

Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für
M. Reuss-Borst

Ein Service von Springer Medizin

Z. Rheumatol. 2011 · 70:561–566 · DOI 10.1007/s00393-011-0816-4

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

M. Reuss-Borst

Hämatologisch-onkologische Erkrankungen

Assoziierte rheumatische Symptome

Redaktion

E. Märker-Herrmann, Wiesbaden

M. Reuss-Borst

Fachklinik für Rheumatologie und Onkologie, Klinik Am Kurpark, Bad Kissingen

Hämatologisch-onkologische Erkrankungen

Assoziierte rheumatische Symptome

Alle hämatoonkologischen Erkrankungen können mit einer Vielzahl von rheumatischen Beschwerden assoziiert sein. Bei bestimmten rheumatischen Krankheitsbildern sollte daher differenzialdiagnostisch immer auch an ein paraneoplastisches Syndrom gedacht werden, zumal die frühzeitige Diagnose einer assoziierten Tumorerkrankung eine bessere individuelle Prognose zur Folge haben kann.

Paraneoplastische Syndrome können bei bis zu 8% der Patienten mit Tumorerkrankungen vor Diagnose bzw. im Krankheitsverlauf manifest werden. Mit besseren und früheren Möglichkeiten der Diagnose sowie längeren Überlebenszeiten dürfte die Häufigkeit von paraneoplastischen Syndromen in der Zukunft eher steigen [1]. Das klinische Spektrum reicht von neurologischen, endokrinen, hämatologischen bis zu rheumatischen Beschwerden. Die Symptome sind nicht Folge einer direkten Tumorerkrankung, Metastasierung oder Kompression. Meist handelt es sich um die Wirkungen distinkter Peptidhormone, biogener Amine, von Wachstumsfaktoren oder Zytokinen, die aus dem Tumor freigesetzt werden und in peripheren Organen hormonelle, toxische oder proliferationssteigernde Wirkungen entfalten. Teilweise sind die klinischen Symptome auch auf immunogene Wirkungen Z. B. durch Kreuzreaktivitäten zwischen von Tumorzellen exprimierten Antigenen und normalem Gewebe zurückzuführen.

Das Spektrum paraneoplastischer rheumatischer Symptome reicht von lan-

ge bekannten klassischen paraneoplastischen Syndromen wie der hypertrophen Osteoarthropathie (Synonym: Pierre-Marie-Krankheit oder Marie-Bamberger-Syndrom, auf das in diesem Schwerpunkt der *Zeitschrift für Rheumatologie* gesondert eingegangen wird) und Dermatomyositis (DM) bis hin zu erst kürzlich beschriebenen Assoziationen von Krebserkrankungen und Rheuma [15]. Im Gegensatz zu den typischen paraneoplastischen Syndromen gilt allerdings:

— Bei hämatoonkologischen Systemerkrankungen können rheumatische Beschwerden Folge einer direkten Tumorerkrankung sein.

Ebenso können hämatologische/hämostaseologische Wirkungen rheumatische Beschwerden auslösen. In der vorliegenden Übersicht wird auf die wichtigsten Assoziationen von rheumatischen Symptomen und hämatoonkologischen (System-)Erkrankungen eingegangen (■ Tab. 1).

Paraneoplastische rheumatische Syndrome bei hämatoonkologischen Erkrankungen

Dermatomyositis

In 10–25% der Fälle wird gleichzeitig oder innerhalb eines Jahres nach der Diagnose einer DM eine Tumorerkrankung diagnostiziert. Hierbei handelt es sich meist um häufig vorkommende Tumoren wie Mamma-, Bronchial-, Prostata-, selten auch Ovarialkarzinome und Lymphome. Nach Studien von Hill et al. [10] sowie

Buchbinder et al. [2] ist das Risiko einer Krebserkrankung bei einer DM 3,0-fach bzw. 6,2-fach, bei einer Polymyositis dagegen nur 1,4- bzw. 2,0-fach im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht.

Das Vorliegen eines Raynaud-Syndroms, rascher Beginn der Myositis, sehr hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)- und Kreatinkinase (CK)-Werte sind einer kleinen Studie mit 40 DM-Patienten zufolge häufiger mit einem Malignom assoziiert. Deshalb sollte in diesen Fällen eine intensivere Tumorsuche veranlasst werden [19]. Das klinische Bild der DM unterscheidet sich nicht von einer isoliert auftretenden DM und ist durch die typischen Symptome gekennzeichnet, insbesondere die klassischen Hautbefunde eines heliotropen bläulich-violetten Erythems an lichtexponierten Stellen wie Z. B. Augenlidern, Stirn, Wangen oder Dekolleté, der ödematösen Schwellung der Augenlider („weinerlicher Gesichtsausdruck“) sowie anderen pathognomonischen Hautzeichen (Gottron-Papeln, schmerzhaft Hyperkeratosen oder auch „Mechanikerhände“).

Laborchemisch finden sich neben einer Entzündungskonstellation eine deutliche CK-Erhöhung und der Nachweis von antinukleären Antikörpern mit in unterschiedlicher Häufigkeit positiven Jo-1-, SRP- und Mi-2-Antikörpern. Elektromyographie (EMG) und die gezielte Muskelbiopsie komplettieren die Diagnostik. Die Therapie der Grunderkrankung führt oft auch zu einer Besserung der DM, fast immer ist jedoch zumindest vorübergehend eine begleitende Steroidtherapie notwendig.

Tab. 1 Rheumatische Symptome/ Syndrome bei hämatologisch/onkologischen Systemerkrankungen

| | |
|---------------|--|
| Arthropathien | Leukämieassoziierte Arthritis Hypertrophe Osteoarthropathie Palmarfasziitis und Polyarthritissyndrom (PFRAS) RS3PE-Syndrom Hyperurikämie/Gicht Polychondritis M. Still |
| Myopathien | Dermatomyositis Polymyositis Polymyalgia rheumatica Lambert-Eaton-Syndrom |
| Vaskulitiden | Kutane leukozytoklastische Vaskulitis Panarteriitis nodosa Arteriitis temporalis M. Behçet ANCA-assoziierte Vaskulitiden |
| Sonstige | Kälteagglutininkrankheit Kryoglobulinämie Sweet-Syndrom Raynaud-Syndrom Sklerodermieähnliche Syndrome Pannikulitis Eosinophile Fasziitis |

ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, RS3PE „remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema“.

Palmare Fasziitis und Polyarthritissyndrom

Das paraneoplastische Syndrom der palmaren Fasziitis und des Polyarthritissyndroms (PPPAS) wurde erstmals 1982 von Medsger et al. [13] bei einer Patientin mit einem Ovarialkarzinom beschrieben. Zwischenzeitlich wurden ca. 40 Fälle (meist Frauen) mit Ovarial-, Mamma-, Zervix-, Kolon- und Bronchialkarzinom, aber auch hämatoonkologischen Systemerkrankungen publiziert [11]. Als pathophysiologisch relevant wird die Wirkung von sezerniertem „Transforming growth factor“(TGF)- β und anderen Wachstumsfaktoren diskutiert. Auch Immunglobulinablagerungen im Gewebe wurden beschrieben. Daneben wurde das PFPAS als eine Sonderform des M. Sudeck diskutiert. Für dieses Syndrom sind schmerzhafte (nichterosive) Arthritiden der Metakarpophalangeal(MCP)- und proxima-

len interphalangealen (PIP)-Gelenke sowie meist rasch progrediente Beugekontraktionen der Hände, z. T. begleitet von einem Karpaltunnelsyndrom, typisch. Das PFPAS kann das klinische Bild einer Sklerodermie, einer Dupuytren-Kontraktur oder eines M. Sudeck vortäuschen, was die Diagnose im klinischen Alltag erschwert.

Leukozytoklastische Vaskulitis

Bei ca. 5% der Patienten mit einer Vaskulitis wird eine Tumorerkrankung diagnostiziert. Am häufigsten ist die Assoziation von hämatologisch/onkologischen Erkrankungen mit einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Vaskulitiden können der Diagnose einer hämatoonkologischen Erkrankung um Monate bis Jahre vorausgehen, aber auch nach Primärmanifestation der Erkrankung diagnostiziert werden.

Typische Symptome sind meist eine schmerzhafte, auch (juckende) palpable Purpura, bevorzugt an den unteren Extremitäten, Fieber und (selten) eine Multiorganbeteiligung (z. B. Nieren). Als pathogenetisch relevant wird die Ablagerung von zirkulierenden Tumorantigenimmunkomplexen in den Wänden kleiner Gefäße diskutiert, die einen erhöhten Komplementverbrauch und konsekutiv eine Entzündungsreaktion induzieren [21]. Differenzialdiagnostisch muss v. a. bei Leukämien eine leukämische Infiltration der Haut ausgeschlossen werden [3]. Häufig sind Assoziationen mit hämatologischen Systemerkrankungen [Leukämien, Lymphome, myelodysplastische Syndrome (MDS)]; seltener wird über assoziierte solide Tumoren wie Bronchialkarzinome, Sarkome oder urologische Tumoren berichtet. Die Therapie der Grunderkrankung führt meist zu einer Remission der Vaskulitis; in therapierefraktären Fällen kommen Steroide, Kolchizin, Dapsone bis hin zu Methotrexat (MTX), Azathioprin oder auch selten i.v.-verabreichte Immunglobuline zum Einsatz.

Karzinompolyarthrit

Von einer seronegativen rheumatoiden Arthritis (RA) differenzialdiagnostisch nur schwer abgrenzbar kann die sog. Karzinompolyarthrit [“rheumatoid ar-

thritis (RA)-like syndrome“] sein. Typische klinische Charakteristika dieses paraneoplastischen Syndroms sind das relativ rasche Auftreten von meist asymmetrischen Arthritiden. Bevorzugt sind die Gelenke der unteren Extremitäten betroffen, während die kleinen Fingergelenke meist nicht befallen werden.

➤ Seronegativität und auffällige klinische Befunde erfordern die Tumordiagnostik

Die Synovitis verläuft nichterosiv, sodass die radiologischen Befunde unauffällig sind und der Rheumafaktor meist negativ ist. Bei einer seronegativen Arthritis mit starker Schmerzsymptomatik, deutlichem Gewichtsverlust, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathien und unzureichendem Ansprechen auf Steroide und/oder Basistherapeutika sollte in jedem Fall eine Tumordiagnostik veranlasst werden. Eine Karzinomarthrit trifft gehäuft bei Frauen mit einem Mammakarzinom oder auch bei Patienten mit Kolon- bzw. Bronchialkarzinom auf und kann der Manifestation der Tumorerkrankung um 8 bis 12 Monate vorausgehen. Die Therapie der onkologischen Grunderkrankung hat meist auch eine Besserung bzw. Remission der Karzinompolyarthrit zur Folge.

Kälteagglutininkrankheit

Es handelt sich um Immunglobulin(Ig)M-Autoantikörper, die primär (idiopathische Kälteagglutininenerkrankung) oder sekundär entweder monoklonalen Ursprungs bei B-Zell-lymphoproliferativen Erkrankungen (z. B. M. Waldenström, Plasmozytom) oder polyklonalen Ursprungs nach Infektionen (infektiöse Mononukleose oder Mykoplasmenpneumonie) gebildet werden. Sie binden bei niedrigen Temperaturen gegen ein bestimmtes Antigen der Erythrozytenoberfläche. Die Folge ist eine autoimmunhämolytische Anämie. Die Hämolyse findet v. a. in Bereichen der peripheren Blutbahn statt, in denen die Bluttemperatur am niedrigsten ist. Die Agglutination von Erythrozyten durch Antikörperbindung kann zu peripheren Durchblutungsstörungen führen. Neben einer chronischen hämolytischen Anämie, die sich nach Kälteexposi-

tion verschlimmert, weisen die Patienten häufig leichten Ikterus, Splenomegalie und Hämoglobinurie auf. Darüber hinaus können sie eine Raynaud-Symptomatik und Akrozyanose entwickeln, z. B. an Fingern, Zehenspitzen, Ohren und Nase, die schmerzhaft sein können und an eine rheumatische Systemerkrankung denken lassen.

Kryoglobulinämie

Bei Kryoglobulinen handelt es sich um Immunglobulinkomplexe, die bei Kälte präzipitieren. In mehr als 80% der Fälle liegt einer Kryoglobulinämie eine chronische Hepatitis C zugrunde. Außer bei rheumatischen Systemerkrankungen können Kryoglobuline auch bei lymphoproliferativen Erkrankungen wie dem M. Waldenström oder Plasmozytom nachweisbar sein. Es handelt sich dann meist um Kryoglobulinämien vom Typ I (monoklonales IgM, IgG, IgA).

Aufgrund der klinischen Symptome wie z. B. M. Raynaud, Arthralgien und Myalgien wird oft eine rheumatische Systemerkrankung vermutet und eine rheumatologische Abklärung frühzeitig im Verlauf veranlasst. Dabei sollte v. a. bei nachweisbarer Hepatosplenomegalie und monoklonalen Kryoglobulinen ein Lymphom immer differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Polymyalgia rheumatica

Insbesondere die atypische Manifestation einer Polymyalgia rheumatica (PMR) sollte an das Vorliegen eines Malignoms denken lassen, da die PMR letztlich immer eine Ausschlussdiagnose darstellt. Auf eine Tumorerkrankung hinweisende Symptome sind z. B. die Erstmanifestation einer polymyalgiformen Symptomatik vor dem 50. Lebensjahr, asymmetrische Myalgien, zusätzliche schmerzhafte Gelenke, verzögertes Ansprechen auf Kortison sowie eine BSG < 40 bzw. > 100 mm/h [15]. Am häufigsten sind myeloproliferative Syndrome (MPS) und MDS mit der PMR assoziiert [7]. Dabei geht die PMR der Diagnose der hämatologischen Erkrankung meist um 1 bis 12 Monate voraus.

Auch eine Arteriitis temporalis kann mit einer Tumorerkrankung assoziiert

Z Rheumatol 2011 · 70:561–566 DOI 10.1007/s00393-011-0816-4
© Springer-Verlag 2011

M. Reuss-Borst

Hämatologisch-onkologische Erkrankungen. Assoziierte rheumatische Symptome

Zusammenfassung

Bei bis zu 8% aller Tumorerkrankungen manifestiert sich ein paraneoplastisches Syndrom. Die Pathogenese ist bislang im Detail bei den meisten paraneoplastischen Syndromen nicht geklärt; vom Tumor sezernierte Hormone, Peptide, Wachstumsfaktoren und Zytokine bzw. Kreuzreaktivitäten zwischen malignen und normalen Zellen werden als pathogenetisch relevante Faktoren diskutiert. Paraneoplastische Syndrome können neben endokrinen, hämatologischen, neurologischen, auch rheumatische Beschwerden zur Folge haben. Andererseits können rheumatische Symptome bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen, insbesondere lym-

phoproliferativen Systemerkrankungen auf eine Zellinvasion, Kompression und/oder direkte hämatologische Wirkungen zurückgeführt werden. Ziel dieses Beitrags ist es, einen Überblick über die vielfältigen Assoziationen von rheumatischen Symptomen und hämatologischen/onkologischen Erkrankungen zu geben, die in der klinischen Praxis von Bedeutung sein könnten.

Schlüsselwörter

Paraneoplastisches Syndrome · Rheumaerkrankungen · Hämatologische Erkrankungen · Krebserkrankungen · Lymphome

Hemato-oncological diseases. Associated rheumatic symptoms

Abstract

Paraneoplastic syndromes are observed in up to 8% of tumor patients. These disorders arise from tumor secretion of hormones, peptides, growth factors or cytokines or from immune cross-reactivity between malignant and normal tissues. Among many others paraneoplastic syndromes may also affect the rheumatologic system resulting in various musculoskeletal symptoms and/or syndromes. On the other hand, mainly hematological or lymphoproliferative diseases may also cause rheumatic symptoms by cell invasion or

when affecting cellular elements of blood or the coagulation system. The aim of this article is to provide an overview of the various associations between rheumatic symptoms and hemato-oncological diseases which might be of importance in clinical practice.

Keywords

Paraneoplastic syndromes · Rheumatic diseases · Hematological diseases · Cancer · Lymphoma

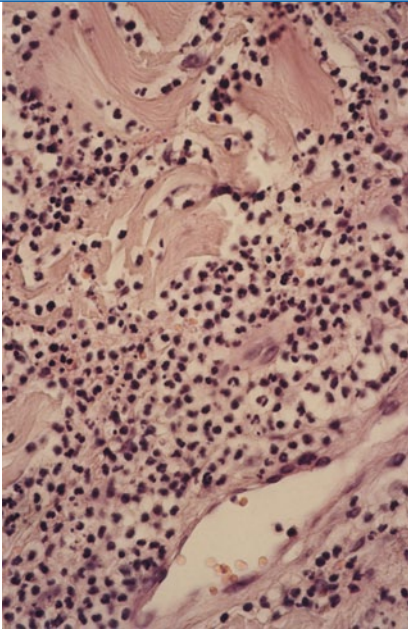


Abb. 1 ▲ Multiple polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) im Hautinfiltrat ohne Zeichen einer Vaskulitis. (HE-Färbung, Vergr. 450:1)

sein. So wurde in einer retrospektiven Studie von Liozon et al. [12] bei 20 von 271 Patienten (7,6%) mit Arteriitis temporalis ein Malignom diagnostiziert; hierbei unterschieden sich die Betroffenen im klinischen Verlauf nicht von den übrigen Patienten.

Sweet-Syndrom

Das Sweet-Syndrom wurde erstmals 1964 von R. Sweet als Krankheitsbild beschrieben (akute febrile neutrophile Dermatose, [20]). Klinisch manifestiert es sich durch Fieber, eine neutrophile Leukozytose sowie im Verlauf rasch auftretende bräunlich-livide, meist schmerzhaft, überwiegend im Gesicht oder an den oberen Extremitäten lokalisierte knotig erythematöse, papulöse und plaqueartige Hautveränderungen, die histologisch durch eine dichte Infiltration neutrophiler Granulozyten in den betroffenen Hautarealen charakterisiert sind ■ **Abb. 1**). In ca. 20% der Fälle geht das Sweet-Syndrom der Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie voraus bzw. tritt mit ihr zusammen auf. Häufig wurde es auch in Assoziation mit einem MDS und seltener mit anderen hämatologischen Erkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphomen beschrieben. Darüber hinaus kommt es gelegentlich auch

bei soliden Tumoren wie z. B. dem Mammakarzinom, gastrointestinalen Tumoren oder dem Melanom vor. Aber auch rheumatische Systemerkrankungen wie z. B. systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndrom (SS), RA] sowie M. Behçet und Polychondritis wurden zusammen mit einem Sweet-Syndrom beschrieben. Die Pathogenese ist noch immer unklar. Bei den Betroffenen finden sich exorbitant erhöhte Interleukin(IL)-6- und „Granulocyte-colony-stimulating-factor“(G-CSF)-Spiegel bei leicht erhöhter Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α - und normaler Il-1 β - sowie Interferon(IFN)- γ -Konzentration [17]. In bis zu 50% der Fälle treten beim Sweet-Syndrom Arthritiden auf, die vermutlich auf hohe IL-6-Spiegel zurückzuführen sind.

Therapeutisch kommen meist Steroide, Kolchizin sowie lokal Lugol-Lösung zum Einsatz, wobei paraneoplastische Sweet-Syndrome meist schlechter auf die Therapie ansprechen sollen. In diesen Fällen kann die zytostatische Therapie gelegentlich eine Besserung der Symptome zur Folge haben [4].

Raynaud-Syndrom

Manifestiert sich ein Raynaud-Syndrom erstmals bei einem Patienten, der älter als 50 Jahre ist, sollte differenzialdiagnostisch eine Tumorerkrankung erwogen werden, insbesondere dann, wenn die Finger asymmetrisch betroffen sind, rasch Nekrosen auftreten und/oder die Raynaud-Symptomatik nicht oder nur unzureichend auf eine vasodilatatorische Therapie anspricht [5]. Oft geht das Raynaud-Syndrom der Diagnose des Tumors voraus und bildet sich z. B. nach der Tumoresektion „spontan“ zurück [14]. Beschrieben wurden hepatozelluläre Karzinome, Ovarialkarzinome, Hypernephrome, aber auch Melanome, Lymphome und Plasmozytome in Assoziation mit einem Raynaud-Syndrom.

Hämatologische Systemerkrankungen mit rheumatischen Symptomen

Leukämische Arthropathie

Vor allem bei akuten Leukämien im Kindes- und Jugendalter ist das Auftreten einer (meist migratorischen) akuten Polyarthrit in 13–60% der Fälle zu beobachten. Am häufigsten sind Knie- und Sprunggelenke betroffen. Ursächlich für die Symptomatik ist die direkte Infiltration leukämischer Zellen in die Synovia und andere Gelenkstrukturen.

Bei akuten Leukämien im Kindes- und Jugendalter tritt die leukämische Arthropathie auf

Die leukämische Arthropathie kann Erstsymptom der Erkrankung sein und den Patienten zum Arzt führen, bevor andere Symptome wie z. B. gehäufte Infektneigung, Fieber, Gewichtsverlust etc. manifest werden. Bei akuten Leukämien im Erwachsenenalter wurde in 5,6% der Fälle eine leukämieassoziierte Arthropathie ca. 3,5 Monate vor der Diagnose der Leukämie in einer Untersuchung von Gur et al. [8] beschrieben.

Lymphome

Direkte ossäre Manifestation

Rheumatische Beschwerden, v. a. Knochen- und Gelenkschmerzen, können auch Ausdruck einer direkten ossären Manifestation eines Lymphoms sein. Es handelt sich dabei meist um Non-Hodgkin-Lymphome, während beim M. Hodgkin die primär skeletale Manifestation eine Rarität darstellt. In diesen Fällen sind meist die langen Röhrenknochen der oberen und unteren Extremitäten betroffen. Radiologisch finden sich Osteolysen mit mottenfraßähnlichem Destruktionsmuster, die bei Befall der Röhrenknochen meist metaphysär lokalisiert sind. Ein primärer Knochenbefall ist bei Lymphomen sehr viel seltener als die knöcherner Beteiligung im Rahmen einer generalisierten Erkrankung, die in 10–30% der Fälle zu erwarten ist. In Autopsiestudien finden sich ossäre Manifestationen bei fast 50% aller Pa-

tienten; diese bleiben in den meisten Fällen jedoch klinisch stumm. Insbesondere bei jungen Erwachsenen können in seltenen Fällen auch primäre Knochentumoren wie das Ewing-Sarkom oder auch ein malignes fibröses Histiozytom (MFH) rheumatische Beschwerden (Gelenkschwellungen und Schmerzen) verursachen.

POEMS-Syndrom/ multiples Myelom

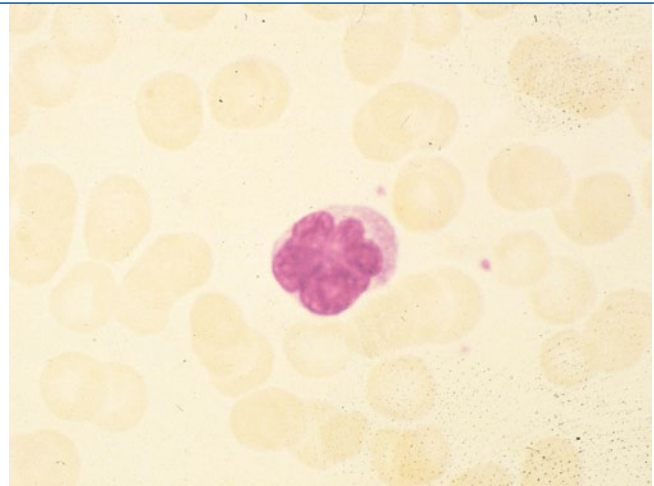
Das multiple Myelom/Plasmozytom soll als Sonderform des B-Zell-Lymphoms an dieser Stelle explizit erwähnt werden, da das Leitsymptom Rückenschmerzen den Patienten in der Praxis sehr oft primär den Orthopäden/Rheumatologen aufsuchen lässt. Basislaboruntersuchungen wie BSG und Serum- bzw. Immunelektrophorese können hier in >90% der Fälle rasch differenzialdiagnostisch eine Klärung herbeiführen [18]. Selten kann sich bei multiplem Myelom eine AL-Amyloidose mit der Folge von Amyloidsynovialitiden entwickeln.

Das POEMS-Syndrom („polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes“), eine Sonderform des multiplen Myeloms, umfasst die Symptome Polyneuropathie, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und Endokrinopathie. Häufig finden sich Hautveränderungen, die denen einer Sklerodermie ähnlich sein können. In Laborbestimmungen lässt sich eine monoklonale Gammopathie dokumentieren. Radiologisch werden singuläre oder multiple osteosklerotische Läsionen beschrieben (im Unterschied zu osteolytischen Veränderungen beim Plasmozytom). Sklerodermieartige Hautveränderungen werden auch beim Werner-Syndrom beobachtet, das neben endokrinen Abnormalitäten v. a. durch eine vorzeitige Alterung des Patienten und jugendliche Kataraktentwicklung gekennzeichnet ist.

M. Waldenström

Der M. Waldenström (früher: lymphoplasmozytoides Immunozytom) ist durch die monoklonale Sekretion von IgM charakterisiert und gehört zu den niedrigmalignen B-Zell-Lymphomen. Im Gegensatz zum Plasmozytom findet man häufig eine Lymphadenopathie, Hepato-

Abb. 2 ▶ Zerebriforme Sézary-Zelle im Blutausstrich (Vergr. 100:1)



splenomegalie, Zeichen der hämorrhagischen Diathese und ein Hyperviskositätssyndrom. Klinisch manifestiert sich der M. Waldenström oft mit ausgeprägter Abgeschlagenheit, Arthralgien, Akrozyanose und neurologischen Symptomen (z. B. Parästhesien der Hände und Füße, Kopfschmerzen).

Haarzelleukämie

Die Haarzelleukämie, ein niedrig-malignes B-Zell-Lymphom, ist eine seltene Erkrankung mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die klinischen Symptome sind meist Ausdruck einer Panzytopenie; daneben findet sich oft eine mäßiggradige Splenomegalie. Im peripheren Blut, im Knochenmark, aber auch in der Leber und in anderen Organen lassen sich monoklonal vermehrte Zellen mit einem unregelmäßigen Zytoplasmasaum finden, die als „Haarzellen“ bezeichnet werden. Im Serum können Paraproteine nachweisbar sein. Gelegentlich leiden die Patienten unter Arthritis, Serositis oder vaskulitischen Symptomen, sodass fälschlicherweise eine Kollagenose und/oder primäre Vaskulitis diagnostiziert wird. So sind beispielsweise Assoziationen der Haarzelleukämie und der Panarteriitis nodosa in der Literatur mehrfach beschrieben [9]

Sézary-Syndrom

Beim Sézary-Syndrom, einer Sonderform des T-Zell-Lymphoms, lassen sich CD4+ -T-Zellen mit auffallend gefaltetem oder zerebriformem Kernchromatin nachweisen (■ **Abb. 2**). Klinisch finden sich meist eine charakteristische exfolia-

tive Dermatitis, Erythrodermie sowie generalisierte Lymphadenopathie. Beschrieben sind Kasuistiken, in denen sich die Erkrankung als „klassische“ seropositive Polyarthritits manifestierte; dies gilt auch für andere seltene T-Zell-Erkrankungen wie die T-Prolymphozytenleukämie [6]

Hämoglobinopathien

Sichelzellenanämie

Das klinische Bild ist durch eine schwere, mit intermittierenden Krisen verbundene hämolytische Anämie gekennzeichnet. Ausdruck einer sog. Krise können massive Schmerzzustände, viszerale, aplastische oder hämolytische Beschwerden sein. Ursächlich für schmerzhafte Krisen sind oft auf Mikroinfarkten beruhende Nekrosen im Knochen (Hüftgelenk, Schultergelenke und Wirbelkörper sind am häufigsten betroffen) sowie in zahlreichen anderen Organen. Bei Kindern kommt es häufig zum „Hand-Fuß-Syndrom“, einer schmerzhaften Daktylitis aufgrund von Infarkten der Metakarpal- und Metatarsalknochen, die zur Verkürzung einzelner Zehen oder Finger führen kann. Der periphere Blutausstrich zeigt neben den pathognomonischen Sichelzellen „Target“-Zellen und Polychromasie.

Hämophilie

Bei Patienten mit einer Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und auch der sehr seltenen Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) kommt es gehäuft zu rezidivierenden, schmerzhaften Einblutungen in Gelenke und Muskulatur, die im Verlauf zu schweren Gelenkdestruktionen führen können. Gelenkblutungen machen ca.

75% aller Blutungsereignisse aus; hierbei ist meist ein Gelenk (wiederholt) betroffen. Die am häufigsten betroffenen Gelenke sind Ellenbogen- und Kniegelenke. Bei der klinischen Untersuchung ist das Gelenk geschwollen, überwärmt und in der Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt. Bei gleichzeitig vorliegendem Fieber muss ein infiziertes HämARTHROS ausgeschlossen werden.

— **Zu diesem Krankheitsbild gehören auch sog. Pseudotumoren.**

Diese können in langen Röhrenknochen sowie in den Knochen des Beckens, der Finger und der Zehen auftreten und aus rezidivierenden subperiostalen Blutungen mit Knochenstrukturen und -proliferationen resultieren. Eine Sonderform stellt die erworbene Hämophilie durch Autoantikörper gegen Faktor XIII dar (Hemmkörperhämophilie), die sowohl isoliert als auch im Rahmen von systemischen Autoimmunerkrankungen, aber auch als paraneoplastisches Syndrom bei Tumoren auftreten kann.

Fazit für die Praxis

- **Alle hämato-onkologischen Erkrankungen, insbesondere aber bestimmte Lymphomsubtypen, MDS und MPS sowie akute Leukämien können mit einer Vielzahl von rheumatischen Beschwerden assoziiert sein.**
- **Da diese Beschwerden häufig frühzeitig im Verlauf einer Erkrankung auftreten, kann die frühzeitige Diagnose ein besseres individuelles Therapieansprechen und konsekutiv Prognose zur Folge haben.**
- **Paraneoplastische Syndrome sind insgesamt selten; meist werden Kasuistiken oder kleine Serien publiziert. Demzufolge muss eine routinemäßig durchgeführte apparative onkologische „Überdiagnostik“ vermieden werden.**
- **Für ein paraneoplastisches Geschehen sprechen v. a. „Besonderheiten der klinischen Symptome“ wie z. B. abrupter Krankheitsbeginn, atypisches Manifestationsalter, schlechtes Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva, atypische Gelenkbeteiligung und auffällige (nicht durch das rheumatische Krankheitsbild erklärbare) Laborbefunde wie z. B. Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, M-Gradient in der Serumelektrophorese etc.**

— Eine zufällige Koinzidenz von Krankheiten ist im Einzelfall oftmals nicht sicher auszuschließen, insbesondere wenn sich Erkrankungen wie die Polymyalgia rheumatica und Tumorerkrankungen bevorzugt im höheren Patientenalter manifestieren.

Korrespondenzadresse

Prof Dr. M. Reuss-Borst



Fachklinik für Rheumatologie und Onkologie, Klinik Am Kurpark, Kurhausstr. 9, 97688 Bad Kissingen, monika@reuss-borst.de

Interessenkonflikt. Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baijens LW, Manni JJ (2006) Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck: four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263:32–36
2. Buchbinder R, Forbes A, Hall S et al (2001) Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 134:1087–1095
3. Chen KR, Carlson JA (2008) Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 9:71–92
4. Cohen PR (2007) Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2:34
5. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM (1992) Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 92:570–572
6. Dybier A, Hellquist L, Johansson B et al (2000) Seropositive polyarthritis and skin manifestations in t-prolymphocytic leukemia/sezary cell leukemia variant. *Leuk Lymphoma* 37:437–440
7. Espinosa G, Font J, Munoz-Rodriguez FJ et al (2002) Myelodysplastic and myeloproliferative syndromes associated with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a coincidental coexistence or a causal relationship. *Clin Rheumatol* 21:309–313
8. Gur H, Koren V, Ehrenfeld M et al (1999) Rheumatic manifestations preceding adult acute leukemia: characteristics and implication in course and prognosis. *Acta Haematol* 101:1–6
9. Hasler P, Kistler H, Gerber H (1995) Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum* 25:134–142
10. Hill CL, Zang Y, Sigurgeirsson B et al (2001) Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based Approach. *Lancet* 357:96–100

11. Krishna K, Yacoub A, Hutchins L et al (2011) Palmar fasciitis with polyarthritis syndrome in a patient with breast cancer. *Clin Rheumatol* 30:569–572
12. Liozon E, Loustaud V, Fauchais AL et al (2006) Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol* 33:1606–1614
13. Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF (1982) Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med* 96:424–431
14. Naschitz JE, Yeshurun D, Abrahamson J (1992) Arterial occlusive disease in occult cancer. *Am Heart J* 124:738–745
15. Naschitz JE, Rosner I (2008) Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Curr Opin Rheumatol* 20:100–105
16. Pelosof LC, Gerber DE (2010) Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 85:838–854
17. Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG et al (1993) Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 84:356–358
18. Reuss-Borst M (2005) Rheuma und hämato-onkologische Erkrankungen. *Z Rheumatol* 64:3–11
19. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F et al (2002) Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. *Arch Dermatol* 138:363–367
20. Sweet RD (1964) Acute febrile neutrophilic dermatosis. *J Dermatol* 76:349–356
21. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP (2009) Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Ca Cancer J Clin* 59:73–98