Die Diagnose dieser komplexen klinischen Bilder beruht vor allem auf einer systematischen Anamnese und einer eingehenden klinischen Untersuchung

Febrile Arthritis und Hautläsionen

Dr. med. Élodie Zürcher[a], Prof. Dr. med. Federico Balagué[b], Prof. Dr. med. Jean Dudler[b]

[a] Service des urgences, Hôpital fribourgeois, Fribourg; [b] Service de rhumatologie, Hôpital fribourgeois, Fribourg

Fallbeschreibung

Eine 73-jährige Patientin sucht infolge des schleichenden Auftretens von Arthralgien, Ödemen an den unteren Extremitäten und Hautläsionen vor dem Hintergrund intermittierender Fieberzustände die Poliklinik für Rheumatologie auf.

Sogleich klagt sie über Gelenkschmerzen, die vor drei Wochen an den Füssen und Sprunggelenken begonnen und sich schliesslich auf alle Gelenke ausgebreitet haben, auch auf die Handgelenke, Ellbogen, Schultern sowie auf ein Kniegelenk. Die Schmerzen sind eindeutig entzündlicher Natur, treten in der Nacht auf und führen zu einer Morgensteifigkeit von über zwei Stunden. Zweimal traten bei der Patientin ausserdem Fieberzustände von bis zu 38,5 °C auf, vor allem morgens. Darüber hinaus bemerkte sie am ganzen Körper die Bildung schmerzhafter, kutaner Knoten, die sie als «Haselnüsse» beschreibt. Sie berichtet dagegen nicht von einer Myalgie oder von Symptomen, die speziell auf eine Infektion hindeuten würden. Sie hat den Kanton seit 20 Jahren nicht verlassen, und abgesehen von einem schlechten Gebiss liegen keine Hinweise auf eine Ansteckung mit einem Infektionserreger vor. Die Patientin ist bei einigermassen guter Gesundheit, sie wird lediglich aufgrund von Bluthochdruck behandelt und erhält infolge einer Hypothyreose eine Substitutionstherapie.

Bei der klinischen Untersuchung wird eine ausgeprägte und symmetrische Polyarthritis festgestellt, welche die Schultern, die Ellbogen, die Handgelenke, mehrere Fingergrundgelenke, ein Kniegelenk und einige Zehengrundgelenke betrifft. Die Patientin ist überdies von zahlreichen kutanen, rötlichen und bei der Palpation schmerzhaften Knötchen bedeckt, vor allem an den unteren Extremitäten, aber auch an den Armen, im Gesicht und am Dekolleté. Der Rücken und der Bauch sind hingegen ausgespart (Abb. 1). Der übrige klinische Befund liefert keine weiteren Hinweise, insbesondere sind keine Lymphadenopathie oder Anzeichen einer

Abbildung 1: Multiple, noduläre, entzündliche Hautläsionen an den unteren und oberen Extremitäten sowie an der Hand.

Élodie Zürcher

pulmonalen, kardiovaskulären, gastrointestinalen oder neurologischen Störung zu beobachten.
Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen deuten auf ein Entzündungssyndrom hin (Blutsenkungsgeschwindigkeit: 60 mm/h, CRP 30 mg/l). Das kleine Blutbild ist normal und die Transaminasenwerte und das Kreatinin sind unauffällig.

1. Welcher erste Eindruck von dieser älteren Patientin mit Symptomen einer febrilen Polyarthritis und Hautläsionen trifft ihrer Ansicht nach zu, und welche ersten Schritte sind einzuleiten?

a) Eine febrile Arthritis gilt bis zum Nachweis des Gegenteils als septisch: notfallmässige Hospitalisation mit empirischer Antibiotikatherapie.
b) Eine febrile Polyarthritis mit Hautläsionen ist, besonders in subakuten Fällen, im Allgemeinen viral bedingt: symptomatische Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika.
c) Eine symmetrische Polyarthritis mit Knötchen ist, angesichts der Prävalenzdaten, einfach eine klassische, noduläre rheumatoide Arthritis: die erforderlichen Untersuchungen durchführen.
d) Dieses klinische Bild ist untypisch: eine eingehende Überprüfung ist angezeigt.
e) Eine febrile Polyarthritis kommt bei über Siebzigjährigen häufig vor und erfordert keine weitere Untersuchung.

Auch wenn eine febrile Monarthritis bis zum Nachweis des Gegenteils als septisch gilt, geht eine polyarthritische Erkrankung nur in seltenen Fällen auf eine Infektion zurück (eventuell eine Oligoarthritis, aber gewiss keine polyarthritische und symmetrische Erkrankung). Eine akute febrile Polyarthritis ist hingegen mit hoher Wahrscheinlichkeit viralen Ursprungs, bis das Gegenteil nachgewiesen ist. Allerdings sind die Hautläsionen untypisch und erinnern nur wenig an einen viralen Ausschlag, und auch die Progression spricht gegen diese Ätiologie, da virale Erkrankungen im Allgemeinen selbstlimitierend sind.
Eine rheumatoide Polyarthritis führt nicht zu Fieber von 38,5 °C, sondern höchstens zu subfebrilen Zuständen, und die rheumatoiden Knötchen sind nicht entzündlich, nicht schmerzhaft und treten vor allem an den Streckseiten und an Stellen auf, die einer mechanischen Belastung ausgesetzt sind. Dies ist bei den beobachteten Läsionen offenbar nicht der Fall.
Sobald eine virale oder mikrokristalline Erkrankung ausgeschlossen ist, beschränkt sich die Differenzialdiagnose einer febrilen Polyarthritis mit Fieber von ≥38,5 °C auf seltene systemische Krankheiten, Vaskulitiden und autoinflammatorische Erkrankungen. Bei dieser Patientin mit hochfebriler Polyarthritis und atypischen Hautläsionen ist eine eingehende Überprüfung ohne Zweifel angezeigt.

2. Welches diagnostische Vorgehen ist zu diesem Zeitpunkt am sinnvollsten?

a) Gelenkpunktion
b) Hautbiopsie
c) CT des Brust-, Bauch- oder Beckenraums
d) PET-Untersuchung
e) ANA, Antinukleosome und ANCA

Eine Gelenkpunktion gibt im vorliegenden Fall nur wenig zusätzliche Informationen. Es besteht kein Zweifel, dass es sich um eine entzündliche Störung handelt, und die Wahrscheinlichkeit liegt bei beinahe Null, dass Infektionserreger oder Mikrokristalle nachweisbar sind, die eine formelle und definitive Diagnose ermöglichen würden.
Die Hautveränderungen, die bei der Patientin zu beobachten sind, erinnern stark an ein Erythema nodosum, auch wenn das Bild ein wenig untypisch im Hinblick auf die Ausdehnung der Läsionen ist. Allerdings ist das Erythema nodosum nur eine von verschiedenen Formen von Pannikulitis, die sich alle in ihren Merkmalen und Ätiologien unterscheiden. Es ist darum wichtig, den genauen histologischen Typ der Hautläsionen zu bestimmen, und die Hautbiopsie ist diesbezüglich ein einfacher und letztlich wenig invasiver Eingriff.
Zwar ist es stets verlockend, angesichts einer wenig eindeutigen Problemstellung eine CT-Untersuchung des Brust-, Bauch- oder Beckenraums durchzuführen, besonders bei Vorliegen eines Entzündungssyndroms, gleichwohl ist der Nutzen gering. Während bei symptomatischen Patienten mit erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit Krebserkrankungen häufig sind (70 von 790 Fällen laut einer Studie), sind okkulte Tumoren sehr selten (2/790) und es bestehen fast immer direkte lokale Anzeichen (68/70).
Ähnliches trifft ohne Zweifel auch auf eine PET-Untersuchung zu, und es liegen noch weniger Hinweise vor, die auf einen konkreten Nutzen einer PET-Untersuchung in dieser Situation hindeuten würden, ganz abgesehen von Fragen der Strahlenbelastung und der Kostenrückerstattung. Auch wenn einer der Vorteile einer PET-Untersuchung bei einem Entzündungssyndrom ist, dass eine Erkrankung der grossen Blutgefässe erfasst werden kann, ist der diesbezügliche Nutzen noch umstritten, und das klinische Bild weist in diesem Fall keineswegs auf eine solche Pathologie hin.
Des Weiteren lässt in diesem Fall nichts zwingend auf eine Kollagenose oder ANCA-assoziierte Vaskulitis schliessen, und die Wahrscheinlichkeit, bei einer älteren Patientin leicht erhöhte antinukleäre Antikörper nachzuweisen, ist verhältnismässig hoch. Es ist wenig wahrscheinlich, dass einer dieser Tests entscheidende Erkenntnisse ergibt, weit wahrscheinlicher ist hinge-

gen, dass im Grenzbereich liegende Werte dazu veranlassen würden, weitere Untersuchungen ohne konkreten Nutzen durchzuführen.
Im vorliegenden Fall ergab die Hautbiopsie eine Erkrankung vom Typ lobuläre Pannikulitis mit lymphohistiozytärem Infiltrat ohne Hinweis auf eine granulomatöse Reaktion oder untypische Neutrophile oder Lymphozyten. Das klinische Bild spricht eher für eine Panarteriitis nodosa oder eine noduläre Vaskulitis als für ein Erythema nodosum mit septaler Pannikulitis.

3. Welche Ätiologie der Polyarthritis und der Hautläsionen ist bei dieser Patientin am wahrscheinlichsten?

a) Sarkoidose
b) Morbus Crohn
c) Medikamentös
d) Infektiös (vor allem Streptokokken oder *Mycobacterium tuberculosis*)
e) Andere

Die häufigsten Ätiologien eines Erythema nodosum sind in der Tat Infektionen (Streptokokken, Tuberkulose, Infektion der oberen Atemwege, Yersiniose), Arzneistoffe (orale Kontrazeptiva, Penicillin, Sulfonamide), einige systemische Erkrankungen und insbesondere die Sarkoidose und entzündliche Erkrankungen des Verdauungstraktes sowie Schwangerschaft, auch wenn in mehr als der Hälfte der Fälle keine Ursache ermittelt werden kann. Im vorliegenden Fall hat die Biopsie jedoch gezeigt, dass es sich nicht um ein Erythema nodosum handelt, sondern um eine Pannikulitis anderen Typs. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, eine Hautbiopsie durchzuführen (ausser in ganz eindeutigen Fällen).
Die Diagnose wurde letztlich einfach aufgrund eines Blutbildes gestellt, allerdings aufgrund eines grossen: Dieses zeigte eine diskrete Anämie, eine Thrombozytopenie und vor allem eine moderate Leukozytose (14 G/l mit 54% Blasten), weshalb schliesslich als endgültige Diagnose eine myelomonozytäre akute myeloische Leukämie (AML) festgestellt wurde.

4. Die Patientin leidet also an einer AML, die in Form einer febrilen Polyarthritis mit Hautläsionen auftritt. Welches Erscheinungsbild wäre typischer und würde es rechtfertigen, systematisch eine Leukämiediagnose zu erwägen?

a) Rheumatoide Polyarthritis
b) Gicht
c) Chondrokalzinose
d) Pathologische Fraktur
e) Knochennekrose

Eine Krebserkrankung, vor allem eine Leukämie oder ein Lymphom, kann zwar besonders bei Kindern in Form einer rheumatoiden Polyarthritis auftreten, beim Erwachsenen ist diese Assoziation indes selten, weshalb kein Anlass dafür besteht, systematische Untersuchungen zu deren Erfassung durchzuführen.
Eine Gicht wäre ein weit klassischeres Erscheinungsbild einer lymphoproliferativen Krankheit. Auch wenn 90% der Gichtfälle auf eine Ausscheidungsstörung der Nieren zurückgehen, sind 10% durch einen aufgrund verschiedener Begleiterkrankungen erhöhten Harnsäurespiegel bedingt (insbesondere durch Leukämie oder andere lymphoproliferative Krankheiten). Im vorliegenden Fall lag der Harnsäurespiegel bereits bei 405 µmol/l, und bei Nachweis einer Hyperurikämie muss ein Blutbild zum Ausschluss dieser Diagnose durchgeführt werden.
Das Alter der Patientin spricht mit Sicherheit nicht gegen das Vorliegen einer Chondrokalzinose, allerdings besteht kein Zusammenhang mit der onkologischen Diagnose.
Leukämien verursachen nur in geringem Ausmass fokale osteolytische Läsionen, können aber für eine Osteopenie und somit für eine Osteoporose mit sekundären Frakturen prädisponieren oder daran beteiligt sein. Abgesehen vom Myelom ist dieses Erscheinungsbild jedoch selten, und nicht bei jeder potenziell untypischen Fraktur muss nach einer Leukämie gesucht werden.
Auch wenn es vorstellbar ist, dass eine Osteonekrose durch eine lokalisierte Thrombose vor dem Hintergrund einer extremen Leukostase bedingt ist, sind Osteonekrosen im Allgemeinen idiopathisch oder stehen mit der Einnahme von Kortikoiden oder Alkoholmissbrauch im Zusammenhang; deshalb muss nicht systematisch eine Leukämie in Betracht gezogen werden.

5. Die Patientin zeigt rheumatologische Symptome in einem paraneoplastischen Kontext. Bei welchem klassischen rheumatologischen Erscheinungsbild muss systematisch eine eingehende Untersuchung zur Feststellung einer allfälligen Krebserkrankung erfolgen?

a) Rheumatoide Polyarthritis bei älteren Patienten
b) Lumboischialgie
c) Dermatomyositis
d) Arthralgie und Entzündungssyndrom
e) Polymyalgia rheumatica

Auch wenn bei einer rheumatoiden Polyarthritis, vor allem in seronegativen Fällen, oftmals auf die Möglichkeit einer zugrunde liegenden Krebserkrankung verwiesen wird, ist dieser Fall extrem selten und es ist nicht indiziert, systematisch nach einer solchen Erkrankung zu suchen, wenn keine einschlägige Anamnese oder ein klinisches Symptom darauf hindeuten. Im Falle einer Lumbalgie oder Lumboischialgie sollte

zwar eine systematische Suche nach «Red-Flag-Symptomen» erfolgen, andere Untersuchungen als eine Röntgenaufnahme oder schlimmstenfalls eine MRT des Rückenmarks sind jedoch nicht angezeigt.

Dagegen rechtfertigt derzeit eine Dermatomyositis beim Erwachsenen systematische und eingehende Untersuchungen zur Erfassung einer Krebserkrankung, da diesbezüglich eine extrem häufige Assoziation zu beobachten ist. Für dieses allgemeine Vorgehen werden in den nächsten Jahren wohl verbindlichere Regeln erlassen, nachdem die Entwicklung von Tests zur Bestimmung neuer, spezifischer, häufig mit einer paraneoplastischen Dermatomyositis assoziierter Autoantikörper abgeschlossen ist.

Bei symptomatischen Patienten mit erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit sind Krebserkrankungen wie erwähnt häufig, gleichwohl sind in diesen Fällen fast immer direkte lokale Anzeichen festzustellen, und eine systematische Suche nach einer Tumorerkrankung ist wahrscheinlich nicht sinnvoll, wenn keine klinischen Hinweise vorliegen. Die Polymyalgia rheumatica schliesslich ist nicht dafür bekannt, als paraneoplastische Krankheit aufzutreten. Doch weil es sich letztendlich um ein wenig spezifisches Bild handelt, ist auch hier die systematische Suche nach klinischen Hinweisen angezeigt, nicht jedoch nach einer Krebserkrankung selbst.

Diskussion

Bei systemischen rheumatologischen Beschwerden – mit oder ohne Fieber – werden häufig eine Infektion oder eine Krebserkrankung in Betracht gezogen. Infolgedessen werden zahlreiche radiologische und biomedizinische Untersuchungen durchgeführt. Eine febrile Polyarthritis ist jedoch nur selten septisch, und im Allgemeinen sind eine rheumatoide Polyarthritis und eine Kollagenose schlimmstenfalls subfebril.

Auch wenn oftmals eine paraneoplastische Krankheit erwogen wird, besonders wenn ein Entzündungssyndrom vorliegt, ist der Nutzen eingehender und systematischer onkologischer Untersuchungen sehr gering. Abgesehen von der Dermatomyositis sollte kein rheumatologisches Krankheitsbild zu einer systematischen Suche nach einer Krebserkrankung Anlass geben, jedenfalls nicht zu Beginn und wenn keine onkologischen Ereignisse in der Vergangenheit bekannt sind.

Grundlagen für die Diagnosestellung angesichts dieser komplexen klinischen Bilder ist vor allem eine systematische Anamnese und eine eingehende klinische Untersuchung zur Erfassung aufschlussreicher Hinweise, so wie in diesem Fall, in dem einfach ein grosses Blutbild durchgeführt wurde.

Korrespondenz:
Dr. med. Élodie Zürcher
Service des urgences
Hôpital fribourgeois
CH-1708 Fribourg
elodie.zuercher[at]h-fr.ch

Antworten: Frage 1: d. Frage 2: b. Frage 3: e. Frage 4: b. Frage 5: c.

Disclosure Statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. Ann Intern Med. 1986;104(4):515–23.
2 Paraneoplastic rheumatic syndromes. Fam AG. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14(3):515–33. Review. PMID: 10985984 [PubMed – indexed for MEDLINE] Related citations.
3 Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Semin Arthritis Rheum. 1999;29(1):43–55. Review. PMID: 10468414 [PubMed – indexed for MEDLINE] Related citations.
4 Revaz S, Dudler J, Kai-Lik So A. Fever and musculoskeletal symptoms in an adult: Differential diagnosis and management. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(4):641–51.
5 Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol. 2001;45(2):163–83; quiz 184–6.