

# Rheumatologische paraneoplastische Syndrome

## Rheumatic Paraneoplastic Syndromes

### Autoren

Johannes Knitza, Georg Schett, Bernhard Manger

### Institut

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie,  
Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

### Schlüsselwörter

Malignom, Rheumatologie, Paraneoplasie, Myositis,  
Tumorsuche

### Key words

Malignancy, Rheumatology, Paraneoplasia, Myositis,  
Tumorsuche

Online-Publikation 15.07.2020

### Bibliografie

Akt Rheumatol 2020; 45: 531–534

DOI 10.1055/a-1201-2407

ISSN 0341-051X

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Johannes Knitza MHBA  
Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Ulmenweg 18  
91054 Erlangen  
johannes.knitza@uk-erlangen.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Rheumatologische paraneoplastische Syndrome sind selten, stellten jedoch eine wichtige Differenzialdiagnose zu klassischen rheumatologischen Krankheitsbildern dar. Durch das Erkennen der eindrücklichen Syndrome mit typischen Labor- und Untersuchungsbefunden ist oftmals eine beschleunigte Diagnose der zugrundeliegenden Malignität und kurative Therapie möglich. In dieser Übersichtsarbeit werden die Charakteristika rheumatologischer paraneoplastischer Syndrome vorgestellt.

### ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes in Rheumatology are rare, but they represent an important differential diagnosis to classic rheumatic and musculoskeletal diseases. The recognition of their typical laboratory and clinical examination findings often allows an accelerated diagnosis of the underlying malignancy and curative therapy. This review presents the characteristics of paraneoplastic syndromes in rheumatology

## Einleitung

Das primäre Ziel der Vorstellung beim Rheumatologen ist die Bestätigung oder der Ausschluss einer entzündlich rheumatischen Erkrankung (RMD) und Hilfe zu finden. Aufgrund der häufig unspezifischen Symptome und begrenzten ärztlichen Untersuchungszeit [10] gelingt auch erfahren rheumatologischen Fachärzten (FÄ) nicht immer eine korrekte Diagnosestellung bei klassischen und häufigen rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis [6]. Malignome gehen in etwa 8% der Fälle mit paraneoplastischen Syndrome einher [2]. Das Erkennen der typischen Charakteristika der paraneoplastischen Syndrome kann dann eine genauere Abklärung und rechtzeitige kurative Therapie ermöglichen. Wir möchten in dieser Übersichtsarbeit daher einige rheumatologische paraneoplastische Syndrome vorstellen.

## Rheumatologische paraneoplastische Syndrome

Essentiell für die Diagnose eines paraneoplastischen Syndroms ist eine kausale Beziehung zwischen den muskuloskelettalen Symptomen und dem zugrundeliegenden Malignom. Zur Begründung von Kausalität haben sich hier und in anderen Bereichen der Medizin die 9 Bradford Hill Kriterien etabliert. In dieser Übersichtsarbeit sollen daher Syndrome vorgestellt werden die diese Kriterien am ehesten erfüllen. ► **Tab. 1** zeigt diagnostische Hinweise auf ein rheumatisches paraneoplastisches Syndrom.

► **Tab. 1** Hinweise auf ein rheumatisches paraneoplastisches Syndrom [29].

▪ atypische Symptomkonstellation
▪ ungewöhnliches Erkrankungsalter
▪ ungewöhnliches Gelenkbefallsmuster
▪ ungewöhnlich hohe humorale Entzündungsaktivität
▪ B-Symptomatik
▪ starke distale Ödembildung
▪ palmare oder plantare Fasziiitis
▪ schlechtes Ansprechen auf Glukokortikoide, NSAR oder Immunsuppressiva
Bei Myositiden: Nachweis von Anti-TIF-1 $\gamma$ , Anti-NXP-2 Autoantikörpern, ausgeprägte Muskelbeteiligung (sehr hohe Kreatinkinasewerte), ausgeprägte Hautbeteiligung mit Ulzerationen bei fehlender Organbeteiligung, Therapierefraktärität

## Paraneoplastische Arthritis (PA)

Die paraneoplastische Arthritis ist besonders schwierig zu erkennen, da neben der Polyarthritis bei bis zu 23 % ein positiver Rheumafaktor und bei 11 % der Patienten positive anti-citrullinierte Proteine (ACPAs) vorliegen [13]. Eine asymmetrische Gelenkbeteiligung (91 %), vorwiegend männliche Beteiligung und ein schlechtes Therapieansprechen auf Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) lassen auf die paraneoplastische Genese schließen.

## Palmare Fasziiitis mit Polyarthritis (PFAS)

Die PFAS bietet im Vergleich zur PA durch die Entzündung der palmaren/plantaren Faszien ein markanteres Erscheinungsbild. Die symmetrische, schmerzhaft-schwellende der Hände mit betonter palmarer Gewebeerhärtung „woody hands“ führt häufig zu fortschreitenden Flexionskontrakturen ähnlich dem Morbus Dupuytren. Bei über der Hälfte der bekannten Fälle liegt ein Ovarialkarzinom bzw. ein anderes urogenitales Karzinom vor [18, 23].

## Pankreatische Pannikulitis mit Polyarthritis (PPP)

Eine Polyarthritis zusammen mit Pannikulitis, die einem Erythema nodosum ähnelt, tritt häufig bei Patienten mit Pankreatitis und stark erhöhten Lipasewerten auf [24]. Am häufigsten betroffen sind Knie-, Sprung-, Hand- und Metacarpophalangealgelenke. Beim Azinuszellkarzinom kommt es häufig auch zum PPP mit hohen Lipasewerten. Hier geht das PPP mit einer schlechten Prognose einher [36].

## Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)

Charakteristisch für das Syndrom sind symmetrische Weichteilschwellungen des Hand- und Fußrückens. Niedrigdosierte Kortikosteroide führen zu sehr gutem Therapieansprechen. Schlechtes Thera-

pieansprechen ist hinweisend auf das Vorliegen eines Malignoms, das bei etwa einem Drittel der Patienten vorliegt [15]. Serologisch konnten bei Patienten einer japanischen Kohorte erhöhte Serum Matrix Metalloproteinase 3 (MMP-3) Spiegel nachgewiesen werden [25].

## Tumorinduzierte Osteomalazie (TIO)

Das Syndrom wird durch seltene mesenchymale ossäre Tumorentitäten (40 %) oder Weichteiltumore (55 %) verursacht, wobei etwa 8 % maligne sind [12]. Tumorzellen setzen fibroblast growth factor 23 (FGF 23) frei, der durch Bindung an Rezeptoren proximaler Nierentubuluszellen zu vermehrter Phosphatsekretion führt [9]. Laborchemisch liegt eine Hypophosphatämie, Hyperphosphaturie, erhöhte alkalische Phosphatase und ein normwertiger bis erniedrigter 1,25-Dihydroxycholecalciferol Spiegel vor. Klinisch kommt es zu Knochenschmerzen, Spontanfrakturen, Muskelschwäche und Fatigue.

## Paraneoplastische Vaskulitis

Die kutane leukozytoklastische Vaskulitis ist die häufigste Form der Vaskulitis, die mit malignen Erkrankungen und palpablen Purpura der unteren Extremitäten einhergeht [8, 33]. In mehr als der Hälfte der Fälle liegt eine hämato-onkologische Systemerkrankung zu Grunde [4, 7]. Bei 3 Patienten wurde das Vollbild einer Purpura Schönlein-Henoch mit Arthritis und IgA-Ablagerungen dokumentiert [26].

## Hypertrophe Osteoarthropathie (Marie-Bamberger) (HOA)

Die klassische Paraneoplasie wird insbesondere durch thorakale Malignome und insbesondere Bronchialkarzinome hervorgerufen [11, 17]. Durch vermehrte Produktion von vascular endothelial growth factor (VEGF) kommt es zur Differenzierung des Periosts zu Osteoblasten [22]. Hierdurch kommt es zu den typischen Trommelschlegel-fingern (), -zehen, Arthritis, Arthralgien, Knochenschmerzen vor allem in Tibia und Femur durch Osteoproliferationen die in Szintigrafie und Positronenemissionstomografie (PET) dargestellt werden können [21].

## Malignom-assoziierte Myositis (CAM)

Inflammatorische Myopathien (IIM) umfassen eine heterogene Gruppe von Muskelerkrankungen [16] und gehen mit einem unterschiedlichen Malignomrisiko einher [28]. Die Untergruppe der Dermatomyositiden geht im Unterschied zu den anderen teilweise schlecht definierten IIM mit einem deutlichen erhöhten Malignomrisiko einher [28]. Das Malignomrisiko von Dermatomyositis Patienten mit Anti-TIF1 $\gamma$  ist um das 27-fache erhöht [34]. TIF-1 $\gamma$  ubiquitiniert das Tumorsuppressorgen p53, reguliert es dadurch herunter, was zu einer verminderten Apoptose von Tumorzellen führt. Das vermehrte Vorkommen von TIF-1 $\gamma$  in Haut und Muskelzellen unterstützt die ätiopathogenetische Bedeutung von TIF-1 $\gamma$  [30]. Antikörper gegen das nukleäre Matrixprotein 2 (NXP2) gehen ebenfalls mit einem etwa 4-fach erhöhtem Malignomrisiko im Ver-

► **Tab. 2** Rheumatische paraneoplastische Syndrome und deren Charakteristika [19, 20, 29].

Syndrom	klinische Beschwerden/ Besonderheiten	Labor	assoziierte Tumorentität
Paraneoplastische Arthritis	asymmetrische Arthritis, M>F	23 % RF, ACPA 11 %	Hämatookologisch (ca. ein Drittel), Adenokarzinome der Lunge, Mammakarzinome
Palmare Fasziiitis mit Polyarthritis	F>M, „woody hands“		Ovarialkarzinom (in fast 40 %), andere Tumoren des weiblichen Urogenitaltrakts
Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema	periphere dorsale Weichteilschwellung	MMP-3 Erhöhung	divers, ca. 30% paraneoplastisch bedingt
Pankreatische Pannikulitis mit Polyarthritis	Pankreatitis, Erythema nodosum, Arthritis	Lipase Erhöhung	Azinuszellkarzinom des Pankreas
Tumorinduzierte Osteomalazie	Knochenschmerzen, Spontanfrakturen, Muskelschwäche und Fatigue	Hypophosphatämie, Hyperphosphaturie, erhöhte alkalische Phosphatase	Sehr seltene mesenchymale, auch benigne Tumoren
Paraneoplastische Vaskulitis	palpable Purpura der unteren Extremitäten		Hämatookologisch, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, urogenitale Malignome
Hypertrophe Osteoarthropathie	gutes Ansprechen auf NSAR		Malignome des Thorax
Malignom-assoziierte Myositis	Dermatomyositis mit ausgeprägter Hautbeteiligung	Anti-TIF-1γ, Anti-NXP-2 Nachweis	Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, kolorektale Karzinome

F Frauen, M Männer, RF Rheumafaktor, ACPA Antikörper gegen citrullinierte Proteine, TIF-1γ anti-transcription intermediary factor 1 gamma, NXP-2 nuclear matrix protein 2, MMP-3 Matrix Metalloproteinase-3, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika.

gleich zur Normalbevölkerung einher [1]. Das Fehlen spezifischer Antikörper bei IIM Patienten geht auch mit einem erhöhten Malignomrisiko einher [35]. Rheumatologen sind sich einig, dass ein Malignom Screening generell bei IIM Patienten erfolgen sollte [5]. Es gibt Evidenz die ein blindes Screening von IIM Patienten unterstützt [14] und klare Algorithmen für das Screening bei IIM Patienten [31]. Die größte Wahrscheinlichkeit für ein Malignom liegt ein Jahr nach und 1 Jahr vor Symptombeginn und dehnt sich auf etwa 3 bis 5 Jahre vor/nach Symptombeginn aus [32].

### FAZIT UND AUSBLICK

Das Erkennen eines paraneoplastischen Syndroms und die korrekte weiterführende Abklärung wird aufgrund der geringen Datenlage und mangelnden Empfehlungen komplex bleiben. ► **Tab. 2** listet die besprochenen Syndrome und spezielle Charakteristika zusammenfassend auf. Innovative Entwicklungen wie „Liquid-Biopsy“ [3], die mittels Blutprobe Malignomdetektion ermöglichen und klinische Entscheidungsunterstützungssysteme, die passiv Informationen verarbeiten und Ärzte auf auffällige Befunde aufmerksam machen [27] könnten das klinische Vorgehen in Zukunft vereinfachen.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Interessenkonflikt

J. Knitza, G. Schett und B. Manger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- [1] Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W et al. Antinuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies and Edema, Muscle Disease, and Malignancy Risk in Dermatomyositis Patients. *Arthritis care & research* 2017; 69: 1771–1776
- [2] Baijens LWJ, Manni JJ. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* 2006; 263: 32–36
- [3] Cohen JD, Li L, Wang Y et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018; 359: 926
- [4] De Hollanda A, Beucher A, Henrion D et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: A multicenter retrospective study. *Arthritis care & research* 2011; 63: 1188–1194

- [5] Dutton K, Soden M. Malignancy screening in autoimmune myositis among Australian rheumatologists. *Internal Medicine Journal* 2017; 47: 1367–1375
- [6] Ehrenstein B, Pongratz G, Fleck M et al. The ability of rheumatologists blinded to prior workup to diagnose rheumatoid arthritis only by clinical assessment: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1592–1601
- [7] Fain O, Hamidou M, Cacoub P et al. Vasculitides associated with malignancies: Analysis of sixty patients. *Arthritis care & research* 2007; 57: 1473–1480
- [8] Greer JM, Longley S, Edwards NL et al. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 220–230
- [9] Hautmann AH, Hautmann MG, Kölbl O et al. Tumor-Induced Osteomalacia: an Up-to-Date Review. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 37
- [10] Irving G, Neves AL, Dambha-Miller H et al. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open* 2017; 7: e017902
- [11] Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H et al. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology* 2010; 15: 809–812
- [12] Jiang Y, Xia W-B, Xing X-P et al. Tumor-induced osteomalacia: An important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27: 1967–1975
- [13] Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: Case series. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 640–645
- [14] Leatham H, Schadt C, Chisolm S et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9639
- [15] Li H, Altman RD, Yao Q. RS3PE: Clinical and Research Development. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 49
- [16] Lundberg IE, Tjälmlund A, Bottai M et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76: 1955
- [17] Manger B, Lindner A, Manger K et al. Hypertrophe Osteoarthropathie. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2011; 70: 554
- [18] Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome—Systematic literature review of 100 cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 44: 105–111
- [19] Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology* 2014; 10: 662–670
- [20] Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes – A clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clinical Immunology* 2018; 186: 67–70
- [21] Manger B, Wacker J, Schmidt D et al. Clinical Images: Hippokrates confirmed by positron emission tomography. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63: 1150–1150
- [22] Martinez-Lavin M. Exploring the Cause of the Most Ancient Clinical Sign of Medicine: Finger Clubbing. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2007; 36: 380–385
- [23] Medsger JA Jr., Dixon JA, Garwood VF. Palmar Fasciitis and Polyarthritis Associated with Ovarian Carcinoma. *Annals of Internal Medicine* 1982; 96: 424–431
- [24] Narváez J, Bianchi MM, Santo P et al. Pancreatitis, Panniculitis, and Polyarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2010; 39: 417–423
- [25] Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Modern Rheumatology* 2012; 22: 584–588
- [26] Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR et al. Henoch-Schonlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 388–392
- [27] Price S, Spencer A, Medina-Lara A et al. Availability and use of cancer decision-support tools: a cross-sectional survey of UK primary care. *British Journal of General Practice* 2019; 69: e437
- [28] Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A et al. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2016; 21: 131–136
- [29] Schmalzing M. Paraneoplastische Syndrome in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2018; 77: 309–321
- [30] Scholtissek B, Ferring-Schmitt S, Maier J et al. Expression of the autoantigen TRIM33/TIF1 $\gamma$  in skin and muscle of patients with dermatomyositis is upregulated, together with markers of cellular stress. *Clinical and Experimental Dermatology* 2017; 42: 659–662
- [31] Selva-O'callaghan A, Martinez-Gomez X, Trallero-Araguas E et al. The diagnostic work-up of cancer-associated myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 630–636
- [32] Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O et al. Risk of Cancer in Patients with Dermatomyositis or Polymyositis. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 363–367
- [33] Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: Report of 15 cases. *Journal of Rheumatology* 2008; 35: 294–304
- [34] Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'callaghan A et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64: 523–532
- [35] Yang H, Peng Q, Yin L et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis research & therapy* 2017; 19: 259
- [36] Zundler S, Erber R, Agaimy A et al. Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver – case report and review of literature. *BMC Cancer* 2016; 16: 130