

Schnitzler-Syndrom mit Urtikaria-Vaskulitis

Fallbericht

Anamnese

Während eines Aufenthalts in Andalusien im Oktober 2001 stellte der 48-jährige ehemalige Flugkapitän ein urtikarielles Exanthem fest. Betroffen waren Oberschenkelinnenseiten, Hüfte, Rücken und Oberarme. Dieses Exanthem war initial begrenzt und im weiteren Verlauf konfluierend und löste juckende und brennende Missempfindungen aus. Zusätzlich traten Arthralgien und Abgeschlagenheit auf, einhergehend mit febrilen Temperaturen bis 39°C. Diese komplexe Symptomatik hielt jeweils einige Stunden bis Tage an und wiederholte sich alle 3 Tage.

In der Anamnese war – neben einem Nikotinabusus – seit 4 Jahren eine ophthalmische Migräne ohne Kopfschmerzen bekannt. Familienanamnestisch wird ein Kolonkarzinom des Vaters berichtet.

Klinischer Befund

Bei der Untersuchung fielen mehrere 0,5–1,0 cm große, scharf begrenzte Makulae an den Oberschenkelinnenseiten auf, des Weiteren auch infiltrierte, urtikarielle, konfluierende, hellrote Herde dorso-lumbal und an den Oberarmbeugeseiten. Zusätzlich zeigte sich eine 2×3 cm große nummuläre Rötung über dem nicht geschwollenen rechten Malleolus lateralis.

Der internistische Status war unauffällig, insbesondere fanden sich keine Hepato- oder Splenomegalie und keine Lymphome.

Diagnostik

Labor. Hyperchromes, makrozytäres Blutbild mit Leukozytose (77% Neutrophile und Lymphozytopenie von 16,5%) und erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (27 mm/h). In der Serumchemie leicht erhöhtes CRP (44 mg/l) sowie eine Hypercholesterinämie und erhöhte Leberwerte (ALAT 43 U/l und γ -GT 176 U/l). TSH, Vitamin-B₁₂- und Folsäurespiegel in der Norm. Rheumafaktor sowie ANA, extrahierbare nukleäre Antikörper, ANCA und Serumproteine regelrecht, negative Kryoglobulinbestimmung, keine Komplementdepletion. In der Serumelektrophorese konnten IgM-Lambda-Leichtketten (M-Gradient 1,4 g/l) nachgewiesen werden. Regelrechter Urinstatus.

Serologie. Antistreptolysin- und Antistreptodornase-Werte waren unauffällig, ein Westernblot für Borrelien diskret positiv. Die Serologien auf HIV, CMV, Brucellen, Francisella, Q-Fieber, Salmonellen, Toxoplasmose, EBV-IgM, TPHA, Adenovirus, Herpes simplex, Enteroviren, Parvovirus B19, Mycoplasma pneumoniae sowie HBV und HCV waren negativ. Es konnten positive HAV-Antikörper bei negativem IgM nachgewiesen werden. Kein bakterielles Wachstum in den Blutkulturen.

Knochenmarkpunktion. Unspezifische reaktive Veränderungen mit lymphoplasmozytoider Hyperplasie, vereinbar mit einer monoklonalen Gammopathie unbekannter Relevanz. In der Immunphänotypisierung kein Hinweis auf lymphoproliferativen Prozess im Knochenmark.

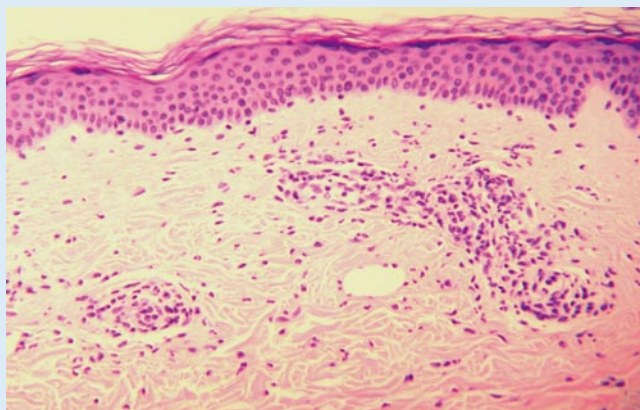


Abb. 1 ▲ Normale Epidermis mit unauffälliger dermoepithelialer Junktionszone. In der oberen Dermis zeigen sich perivaskuläre und interstitielle Infiltrate aus Lymphozyten, zahlreichen Neutrophilen und wenigen Eosinophilen. Die um die Gefäße angesammelten Granulozyten zerfallen teilweise unter Hinterlassung von Kerntrümmern (Leukozytoklasie). Interstitielles Ödem mit weit gestellten Lymphkapillaren

Internist 2007
DOI 10.1007/s00108-007-1956-0
© Springer Medizin Verlag 2007

O. Tanneberger · S. Büchner · L.U. Zimmerli **Schnitzler-Syndrom mit Urtikaria-Vaskulitis**

Zusammenfassung

Das Schnitzler-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, welche mit Urtikaria, periodischem Fieber, Knochenschmerzen bei Hyperostosis, Arthritiden und einer monoklonalen IgM-Gammopathie einhergeht. Es wurde 1974 durch die französische Dermatologin Liliane Schnitzler beschrieben. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Symptome werden die Betroffenen oft von verschiedenen Fachärzten gesehen und sind insbesondere für Internisten, Rheumatologen, Hämatologen und Dermatologen von Interesse. Bislang war die Therapie oft schwierig und enttäuschend. Ein neuer therapeutischer Ansatz ist die Gabe eines Interleukin-1-Rezeptorantagonisten.

Schlüsselwörter

Schnitzler-Syndrom · Arthritis · Urtikaria · Periodische Fiebersyndrome · Vaskulitis

Schnitzler's syndrome with urticaria vasculitis

Abstract

Schnitzler's syndrome is a rare disease characterized by the association of chronic urticaria, intermittent fever, bone pain, arthritis, and monoclonal IgM gammopathy. It was first described by the French dermatologist Liliane Schnitzler in 1974. Because of the variety of clinical signs, the syndrome is of concern to doctors of different specialties and is of special interest to internists, rheumatologists, hematologists and dermatologists. Up to now, treatment was often difficult and disappointing. Interleukin-1 receptor antagonists offer a new therapeutic option.

Keywords

Schnitzler's syndrome · Arthritis · Urticaria · Periodic fever syndromes · Vasculitis

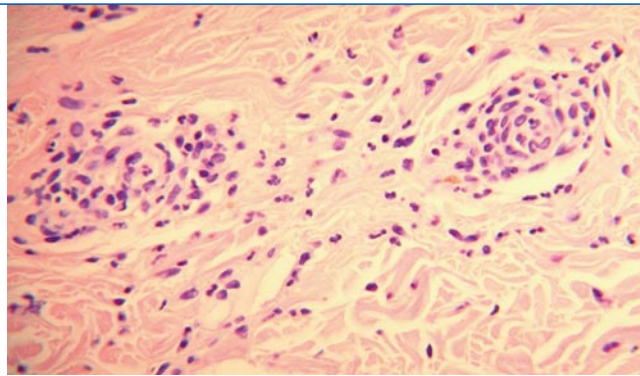


Abb. 2 ◀ Postkapilläre Venolen im Korium zeigen eine Schwellung und sind von neutrophilen Granulozyten durchsetzt

Hautbiopsie (Oberschenkel). Im Korium (Dermis) zeigten sich perivaskuläre und interstitielle, entzündliche Infiltrate aus Neutrophilen, Lymphozyten, Histiozyten und wenigen Eosinophilen. In der Umgebung der Gefäße fanden sich neben zahlreichen Neutrophilen auch wenige Kerntrümmer als Merkmal einer Leukozytoklasie (▣ **Abb. 1**). Die Gefäßwände wiesen eine Schwellung auf und waren von neutrophilen Granulozyten durchsetzt (▣ **Abb. 2**). Dieser Befund war vereinbar mit einer Urtikaria-Vaskulitis im Frühstadium.

Diagnose

— Schnitzler-Syndrom.

Therapie und Verlauf

Eine Behandlung mit Colchicin, Prednison, Ibuprofen und Fexofenadin wurde 2001 eingeleitet. Trotzdem berichtete der Patient über rezidivierende Schübe einmal wöchentlich mit Fieber, starkem Pruritus und beeinträchtigenden Gelenkschmerzen. Nach Wechsel von Colchicin auf Dapson traten die Anfälle alle 14 Tage auf, wobei die Urtikaria weniger ausgeprägt war, die Arthralgien und das Fieber aber noch bestanden. Im Intervall war der Patient weitgehend beschwerdefrei. Trotz der Limitierung während der Anfälle lehnte der Patient eine Änderung der Therapie ab.

Diskussion

Schnitzler-Syndrom

Die französische Dermatologin Liliane Schnitzler beschrieb 1974 ein Syndrom mit Urtikaria, Fieber, Knochenschmerzen bei Hyperostosis, Arthritiden und mono-

klonaler IgM-Gammopathie [9], zusätzlich Lymphknotenvergrößerungen sowie eine Hepato- und/oder Splenomegalie [8]. Die Hautveränderungen imponieren histologisch als Urtikaria-Vaskulitis mit intra- und perivaskulären, granulozytären und/oder lymphozytären Infiltraten in der oberen Dermis. Die Knochenveränderungen sind häufig in Femur, Tiba und im Beckenskelett lokalisiert.

Die Erkrankung verläuft chronisch, bisher wurde keine Remission beschrieben. Die monoklonale IgM-Gammopathie und das Exanthem definieren dieses Syndrom. Bei der Diagnosestellung finden sich vorwiegend IgM-Spiegel <10 g/l, welche im Verlauf stabil bleiben oder progressiv ansteigen. Bei letzterem ist ein Morbus Waldenström auszuschließen [4].

Die *Pathogenese* des Schnitzler-Syndroms ebenso wie die Bedeutung der monoklonalen IgM-Komponente sind unklar. Möglicherweise können Paraproteine Komplement aktivieren [6]. Saurat et al. konnten bei 6 von 9 Patienten mit Schnitzler-Syndrom polyklonale IgG-Anti-Interleukin-1α-Antikörper nachweisen [7].

Zur *medikamentösen Behandlung* des Schnitzler-Syndroms werden u. a. nicht-steroidale Antirheumatika, Antihistaminika, Steroide, Colchicin oder Dapson eingesetzt. Allerdings stellt sich die Behandlung als schwierig und enttäuschend dar, da Antihistaminika das Exanthem nicht kontrollieren können und die Ergebnisse der Behandlung mit Neutrophilenmigrationsinhibitoren unbeständig sind [4]. Einen neuen Ansatz in der Behandlung des Schnitzler-Syndroms bieten Interleukin-1-Rezeptorantagonisten [2].

Die *Prognose* des Schnitzler-Syndroms ist in der Regel gut und nimmt in der Mehrzahl der Fälle einen benignen Verlauf, einige Fälle können – wie Schnitzlers

Originalfall – ein lymphoproliferatives Syndrom entwickeln [5, 10]. Daher sind im Langzeitverlauf regelmäßige Kontrollen angezeigt. In der Literatur sind bislang etwa 60 Fälle eines Schnitzler-Syndroms beschrieben worden.

Differenzialdiagnosen

Eine chronisch rezidivierende Urtikaria mit Allgemeinsymptomen wie Fieber und Arthralgien lässt zunächst den Verdacht auf eine *Urtikaria-Vaskulitis* aufkommen. Die meisten Fälle einer Urtikaria-Vaskulitis sind idiopathischer Genese, sie können aber auch mit Autoimmunerkrankungen (insbesondere systemischer Lupus erythematodes und Sjögren-Syndrom), Infektionen und Malignomen assoziiert sein. Syndrome, die mit einer Urtikaria-Vaskulitis einhergehen können, sind beispielsweise das Schnitzler-, Muckle-Wells- oder Cogan-Syndrom [1].

Die *hereditären periodischen Fiebersyndrome* sind charakterisiert durch wiederholte Fieberschübe und eine lokalisierte Entzündung, welche v. a. Serosa und Synovia betreffen. Als Beispiele sind das familiäre Mittelmeerfieber, das Hyper-IgD-Syndrom und das 1982 erstmalig beschriebene TNF-Rezeptor assoziierte periodische Fieber zu nennen [3].

In der Differenzialdiagnose muss das Schnitzler-Syndrom ferner gegen den Morbus Still des Erwachsenen, den systemischen Lupus erythematodes, die Kryoglobulinämie, Lymphome und den Morbus Waldenström abgegrenzt werden. Insbesondere bei Lymphomen und/oder Paraproteinämie können auch erworbene C1-Esterase-Inhibitor-Mängel auftreten, welche typischerweise ein Angioödem verursachen. Weiter abzugrenzen ist das POEMS-Syndrom, welches charakterisiert ist durch eine monoklonale Gammopathie, Polyneuropathie, Hautveränderungen (v. a. Hyperpigmentation), Organomegalie und endokrine Störungen [6].

Fazit für die Praxis

Auf Grund der sehr unterschiedlichen Symptome werden die Patienten mit Schnitzler-Syndrom häufig von Kollegen verschiedener Fachrichtungen gesehen. Richtungweisend in der Diagnose ist, ne-

ben dem Nachweis einer monoklonalen Gammopathie, die Hautbiopsie.

Korrespondenzadresse

Dr. L.U. Zimmerli

Medizinische Poliklinik, Universitätsspital
Petersgraben 4, 4031 Basel
Schweiz
LZimmerli@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Davis MD, Brewer JD (2004) Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 24: 183–213
2. De Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. (2006) Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 65: 542–544
3. Drenth JP, Meer JW van der (2001) Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345: 1748–1757
4. Lipsker D, Veran Y, Grunberger F et al. (2001) The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine* 80: 37–44
5. Machet L, Vaillant L, Machet MC et al. (1996) Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia). Evolution to Waldenström's disease is not uncommon. *Acta Derm Venereol* 76: 413
6. Nashan D, Sunderkotter C, Bonsmann G et al. (1995) Chronic urticaria, arthralgia, raised erythrocyte sedimentation rate and IgG paraproteinemia: a variant of Schnitzler's syndrome? *Br J Dermatol* 133: 132–134
7. Saurat JH, Schifferli J, Steiger G et al. (1991) 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* 88: 244–256
8. Scharf NE, Buder S, Sperl H et al. (2002) Report of a case of Schnitzler's syndrome treated successfully with interferon alpha 2b. *Dermatology* 205: 54–56
9. Schnitzler L, Schubert B, Boasson J et al. (1974) Urticaire chronique, lésions osseuses, macroglobulinémie IgM: maladie de Waldenström? *Bull Soc Dermatol Syphiligr* 81: 363
10. Verret JL, Leclech C, Rousselet MC et al. (1993) Syndrome de Schnitzler et maladie de Waldenström. Evolution terminale du cas princeps. *Ann Dermatol Venereol* 120: 459–460