

# Fieber unklarer Genese aus rheumatologischer und onkologischer Sicht

Marc Schmalzing



# Maligne Erkrankungen

- ▶ Vorhofmyxom
- ▶ Kolonkarzinom
- ▶ **Hepatozelluläres Karzinom oder Lebermetastasen**
- ▶ Kaposi's Sarkom, oder anderes Sarkom
- ▶ Bronchialkarzinom
- ▶ **Nierenzellkarzinom**
  
- ▶ (Aleukämische) **Leukämie**
- ▶ **Lymphom, vor allem NHL**
- ▶ Multiples Myelom
- ▶ Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

# Untersuchungen zum Ausschluss Malignom – je nach Alter! (und immer wieder Anamnese und körperliche Untersuchung)

## ▶ 1. Stufe:

- ▶ *Elektrophorese, Immunfixation, mikroskopisches Diff-BB*
- ▶ *Knochenmarkpunktion inkl. Zytologie, Zytogenetik, FACS, Histo, ggf. Molekulargenetik (MDS)*
- ▶ *Schnittbildgebung Ganzkörper-CT*
- ▶ *ÖGD inkl. tiefe Duodenalbiopsie (Whipple, Sprue)*
- ▶ *Ileokoloskopie (auch Frage CED)*
- ▶ *Gynäkologe, Urologe*

## ▶ 2. Stufe:

- ▶ *PET-CT*
- ▶ *Gezielte Biopsien (Lymphknoten, solide Tumoren...)*

## ▶ 3. Stufe: ungezielte Biopsien

- ▶ *Leber (T-NHL, Sarkoidose)*
- ▶ *Tiefe Hautmuskelbiopsie (Sarkoidose, intravaskuläre Lymphome)*

# Systemische entzündliche Erkrankungen

- ▶ Prodromal: Rheumatoide Arthritis
  - ▶ Spondyloarthritiden (SpA): Entesen? Reaktive Arthritis
  - ▶ Kollagenosen inkl. Antiphospholipidsyndrom
    - ▶ *SLE (Dr. House lässt grüßen)*
  - ▶ Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
  - ▶ Primäre systemische Vaskulitiden
    - ▶ *ANCA-assoziierte Vaskulitis*
    - ▶ *Riesenzellerteriitis, vor allem bei fehlendem Befall der Arteria temporalis*
    - ▶ *Sehr selten, aber schwierig zu diagnostizieren: klassische Panarteriitis nodosa (cPAN)*
- 
- ▶ Autoimmunserologie:
    - ▶ *Rheumafaktor, Anti-CCP-AK*
    - ▶ *ANA, ENA, dsDNS-AK*
    - ▶ *ANCA*
  - ▶ Bei V.a. SpA:
    - ▶ *HLA-B27*
    - ▶ *MRT ISG*
    - ▶ *Entesen: Sono oder MRT*

# Organstaging bei Verdacht auf rheumatisch-entzündliche Systemerkrankung:

- ▶ Haut? Augen? Nerven?
- ▶ Bei Raynaud Kapillarmikroskopie
- ▶ CT Thorax low dose
- ▶ Abdomensonographie
- ▶ Urin-Status, -Sediment
- ▶ Echokardiographie
- ▶ (Digitale Subtraktionsangiographie renal und mesenterial (cPAN?))

# Beispiel Panarteriitis nodosa

- ▶ Chapel-Hill-Klassifikation: Beteiligung mittelgroßer Arterien
- ▶ Arterielle Mikroaneurysmen! (renal, mesenterial)
  
- ▶ B-Symptome 80%
- ▶ Vaskulitische Neuropathie 75%
- ▶ Arthralgien / Myalgien 60%
- ▶ Haut: **Livedo racemosa**, Purpura, Ulzera 50%
- ▶ Niere (aber keine Glomerulonephritis!) 50%
- ▶ Gastrointestinal: Ulzera, Angina abdominalis 40%
- ▶ Arterielle Hypertonie 35%
- ▶ Lungeninfiltrate 25%
- ▶ Cerebrale Ischämie 20%
- ▶ Orchitis 20%
- ▶ kardial 10%, periphere Arterien (Claudicatio, Nekrose) 10%

# Beispiel Riesenzellarteriitis

- ▶ Früherer Begriff „Arteriitis temporalis“ nur Teilmenge der Erkrankung
- ▶ Klinik bei Aortitis ohne temporalen Befall:
  - ▶ *B-Symptome und sonst nix!*
- ▶ Komplikationen:
  - ▶ *Erblindung*
  - ▶ *Cerebrale Ischämie (3-7%): v.a. vertebrobasilär*
  - ▶ *Im Verlauf: Aortenaneurysma*
- ▶ Aktuelle Eular-Empfehlungen von 2019: Behandlung in Zentren
  - ▶ *Stellenwert der steroidsparenden Therapie (Tocilizumab, Methotrexat)*

# Beispiel Morbus Still

- ▶ Patienten meist schwer krank
- ▶ Hohes Fieber mit abendlichen Spitzen
- ▶ Abendliches (urtikarielles) lachsfarbenes Erythem: „intern‘s rash“
- ▶ Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie
- ▶ Leukozytose (neutrophil), HYPERFERRITINÄMIE, Leberwerte erhöht (führend oft LDH)
- ▶ Arthritis, (Peri-)Pharyngitis
  
- ▶ Ausschluss!!! Lymphom / Neoplasie, andere rheumatische-entzündliche Erkrankung, Infektion



# Hereditäre Fiebersyndrome – Genetische Diagnostik

## Periodisches Auftreten von Fieber bzw. Entzündung

- ▶ Häufigstes: Familiäres Mittelmeerfieber („Blinddarmnarbe“)
- ▶ CAPS = Cryopyrin-assoziierte Syndrome (Prävalenz 1:360.000)
  - ▶ *Familiäre Kälteurtikaria*
  - ▶ *Muckel-Wells-Syndrom (Schwerhörigkeit)*
  - ▶ *Schwerste Form: NOMID/CINCA*
- ▶ TRAPS = Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes Syndrom
  - ▶ *Ödeme? Faszitis? Lange Fieberschübe?*
- ▶ HIDS = Hyperimmunglobulin D-Syndrom
  - ▶ *Gastrointestinale Syndrome? IgD-Spiegel?*
- ▶ PFAPA = Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis

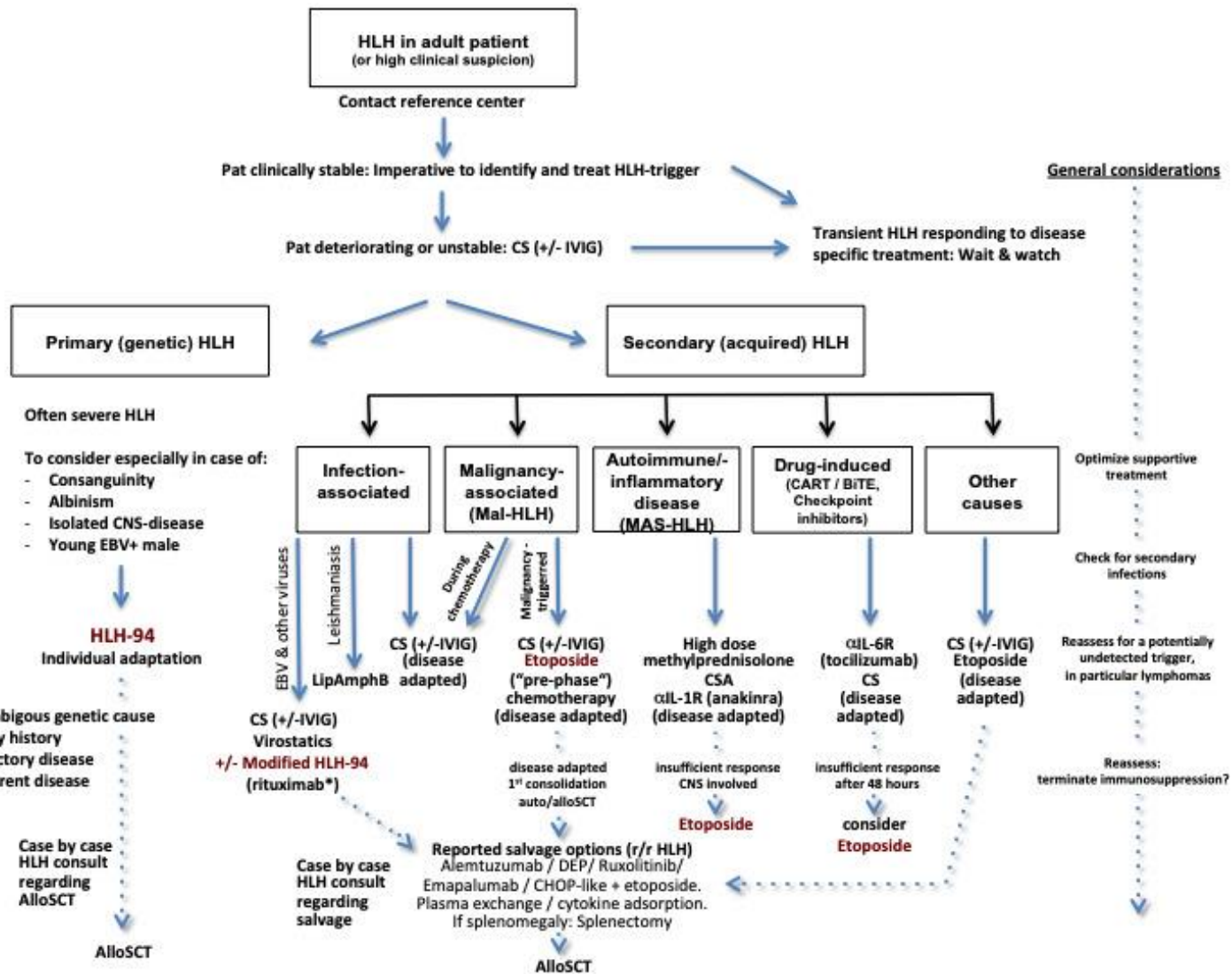
# Hämophagozytische Syndrome – Aktuelle Empfehlungen

## Diagnostik

The diagnosis HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled.

1. A molecular diagnosis consistent with HLH
2. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 out of the 8 criteria below).
  - \* Fever
  - \* Splenomegaly
  - \* Cytopenias (affecting  $\geq 2$  of 3 lineages in the peripheral blood):
    - hemoglobin  $< 90$  g/L (in infants  $< 4$  weeks: hemoglobin  $< 100$  g/L),
    - platelets  $< 100 \times 10^9/L$ ,
    - neutrophils  $< 1.0 \times 10^9/L$ .
  - \* Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
    - fasting triglycerides  $\geq 3.0$  mmol/L (i.e.  $\geq 265$  mg/dL),
    - fibrinogen  $\leq 1.5$  g/L.
  - \* Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes.  
No evidence of malignancy.]
  - \* Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)
  - \* Ferritin  $\geq 500$  microgram/L
  - \* Soluble CD25 (i.e. soluble IL-2 receptor)  $\geq 2400$  U/ml

# Hämophagozytische Syndrome – Aktuelle Empfehlungen Therapie



# Zusammenfassung

- ▶ Maligne Erkrankungen und rheumatisch-entzündliche Systemerkrankung sind wichtige Differentialdiagnosen bei Fieber / Entzündung unklarer Genese
- ▶ Zum Ausschluss von Malignomen eignet sich ein abgestuftes diagnostisches Programm.
- ▶ Autoimmunserologie und Organstaging bei Verdacht auf rheumatisch-entzündliche Erkrankung
  - ▶ *Fallstricke der Autoimmunserologie*
- ▶ Erkrankungsbeispiele:
  - ▶ *Riesenzellarteriitis (z. B. ohne Arteriitis temporalis)*
  - ▶ *M. Still, Panarteritiis nodosa, Hämophagozytische Syndrome*
  - ▶ *Periodische Fiebersyndrome*