

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i3.10517>

Síndrome de Schnitzler con buena respuesta terapéutica a anti-IL-1

Schnitzler syndrome with good therapeutic response to anti-IL-1.

Alejandra Jaramillo Arboleda,¹ Laura Trujillo Ramírez,³ Sandra Helena Muvdi Arenas,⁴ Monique Rose Chalem Choueka²

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Schnitzler es una gammopatía monoclonal rara con menos de 300 casos reportados en la bibliografía. Clínicamente se caracteriza por una erupción urticariforme crónica asociada con una gammopatía monoclonal. Debido a la heterogeneidad y poca especificidad de su manifestación, su diagnóstico es un reto; es una enfermedad infradiagnosticada y es un factor de riesgo de trastornos linfoproliferativos. La primera línea de tratamiento del síndrome de Schnitzler se basa en bloqueadores de la IL-1, con altas tasas de efectividad y mejoría en la calidad de vida.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 68 años, en quien, tras varios años de múltiples estudios y diferentes esquemas no exitosos de tratamiento, el servicio de dermatología confirmó el diagnóstico de síndrome de Schnitzler. El paciente fue remitido a reumatología, donde recibió tratamiento con canakinumab con excelente respuesta clínica y mejoría en la calidad de vida.

CONCLUSIONES: Es interesante el aporte que puede dar el tratamiento conjunto por ambas especialidades clínicas, al permitir un diagnóstico oportuno y tratamiento con terapias biológicas por una especialidad con mayor experiencia en las mismas, lo que repercute positivamente en la calidad de vida y el pronóstico del paciente.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Schnitzler; paraproteinemias; inmunología; enfermedades autoinmunitarias.

Abstract

BACKGROUND: Schnitzler syndrome is a rare monoclonal gammopathy with less than 300 cases reported in the literature. Clinically, it is characterized by a chronic urticarial rash associated with a monoclonal gammopathy. Given the heterogeneity and low specificity of its presentation, its diagnosis is a challenge; usually being an underdiagnosed disease, representing a risk factor for the development of lymphoproliferative disorders. The first line of treatment for Schnitzler syndrome is based on IL-1 blockers, showing high rates of effectiveness and improvements in quality of life.

CLINICAL CASE: A 68-year-old male patient, in whom, after several years of multiple studies and different unsuccessful treatment schemes, the diagnosis of Schnitzler syndrome was confirmed by dermatology. The patient was referred to rheumatology where was managed with canakinumab, presenting an excellent response both clinically and in quality of life.

CONCLUSIONS: The contribution that joint management by both specialties can provide is interesting by allowing timely diagnosis and management with biological therapies by a specialty with greater experience in them, positively impacting the patient's quality of life and prognosis.

KEYWORDS: Schnitzler syndrome; Paraproteinemias; Immunology; Autoimmune diseases.

¹ Residente de dermatología.

² Internista-reumatóloga. Miembro institucional, sección de Reumatología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Docente. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

³ Dermatóloga. Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

⁴ Dermatóloga, Pontificia Universidad Javeriana, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

<https://orcid.org/0000-0002-6565-8052>

Recibido: mayo 2023

Aceptado: agosto 2023

Correspondencia

Alejandra Jaramillo Arboleda
aljaramillo16@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Jaramillo-Arboleda A, Trujillo-Ramírez L, Muvdi-Arenas SH, Chalem-Choueka MR. Síndrome de Schnitzler con buena respuesta terapéutica a anti-IL-1. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (3): 376-381.

ANTECEDENTES

El síndrome de Schnitzler forma parte de las gammopatías monoclonales. La fisiopatología de esta enfermedad sigue sin comprenderse; sin embargo, sus características orientan a pensar que corresponde a un trastorno autoinflamatorio adquirido y de inicio tardío. Forma parte de un grupo de enfermedades con activación del inflammasoma, con morbilidad y mortalidad impulsadas por la IL-1. En términos clínicos, se manifiesta como una erupción urticariforme crónica asociada con una gammopatía monoclonal que forman parte de los criterios diagnósticos de Estrasburgo. Debido a la heterogeneidad y poca especificidad de su manifestación, por lo general, es infradiagnosticada. Representa un factor de riesgo de trastornos linfoproliferativos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, síndrome de apnea obstructiva del sueño, úlcera duodenal, hígado graso y tabaquismo hasta hacía 7 años (30 paquetes al año). En 2015 consultó al servicio de dermatología por padecer un cuadro clínico de dos años de evolución, consistente en lesiones en la piel, predominantemente en el tronco y las extremidades, asociadas con mialgias, que coincidían con la aparición de lesiones cutáneas, y episodios febriles. La biopsia de piel tomada inicialmente reportó urticaria vasculítica y múltiples estudios de laboratorio evidenciaron perfil autoinmunitario negativo, función renal, hepática, tiroidea y perfil infeccioso negativo, glucemia en control, Ca 19.9 y antígeno carcinoembrionario negativos. Recibió tratamiento con antihistamínicos anti-H1 y esteroides sistémicos, con lo que tuvo cuadros cortos y temporales de remisión.

Ante la ausencia de mejoría del paciente, fue valorado nuevamente por el servicio de dermatología. Al examen físico se encontraron placas y pápulas

eritematoedematosas extensas que afectaban el tronco y las extremidades; algunas de estas lesiones eran purpúricas en su interior. **Figura 1**



Figura 1. Múltiples habones confluentes en placas eritematoedematosas extensas que afectan el tronco y las extremidades superiores.

El reporte histopatológico de la nueva biopsia de piel fue de edema en la dermis superior e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular superficial con numerosos neutrófilos y escasos eosinófilos, material de cariorrexis sin reconocer vasculitis, algunos eritrocitos extravasados. Se hicieron cortes seriados sin evidencia de otros cambios y tinción de PAS sin alteración de la membrana basal. Cambios histológicos compatibles con el diagnóstico de urticaria.

Al tomar en cuenta las lesiones urticariformes no pruriginosas en la piel, la ausencia de respuesta a ningún antihistamínico y la cronicidad del cuadro, se consideró descartar trastornos autoinflamatorios y se solicitaron estudios de laboratorio complementarios, cuyos resultados fueron: leucocitosis (17,880) y neutrofilia (14,810), proteína C reactiva 51.16 mg/L (0-5 mg/L), inmunoglobulina M 456* mg/dL (48-271 mg/dL), inmunoglobulina A 21 mg/dL, inmunoglobulina G 923 mg/dL (540-1822 mg/dL), beta 2 microglobulina 2, cadenas libres kappa en suero 45.48* mg/L (3.30-19.4 mg/L), cadenas libres lambda en suero 15.44 (5.71-26.30), relación cadenas libres kappa/lambda en suero 2.95* mg/L (0.26-1.65 mg/L), kappa en orina 5.17 mg/L (0.12-32.71 mg/L), lambda en orina < 0.46 mg/L (0-4.99 mg/L), inmunofijación en suero detectable, inmunofijación en orina no detectable (el asterisco indica cifras fuera de valores normales).

Con base en los criterios de Estrasburgo se confirmó el diagnóstico definitivo de gammapatía monoclonal IgM tipo síndrome de Schnitzler (cumplimiento de dos criterios mayores [urticaria no pruriginosa recurrente y gammapatía monoclonal IgM] y tres menores [temperatura mayor de 38 °C, infiltrado dérmico neutrofílico, PCR elevada y leucocitosis]).

El caso se presentó en una junta médica multidisciplinaria, que llegó a la conclusión de que el paciente tenía indicación de tratamiento con

canakinumab (anti-interleucina 1), del que ha recibido 150 mg vía subcutánea cada 16 semanas desde 2019 con control adecuado de los síntomas constitucionales y de las manifestaciones cutáneas, articulares y musculares. **Figura 2**

DISCUSIÓN

La dermatóloga francesa Liliane Schnitzler describió este síndrome en 1972.^{1,2} Es una gammapatía monoclonal rara, con menos de 300 casos informados en la bibliografía. Es de aparición tardía, generalmente alrededor de



Figura 2. Escasas lesiones tipo máculas eritematosas en el tronco después de más de dos años de tratamiento con canakinumab.

los 50 años, más común en hombres que en mujeres y con gran repercusión en la calidad de vida.^{2,3,4}

La fisiopatología del síndrome de Schnitzler sigue sin comprenderse; sin embargo, muchas características orientan a pensar que corresponde a un trastorno autoinflamatorio adquirido y de inicio tardío. Forma parte de un grupo de enfermedades caracterizadas por la activación del inflammasoma, así como la morbilidad y mortalidad impulsadas por la IL-1.^{3,4}

En primer lugar, el fenotipo clínico comparte gran cantidad de similitudes con el síndrome periódico asociado con la criopirina (CAPS), un miembro del grupo de trastornos autoinflamatorios sistémicos monogénicos. En segundo lugar, los pacientes con síndrome de Schnitzler muestran cambios en la expresión de los componentes del inflammasoma que son típicos de los trastornos autoinflamatorios, incluida la proteína tipo mota asociada con la apoptosis y, en tercer lugar, un aumento en la secreción de IL-1 β de los neutrófilos de pacientes con síndrome de Schnitzler.⁴

En términos clínicos, se distingue por lesiones urticariformes no pruriginosas, localizadas predominantemente en el tronco y las extremidades, sin afectar la cara, el cuello, las palmas y las plantas. Las lesiones desaparecen completamente en 12 a 24 horas y son independientes de la histamina, por lo que los antihistamínicos no son efectivos. La fiebre recurrente es el segundo síntoma más común, seguido de dolor óseo y artralgias. Existe linfadenopatía hasta en el 50% de los pacientes, localizada predominantemente en las axilas y la región inguinal. La hepatoesplenomegalia es menos común, se manifiesta en alrededor del 30% de los pacientes.¹

Entre los diagnósticos diferenciales a considerar que cursen con gammapatía monoclonal y urticaria crónica están las enfermedades autoinmunitarias, hematológicas, infecciosas o

autoinflamatorias, especialmente la enfermedad de Still de inicio en adultos, CAPS, linfoma y enfermedad de Waldenström, por lo que las pruebas de laboratorio son indispensables para excluir estas afecciones.^{2,3} En 2001, Lipsker y colaboradores⁵ establecieron los primeros criterios diagnósticos, que fueron revisados, ajustados y aprobados en 2013 en una reunión de expertos efectuada en Estrasburgo,⁶ conocidos como criterios de Estrasburgo y, posteriormente, un comité de especialistas los revalidó en 2016.⁷

Los criterios de Estrasburgo incluyen dos criterios mayores (urticaria recurrente y gammapatía monoclonal, ya sea IgM o IgG) y cuatro menores: fiebre recurrente (mayor de 38 °C), hallazgos anormales de remodelado óseo confirmado por gammagrafía ósea, resonancia magnética o elevación de la fosfatasa alcalina ósea, infiltrado dérmico neutrofílico (> 10,000/mm³), proteína C reactiva elevada o leucocitosis. El diagnóstico se considera definitivo si se cumplen los dos criterios mayores y, al menos, dos criterios menores cuando hay monoclonalidad en IgM o tres criterios menores si hay monoclonalidad en IgG. Se considera diagnóstico probable si cumple con dos criterios obligatorios y al menos un criterio menor si hay monoclonalidad en IgM y dos criterios menores si existe en IgG.² Sin embargo, la demora en el diagnóstico sigue siendo de muchos años y la principal complicación es la malignidad hematológica, que sobreviene, incluso, en un 20% de los pacientes, por lo que es un diagnóstico diferencial a considerar en las dermatosis urticariales.²

Previo a la aparición de las terapias de bloqueo de la IL-1 en 2005⁸ se indicaron sin éxito numerosos tratamientos contra el síndrome de Schnitzler: colchicina, interferón alfa y corticosteroides, moderadamente efectivos, pero con graves efectos secundarios. En la actualidad, la primera línea de tratamiento del síndrome de Schnitzler se basa en bloqueadores de la IL-1.³ Hoy en día, sólo tres bloqueadores de IL-1 están

aprobados: anakinra, canakinumab y rilonacept y está pendiente la aprobación de gevokizumab y bermekimab.⁹

El anakinra fue la primera terapia dirigida aprobada contra el receptor IL-1. Se trata de una IL-1Ra recombinante glucosilada capaz de unirse al receptor de IL-1 que, de esta forma, evita la asociación competitiva de la IL-1 α y la IL-1 β con la IL-1R1, lo que genera un descenso progresivo de la PCR y leucocitos, así como alivio de las lesiones cutáneas en 24 horas.² Sin embargo, debido a su corta vida media (4-6 horas) la suspensión del medicamento genera reaparición de los síntomas entre 36 y 48 horas después. Su administración es vía subcutánea, a dosis de 100 mg al día. Sus efectos secundarios incluyen reacciones inflamatorias en el sitio de aplicación y neutropenia, que se alivia con la suspensión del medicamento hasta lograr la normalización de los valores con posterior reinstauración del tratamiento.⁹

El rilonacept es un bloqueador selectivo de la interleucina 1 de acción prolongada. Consta de dos dominios extracelulares de IL-1R1 e IL-1R3 que se fusionan con un fragmento cristalizante que forma parte de la IgG1 humana que hace las veces de receptor señuelo soluble para IL-1 α e IL-1. La vida media más larga de rilonacept (67 horas-7 días) ofrece posibles alternativas a los pacientes que no toleran muy bien las inyecciones diarias o que tienen dificultades de apego al tratamiento.^{9,10}

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal neutralizante de tipo IgG1, dirigido a IL-1 β , que evita la unión de IL-1 β a IL-1R1, el mediador inflamatorio decisivo en el síndrome de Schnitzler, con una vida media de 21-28 días y único disponible en Colombia. El estudio efectuado en 2017 por Krause y colaboradores, en el que comparan canakinumab vs placebo, demostró alta eficacia en la reducción de los signos clínicos y en las concentraciones de

los marcadores de inflamación.⁴ No existe una conclusión firme sobre la dosificación de canakinumab en el síndrome de Schnitzler debido a la cantidad limitada de informes en esta población. Sin embargo, al considerar la analogía con CAPS, se sugiere una dosis inicial de 150 mg con un intervalo de dosificación de 8 semanas.¹¹ En pacientes con respuesta completa, algunos autores han extendido el intervalo entre las inyecciones de canakinumab con éxito variable. Un estudio informó intervalos de administración de 16 semanas con una dosis de 150 mg de canakinumab. Sin embargo, no hay pruebas que indiquen qué pacientes pueden beneficiarse de esta estrategia de tratamiento.^{11,12} En el paciente del caso la administración de canakinumab fue a una dosis inicial de 150 mg vía subcutánea, seguido de aplicaciones cada 16 semanas con adecuado control de la enfermedad hasta el momento.

CONCLUSIONES

El síndrome de Schnitzler es una gammapatía monoclonal poco frecuente. El diagnóstico tardío sigue siendo un factor de riesgo de malignidad hematológica, que sobreviene hasta en el 20% de los pacientes, por lo que es importante considerarlo en pacientes con dermatitis urticariformes crónicas asociadas con síntomas sistémicos resistentes a múltiples esquemas de antihistamínicos y esteroides convencionales. La primera línea de tratamiento del síndrome de Schnitzler se basa en bloqueadores de la IL-1; en Colombia sólo se dispone de canakinumab, un anticuerpo monoclonal neutralizante de tipo IgG1, el mediador inflamatorio decisivo en el síndrome de Schnitzler. En comparación con anakinra y rilonacept, canakinumab ha mostrado mejores resultados clínicos y de laboratorio. El paciente del caso recibió canakinumab y mostró excelente control clínico y paraclínico. Es interesante el aporte que puede proporcionar el dermatólogo en el diagnóstico oportuno de esta enfermedad y el trabajo en equipo con

reumatología, con mayor experiencia en estos tratamientos, lo que permite mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Soubrier M. Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine* 2008; 75 (3): 263-6. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.07.014>
2. Aceituno Caño AM, Vogt Sánchez EA, León Ruiz L. Schnitzler's syndrome: A case report. *Med Clin (Barc)* 2021; 157 (6): 301-302. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.046>
3. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome: A review. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19 (8): 46. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0673-5>
4. Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (4): 1311-1320. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.041>
5. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80 (1): 37-44. <https://doi.org/10.1097/00005792-200101000-00004>
6. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68 (5): 562-8. <https://doi.org/10.1111/all.12129>
7. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, Néel A, et al. Schnitzler syndrome: validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy* 2017; 72 (2): 177-182. <https://doi.org/10.1111/all.13035>
8. Martínez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernández-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (7): 2226-7. <https://doi.org/10.1002/art.21101>
9. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of IL-1-targeted biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol* 2022; 13: 888392. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888392>
10. McDermott MF. Rilonacept in the treatment of chronic inflammatory disorders. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45 (6): 423-30. <https://doi.org/10.1358/dot.2009.45.6.1378935>
11. Betrains A, Stals F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in Schnitzler syndrome: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50 (4): 636-642. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.05.002>
12. Gorodetskiy VR, Salugina SO, Fedorov ES. Increasing the Interval of canakinumab administration effectively supports the remission of Schnitzler's syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2018; 2018: 5416907

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

