



Articolo originale

---

**POLIMIALGIA REUMATICA E ARTERITE A CELLULE GIGANTI: MANIFESTAZIONI CLINICHE DIFFERENTI DELLA STESSA MALATTIA. UN GRANDE MIMO NELLA GERIATRIA**

*POLYMYALGIA RHEUMATICA AND GIANT CELL ARTERITIS: DIFFERENT CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE SAME DISEASE. A GREAT MIME IN GERIATRICS*

DOMENICO DE NARDO

*Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"  
Medicina Interna, Policlinico Tor Vergata, Roma*

**Riassunto**

*La polimialgia reumatica è una sindrome infiammatoria sistemica dell'età avanzata, caratterizzata dalla presenza di dolore e rigidità bilaterali a livello del cingolo scapolo-omeroale e del cingolo pelvico, associata a sinovite non-erosiva, teno-sinovite e borsite, a sintomi costituzionali quali febbre e dimagrimento ed a positività degli indici della flogosi ed anemia. Il quadro, contraddistinto dalla sensibilità alla terapia corticosteroidica, può risultare così complesso da divenire un grande mimo in Geriatria. Può presentarsi isolata od associata all'arterite a cellule giganti, nota anche come arterite di Horton, e le due manifestazioni cliniche possono rappresentare differenti aspetti di un processo di malattia condiviso. L'arterite a cellule giganti è una malattia sistemica caratterizzata da vascolite cronica dei vasi di grosso e medio calibro localizzata più frequentemente ai rami craniali delle arterie che originano dall'arco dell'aorta, dove è ben sviluppata la lamina elastica interna ed esterna, ed all'aorta. Interessa esclusivamente l'età avanzata e si manifesta con cefalea di recente insorgenza, complicata precocemente dalla perdita parziale o totale del visus. Età di insorgenza, sesso, suscettibilità, associazioni con alcuni polimorfismi genetici e co-morbidità hanno fatto ipotizzare che nello sviluppo delle due malattie giochi un ruolo prominente una anomala risposta infiammatoria condizionata da un particolare microambiente. Il processo potrebbe iniziare al di fuori dei vasi per continuare nella parete vascolare ove l'antigene è localizzato, selezionato e presentato. Questa ipotesi, condivisa in un'evoluzione comune, seppure non obbligata del processo patologico, è sostenuta dal riscontro nella polimialgia reumatica isolata di una vascolite dei piccoli vasi in contiguità di arterie temporali integre.*

**Parole chiave**

**Arterite a cellule giganti, neuropatia ottica ischemica, polimialgia reumatica, terapia corticosteroidica, vascolite**

**Abstract**

*Polymyalgia rheumatica is a systemic inflammatory syndrome, occurring in elderly people, characterised by aching and stiffness in the shoulder, and pelvic girdles related to synovitis, tenosynovitis and bursitis, associated to constitutional symptoms, raised acute-phase reactants and anaemia. The clinical picture, usually characterised by the rapid responsiveness to glucocorticosteroids, may consist of such wide range of clinical manifestations and atypical features that this syndrome may represent a great mime in Geriatrics. Giant-cell arteritis is a systemic disease characterised by chronic vasculitis of large and medium size vessels that most frequently involves the aorta and its major branches,*



particularly the extracranial branches of the carotid artery, which remarkably have a thick internal elastic membrane and significant vasa vasorum. Giant-cell arteritis exclusively occurs in persons older than 50 years in whom causes new headache and scalp tenderness associated to jaw claudication and complicated by visual loss early in the course and later by cerebrovascular accidents and aortic aneurysm. Recognized clinical connections between Polymyalgia rheumatica and Giant-cell arteritis consist of frequent co-morbidity, similar age at onset and sex ratio; furthermore the identified associations with genetic markers of susceptibility disease suggest that genetic and micro-environmental factors might play a role in conditioning an antigen-driven disease. The initial process may be instigated out of the vascular wall and developed by the antigen entering via the vasa vasorum activating adventitial dendritic cells to trigger recruited CD4+T cells and macrophages which begin producing inflammatory mediators, just excluding interferon  $\gamma$  in Polymyalgia rheumatica in which arterial inflammation remains subclinical.

### Keywords

Giant cell arteritis, glucocorticosteroids, ischemic optic neuropathy, polymyalgia rheumatica, vasculitis

La polimialgia reumatica è una sindrome infiammatoria sistemica dell'età avanzata, caratterizzata dalla presenza di dolore e rigidità bilaterali a livello del cingolo scapolo-omerale, del cingolo pelvico e del collo.

È frequentemente associata a sinovite non-erosiva, teno-sinovite e borsite ed a sintomi costituzionali quali febbre e dimagrimento. I reperti di laboratorio non sono specifici: positività degli indici della flogosi, anemia normocromica normocitica, anomalie degli enzimi associati ad epatopatie. Il quadro, contraddistinto dalla particolare sensibilità alla terapia corticosteroidica, può risultare così complesso da divenire un grande mimo in Medicina Interna e pertanto richiede un appropriato iter diagnostico-terapeutico (1- 4).

Può presentarsi isolata od associata all'arterite a cellule giganti (AGC), nota anche come arterite di Horton, e le due manifestazioni cliniche possono rappresentare differenti aspetti di un processo di malattia condiviso.

Vengono riportati i criteri diagnostici per la polimialgia reumatica (PMR) (Tab.1) e alcune delle numerose malattie che possono esserne insidiosamente mimate nella presentazione clinica (Tab.2) ( 2, 4).

La PMR, tre volte più frequente dell'AGC, si presenta nel 50 % dei pazienti con arterite che invece si manifesta contemporaneamente o successivamente con una frequenza ~ del 30 %. Problemi clinici iniziali, rilevanti e non eludibili, sono rappresentati dall'ampia diagnostica differenziale (Tab. 2) che deve essere affrontata

**Tabella 1 - Polimialgia Reumatica**

*Criteri diagnostici Chuang et al. 1982*

- Età > 50
- Dolore bilaterale e rigidità mattutina
- Dolore persistente per almeno 1 mese e interessante 2 delle seguenti aree: collo o dorso, spalle, cingolo scapolare e/o pelvico
- VES > 40 mm / h
- Escluse tutte le altre diagnosi possibili tranne la AGC

*Criteri diagnostici: Healey 1984*

- Età > 50
- Rigidità mattutina per più di un'ora
- Dolore persistente per almeno un mese che interessa 2 delle seguenti aree: collo, spalle e cingolo pelvico
- VES > 40 mm/h
- Rapida risposta al prednisone (< 20 mg / die)
- Escluse tutte le altre malattie responsabili di sintomi muscolo scheletrici

**Tabella 2 - Polimialgia reumatica Diagnosi differenziale**

- Mieloma
- Neoplasie
- Infezioni
- Endocarditi
- TBC miliare
- Vascoliti ANCA-associate
- Malattie del connettivo
- Miopatie
- Polimiosite
- Artrite reumatoide
- Spondiloartrite
- Sinovite simmetrica sieronegativa ricorrente con edema improntabile
- Malattie articolari
- Osteoartriti
- Ipotiroidismo
- Iperparatiroidismo
- Depressione
- Fibromialgia

quando si considera l'ipotesi di lavoro della polimialgia reumatica e dalla eventuale presenza dell'arterite a cellule giganti (3, 4).

La PMR è una malattia comune e con una frequenza doppia nel genere femminile. La prevalenza incrementa progressivamente con l'età: 700/100.000 persone >50 anni, ed il suo riscontro autoptico è più frequente di quello clinico. L'incidenza della PMR è stabile, mentre l'AGC è aumentata del 10% negli ultimi anni. Sono state documentate rilevanti variazioni etniche e geografiche nell'incidenza annuale. Maggiore negli Scandinavi o negli Americani che migrano dalla Svezia e nei paesi del Nord rispetto a quelli del Sud Europa (113/100.000/anno in Norvegia, 13/100.000 in Italia) più bassa in Giappone (2/100.000/anno >50 anni).

La frequente somiglianza nella presentazione clinica e nei meccanismi patogenetici fanno prospettare uno spettro continuo di malattia sostenuta da particolari interazioni gene-ambiente. La comune associazione con alleli HLA-DR4, che condividono specifici polimorfismi nella sequenza della regione ipervariabile del gene HLA-DRB1, fa ipotizzare che la selezione e presentazione dell'antigene rappresenti il fattore determinante dello sviluppo delle due patologie (5).

La presenza di macrofagi e linfociti CD4 caratterizzano la lieve sinovite delle strutture periartrali della PMR isolata dove è stata anche documentata una vasculite subclinica con cellule dendritiche attivate che producono IL-1 ed IL-6 ma non interferon- $\gamma$ , a differenza di quanto si osserva nell'AGC (6).

Questo evento molecolare sembra suggerire che IFN $\gamma$  sia determinante nella progressione dalla vasculite asintomatica dei vasa vasorum della PMR alla fase florida della malattia vascolitica dei grossi vasi della AGC.

Caratteristico della PMR è il suo esordio, subacuto o cronico, associato a rigidità mattutina localizzata al cingolo scapolo-omerale e pelvico, al collo e al dorso, con dolore e limitazione funzionale solitamente moderata che dura almeno trenta minuti.

La sintomatologia dolorosa, spesso simmetrica, può essere così severa da limitare sia i movimenti attivi come l'alzarsi o girarsi nel letto sia quelli passivi potendo interferire con il sonno.

Nonostante il termine polimialgia, il coinvolgimento muscolare è poco verosimile e la dolorabilità muscolare non rappresenta un segno rilevante. Il dolore, provocabile sulle spalle,

associato ad una normale forza muscolare ed ad una ridotta ampiezza del movimento delle articolazioni delle spalle, collo e anche è causato dal coinvolgimento teno-sinovitico e dalla borsite (1-3).

In circa metà dei pazienti con PMR sono presenti sintomi sistemici quali malessere, astenia, anoressia, calo ponderale e febbre, associati ad un incremento dei parametri della flogosi quali PCR e VES, ad anemia normocromica, normocitica, e talvolta all'incremento dei livelli sierici degli enzimi indicatori di danno epatico, specie la fosfatasi alcalina (7).

La diagnostica di Imaging può fornire rilevanti reperti confermativi della diagnosi di polimialgia, ed utili specie per definire casi atipici. La RM del cingolo scapolo-omerale può documentare la presenza bilaterale di borsite subacromiale e subdeltoidea, delle mani e dei piedi e la sinovite delle strutture extra-articolari come tenosinovite dei flessori, tibiale posteriore e peroneale. L'ecografia spesso mette in evidenza una borsite bilaterale subacromiale e subdeltoidea documentandone il versamento.

La tomografia ad emissione di positroni (PET scan con fluorodesossiglucosio) è di relativa utilità e può documentare la localizzazione dell'infiammazione nelle borse trocanteriche, subacromiali e subdeltoidee in assenza di captazione vascolare, mentre la sua captazione suggerisce la presenza di un'infiammazione subclinica dei grandi vasi. Resta ancora da definire in assenza di conferme istologiche il suo valore diagnostico e le inerenti implicazioni terapeutiche (8).

L'obiettivo primario della terapia è quello di ottenere rapidamente e mantenere il controllo della malattia sebbene il trattamento non modifichi sostanzialmente la prognosi né eviti la progressione all'insorgenza dell'arterite (9, 10).

Nella PMR è caratteristica la pronta risposta a basse dosi di corticosteroidi (10-20 mg/die di prednisone) che spesso determina, in pochi giorni, una completa e rapida risoluzione della rigidità e del dolore muscolo-scheletrico.

La mancata risposta agli steroidi (30 mg/die di prednisone per una settimana) rappresenta un segnale di allarme e deve fare sospettare la presenza di AGC o di altra patologia.

Non vi è nessuna evidenza di un incremento della mortalità nei pazienti con PMR, pertanto, considerando gli effetti avversi dei glucocorticoidi, è utile appena il monitoraggio clinico e laboratoristico della malattia lo consenta, procedere

ad una lenta, progressiva e sostanziale riduzione del dosaggio fino alla sua sospensione.

In caso di recidive, che si possono verificare dopo un periodo asintomatico, durante il tapering dello steroide, specie se rapido, durante il mantenimento o dopo un periodo anche lungo di remissione, bisogna riprendere rapidamente la terapia steroidea (8,9).

Nessun altro trattamento, sia con farmaci steroide-risparmiatori, sia con anti-TNF nei casi steroide-resistenti, ha ricevuto solide evidenze di beneficio clinico. Il metotrexate sembra permettere un certo risparmio di glucocorticoide in soggetti a rischio di effetti avversi, ma il suo utilizzo non è usuale date le piccole dosi di steroide solitamente necessarie per ottenere la remissione. Nei pazienti steroide-dipendenti o resistenti che non rispondono al metotrexate, l'etanercept rappresenta una possibile alternativa supportata da evidenze al momento non conclusive (9, 10).

L'arterite a cellule giganti è una malattia sistemica caratterizzata da vasculite cronica dei vasi di grosso e medio calibro localizzata più frequentemente ai rami craniali delle arterie che originano dall'arco dell'aorta, dove è ben sviluppata la lamina elastica interna ed esterna, ed all'aorta. Interessa esclusivamente l'età avanzata con una prevalenza di 1/500 nei pazienti > 50 anni e si manifesta con cefalea intensa e di recente insorgenza, frequentemente circoscritta nelle aree temporali (arterite temporale) o occipitali e complicata precocemente dalla perdita parziale o totale del visus per neuropatia ottica da occlusione delle arterie ciliari posteriori (3, 11).

I criteri per la classificazione di AGC sono stati formulati dall'American College of Rheumatology con lo scopo di differenziarla dalle altre forme di vasculite in studi di ricerca, non applicabili nei pazienti non selezionati. Devono pertanto essere considerati criteri classificativi utili nella medicina clinica per individuarne la singola entità clinica solo dopo che la diagnosi di vasculite è stata definita (Tab. 3).

Anche se etiologia e patogenesi sono sconosciute, alcune osservazioni suggeriscono che l'età avanzata, l'etnia, il patrimonio genetico ed alcuni fattori ambientali possono svolgere un ruolo rilevante quali l'esposizione tabagica e l'aterosclerosi che aumentano il rischio nelle donne.

Rappresenta la vasculite più frequente, con comune decorso subclinico e riscontro autop-

**Tabella 3 - Arterite Gigantocellulare (American College of Rheumatology 1990).**

- Età > 50
- Cefalea di recente insorgenza
- Alterazioni dell'arteria temporale: ridotta pulsazione e nodularità non correlate ad arteriosclerosi
- VES > 50 mm / h
- Biopsia dell'arteria temporale: infiltrato di cellule mononucleari, o infiammazione granulomatosa di cellule giganti multinucleate

Devono essere presenti almeno 3 dei 5 caratteri  
Sensibilità:93.5%. Specificità:91.2%

tico in ~ 1.6 % degli studi ed un'incidenza di 18.8/100.000 presentandosi preferenzialmente in cluster familiari ed in membri di comunità del NordEuropa (sia residenti sia trasferiti) ( 2, 11,12 ).

Alcune somiglianze fra PMR e AGC quali, età di insorgenza, sesso, suscettibilità, associazioni con alcuni polimorfismi genetici (HLA-DRB1 ed ICAM-1, allele PIA2 del gene GPIIIa delle piastrine) e co-morbidity hanno fatto ipotizzare che nello sviluppo delle due malattie giochi un ruolo prominente una anomala risposta infiammatoria condizionata da un particolare microambiente (5, 13, 14).

Particolari interazioni gene microambiente e l'entità della vasculopatia preesistente sembrano determinare la diversa evoluzione del danno e dei processi riparativi.

Vi è molto dibattito su quale sia l'antigene, esogeno (virus?) od endogeno (un componente della lamina elastica frammentata?), in grado di innescare la risposta infiammatoria. Il processo potrebbe iniziare al di fuori dei vasi per continuare nella parete vascolare ove è localizzato l'antigene, selezionato e quindi presentato in modo da determinare la sequenza degli eventi patologici.

Questa ipotesi, condivisa in un'evoluzione comune, seppure non obbligata del processo patologico, è sostenuta dal riscontro, come accennato precedentemente nella polimialgia reumatica isolata, di una vasculite dei piccoli vasi in contiguità di arterie temporali integre. In questa le cellule dendritiche giunte nell'avventizia attraverso i vasa vasorum, incontrano l'antigene, si attivano, producono IL-1 ed IL-6, ma non interferon- $\gamma$ , la cui mancata produzione mantiene l'infiammazione vascolare in uno stato subclinico (11, 15, 16).

Nell'AGC le lesioni vascolitiche, caratterizzate da linfociti, macrofagi e cellule giganti multinucleate. Interessano tutti gli strati ed il loro aspetto istologico è complesso, composito e modificabile nel tempo.

I linfociti, prevalentemente CD4, sono confinati all'avventizia o all'area esterna della lamina elastica interna e i macrofagi, spesso predominanti, sono associati a cellule giganti multinucleate, caratteristiche non patognomoniche, riscontrabili in circa la metà dei reperti insieme a rare plasmacellule e, specie all'inizio, a eosinofili e neutrofili, disposti occasionalmente a formare granulomi nella media.

L'isolamento da multipli siti di infiammazione vascolitica di cloni T identici, suggerisce l'espressione della risposta ad un antigene specifico (11, 15, 16).

I macrofagi infiltranti ed attivati producono interferon- $\gamma$ , amplificano la risposta infiammatoria, richiamano altri linfociti e macrofagi, e la loro interazione determina una elevata produzione di diversi mediatori dell'infiammazione responsabile della variabile espressione dei meccanismi di distruzione della parete arteriosa e/o di riparazione e di rimodellamento.

Questi aspetti variano nell'evoluzione istologica e sono spesso associati a macrofagi che talvolta digeriscono materiale elastico o degradano la matrice, in assenza di necrosi e talvolta inducono una iperplasia intimale sino alla obliterazione vasale dimostrando il carattere dinamico del granuloma.

Questa serie di eventi, determinata da complesse interazioni cellulari e molecolari, dimostra la persistenza della noxa anche in presenza di un trattamento corticosteroidico aggressivo, incapace di sopprimere l'abnorme produzione di IL-12 macrofagica che rappresenta il reservoir di malattia, anche in apparente quiescenza clinica. Ne deriva una risposta Th1 ed iperproduzione di TGF- $\beta$ 1 con continua deposizione di matrice (11, 15-17).

L'arterite a cellule giganti (AGC) si manifesta con quattro principali fenotipi clinici che si possono presentare singolarmente, sequenzialmente o in associazione quali la malattia craniale, la polimialgia reumatica, la malattia infiammatoria sistemica e la malattia dei grossi vasi (aorta e suoi rami principali). L'espressione clinica è diversa da paziente a paziente ed altamente variabile nello stesso soggetto con manifestazioni transitorie anche in assenza di trattamento (3,

11, 18,19). Sebbene molte delle manifestazioni cliniche siano aspecifiche, alcuni reperti sono caratteristici e indirizzano alla diagnosi quali febbre, cefalea, claudicatio masticatoria, sintomi di polimialgia reumatica.

La febbre, presente in più della metà dei casi, è solitamente modesta, eccede i 39°C solo nel 15% dei casi, rendendone necessaria frequentemente la diagnosi differenziale con la febbre di origine sconosciuta come espressione clinica d'esordio.

La sua associazione con altri sintomi sistemici quali, astenia e perdita di peso è di frequente osservazione e, nel 10 % dei casi, insieme ad anemia ed elevati valori di PCR e VES rappresenta il quadro clinico laboratoristico indicativo della AGC.

Una cefalea di recente insorgenza è riferita nel 68 % dei pazienti e si presenta diffusa o localizzata classicamente nelle regioni temporali, ma anche nell'area occipitale o frontale ed ha la tipica prerogativa di avere caratteristiche del tutto nuove, quali l'iperestesia del cuoio capelluto.

La rapida comparsa della claudicatio masticatoria, presente nel 54%, rappresenta il sintomo più specifico dell'arterite temporale ed è avvertito dal paziente all'inizio della masticazione come fatica dei muscoli masticatori o come trisma.

I disturbi del visus espressione della neuropatia ottica anteriore ischemica, sono spesso il primo sintomo di esordio e prospettano nel 20% dei casi una prognosi severa con incompleta o completa perdita permanente del visus in uno od entrambi gli occhi. Il fondo dell'occhio documenta edema maculare lattescente di tipo ischemico all'inizio e successiva atrofia ottica talvolta con essudati, emorragie e papilledema (20). La riduzione del visus, con improvviso difetto del campo visivo in un occhio può essere transitoria, recidivare in un tempo successivo o progredire sino alla cecità monoculare. Il 25- 50 % dei pazienti con perdita del visus monoculare, senza trattamento, ha, entro due settimane, una elevata probabilità di coinvolgimento dell'altro occhio con evoluzione in cecità bilaterale sostenuta da una eventuale piastrinosi. La più comune presentazione oculare in AGC è la malattia occlusiva o la trombosi delle arterie ciliari posteriori con neuropatia ottica anteriore ischemica. Meno frequente l'occlusione dell'arteria centrale della retina con perdita del visus nel 10 % e ancor più rara l'occlusione isolata in uno od

entrambi gli occhi dei rami dell'arteria oftalmica o dell'arteria centrale della retina ( 20).

Nel 10% è presente diplopia da danno ischemico di muscoli extraoculari o da paresi in un nervo motorio, più raramente da coinvolgimento tronco-encefalico. L'emianopsia omonima da ischemia del lobo occipitale per lesioni del circolo vertebrale, talvolta si presenta insieme a lesioni tronco-encefaliche ed a sintomi cerebellari, meno frequentemente causata da danno vascolare della via ottica retro- chiasmatica.

Nei quadri di encefalopatia vascolare ischemica quali, ipoacusia neuro-sensoriale, vertigini, attacchi ischemici transitori o ictus i sintomi sono solitamente provocati dal coinvolgimento vascolitico extradurale della carotide interna o dell'arteria vertebrale o più raramente dalla presenza di dissezione aortica che può verificarsi come espressione dell'aortite, sia in presenza sia in assenza di una dilatazione aneurismatica.

Una seria complicanza tardiva, da considerare ed attivamente ricercare è il coinvolgimento dell'aorta ascendente spesso associato alla formazione di un aneurisma ( 19).

L'aneurisma dell'aorta toracica si manifesta in genere dopo 5-6 anni dall'esordio clinico della malattia ed è 17 volte più frequente nell' AGC e a differenza dell'aneurisma isolato dell'aorta addominale dove il rischio è 2.4 volte superiore rispetto a soggetti della stessa età e sesso. Questo è il risultato sia dell'effetto della malattia cronica o ricorrente nonostante il trattamento, sia l'esito dello stress meccanico da danno acuto.

Nel 15% è presente un coinvolgimento aortico e dei rami primari dell'arco che può divenire così importante da provocare, per ostruzione delle arterie succlavia ed ascellare, l'insorgenza di claudicatio degli arti superiori.

Questo fenotipo, difficilmente riconoscibile ma di fondamentale importanza prognostica è caratteristico dei soggetti più giovani, in assenza di cefalea può rappresentare sia una fase iniziale della malattia, sia un suo quadro parziale. (Fig. 1).

Sono state descritte una varietà di presentazioni e sintomi inusuali e di difficile interpretazione ( 11, 21, 22). Fra queste il dolore, l'infarto della lingua, la faringodinia, la tosse secca e persistente, da vascolite delle vie respiratorie e stimolazione delle aree dei recettori della tosse, l'ischemia mesenterica e manifestazioni neurologiche periferiche per mononeuriti multiple da vascolite dei vasa nervorum e quadri clinici

inusuali come la sindrome da inappropriata secrezione di ADH o le lesioni pseudo-tumorali della mammella, dell'ovaio e dell'utero.

L'esame obiettivo dell'apparato cardiovascolare può fornire reperti decisivi per la diagnosi. Particolare attenzione deve essere posta nella valutazione dei polsi periferici, nella ricerca di soffi, della pulsazione delle carotidi, succlavie, brachiali o nelle differenze della pressione arteriosa tra le due braccia e nella ricerca del soffio da regurgito aortico che può segnalare lo sviluppo di aneurisma dell'aorta ascendente con conseguente dilatazione valvolare che caratterizza il fenotipo di malattia dell'aorta e dei rami dell'arco aortico.

L'interessamento delle le arterie temporali, occipitali, cervicali è documentato dal riscontro di temporali ingrandite, arrossate, nodulari e dolenti e dalla assente o ridotta pulsazione.

Se l'arteria temporale è dolente e non pulsante, la probabilità diagnostica della biopsia è doppia e si quadruplica se l'arteria temporale è ispessita, dilatata e prominente. Tuttavia la biopsia è positiva, in un terzo dei pazienti anche in presenza di un'arteria temporale clinicamente indenne.

Frequenti e di identico significato clinico sono i disturbi muscolo-scheletrici dovuti sia alla coesistenza di un franco quadro di polimialgia reumatica, sia alla presenza di una sinovite simmetrica sieronegativa ricorrente con edema improntabile.

Utili parametri diagnostici sono il riscontro di un incremento degli indici infiammatori di fase acuta, quali VES, PCR che tendono ad evolvere in maniera relativamente parallela. I livelli di IL-6, strettamente correlati all'attività di malattia, sembrano essere utili nell'individuazione delle recidive (6).

Caratteristica della malattia attiva è il riscontro di un'anemia normocitica iperferritinemica, talvolta trombocitosi ed un normale numero dei leucociti.

In circa 1/3 dei casi si rileva un modesto aumento della concentrazione sierica degli enzimi associati a malattie epatiche ed una ipoalbuminemia che rapidamente si normalizzano con l'inizio del trattamento corticosteroidico. Non sono dimostrabili anticorpi organo specifici e non, al di fuori di un modesto incremento degli ANA, tipico dell'età geriatrica.

In presenza di un forte sospetto clinico di AGC dovrebbe essere sempre praticata la biop-

sia dell'arteria temporale considerata il gold standard diagnostico che ha una sensibilità di circa 85 % (23-25).

Poiché la repentina comparsa di gravi e persistenti turbe visive con rapido coinvolgimento bilaterale da neuropatia ottica anteriore ischemica, anche in assenza di disturbi visivi, è solitamente prevenuta dal tempestivo inizio del trattamento steroideo non vi è motivo di rinviare la biopsia perché il trattamento steroideo non interferisce almeno per alcune settimane con la resa della diagnostica istologica.

La biopsia dovrebbe essere praticata in tutti i pazienti con sospetto di AGC, ma non in quelli in cui vi è la sola presenza di polimialgia reumatica, a meno che non compaiano sintomi suggestivi di vascolite.

Se il sospetto clinico è fondato, anche in presenza di un vaso clinicamente normale è necessario praticare la biopsia dell'arteria temporale di facile accessibilità chirurgica e, data la focalità della disposizione dell'infiltrato infiammatorio, va eseguita e valutata su un lungo segmento del vaso. In presenza di una biopsia negativa è necessario valutare la controlaterale perché

~26% dei pazienti con test positivo presenta una positività solo monolaterale.

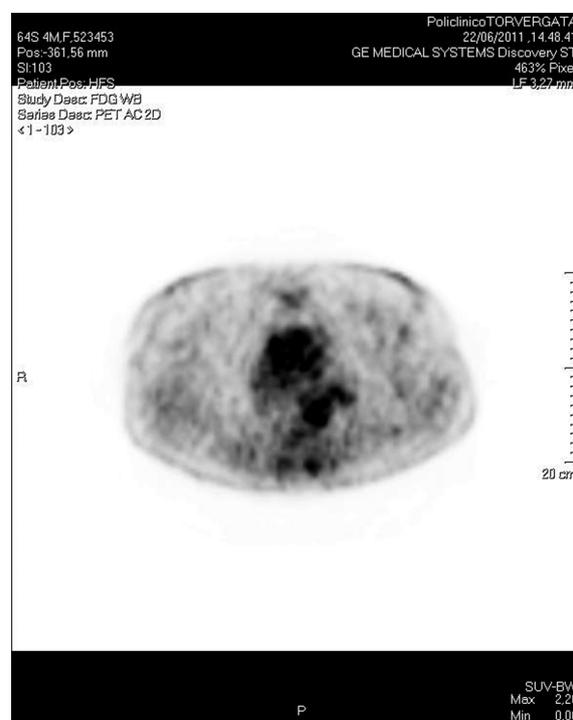
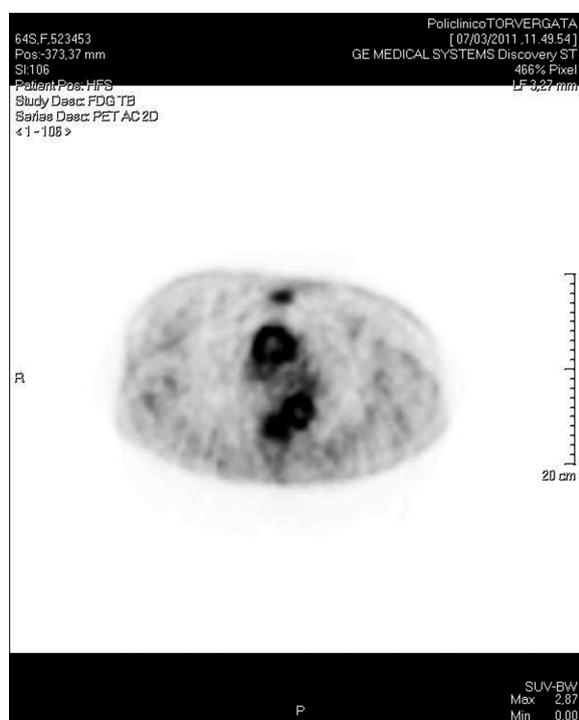
Generalmente la procedura è praticata sull'arteria temporale, ma in presenza di un coinvolgimento evidente di altre arterie extracraniche è corretto eseguire biopsie anche di tali vasi.

In presenza di coinvolgimento dell'aorta e dei grossi vasi (Fig. 1) vi è un'elevata probabilità di un reperto biptico negativo dell'arteria temporale con sensibilità ridotta al 58 %.

L'ecografia Doppler, la angio-RM, l'angiografia convenzionale e la tomografia con emissione di positroni (PET) possono documentare la presenza e l'evoluzione della malattia dei grossi vasi (8, 26-29).

L'ultrasonografia (28, 29), all'inizio aveva dato risultati incoraggianti nel documentare la presenza della malattia tramite il segno dell'alone ipoecogeno ma successivamente ha dato risultati contrastanti e la sensibilità per tale segno è solo il 40 %.

Migliori stime sulla sensibilità e specificità dell'ultrasonografia sono fornite dall'uso combinato di differenti reperti quali l'occlusione, la stenosi ed il segno dell'alone, ma la metodica



**Figura 1.** P. Assunta 65 anni: familiarità per vasculopatia aterosclerotica coronarica e cerebrale e per rettocolite ulcerosa. Pressa abitudine tabagica. Iperensione arteriosa in trattamento.

rimane ancora altamente operatore-dipendente e scarsamente capace di individuare la presenza di arterite temporale in arterie clinicamente normali, confermando la biopsia come il test critico di riferimento nella diagnostica di AGC.

La angio-RM dei grossi vasi, in maniera non-invasiva dà importanti informazioni sulle alterazioni della parete e del calibro dei vasi studiati. Il riscontro di edema della parete vascolare, all'angio-RM non consente la diretta associazione con l'attività iniziale della malattia o lo sviluppo di nuove lesioni in corso di riacutizzazione e pertanto non può rappresentare la sola guida nella valutazione dell'attività e severità della malattia (26,27).

La captazione dell'analogo del glucosio radio-marcato nella parete vascolare, valutata con la PET con FDG permette di valutare la sede dell'infiammazione attiva ( 8, 11,27). Al momento sembra rappresentare l'indagine non invasiva di riferimento per la diagnosi di vascolite dei grossi vasi con una sensibilità del 56% ed una specificità del 98% per la diagnosi di AGC o PMR.

Rimane da stabilire il significato clinico e le informazioni terapeutiche che può suggerire in quei pazienti con captazione vascolare positiva nella PMR isolata o in quelli con captazione persistente ed a rischio di recidiva di AGC.

Nonostante questi rilevanti progressi nelle procedure di imaging, si avverte il bisogno di una metodica non-invasiva diffusamente e facilmente utilizzabile per l'approccio diagnostico iniziale alla AGC.

Un esempio di integrazione tra approccio clinico, procedure di imaging e istopatologiche è riportato in un caso esemplificativo della nostra casistica (Fig. 1).

Nella diagnosi differenziale devono essere considerate altre vascoliti quali la malattia di Takayasu che ha una simile distribuzione nei grossi vasi, ma rilevanti differenze nell'età di insorgenza (prima di 40 anni), la localizzazione alla arteria temporale di altre vascoliti dei medi vasi e dei piccoli vasi come la panarterite nodosa e la malattia di Wegener che hanno differenti distribuzione e caratteristiche istopatologiche. La angioite primaria isolata del sistema nervoso centrale, pur con quadri clinici simili, è agevolmente differenziata da AGC che non provoca danno dei vasi intracranici, ma solitamente danno vascolitico extradurale carotideo o vertebrale.

La claudicatio masticatoria o degli arti superiori è presente in altre malattie vascolari non-

infiammatorie quali l'amiloidosi. La neuropatia ottica anteriore ischemica non-arteritica, con il reperto di piccoli dischi ottici in assenza di elevazione degli indici di infiammazione, è associata con fattori di rischio quali ipertensione, diabete mellito, uso di sildenafil.

Terapia cardine della AGC è il trattamento corticosteroidico continuo per os al dosaggio iniziale tra 40 e 60 mg di prednisone in dose singola o divisa ( 10, 30).

La terapia deve essere istituita prontamente in presenza di sospetto, continuata in attesa del reperto biptico e protratta, anche se l'esame istologico dell'arteria temporale è negativo ma se è documentata la malattia infiammatoria dell'aorta e dei grossi vasi dalla positività dei reperti di laboratorio e dallo studio per immagini.

Il trattamento corticosteroidico con boli (metilprednisolone 15mg/Kg die per tre giorni) seguito dalla terapia orale (60 mg/die) va riservato, secondo comune esperienza, ai pazienti con significativi disturbi del visus quali l'amaurosis fugax o la diplopia nel tentativo di prevenire la irrimediabile perdita del visus.

Questo approccio non è stato validato in studi rigorosi e rimane scarsa la probabilità di un significativo miglioramento dell'acuità visiva e di guadagno di una visione utile in un occhio affetto da un difetto persistente per neuropatia ottica anteriore ischemica.

I sintomi costituzionali, muscolo scheletrici e gli indici di fase acuta migliorano in pochi giorni dopo l'inizio della terapia corticosteroidica adeguata e la mancanza della risposta dovrebbe suggerire la rivalutazione critica della diagnosi.

Una volta ottenuta la remissione clinica e laboratoristica sarà opportuno procedere alla riduzione della dose considerando i prevedibili effetti sfavorevoli del trattamento corticosteroidico protratto e la consapevolezza che nell'AGC non complicata la sopravvivenza a lungo termine è uguale alla popolazione generale.

Il dosaggio corticosteroidico può essere ridotto da ~ 60 mg/die a 50 mg/die dopo due settimane ed a 40 mg/die dopo un mese e successivamente del 10% della dose totale ogni due settimane fino a 15-10 mg circa, successivamente il decremento sarà molto più lento raggiungendo solitamente in un anno e mezzo la dose cumulativa di 6 grammi di prednisone.

Il metotrexate è risultato efficace come trattamento steroide-risparmiatore ma non utilizzato come terapia iniziale e pertanto appare

appropriato il suo impiego in associazione allo steroide nei soggetti a rischio di sviluppare gli effetti avversi della terapia corticosteroidica (31, 32).

Il trattamento antiaggregante piastrinico (aspirina 100 mg/die) anche se il suo effettivo meccanismo non risulta direttamente comprensibile in una malattia arteritica con iperplasia intimale e infiammazione panmurale e non lesioni trombotiche, è raccomandato, come terapia aggiuntiva, sulla base di studi che ne hanno documentato l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicazioni ischemiche craniali, il rischio di perdita del visus, gli attacchi ischemici transitori e l'ictus (33, 34).

Il lavoro clinico consisterà non solo nel tempestivo ed efficace trattamento dei casi con presentazione e decorso usuale, ma sarà ben fatto solo se rivolto alla precoce identificazione dei quadri di malattia estesa, resistente al trattamento, a decorso subdolamente cronico o ricorrente.

La recidiva sia spontanea, sia durante la riduzione della terapia è un evento non raro e contribuiscono alla sua identificazione oltre le manifestazioni cliniche anche le variazioni degli indici di fase acuta (VES, PCR e forse in futuro i livelli sierici di IL-6). Nelle riacutizzazioni la terapia va di nuovo incrementata partendo dalla dose utilizzata precedentemente con effetto favorevole e con un tapering ancora più lento.

In presenza di un aneurisma aortico (35, 36) in incremento con dimensioni maggiori di 3 cm, associato a significative e persistenti variazioni dei marcatori dell'infiammazione, sarà necessario considerare il re-inizio della terapia corticosteroidica o il suo sostanziale incremento.

Ne deriva che nelle recidive dell'AGC la scelta del trattamento è il risultato di una decisione clinica che richiede la ripresa della terapia steroidea a dosaggio congruo e la possibile associazione con il metotrexate con il principale scopo di prevenire la comparsa della evitabile morbilità: quella dovuta alla malattia arteritica e quella dovuta alla protratta e non necessaria terapia corticosteroidica.

Repentina comparsa di febbre elevata associata a sudorazione notturna e prurito, astenia e dimagrimento. Elevati indici umorali di infiammazione. TC total-body negativa.

PET-FDG mostra ipercaptazione dell'analogo radiomarcato del glucosio a livello delle pareti dell'aorta. L'esame istologico della biopsia

dell'arteria temporale mostra frammentazione della lamina elastica, infiltrato linfomonocitario dell'avventizia, macrofagi nella media e nell'avventizia, iperplasia intimale. Diagnosi di arterite a cellule giganti, fenotipo malattia dei grossi vasi. Trattamento: prednisone 50 mg/die po, metotrexate 10 mg/settimana, aspirina 100 mg/die. Remissione della sintomatologia in 1 settimana. Regressione dell'infiammazione aortica documentata alla PET-FDG dopo 3 mesi di terapia, associata a persistente normalità di VES e PCR. Follow-up in continuità del trattamento con decremento del dosaggio cortico-steroidico.

## Bibliografia

1. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, et al. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982; 97:672.
2. Salvarani C, Macchioni PL, Tartoni PL, et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a 5-year epidemiologic and clinical study in Reggio Emilia, Italy. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5:205
3. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1161.
4. Brooks RC, McGee SR. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1997; 157:162.
5. Weyand CM, Hunder NN, Hicok KC, et al. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:514.
6. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1286
7. Hazleman B. Laboratory investigations useful in the evaluation of polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:S29.
8. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, et al. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108:246.
9. Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen de Lara A, et al. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann Rheum Dis* 1988; 47:733.
10. Lundberg I, Hedfors E. Restricted dose and duration of corticosteroid treatment in patients with

- polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1990; 17:1340.
11. Salvarani C, Cantini F, Hunder G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234–45
  12. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 1995; 123:192.
  13. Salvarani C, Casali B, Boiardi L, et al. Intercellular adhesion molecule 1 gene polymorphisms in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis: association with disease risk and severity. *J Rheumatol* 2000; 27:1215.
  14. Salvarani C, Casali B, Farnetti E, et al. PIA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIIA and risk of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3502.
  15. Duhaut P, Bosshard S, Calvet A, et al. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. *J Rheumatol* 1999; 26:361.
  16. Martinez-Taboada VM, Goronzy JJ, Weyand CM. Clonally expanded CD8 T cells in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 79:263.
  17. Weyand CM, Tetzlaff N, Björnsson J, et al. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:19.
  18. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:269.
  19. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3522.
  20. Miller NR. Visual manifestations of temporal arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:781
  21. Hellmann DB. Temporal arteritis: a cough, toothache, and tongue infarction. *JAMA* 2002; 287:2996.
  22. Scola CJ, Li C, Upchurch KS. Mesenteric involvement in giant cell arteritis. An underrecognized complication? Analysis of a case series with clinicoanatomic correlation. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:45.
  23. Hall S, Persellin S, Lie JT, et al. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 1983; 2:1217.
  24. Pless M, Rizzo JF, Lamkin, JC, et al. Concordance of bilateral temporal artery biopsy in giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol* 2000; 20:216.
  25. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 1994; 120:987.
  26. Bley TA, Wieben O, Uhl M, et al. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:283.
  27. Blockmans D. Utility of imaging studies in assessment of vascular inflammation. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 2:SII95
  28. Hunder GG, Weyand CM. Sonography in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337:1385.
  29. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, et al. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 2005; 142:359.
  30. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:318.
  31. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:106
  32. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1309
  33. Neshet G, Berkun Y, Mates M, et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1332.
  34. Lee MS, Smith SD, Galor A, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3306.
  35. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Arguis P, et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum* 2008; 59:422.
  36. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Piñeiro A, et al. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:335.

---

Corrispondenza:

Domenico De Nardo

Dipartimento di Medicina Interna

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Medicina Interna, Policlinico Tor Vergata, Roma

Viale Oxford, 81- 00133 Roma

Tel. +39 0620902745

de.nardo@med.uniroma2.it