



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

En mann i 50-årene med tilbakevendende urtikaria, feber og leddsmerter

NOE Å LÆRE AV

HANS ERLING SIMONSEN

Hans.Erling.Simonsen@nordlandssykehuset.no

Infeksjonsseksjonen

Nordlandssykehuset

Bodø

og

Universitetet i Tromsø

Hans Erling Simonsen er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer, fagansvarlig overlege, enhetsleder for leger ved Avdeling for gastromedisin, infeksjon, geriatri og hud og universitetslektor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RAIMONDA BERKMAN

Bø legekontor

Straumsjøen

Raimonda Berkman er lege i spesialisering i allmennmedisin og fastlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER KRISTIAN SKORPEN

Medisinsk avdeling Vesterålen

Nordlandssykehuset

Stokmarknes

Per Kristian Skorpen er spesialist i indremedisin og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RANDI FYKSE HALLSTENSEN

Hematologisk seksjon

Nordlandssykehuset

Bodø

Randi Fykse Hallstensen er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og fagansvarlig overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PÅL AUKRUST

Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

og

Universitetet i Oslo

En mann hadde i ca. ett år vært plaget av tilbakevendende urtikaria, feber og kroniske leddsmerter. Før en planlagt kneoperasjon ble det avdekket forhøyede inflammasjonsmarkører. Den videre utredningen skulle lede frem til en sjelden diagnose der det nå finnes effektive behandlingsalternativer.

En mann i 50-årene hadde det siste året hatt vedvarende smerter i høyre kne. Han hadde fått påvist kneleddsartrose og ble derfor innlagt ved ortopedisk avdeling ved lokalsykehus for elektiv kneproteseoperasjon. Bortsett fra langvarige muskel- og skjelettplager var han stort sett tidligere frisk. Han kjente ikke til arvelige sykdommer i familien, og i reiseanamnesen fremkom det ingen sannsynlig eksposisjon for tropiske eller andre relevante infeksjoner.

Ved innkomst fortalte pasienten at han i flere måneder hadde hatt periodevis nattesvette og feber, men ikke vekttap. Han hadde ikke hatt symptomer på luftveisinfeksjon eller urinveisinfeksjon i denne perioden. Ved undersøkelse fant man erytematøse hudforandringer over hele abdomen, toraks og ekstremiteter. Hudlesjonene var 1–2 cm i diameter, uten elevasjon og uten kløe. Han anga ingen symptomer fra gastrointestinalkanalen, luftveier eller urinveier, og øvrige funn ved klinisk undersøkelse var normale. Blodprøver ved innkomst viste C-reaktivt protein (CRP) 27 mg/L (referanseverdi < 5) og leukocytter $13,2 \times 10^9/L$ ($3,5\text{--}11,0 \times 10^9/L$). Han hadde kraftige svettebygger natten før den planlagte kneproteseoperasjonen.

På morgenen var han subfebril og følte seg influensasyk med muskelverk og tett nese. Blodprøver tatt på morgenen viste CRP 22 mg/L (< 5), leukocytter $13,1 \times 10^9/L$ ($3,5\text{--}11,0 \times 10^9/L$), trombocytter $424 \times 10^9/L$ ($130\text{--}400 \times 10^9/L$) og SR 34 mm/t (< 20). Operasjonen ble utsatt grunnet mistanke om viral infeksjon, og pasienten ble utskrevet med avtale om kontroll hos fastlegen etter en uke.

Fastlegen fant ingen åpenbar årsak til pasientens feber og startet en utredning av feber av ukjent årsak. Infeksjonssykdommer som syfilis, hepatitt B/C og endokarditt, så vel som hivinfeksjon, er vanlig å utelukke tidlig i denne typen utredning, og det ble derfor tatt slike prøver. S-proteinelektroforese, CT etter lymfomprotokoll og gastroskopi ble rekvirert som ledd i en generell malignitetsutredning. For å utelukke autoimmun sykdom ble det rekvirert en generell autoantistoffscreening, og han ble henvist til hudlege for vurdering og biopsi av utslettet.

Feber av ukjent årsak er definert som temperatur over $38,3\text{ }^\circ\text{C}$ i mer enn tre uker uten åpenbar årsak. Tilstanden skyldes først og fremst enten infeksjon, autoimmunitet eller kreftsykdom. Den relative fordelingen varierer med alder og geografi, og grovt sett vil andelen som skyldes autoimmunitet og kreftsykdom, øke med leveår og breddegrad (1).

Hudlegens vurdering, inkludert histologi av hudbiopsi, konkluderte med kronisk urtikaria. CT av collum, toraks, abdomen og bekken samt gastroskopi viste normale funn. Generell autoantistoffscreening var også normal. Hepatitt B/C-, hiv- og Treponema-serologi var negativ. Dyrkning fra blodkulturer ga negative funn. Serum-proteinelektroforese viste et svakt bånd i gammaregionen, som ble identifisert som monoklonalt IgM-kappa, forenlig med monoklonal gammopati av usikker signifikans (MGUS). Waldenströms makroglobulinemi eller annen lymfoproliferativ sykdom kunne ikke helt utelukkes. Immunfenotyping av perifert blod viste normale funn.

Utredningen ved lokalt sykehus og hos fastlegen gav ingen sikker forklaring på pasientens symptomer. Pasienten ble derfor henvist til infeksjonspoliklinikk ved et sentralsykehus. Her fortalte han om tilbakevendende feber de siste seks månedene. Feberer varte i 2–3 dager og var assosiert med uttalt slapphet, som gikk over når han ble afebril. Periodene uten feber kunne vare opptil en uke. Det siste året hadde han i tillegg utviklet et residiverende kløende urtikarielt utslett,

med begrenset effekt av antihistaminer. Han beskrev daglige smerter i muskler og ledd, der smertene i hofter, rygg og knær var det som plaget ham mest. I den siste tiden hadde han også uttalt morgenstivhet og problemer med å reise seg raskt fra sittende stilling i stol.

Utredningen hadde så langt ikke gitt holdepunkter for malignitet, og det var heller ikke identifisert noen kronisk bakteriell eller viral infeksjon. CT-undersøkelsene hadde heller ikke avdekket noen skjulte abscesser. Anamnese og kliniske funn passet heller ikke godt med tuberkulose eller endokarditt.

Blodprøvestatus viste nå moderat forhøyet SR på 39 mm/t, CRP-verdi på 63 mg/L og lett trombocytose på $411 \times 10^9/L$. Monoklonalt IgM var fortsatt til stede i lav konsentrasjon, men nivået av s-ferritin var normalt (151 µg/L (15–350)).

Blodprøvene viste altså fortsatt tegn til kronisk inflammasjon, og malignitetsutredningen ble utvidet med koloskopi og benmargsundersøkelse. Det var ikke påvist noen vaskulitt som forklaring på kronisk urtikaria. S-tryptasemåling ga ingen holdepunkter for systemisk mastocytose.

Koloskopi viste normale funn. Benmargaspirat viste normale og godt differensierte cellerækker uten sikre holdepunkter for patologi. Benmargsbiopti viste normocellulær benmarg med normale benstrukturer og ga ingen holdepunkter for lymfo- eller myeloproliferativ sykdom som årsak til de vedvarende symptomene.

Etter en omfattende utredning var det fortsatt ikke funnet holdepunkter for infeksjon, autoimmun sykdom eller malignitet. Det kliniske bildet med feber, forhøyete inflammasjonsparametere, urtikarielt utslett, monoklonal gammopati av usikker signifikans og ledd/muskelsmerter, kunne imidlertid trekke i retning av en autoinflammatorisk tilstand. Autoinflammatoriske sykdommer har typisk økt og vedvarende aktivering av det uspesifikke immunapparatet, med systemisk inflammasjon uten samtidig antigenrettet autoimmunitet. Med kombinasjonen steril inflammasjon, urtikaria og M-komponent kunne sykehistorien og funnene passe med såkalt Schnitzlers syndrom (2, 3) (ramme 1).

Ramme 1 Reviderte diagnostiske kriterier for Schnitzlers syndrom fra et ekspertmøte i Strasbourg i 2013 (2)

Obligate kriterier

- Kronisk urtikarielt utslett og
- monoklonalt IgM eller IgG

Minorkriterier

- Tilbakevendende feber (må være $> 38^\circ\text{C}$ og uten annen årsak. Opptrer vanligvis, men ikke obligatorisk, sammen med hudutslett)
- Objektive funn av unormal remodelering av ben med eller uten bensmerter (evaluert med skjelettsintigrafi, MR eller forhøyelse av benspesifikk alkalisk fosfatase)
- Nøytrofilt dermalt infiltrat ved hudbiopsi (korresponderer vanligvis til entiteten beskrevet som *nøytrofil urtikariell dermatose* uten fibrinoid nekrose eller signifikant dermalt ødem (3))
- Leukocytose og/eller forhøyet CRP (nøytrofile granulocytter $> 10 \times 10^9/L$ og/eller CRP > 30 mg/L)

To obligate kriterier og minst to minorkriterier hvis IgM, og tre minorkriterier hvis IgG gir *definitiv diagnose*.

To obligate kriterier og minst ett minorkriterie hvis IgM og to minorkriterier hvis IgG gir *mulig diagnose*.

Schnitzlers syndrom er en sjelden, ervervet og sannsynligvis underdiagnostisert tilstand. De viktigste kliniske tegnene er urtikarielt utslett, ben- og/eller leddsmerter, forstørrede lymfeknuter og feber. Dette er assosiert med monoklonal gammopati, typisk av IgM-type (hovedsakelig IgM-kappa), men noen ganger også IgG-type (omtalt på engelsk som *variant Schnitzler syndrome*). Det er en type autoinflammatorisk tilstand med sen debut (2). Schnitzlers syndrom er i prinsippet en interleukin (IL)-1 drevet sykdom. Det er i dag ingen godkjent behandling for Schnitzlers syndrom, men IL-1-blokkerende behandling er mest effektivt. Anakinra, en løselig IL-1-reseptorantagonist som blokkerer både IL-1 α og IL-1 β , er det mest vanlige middelet å bruke ved Schnitzlers syndrom (2).

I samråd med infeksjonsmedisiner/immunolog ved Rikshospitalet ble det besluttet å gjøre et behandlingsforsøk med anakinra 100 mg \times 1 daglig gitt som subkutan injeksjon. Både valg av middel og dosering er støttet i litteraturen (2).

Pasienten ble innlagt for å sette første dose, få instruksjon i injeksjonsteknikk samt observere effekt og eventuelle bivirkninger. På morgenen før første injeksjon opplevde han uttalt morgenstivhet i kroppen og hadde problemer med å reise seg opp fra sittende stilling pga. smerter og stivhet. Da han ankom sykehuset, var CRP 16 mg/L og SR 33 mm/t. Han hadde ikke feber og kun antydning til lesjoner som minnet om urtikaria på abdomen. Etter en injeksjon opplevde han en dramatisk effekt av behandlingen. Han følte seg løs og ledig i kroppen og opplevde å ha betydelig mer energi. Smertene og stivheten i kroppen forsvant etter kun få timer. Dagen etter første injeksjon klarte han knebøy (gå ned på huk) og å reise seg uten støtte. Morgenstivheten var også forsvunnet. Han opplevde ingen bivirkninger under innleggelsen, og det tilkom ingen feber. Dag 2 og 3 satte han selv injeksjoner under observasjon, og ble deretter utskrevet til hjemmet med avtale om kontroll etter én måned. Det ble dessverre ikke tatt kontrollblodprøver før utskrivning.

Pasienten var i meget fin form inntil én uke etter første injeksjon. Da han da satte en injeksjon med anakinra i den ene flanken, utviklet det seg et rødlig utslett med sentral oppklaring rundt injeksjonsstedet.

Rødme rundt injeksjonsstedet etter injeksjon med anakinra er en vanlig bivirkning som tolereres av mange pasienter. Det er derfor vanligvis forsvarlig å fortsette behandlingen så lenge forandringene er minimale.

Ca. tre timer etter injeksjonen ble den myggstikkliknende lesjonen på abdomen mye verre. Det utviklet seg et urtikarialignende utslett over hele abdomen, og det dannet seg etter hvert flere harde kuler subkutan. Det tilkom en betydelig kløe, og det hele ble oppfattet som en allergisk reaksjon på anakinra, en sjelden, men kjent bivirkning. Han ble anbefalt å stoppe behandlingen i samråd med infeksjonsmedisiner, og startet med antihistaminer under videre oppfølging av fastlegen. Etter 2–3 dager avtok kløen. Fem dager etter siste anakinrainjeksjon utviklet han et urtikarielt utslett over store deler av truncus og ekstremiteter. Muskel- og leddsmertene var tilbake på nivået han hadde før behandlingen begynte. Han kunne ikke lenger klare knebøy. Morgenstivhet, urtikaria og tidvis feber var også tilbake.

Den initiale behandlingen tydet på god klinisk effekt av IL-1-blokade, men pga. den kraftige bivirkningsreaksjonen ble det i samråd med infeksjonsmedisiner/immunolog ved Rikshospitalet bestemt å ikke gjøre noe nytt behandlingsforsøk med anakinra. I stedet ville man forsøke behandling med canakinumab (Ilaris), som er et monoklonalt antistoff mot IL-1 β .

Mens anakinra blokkerer både IL-1 α og IL-1 β , via blokkering av IL-1-reseptor type 1 (IL-1R1), blokkerer canakinumab spesifikt IL-1 β ved å binde seg til dette signalstoffet. Middelet har vist god effekt i flere publiserte tilfeller, og resultatene antyder at IL-1 β er et cytokinet som hovedsakelig er ansvarlig for inflammasjonen ved Schnitzlers syndrom (4, 5). I den første randomiserte placebokontrollerte studien ble det konkludert med at canakinumab er effektiv behandling for pasienter med Schnitzlers syndrom (6).

Pasienten ble igjen innlagt for observasjon under behandling. Ved innkomst hadde han urtikarielt utslett på hofte og lår. Blodprøver viste SR 27 mm/t og CRP 33 mg/L. Han fikk ved ankomst canakinumab 300 mg subkutan under anafylaksiberedskap. Injeksjonen gikk ukomplisert, og han

opplevde ingen bivirkninger i løpet av et døgn observasjon. Han fikk ikke like umiddelbar effekt som av anakinra, men utslettet på hofter/lår forsvant. Han ble derfor igjen utskrevet til hjemmet med fortsatt subkutan canakinumab 300 mg hver 4. uke.

Ved kontroll en måned etter oppstart av canakinumab hadde han fortsatt meget god effekt av behandlingen. Han kjente svært lite muskulære smerter, og utslettet var forsvunnet. Han kjente likevel fortsatt noe smerter i høyre kne, forenlig med kjent artrose. Han opplevde ingen bivirkninger, og inflammasjonsmarkører i blodet var totalt normaliserte til SR 6 mm/t og CRP < 5 mg/L.

Seks måneder etter oppstart av canakinumab var effekten fortsatt meget god, og han opplevde ingen bivirkninger. Muskelsmertene hadde ikke kommet tilbake, og han rapporterte ikke om utslett. I samråd med Rikshospitalet ble behandlingsdosen halvert til 150 mg hver 4. uke.

Ett år etter oppstart av behandlingen hadde pasienten fortsatt god behandlingseffekt.

Muskelsmertene hadde ikke kommet tilbake, og han hadde kun sett ubetydelig utslett noen få dager før injeksjonene. Smertene i høyre kne mener han er til å leve med, så han ønsker foreløpig ikke operasjon for dette. Inflammasjonsmarkører i blodprøvene er fortsatt normale, med SR 2 mm/t og CRP < 5 mg/L.

Diskusjon

Schnitzlers syndrom ble først beskrevet i 1972 av en fransk dermatolog, Liliane Schnitzler (7, 8). Schnitzlers syndrom er sjelden, med noe over 300 tilfeller publisert i litteraturen (2). Det er publisert én kasuistikk i Norge i 2011 (9), og i Sverige kom første kasuistikk i 2008 (10).

Patofysiologien bak syndromet er fortsatt ikke helt klarlagt. Spesielt er det ikke avklart om det er en sammenheng mellom monoklonal gammopati og kliniske tegn ved dette syndromet. Nyere studier har vist at en systemisk overproduksjon av IL-1 β fører til en potensering av de inflammatoriske egenskapene ved Th17-celler (11). IL-1 β -blokkerende behandling ser ut til å gjenopprette IL-10-ekspresjon og de regulatoriske egenskapene til Th17-celle. Dette kan ha viktige implikasjoner for utvikling av fremtidige terapeutiske strategier ved syndromet (2). Det er ellers viktig å understreke at IL-1 i seg selv er en sentral mediator for feber og leddsmerter (12).

Schnitzlers syndrom deler mange kliniske og biologiske karakteristika med genetisk bestemte autoinflammatoriske syndromer. Eksempler på dette er bl.a. kryoporinassosiert periodisk syndrom (CAPS), som er forårsaket av aktiverende mutasjoner i *NLRP3*-genet. I begge tilstandene har pasientene tilbakevendende feber, urtikarielt utslett med nøytrofil infiltrasjon ved biopsi, nøytrophi i blodet og forhøyet CRP. Det er ofte også forhøyet ferritin som tegn på makrofagaktivering, noe vi ikke fant hos den aktuelle pasienten. Det er ikke påvist *NLRP3*-mutasjoner i kjønnseller ved Schnitzlers syndrom (2), og monoklonal gammopati er ikke til stede ved kryoporinassosiert periodisk syndrom.

Det finnes ingen gullstandard for å diagnostisere Schnitzlers syndrom, og en hel rekke tilstander må utelukkes før man kan vurdere denne diagnosen. Viktige differensialdiagnoser er Stills sykdom hos voksne, genetisk betingede periodiske febersyndromer, Muckle-Wells' syndrom, lymfom og Waldenströms sykdom, mer spesifikke autoimmune tilstander og ikke minst malignitet.

Lipsker og medarbeidere utarbeidet de første diagnostiske kriteriene for Schnitzlers syndrom i 2001, som ble revidert og forbedret i 2013 i Strasbourg ved et ekspertmøte og senere validert (2) (ramme 1). Den viktigste komplikasjonen er utvikling av lymfoproliferativ sykdom, som skjer hos 15–20 % av tilfellene, og av og til oppstår amyloidose hos ubehandlede pasienter, noe som illustrerer en komplikasjon ved langvarig systemisk inflammasjon (2).

Den første rapporten om effekt av anakinra kom i 2005 (13). Langtidseffekten ble deretter bekreftet i en multisentrisk retrospektiv kohortstudie (14). Denne behandlingen er symptomatisk, og hvis pasienten glemmer en injeksjon, vil symptomene vanligvis komme tilbake etter 36–48 timer (2). Før oppstart av behandling anbefales det å undersøke for

latent tuberkulose (TB-IGRA) samt å oppfriske vaksinasjon mot pneumokokker og influensa. Ingen levende, svekkede vaksiner må gis under behandlingen. Hematologisk status, blodprøver, CRP, serumelektroforese og kvantitering av immunglobuliner samt leverprøver er anbefalt kontrollert hver tredje måned (15).

Noen få pasienter vil likevel ikke respondere på IL-1-hemmende terapi. I slike tilfeller bør diagnosen revurderes. Hvis man fortsatt regner diagnosen Schnitzlers syndrom som sikker, kan anti-IL-6-behandling som tocilizumab være effektivt. Spesielt gjelder dette hvis det biokjemiske bildet domineres av høye CRP-nivåer, drevet av IL-6 (2).

Schnitzlers syndrom er en sjelden, ervervet og sannsynligvis underdiagnostisert tilstand. Det er en autoinflammatorisk tilstand med sen debut. Autoinflammatorisk sykdom bør mistenkes hos pasienter med tilbakevendende inflammasjon over lang tid med høye nivåer av CRP og eventuelt ferritin, der dette ikke kan forklares av annen årsak. Hvis man i tillegg til residiverende feber og systemisk inflammasjon har et urtikarielt utslett og monoklonal gammopati av usikker signifikans av IgM-type, er Schnitzlers syndrom en av flere autoinflammatoriske tilstander som må vurderes. I Norge har infeksjonsavdelingen ved Rikshospitalet spesialkompetanse på diagnostisering og behandling av slike tilstander og kan konsulteres ved behov.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Fevang B. Feber av ukjent årsak – noen erfaringer fra Rikshospitalet. *Indremedisineren* nr. 3/2014. <https://indremedisineren.no/indremedisineren/pdf/2014-03-indremedisineren.pdf> Lest 12.10.2021.
2. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 46. [PubMed] [CrossRef]
3. 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 (Baltimore)* 2009; 88: 23–31. [PubMed][CrossRef]
4. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Meer JWM et al. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1352–4. [PubMed] [CrossRef]
5. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 413–6. [PubMed][CrossRef]
6. Krause K, Tsianakas A, Wagner N et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1311–20. [PubMed][CrossRef]
7. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 38. [PubMed][CrossRef]
8. Schnitzler L. Lésions urticariennes chroniques permanentes (érythème pétaoloïde?). *Journée Dermatologique d'Angers* 1972; Cas Clinique no. 46b.
9. Gran JT, Midtvedt Ø, Haug S. En kvinne med tilbakevendende urticaria, leddsmerter og feber. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 135–6. [PubMed][CrossRef]
10. Lazarevic V, Markuszewska A, Stenberg B et al. Schnitzlers syndrom – okänt, sällsynt men behandlingsbart. *Lakartidningen* 2008; 105: 3348–51. [PubMed]
11. Noster R, de Koning HD, Maier E et al. Dysregulation of proinflammatory versus anti-inflammatory human TH17 cell functionalities in the autoinflammatory Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1161–1169.e6. [PubMed][CrossRef]
12. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018; 281: 8–27. [PubMed][CrossRef]
13. Martinez-Yaboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2226–7. [CrossRef]
14. Néel A, Henry B, Barbarot S et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study. *Autoimmun Rev* 2014; 13:

1035-41. [PubMed][CrossRef]

15. Gellrich FF, Günther C. Schnitzler syndrome. *Hautarzt* 2019; 70. doi: 10.1007/s00105-019-4434-4. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 28. februar 2022. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0028

Mottatt 11.1.2021, første revisjon innsendt 3.4.2021, godkjent 12.10.2021.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. august 2022.