

Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für
W.-J. Mayet

Ein Service von Springer Medizin

Z. Rheumatol. 2011 · 70:567–572 · DOI 10.1007/s00393-011-0812-8

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

W.-J. Mayet

Gastrointestinale Tumoren

Klinische Ausprägung paraneoplastischer rheumatischer Symptome

Redaktion

E. Märker-Herrmann, Wiesbaden

Gastrointestinale Tumoren

Klinische Ausprägung paraneoplastischer rheumatischer Symptome

Paraneoplastische rheumatische Symptome treten in variablen Formen auf und sind oft nicht von den klinischen Symptomen klassischer rheumatologischer Erkrankungen zu unterscheiden. Gleichwohl können rheumatische Syndrome erste Zeichen eines noch nicht entdeckten Malignoms sein, und die klinische Aktivität rheumatologischer Symptome kann als Marker für die Wirksamkeit der Tumortherapie dienen. In der vorliegenden Arbeit wird der Aspekt maligner Tumoren im Kontext rheumatologischer Erkrankungen mit besonderem Fokus auf gastrointestinale Tumoren behandelt.

Paraneoplasien sind malignomassoziierte Symptome unabhängig von einer Tumorerkrankung oder Metastasierung. Bei 7–10% aller Tumorerkrankten kommt ein sog. paraneoplastisches Syndrom vor. Zugrunde liegen meist hämatologische oder auch solide Malignome [31].

— Rheumatische Syndrome können erste Zeichen eines noch nicht entdeckten Malignoms sein.

Die klinischen Symptome paraneoplastischer rheumatischer Krankheiten verlaufen in der Regel parallel zur Tumorerkrankung. Manchmal ist eine korrekte Zuordnung der Symptome kaum möglich [8]. Nach dem Auftreten rheumatologischer Symptome können daher bis zur endgültigen Tumordiagnose Jahre vergehen

[23]. Oft führt die Tumorsanierung dann zu einer Rückbildung der rheumatologischen Symptome [18]. Eine Klassifikation malignomassoziiertes rheumatisches Syndroms ist in **Tab. 1** vorgenommen.

Arthritische Syndrome

Krebsarthritis

Die karzinomatöse Polyarthrit ist eine atypische Präsentation (asymmetrisch, seronegativ) der klassischen rheumatoiden Arthritis. Charakteristischerweise tritt diese Arthritis bei älteren Menschen sehr plötzlich auf. Oft sind die unteren Extremitäten betroffen; Handgelenke und kleine Fingergelenke sind meist nicht beteiligt. Typische radiologische Veränderungen der klassischen rheumatoiden Arthritis, ebenso Rheumafaktoren und Rheumaknoten fehlen (**Tab. 2**). Die Symptome sind mit soliden Neoplasien des Kolons, des Magens, des Ösophagus und des Pankreas assoziiert [27]. Eine Infiltration der beteiligten Gelenke durch den zugrunde liegenden Tumor findet in der Regel nicht statt, obwohl auch die Synovialinfiltration des Tumors zu einer Arthritis führen kann [10]. Als möglicherweise pathogenetisch relevant werden die Kreuzreaktionen von tumorspezifischen T-Zellen mit synovialen Antigenen oder auch zirkulierende Immunkomplexe diskutiert [7].

Der erste therapeutische Ansatz ist die Behandlung des ausschlaggebenden Tumors. Meist sind die Symptome nach chi-

urgischer Resektion des Tumors rückläufig. Falls es zu einem Rezidiv der Arthritis kommt, muss auch an ein Tumorrezidiv gedacht werden [27]. Verläuft die Arthritis besonders therapieresistent, muss eine sog. infiltrative Arthritis (direkte Tumorerkrankung durch Metastasen) in Erwägung gezogen werden.

Polyarthrit mit palmarer Fasziitis

Das Syndrom präsentiert sich mit einer palmaren Fasziitis und einem Spektrum von einer diffusen Schwellung mit Rötung und Überwärmung bis hin zu einer typischen Dupuytren-Kontraktur sowie einer atypischen rheumatoiden Arthritis (negative Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper). Die klinische Abgrenzung zur klassischen rheumatoiden Arthritis ist oft schwierig, da die proximalen Interphalangealgelenke und Metakarpophalangealgelenke betroffen sind. Eine Assoziation des Syndroms zu Magenkarzinomen ist beschrieben [2, 8]. Die Symptome können der klinischen Tumormanifestation über ein Jahr vorausgehen [15].

Pannikulitis

Im Rahmen eines Pankreaskarzinoms oder seltener einer Pankreatitis kann es zu einer Entzündung des subkutanen Fettgewebes kommen (Pannikulitis, [14]). Das pankreatisch-arthritische Syndrom kann Ähnlichkeiten mit einer klassischen Polyarthrit haben; ein monarthritischer Verlauf kommt ebenfalls vor. Im Vorder-

Tab. 1 Klassifikation malignom-assoziiierter rheumatischer Syndrome^a. (Nach [18])

Arthropathien
- Lokale Arthropathie nach direkter Infiltration
- Krebsarthritis
- Hypertrophe Osteoarthropathie
- Atypische Polymyalgia rheumatica
- Palmare Fasziitis und Arthritis
- Gicht
- Rezidivierende Polychondritis
- Ödematöse Polysynovialitis (RS 3PE)
Erkrankungen mit typischer Beteiligung des Integuments
- Systemische Sklerose
- Erythema nodosum
- Eosinophile Fasziitis
- Pannikulitisarthritis
- Vaskulitis
- Multizentrische Retikulohistiozytose
Muskelerkrankungen
- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Lokalisierte noduläre Myositis
- Nekrotisierende Myopathie
- Lambert-Eaton-Syndrom
Diverse
- Sjögren-Syndrom
- M. Sudeck
- Osteomalazie
- Kryoglobulinämie
RS 3PE „remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema“.
^a Nicht auf gastrointestinale Tumoren beschränkt.

Tab. 2 Zeichen der Krebsarthritis. (Nach [28])

- Kurzer Zeitraum zwischen Auftreten des Malignoms und der Arthritis
- Asymmetrische Gelenkbeteiligung
- Hohes Patientenalter
- Betonung der unteren Extremität
- Explosiver Beginn
- Kein Rheumafaktor
- Keine Rheumaknoten
- Uncharakteristische radiologische Befunde
- Unauffällige Familienanamnese
- Unspezifische Synovialbiopsie

grund steht zunächst die Hautmanifestation mit subkutanen Knoten braunroter Farbe. Die derben und schmerzhaften Knoten ähneln einem Erythema nodosum. Pathophysiologisch führen die Reaktionen von freien Fettsäuren, Lipase und Trypsin zu einer lokalen Fettgewebnekrose in der Subkutis [25]. Die Diagnose kann mithilfe der Biopsie eines Knotens mit dem Nachweis erhöhter Serum-

lipasewerte gesichert werden. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom fällt bei bis zu 20% eine Eosinophilie auf.

Multizentrische Retikulohistiozytose

In ca. 28% ist die sog. multizentrische Retikulohistiozytose mit Malignomen des Kolons und des Magens assoziiert [18]. Klinisch imponiert eine Polyarthrit mit destruierendem Charakter; am Integument finden sich kutane Noduli und Papeln. Histologisch können neben Riesenzellen mit eosinophilem Zytoplasma auch Histiocyten nachgewiesen werden. Pathophysiologisch bedeutsam sind Makrophagen, die Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α und Interleukin(IL)-1 produzieren. Dies erklärt auch die gute Wirksamkeit von klassischen „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (DMARD; Methotrexat, Glukokortikosteroide).

Ödematöse Polysynovialitis („remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema“)

Unter dem klinischen Bild einer rheumatoiden Arthritis mit Beteiligung der kleinen Fingergelenke sind v. a. Handrückenödeme typisch. Die Palpation hinterlässt dabei Dellen („pitting edema“). Antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren sind nicht nachweisbar. Für therapierefraktäre Fälle der „remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema“ (RS 3PE) ist die Assoziation mit Rektumkarzinomen beschrieben [19]. Die Krankheit betrifft vorwiegend ältere Männer [30]. Therapeutisch können mit in der Regel guter Wirksamkeit Glukokortikosteroide oder Chloroquin eingesetzt werden.

Metabolische Syndrome

Im Verlauf fortgeschrittener Tumorerkrankungen (Karzinome oder lymphoproliferative Erkrankungen) kann eine Hyperurikämie oder eine Arthritis urica auftreten. Die Aktivität der rheumatologischen klinischen Symptome korreliert mit der Tumormasse. Eine Hyperurikämie kann auch im Verlauf einer Zytostatikatherapie auftreten (Zellzerfall, [7, 8]).

Algodystrophie (sympathische Reflexdystrophie)

Die schmerzhafte Algodystrophie (sympathische Reflexdystrophie, RSD) ist durch eine Vasomotor- und Sudomotor-dysfunktion, fleckige Osteoporose und Ausbildung von Kontrakturen gekennzeichnet. Als gastroenterologische Tumormanifestation kommen der Darm und das Pankreas (auch neuroendokrine Tumoren) in Betracht. Als pathophysiologisch relevant werden humorale Faktoren des Malignoms diskutiert, die über eine Stimulation sympathischer Fasern zu einer veränderten spinalen Reizleitung führen [22].

Malignomassoziierte Rheumaerkrankungen

Dermatopolymyositis

Polymyositis und Dermatomyositis sind systemische Autoimmunerkrankungen, die durch eine symmetrische Schwäche der proximalen Muskulatur und im Fall der Dermatomyositis durch heliotrope kutane Effloreszenzen charakterisiert sind. Entzündliche Myopathien wie die Polymyositis oder besonders die Dermatomyositis sind bis zu 32% mit malignen Erkrankungen assoziiert [12]. Für den gastroenterologischen Bereich gilt dies besonders für Magen-, Pankreas- und kolorektale Tumoren.

Bei Polydermatomyositis ist die Tumorauschlussdiagnostik obligat

Die Ursachen der Tumoraussoziation sind nicht geklärt; neben Umweltfaktoren könnten zytotoxische Effekte der rheumatologischen Basistherapie eine wichtige Rolle spielen. Auch der Effekt bioaktiver Mediatoren auf Muskelfasern und die Haut wird diskutiert [1]. Die Heterogenität der möglichen assoziierten Tumorentitäten spricht gegen eine rein virale oder karzinogeninduzierte Genese [26]. Eine erfolgreiche Tumorthherapie führt meist zu einer deutlichen Verbesserung der rheumatologischen Symptomatik. Im Fall einer Polydermatomyositis sollte also aufgrund der häufigen Malignomassoziation

eine Tumorauschlussdiagnostik obligat sein. Oft gehen die myopathischen Symptome der Tumormanifestation voraus [7].

Polymyalgia rheumatica

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist durch plötzlich einsetzende Muskelschmerzen im Bereich des Schultergürtels und der Oberschenkel charakterisiert. In der Regel sind Patienten, die älter als 50 Jahre sind, betroffen. In Laborbestimmungen findet sich eine deutlich erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG, „Sturzsenkung“). Die Besserung der klinischen Symptome nach dem Einsatz von Glukokortikoiden ist dramatisch.

Besonders bei atypischem Verlauf (asymmetrische Schmerzlokalisierung, Patientenalter unter 50 Jahren, BSG >40 und >100 mm/h) sowie schlechter Glukokortikoidwirkung muss ein erhöhtes Karzinomrisiko beachtet werden. Fieber, Übelkeit und Schweißausbrüche treten bei vielen Patienten auf. Patienten mit PMR-assoziiierter Arteriitis temporalis haben ein 2,5-fach erhöhtes Malignomrisiko. Aus gastroenterologischer Sicht ist besonders das Kolon betroffen [8, 18].

Chronisches Erythema nodosum

Bei Patienten mit Malignomen findet sich die klassische Verteilung des Erythema nodosum (bilateral auf der Streckseite der unteren Extremitäten) nur in ca. 50% der Fälle. Die Manifestationsdauer überschreitet aber oft 6 Monate [6].

Spät auftretendes Raynaud-Syndrom (Patienten älter als 50 Jahre)

Der atypische Verlauf eines Raynaud-Syndroms (initiales Patientenalter > 50 Jahre, asymmetrische Lokalisation mit z. T. fulminantem Verlauf und digitalen Nekrosen) ist oft mit einem okkulten gastrointestinalen Tumor assoziiert. Die klinische Symptomatik geht der Tumordiagnose häufig voraus [9]. Immunkomplexinduzierte Vasospasmen, eine Kryoglobulinämie oder eine Vaskulitis können die Symptome triggern [5]. Nach einer Tumorsektion sind die rheumatischen Symptome oft rückläufig [16].

Z Rheumatol 2011 · 70:567–572 DOI 10.1007/s00393-011-0812-8
© Springer-Verlag 2011

W.-J. Mayet

Gastrointestinale Tumoren. Klinische Ausprägung paraneoplastischer rheumatischer Symptome

Zusammenfassung

Paraneoplasien können allgemein als malignomassoziierte Syndrome auch unabhängig von einer Tumorinvasion oder Metastasierung auftreten. Paraneoplastische rheumatische Symptome können sich in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern äußern und sind oft nicht von idiopathischen Formen zu unterscheiden. Einige muskuloskeletale Erkrankungen sind vermehrt mit Malignomen assoziiert; die Therapie rheumatologischer Krankheiten kann selbst einen Einfluss auf die Tumorentstehung haben. Die klinische Ausprägung paraneoplastischer rheumatischer Symptome kann in vielen Fällen bei der Beurteilung der Tumoraktivität und

des Therapieerfolgs helfen. Allgemein kann zwar eine extensive Tumorsuche bei jedem älteren Rheumapatienten mit fehlendem Hinweis auf ein Tumorgeschehen nicht empfohlen werden, jedoch hilft die Kenntnis malignomassoziiert-rheumatischer Symptome bei der wichtigen Früherkennung von Tumoren und der Vermeidung unnötiger Untersuchungen.

Schlüsselwörter

Rheumatische Erkrankungen · Tumor · Malignome · Paraneoplastische Syndrome · Autoimmunerkrankungen

Gastrointestinal tumors. Clinical manifestations of paraneoplastic rheumatic symptoms

Abstract

Paraneoplastic syndromes, as syndromes associated with malignancy, can present unrelated to tumor invasion or metastases. They can occur with varying clinical appearance and are often indistinguishable from idiopathic rheumatic symptoms. Some musculoskeletal disorders are more associated with malignancies. The therapy of rheumatic syndromes can itself have an effect on the tumorigenic process. The clinical severity of paraneoplastic rheumatic symptoms can in many cases aid in the assessment of tumor activity and the response to therapy. While

generally an extensive search for occult malignancies in every older rheumatoid patient in cases with no indications of malignancy is not advisable, knowledge of rheumatic symptoms associated with malignancies aids in the important early detection of tumors, while avoiding unnecessary examinations.

Keywords

Rheumatic diseases · Cancer · Malignancies · Paraneoplastic syndromes · Autoimmune diseases

Tab. 3 Mögliche Ursachen tumorassoziierter rheumatischer Erkrankungen

- Mediatorgesteuerte paraneoplastische Syndrome [23]
- Antirheumatische Therapie [21]
- Direkte Tumordinvasion des Gelenks oder periartikulären Gewebes [28]

Tab. 4 Rheumatische Syndrome als Hinweise auf ein mögliches malignes Geschehen. (Nach [18, 28])

- Rheumatische Polyarthrit mit monoklonaler Gammopathie
- Hypertrophe Osteoarthropathie
- Sjögren-Syndrom mit Monoklonalität
- Atypische Polymyalgia rheumatica
- Polymyositis/Dermatomyositis
- Lambert-Eaton-Syndrom
- Steroidrefraktäre eosinophile Fasziitis
- Palmare Fasziitis mit Arthritis
- Erythema nodosum mit Dauer > 6 Monate
- Erstmanifestation einer leukozytoklastischen Vaskulitis > 50 Lebensjahre
- Erstmanifestation eines Raynaud-Syndroms > 50 Lebensjahre

Mit Bindegewbserkrankungen und rheumatoider Arthritis assoziierte maligne Erkrankungen

Sjögren-Syndrom

Im Verlauf eines Sjögren-Syndroms gilt die Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen als Beispiel dafür, dass das Malignitätsrisiko bei Autoimmunerkrankungen erhöht ist [33]. Pathophysiologisch werden eine Epstein-Barr-Virus (EBV)-induzierte chronische B-Zell-Proliferation und chromosomale Translokationen bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom vermutet. Neben Lymphomen wie Non-Hodgkin-Lymphomen und „Low-grade“-B-Zell-Lymphomen entwickelt sich bei 4–10% der Patienten ein „Mucosa-associated-lymphoid-tissue (MALT)-Lymphom“ [32], das auch den Gastrointestinaltrakt betreffen kann. Therapeutisch wird der Anti-CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt [20].

Rheumatoide Arthritis

Im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis ist besonders eine länger andauernde entzündliche Aktivität mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert [3, 33]. Auch das Patientenalter und die Verlaufsduer der chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung spielen eine Rolle. Das Lymphomrisiko ist im Vergleich zu Gesunden um das 1,4- bis 3,9-Fache erhöht, bei Patienten mit Felty-Syndrom sogar um den Faktor 12 [3, 33]. Eine monoklonale Gammopathie im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis weist auf ein hohes Malignitätsrisiko hin [13]. Bemerkenswerterweise ist das Risiko für kolorektale Tumoren bei der rheumatoiden Arthritis aber erniedrigt [3, 33].

Systemischer Lupus erythematodes

Im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes ist das Risiko für hepato biliäre Tumoren erhöht. Es besteht keine Abhängigkeit von der klinischen Aktivität und der Organbeteiligung der Kollagenose [5, 32, 33].

Systemische Sklerose

Bei Sklerodermiepatienten ist ein 1,5- bis 10,7-fach erhöhtes Risiko für die von der Fibrose betroffenen Organe wie den Ösophagus beschrieben. Das mittlere Diagnosealter liegt bei 61,5 Jahren. Fortgeschrittenes Alter und Krankheitsdauer sind Risikofaktoren für maligne Erkrankungen [29, 33]. Die Pathophysiologie der Malignominduktion als Folge rheumatischer Erkrankungen ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden eine EBV-Infektion, eine Apoptosestörung im B-Zell-Kompartiment oder eine verminderte „Natural-killer“-Zell-Aktivität mit der Folge einer generell gesteigerten Stimulation des Immunsystems [11].

Einfluss immunsuppressiver Medikation auf die Tumorentstehung

Zur Therapie von Autoimmunerkrankungen werden unterschiedliche immunsuppressive Medikamente eingesetzt, die direkt oder indirekt an einer Malignomin-

duktion beteiligt sein können. Als Pathomechanismen kommen beispielsweise ein gesteigertes Risiko virusassoziierter Lymphome, eine direkte Mutagenese der DNA oder direkte gewebstoxische Effekte infrage. Eine längere Therapiedauer bedingt auch ein höheres Risiko [4].

Immunsuppressive Medikamente können an einer Malignominduktion beteiligt sein

Während Cyclophosphamid als sicher karzinogen gilt, werden Methotrexat, Azathioprin oder die „biologicals“ diesbezüglich kontrovers diskutiert [4]. So soll Methotrexat zwar die Lymphomentstehung begünstigen, aber die vermehrte Induktion solider Tumoren ist nicht gesichert. Die Vermutung, Azathioprin sei mit einer erhöhten Rate von Lymphomen und soliden Tumoren assoziiert, konnte in neueren Studien nicht bestätigt werden. Dies gilt auch für Leflunomid [4]. Cyclophosphamid erhöht dagegen das Tumorrisiko um den Faktor 1,5–4. Neuere Untersuchungen zeigen auch, dass beim Einsatz von TNF-Antagonisten eher die rheumatoide Arthritis selbst als die Biologicals für das erhöhte Tumorrisiko verantwortlich sind [3].

Diskussion

Viele Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis haben generell ein erhöhtes Malignomrisiko, insbesondere nach längerem Verlauf. Dazu zählen u. a. die rheumatoide Arthritis, die Dermatomyositis, das adulte Still-Syndrom, die systemische Sklerose, das Felty-Syndrom und das Sjögren-Syndrom [6, 16].

Die ohnehin eingeschränkte Aussagekraft sog. Tumormarker [z. B. α -Fetoprotein (AFP), prostataspezifisches Antigen (PSA), „cancer antigen“(CA)-125, CA 19–9 und CA 3] wird im Verlauf rheumatologischer Erkrankungen noch weiter vermindert, da sie auch ohne Tumor unspezifisch erhöht sein können [24]. Die klinische Aktivität rheumatologischer Symptome kann oft als Marker für die Wirksamkeit der Tumorthherapie dienen. Eine anhaltende entzündliche Aktivität ist generell ein Risikofaktor bei

Hier steht eine Anzeige.



Autoimmunerkrankungen [30]. Mögliche Ursachen tumorassoziierter rheumatischer Krankheiten fasst **Tab. 3** zusammen.

Die Unterscheidung einer klassischen muskuloskeletalen Paraneoplasie von einer direkten Tumor- oder Metastaseneinwirkung ist oft schwierig [28]. Als Hinweis auf ein neoplastisches Geschehen kann das gleichzeitige Auftreten von unklarem Fieber, Thrombosen, Gewichtsverlust und neurologischen, dermatologischen, endokrinen sowie gastroenterologischen Auffälligkeiten gelten. Gewichtsverlust und Anämie sind für sich allein noch kein hinreichender Hinweis auf ein mit rheumatischen Symptomen assoziiertes malignes Geschehen [17]. In **Tab. 4** sind „Hinweise“ auf ein mögliches malignes Geschehen aufgeführt.

— **Trotz der Notwendigkeit der zügigen Diagnosestellung sollte eine „Schrotschusstaktik“ vermieden werden.**

Bei fehlenden Hinweisen auf ein malignes Geschehen ist eine exzessive Tumorsuche bei jedem älteren Rheumapatienten nicht angezeigt [28]. Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, insbesondere bei längerem Verlauf und unter medikamentöser Immunsuppression, sollten jedoch unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Tumorentwicklung beobachtet werden.

Fazit für die Praxis

- **Paraneoplastische rheumatische Symptome können mit unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern auftreten und sind oft nicht von den klinischen Symptomen klassischer rheumatologischer Erkrankungen zu unterscheiden.**
- **Eine extensive Tumorsuche bei jedem älteren Rheumapatienten mit fehlendem Hinweis auf ein Tumorgeschehen ist nicht zu empfehlen.**
- **Die Kenntnis malignomassoziierter rheumatischer Symptome hilft bei der wichtigen Früherkennung von Tumoren und der Vermeidung unnötiger Untersuchungen.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W.-J. Mayet



Zentrum für Innere Medizin,
Nordwest Krankenhaus
Sanderbusch
Hauptstr., 26452 Sande
mayet@sanderbusch.de

Interessenkonflikte. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Airio A, Pukkala E, Isomaki H (1995) Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population-based study. *J Rheumatol* 22:1300–1303
2. Andras C, Csiki Z, Ponyi A et al (2006) Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 26:376–382
3. Asklung J (2007) Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 9:421–426
4. Asklung J, Bongartz T (2008) Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 20:334–339
5. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A (2006) Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 18:129–134
6. Bohn S, Buchner S, Itin P (1997) Erythema nodosum: 112 Fälle. *Epidemiologie, Klinik und Histopathologie. Schweiz Med Wochenschr* 127:1168–1176
7. Bradley J, Pinals RS (1983) Carcinoma polyarthritis: role of immune complex in pathogenesis. *J Rheumatol* 10:826–828
8. Chakravarty E, Genovese MC (2003) Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 15:35–43
9. DeCross A, Sahasrabudhe DM (1992) Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 92:570–572
10. Evans T, Nercessian BM, Sanders KM (1994) Leukemic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 24:48–56
11. Genovese M (2001) Musculoskeletal syndromes in malignancy. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Hrsg) *Textbook of rheumatology*. Saunders, Philadelphia, S 1595–1610
12. Hill C, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A (2001) Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 357:96–100
13. Kelly C, Baird G, Foster H et al (1991) Prognostic significance of paraproteinemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 50:290–294
14. Mayet W, Hermann E, Poralla T et al (1989) Subkutane Fettnekrosen, Arthritiden und Vaskulitis kleiner Hautgefäße bei chronischer Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 27:1–5
15. Michaels R, Sorber JA (1984) Reflex sympathetic dystrophy as a probable paraneoplastic syndrome: case report and literature review. *Arthritis Rheum* 27:1183–1185
16. Naschitz J, Yeshurun D, Abrahamson J (1992) Arterial occlusive disease in occult cancer. *Am Heart J* 124:738–745
17. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I (1995) Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 75:2954–2958
18. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M et al (1999) Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 29:43–55
19. Olive A, del Blanco J, Pons M et al (1997) The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *J Rheumatol* 24:333–336
20. Pijpe J, Imhoff GW van, Spijkervet FK et al (2005) Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open label phase II study. *Arthritis Rheum* 52:2740–2750
21. Radis C, Kahl LE, Baker GK (1995) Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 39:1120–1127
22. Schwarzer A, Schrieber L (1991) Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 3:145–154
23. Sela O, Shoenfeld Y (1988) Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 18:77–87
24. Shimomura C, Eguchi K, Kawakami A (1989) Elevation of tumor associated antigen CA 19–9 levels in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 16:1410–1415
25. Simkim PA, Brunzell JD, Wisner D et al (1983) Free fatty acids in the pancreatic arthritis syndrome. *Arthritis Rheum* 26:127–132
26. Stone O (1993) Dermatomyositis/polymyositis associated with internal malignancy: a consequence of how neoplasms alter generalized extracellular matrix in the host. *Med Hypotheses* 41:48–51
27. Stummvoll G, Aringer M, Machold KP et al (2001) Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. *Scand J Rheumatol* 30:40–44
28. Stummvoll G, Graninger WB (2002) Paraneoplastischer Rheumatismus – Erkrankungen des Bewegungsapparates als Frühzeichen von Malignomen. *Acta Med Austriaca* 29:36–40
29. Szekanez E, Szamosi S, Gergely L et al (2008) Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 27:1163–1166
30. Szekanez Z, Szekanez E, Bako G, Shoenfeld Y (2011) Malignancies in autoimmune rheumatic diseases – a mini-review. *Gerontology* 57:3–10
31. Tischler M, Shoenfeld Y (2000) Paraneoplastic syndromes. In: Shoenfeld Y, Fishman P, Gerschwin M (Hrsg) *Cancer and autoimmunity*. Elsevier, Amsterdam, S 121–133
32. Toussirot E, Roudier J (2008) Epstein-Barr virus in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22:883–896
33. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM (2005) The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 165:2337–2344