



Multipl Miyeloma Eşlik Eden Schnitzler Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Okan Kızılyel¹, Ali Karakuzu¹, Ömer Faruk Elmas¹, Mahmut Sami Metin¹, Murat Polat², Şule Bilici¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Schnitzler sendromu kronik ürtikeriyal lezyonlar, monoklonal gamopati, aralıklı ateş, artralji, artrit, kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali, lökositoz ve eritrosit sedimentasyon oran yüksekliği ile karakterize nadir görülen otoimmün bir hastalıktır. Uzun süren ve klasik tedavilere cevapsız kronik ürtikerde Schnitzler sendromu incelenmelidir. Schnitzler sendromuna lenfoproliferatif hastalıklar eşlik edebilir. Çeşitli tedavileri bulunmakla birlikte anakinraya yanıt iyidir. Olgumuz 5 yıldır gövde üst kısmı ve ekstremitelerin proksimallerinde ürtikeriyal papül ve plakları olan 74 yaşında erkek hastaydı. Hastanın lezyonlarına ateş, artralji ve nötropeni eşlik ediyordu. Hasta ürtiker tanısı ile sistemik steroid ve antihistaminik kullanmıştır. Schnitzler sendromu tanısı konuldu. Literatürde multipl miyeloma eşlik eden Schnitzler sendromuna nadir rastlandığı ve sıklıklı tanı konulmasında gecikildiği için bu vakayı sunmayı uygun gördük.

Anahtar Kelimeler: Multipl Miyelom; Schnitzler Sendromu.

Schnitzler Syndrome Associated With Multiple Myeloma: A Case Report

Abstract

Schnitzler syndrome is an autoimmune disease characterized with chronic urticarial rashes, monoclonal gammopathy, intermittent fever, arthralgia, arthritis, bone pain, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, leukocytosis and elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR). Schnitzler syndrome must be investigated in urticaria which is long acting and unresponsive to classic treatments. Lymphoproliferative disorders may accompany to Schnitzler syndrome. Although there are many kinds of treatments, response to anakinra is well. Our case was 74 years old man presented with urticarial papule and plaques on his upper part of body and proximal part of extremities. Fever, arthralgia and neutropenia were together with his lesions. Patient was used systemic steroid and antihistaminic with diagnosis of urtica. Schnitzler syndrome was diagnosed. We decided to represent this case because Schnitzler syndrome accompanied to multiple myeloma is very rare in literature and diagnosis is often delayed.

Key Words: Multiple Myeloma; Schnitzler Syndrome.

GİRİŞ

Schnitzler sendromu (SS) kronik ürtikeriyal raşlar, monoklonal immunglobulin M ya da G (Ig-M ya da Ig-G) gamopatisi, açıklanamayan aralıklı ateş, artralji, artrit, kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali, lökositoz ve eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) yüksekliği ile seyredabilen nadir görülen otoinflamatuar bir hastalıktır (1). İlk olarak Fransız bir dermatolog olan L. Schnitzler tarafından 1972'de tanımlanmıştır (2). Lenfoproliferatif hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir (3). Literatürde multipl miyeloma eşlik eden Schnitzler sendromuna nadir rastlandığı ve sıklıkla tanı koymada gecikildiği için bu vaka bildirilmektedir.

OLGU SUNUMU

Yetmişdört yaşında erkek hasta yaklaşık 5 yıldır, gövde üst kısmında ve üst ekstremitelerinde oluşan ürtikeriyal papül ve plaklar nedeniyle birkaç kez kliniğimizde yatırılarak takip ve tedavi edilmişti. Lezyonlar gövdede ve ekstremitelerde muhtelif çaplarda eritemli papül ve plaklar şeklindeydi. Fiziksel faktörlerden etkilenmiyordu. Daha önce Sweet sendromu ve kronik ürtiker tanılarıyla takip edilerek

sistemik steroid ve antihistaminik tedavilerine kısmi yanıt alınmış. Tedaviler kesildikten birkaç hafta sonra lezyonlar tekrar çıkıyordu. Kliniğimizde takip edilmekleyen ateş, artralji ve nötropeni tablosu nedeniyle hematoloji kliniğine konsulte edildi, protein elektroforezi istendi ve sonuçta benign familial nötropeni tanısı aldı. Tekrarlayan şikayetleri olan hasta polikliniğimize başvurdu. Hastanın gövde ön ve arka yüzünde daha belirgin olmak üzere tüm vücudunda eritemli papül ve plaklar mevcuttu (Şekil 1). Hastanın lezyonlarına artralji, lumbalji ve intermittant sistemik ateşi eşlik ediyordu. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde kalsiyum 8,4 mg/dl (Referans Aralığı (RA): 8,8-10,8), albumin 3,3 g/dl (RA:3,5-5,2), TSH 0,88 µIU/mL (RA:0,34-6,6), FT4 0,65 ng/dL (RA:0,61-1,12), FT3 3,22 pg/mL (RA: 0,87-1,78), Alanin aminotransferaz 9 U/L (RA:<45), Aspartat aminotransferaz 11 U/L (RA:<45), kreatinin 0,8 mg/dL (RA: 0,81-1,44), Blood urine nitrogen lökosit 2.700 (RA:4.300-10300), nötrofil 1.800 (RA:2.100-6.100), lenfosit 200 (RA:1300-3500), monosit 200 (RA:300-900), hemoglobin 10 (RA:13,6-17,2), hematokrit 30,3 (RA:39,5-50,3), MCV 96,5 (RA:80,7-95,5), trombosit 121000 (RA:156000-373000), sedimentasyon 78 (RA:0-20) ve C reaktif protein 10,8 (RA:0-5) olarak değerlendirildi. Bunların dışındaki laboratuvar tetkiklerinde anormal değer saptanmadı.

Yapılan torakolomber magnetik rezonans görüntüde T₁₂ vertebra korpusunda düzensizlik ve T₁ AG'lerde hipointens, T2 AG'lerde hiperintens, post kontrast tutan heterojen lezyon alanları izlendi. Abdominal ultrasonografi doğal olarak değerlendirildi. Toraks ve abdominal tomografisinde T12 vertebra korpusunda 2 cm çaplı litik alan izlendi. Dahiliye kliniği tarafından değerlendirilen hastanın protein elektroforezinde Ig-G monoklonal gamopatisi, kappa hafif zincir (4,6 g/L, RA:1,7-3,7) ve lambda hafif zincirinde (2,87 g/L, RA:0,9-2,1) artış tespit edildi. İmmunfiksasyon elektroforezi yapıldı. Bakılan AML/MDS FISH panelinde kromozom anomali ya da defekti saptanmadı. Bu hematolojik bulgular ile multipl miyelom olarak değerlendirilip sırt bölgesindeki lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde bazal pigmentasyon, ödem, deri ekleri ve perivasküler nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu izlenerek ürtikeryal vaskülit olarak değerlendirildi. Sistemik bulgularıyla birlikte Schnitzler sendromu tanısı konan hasta hematoloji kliniğine konsulte edilerek bortezomib tedavisi başlandı. Hastanın lezyonlarında belirgin düzelmeye görüldü.



Resim 1. Hastanın gövde arka yüzünde eritemli papül ve plaklar görülmektedir.

TARTIŞMA

Schnitzler sendromu kadınlarda erkeklere oranla 1,6 kat daha sık görülür ve daha çok 40'lı yaşlarda başlar (3). Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte, hücrel proteinlere ve yüksek afiniteli IgE reseptörlerine karşı oluşmuş IgG'lerin bulunması, T hepler lenfositlerinin tetiklemiş olduğu otoimmün reaksiyonun hastalığın patogenezinde etkili olduğu görüşünü destekler (4). Saurat ve ark. IL-1 alfa'ya karşı Ig-G antikorlarını tespit ettikleri bir olgu sunmuşlardır (5). IL-1 Ra sentetik analogu olan anakinranın da tedavide etkili bulunması bu patogenezi desteklediğini düşündürmektedir. IL-1 ateş, cilt döküntüsü, ürtiker, nötrofil, anemi ve ESR artışı gibi birçok klinik tablodan sorumludur (6). SS tanısı için kronik ürtiker ve monoklonal gamopati (IgM ya da IgG) den en az biri ile beraber, intermittant ateş, artralji ya da artrit, kemik ağrısı, lenfadenopati ya da hepatosplenomegali, artmış ESR, lökositöz ve kemik morfolojik incelemesinde anormallik gibi minör kriterlerden en az iki kriterin varlığı

gereklidir (7). Hastamızda iki major ve üç minör kriter mevcuttu. Ürtikeryal papül ve plaklar 24 saatten daha uzun sürer. Klasik ürtikerden daha uzun seyirlidir. Kaşını ve anjiödem ön planda değildir ve klasik tedavilere dirençlidir. Ateş hemen hemen her hastada görülen, intermittan karakterde ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir bulgudur. Artralji ya da artrit hastaların %80'inde görülen önemli bir bulgudur (2). Kemik ağrıları sıkırtı ve %30 hastada radyolojik incelemelerde litik lezyonları görülür (8). Lenfadenopati hastaların %45'inde, hepatosplenomegali %33'ünde görülür (3). Hastaların %90'dan fazlasında IgM gamopatisi görülür (2). Fakat bizim hastamızda Ig-G gamopatisi mevcuttu. Şiddetli inflamatuvar anemi ve nötrofilik lokositöz görülebilir (1). Histopatolojik incelemede genellikle heterojen bulgular mevcuttur. Nötrofilik ürtiker, spongiotik dermatit ve lökositoklastik vaskülit görülebilir (3). Tanı konulmadan önce kriyoglobulinemi, ürtikeryal vaskülit, C1 inhibitör eksikliği, hiper Ig-D sendromu ve yetişkin başlangıçlı Still hastalığı ekarte edilmelidir (2). Tedavide çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Klasik ürtiker tedavilerine kullanılan antihistaminiklere ve sistemik steroidler yanıt iyi değildir (8). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar cilt lezyonlarında, ateş ve artraljide kısa süreli iyileşme sağlar (1).

Metotreksat, interferon alfa, talidomid ve fototerapinin bazı olgularda etkili olduğu rapor edilmiştir. Fakat talidomidin ve interferon alfanın yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavilerin uzun dönem yan etkileri ve lenfoproliferatif hastalıklarının insidansına etkisi iyi bilinmemektedir. Standardize edilmiş tedavisi olmamakla birlikte anakinra, rituximab, takilizumab tedavi alternatifi olarak değerlendirilebilir (9). Son dönemde, endojen IL-1 Ra sentetik analogu olan anakinra üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. SS'da prognoz kötü değildir. SS'lu hastalarda 15 yıllık sağ kalım %94 bulunmuştur. Lenfoproliferatif hastalık eşlik etme riski 10 yıl içinde %18 bulunmuştur. SS, marginal B hücreli lenfoma, Ig-M miyelom ve Waldenström makroglobulinemi ile ilişkili olabilir (3). Literatürde marginal B hücreli lenfoma, Ig-M miyelom ve Waldenström makroglobulinemi ile ilişkili çok sayıda vaka bildirilmişken multipl miyelom ile ilişkili yirmi vaka mevcuttur (10).

SS patofizyolojisi ve etyolojisi tam olarak açıklanamamış otoimmün bir hastalıktır. Uzun süren klasik tedavilere dirençli ve sistemik bulguların eşlik ettiği kronik ürtikerde SS da akla gelmelidir. SS'lu hastalarda lenfoproliferatif hastalık eşlik edebileceği için periyodik olarak takip edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Lipsker D. The Schintzler Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:38.
3. De Koning HD, Bodar EJ, Van Der Meer J, 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. Sperr WR, Natter S, Baghestanian M, Smolen J, Wolff K, Binder BR, et al. Autoantibody reactivity in a case of Schnitzler's syndrome: evidence for a Th1-like response and

- detection of IgG2 antiFcR1 α antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:279-86.
5. Saurat JH, Schifferli J, Steiger G, Dayer JM, Didierjean L. Anti-interleukin-1 alpha autoantibodies in humans: characterization, isotype distribution and receptor-binding inhibition-higher frequency in Schnitzler's syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:244-56.
 6. Eiling E, Schröder JO, Gross WL, Kreiselmajer I, Mrowietz U, Schwarz T. The Schnitzler' syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:626-31.
 7. Akimoto R, Yoshida M, Matsuda R, Miyasaka K, Itoh M. Schnitzler's syndrome with IgG kappa gammopathy. *J Dermatol* 2002;29:735-8.
 8. De Waele S, Lecouvet FE, Malghem J, Jamar F, Lambert M. Schnitzler's syndrome: an unusual cause of bone pain with suggestive imaging features *AJR* 2000;175:1325-27.
 9. Tinazzi E, Pucetti A, Patuzzo G, Sorleto M, Barbieri A, Lunardi C, Schnitzler syndrome, and autoimmune-autoinflammatory syndrome: report of two new cases and review of the literature. *Autoimmunity reviews* 2011;10:404-9.
 10. Sokumbi O, Drage LA, Peters MS. Clinical and histopathologic review of Schnitzler syndrome: The Mayo Clinic experience (1972-2011). *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1289-95.

Received/Başvuru: 27.06.2013, Accepted/Kabul: 14.08.2013

Correspondence/İletişim

Okan KIZILYEL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, ERZURUM
E.mail: erester.34@hotmail.com

For citing/Atıf için

Kizilyel O, Karakuzu A, Elmas OF, Metin MS, Polat M, Erkmen SB. Schnitzler syndrome associated with multiple myeloma: a case report. *J Turgut Ozal Med Cent* 2014;21:77-9. DOI: 10.7247/jtomc.2013.1006