

## Twee patiënten met gewrichtsklachten als initiële presentatie van een hematologische maligniteit

F.A.Meijer, H.R.M.Peeters, M.J.F.Starmans-Kool, H.van der Tempel en H.H.M.L.Houben

Een 75-jarige man en een 53-jarige vrouw hadden sinds enkele jaren gewrichtsklachten waarvoor zij met NSAID's werden behandeld. Na verergering van de klachten werd aanvullende diagnostiek verricht, waarbij een myeloproliferatieve stoornis van het beenmerg bleek. Bij de man, met polyarticulaire jicht secundair aan een chronische myelomonocytair leukemie, bleven de gewrichtsklachten daarna met medicamenteuze behandeling onder controle. De vrouw had langdurig stabiele pijnklachten bij een bekende polyartrose, waarbij na ontregeling van de klachten en ontwikkeling van pancytopenie een acute lymfatische leukemie werd vastgesteld; zij overleed na diverse chemokuren. Bij patiënten met atypische klachten van het bewegingsapparaat, een onverwacht beloop of afwijkende secundaire verschijnselen moet men denken aan een mogelijk onderliggende maligniteit.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:1799-801

Klachten van het bewegingsapparaat komen veelvuldig voor en kunnen door zeer uiteenlopende ziekten veroorzaakt worden. De differentiaaldiagnose van spier- en gewrichtsklachten kan moeilijk zijn en is voor een belangrijk deel gebaseerd op patroonherkenning. Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van 2 patiënten met ongebruikelijk verlopende gewrichtsklachten bij wie uiteindelijk een hematologische maligniteit werd gediagnosticeerd.

### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 75-jarige man, had in zijn voorgeschiedenis pneumosepsis, nefrectomie na pyelonefritis, myocardinfarct met coronaire bypassoperatie, alsmede een bloeding hoog in de tractus digestivus op basis van multipole ulcera duodeni. Op 72-jarige leeftijd werd patiënt gezien door de internist wegens een episode van koortspieken, verspringende artritiden en een leukocytose van  $25 \times 10^9/l$ . De resultaten van aanvullend serologisch onderzoek waren negatief, inclusief onderzoek op reumafactor, antinucleaire antistoffen (ANA) en anti-neutrofielencytosplasma-autoantistoffen (ANCA); een huid-spier-fasciebiopsie toonde geen vasculitis. Een crista biopsie gaf geen aanwijzingen voor hematologische maligniteiten. Gezien het ontbreken van aanwijzingen voor reumatoïde artritis, vasculitis, infectie of maligniteit, werd als diagnose gesteld: 'volwassen vorm van de ziekte van Still'. Dit is een vorm van gegeneraliseerde ontstekingsreacties, die doorgaans op kinderleeftijd voor het

eerst tot uiting komt, maar soms ook op volwassen leeftijd voorkomt, en gekenmerkt wordt door koorts, artralgieën of artritiden, 'rash', leukocytose en negatieve uitslagen van serologisch onderzoek op reuma-antistoffen. Patiënt werd behandeld met NSAID's, waarop de koorts, de gewrichtsklachten en in geringe mate ook de leukocytose verminderden.

Patiënt bezocht 3 jaar nadien voor de eerste maal de polikliniek Reumatologie wegens sinds 2 weken bestaande pijn en stijfheid van bovenarmen, ellebogen en knieën, die gepaard ging met zwelling van polsen, handen en ellebogen, alsmede langdurige ochtendstijfheid. Een week tevoren had patiënt bovendien koorts tot  $40^\circ\text{C}$  met koude rillingen. Daarvoor had de huisarts behandeling met flucloxacilline ingesteld, waarop de temperatuur normaliseerde. Bij lichamelijk onderzoek werd echter nog steeds een hevige acute oligo-artritis gezien van de polsen en enkele metacarpofalangeale gewrichten. Er was capsulaire bewegingsbeperking van beide schouders. Bij overig lichamelijk onderzoek waren geen klieren palpabel, aan hart en longen en abdomen werden geen afwijkingen gevonden. Het laboratorium toonde een toegenomen leukocytose van  $48 \times 10^9/l$ , met in de differentiatie 78% neutrofiële granulocyten, 8% lymfocyten, 13% monocytten, 0,1% eosinofielen, 0,1% basofielen en 1 erythroblast per 100 leukocyten. De overige bevindingen waren als volgt: trombocytengetal:  $42 \times 10^9/l$ ; Hb: 6,0 mmol/l; 'mean corpuscular volume' (MCV): 103 fl; C-reactief proteïne (CRP): 42 mg/l; creatinine: 207  $\mu\text{mol/l}$ ; urinezuur: 0,74 mmol/l; lactaatdehydrogenase (LDH): 733 U/l; alkalische fosfatase (AF): 513 U/l;  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ GT): 233 U/l; ferritine: 1248  $\mu\text{g/l}$ ; IgA: 1,0 g/l; IgG: 23,7 g/l; IgM: 1,2 g/l.

Aanvullend serologisch onderzoek naar reumafactoren liet marginaal verhoogde uitslagen zien van de latexfixatie-

Atrium Medisch Centrum, afd. Reumatologie, H. Dunantstraat 5, 6419 PC Heerlen.

Hr.F.A.Meijer, assistent-geneeskundige; hr.dr.H.R.M.Peeters, hr.H.van der Tempel en hr.dr.H.H.M.L.Houben, reumatologen; mw.dr.M.J.F. Starmans-Kool, internist.

Correspondentieadres: hr.F.A.Meijer (artsassistent@atriummc.nl).

test (22 U/ml) en de Waaler-Rose-test (50 U/ml). Een thoraxfoto en een echografie van de buikorganen toonden geen afwijkingen. Hoewel bij gewrichtspunctie geen urinezuurkristallen konden worden aangetoond, werd als werkhypothese gedacht aan oligoarticulaire jicht, mogelijk als gevolg van een hematologische maligniteit. Bij aanvullend beenmergonderzoek werd een chronische myelomonocytaire leukemie vastgesteld.

De behandeling werd overgenomen door de internist. De gewrichtsklachten bleven de 2 jaar daarna goed onder controle met colchicine en allopurinol en zo nodig prednisolon.

Patiënt B, een 53-jarige vrouw, werd sinds enkele jaren met ruime intervallen gecontroleerd op de polikliniek Reumatologie wegens primaire arthrosis deformans, die periodiek werd gecompliceerd door geringe synovitisverschijnselen van met name de kleine vingergewrichten. De uitslagen van laboratoriumonderzoek waren negatief gebleven, inclusief die van serologisch onderzoek naar reuma. Onder behandeling met NSAID's en een lage onderhoudsdosering hydroxychloroquine was er een adequate controle van de gewrichtsklachten. De voorgeschiedenis vermeldde verder een curatieve hysterectomie vanwege een cervixcarcinoom, een operatie aan het metatarsofalangeale (MTP)-1-gewricht vanwege arthrosis deformans en een hernia nuclei pulposi (HNP) 13 jaar tevoren met sedertdien persisterende lumbago.

Patiënte kreeg in korte tijd hevige progressieve pijnklachten in onderrug en schouders. Neurologische screening toonde geen aanwijzingen voor een recidief van HNP, waarop patiënte gedurende enkele weken werd behandeld met opklimmende doseringen diclofenac (tot 100 mg 2 dd), tramadol (tot 100 mg 4 dd) en diazepam (tot 10 mg 2 dd). Omdat de klachten desondanks niet afnamen, werd patiënte met spoed verwezen naar de polikliniek Reumatologie voor screening op een actieve reumatische aandoening. Naast hevige pijn in schouders en rug waren er sufheid, misselijkheid, braken, anorexie, gewichtsverlies en koorts tot 39,5°C. Lichamelijk onderzoek liet vooral een pijnlijke beperking van de schouders zien, maar geen tekenen van actieve artritis, peri-artritis of vasculitis.

Bij laboratoriumonderzoek viel vooral een trombocytopenie op van  $27 \times 10^9/l$  op. Overige bevindingen waren: Hb: 5,3 mmol/l; leukocyten:  $5,7 \times 10^9/l$ ; in de differentiatie waren 17% staven, 34% segmentkernigen, 30% lymfocyten, 6% monocyten, 4% metamyelocyten, 3% myelocyten, 5% blasten en 4% erytroblasten; CRP: 375 mg/l; AF: 985 U/l;  $\gamma$ GT: 5832 U/l; aspartaataminotransferase (ASAT): 171 U/l; alanineaminotransferase (ALAT): 201 U/l.

De ruime hoeveelheden pijnmedicatie werden verminderd met goed effect op de leverfunctiestoornissen. Aanvullend werd beenmergonderzoek verricht. Een acute lymfa-

tische leukemie (ALL) werd hierin gezien, zodat als diagnose werd gesteld 'acute lymfatische leukemie met secundaire botpijnen en intoxicatie met analgetica en sedativa'. Patiënte bleek uiteindelijk na diverse chemokuren een refractaire vorm van ALL te hebben. Zij overleed enkele maanden later.

## BESCHOUWING

Diverse klachten van het bewegingsapparaat kunnen optreden als paraneoplastisch fenomeen (tabel).<sup>1</sup> Bij de 2 beschreven patiënten met een onderliggende hematologische maligniteit waren gewrichtsklachten de reden van verwijzing.

Verscheidene mechanismen kunnen leiden tot paraneoplastische gewrichtsklachten. Ten eerste kan er invasie van bot, gewricht of spierweefsel zijn door tumorweefsel. Ten tweede kunnen paraneoplastische syndromen geïnduceerd worden door secretie van diverse mediators door tumoren. Ten derde kan een geactiveerd immuunsysteem verschijnselen uitlokken, die zowel bij systemische inflammatoire ziekten (artritis, vasculitis) als bij maligniteiten (koorts, gewichtsverlies en malaise) kunnen optreden. Tenslotte kun-

### Mogelijke reumatologische manifestaties van maligniteiten

#### artropathie

- lokale articulaire betrokkenheid bij kanker
- klachten lijkend op reumatoïde artritis
- 'kanker-polyartritis'
- polymyalgia rheumatica en atypisch polymyalgisch syndroom
- fasciitis palmaris en artritis
- jicht
- 'relapsing' polychondritis
- syndroom van reversibele, seronegatieve symmetrische polyartritis met 'pitting' oedeem (RS3PE)
- sacroiliitis
- volwassen vorm van de ziekte van Still

#### myopathie

- dermatomyositis, polymyositis en dermatomyositis sine myositis
- gelokaliseerde nodulaire myositis
- necrotiserende myopathie
- myastheniesyndroom van Lambert-Eaton

#### sclerodermie, panniculitis, fasciitis

- systemische sclerose
- eosinofiele fasciitis
- erythema nodosum
- panniculitis-artritis

#### vasculitis

#### overig

- complex regionaal pijnsyndroom
- syndroom van Sjögren
- osteomalacie
- skeletale hyperostose
- antifosfolipidesyndroom
- cryoglobulinemie

nen klachten ontstaan als bijwerking van de oncologische medicatie voor de tumor.<sup>1,2</sup>

Gegevens over het optreden van klachten van het bewegingsapparaat als paraneoplastisch fenomeen zijn schaars en betreffen veelal casuïstische mededelingen. Het bekendste paraneoplastische verschijnsel is (poly)arthritis. Vaak gaat het hierbij om patiënten met hematologische maligniteiten.<sup>3</sup> Geschat wordt dat bij 10% van alle patiënten met leukemie gewrichtsklachten optreden en dat zelfs bij ongeveer de helft van deze patiënten de gewrichtsklachten voorafgaan aan het stellen van de diagnose 'leukemie'.<sup>3</sup> Daarnaast zijn er ook diverse casusbeschrijvingen van (poly)arthritis, al dan niet in combinatie met fasciitis palmaris, bij patiënten met solide tumoren.<sup>3-6</sup> Ook zijn er casuïstische beschrijvingen over vasculitis als paraneoplastisch verschijnsel bij maligniteiten, eveneens vooral bij hematologische maligniteiten.<sup>7</sup>

De twee casussen die wij in dit artikel beschrijven illustreren de noodzaak van alertheid op signalen die bij patiënten met klachten van het bewegingsapparaat zouden kunnen duiden op een andersoortige oorzaak dan een systemische inflammatoire aandoening zoals reumatoïde artritis. Het is niet kosteneffectief om alle patiënten met spier- en gewrichtsklachten te screenen op maligniteiten, maar wel blijft het noodzakelijk om opmerkzaam te zijn op signalen die kunnen wijzen op een onderliggende maligniteit. Bij patiënten met klachten van het bewegingsapparaat zouden de volgende kenmerken moeten doen denken aan een mogelijk onderliggende maligniteit: (a) reumatische syndromen waarvan een verhoogd verband met een maligniteit bekend is (zoals ziekte van Sjögren); (b) epidemiologische factoren (zoals leeftijd, geslacht, familiale belasting en risicogedrag); (c) moeilijk classificeerbare klachten; (d) een afwijkend beloop; (e) afwijkende secundaire verschijnselen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 april 2005

---

## Literatuur

- 1 Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
- 2 Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60:433-41.
- 3 Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2001;30:40-4.
- 4 Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:353-4.
- 5 Wiese W, Alansari H, Tranchida P, Madrid FF. Paraneoplastic polyarthritis in an ovarian teratoma. *J Rheumatol* 2004;31:1854-7.
- 6 Martorell EA, Murray PM, Peterson JJ, Menke DM, Calamia KT. Palmar fasciitis and arthritis syndrome associated with metastatic ovarian carcinoma: a report of four cases. *J Hand Surg [Am]* 2004;29:654-60.
- 7 Sanchez NB, Canedo IF, Garcia-Patos PE, de Unamuno Perez P, Benito AV, Pascual AM. Paraneoplastic vasculitis associated with multiple myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:731-5.

---

## Abstract

**Two patients with joint pain as initial presentation of a haematological malignancy.** – A 75-year-old man and a 53-year-old woman had long-standing joint pain, for which they had been treated with NSAIDs. When the symptoms worsened, a thorough diagnostic investigation was conducted that revealed myeloproliferative bone-marrow disorders in both patients. The man, who had polyarticular gout secondary to chronic myelomonocytic leukaemia, was able to maintain control of his joint pain with medical treatment. In the woman, with a history of stable joint pain due to polyarthritis, deterioration of the symptoms and the development of pancytopenia led to a diagnosis of acute lymphocytic leukaemia; she died after receiving multiple courses of chemotherapy. The possibility of an underlying malignancy should be considered in patients with atypical symptoms in the locomotor system, an unexpected course or anomalous secondary symptoms.  
*Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:1799-801