



Autoinflammatoir syndroom: het Schnitzlersyndroom

H.D. de Koning

De symptomen van het Schnitzlersyndroom worden veroorzaakt door overactiviteit van interleukine-1 beta, maar een eventuele genetische oorzaak en de rol van de monoclonale gammopathie blijven voornog onopgehelderd.

HET FENOMEEN AUTOINFLAMMATIE

Bij het Schnitzlersyndroom is er sprake van spontane activatie van het aangeboren immuunsysteem. Zo'n ziekte noemen we een 'auto-inflammatoire' ziekte. Bij spontane activatie van het verworven immuunsysteem daarentegen spreken we van auto-immuniteit. Hierbij is er sprake van autoreactieve T-cellen of auto-antistoffen. Inmiddels weten we dat een deel van de aandoeningen puur autoinflammatoir van aard is en een deel puur auto-immuun, maar dat er ook een breed spectrum is waarbij deze mechanismen overlappen. Het is belangrijk om autoinflammatoire aandoeningen in de differentiaal-diagnose op te nemen bij onbegrepen continue of recidiverende ontstekingen, vooral als deze meerdere orgaansystemen betreffen en als ze op de kinderleeftijd ontstaan. [1]

CRITERIA EN EPIDEMIOLOGIE

Het Schnitzlersyndroom is vernoemd naar de Franse dermatoloog Liliane Schnitzler die in 1972 als eerste een patiënt beschreef met een chronische urticariële huiduitslag, monoclonale gammopathie, koorts en botpijn. [2] Officiële criteria werden opgesteld tijdens een internationale werkgroep in Strasbourg in 2012 (tabel 1). [3]

Er zijn inmiddels meer dan 350 patiënten beschreven. De man-vrouw ratio is 1,5:1 en het komt vooral voor bij mensen van middelbare leeftijd met een mediane aanvang van 51 jaar, maar er zijn ook enkele twintigers beschreven. [4]

PATHOGENESE

Voorheen werd gedacht dat het Schnitzlersyndroom een hematologische of autoimmuunaandoening was. Er is echter geen sprake van autoreactieve T-cellen en autoantistoffen. Ook ontwikkelt zich bij het gros van de patiënten geen hematologische maligniteit en blijft het bij een monoclonale gammopathie / paraproteïne, waarvan de rol nog niet duidelijk is. De hypothese voor een autoinflammatoire origine kwam voort uit de observatie van klinische overeenkomsten tussen het Schnitzlersyndroom en het cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom (CAPS). CAPS wordt veroorzaakt door mutaties in *NLRP3*. Dit gen codeert voor het eiwit cryopyrine

Tabel 1. Diagnostische criteria

Obligate criteria
Chronische urticariële dermatitis + Monoclaal IgM of IgG
Minor criteria
Recidiverende koorts >38 °C Objectieve kenmerken van abnormale botremodelling met of zonder botpijn ¹ Een neutrofiel dermaal infiltraat in een huidbiopsie Leukocytose en/of verhoogd CRP
Zekere diagnose indien
Twee obligate criteria EN minimaal twee minor criteria indien IgM, en drie minor criteria indien IgG
Waarschijnlijke diagnose indien
Twee obligate criteria EN minimaal een minor criterium indien IgM, en twee minor criteria indien IgG

¹ Vastgesteld via botsintigrafie, MRI of verhoogd alkaline fosfatase

dat betrokken is bij de activatie van IL-1 β . De interleukine-1 receptor antagonist (IL-1Ra) anakinra was effectief in CAPS en bleek dit ook te zijn in het Schnitzlersyndroom, evenals het interleukine-1 beta (IL-1 β) blokkerende canakinumab. [4]. Dit bewees de rol van IL-1 β in het Schnitzlersyndroom. Middels genetisch onderzoek vonden we somatisch mosaïcisme voor *NLRP3* mutaties in 2 patiënten met IgG variant Schnitzlersyndroom. [5] Inmiddels is dit in 70 patiënten in andere centra onderzocht, waarbij men geen pathogene mutaties vond in deze of andere primair inflammasoom-gerelateerde genen, wat suggereert dat de twee casus met *NLRP3* mosaïcisme wellicht toch verworven CAPS mozaïeken of overlapcasussen betreft. [6,7] Wel werd in enkele patiënten een mutatie gevonden in *MYD88*, wat ook bij de ziekte van Waldenström beschreven is en mogelijk dus een rol speelt bij een subset van de patiënten. [7] Er werden geen *UBA1* mutaties gevonden, zoals bij VEXAS. [6] Hoewel er nog geen genetische oorzaak is gevonden, ondersteunen verschillende *in vivo* en *in vitro* bevindingen de

Dermatoloog, Erasmus MC en Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

centrale rol van IL-1 β . Proinflammatoire cytokines waren in het bloed van symptomatische patiënten verhoogd en weer normaal tijdens behandeling met IL-1-remmers. [8,9] In lesionale huid van patiënten was IL-1 β aanwezig in mestcellen, terwijl dit niet het geval was bij controles. [10]

KLINISCH BEELD

Chronische urticariële dermatitis is meestal het eerste symptoom dat zich ontwikkelt. Klassiek zijn dit erythema-teuze, niet-jeukende, soms branderig aanvoelende maculae en soms plaques, vooral op de romp en ledematen (figuur 1). Individuele maculae zijn binnen een dag verdwenen. Bij de meeste patiënten is de huid dagelijks aangedaan; bij een deel is de urticariële dermatitis intermitterend aanwezig. De systemische klachten variëren sterk tussen patiënten. Sommigen hebben vooral last van koortsepisodes, terwijl bij anderen botpijn op de voorgrond staat. Koorts komt bij 70% van de patiënten voor, variërend van chronisch tot sporadisch episodisch.

Zo'n 55% van de patiënten heeft chronische botpijn, klassiek vooral in de tibiae en het bekken. Bij twee-derde van de patiënten wordt artralgie beschreven van de grote gewrichten; slechts zeer sporadisch artritis. Ook diffuse spierpijn komt vaak voor. Verder worden moeheid, gewichtsverlies, lymfadenopathie en hepatosplenomegalie beschreven en in enkele gevallen perifere neuropathie. [4]



Figuur 1. Urticariële dermatitis bij een man met Schnitzlersyndroom

AANVULLEND ONDERZOEK EN DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

De differentiaaldiagnose van het Schnitzlersyndroom is breed en omvat autoimmuun-, hematologische en autoinflammatoire aandoeningen. [4] Afhankelijk van het klinisch beeld dient gericht nader onderzoek gedaan te worden om deze uit te sluiten alvorens de diagnose Schnitzlersyndroom gesteld kan worden.

In het bloed zijn het C-reactive protein (CRP) en de bezinking goede markers voor de ziekte-activiteit. Deze zijn bij de meeste onbehandelde patiënten continu verhoogd. Verder worden vaak leukocytose met neutrofilie en anemie gevonden.

In de meeste gevallen betreft de monoclonale gammopathie een IgM paraproteïne van het kappa subtype; in zo'n 10 procent van de gevallen een IgG paraproteïne.

Het laboratoriumonderzoek moet bij screening voor het Schnitzlersyndroom in ieder geval de volgende bepalingen bevatten: volledig bloedbeeld met leukocyten-differentiatie, CRP, bezinking, kreatinine, calcium, alkalisch fosfatase, paraproteïne analyse en β 2 microglobulines. Verder dient de aanwezigheid van Bence Jones eiwitten in de urine onderzocht te worden. [3]

Histologisch onderzoek van lesionale huid toont een dermaal infiltraat van vooral neutrofielen, zowel perivasculaire als interstitieel. Teken van urticariële vasculitis ontbreken, evenals het dermale oedeem dat bij histamine-geïndiceerde urticaria wordt gezien.

Een beenmergbiopsie is noodzakelijk om hematologische maligniteiten uit te sluiten. Op botscans worden bij patiënten vaak osteosclerotische veranderingen gevonden, vooral in de distale femur en tibia, waar men ook meestal de botpijn ervaart. Een conventionele röntgenfoto is minder sensitief. [3]

BEHANDELING EN PROGNOSE

Antihistaminica zijn niet effectief in het Schnitzlersyndroom. Voorheen waren behandelingen met systemische immunosuppressiva zoals prednison slechts deels effectief. De IL-1 α anakinra bleek zeer effectief en wordt inmiddels 20 jaar voorgeschreven. Een nadeel zijn de dagelijkse injecties. De IL-1 β antistof canakinumab heeft het voordeel dat het maandelijks geïnjecteerd dient te worden en bleek zeer effectief. Het is wel een stuk duurder. Anti-IL-6 therapie met tocilizumab bleek ook effectief. [4]

Het beloop van het Schnitzlersyndroom is chronisch. Na 10 jaar ontwikkelt zich bij 16% van de patiënten een hematologische maligniteit, waarvan twee-derde Waldenström's macroglobulinemie. Het is nog niet duidelijk of therapeutische IL-1 remming de kans hierop beïnvloedt.

Wellicht dat in de komende jaren met nieuwe technieken

LEERPUNTEN

- Het Schnitzlersyndroom bestaat uit een combinatie van chronische urticariële dermatitis, een monoclonale gammopathie en tekenen van systemische ontsteking, zoals koorts, botpijn en artralgie.
- Het is een IL-1 β -gedieerde autoinflammatoire aandoening.
- Anti-IL-1 β therapie is effectief tegen de systemische ontsteking en alle symptomen, maar beïnvloedt de monoclonale gammopathie niet.

TREFWOORDEN

Schnitzlersyndroom - monoclonale gammopathie - chronische urticaria - autoinflammatoir - interleukine-1 beta

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

De auteur heeft een investigator-initiated trial gedaan met Canakinumab in Schnitzlersyndroom. De auteur ontving hier geen persoonlijke gelden voor.

toch somatisch mosaïcisme voor inflammatoom-gerelateerde genen gevonden gaat worden en dat de relatie met het paraproteïne wordt opgehelderd.

LITERATUUR

1. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: A review. *J Rheumatol*. 2024;51(9):848-61.
2. L. S. Lésions urticariennes chroniques permanentes (erytheme péta-loïde?) *Journee Dermatologique d'Angers*. 1972;Cas cliniques. No. 46B.
3. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermand JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562-8.
4. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clinical and translational allergy*. 2014;4:41.
5. de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, Jongekrijg J, Zeeuwen PL, Elferink MG, et al. Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(2):561-4.
6. Louvrier C, Awad F, Amselem S, Lipsker D, Giurgea I. Absence of NLRP3 somatic mutations and VEXAS-related UBA1 mutations in a large cohort of patients with Schnitzler syndrome. *Allergy*. 2022;77(11):3435-6.
7. Pathak S, Rowczenio DM, Owen RG, Doody GM, Newton DJ, Taylor C, et al. Exploratory study of MYD88 L265P, rare NLRP3 variants, and clonal hematopoiesis prevalence in patients with Schnitzler Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2121-5.
8. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JJ, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Brogan P, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*. 2018;131(9):974-81.
9. de Koning HD, Schalkwijk J, Stoffels M, Jongekrijg J, Jacobs JF, Verwiel E, et al. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:187.
10. de Koning HD, van Vlijmen-Willems IM, Rodijk-Olthuis D, van der Meer JW, Zeeuwen PL, Simon A, Schalkwijk J. Mast-cell interleukin-1beta, neutrophil interleukin-17 and epidermal antimicrobial proteins in the neutrophilic urticarial dermatosis in Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):448-56.

CORRESPONDENTIEADRES

Heleen de Koning

E-mail: h.d.dekoning@erasmusmc.nl