

«Menopausale Arthritis» oder «Aromatase-Inhibitor-induziertes Arthralgie-Syndrom» (AIA)?

Alexandra Knipprath Mészáros^a, Titus Bihl^b

^a Universitätsspital Basel, Frauenklinik, Basel

^b Freiburger Spitalnetz Kantonsspital; Rheumatologie, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Freiburg

Fallvorstellung

Eine 67-jährige Patientin stellt sich in der rheumatologischen Sprechstunde wegen Morgensteifigkeit, Schwellung der Handgelenke und der meisten Finger beider Hände zusammen mit typischen «schnellenden» Mittelfingern vor. Die Symptome haben zwei Monate vorher langsam eingesetzt, sich ständig verstärkt und sind nun vor allem am Morgen sehr hinderlich. Neun Monate früher ist bei der Patientin ein invasiv duktales Mammakarzinom pT1c, G2, ER und PR positiv, HER-2/neu zweifach positiv operiert worden. Anschliessend ist eine adjuvante Radiotherapie und bei negativem zytogenetischen Fish-Test eine antihormonelle Therapie mit Letrozol begonnen worden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nimmt sie 2,5 mg Letrozol, 5 mg Bisoprolol, 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

In der rheumatologischen Untersuchung findet man beidseits an den Beugesehnen der Mittelfinger eine moderate schmerzarme Tendovaginitis mit einem typischen Schnappen beim Strecken. An den Beugesehnen der Zeige- und Ringfinger sowie über den linksseitigen Fingergrundgelenken 3–5 (MCP) tastet man nur eine diskrete schmerzlose Synovialverdickung. Das Gaenslen-Zeichen ist beidseits negativ. Die Beweglichkeit des Handgelenks ist vor allem für die Dorsalextension schmerzhaft eingeschränkt. Es bestehen eine lokale Schwellung und umschriebene Druckschmerzhaftigkeit des linken ulnokrarpalen Gelenkspalts mit schmerzhafter Ulnarabduktion. Daneben bestehen typische Zeichen der Rhizarthrose (MCP) und Bouchard-Arthrose der Mittelfingermittelgelenke (PIP) mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung. Abgesehen von einem diskreten zentralen Gesichtserythem ist der Rest des klinischen Status unauffällig.

Ausser einer leicht erhöhten Senkungsgeschwindigkeit (BSG 21 mm/1 h) fehlen laborchemisch jegliche systemische Entzündungszeichen. Indessen fallen ein niedriger IgM-Spiegel (IgM 0,21 g/l) und zwei monoklonale Banden auf: eine IgG-Kappa und eine IgA-Lambda. Die ANA sind auf 1:160 (homogenes Fluoreszenzmuster mit Mitosen) erhöht, der Rheumafaktor, anti-CCP, anti-SS-A und anti-SS-B sind dagegen negativ.

Ein Ganzkörper-MRI ergibt keine Hinweise auf ein Multiples Myelom. Hingegen sieht man im MRI der linken Hand (am meisten betroffene Hand) verschiedene magnetische osteo-artikuläre Veränderungen. Nebst einer Rhizarthrose mit reaktiver Arthrosynovitis fallen ulnokrarpale und die MCP-Gelenke des 3., 4. und 5. Strahls betreffende Arthro-Synovitiden ohne knöchernen Veränderungen auf. Zudem findet man Tenosynovitiden

vor allem der 3. Beugesehne, aber auch der 2. und 4. Sehne. Es liegt somit eine nichtdegenerative Polysynovitis vor.

Eine hochdosierte COX-2-Hemmer-Therapie ist erfolglos, ein Therapieunterbruch nach vier Wochen ergibt keine wesentliche Besserung.

Diagnose

Aromatase-Inhibitor-induziertes Arthralgie-Syndrom (AIA) unter Letrozol-Therapie.

Kommentar

Vor beinahe 100 Jahren beschrieben Cecil und Arthur einen Symptomenkomplex, den sie «menopausale Arthritis» nannten [1]. Dieser Komplex erfordert heute aufgrund potenter Aromatasehemmer in der Onkologie und neuer Einblicke in das immuno-neuro-endokrine Netzwerk eine medizinische Fussnote.

Dank der adjuvanten Therapie mit Aromatasehemmern wie Letrozol hat nicht nur die Überlebenswahrscheinlichkeit vieler Patientinnen mit postmenopausalem Mammakarzinom deutlich zugenommen, sondern leider kommen auch die mit dem vollständigen Östrogendefizit assoziierten rheumatischen Manifestationen gehäuft vor. Die Studienlage bezüglich ihrer Inzidenz ist unklar, da bisher keine guten Klassifikationskriterien vorlagen, und scheint bei 50% zu liegen. Der negative Einfluss auf die Compliance und den Therapieerfolg ist bedeutsam. Nur 50–68% der Frauen nehmen ihre adjuvante Therapie nach drei Jahren noch ein [2].

Wie unsere Patientin und eine prospektive Studie von Morales et al. mit weiteren zwölf Patientinnen zeigen, handelt es sich klinisch wahrscheinlich um inflammatorische Teno- und Arthrosynovitiden mit Synovialverdickung und Gelenkergüssen in einem RA-ähnlichen symmetrischen Verteilungsmuster [3]. Diese Erkenntnis hat Niravath kürzlich zu Klassifikationskriterien zusammengefasst (Tab. 1) [2], die es uns in Zukunft gestatten, die immunpathogenetischen Mechanismen an einer homogenen Patientengruppe exakter aufzuklären.

Interessant bei unserer Patientin sind in diesem Zusammenhang der Nachweis sowohl von biklonaler (zwei Banden) als auch polyklonaler Plasmazell-Aktivität (leicht erhöhter ANA-Titer) und eine verringerte IgM-Produktion durch naive B-Zellen. Ob Ursache oder Folge, kann dabei nicht klargestellt werden. Vielleicht wirft dieser Befund ein Licht auf die janusköpfige Rolle der Aromatase und

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Klassifikationskriterien für das Aromatase-Inhibitor-assoziierte Arthralgie-Syndrom (AIA) (nach [2]).

Hauptkriterien

- Aktive Aromatase-Inhibitor-Therapie
- Progressive Gelenkschmerzen nach Einnahmebeginn
- Verschwinden der Gelenkschmerzen innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen
- Wiederauftreten nach erneuter Einnahme

Nebenkriterien

- Morgensteifigkeit
- Symmetrische Finger- und Handgelenkschmerzen
- Schmerzlinderung durch Bewegung
- Karpaltunnelsyndrom
- Verminderte Greifkraft

der Östrogene in der Pathogenese des AIA. Es bestehen komplexe Zusammenhänge zwischen Serum-Östrogen und der Aktivität von TH1- oder TH2-vermittelten Autoimmunerkrankungen. Die Bedeutung einer In-situ-Östrogenproduktion durch Aromatase-exprimierende Synoviozyten ist unklar. Bei ovariectomierten Mäusen oder Mäusen mit Aromatase-Knockout scheint es zu einer B-Zell-Proliferation und gestörten Immuntoleranz zu kommen [4].

Als Risikofaktoren für ein AIA gelten ein BMI >30 kg/m², Gelenkschmerzen, Arthrose (wie bei unserer Patientin), Hormonersatztherapie und Chemotherapie mit Taxanen in der Vorgeschichte. Bei natürlichem Verlauf sind die stärksten Schmerzen um den 6. Therapiemonat zu erwarten; nach 18 Monaten haben 75% der Patientinnen deutlich weniger Beschwerden (ATAC-Trial). Bezüglich des Managements ist die Datenlage allerdings dürftig.

Bei milder Symptomausprägung empfiehlt Niravath Gewichtsabnahme, körperliche Aktivität, Substitution eines allfälligen Vitamin-D-Mangels (den unsere Patientin nicht hatte) oder eine SSRI-Therapie [2]. Für mittelschwere bis schwere Symptome scheint vor allem die Umstellung auf einen anderen Aromatasehemmer am aussichtsreichsten zu sein [5].

Danksagung

Wir danken Prof. Polly Niravath vom Lester & Sue Smith Breast Center, Baylor College of Medicine, Houston TX (USA), für ihre ergänzenden Kommentare hinsichtlich der von ihr veröffentlichten Klassifikationskriterien.

Korrespondenz:

Dr. med. Titus Bihl Lainsbury
Rheumatologie, Physikalische Medizin und Rehabilitation
fsn Kantonsspital
CH-1700 Freiburg
[titus.bihl\[at\]h-fr.ch](mailto:titus.bihl[at]h-fr.ch)

Hauptautorin:

Dr. med. Alexandra Knipprath Mészáros
Universitätsspital Basel
Frauenklinik
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
[meszarosalexandra\[at\]gmail.com](mailto:meszarosalexandra[at]gmail.com)

Literatur

- 1 Cecil RL, Archer BH. Arthritis of the menopause. JAMA. 1925;84:75–9.
- 2 Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. Annals Oncol. 2013;24(6):1443–9.
- 3 Morales L, et al. Prospective Study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. J Clin Oncol. 2008;26(19):3147–52.
- 4 Shim GJ, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjögren's syndrome. Proc Natl Acad Sci. 2004;101(34):12628–33.
- 5 Briot K, et al. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL study. Breast Cancer Res Treat. 2010;120(1):127–34.