

## caso clínico

# Síndrome de Schnitzler tratado con canakinumab

Pablo Finucci Curi

Sección Reumatología, Hospital San Martín. Presidente Perón 450, Paraná, Argentina.

### R E S U M E N

**Palabras clave:**  
Síndrome de Schnitzler,  
canakinumab.

El síndrome de Schnitzler es un raro trastorno caracterizado por rash urticariano crónico y gammopatía monoclonal, acompañado de fiebre intermitente, artralgias o artritis, dolor óseo y linfadenopatías, en el cual la interleuquina 1 (IL-1) tiene un papel preponderante. Se presenta el caso de un varón de 48 años que reúne criterios para síndrome de Schnitzler y que luego de fallar a múltiples tratamientos presenta respuesta exitosa a canakinumab.

### A B S T R A C T

**Key words:**  
Schnitzler syndrome, canakinumab.

Schnitzler syndrome is a rare disorder characterized by chronic urticarial rash and monoclonal gammopathy, accompanied by intermittent fever, arthralgia or arthritis, bone pain and lymphadenopathy, in which interleukin 1 (IL-1) has a preponderant role. The case of a 48-year-old male who meets criteria for Schnitzler syndrome and who after failing to many treatments presents a successful response to canakinumab is presented here.

## Introducción

El síndrome de Schnitzler fue descrito en 1972 por la dermatóloga francesa Liliane Schnitzler<sup>1</sup>; es considerado un trastorno autoinflamatorio sistémico multifactorial de comienzo tardío, que predomina levemente en varones alrededor de los 50 años, y se caracteriza por rash urticariano crónico y gammopatía monoclonal (usualmente IgM y raramente IgG), que puede estar acompañado de fiebre intermitente, artralgias o artritis, dolor óseo, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, aumento de reactantes de fase aguda, leucocitosis e imágenes óseas anormales<sup>2</sup>. Su etiopatogenia es desconocida, aunque se la ha relacionado con una sobreproducción de la IL-1 $\beta$  que lleva a una pérdida de las funciones antiinflamatorias de las células Th17<sup>3</sup>. Un 15-20% de los pacientes que presentan esta entidad evoluciona a un síndrome linfoproliferativo. El diagnóstico es dificultoso dada la ausencia de marcadores específicos y la necesidad de combinación de manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas, así como la exclusión de otras enfermedades. Los tratamientos convencionales son ineficaces, incluyendo los antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroides, glucocorticoides e inmunosupresores. Con el advenimiento de los inhibidores de la IL-1, como el canakinumab, el pronóstico de estos pacientes ha cambiado radicalmente<sup>2</sup>. Es una enfermedad sumamente rara con menos de 300

casos comunicados en la literatura, si bien se piensa que existen casos subdiagnosticados en pacientes con erupción urticariana crónica refractaria a los tratamientos convencionales<sup>4</sup>. A la fecha no existen tratamientos aprobados para esta entidad<sup>5</sup>.

## Caso clínico

Paciente varón de 48 años, sin hábitos tóxicos ni antecedentes conocidos, que presentaba un cuadro de un año y medio de evolución caracterizado por lesiones urticarianas pruriginosas localizadas en tronco y miembros superiores e inferiores, acompañado de artralgias y fiebre intermitente vespertina que alcanzaba los 39°. Al examen físico se presentó adelgazado, asténico y febril, con dolor a la palpación de codos, carpos, rodillas y tobillos, sin tumefacción articular. Además se constató la presencia de un rash urticariano localizado en tronco y miembros superiores (Figuras 1 y 2) y adenopatías inguinales bilaterales duroelásticas levemente dolorosas a la palpación. Los datos de laboratorio mostraron: hematócrito 32%, hemoglobina 10 g/dl, VCM 82, HCM 24, leucocitos 12.380 células/ml (neutrófilos 66%, linfocitos 28%, eosinófilos 2%), plaquetas 500.000 células/ml, PCR 95 mg/dl, VSG 145 mm, glucosa 76 mg/dl, proteínas totales 8,65 mg/dl, albúmina 3,48 mg/dl, globulinas 5,17 mg/dl (con presencia de banda monoclonal en zona gamma), IgA 400 mg/dl (normal),

IgG 1478 mg/dl (normal), IgM 450 mg/dl (valor de referencia hasta 230 mg/dl), IgE 80 mg/dl (normal), cadenas lambda 230 (N), cadenas kappa 375 (normal), ferremia 26 mcg/dl, ferritina 653 ng/dl, % saturación de transferrina 14%. Función renal, hepática, perfil lipídico, CPK y sedimento de orina fueron normales. Factor Reumatoideo, FAN, anti-ADN, ANCA, Ac lúpico, Ac anticardiolipinas, B2 glicoproteínas, crioglobulinas, Ac antitransglutaminasa y proteinuria de Bence Jones resultaron negativos, lo mismo que las serologías para VIH, VHB, VHC y VDRL. El dosaje de C3, C4, del inhibidor de C1 y la triptasa sanguínea resultaron normales. A fin de descartar proceso neoplásico o infeccioso asociado, se realizaron los siguientes estudios: TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis donde se observó leve esplenomegalia, adenopatías inguinales bilaterales y aumento de la densidad ósea en hueso iliaco derecho (Figura 3). Resto sin particularidades. VEDA: Normal. Colonoscopia: presencia de hemorroides internas; resto del examen normal. Se realizó biopsia de piel que informó dermatitis neutrofilica perivascular, superficial y profunda, sin presencia de vasculitis y bajo contenido de mastocitos. Biopsia de médula ósea: levemente hiper celular con cambios dishematopoyéticos, hiperplasia granulocítica y leve incremento de plasmocitos a predominio kappa, sin hallazgos que sugieran malignidad. Biopsia de ganglio inguinal: hiperplasia folicular; parénquima con numerosos folículos linfoides de centros germinales prominentes que respetan la arquitectura. Histiocitosis sinusoidal y numerosos capilares congestivos, sin hallazgos de malignidad. Los cultivos de sangre, médula ósea y ganglio para gérmenes comunes, BAAR y hongos resultaron negativos. Desde el inicio de sus síntomas hasta la consulta a nuestro servicio, el paciente había recibido diferentes tratamientos combinados con antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroides, corticoides, colchicina e hidroxicloroquina, consiguiendo mejoría parcial y transitoria del rash, persistiendo los registros febriles y el mal estado general. Dado que reunía criterios de Lipsker<sup>6</sup> para síndrome de Schnitzler y ante la ausencia de evidencia de infección y enfermedad neoplásica se decidió iniciar tratamiento con canakinumab 150 mg cada 8 semanas, constatándose franca mejoría del cuadro a los 5 días de iniciado el tratamiento, con desaparición de las lesiones cutáneas (Figuras 4 y 5), de la fiebre y las artralgi as, y clara mejoría del estado general, el cual el paciente manifestó a las pocas horas posteriores a la infusión del medicamento. El laboratorio realizado al mes de iniciado el tratamiento evidenció mejoría de la anemia (hematocrito 39%, hemoglobina 12 g/dl), de los reactantes de fase aguda (PCR 32 mg/dl, VSG 70 mm), persistiendo el proteinograma con similares características. Actualmente el paciente lleva tres meses de tratamiento, continuando asintomático y sin presentar efectos adversos del mismo.

## Discusión

Nuestro paciente presenta un cuadro crónico de urticaria, fiebre, artralgi as y otros síntomas constitucionales, asociado a un componente monoclonal IgM, que luego de haberse sometido a múltiples estudios durante un año y medio, se arribó al diagnóstico de síndrome de Schnitzler. El tiempo de demora promedio hasta el diagnóstico de la enfermedad es habitualmente de 5 a 6 años, lo cual se debe a lo inespecífico del cuadro clínico inicial, con fiebre y rash, siendo éste habitualmente el primer síntoma en aparecer<sup>7</sup>. Compromete principalmente tronco y extremidades, respetando las palmas y plantas, cabeza y cuello. Algunos pacientes refieren factores agravantes como el alcohol, comidas picantes y estrés. La fiebre recurrente es el segundo síntoma más común. La frecuencia de los episodios febriles



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

varía ampliamente entre los pacientes, desde registros diarios a dos episodios anuales. Habitualmente resuelve en pocas horas aunque puede persistir por 24 a 48 hs. Son comunes picos de más de 40°, si bien los escalofríos son raros. Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan artralgiás, siendo la artritis franca mucho más rara. El dolor óseo también es común (72% de prevalencia), típicamente en tibia e ilion, aunque se pueden afectar otros huesos, como fémur, columna, cúbito y radio<sup>2</sup>. Un 30 a 40% de pacientes presentan lesiones óseas en imágenes, siendo la hiperostosis el hallazgo radiológico más común, sobre todo en fémur distal y tibia proximal, careciendo de imágenes sugestivas de malignidad; típicamente coincide con el sitio de dolor<sup>6</sup>. Nuestro paciente presenta como hallazgo tomográfico el aumento de la densidad ósea en hueso ilíaco derecho. Las adenopatías habitualmente son axilares o inguinales, pueden alcanzar los 3 cm y es necesaria la biopsia para excluir linfoma<sup>2</sup>. Si bien es típico de la enfermedad la



Figura 5.

presencia de un componente monoclonal IgM, varios autores comunicaron pacientes con un componente IgG monoclonal, sugiriendo que este podría ser una variante del síndrome<sup>8-9</sup>. Al momento del diagnóstico, el examen de la médula ósea es normal en 80% de los pacientes. El resto presenta infiltrados policlonales inespecíficos linfocíticos o plasmocíticos. El diagnóstico se basa en los criterios de Lipsker y col. (Tabla 1), que requieren la presencia de una erupción urticarial cutánea y un componente monoclonal, así como mínimo dos de los siguientes síntomas o signos: fiebre, artralgiás o artritis, dolor óseo, nódulos linfáticos palpables, esplenomegalia o hepatomegalia, VSG elevada, leucocitosis y anomalías óseas en imágenes<sup>6</sup>. Nuestro paciente reúne los criterios de Lipsker por la presencia del rash urticariano, el componente monoclonal, la fiebre, artralgiás, adenopatías, esplenomegalia, leucocitosis, aumento de la VSG y aumento de la densidad ósea en hueso ilíaco derecho. Por otro lado, una respuesta inmediata y espectacular a anakinra (inhibidor de la IL-1alfa y  $\beta$ ) es otra característica que ha sido propuesta para sustentar el diagnóstico<sup>10</sup>.

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad se debe hacer con diferentes entidades: enfermedad de Still del adulto, vasculitis urticariana hipocomplementémica, crioglobulinemia y déficit adquirido del inhibidor de C1<sup>11</sup>. Las similitudes entre el síndrome de Schnitzler y la enfermedad de Still del adulto incluyen el rash, la fiebre, las artralgiás y la leucocitosis; sin embargo la enfermedad de Still habitualmente presenta odinofagia y aumento marcado de la ferritina. Esta última raramente excede los 1200 ng/ml en el síndrome de Schnitzler, además de que este se caracteriza por la presencia del componente monoclonal, ausente en la enfermedad de Still. En la vasculitis urticariana es característica la hipocomplementemia y la biopsia cutánea evidencia vasculitis con necrosis fibrinoide de la pared de pequeños vasos. Nuestro paciente presenta valores normales de complemento y la biopsia de piel no evidenció vasculitis<sup>7</sup>. Asimismo, la crioglobulinemia se caracteriza por elevación del valor de crioglobulinas y presencia de vasculitis en la biopsia cutánea, ambos ausentes en nuestro paciente. En la

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome de Schnitzler según Lipsker**

Rash urticariano + componente monoclonal IgM (raramente IgG) y al menos 2 de los siguientes
Fiebre
Artralgias o artritis
Dolor óseo
Nódulos linfáticos palpables
Aumento de VSG
Leucocitosis
Anormalidades óseas en imágenes

deficiencia adquirida del inhibidor de C1, el angioedema es mucho más común que en el síndrome de Schnitzler y está frecuentemente asociado a trastornos linfoproliferativos de células B. El descenso de C4 y del inhibidor de C1 son típicos<sup>2</sup>. Las enfermedades asociadas a dermatosis neutrofilicas urticarianas son otro diagnóstico a considerar ante la presencia de una biopsia cutánea con las características que apreciamos en nuestro paciente. Las enfermedades más comúnmente asociadas a estas dermatosis, además del síndrome de Schnitzler y la enfermedad de Still, son el lupus eritematoso sistémico (LES) y los síndromes periódicos asociados a las criopirinas (CAPS). Si bien en el LES puede hallarse artralgias, fiebre y anemia como en nuestro paciente, todos los anticuerpos fueron negativos. Los CAPS (urticaria familiar por frío, enfermedad de Muckle-Wells y síndrome inflamatorio crónico neurológico, cutáneo y articular) son típicos de la infancia, presentan historia familiar de la enfermedad y no se asocian a gammapatía<sup>12</sup>. Debemos tener en cuenta como diagnóstico diferencial otra entidad que cursa con gammapatía monoclonal y urticaria como el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y lesiones en piel), en el cual el componente monoclonal es habitualmente IgG o IgA lambda, y las lesiones cutáneas consisten en hiperpigmentación. La endocrinopatía no se observa en el síndrome de Schnitzler<sup>13</sup>. El pronóstico general del síndrome de Schnitzler depende de la posible evolución a un trastorno linfoproliferativo (15-20%), ya sea linfomas, incluyendo linfoma linfoplasmacítico, linfoma del tipo Richter, linfoma de la zona marginal, mieloma o la enfermedad de Waldenström. Estos últimos pueden aparecer 10 a 20 años después del inicio de los primeros síntomas<sup>8</sup>, por lo cual está indicado el seguimiento estricto a largo plazo para descartar estas complicaciones<sup>7</sup>. Otras enfermedades asociadas con esta enfermedad son la amiloidosis AA en pacientes no tratados, neuropatía sensoriomotora, anemia severa de enfermedades crónicas y sordera neurosensorial<sup>2</sup>. A la fecha no existe tratamiento aprobado para esta enfermedad; los antihistamínicos suelen ser ineficaces para controlar el rash y el prurito; los corticoides pueden ser efectivos en dosis altas, debiendo suspenderse el tratamiento a largo plazo por aparición de efectos adversos; la colchicina puede ser altamente efectiva en algunos pacientes pero resulta inefectiva en la mayoría; los inmunosupresores no suelen generar beneficios. Actualmente los inhibidores de la IL-1 parecen ser el tratamiento de elección en pacientes con síntomas severos. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano específico contra la IL-1β aprobado para el tratamiento de los CAPS, de la artritis idiopática juvenil sistémica, la enfermedad de Still del adulto y la gota refractaria a tratamientos convencionales<sup>5</sup>. Se ha comunicado éxito al tratamiento con esta droga en el síndrome de Schnitzler, tanto en reportes de casos como en pequeños ensayos clínicos<sup>14-15</sup>. En el año 2016 se realizó el primer estudio controlado en pacientes con síndrome de Schnitzler en el cual los pacientes fueron randomizados

para recibir canakinumab o placebo. Todos los pacientes del grupo de canakinumab presentó mejoría de los síntomas y la mayoría de ellos resolución completa del cuadro<sup>5</sup>. Luego del inicio del tratamiento, nuestro paciente manifestó resolución de los síntomas, y se objetivó desaparición de las lesiones cutáneas y mejoría de los parámetros de laboratorio.

**En conclusión**, el interés de este caso radica en la excelente respuesta del síndrome de Schnitzler a canakinumab, inhibidor selectivo de la IL-1β, remarcando la importancia de considerar el diagnóstico en pacientes con rash urticariano crónico y gammapatía monoclonal, siendo, hasta la fecha, muy pocos los casos comunicados.

## Declaraciones de conflicto de interés

Los datos publicados corresponden a un paciente que recibió tratamiento a través de un programa de acceso excepcional gestionado de Novartis Argentina S.A.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schnitzler L. Lesions urticariennes chroniques permanentes (erythemepetaloide?). Cas cliniques 1972; n° 46 B. *Journee Dermatologique d'Angers*, 28 Octobre 1972.
- De Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW. Schnitzler syndrome study group. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2007;37(3):137-148.
- Noster R, De Koning HD, Maier E, et al. Dysregulation of proinflammatory versus anti-inflammatory human TH17 cell functionalities in the autoinflammatory Schnitzler syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;138(4):1161-1169.
- De Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy* 2014;4:41.
- Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, Church MK, Maurer M. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler's syndrome: a multi-center randomized placebo-controlled study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2016).
- Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:38.
- Maaman Bashir et al. A Rare but Fascinating Disorder: Case Collection of Patients with Schnitzler Syndrome. *Case Reports in Rheumatology* 2018.
- Jesica Gallo y Sergio Paira. Síndrome de Schnitzler. *Reumatol Clin*. 2015;11(2):123-130.
- Ruri Akimoto et al. Schnitzler's Syndrome with IgG κ Gammopathy. *The Journal of Dermatology* 2002;29:735-738.
- Gilson M, Abad S, Larroche C, Dhote R: Treatment of Schnitzler syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:931.
- Herráez Albendea MM, López Rodríguez M, López de la Guía A, Canales Albendea MA. Síndrome de Schnitzler. *Reumatol Clin*. 2013;9:383-5.
- Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Ann Dermatol Venereol* (2018).
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and longterm outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
- De Koning, J. Schalkwijk, J. Van der Ven-Jongerkriig, et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72(10):1634-1638.
- Pesek R, Fox R. Successful treatment of Schnitzler syndrome with canakinumab. *Cutis* 2014;94:11-E12.