglobulinémie). U 11 z 94 popsáných případů byl zjištěn přechod do lymfoproliferativní choroby [3,14,93,95–100]. Nicméně je možné, že počet nemocných se Schnitzlerovým syndromem, jejichž nemoc přešla v maligní lymfoproliferaci, bude vyšší, protože většina publikovaných případů byla zveřejněna časně po zjištění diagnózy, takže sledování bylo velmi krátké pro vyjádření se o vývoji nemoci. Maligní lymfomy nebo Waldenströmova nemoc se objevují nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Pacient, poprvé popsán Schnitzlerem, zemřel pod obrazem lymfoplazmocytárního lymfomu

s přítomnou infiltrací kostní dřeně a jater 23 let od stanovení diagnózy [100]. Pro předpověď přechodu v maligní lymfoproliferaci nebyly popsány žádné prognostické znaky.

Proto základní vyšetření u této nemoci má vždy obsahovat vyšetření kostní dřeně a dále elektroforézu a imunofixaci moči a krve k zastižení přítomnosti monoklonálního Ig. Případné zvětšené uzliny by měly být vždy odebrány k histologickému vyšetření. Monoklonální imunoglobulin by měl být pravidelně sledován a při výrazném vzestupu je vhodné přeshetření s cílem diagnostikovat případný přechod v maligní lymfoproliferaci.

Závěr

V průběhu 14 let jsme u našeho pacienta docílili vždy parciálního zlepšení při použití kontinuálních nízkých až středních dávek prednisonu, posléze léčbou interferonem α , světloléčbou PUVA a thalidomidem. Uvedené léčebné postupy sice přinesly parciální zlepšení, ale délka jejich aplikace byla vždy limitována postupně se zvyrazňujícími nežádoucími účinky.

Zásadní zlepšení, úplné odstranění kožních příznaků, přinesla až léčba preparátem anakinra, který z pohledu roku 2008 je vhodným lékem pro Schnitzlerův syndrom. Je třeba jej však používat trvale do té doby, než bude nalezena kauzální léčba této nemoci.

Poděkování

Velmi vzácné nemoci nemohou být předmětem zkoumání klinických studií. Registrace léku pro tyto nemoci nemohou být tedy obsaženy v SPC dokumentaci a přitom je nutné tyto choroby také léčit. Proto ani Schnitzlerův syndrom nebude v registrační dokumentaci léčiv. Se žádostí o schválení této zcela výjimečné léčby jsme se obrátili na ředitele VZP, který ji schválil. Chceme proto poděkovat MUDr. Pavlu Horákovi, CSc., MBA, řediteli VZP, za velmi vstřícný přístup vedení Všeobecné zdravotní pojišťovny při zajišťování úhrady léčby preparátem anakinra – Kineret – pro dlouhodobě trpícího člověka.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Schnitzler L, Hurez D, Verret JL. Urticaire chronique osteoconcentration-macroglobulinémie. *Cas Princeps Etude sur 20 ans Ann. Dermatol Venereol* 1989; 116: 547–550.
2. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticaire chronique lesions osseuses macroglobulinémie IgM: Maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph*, 1974; 81: 363–366.
3. Altmeyer P, Welke S. Macroglobulinémie Waldenström associiert mit einem chronisch rezidivierenden urtikariellen Exanthem. *Akt Dermatol* 1977; 3: 71–76.
4. Baty V, Hoen B, Hudziak H et al. Schnitzler's syndrome. Two case reports and review of literature. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 570–572.
5. de Kleijn EM, Telgt D, Laan R. Schnitzler's syndrome presenting as fever of unknown origin (FUO). The role of cytokines in its systemic features. *Neth J Med* 1997; 51: 140–142.
6. Puddu P, Cianchini G, Girardelli CR et al. Schnitzler's syndrome: report of a new case and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 91–95.
7. Kropp JD, Czarnetzki BM. Urtica, vasculitis, und Schnitzler's syndrome. *Allergologie* 1994; 17: S17–S20.
8. Shibolet O, Schata O, Krieger M et al. Schnitzler syndrome: chronic urticaria, fever and immunoglobulin M monoclonal gammopathy. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 466–467.
9. Verella TC, Nishimura MY, Machado MC et al. Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 272–273.
10. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P et al. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005; 10: 93–104.
11. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF Guidelines: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316–320.
12. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler's syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 37–44.
13. Lipsker D. The Schnitzler syndrome – a treatment at last? *Dermatology* 2002; 205: 1–2.
14. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler's Syndrome Study Group. Schnitzler's syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 137–148.
15. de Koning HD, van der Meer JW, Simon A. Comment on: Schnitzler's syndrome – exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1741.
16. Lipsker D, Boeckler P. Cutaneous manifestations of paraproteinemia and their mechanisms. *Presse Med* 2007; 36: 1135–1140.
17. Lipsker D, Cribier B, Maloisel F et al. Chronic urticaria and IgA myeloma. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1998; 78: 395.
18. Lipsker D, Imrie K, Simon A et al. Hot and hobbling with hives: Schnitzler's syndrome. *Clin Immunol* 2006; 119: 131–134.
19. Lipsker D, Spehner D, Drillien R et al. Schnitzler's syndrome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions. *Br J Dermatol* 2000; 142: 954–959.
20. de Castro FR, Masouyé I, Winkelmann RK et al. Urticarial pathology in Schnitzler's syndrome. *Dermatology* 1996; 193: 94–99.
21. Berdy SS, Bloch KJ. Schnitzler's syndrome: A broader clinical spectrum. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 849–854.
22. Borradori L, Rybojad M, Puissant A et al. Urticarial vasculitis associated with monoclonal IgM gammopathy, Schnitzler's syndrome. *Brit J Dermatol* 1990; 123: 113–118.
23. Morita A, Sakakibara S, Yokota M et al. A case of urticarial vasculitis associated with macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome). *J Dermatol* 1995; 22: 32–35.
24. Lautenschlager S, Itin PH. Das Schnitzler Syndrom. *Hautarzt* 1993; 44: 781–784.
25. Janier M, Bonvalet D, Blanc MF et al. Chronic urtica and macroglobulinemia. Schnitzler's syndrome. Report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 206–211.
26. Olsen E, Førre O, Lea T et al. Unique antigenic determinants (idiotypes) used as markers in a patient with macroglobulinemia urticaria. Similar idiotypes demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes. *Acta Med Scand* 1980; 207: 379–384.
27. Gallo R, Sabroe RA, Black AK et al. Schnitzler's syndrome: no evidence for autoimmune basis in two patients. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 281–284.
28. Eiling E, Schröder JO, Gross WL et al. The Schnitzler's syndrome: Chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 626–631 [Epub ahead of print].
29. Tomková H, Shirafuji Y, Arata J. Schnitzler's syndrome versus adult onset Still's disease. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 118–121.
30. Sanmartín O, Febrer I, Botella R et al. Urticarial lesions and monoclonal IgM

- gammopathy. Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1193–1198.
31. Almerigogna F, Giudizi MG, Cappelli F et al. Schnitzler's syndrome: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 214–219.
 32. Clauvel JP, Brouet JC, Danon F et al. Chronic urticaria with monoclonal IgM Report of five cases. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 25: 348–353.
 33. Sánchez G, Añó M, García-Avilés C et al. Schnitzler syndrome: a case study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 41–43.
 34. deKleijn EM, Telg D, Laan R. Schnitzler's syndrome presenting as a fever of unknown origin. The role of Cytokines in its systemic features. *Neth J Med* 1997; 51: 140–142.
 35. Winckelmann G, Nagel HG, Maier R et al. The Schnitzler's syndrome as a cause of recurrent fever of unknown origin. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 860–864.
 36. Nashan D, Sunderkötter C, Bonsmann G et al. Chronic urticaria, arthralgia, raised erythrocyte sedimentation rate and IgG paraproteinemia? A variant of Schnitzler's syndrome? *Brit J Dermatol* 1995; 133: 132–135.
 37. Akimoto R, Yoshida M, Matsuda R et al. Schnitzler's syndrome with IgG κ gammopathy. *J Dermatol* 2002; 29: 735–738.
 38. Husak R, Nestoris S, Goerdts S et al. Severe course of chronic urticaria, arthralgia, fever and elevation of erythrocyte sedimentation rate: Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy? *Br J Dermatol* 2000; 142: 581–582.
 39. Rybojad M, Moraillon I, Cordoliani F et al. Schnitzler syndrome with genetic C4 deficiency. 2 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1993; 120: 783–785.
 40. Ščudla V, Adam Z, Ščudlová M. Současné možnosti diagnostiky a léčby anémie chronických chorob. *Vnitř Lék* 2001; 47: 400–406.
 41. Lecompte M, Blais G, Bisson G et al. Schnitzler's syndrome. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 294–296.
 42. De Saint-Pierre V, Ehrhart A, Baron D et al. Systemic urticaria, sclerosing osteopathy, monoclonal gammopathy (Schnitzler's syndrome). Apropos of a case. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1992; 59: 288–292.
 43. De Waele 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: 1325–1327.
 44. 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: 107–110.
 45. Ferrando FJ, Pujol J, Hortells JL et al. Schnitzler's syndrom: Report of a case with bone osteolysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 203–205.
 46. Bertrand A, Feydy A, Belmatoug N et al. Schnitzler's syndrome: 3-year radiological follow-up. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 153–156.
 47. Dupuy O, Pinede L, Coppere B et al. Schnitzler's syndrome with stable course over a 18-year period. Report of a case. *Presse Med* 1995; 24: 1402.
 48. Germain P, Fach J, Bui N et al. Schnitzler's syndrome: a rare cause of systemic urticaria. *Rev Med Interne* 2000; 21: 285–289.
 49. Singh B, Ezziddin S, Rabe E et al. Bone scan appearance supportive of Schnitzler's syndrome: report of two new cases. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 151–153.
 50. Soubrier M. Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 263–236 [Epub ahead of print].
 51. Doutre MS, Beylot C, Bioulac P et al. Monoclonal IgM and chronic urticaria: two cases. *Ann Allergy* 1987; 58: 413–414.
 52. Welsh B, Tate B. Schnitzler's syndrome: report of a case with progression to Waldenström's macroglobulinaemia. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 201–203.
 53. Barriere M, Schnitzler L, Moulin G et al. Lesions uricariennes chroniques at macroglobulinémie. *Sem Hop Paris* 1976; 52: 221–227.
 54. Goupille P, Pizzuti P, Diot E et al. Schnitzler's s syndrome (urticaria macroglobulinemia) dramatically improved with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 95–98.
 55. Machet L, Vaillant L, Machet MC et al. Schnitzler's syndrome and associated with pseudoxanthoma elasticum. *Acta Derm Venerol (Stockholm)* 1992; 72: 22–24.
 56. Machet L, Wattier H, Vaillant L. Urticaria and systemic diseases. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128: 1156–1160.
 57. Adam Z, Šmardová J, Ščudla V. Waldenströмова makroglobulinémie: klinické projevy a diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. *Vnitř Lék* 2007; 53: 1325–1337.
 58. Wilhelmi ML, Wilhelmi J, Sierra J. Schnitzler syndrome and pseudoxanthoma elasticum 3rd Congress EADV 26–30 Sept. 1993 Copenhagen, Abstract FC 20 159.
 59. Lebbe C, Rybojad M, Klein F et al. Schnitzler's syndrome with sensorimotor neuropathy. *J Amer Acad Dermatol* 1994; 30: 316–318.
 60. Blaise S, Vallat JM, Tabaraud F et al. Sensitive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in Schnitzler's syndrome. *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130: 348–351.
 61. Gossrau G, Pfeiffer C, Meurer M et al. Schnitzler's syndrome with neurological findings. *J Neurol* 2003; 250: 1248–1250.
 62. Nagy L, Hannema A, Swaak A. Acquired C1 inhibitor deficiency associated with systemic lupus erythematosus, secondary antiphospholipid syndrome and IgM monoclonal paraproteinaemia. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 56–58.
 63. Famularo G, Barracchini A, Minisola G. Severe thrombophilia with antiphospholipid syndrome and hyperhomocysteinemia in a patient with Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 366–368.
 64. Lauwers A, Chouvy V, Mosnier JF et al. A case of Schnitzler's syndrome with nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66: 281–283.
 65. Doutre MS, Beylot C. Chronic urticaria and monoclonal IgM: Treatment with ibuprofen. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 143–144.
 66. Bonnetblanc JM, Drouet M, Laplaud P et al. Urticaria with macroglobulinaemia. Disease activity associated alterations in immunoglobulins profile and bone marrow hypodiploidy. *Dermatologica* 1990; 181: 41–43.
 67. Lewicki M, Lewicka K, Kotyla PJ et al. Schnitzler's syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 111: 735–741.
 68. Lozano GF, Aquirre PA, Rivera Cívico JM et al. The Schnitzler's syndrome. A case report. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 158–159.
 69. Obořilová A, Adam Z. Schnitzler's syndrome. *Vnitř Lék* 1998; 44: 423–427.
 70. Peterlana D, Puccetti A, Tinazzi E et al. Schnitzler's syndrome treated successfully with intravenous pulse cyclophosphamide. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 328–330.
 71. Scharzt NE, Buder S, Sperl H et al. Report of a case of Schnitzler's syndrome treated successfully with interferon α 2b. *Dermatology* 2002; 205: 54–56.
 72. Kuenzli S, Buchet S, Saurat JH. Successful treatment of Schnitzler's syndrome with interferon α -2b. *Dermatology* 2002; 205: 74.
 73. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler's syndrome with anakinra. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2226–2227.
 74. de Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 542–544.
 75. Worm M, Kolde G. Schnitzler's syndrome: successful treatment of two patients using thalidomide. *Br J Dermatol* 2003; 148: 601–602.
 76. Dalle S, Balme B, Sebban C et al. Schnitzler's syndrome associated with sys-

- temic marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006; 155: 827–829.
- 77.** Modiano P, Bauraud-Laveine E et al. Efficacité de la puva thérapeutique dans le syndrome de Schnitzler. *Nouv Dermatol* 1995; 14: 362–363.
- 78.** Cianchini G, Colonna L, Bergamo F et al. Efficacy of Psoralen-UV-A therapy in 3 cases of Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1536–1537.
- 79.** Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1046–1050.
- 80.** Blasum J, Wozel G, Patzak A et al. Schnitzler's syndrome successful treatment with extracorporeal immunoabsorption. *Ann Dermatovenereol* 1997; 124 (Suppl): 117.
- 81.** Carbone J, Paravisini A, Sarmiento E et al. Partial response to cyclosporine in a patient with Schnitzler's syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35: 71–73.
- 82.** Pascual-López M, Hernández-Núñez A, Sánchez-Pérez J et al. Schnitzler's syndrome with monoclonal IgG kappa gammopathy: good response to cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 267–270.
- 83.** Thonhofer R, Uitz E, Graninger W. Schnitzler's syndrome-exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1041–1042.
- 84.** Eiling E, Möller M, Kreiselmaier I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 361–364.
- 85.** Ramadan KM, Eswedi HA, El-Agnaf MR. Schnitzler syndrome: a case report of successful treatment using the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1072–1074.
- 86.** Gilson M, Abad S, Larroche C et al. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 931.
- 87.** Klemmer N, Lenain P, Balguerie X et al. Effectiveness of anti-IL1 in Schnitzler's syndrome. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 509–510.
- 88.** Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future options. *Drugs* 2004; 64: 2515–2536.
- 89.** Ryan JG, de Koning HD, Beck LA et al. IL-1 blockade in Schnitzler's syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 260–262.
- 90.** Schneider SW, Gaubitz M, Luger TA et al. Prompt response of refractory Schnitzler's syndrome to treatment with anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (Suppl 5): S120–S122.
- 91.** Treudler R, Kauer F, Simon JC. Striking effect of the IL-1 receptor antagonist anakinra in chronic urticarial rash with polyclonal increase in IgA and IgG. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 280–281.
- 92.** Wastiaux H, Barbarot S, Gagey-Caron V et al. Schnitzler syndrome: a dramatic improvement with anakinra. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 [Epub ahead of print].
- 93.** Carlioz R, Haas C, Jauber F et al. Maladie de Waldenström avec lymphome diffus et urticaire chronique. *Ann Med Interne* 1989; 140: 51–78.
- 94.** Claes K, Bammens B, Delforge M et al. Another devastating complication of the Schnitzler's syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 182–184.
- 95.** Govindaraju S, Brochot P, Ringot AC et al. Chronic urticaria-macroglobulinemia (Schnitzler syndrome): developing to IgM myeloma. Apropos of a case. *Rev Med Interne* 1993; 14: 780–783.
- 96.** Machet L, Vaillant L, Machet MC. Schnitzler's syndrome: Evolution to Waldenström's disease is non uncommon. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1996; 76: 413.
- 97.** Karakelides M, Monson KL, Volcheck GW et al. Monoclonal gammopathies and malignancies in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1032–1038.
- 98.** Lim W, Shumak KH, Reis M et al. Malignant evolution of Schnitzler's syndrome – chronic urticaria and IgM monoclonal gammopathy: report of a new case and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 181–186.
- 99.** Pujol RM, Barnadas MA, Brunet S. Urticarial dermatosis associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 588–857.
- 100.** Verret JL, Leclech C, Rousselet MC et al. Schnitzler's syndrome and Waldenström disease. Fatal outcome of the original case. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 459–460.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 12. 5. 2008
Přijato po recenzi: 22. 7. 2008

www.vnitrnilekarstvi.cz