

Zhodnocení dvouleté léčby Schnitzlerova syndromu (kopřivkové velkoplošné morfy, monoklonální IgM gamapatie a osteolyticko-osteosklerotické změny skeletu) preparátem anakinra (Kineret)

Z. Adam, M. Krejčí, L. Pour, R. Hájek

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

Schnitzlerův syndrom je velmi vzácně se vyskytující onemocnění, pro něž je typické: velkoplošná urtika, bolesti kostí a kloubů s nálezy smíšených osteolyticko-osteoplastických ložisek, přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a zvýšené hodnoty zánětlivých markerů v čele s CRP. První onemocnění bylo popsáno v roce 1989 [1] a v současné době je ve světové literatuře popsáno více než 100 případů. Kritéria Schnitzlerova syndromu uvádí tab. 1.

Ve dvacetileté historii našeho pracoviště jsme se s touto nemocí setkali pouze jedenkrát. Podrobně jsme o této nemoci referovali v časopise Vnitřní lékařství [3]. Nyní je tomu již 2 roky, co je tento pacient léčen anakinrou, preparátem Kineret v dávce 1 ampulka (100 mg) s.c. denně. Anakinra je antagonist receptoru pro interleukin-1, používaný u systémových nemocí pojiva a některých dalších chorob. Cílem následujícího sdělení je podat informaci o účinnosti léčby a o jejích nežádoucích účincích.

Léčba Kineretem byla zahájena 23. 10. 2007. Léčebná účinnost Kineretu zůstává od zahájení léčby v roce října roku 2007 beze změny. Již po první aplikaci Kineretu před 2 lety vymizely kopřivkové morfy do 24 hod od aplikace 1. injekce. Při přerušení léčby se kopřivkové morfy začaly po 24 hod objevovat a do 48 hod od poslední

aplikace se intenzita kopřivkového výsevu blížila 30–50% intenzitě před léčbou. Z této zkušenosti jsme vyvodili závěr, že aplikace Kineretu by měla být každý den.

Po 2 letech aplikace se nezměnila účinnost léčby. Při denní aplikaci je pacient zcela bez kopřivkových morf a bez svědění kůže. Když si pacient neaplikuje Kineret po 24 hod, dochází v intervalu mezi 24 a 48 hod k mírné recidivě, kterou pacient hodnotí asi jako třetinovou až poloviční intenzitu nemoci ve srovnání se stavem před léčbou. Proto se v průběhu 2 let nic ne-

změnilo na dávkování, zůstává stejné, 1 injekce ve 24hodinových intervalech.

Při léčbě Kineretem se u pacientů s autoimunitními chorobami pojiva popisují častější infekce. U našeho pacienta jsme v průběhu dvouleté léčby neměli ani jednu hospitalizaci pro závažnou infekci a při ambulantních kontrolách jsme žádnou závažnou infekci nezjistili.

Při sledování laboratorních parametrů je zřetelný vzestup hemoglobinu ihned po zahájení léčby a setrávání koncentrace hemoglobinu na fyziologických hodnotách. V průběhu 2 let však nepatrně poklesl počet trombo-

Tab. 1. Diagnostická kritéria Schnitzlerova syndromu [2].

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: hyperIgD syndromu, Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti, urtikariální vaskulitida se sníženou hladinou komplementu, získaný deficit C1 inhibitoru, kryoglobulinemie.

Tab. 2. Změny v krevním obraze v průběhu léčby anakinrou (Kineret).

Datum	Leukocyty	Neutrofily	Erytrocyty	Hemoglobin	Trombocyty
říjen 2007 před léčbou	$4,36 \times 10^9/l$	$2,95 \times 10^9/l$	$3,93 \times 10^{12}/l$	114 g/l	$117 \times 10^9/l$
říjen 2008	$3,27 \times 10^9/l$	$2,30 \times 10^9/l$	$4,33 \times 10^{12}/l$	149 g/l	$83 \times 10^9/l$
říjen 2009	$2,30 \times 10^9/l$	$1,65 \times 10^9/l$	$4,40 \times 10^{12}/l$	151 g/l	$94 \times 10^9/l$

Tab. 3. Změny koncentrace polyklonálních imunoglobulinů IgG, IgM a IGA a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) stanoveného metodou elektroforézy s denzitometrickým vyhodnocením a hodnoty CRP.

Datum	IgG fyziologicky 7–16 g/l	IgM fyziologicky 0,40–2,30 g/l	IgA fyziologicky 0,70–4,00 g/l	Denzitometrické stanovení koncentrace M-IgM	CRP fyziologicky 0–5 mg/l
říjen 2007 před léčbou	3,64 g/l	18,90 g/l	0,18 g/l	13 g/l	99 mg/l
říjen 2008	3,23 g/l	32,55 g/l	0,13 g/l	18,5 g/l	5,6 mg/l
říjen 2009	3,06 g/l	36,28 g/l	0,18 g/l	18,7 g/l	4,7 mg/l

cytů a neutrofilů, aniž by to mělo klinické důsledky.

Dále při sledování biochemických hodnot byl patrný okamžitý pokles hodnoty CRP a od té doby CRP setrvává v normálním rozmezí. Zvýšená hodnota CRP a dalších zánětlivých markerů je průvodním znakem nemoci.

V průběhu 2 let je vidět nepatrný vzestup koncentrace celkového IgM a vzestup koncentrace monoklonálního IgM, zatímco koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, která byla snížena již před podáním Kineretu, poklesla v průběhu 2 let jenom nepatrně.

Schnitzlerův syndrom jako takový má tendenci k přechodu biologicky benigní gamapatie do gamapatie maligní, obvykle je popisována transformace do Waldenströmovy makroglobulinemie. Je tedy možné, že vzestup polyklonálního IgM a monoklonálního IgM v průběhu posledních 2 let odráží tento vývoj základní nemoci.

Nicméně zatím lze biologický potenciál nemoci hodnotit jako benigní a v této fázi nemoci je jedinou účinnou léčbou Kineret. V případě, že jednou budou naplněna kritéria symptoma-

tické formy Waldenströmovy makroglobulinemie, budeme pacienta léčit dle postupů obvyklých pro Waldenströmovu makroglobulinemii.

V této fázi nemoci považujeme za jedinou možnou účinnou léčbu aplikaci Kineretu. Tato léčba je účinná a v průběhu 2 let jsme nezaznamenali nežádoucí účinky této léčby, přitom zcela zásadně zlepšila kvalitu života pacienta, který před léčbou trpěl neustálým svěděním rušícím přes den i přes noc, trpěl celkovou únavou typu fatigue, která obvykle provází aktivní nemoci, zvláště pokud jsou provázeny zánětlivou reakcí a jediná částečně účinná léčba byla léčba kortikoidy, které velmi dekompenzovali diabetes mellitus. Tč. pacient nemá ani bolesti kloubů a kostí, způsobené osteolyticko-osteosklerotickými změnami, na jejich vymizení se podílí také léčba bisfosfonáty.

V tab. 2 a 3 přikládáme vývoj vybraných laboratorních hodnot.

Poděkování

Velmi vzácné nemoci nemohou být předmětem zkoumání klinických studií.

Registrace léku pro tyto nemoci nemožnou 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 panu 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.

Literatura

1. Schnitzler L, Hurez D, Verret JL. Urticaire chronique osteocondensation-makroglobulinemie. Cas Princeps Etude sur 20 ans Ann. Dermatol Venereol 1989; 116: 547–550.
2. 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.
3. Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Schnitzlerův syndrom – popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci. Vnitř Lék 2008; 54: 1140–1153.

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

Doručeno do redakce: 12. 10. 2009