

SÍNDROME DE SCHNITZLER – DESCRIÇÃO DE 7 CASOS CLÍNICOS E REVISÃO DA LITERATURA

Mariana Cravo, Margarida Gonçalves, Ricardo Vieira, Maria Manuel Brites, Sónia Coelho, Américo Figueiredo
Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO - A Síndrome de Schnitzler (SS) é uma entidade clínica rara, de evolução crónica e etiologia desconhecida, caracterizada por urticária crónica e gamapatia monoclonal IgM k. Outros sintomas e sinais que podem acompanhar este quadro são febre intermitente, artralgias e/ou dor óssea, adenomegalias, hepatoesplenomegália, aumento da velocidade de sedimentação e leucocitose. Em 15% das casos há evolução para neoplasias linfoplasmocitárias. O tratamento é sintomático e não consensual, sendo muitas vezes insatisfatório.

Os autores fazem uma revisão dos 7 casos de SS diagnosticados, entre 1988 e 2007, no Serviço de Dermatologia dos HUC. Os doentes tinham entre 33 a 80 anos de idade (média 66 anos), 6 eram do sexo masculino e, atualmente, têm um tempo médio de follow-up de 5.1 anos (3-18 anos). A urticária crónica tinha longa evolução (média 3.1 anos) e acompanhava-se de febre e artralgias ou dor óssea intermitentes. Coexistia gamapatia monoclonal IgM k, leucocitose e aumento da velocidade de sedimentação. Os medulogramas e/ou biópsias ósseas mostraram, apenas num doente e após 14 anos de evolução, infiltração plasmocitária inferior a 5%, associada a hepatomegália, mas sem critérios diagnósticos de Macroglobulinemia de Waldenström. Com os vários tratamentos efectuados (antihistamínicos, corticóides orais, AINEs, sulfona e talidomida) não houve benefício significativo da urticária, o controlo da febre e dores ósseas foi irregular e não houve variações significativas do componente monoclonal. No doente com a mais longa evolução, a hepatomegália associada à infiltração plasmocitária da medula óssea inferior a 5% motivou a introdução de clorambucil em Consulta de Hematologia, com redução do componente M mas manutenção das queixas de urticária.

Os autores ressaltam a importância da realização de um proteinograma electroforético no estudo da urticária crónica e a necessidade de um follow-up clínico-laboratorial prolongado e sistematizado nestes doentes, respectivamente para o diagnóstico e seguimento da SS.

PALAVRAS-CHAVE - Síndrome de Schnitzler; Urticária crónica; Gamapatia monoclonal IgM k; Neoplasias linfoplasmocitárias.

SCHNITZLER SYNDROME – 7 NEW CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT - Schnitzler's syndrome (SS) is a rare clinical entity of unknown pathogenesis, which associates chronic urticaria and monoclonal IgM k gammopathy, often with systemic symptoms like intermittent fever, arthralgia, bone pain or enlarged lymph nodes, liver or spleen. Common laboratory findings, apart from the monoclonal component, include elevated erythrocyte sedimentation rate and leucocytosis. Development of a lymphoplasmocytic malignancy has been reported in about 15% of the cases.

Between 1988 and 2007, we studied 7 patients, 6 males, aged 33 to 80 years (medium 66 years old). At the present time we have a follow-up of 5.1 years (3-18 years). Urticarial lesions had a long evolution (medium of 3.1 years at the time of diagnosis), and were occasionally associated with intermittent fever, arthralgia or bone pain. Laboratory findings showed, in all patients, a monoclonal IgM k gammopathy, leucocytosis and increased erythrocyte sedimentation rate. Bone marrow smear and/or biopsy revealed, only in one patient, 14 years after the diagnosis, a plasma cell infiltration of the bone marrow (<5%) associated with liver enlargement but without criteria for the diagnosis of Waldenström's Macroglobulinemia. Nevertheless he was treated with chlorambucil, with reduction of the M component but no interference in the urticaria. All treatments performed (anti-H1, oral steroids, NSAIDs, sulfone and thalidomide) showed a partial and irregular control of fever or arthralgia but no benefit in the urticaria and no significant modification of the IgM k component.

Artigo Revisão

The authors stress out the importance of performing serum electrophoresis in the study of chronic urticaria in order to diagnose SS and, in these patients, the need for a prolonged and systematic clinical and laboratorial follow-up for the early detection of its evolution into a malignant lymphoplasmacytic proliferation.

KEY-WORDS - Schnitzler's syndrome; Chronic urticaria; Monoclonal gammopathy IgM k; Lymphoplasmacytic malignancies.

Correspondência:

Dr.ª Mariana Cravo
Serviço de Dermatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mata Pinto
3000-075 Coimbra
Portugal
Tel. 239 400 420
Fax: 239 400 490
E-mail: mariana.cravo@netcabo.pt

INTRODUO

A Sndrome de Schnitzler (SS)  uma entidade clnica rara inicialmente descrita em 1972 pela Dra. Liliane Schnitzler¹. Desde então, cerca de 100 casos foram descritos na literatura. É caracterizada por urticária crnica e gamapatia monoclonal IgM k, podendo ser acompanhada de febre intermitente, artralgias ou artrite, dor óssea, linfadenopatia, hepato e/ou esplenomegália. Laboratorialmente  caracterstica a presença de leucocitose com neutrofilia e aumento da velocidade de sedimentao (VS). Em 15% dos casos há evoluo para neoplasias linfoplasmocitárias, por vezes mais de 20 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas. Actualmente o diagnóstico da SS apoia-se na presença de 2 critrias maior: urticária crnica e gamapatia monoclonal IgM e, de pelo menos, 2 menor: febre recorrente, artralgia/artrite, dor óssea, linfadenopatia, hepatoesplenomegália, leucocitose, aumento da VS e alteraes ósseas (radiológicas ou histológicas)². O tratamento  sintomático, não consensual, sendo muitas vezes insatisfatório. Trata-se de uma sndrome frequentemente subdiagnosficada, sendo o atraso médio entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico de cerca de 5 anos³. Estudamos uma revisão das casos diagnosticados e seguidos no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) nos últimos 20 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1988 e 2007 foram diagnosticadas no Serviço

de Dermatologia das HUC 7 casos de SS, entre os cerca de 1000 doentes seguidos neste perodo em consulta de urticária crnica, e em cuja investigao laboratorial é sistematicamente efectuado hemograma completo, glicémia, creatinina, VS, protina C reactiva (PCR), proteinograma electroforético, anticorpos antinucleares e autoimunidade tiroideia. Para complemento do diagnóstico de SS todos os doentes efectuaram imunoelectroforese (IEF) sérica e urinária, medulograma e/ou biopsia óssea, radiografia e/ou cintigrafia óssea, radiografia do tórax e ocasionalmente ecografia abdominal. Ulteriormente estes doentes foram periodicamente avaliados, cada 6 meses, do ponto de vista clnico e laboratorial com realizao de hemograma, estudo bioquimico e IEF séricas. A repetio de medulograma/biopsia óssea, cintigrafia óssea e ecografia abdominal foi feita sempre que achado conveniente.

Actualmente o seguimento destes doentes varia entre 3 meses e 18 anos (média 5.1 anos).

RESULTADOS

Nestes 20 anos foram seguidos 7 doentes, 6 homens e 1 mulher, com idades entre 33 e 80 anos (média 66 anos)  data do diagnóstico, cujas caracteristicas se encontram resumidas no Quadro I.

A urticária era pouca pruriginosa, sem angioedema, com surtos quase diários, durando de horas a dias e regredindo sem deixar lesão residual. As lesões localizavam-se preferencialmente ao tronco (Fig. 1), podendo também atingir os membros.  data do diagnóstico o

Quadro 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DOS 7 DOENTES COM SÍNDROME DE SCHNITZER							
Resultados	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4	Doente 5	Doente 6	Doente 7
Sexo / Idade	M/66	M/77	M/68	M/67	M/71	F/33	M/80
Idade à data do diagnóstico	50	75	65	63	70	31	80
Evolução da urticária até à data do diagnóstico	1,5 Anos	5 Anos	4 Anos	2,5 Anos	4 Anos	4 Anos	6 Meses
Sinais / Sintomas	Febre Artralgias Hepatomeg.	Febre Artralgias	Febre Artralgias	Febre Artralgias	Febre Artralgias	Febre Artralgias	Febre Artralgias
Alterações Laboratoriais	Leuc- 18,3 g/L PNI- 83% Hb- 11,0 g/dl VS > 105mm PCR- 10mg/dl	Leuc- 15,0 g/L PNI- 82,4% Hb- 10,3 g/dl VS- 30mm PCR- 13mg/dl	Leuc- 23,8 g/L PNI- 96,2% Hb- 10,9 g/dl VS- 57mm PCR- 14mg/dl	Leuc- 17,3 g/L PNI- 85,6% Hb- 10,9 g/dl VS- 68mm PCR- 9mg/dl	Leuc- 13,7 g/L PNI- 70% Hb- 10,5 g/dl VS- 70mm PCR- 8,8mg/dl	Leuc- 16,6 g/L PNI- 83% Hb- 10,0 g/dl VS- 76 mm PCR- 8mg/dl	Leuc- 17,2 g/L PNI- 84,2% VS- 65 mm PCR- 7 mg/dl
Gamopatia monoclonal	IgM- 25 g/L Comp M- 0,8 g/dl	IgM- 3,4 g/L Comp M- 0,35 g/dl	IgM- 5,5 g/L Comp M- 0,57 g/dl	IgM- 2,9 g/L Comp M- 0,23 g/dl	IgM- 2,7 g/L Comp M- 0,2 g/dl	IgM- 6,5 g/L Comp M- 0,69 g/dl	IgM- 4,3 g/L Comp M- 0,47 g/dl
Biópsia Óssea	Infiltrado plasmocitário < 5%	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Tratamento	AntiH1 Corticoides AINEs PUVA Clazombud	AntiH1 Corticoides	AntiH1 Corticoides AINEs Sulfona Isidomida	AntiH1 Corticoides	AntiH1 Corticoides	AntiH1 Corticoides	AntiH1 Corticoides
Evolução para neoplasia	Macro- globulinemia Waldenström	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Follow-up	18 Anos	3 Anos	4 Anos	5 Anos	1,5 Anos	2,5 Anos	6 Meses

Os valores analíticos apresentados correspondem aos valores máximos detectados. Leuc- leucócitos; PNI- polimorfonucleares neutrófilos; Hb- hemoglobina; VS- velocidade de sedimentação; PCR- proteína C reactiva; Comp M- componente M; AntiH1- antihistamínicos H1; AINEs- anti-inflamatórios não esteróides.

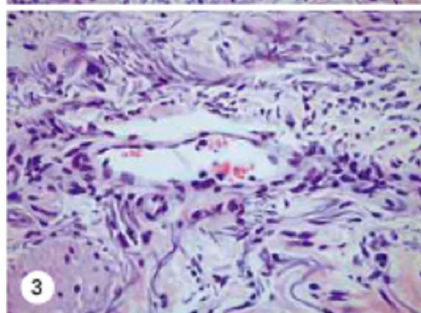
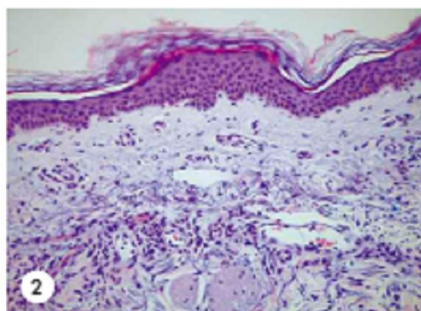
seu tempo médio de evolução era de 3,1 anos (6 meses a 5 anos) e no exame objectivo realizado nessa altura não se detetaram alterações de registo. Detectou-se hepatomegalia no doente 1, 14 anos após o diagnóstico. O quadro cutâneo acompanhava-se de febre e artralgias ou dores ósseas intermitentes. As biópsias cutâneas mostraram, em todos os doentes, além de uma epiderme intacta, a presença de edema da derme papilar, vasodilatação e, infiltrado perivascular a nível da derme reticular constituído por células mononucleadas (Figs. 2 e 3). No estudo analítico efectuada foi invariavelmente detectada a presença de uma gamopatia monoclonal IgMκ sem alterações dos valores das restantes imunoglobulinas séricas e urinárias, leuco-

citose com neutrofilia e aumento da VS e PCR, cujos valores máximos se encontram descritos no Quadro 1. As radiografias do esqueleto não mostraram alterações de osteoesclerose ou de osteocondensação e o cintigrama ósseo revelou apenas alterações degenerativas nos doentes 2,3,5 e 7. Todos estes doentes foram referenciadas à consulta de Hematologia para realização de medulograma e/ou biópsia óssea. Apenas no doente 1 e após 14 anos de evolução da doença, foi detectada a presença de infiltração plasmocitária da medula óssea inferior a 5%. Ao longo dos anos foram efectuados múltiplos tratamentos para alívio da urticária e sintomas associados. Os Antihistamínicos H1 não tiveram qualquer efeito. A corticoterapia foi utilizada em

Artigo Revisão



Fig. 1 - Lesões urticariformes a nível do tronco (doente 1).



Figs. 2 e 3 - Vasodilatação da derme e infiltrado perivascular mononuclear a nível da derme reticular (doente 3).

doses baixas a moderadas (5-20 mg prednisona *id*), na maioria dos doentes em períodos intermitentes para controlo da febre e artralgias. Com os outros tratamentos efectuados (anti-inflamatórios não esteroides, sulfona, talidomida, PUVA, calcitriol) também não houve melhoria da urticária ou dos sintomas associados. Apenas a talidomida, utilizada no doente 3, mostrou resultados satisfatórios, mas foi suspensa devido a dificuldades de obtenção deste fármaco. O doseamento semestral do componente monoclonal (M) manteve-se sempre muito inferior a 3g/dl (uma das alterações necessárias para confirmar uma evolução para um síndrome mieloproliferativa) e não sofreu variações significativas com os tratamentos efectuados. No doente 1, a hepatomegalia associada à infiltração plasmocitária da medula óssea <5%, ainda que não permita o diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström, motivou a introdução, na Consulta de Hematologia, de clorambucil, tendo-se verificado uma redução transitória do componente M mas com manutenção das queixas de urticária. Até à data, não houve evolução para síndromes mieloproliferativas ou outras neoplasias.

DISCUSSÃO

Apesar da maioria das casos descritos na literatura serem de países europeus, especialmente França, a SS encontra-se actualmente descrita em doentes um pouco por todos os continentes, no entanto, o facto de apenas 4 casos estarem descritos em países como os EUA confirma a noção de que esta síndrome se encontra subdiagnosticada^{2,3}. O número de casos diagnosticados no nosso Serviço deve-se provavelmente à avaliação clínica-laboratorial sistemática das doentes com urticária crónica.

Esta síndrome é mais frequentemente relatada em indivíduos do sexo masculino, com ratio masculino/feminino de 1,6 surgindo no início da 5ª década de vida².

Ainda não foi possível esclarecer a sua etiologia e fisiopatologia, apesar dos inúmeros esforços efectuados por alguns autores neste sentido. Lipsker⁴ detectou no soro de alguns doentes com SS a presença de anticorpos anti-pele com o mesmo isotipo do componente monoclonal, que reconheceriam antígenos epidérmicos depositando-se a nível da junção dermoepidérmica ou na parede de capilares, com activação do complemento e subsequente lesão tecidual, importantes na patogénese da urticária. No entanto, estes anticorpos estão presentes apenas em cerca de 25% dos doentes com SS e são detectadas também noutras patologias, como na

macroglobulinemia de Waldenström. Anticorpos IgG anti IL1a foram reportados por Saurat⁶, mas não confirmadas por outros autores. Sabe-se que estes estão presentes em cerca de 18% da população normal¹. Contudo, os bons resultados obtidos recentemente com o uso do inibidor da IL1 β parece indicar a importância desta citocina na etiopatogenia da SS, visto tratar-se de uma substância que provoca inflamação cutânea e sistêmica, sendo também um importante estimulador da reabsorção óssea⁷.

A urticária crônica destes doentes é, tal como nas 7 casos apresentadas, pouco pruriginosa, com lesões que tipicamente envolvem o tronco e membros, poupam a face, palmas e plantas, frequentemente com duração superior a 24 horas e regredem sem deixar lesões purpúricas residuais. Apenas num caso foi observado angioedema da face e faríngeo⁸. A análise histológica demonstra normalmente uma urticária neutrofilica, sem vasculite⁹, no entanto, nos nossos doentes, a infiltração inflamatória foi predominantemente linfomononucleada.

A febre intermitente é um dos sintomas associados mais frequentes, estando presente em cerca de 90% dos doentes¹. Pode estar associada às lesões cutâneas⁹ e, apesar de poder atingir picos acima das 40°C, normalmente é bem tolerada, cedendo bem aos anti-inflamatórios esteroides e não esteroides. De forma semelhante à urticária, a sua fisiopatologia permanece desconhecida, podendo também neste sintoma estar implicada a IL-1.

Sintomas musculoesqueléticos, como artralgias e dor óssea, são também bastante frequentes. Artralgias que atingem principalmente as grandes articulações estão presentes em cerca de 80% dos casos^{10,7}, sendo rara a presença de artrite⁹. Sendo de notar que 59% a 72% dos doentes referem queixas de dor óssea, tipicamente a nível da tibia e osso ilíaco^{10,7}. Outros sinais/sintomas presentes são: linfadenopatias axilares e inguinais (40%), hepatomegália (30%), esplenomegália (12%), mal-estar, fadiga e perda de peso^{10,7}. Estão descritas quadros neurológicos associados a esta síndrome, como neuropatia periférica associada à presença de IgM monoclonal com atividade anti-glicoproteína associada à mielina¹¹ e polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória sensitiva crônica¹². Um doente desenvolveu uma trombofilia severa com síndrome antifosfolípido e hiperhomocisteinemia¹³ e outra, uma hiperplasia nodular regenerativa do fígado¹⁴.

Em cerca de 90% das casos observa-se uma gamapatia monoclonal IgM associada a cadeia leve do tipo K em 94% dos doentes⁷. Os valores séricos deste componente M são normalmente inferiores aos encontrados

nas síndromes linfoproliferativas (< 3g/dl) e podem permanecer estáveis ou aumentar progressivamente de 0.5-1.0g/L por ano. Estão descritas casos de SS associadas a gamapatia monoclonal Ig G k^{15,16} e SS com as alterações clínico-laboratoriais típicas mas sem gamapatia monoclonal evidente¹⁷. Em 25-44% dos casos encontra-se proteinúria de Benes-Jones e, habitualmente, as restantes imunoglobulinas mantêm-se inalteradas¹⁷.

Detectam-se habitualmente marcadores sistémicos de inflamação como o aumento da VS e da PCR, leucocitose com neutrofilia e, por vezes, anemia normocrômica normocítica e trombocitose, como os observados na totalidade dos nossos doentes. As frações do complemento encontram-se normais ou diminuídas, havendo relato de 2 doentes com deficiência genética de C4¹.

Imagiológicamente, a alteração mais comum, a nível da radiografia do esqueleto, é a presença de densificação óssea/osteoesclerose, normalmente localizada às regiões onde se localiza a dor⁷, contudo, não foi detectada em nenhum dos casos agora apresentadas.

O diagnóstico diferencial deverá ser feito principalmente com as seguintes patologias: urticária crônica idiopática, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo, linfomas, gamapatia monoclonal de significado indeterminado e doença de Still do adulto.

A evolução da SS é crônica, não sendo comum existirem remissões espontâneas. Apesar de na maioria dos doentes esta síndrome ter um carácter benigno, em cerca de 15% das casos evolui^{10,7}, por vezes mais de 20 anos após o diagnóstico, para um síndrome linfoproliferativo, como macroglobulinemia de Waldenström (11 casos)⁷, linfoma linfoplasmocítico¹⁸, linfoma marginal de células B¹⁹ ou mieloma múltiplo IgM¹⁸. Houve ainda evolução para amiloidose sistémica do tipo AL em 4 casos²⁰.

O tratamento é difícil, insatisfatório e não consensual. Depende da natureza e intensidade dos sintomas, não havendo, até ao momento, guidelines estabelecidas. Várias fármacos têm sido utilizados mas quase sempre com resultados decepcionantes no controlo prolongado dos sintomas e, aparentemente, sem interferência com a evolução natural da SS. De entre os mais usados encontramos: Antihistaminicos H1 – têm eficácia muito limitada no controlo da urticária e/ou do prurido²; Anti-inflamatórios não esteroides – são relativamente eficazes no controlo da febre e dor óssea, mas não possuem qualquer ação benéfica sobre a urticária² ou componente M; Corticoesteroides – controlam relativamente bem a urticária e a febre, mas

Artigo Revisão

apenas em doses relativamente altas, tornando incompatível o seu uso a longo prazo, devido aos seus efeitos secundários; Hidroxicloroquina, Cloroquina, Colchicina e Dapsone – mostraram-se, na maioria dos casos, ineficazes, no entanto, nalguns doentes a colchicina foi usada conjuntamente com corticoides, no sentido de diminuir as doses destes, com resultados positivos^{2,3,21}; PUVA – em 3 doentes conseguiu reduzir a intensidade das lesões cutâneas^{22,23}; Imunoglobulinas endovenosas em altas doses e Plasmaférese foram parcialmente eficazes em cerca de 5 casos^{2,24}; Imunossupressores como a ciclofosfamida, doxambucil e azatioprina foram usados isoladamente ou em associação com corticoides, sem melhoria significativa, excepto um doente tratado com ciclofosfamida em pulsos, com remissão completa e duradoura dos sintomas²⁵ e de alguns doentes tratados com doxambucil²; Ciclosporina – foi utilizada numa doente com uma variante IgG k do SS, com excelente resultado²⁶; Interferon alfa 2b – já usada em alguns doentes, os resultados demonstraram a sua eficácia na regressão das lesões cutâneas e no controlo da dor óssea, no entanto, estas remissões foram temporárias, com recaídas frequentes, normalmente associadas às tentativas de suspensão deste fármaco; por outro lado, os seus efeitos secundários recomendam uma utilização bastante cautelosa^{2,27}; Talidomida – foi utilizada em 6 doentes, com remissão em 3, mas foi descontinuada em 2 deles pelo aparecimento de polineuropatia; mostrou eficácia parcial num doente e foi ineficaz em 2; o facto de ter efeitos secundários importantes impedem-na de ser uma opção terapêutica de 1ª linha^{2,28,29}; Rituximab – este anticorpo monoclonal anti-CD20 foi utilizado em três doentes, sem resposta num³⁰, resposta parcial noutro³¹ e resposta completa e sustentada, inclusive com desaparecimento do componente M noutro³²; Pefloxacina – num estudo recente, em 11 doentes com SS, este antibiótico (800 mg/dia) mostrou a sua eficácia e rapidez de acção na urticária e sintomas sistémicos, diminuindo a frequência e intensidade dos surtos, tendo um efeito poupador de corticosteroides. No entanto, o seu benefício foi reduzido no componente osteoarticular e não mostrou redução significativa do componente M³³; Anakinra – este análogo sintético do antagonista do receptor IL1, o fármaco mais recentemente utilizado nesta patologia, mostrou excelentes resultados; a dose de 100 mg sc id induz uma remissão rápida e completa dos sintomas sistémicos, sendo o único efeito secundário descrito até ao momento, um eritema doloroso no local de administração; apesar das excelentes resultados, há doentes que necessitam de administrações de manutenção para evitar recidivas; o follow-up mais longo é de 3

anos^{33,34}. Por estes motivos, actualmente, este antagonista do receptor IL1 parece ser o tratamento de eleição em doentes com sintomas graves.

CONCLUSÕES

A SS permanece uma doença enigmática difícil de categorizar, parecendo corresponder a uma resposta inflamatória sistémica a um desencadeante desconhecido.

Apesar de ainda não se ter conseguido identificar qual a sua etiopatogenia, a excelente resposta terapêutica à terapêutica anti-IL1 reafirma a ideia que esta interleucina terá um papel importante no aparecimento das lesões cutâneas, da febre e das queixas osteoarticulares. O uso deste fármaco nesta síndrome parece dar resposta à ausência de tratamentos eficazes e com menos efeitos secundários, no entanto, o tratamento permanece um desafio. Alguns autores advogam que os antagonistas da IL1 deverão ser utilizados num maior número de doentes, no sentido de conhecer os seus efeitos a longo prazo a nível dos sintomas e no desenvolvimento de macroglobulinémia de Waldenström e amiloidose. Independentemente do tratamento efectuado, é importante realizar-se um estudo laboratorial completo das urticárias crónicas, especialmente protelograma electroforético, para o diagnóstico precoce desta síndrome, e um follow-up clínico-laboratorial regular e por tempo prolongado para detectar atempadamente a sua evolução para neoplasias linfoproliferativas.

BIBLIOGRAFIA

1. Schnitzler L: Lesions urticariennes chroniques permanentes (érythème pétaioïde?). *Cases cliniques* 46 B. *Journée Dermatologique d'Angers*; 28 October 1972.
2. Lipsker D, Veran Y, Gruenenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E: The Schnitzler Syndrome. Four new cases and a review of the literature. *Medicine* 80: 37-44 (2001).
3. de Koning HD, Badar EJ, van der Meer JW, Simon A: Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler Syndrome: Beyond the case reports: Review and follow-up of 94 patients with emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 37: 137-48 (2007).
4. Lipsker D, Spehner D, Drillien R, Schmitt P, Cribier B, Heid E, Humbel RL, Grosshans E: Schnitzler syn-

- drome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions. *Br J Dermatol* 142: 954-9 (2000).
5. Saurat JH, Schifferli J, Steiger G, Dayer JM, Didierjean L: Anti-interleukin-1 alpha autoantibodies in human characterization, isotype distribution and receptor-binding inhibition higher frequency in Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia). *J Allergy Clin Immunol* 88: 244-56 (1991).
 6. Sanchez G, Ana M, Garcia-Aviles C, Diegues I: Schnitzler syndrome: a case study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 10: 41-3 (2000).
 7. Almerigogna F, Giudizi MG, Cappelli F, Romagnani S: Schnitzler's syndrome: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16: 267-70 (2002).
 8. Lebbe C, Rybakod M, Klein F, Olsenhendler E, Catalá M, Danon F, Morel P: Schnitzler's syndrome associated with sensorimotor neuropathy. *J Am Acad Dermatol* 30: 316-8 (1994).
 9. Rybakod M, Morillon I, Cordaloni F, Lebbe C, Baccard M, Flageul B, Weiss L, Morel P: Syndrome de Schnitzler avec déficit génétique en C4: deux observations. *Ann Dermatol Venereol* 120: 783-5 (1993).
 10. Blaise S, Vallat JM, Tabaraud F, Bonnetblanc JM: Sensitive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in Schnitzler's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 130: 348-51 (2003).
 11. Famularo G, Barattolini A, Minisala G: Severe thrombophilia with antiphospholipid syndrome and hyperhomocysteinemia in a patient with Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 21: 366-8 (2003).
 12. Lauwers A, Chauvy V, Masnier JF, Misery L, Alexandre C: A case of Schnitzler's syndrome with nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Rev Rhum Engl Ed* 66: 281-3 (1999).
 13. Akimoto R, Yoshida M, Matsuda R, Miyasaka K, Itoh M: Schnitzler's syndrome with IgG kappa gammopathy. *J Dermatol* 29: 735-8 (2002).
 14. Pascual-Lopez M, Hernandez-Nunez A, Sanchez-Perez J, Fernandez-Hemera J, Gracia-Diez A: Schnitzler's syndrome with monodonal IgG kappa gammopathy: good response to cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16: 214-9 (2002).
 15. Nashan D, Sunderkotter C, Bamsmann G, Luger T, Goerdts S: Chronic urticaria, arthralgia, raised erythrocyte sedimentation rate and IgG4 paraproteinaemia: a variant of Schnitzler's syndrome? *Br J Dermatol* 133: 132-4 (1995).
 16. Sanchez G, Ana M, Garcia-Aviles C, Diegues I: Schnitzler syndrome: a case study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 10: 41-3 (2000).
 17. Husak R, Nestoris S, Goerdts S, Orfanos CE: Severe course of chronic urticaria, arthralgia, fever and elevation of erythrocyte sedimentation rate: Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy? *Br J Dermatol* 142: 581-2 (2000).
 18. Dalle S, Balme B, Sebban C, Pariset C, Berger F, Thomas L: Schnitzler syndrome associated with systemic marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 155: 827-9 (2006).
 19. Govindaraju S, Brochat P, Ringot AC, Paternotte L, Mairone A, Eschard JP, Etienne JC: Urticaire chronique-macroglobulinémie (syndrome de Schnitzler): évolution vers un myélome à IgM. A propos d'un cas. *Rev Med Interne* 14: 780-3 (1993).
 20. Ciabbs K, Bammens B, Defforge M, Evenepoel P, Kuyper D, Vanrenterghem Y: Another devastating complication of the Schnitzler syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol* 158: 182-4 (2008).
 21. Germain P, Fach J, Bui N, Traissac T, Delbrel X, Le Bras M, Langy-Boursier M: Syndrome de Schnitzler: une cause rare d'urticaire systémique. *Rev Med Interne* 21: 285-9 (2000).
 22. Modiano P, Barbaud A, Laveine E, Cabut S, Weber M, Schmutz JL: Efficacité de la PUVAthérapie dans un syndrome de Schnitzler. *Nouv Dermatol* 14: 362-3 (1995).
 23. Gallo R, Sabroe RA, Black AK, Greaves MW: Schnitzler's syndrome: no evidence for autoimmune basis in two patients. *Clin Exp Dermatol* 25: 281-4 (2000).
 24. Puddu P, Gianchini G, Girardelli CR, Colonna L, Gatti S, de Pita O: Schnitzler's syndrome: report of a new case and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 15: 91-5 (1997).
 25. Peterlana D, Puccetti A, Tinazzi E, Simeoni S, Lunardi C: Schnitzler's syndrome treated successfully with intravenous pulse cyclophosphamide. *Scand J Rheumatol* 34: 328-30 (2005).
 26. Lipsker D: The Schnitzler syndrome- a treatment at last? *Dermatology* 205: 1-2 (2002).
 27. Scharf NE, Buder S, Sperl H, Audring H, Paus R, Tebbe B, Kruger K, Stern W: Report of a case of Schnitzler's syndrome treated successfully with interferon alpha 2b. *Dermatology* 205: 54-6 (2002).
 28. Kuenzli S, Buchet S, Saurat JH: Successful treatment of Schnitzler's syndrome with interferon alpha 2b. *Dermatology* 205: 74 (2002).
 29. Worm M, Kalde G: Schnitzler's syndrome: successful treatment of two patients using thalidomide. *Br J Dermatol* 148: 593-611 (2003).
 30. de Koning HD, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JCH, Netea MG, van der Meer JWM: Beneficial response to

Artigo Revisão

- anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 65: 542-4 (2006).
31. Eiling E, Moller M, Kreiselmaier I, Brasch J, Schwarz T: Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 57: 361-4 (2007).
32. Ramadan KM, Eswedi HA, El-Agnaf MR: Schnitzler syndrome: a case report of successful treatment using the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Br J Dermatol* 156: 1072-4 (2007).
33. Asli B, Bienvenu B, Corderiani F, Brouet JC, Uzunhan Y, Annulf B, Malphettes M, Rybojad M, Feraud JP: Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch Dermatol* 143: 1046-50 (2007).
34. Schneider SW, Gaubitz M, Luger TA, Bomsch G: Prompt response of refractory Schnitzler syndrome to treatment with anakinra. *J Am Acad Dermatol* 56: S120-2 (2007).