

# Ciprofloksacin, doksiciklin i anakinra u liječenju Schnitzlerovog sindroma

*Alemka MARKOTIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Višnja ŠKERK, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog*

Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

## Ključne riječi

*Schnitzlerov sindrom  
anakinra  
ciprofloksacin  
doksiciklin*

## Key words

*Schnitzler syndrome  
anakinra  
ciprofloxacin  
doxycycline*

**Primljeno:** 2011-02-28

**Received:** 2011-02-28

**Prihvaćeno:** 2011-03-15

**Accepted:** 2011-03-15

Prikaz bolesnika

Schnitzlerov sindrom se manifestira istovremenom pojavom monoklonske gamapatije i kronične urtikarije kao glavnih simptoma s najmanje dva dodatna sporedna simptoma bolesti: artralgiya, kostobolja, vrućica nepoznatog porijekla, hepato- ili splenomegalija, te povećana gustoća kostiju. Etiologija bolesti kao i imunopatogeneza nisu jasni, ali su pokazane povišene vrijednosti IL-1 u nekih bolesnika. Jedina uspješna terapija do sada je primjena anakinre [rekombinantni, neglikozilirani oblik humanog IL-1 antagonista receptora (IL-1RA)]. Ovdje smo prikazali bolesnicu s dijagnosticiranim Schnitzlerovim sindromom koja je inicijalno liječena tri godine kombinacijom ciprofloksacina i doksiciklina, a nakon toga anakinrom. Djelomična remisija u smislu značajne regresije osipa, smanjene kostobolje i povremenog subfebriliteta zabilježena je tijekom trogodišnjeg *per os* liječenja kombinacijom ciprofloksacina 2 × 500 mg i doksiciklina 2 × 100 mg uz desloratadin 1 × 5 mg. Svaki prekid ove terapije rezultirao bi promptnom pojavom jake urtikarije, febriliteta i pogoršanja nalaza (povišene vrijednosti sedimentacije i CRP-a, leukocitoza i neutrofilija). Ovu uspješnu kontrolu simptoma i nalaza pripisujemo sinergističkom djelovanju ciprofloksacina i doksiciklina i njihovoj vjerojatnoj imunomodulatornoj ulozi u sniženju razine proupalnih citokina, uključujući i IL-1. Značajno poboljšanje, međutim u bolesnice je uslijedilo nakon primjene anakinre. Tijekom dvogodišnjeg liječenja osim prolazne blage jetrene lezije nisu zabilježene nuspojave, kao ni simptomi bolesti, a laboratorijski nalazi su u granicama normale.

## Ciprofloxacin, doxycycline and anakinra in the treatment of Schnitzler syndrome

Case report

Schnitzler syndrome describes the simultaneous occurrence of monoclonal gammopathy and chronic urticaria as major symptoms with at least two additional minor symptoms (arthralgia, arthritis, fever of unknown origin, hepato- or splenomegaly, lymphadenopathy, increased erythrocyte sedimentation rate, leukocytosis/thrombocytosis or increased bone density). The etiology and immunopathogenesis of disease is unknown, but increased levels of interleukine (IL)-1 have been detected in some patients. The most successful therapy was recorded with anakinra, recombinant, nonglycosylated form of the human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA). Here we describe a female patient with Schnitzler syndrome who was initially treated for three years with a combination of ciprofloxacin and doxycycline, followed by anakinra. Partial remission in terms of significant regression of the rash, reduced arthritis and occasional subfebrility was recorded during the three-year *per os* combination treatment with 2 × 500 mg ciprofloxacin, 2 × 100 mg doxycycline and 1 × 5 mg desloratadine. Any interruption of this therapy would result in a prompt appearance of severe urticaria, fever, and worsening of the findings (elevated ESR and CRP, leukocytosis and neutrophilia). This successful control of the symptoms and findings was attributed to a synergistic effect of ciprofloxacin and doxycycline and their probable immunomodulatory role in lowering the levels of proinflammatory cytokines, including IL-1. A significant improvement, however, was recorded in our patient after anakinra administration. During the two-year treatment, apart from transient, mild hepatic lesions, no side effects or symptoms have been reported, and laboratory findings were within normal range.

## Uvod

Schnitzlerov sindrom se manifestira istovremenom pojavom monoklonske gamapatije i kronične urtikarije kao glavnih simptoma s najmanje dva dodatna sporedna simptoma bolesti: artralgiya, kostobolja, vrućica nepoznatog porijekla, hepato- ili splenomegalija, te povećana gustoća kostiju. Etiologija bolesti je nepoznata, a razvoj hematološkog maligniteta je glavna komplikacija. Imunopatogeneza nije jasna, ali su pokazane povišene vrijednosti IL-1 u nekih bolesnika [1].

Ovaj sindrom je prvi put prepoznat 1972. g., a objavljen 1974. g. [2].

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze autoupalni sindromi: kronični infantilni neurološki kutani i zglobni sindrom (CINCA od engl. *chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*) i Muckle-Wells sindrom, koji također u svojoj imunopatogenezi imaju povišenje interleukina-1 (IL-1) [3]. Bolest najčešće započinje u pedesetim godinama života, rijetko među mlađima od 35 godina, a kako se radi o relativno rijetkom i nepoznatom sindromu, dijagnoza se obično postavlja unutar pet godina od početka simptoma [1].

Urtikarijalni osip po koži je praktično prvi simptom. Osip se u stvari javlja u obliku mješavine makula i papula te plakova blijede do izrazito crvene boje, a svrbež obično nije jakog intenziteta [1, 4]. Iako bolesnici povezuju pojavu osipa s raznim provocirajućim situacijama, nema kronološke pravilnosti u njegovom pojavljivanju kao što je to slučaj npr. kod pojave Stillove bolesti u odraslih i erupcijama osipa u kasnim poslijepodnevnim satima [1, 3]. Patohistološki nalaz je značajan. U ranoj fazi bolesti nalazimo infiltraciju dermisa neutrofilima, a njihova intersticijska disperzija uzduž kolagenskih snopova je tipična, kao i leukocitoklazija. Iako postoje neki opisi, stvarnih znakova vaskulitisa nema, što omogućava razlikovanje ovog sindroma od urtikarijalnog vaskulitisa i sindroma Sweet. Možeće je naći i depozite IgM antitijela oko površinskih krvnih žila dermisa u oko 30 % bolesnika [1, 4–5], a anti-kožna IgM autoantitijela mogu se naći u serumu nekih bolesnika sa Schnitzlerovim sindromom iako za sada nije jasna njihova uloga [6].

Monoklonska IgM gamapatija je s osipom glavna manifestacija Schnitzlerovog sindroma, a u više od 90 % bolesnika je povezana s lakim kappa lancem. Većina bolesnika razvija povremeno vrućicu, koju većinom dobro toleriraju, iako se mnogi žale na umor i klonulost tijekom febrilnih faza. Febrilitet se može kontrolirati primjenom nesteroidnih antiinflatornih lijekova ili steroida. Bolnost u mišićima, zglobovima, kostima bilježi se u velikom broju bolesnika, a mogu se razviti i jake artralgije i artritisi u kojih se međutim ne nalaze znaci destrukcije zglobova. Čest radiološki nalaz je osteokondenzacija. U 30–50 % bolesnika se palpiraju povećani limfni čvorovi ili nalazimo povećanu jetru ili slezenu. Od laboratorijskih nalaza u

bolesnika najčešće nalazimo povišenu sedimentaciju, C-reaktivni protein (CRP), leukocitozu s neutrofilijom [1, 4–6].

Za nešto manje od 20 % bolesnika s ovim sindromom možemo očekivati razvoj limfoproliferativne bolesti: limfomi, uključujući limfoplazmocitni limfom, IgM-mielom, limfomi marginalne zone, agresivni ne-Hodgkinov limfom (Richterov sindrom), ili Waldenströmovu makroglobulinemiju [7–9].

Pokušaji liječenja bolesnika sa sindromom Schnitzler različitim terapijskim pristupima bili su do nedavno uglavnom neuspješni (kortikosteroidi, citostatici, antihistaminici, anti-TNF-alfa) [1, 5]. Stanoviti uspjeh u 11 bolesnika se pojavio tijekom liječenja pefloksacinom [10], a nesteroidni antiinflatorni lijekovi, u prvom redu ibuprofen kupiraju febrilitet i bolnost u kostima i mišićima [1, 5].

Jedina uspješna terapija do sada je primjena anakinre [rekombinantni, neglikozilirani oblik humanog IL-1 antagonista receptora (IL-1RA)] 1×100 mg s.c. Za sada dostupne studije ne bilježe ponovnu pojavu simptoma kod liječenih bolesnika nakon više od tri godine praćenja i kontinuirane aplikacije ovog lijeka. Kratkotrajna terapija anakinrom od nekoliko dana bi rezultirala ponovnom pojavom simptoma. Uz terapiju anakinrom, prema dostupnim studijama, nisu potrebni ostali oblici liječenja (npr. kortikosteroidima, citostaticima, anti-TNF-alfa antitijelima) jer nisu pokazali bolju učinkovitost u odnosu na samostalnu terapiju anakinrom [11–14].

## Prikaz bolesnice

Bolesnica se razboljela 2001.g. u dobi od 43 godine, nakon čega su učestali recidivi urtikarijalnih osipa po tijelu, uz bolove u zglobovima (koljena, zapešća, gležnjevi), kostobolju i febrilitete, te nalaz povišene razine IgM antitijela uz kvalitativne promjene na IgM teškom i kappa lakom lancu. U bolesnice je tijekom bolesti bilježena povremeno i blaga hepatosplenomegalija uz limfadenopatiju. Bolest je perzistirala na različite oblike liječenja: kortikosteroidi, citostatici, antihistaminici. Bolesnica je u našu kliniku upućena radi obrade kao nejasno febrilno stanje s osipom, te je 2006.g. na osnovi kliničkih i laboratorijskih parametara postavljena dijagnoza Schnitzlerovog sindroma. Djelimična remisija u smislu značajne regresije osipa (Slika 1A), smanjene kostobolje i povremenog subfebriliteta zabilježena je tijekom trogodišnjeg *per os* liječenja kombinacijom ciprofloksacina 2×500 mg i doksiciklina 2×100 mg uz desloratadinum 1×5 mg, bez zabilježenih nuspojava tijekom ovog dugotrajnog liječenja antibioticima. Svaki prekid ove terapije rezultirao bi promptnom pojavom jake urtikarije, febriliteta i pogoršanja nalaza (povišene vrijednosti sedimentacije i CRP-a, leukocitoza i neutrofilija).

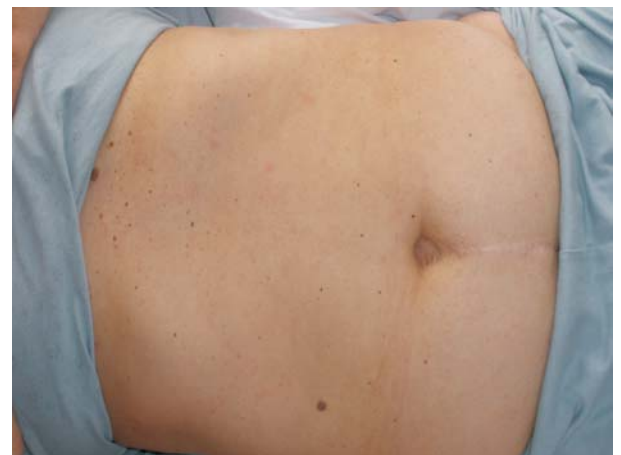
U serumima bolesnice smo početkom 2009. godine testom Proteome Profiler Human Cytokine Array Kit,

Panel A, pokazali povišene vrijednosti IL-1, te time dodatno potvrdili postavljenu dijagnozu. Osim povišenih razina IL-1, u naše bolesnice smo istim testom pokazali povišene serumske vrijednosti granulocitnog faktora stimulacije kolonija (G-CSF), IL-32 alfa i IL-25, kao i CD40L (CD154), čime smo upozorili da i neki drugi citokini mogu imati značajnu ulogu u imunopatogenezi Schnitzlerovog sindroma [15].

Nakon toga je odlučeno započeti terapiju anakinrom. Bolesnica je hospitalizirana u ožujku 2009.g., a od prethodne hospitalizacije nije osjećala neke posebne tegobe. Imala je dva respiratorna infekta u trajanju od po tjedan dana (zadnji u veljači 2009.g.) uz febrilitet do 38 °C. Tijekom febriliteta i infekta osip se pojačao. Povremeno je osjećala bolnost u kostima koju bi kupirala gotovo svakodnevnom terapijom ibuprofenom. Osip je diskretan i javlja se povremeno (Slika 1A). Redovito je uzimala: ciprofloksacin 2 × 500 mg, doksiciklin 2 × 100 mg, ibuprofen 2 × 400 mg i desloratadinum 1 × 5 mg. Kod dolaska vrijednosti sedimentacije su iznosile 66, a CRP-a 25,6 mg/L uz normalne vrijednosti krvne slike (KKS), elektrolita, jetrenih nalaza, ureje i keratinina. Vrijednosti IgM-a su iznosile 5,68 g/L uz kvalitativne promjene na IgM teškom i kappa lakom lancu. Ultrazvučnim pregledom abdomena nađena je nešto veća slezena. U terapiju se uvodi anakinra 1 × 100 mg/sc s aplikacijom u području trbuha. Nakon manje od 24 h nakon prve doze anakinre nestaje osip (Slika 1B) i dolazi do značajnog subjektivnog poboljšanja. Tijekom terapije nema osipa, osim blažeg prolaznog crvenila lokalno na mjestu aplikacije lijeka, bolesnica se subjektivno osjeća dobro, nema bolova u zglobovima i kostima, nema osipa, afebrilna cijelo vrijeme. Već petog dana primjene lijeka prvi kontrolni nalazi pokazuju poboljšanje (CRP 4,1 mg/L, KKS uredna). Osmog dana od početka terapije vrijednost CRP-a je 2,4 mg/L, svi ostali biokemijski rutinski nalazi su uredni, ali se javlja jetrena lezija (AST 92 U/L, ALT 162 U/L, GGT 70 U/L). Vrijednost IgM-a je 9,73 g/dL. Ponovna kontrola laboratorijskih nalaza 18. dana liječenja pokazuje daljnji pad sedimentacije (26) i CRP-a (1,2 mg/L) uz normalan broj leukocita ( $5,2 \times 10^9/L$ ) te postepeni pad jetrenih nalaza (AST 76 U/L, ALT 118 U/L,  $\gamma$ GT 88 U/L) i IgM 8,46 g/dL. Zbog financijskih ograničenja, nakon 28 dana prestaje terapija anakinrom. Dan nakon prestanka terapije bolesnica se žali na uobičajenu bolnost u desnom bedru uz pojavu jakog osipa po cijelom tijelu (Slika 1C). Četvrtog dana nakon prestanka terapije dolazi do porasta sedimentacije (42) i CRP-a 105,3 mg/L, a jetreni nalazi su u padu (AST 68 U/L ALT 119 U/L GGT 86 U/L), a dva dana kasnije postaje i febrilna. Petog dana od prestanka liječenja anakinrom uvodi se ponovno dvojna terapija ciprofloksacinom 2 × 500 mg i doksiciklinom 2 × 100 mg uz desloratadin 1 × 5 mg i ibuprofen do 3 × 400 mg. Tri dana kasnije bolesnica postaje afebrilna, osip slabi, te je opće stanje bolje. Dva mjeseca kasnije, bolesnici je osiguran nastavak liječenja anakinrom, te odmah nakon primjene lijeka dolazi ponovno do regresije osipa i ostalih kliničkih tegoba i normalizacije



(A)



(B)



(C)

**Slika 1.** Bolesnica sa Schnitzlerovim sindromom. Vidljiv je karakterističan osip u području trbuha tijekom liječenja kombinacijom ciprofloksacina i doksiciklina (A), prvog dana liječenja anakinrom (B) i nakon prestanka uzimanja terapije (C).

**Figure 1.** Female patient with Schnitzler syndrome. Characteristic rash is visible on the abdominal skin during combination therapy with ciprofloxacin and doxycycline (A), on the first day of anakinra treatment (B) and after discontinuation of therapy (C).

laboratorijskih nalaza. Tijekom dvije godine liječenja nisu zabilježene nuspojave, leukopenija, ni značajniji porast jetrenih transaminaza. Bolesnica ne osjeća gotovo nikakve tegobe i samo povremeno uzima ibuprofen zbog rijetkih epizoda blage kostobolje. Također nema značajnih lokalnih reakcija na mjestu primjene osim kratkotrajnog, prolaznog, blažeg crvenila.

## Rasprava

Bolesnici sa Schnitzlerovim sindromom u početku se najčešće prepoznaju kao febrilno stanje s urtikarijom. Iako su imunopatogenetski mehanizmi uvelike nepoznati, danas je jasno da je prekomjerna produkcija IL-1 odgovorna u najmanju ruku za nekoliko simptoma, kao što su urtikarija i vrućica. Neke druge autoinflamatorne bolesti imaju sličnu manifestaciju, te povišene vrijednosti IL-1. Autoinflamatorne bolesti ne pripadaju niti jednoj skupini infektivnih, alergijskih ili autoimunih bolesti, kao što ne pripadaju niti skupini imunodeficijenција. Ovaj naziv je u početku označavao malu skupinu familijarnih periodičnih vrućica među kojima je vjerojatno familijarna mediteranska vrućica (FMF od engl. *familial Mediterranean fever*) najpoznatija. Danas u ovu skupinu ubrajamo veći broj različitih bolesti praćenih vrućicom, nerijetko i osipom: erizipelu sličan eritem u FMF, periodični sindromi vezani za kriopirin (CAPS, od engl. *cryopyrin-associated periodic syndromes*), sindrom hiperimunoglobulina D, Schnitzlerov sindrom, piodermia gangrenosum, PFAPA sindrom i dr. [16]. Dosadašnja molekularna istraživanja su pokazala da je "oštećenje" inflammasoma s posljedičnim upalnim odgovorom posredovanim povišenim vrijednostima i aktivnošću IL-1, zajedničko za sve ove bolesti. Inflammasom je multiprotein, oligomer koji se sastoji od kaspaze-1, PYCARD, NALP, a ponekad i kaspaze-5 ili -11. Eksprimira se u mijeloidnim stanicama i sastavni je dio prirodene imunosti. Inflammasom potiče sazrijevanje upalnih citokina IL-1 $\beta$  i IL-18 [17, 18]. Osim pokretanja upalnog odgovora, inflammasom je odgovoran i za indukciju stanične piroptoze, programirane stanične smrti različite od apoptoze [18, 19]. Tijekom infekcije, jedan od prvih oblika obrane od strane prirodene imunosti je angažiranje receptora za prepoznavanje obrazaca (PRR od engl. *pattern recognition receptors*) odgovornih za prepoznavanje molekularnih obrazaca na površini patogena. Receptori mogu biti smješteni na površini stanice kao npr. Tollu-slični receptori (TLRs) i C-tip lektinskih receptora (CLRs) ili unutar citoplazme kao npr. Nodu-slični receptori (NLRs) i RIG-u-slični helikaza receptori (RLR). Nedavno je opisan podskup NLRs pod nazivom NLRP1 koji aktivira kaskadu kaspaze-1 i posljedično dovodi do proizvodnje proupalnih citokina, osobito IL-1 $\beta$  i IL-18. Ovaj NLRP1 multimolekularni kompleks je nazvan inflammasom [17, 18]. Poremećaj na razini inflammasoma u Schnitzlerovog sindroma je također zabilježen, uz povišenu produkciju ne samo IL-1, nego i IL-18 [20, 21].

Većina bolesnika s autoinflamatornim bolestima ima dobar odgovor na terapiju antagonistima IL-1 [14]. Zadnjih godina bilježi se veliki napredak u terapiji bolesnika sa Schnitzlerovim sindromom tijekom primjene anakinre, antagonista receptora za IL-1. Kod većine bolesnika, dolazi do brzog gubitka simptoma, te normalizacije laboratorijskih nalaza uz eventualnu pojavu leukopenije i pojedinačnih lokalnih reakcija. Terapija međutim treba biti dugotrajna i simptomi bolesti se javljaju ponovno u slučaju kratkotrajne terapije ili prekida terapije anakinrom [11–14, 22–24]. Slična situacija je zabilježena i kod naše bolesnice nakon uvođenja terapije anakinrom. Gotovo istog dana nakon primjene lijeka dolazi do dramatičnog povlačenja, osipa, te normalizacije upalnih parametara u nekoliko dana. Prekidom terapije, simptomi i porast upalnih parametara se isto tako brzo vraćaju. Dvije godine nakon primijenjene terapije anakinrom naša bolesnica, osim prolazne jetrene lezije nije imala značajnijih komplikacija, simptomi nisu izraženi, a upalni parametri su niski. Ono što je međutim važno za istaknuti u ovom radu je vrlo dobar odgovor i kupiranje simptoma, te sniženje upalnih parametara na istodobnu višegodišnju primjenu ciprofloksacina i doksiciklina u liječenju naše bolesnice. Za oba primijenjena antibiotika postoje literaturni podaci za njihovo imunomodulatorno djelovanje, uključujući i utjecaj na razinu IL-1. Do sada je međutim u samo jednom radu opisan stanoviti učinak u liječenju bolesnika sa Schnitzlerovim sindromom pefloksacinom [10]. Za kinolone je općenito pokazana uloga u inhibiciji sinteze pojedinih citokina, uključujući i IL-1, a u ispitivanju s ciprofloksacinom sposobnost inhibicije je bila ovisna i o primijenjenoj dozi lijeka [25, 26]. U dostupnoj literaturi nema podataka o liječenju ovog sindroma doksiciklinom. Međutim, kao i za ciprofloksacin i za doksiciklin postoje radovi o njegovoj imunomodulatornoj, u prvom redu protuupalnoj ulozi i sniženju razine proupalnih citokina uključujući i IL-1 [27–29]. Trogodišnjom primjenom oba antibiotika u naše bolesnice uspjeli smo značajno smanjiti intenzitet simptoma, te u relativno niskim granicama držati razinu CRP-a, sedimentacije, kao i leukocitozu i neutrofiliju, što je vjerojatno bio rezultat sinergističkog protuupalnog djelovanja ova dva antibiotika.

## Zaključak

Naše iskustvo pokazuje da liječenje Schnitzlerovog sindroma anakinrom definitivno predstavlja terapiju izbora, no značajno poboljšanje simptoma i laboratorijskih nalaza se može postići i dvojnog terapijom ciprofloksacinom i doksiciklinom kroz dulje vrijeme.

## Literatura

- [1] de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A, Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler syndrome: beyond the case re-

- ports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 137–48.
- [2] Schnitzler L, Schubert B, Boasson M, Gardais J, Tourmen A. Urticair chronique, lésions osseuses, macroglobulinémie IgM: maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syphil* 1974; 81: 363.
- [3] Lachmann HJ, Hawkins PN. Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 212.
- [4] Clauvel JP, Brouet JC, Danon F, Leibowitch M, Seligmann M. Chronic urticaria with monoclonal IgM: a report of five cases. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 25: 348–53.
- [5] Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 37–44.
- [6] Lipsker D, Spehner D, Drillien R, Schmitt P, Cribier B, Heid E, i sur. Schnitzler syndrome: heterogous immunopathologic findings involving IgM-skin interactions. *Br J Dermatol* 2000; 142: 954–9.
- [7] Welsh B, Tate B. Schnitzler's syndrome: report of a case with progression to Waldenström's macroglobulinaemia. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 201–3.
- [8] Lim W, Shumak KH, Reis M, Perez-Ordóñez B, Sauder D, Fam A, i sur. Malignant evolution of Schnitzler's syndrome-chronic urticaria and IgM monoclonal gammopathy: report of a new case and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 181–6.
- [9] 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* 2006; 155: 827–9.
- [10] Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F, Brouet JC, Uzunhan Y, Arnulf B, i sur. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1046–50.
- [11] de Koning HD, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JC, Netea MG, van der Meer JW. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 542–4.
- [12] Gilson M, Abad S, Larroche C, Dhote R. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 931.
- [13] Dybowski F, Sepp N, Bergerhausen HJ, Braun J. Successful use of anakinra to treat refractory Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 354–7.
- [14] Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 38.
- [15] Markotić A, Škerk V, Cvetko-Krajinović L, Beus A. Is the clinical picture of Schnitzler syndrome always Schnitzler syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 507–9.
- [16] Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 232–45.
- [17] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10: 417–26.
- [18] Wikipedia: Inflammasome. URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Inflammasome>
- [19] Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005; 73: 1907–16.
- [20] Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, La Corte R, Donadei S, Di Virgilio F, i sur. Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1304–8.
- [21] Migliorini P, Del Corso I, Tommasi C, Boraschi D. Free circulating interleukin-18 is increased in Schnitzler syndrome: a new autoinflammatory disease? *Eur Cytokine Netw* 2009; 20: 108–11.
- [22] Martinez-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: 2226–7.
- [23] Schneider SW, Gaubitz M, Luger TA, Bonsmann G. Prompt response of refractory Schnitzler syndrome to treatment with anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (Suppl.): S120–2.
- [24] Frischmeyer-Guerrero PA, Rachamalla R, Saini SS. Remission of Schnitzler syndrome after treatment with anakinra. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 617–9.
- [25] Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 359–71.
- [26] Gogos CA, Skoutelis A, Lekkou A, Drosou E, Starakis I, Marangos MN, i sur. Comparative effects of ciprofloxacin and ceftazidime on cytokine production in patients with severe sepsis caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2793–8.
- [27] Chung DR, Lee YS, Lee SS. Kinetics of inflammatory cytokines in patients with scrub typhus receiving doxycycline treatment. *J Infect* 2008; 56: 44–50.
- [28] Kucuk A, Kabadere S, Tosun M, Koken T, Kinaci MK, Isikli B, i sur. Protective effects of doxycycline in ischemia/reperfusion injury on kidney. *J Physiol Biochem* 2009; 65: 183–91.
- [29] Jantzie LL, Todd KG. Doxycycline inhibits proinflammatory cytokines but not acute cerebral cytogenesis after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35: 20–32.