

## Sindrome di Schnitzler: descrizione di tre casi e revisione della letteratura

T. GRIECO, F. CANTORESI, M. ROSSI, V. FAINA, L. ALEI, E. SILVESTRI, D. BIANCHINI, S. CALVIERI

**RIASSUNTO:** Sindrome di Schnitzler: descrizione di tre casi e revisione della letteratura.

T. GRIECO, F. CANTORESI, M. ROSSI, V. FAINA, L. ALEI, E. SILVESTRI, D. BIANCHINI, S. CALVIERI

*La sindrome di Schnitzler (SS) è un raro disordine caratterizzato dalla simultanea presenza di gammopatia monoclonale, più frequentemente di tipo IgM, e orticaria cronica, accompagnate da almeno due sintomi minori (febbre di origine sconosciuta, dolore osseo, artrite o poliartralgie, epato-splenomegalia, linfadenomegalia, leucocitosi ed elevata velocità di eritrosedimentazione). L'etiologia è sconosciuta.*

*Allo stato attuale sono stati descritti circa 100 casi, prevalentemente di tipo IgM Kappa. Gli Autori descrivono tre casi di sindrome di Schnitzler, di cui due caratterizzati da gammopatia monoclonale di tipo IgG, variante di più rara osservazione.*

**SUMMARY:** Schnitzler's Syndrome: report of three cases and review of literature.

T. GRIECO, F. CANTORESI, M. ROSSI, V. FAINA, L. ALEI, E. SILVESTRI, D. BIANCHINI, S. CALVIERI

*Schnitzler's syndrome (SS) is a rare disorder characterized by the simultaneous presence of monoclonal gammopathy, most commonly IgM type, and chronic urticaria with at least two minor symptoms (fever of unknown origin, bone pain, arthritis or polyarthralgias, hepato-splenomegaly, lymphadenopathy, leukocytosis and elevated erythrocyte sedimentation rate). The etiology is unknown. Actually, 100 cases, mainly IgM monoclonal gammopathies SS were described in the literature.*

*The authors report three cases of Schnitzler's syndrome, two of them uncommon variant IgG monoclonal gammopathy associated.*

**KEY WORDS:** Sindrome di Schnitzler - Orticaria cronica - Gammopatia monoclonale.  
Schnitzler's syndrome - Chronic urticaria - Monoclonal gammopathy.

### Introduzione

La sindrome di Schnitzler (SS) descritta per la prima volta nel 1974 (1), è una condizione caratterizzata da criteri maggiori quali orticaria cronica e gammopatia monoclonale di tipo IgM più frequentemente Kappa, associati a criteri diagnostici minori (Tab. 1) che includono febbre di origine sconosciuta, dolore osseo, artrite o poliartralgie, epato-splenomegalia, linfadenomegalia, leucocitosi ed elevata velocità di eritrosedimentazione (VES) (2). Attualmente sono stati descritti

ti circa 100 casi di SS; l'eziopatogenesi è ancora sconosciuta.

Descriviamo tre casi di SS di cui 2, di più rara osservazione, associati a gammopatia monoclonale di tipo IgG.

#### Caso clinico n. 1

Donna di 72 anni, giunta per la presenza di piccoli elementi pomfoidei pruriginosi, di colorito rosso vivo, insorti da circa due mesi sul tronco e sugli arti. La paziente era stata inviata dai colleghi ematologi dai quali era seguita per una gammopatia monoclonale di tipo IgM kappa.

Lo studio allergologico con *patch test* serie SIDAPA e *skin prick test* per aero e trofoallergeni era risultato negativo.

Gli esami ematochimici evidenziavano VES 75 mm/h (v.n. 0-13), IgM 509 mg/dl (v.n. 65-280), IgG<sub>3</sub> 88.6 (v.n. 43+/- 16 mg/dl). Le sottopopolazioni linfocitarie erano nella norma, così come la funzionalità epa-

TABELLA 1 - CRITERI DI DIAGNOSI DI SINDROME DI SCHNITZLER.

Criteri maggiori		Criteri minori (almeno 2)	
1.	Orticaria cronica	1.	Febbre intermittente
2.	Gammopatia monoclonale IgM (o IgG)	2.	Artralgia o artrite
		3.	Dolore osseo
		4.	Linfadenopatia
		5.	Epato- o splenomegalia
		6.	Elevata velocità di eritrosedimentazione e/o leucocitosi
		7.	Aumento della densità ossea

tica e renale. Inoltre risultavano negativi i test per HBV, HCV, le crioglobuline, gli ANA erano assenti e il test del siero autologo negativo.

La paziente riferiva inoltre dolori ossei localizzati a livello femorale bilateralmente, per i quali veniva eseguito un Rx bacino-femore-gamba-ginocchio-caviglia e spalla-gomito che mostrava riduzione dello spazio articolare coxo-femorale con sclerosi del tetto acetabolare bilateralmente.

#### Caso clinico n. 2

Uomo di 76 anni giunto alla nostra attenzione per la presenza di orticaria cronico-recidivante. Il paziente era affetto da gammopatia monoclonale di tipo IgG lambda.

Lo studio allergologico con *patch test* serie SIDAPA e *skin prick test* per aero e trofoallergeni era risultato negativo.

Gli esami ematochimici evidenziavano VES 18 mm/h, IgG 1794 mg/dl (v.n. 700-1500), C4 5,4 mg/dl (v.n. 12-48.7). Le sottopopolazioni linfocitarie erano nella norma, così come la funzionalità epatica e renale. Negativi erano i test per HBV, HCV, test del siero autologo, assenti crioglobuline e ANA.

Il paziente riferiva artralgie a livello del bacino, il cui Rx mostrava segni di coxartrosi bilaterale. L'ecografia addominale risultava nella norma, mentre in sede inguinale si apprezzavano alcuni linfonodi di aspetto reattivo con diametro compreso tra 12 e 23 mm.

#### Caso clinico n. 3

Donna di 78 anni giunta presso il nostro ambulatorio per la presenza di orticaria cronico-recidivante. La paziente era affetta da gammopatia monoclonale di tipo IgG kappa.

Lo studio allergologico con *patch test* serie SIDAPA e *skin prick test* per aero e trofoallergeni era risultato negativo.

Gli esami ematochimici evidenziavano VES 36 mm/h, IgG 1700 mg/dl (v.n. 700-1500).

La paziente aveva eseguito un Rx degli arti inferiori per dolori ossei che mostrava osteosclerosi a carico della corticale di femore e tibia.

## Discussione

Nel 1974 Schnitzler descrisse per la prima volta in un paziente l'associazione di orticaria cronica, gammopatia monoclonale, dolori ossei e febbre intermittente. Oggi la SS è riconosciuta come una specifica patologia che si osserva in genere a partire dai 50 anni (1), la cui diagnosi richiede la contemporanea presenza di criteri maggiori e criteri minori (Tab. 1). Tuttavia tale diagnosi non è semplice ed in media passano 5.4 anni dalla comparsa dei primi sintomi (2). La difficoltà diagnostica è in parte dovuta al gran numero di patologie che entrano in diagnosi differenziale con la SS (Tab. 2), in cui l'orticaria può costituire un elemento sintomatologico "inaugurale", come nel LES od in altre malattie autoimmuni, o nelle gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS), che rappresentano quadri clinici in cui l'associazione della gammopatia con la sola orticaria è più frequente rispetto alla SS in cui devono essere rappresentati i criteri sintomatologici maggiori e minori.

Dal 1974 ad oggi sono stati descritti circa 100 casi di SS e generalmente la gammopatia monoclonale è di tipo IgM kappa; mentre l'associazione con gammopatia monoclonale IgG, riscontrata in due dei nostri casi, è decisamente più rara (1).

Lo studio allergologico completo di test epicutanei e *skin prick test* sono risultati negativi in tutti i nostri pazienti, come pure il test del siero autologo, mentre in tutti i casi erano presenti i criteri maggiori ed alcuni dei criteri minori propri della SS.

L'eziopatogenesi non è ancora nota. Non sono stati identificati fattori di rischio né disordini genetici associati (3). Delle diverse ipotesi patogenetiche proposte, quella "auto-infiammatoria" descrive la presenza di depositi di IgM a livello della GDE e a livello della parete dei capillari come causa di reazione infiammatoria locale. Tali depositi sono però presenti solo nel 25% dei pazienti con SS ed inoltre si ritrovano in pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenstrom in assenza di orticaria (4,5). Sono stati, inoltre, identificati anticorpi sierici IgG3 diretti contro le proteine cellulari ed IgG2 contro la catena alfa del recettore delle IgE (FcεRI), dati

TABELLA 2 - PATOLOGIE IN DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON LA SINDROME SCHNITZLER.

Diagnosi differenziali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologie autoimmuni                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malattia di Still</li> <li>- Lupus eritematoso sistemico</li> <li>- Deficit acquisito della C1 esterasi</li> </ul> </li> <li>• Disordini ematologici                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)</li> <li>- Sindrome POEMS [<i>Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M (protein) e Skin changes</i>]</li> <li>- Macroglobulinemia di Waldenstrom</li> <li>- Linfomi</li> <li>- Mieloma multiplo</li> </ul> </li> <li>• Sindromi auto-infiammatorie ereditarie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAPS (<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>)</li> <li>- Sindrome familiare autoimmunitaria da freddo (FCAS)</li> <li>- Sindrome di Muckle-Wells (MWS)</li> <li>- Sindrome Cronica, Infantile, Neurologica, Cutanea, Articolare (CINCA)</li> </ul> </li> <li>• Malattie infettive                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epatite B,C</li> <li>- Meningococcemia</li> </ul> </li> <li>• Altro                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orticaria idiopatica cronica</li> <li>- Orticaria vasculitica ipocomplementemica</li> <li>- Orticaria da pressione</li> <li>- Crioglobulinemia</li> <li>- Malattia di Bechet</li> <li>- Mastocitosi</li> </ul> </li> </ul>

che suggeriscono una componente autoimmune dell'orticaria, mediata dai linfociti Th1 (6). In alcuni pazienti è stata riscontrata un'aumentata concentrazione di IL-6 (7,8), citochina pro-infiammatoria che agisce sulla differenziazione dei linfociti B, potendo così costituire un potenziale fattore di innesco della gammopatia mo-

noclonale (9). Ancora, sono state identificate IgG anti-IL-1 $\alpha$  (9), in grado di aumentare l'emivita della IL-1 $\alpha$  e di conseguenza in grado di potenziare gli effetti pro-infiammatori sistemici di questa citochina. A sostegno di questa ipotesi deve essere tenuto presente il successo terapeutico ottenuto mediante l'utilizzo di anticorpi anti IL-1 $\alpha$  nella SS (10,11).

Negli anni nessun trattamento è risultato soddisfacente, presumibilmente perché l'evoluzione del quadro cutaneo è strettamente connesso alla patologia ematologica. Infatti, gli antistaminici, normalmente indicati nelle linee guida della terapia dell'orticaria, non comportano alcun giovamento, suggerendo un'eziologia istamino-indipendente (3). Sono invece stati riportati buoni risultati in pazienti trattati con corticosteroidi (2),  $\alpha$ -interferon (2,12,13) e talidomide (14,15,16). Insoddisfacenti i risultati con rituximab, anticorpo monoclonale chimerico ligando selettivo del CD20 dei B linfociti, dei quali dovrebbe indurre apoptosi. L'insuccesso terapeutico di questo anticorpo monoclonale potrebbe essere indicativo del fatto che le paraproteine non svolgono un ruolo rilevante nella patogenesi della SS (11,17). Un'altra opzione terapeutica che ha dato buoni risultati è rappresentata dalla perfloxacin (18). Allo stato attuale, anakinra, una forma ricombinante dell'antagonista del recettore per l'interleuchina-1 (IL-1R $\alpha$ ), costituirebbe l'alternativa terapeutica elettiva nelle forme severe di SS, nelle quali sarebbe in grado di indurre regressione completa della patologia (3,10,11,17).

Non sono mai state riportate remissioni spontanee della SS, la quale tuttavia ha una prognosi favorevole in termini di mortalità, con una sopravvivenza del 91% a 15 anni (3). I pazienti devono però essere seguiti nel tempo con uno stretto follow-up a causa del possibile sviluppo di malattie linfoproliferative, tra le quali la più frequente è la macroglobulinemia di Waldenstrom (19-21).

## Bibliografia

- Eiling E, Schröder JO, Gross WL, Kreiselmaier I, Mrowietz U, Schwarz T. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy-an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 Aug;6(8):626-31.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberg F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine* 2001; 80:37-44.
- 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 Dec;37(3):137-48.
- Lipsker D, Spehner D, Drillien R, Schmitt P, Cribier B, Heid E, Humbel RL, Grosshans E. Schnitzler Syndrome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions. *Br J Dermatol* 2000; 142:954-9.
- Lipsker D, Imrie K, Simon A, Sullivan KE. Hot and hobbing with hives: Schnitzler syndrome. *Clin Immunol* 2006; 119: 131-134.
- Sperr WR, Natter S, Baghstani M, Simolen J, Wolff K, Binder BR et al. Autoantibody reactivity in a case of Schnitzler's syndrome: evidence for Th1-like response and detection of IgG2 anti-Fc $\epsilon$ 1 $\alpha$  antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122:279-86.
- Morita A, Sakakibara S, Yokota M, Tsuiji T. A case of urticarial vasculitis associated with macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome). *J Immunol* 1995; 22:32-35.
- De Kleijn E, 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.
- Saurat JH, Schifferli J, Steiger G, Dayer JM, Didierjean L. Anti-interleukin-1 alpha autoantibodies in humans: characterization,

- isotype distribution and receptor-binding inhibition-higher frequency in Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia). *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:44-56.
10. De Koning HD, Bodar EJ, Simon A, van Der Hilst JC, Netea MG, Van Der Meer JWM. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:542-4.
  11. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernandez-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2226-7.
  12. Kuenzli S, Buchet S, Saurat JH. Successful treatment of Schnitzler's syndrome with interferon alfa-2b. *Dermatology* 2002;205:74.
  13. Scartz NE, Buder S, Sperl H, Audring H, Paus R, Tebbe B, Kruger K, Sterry W. Report of a case of Schnitzler's syndrome treated successfully with interferon alpha 2b. *Dermatology* 2002;205:54-56.
  14. De Koning HD, Bodar EJ, Simon A, Van Der Hilst JC, Netea MG, Van Der Meer JW. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:542-544.
  15. Worm M, Kolde G. Schnitzler's syndrome: successful treatment of two patients using thalidomide. *Br J Dermatol* 2003;148:601-602.
  16. Dalle S, Balme B, Sebban C, Pariser C, Berger F, Thomas L. Schnitzler syndrome associated with systemic marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006;155:827-829.
  17. Eiling E, Moller M, Kreislermaier I, Brasch J, Schwarz T. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *Am J Dermatol* 2007; 57:361-364.
  18. Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F, Brouet JC, Uzunhan Y, Arnulf B, Malphettes M, Rybojad M, Fermand JP. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch Dermatol* 2007 Aug;143(8):1046-50.
  19. Welsh B, Tate B. Schnitzler's syndrome: report of a case with progression to Waldenstrom's macroglobulinemia. *Australas J Dermatol* 1999; 40:201-3.
  20. Machel L, Vaillant I, Machel MC, Reisenleiter M, Goupille P, Lorette G. Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia): evolution to Waldenstrom's disease is not uncommon. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76:413.
  21. Verrer JL, Leclech C, Rousseler MC, Hurez D, Schnitzler L. Syndrome de Schnitzler et maladie de Waldenstrom. Evolution terminale du cas princeps. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 20:459-60.

Per richiesta estratti:

T. Grieco  
"Sapienza" Università di Roma  
Dipartimento di Malattie Cutanee-Veneree  
e Chirurgia Plastica-Ricostruttiva  
00161 Roma  
Tel.: 06/49976928  
E-mail: teresa.grieco@uniroma1.it