

Síndrome de Schnitzler con respuesta a anakinra en monoterapia: 7 años de seguimiento



Schnitzler Syndrome With Response to Anakinra Monotherapy: 7 Years of Follow-up

Sra. Directora:

El síndrome de Schnitzler es una entidad poco frecuente, con alrededor de 250 casos descritos en la actualidad¹. Se caracteriza por la presencia de *rash* urticariforme asociado a gammapatía monoclonal, junto con brotes febriles recurrentes, artralgias, dolores óseos generalizados, linfoadenopatías, hepatoesplenomegalia y alteraciones óseas^{2,3}. Aunque su etiopatogenia permanece desconocida, se ha observado excelente respuesta con inhibidores de la interleucina 1 (IL-1), por lo que la ausencia de respuesta debe hacer reconsiderar el diagnóstico⁴.

Mujer de 63 años de edad, sin antecedentes familiares de interés y entre cuyos antecedentes personales destacaban dolores osteoarticulares no filiados desde 2001. Acude a consulta en 2007, refiriendo un cuadro de 18 meses de evolución, caracterizado por la aparición de lesiones cutáneas evanescentes en el tronco y en las extremidades discretamente pruriginosas. No reconocía agentes etiopatogénicos relacionables. No presentaba fiebre ni otra clínica sistémica asociada.

A la exploración se encontraba asintomática y con buen estado general. El dermatografismo era negativo. No se palpó bocio, adenopatías periféricas, ni hepatoesplenomegalia.

Se solicitaron hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica general incluyendo iones, pruebas de función hepática y renal, anticuerpos antinucleares, complemento (C3 y C4), tirotropina, proteinograma, dosificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE) y marcadores tumorales que fueron normales o negativos. La radiografía simple de tórax y la ecografía abdominopélvica no mostraron alteraciones. La proteína C reactiva (PCR) fue de 87,5.

Con el diagnóstico de urticaria crónica idiopática se inicia tratamiento con antihistamínicos orales con escasa respuesta. En enero de 2009 la paciente comienza con picos febriles recurrentes, de 2-3 días de duración, acompañados de intensos dolores óseos generalizados, asociados a la aparición, en el tronco y las extremidades, de lesiones rosadas, edematosas, de bordes bien definidos, que se resolvían en menos de 24 horas sin lesión residual (figs. 1 a y b). La biopsia cutánea mostró un infiltrado perivascular superficial y profundo con afectación del intersticio (fig. 2 a), formado por neutrófilos, con leucocitoclastia sin vasculitis (fig. 2 b). Además se observó afectación neutrofílica focal de las glándulas eccrinas, tanto al nivel de la epidermis como del conducto dérmico.

La analítica mostraba leucocitosis neutrofílica y aumento de reactantes de fase aguda. Los anticuerpos antinucleares, C3, C4, ferritina, factor reumatoide (FR), serología de VHB, VHC y crioglobulinas permanecen normales o negativos. En septiembre de 2009 se observa una banda monoclonal IgM kappa de 2,61 (límite alto 2,30), permitiendo el diagnóstico de síndrome de Schnitzler.

Se inició tratamiento secuencial con colchicina (100 mg/d), prednisona oral (0,5 mg/kg/d), dapsona (50 mg/d) y metotrexato (15 mg/sem), sin mejoría. En 2010 se inició tratamiento con anakinra (100 mg/sc/d) con resolución completa de toda su sintomatología, incluyendo los dolores óseos inespecíficos, desde la primera semana del tratamiento. Los reactantes de fase aguda se han normalizado y no ha desarrollado complicaciones, permaneciendo la banda monoclonal IgM kappa entre 2,40 y 2,85. Los intentos de supresión de anakinra han producido una recidiva inmediata de los síntomas, encontrándose actualmente asintomática con anakinra 100 mg/sc/48 h.

El primer caso de síndrome de Schnitzler fue comunicado en 1972 por Liliana Schnitzler. Actualmente se considera el paradigma de las enfermedades autoinflamatorias adquiridas o de comienzo tardío¹. Los criterios diagnósticos fueron propuestos por Lipsker et al.² en el año 2001 y permanecen vigentes en la actualidad, con discretas modificaciones llevadas a cabo en la reunión de trabajo de Estrasburgo en 2012, tratándose de un diagnóstico de exclusión¹.



Figura 1 a y b: *rash* urticariforme de pápulas y placas rosadas, edematosas, no descamativas, de evolución fugaz, en el tronco y las extremidades.

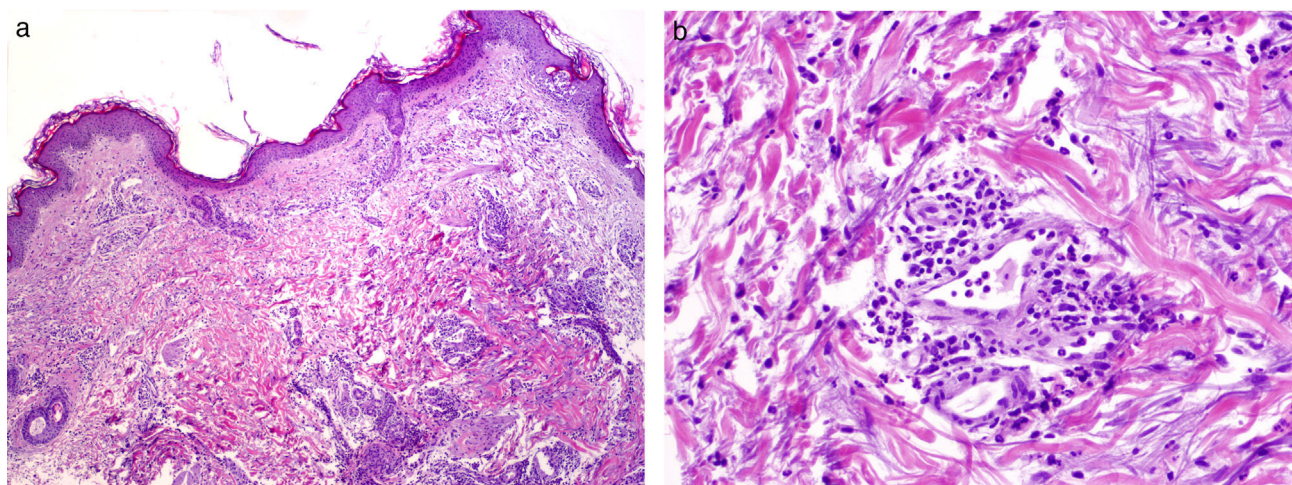


Figura 2 a: infiltrado inflamatorio perivascular, superficial y profundo con afectación intersticial (H-E \times 20); b: infiltrado predominantemente neutrofílico con leucocitoclastia sin vasculitis (H-E \times 40).

La presencia de un *rash* urticariforme es condición *sine qua non* para el diagnóstico de síndrome de Schnitzler⁵. Histológicamente se debería incluir dentro de las dermatosis neutrofílicas urticariformes, siendo constante el hallazgo de leucocitoclastia^{6,7}. Como en nuestro caso, se ha descrito afectación del ducto ecrino por los neutrófilos como un epifenómeno y recientemente se ha propuesto la presencia de infiltrado neutrofílico intraepidérmico como marcador de dermatosis neutrofílica^{6,8}. En un 20% de los casos se describe vasculitis³, pero esto es puesto en duda por algunos autores⁴, que revisan críticamente algunas biopsias y publicaciones, no encontrando claros signos de dicha vasculitis.

El otro criterio diagnóstico mayor es la presencia de una banda monoclonal IgM-Kappa en el 90% de los casos², aunque se han descrito variantes IgG³. Los criterios diagnósticos menores incluyen fiebre, artralgias y artritis, dolores óseos, linfadenopatías palpables, hepatoesplenomegalia, elevación de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis y alteraciones radiológicas^{2,3}.

Durante su evolución se han descrito 2 principales complicaciones: amiloidosis AA y trastornos linfoproliferativos en aproximadamente un 10% de los pacientes.

Aunque su etiopatogenia permanece desconocida, la rápida respuesta observada en la mayoría de los casos a anakinra, inhibidor del receptor de la IL-1, y más recientemente con canakinumab, inhibidor de IL-1 β , hace suponer un papel pivotal de esta interleucina en la etiopatogenia, relacionando esta enfermedad con síndromes periódicos asociados a criopirinas^{8,9}. En algunos casos se ha encontrado mutación en el gen NLRP3 γ , no habiéndose realizado esta determinación en nuestra paciente. Aunque se han descrito pacientes con seguimiento de hasta 35 años, la introducción relativamente reciente de anakinra en su tratamiento no permite asegurar si disminuirá el desarrollo de hemopatía, aunque sí se supone que de amiloidosis^{3,10}.

Creemos importante comunicar este caso para resaltar la dificultad diagnóstica de este síndrome y la necesidad de hacer seguimiento de cuadros atípicos, dada la aparición progresiva de los síntomas y alteraciones analíticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, de Koning H, Ferrand JP, Grat-tan C, et al. Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment and follow-up. *Allergy*. 2013;68:562-8.
2. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome: Four new cases and review of the literature. *Medicine*. 2001;80:37-44.
3. De Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A. Schnitzler syndrome: Beyond the case reports: Review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:137-48.
4. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:38.
5. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, Néel A, Masseau A, Puéchal X, et al. Schnitzler syndrome: Validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy*. 2017;72:177-82.
6. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis. A variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine*. 2009;88:23-31.
7. Broekaert SM, Böer-Auer A, Kerl K, Herrgott I, Schulz X, Bonsmann G, et al. Neutrophilic epitheliotropism is a histopathological clue to neutrophilic urticarial dermatosis. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:39-49.
8. Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler's syndrome: A multi-center, randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1311-20.
9. De Koning HD, Schalkwijk J, Stoffels M, Jongekrijg J, Jacobs JF, Verwiel E, et al. The role of interleukin-1 β in the pathophysiology of Schnitzler syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:187.
10. Néel A, Henry B, Barbarot S, Massaveu A, Perrin F, Bernier C, et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: A French multicentre study. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1035-41.

Y. Hidalgo-García^{a,*}, E. García-Fernández^b,
L. Palacio-Aller^c y P. Gonzalvo^d

^a Servicio de Dermatología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital de Cabueñes, Gijón, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital de Cabueñes, Gijón, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Cabueñes, Gijón, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yhidalgog@yahoo.es

(Y. Hidalgo-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.03.015>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Reacción local intensa en zonas de inyección de mesoterapia lipolítica



Intense Local Reaction at the Sites of Injection of Lipolytic Mesotherapy

Sra. Directora:

Una mujer de 45 años, sin antecedentes personales de interés y sin tratamiento habitual, acudió a urgencias por la aparición unos días antes en el abdomen, las caderas y los muslos de múltiples placas eritematoedematosas pruriginosas y dolorosas, de contornos geográficos purpúricos, en algunas zonas confluentes alcanzando gran tamaño (fig. 1). Algunas de las lesiones habían evolucionado hacia la vesiculación en superficie (fig. 2), a pesar del tratamiento oral con hidroxycina, deflazacort y cefalexina.

Se realizó un análisis de sangre completo con estudio de coagulación que resultó normal. El estudio histológico de las lesiones mostró un intenso edema superficial con un infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial moderado, compuesto por linfocitos, histiocitos y numerosos eosinófilos, ocupando toda la dermis e infiltrando el panículo adiposo. En la epidermis se observó una leve espongiosis parcheada e hiperqueratosis con focos de paraqueratosis. No había imágenes sugestivas de vasculitis.



Figura 1 Placas eritematopurpúricas geográficas en puntos de inyección de mesoterapia en el abdomen, las caderas y los muslos.

Tras la valoración de la paciente en urgencias se pautó tratamiento oral con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, amoxicilina-clavulánico, bilastina y clobetasol tópico. Con este tratamiento las lesiones fueron resolviéndose progresivamente con descamación, hasta su desaparición casi total en una semana, quedando mínima pigmentación residual.

Reinterrogada al respecto, la paciente recordaba haberse sometido a un tratamiento de mesoterapia lipolítica en las zonas afectadas una semana antes del inicio de la sintomatología. Durante el tratamiento de mesoterapia se administraron múltiples inyecciones subcutáneas de Dermaheal LL[®] (fosfatidilcolina 5%, L-carnitina 1%, péptidos



Figura 2 Placas eritematoedematosas, confluyentes, con vesiculación en puntos de inyección de mesoterapia en el muslo.