

.....
**Ρευματική πολυμυαλγία -
Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα
Νεότερα δεδομένα**
.....

Η ρευματική πολυμυαλγία (ΡΠΜ) και η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) είναι νοσήματα που σχετίζονται στενά και προσβάλλουν άτομα μέσης ηλικίας ή μεγαλύτερα και συχνά παρατηρούνται μαζί. Πολλοί ειδικοί θεωρούν ότι αποτελούν διαφορετικές φάσεις της ίδιας νόσου.¹ Η ΡΠΜ/ΓΚΑ είναι οντότητα που δημιουργεί πολλά διαγνωστικά προβλήματα και αφορά σε πολλές ιατρικές ειδικότητες. Η οντότητα αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς είναι δυνατόν να εμφανίσει ήπια πορεία, αλλά και να προκαλέσει το θάνατο ή σημαντική αναπηρία. Η αντιμετώπισή της είναι αμφιλεγόμενη και ο καθορισμός δεικτών διάγνωσης αλλά και ενεργότητας της νόσου θεωρείται απαραίτητος. Ακόμη, η διάγνωση υποτροπής υπό θεραπεία έχει βαρύνουσα σημασία.

Η διάγνωση βασίζεται στις εργαστηριακές εξετάσεις, τον απεικονιστικό έλεγχο και τη βιοψία της κροταφικής αρτηρίας.

Η αυξημένη ΤΚΕ είναι σημαντική στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ΡΠΜ/ΓΚΑ.² Ωστόσο, η ανεύρεση φυσιολογικής ΤΚΕ δεν θεωρείται ασύμβατη με τη διάγνωση της ενεργού ΡΠΜ ή ΓΚΑ και δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία καθυστέρησης στη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής.³ Ασθενείς με χαμηλή ΤΚΕ δεν φαίνεται να έχουν διαφορετική πορεία όσον αφορά στη δόση των κορτικοστεροειδών που απαιτούνται για τον έλεγχο της νόσου ή στη διάρκεια της θεραπείας.

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης είναι αυξημένες στην ενεργό ΡΠΜ και τη ΓΚΑ. Τα επίπεδα της CRP έχειδειχθεί ότι είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης ενεργότητας της νόσου από την ΤΚΕ κατά τη διάγνωση αλλά και κατά την υποτροπή.² Η α₁-αντιχυμοθρυψίνη έχει εκτιμηθεί μαζί με την ΤΚΕ και τη CRP στην ενεργό νόσο.⁴ Η α₁-αντιχυμοθρυψίνη, όπως και η CRP, αρ-

χίζει να αυξάνει 6–8 ώρες μετά από ένα φλεγμονώδες ερέθισμα, φθάνει στο υψηλότερο επίπεδο σε 2–3 ημέρες, έχει μακρότερο χρόνο ημιζωής από τη CRP και η βιοσύνθεσή της μπορεί να συνεχίζεται για μακρότερο χρόνο μετά από το φλεγμονώδες ερέθισμα. Η α₁-αντιχυμοθρυψίνη συμπεριφέρεται με τελείως διαφορετικό τρόπο στη ΡΠΜ/ΓΚΑ απ' ό,τι η ΤΚΕ και η CRP και τα επίπεδά της παραμένουν αυξημένα για μακρό χρονικό διάστημα μετά από την κλινική ύφεση της νόσου μετά από θεραπεία. Για τη διάγνωση της ΡΠΜ/ΓΚΑ έχουν επίσης εκτιμηθεί τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1β, της ιντερλευκίνης-6 και του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2, αλλά δεν βρέθηκε να προσφέρουν περισσότερες πληροφορίες απ' ό,τι η ΤΚΕ και η CRP. Στις υποτροπές, η ιντερλευκίνη-1β ήταν περισσότερο πιθανό να είναι αυξημένη συγκριτικά με την ΤΚΕ και τη CRP, ενώ τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 φαίνεται να αποτελούν ευαίσθητο δείκτη ενεργού νόσου.⁵

Στην ενεργό μη θεραπευθείσα ΡΠΜ έχει διαπιστωθεί αύξηση των διάμεσων ινιδίων,⁶ που ανιχνεύονται συχνά στον ορό ασθενών με ιογενείς ή αυτοάνοσες νόσους, τα επίπεδα των οποίων ελαττώνονται και εξαφανίζονται στην πορεία της νόσου, αν και βραδύτερα από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης.

Η μέτρηση της ντεαμίνωσης της κυτιδίνης, ενός κυταροπλασματικού ενζύμου που συμμετέχει στο μεταβολισμό της πυριμιδίνης και μετατρέπει την κυτιδίνη σε ουριδίνη, θα μπορούσε ίσως να χρησιμοποιηθεί στη διαφορική διάγνωση της ΡΠΜ από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα που εισβάλλει στη μεγάλη ηλικία, καθώς αυξάνει στη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά όχι στη ΡΠΜ.

Τα επίπεδα του παράγοντα της πήξης von Willebrand, μιας γλυκοπρωτεΐνης με σημαντική λειτουργία στην πήξη, ανευρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς με ΓΚΑ και ΡΠΜ,⁷ δεν ελαττώνονται μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή και μπορεί να σχετίζονται με το βαθμό της αγγειακής καταστροφής.

Έχει προταθεί ότι η έγχρωμη-διπλή υπερηχοτομογραφία, στην οποία παρατηρείται το σημείο της σκοτεινής άλω γύρω από τον αυλό των κροταφικών αρτηριών,

μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση της ΓΚΑ με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία.⁸ Ωστόσο, από άλλες μελέτες φάνηκε ότι η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου είναι χαμηλότερες.⁹ Έτσι, η έγχρωμη-διπλή υπερηχοτομογραφία δεν μπορεί να αντικαταστήσει την προσεκτική κλινική εξέταση και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας.

Όταν υπάρχει υποψία προσβολής μεγάλων αγγείων, θα πρέπει να διενεργείται αρτηριογραφία και αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία για τον έλεγχο του αορτικού τόξου και των κλάδων αυτού. Σταθερό εύρημα της αρτηριογραφίας αποτελεί η αμφοτερόπλευρη στένωση ή η απόφραξη της υποκλειδίου, των μασχαλαίων και των εγγύς βραχιονίων αρτηριών, με τη χαρακτηριστική λεία και κωνοειδή μορφή. Η καλύτερη απεικονιστική μέθοδος για τον προσδιορισμό των αορτικών ανευρυσμάτων ή του διαχωρισμού αυτών είναι η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία, όπου θα αναδειχθεί η πάχυνση του αορτικού τοιχώματος.

Οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί πιστεύουν ότι η βιοψία δεν είναι απαραίτητη αν η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστική, αλλά ότι μπορεί να δρα επιβεβαιωτικά αναδρομικά, καθώς επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Άλλοι υποστηρίζουν ότι η μεγάλη αναλογία ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, που μπορεί να αποδοθεί στην τοπική φύση της φλεγμονής, ελαττώνει την αξία της βιοψίας. Σε πολλές περιπτώσεις, που φθάνουν το 1/3 των βιοψιών, έχουν παρατηρηθεί βλάβες που εναλλάσσονται με ιστολογικά φυσιολογικές περιοχές του αρτηριακού τοιχώματος. Οι βλάβες αυτές, πολλές από τις οποίες μπορεί να είναι μήκους μόνο 350 μm, δείχνουν ενεργό νόσο. Η αναλογία ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων εξαρτάται από το μέγεθος της βιοψίας, τον αριθμό των τομών, την ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη λήψη της βιοψίας και τη διάρκεια της αγωγής με κορτικοστεροειδή πριν από την ιστολογική εξέταση. Αν η κροταφική αρτηρία είναι παθολογική στην κλινική εξέταση, η λήψη μικρού μόνο δείγματος στη βιοψία αρκεί. Όταν οι εξωκρανιακές αρτηρίες είναι φυσιολογικές στην ψηλάφηση και υπάρχει υποψία ΓΚΑ, είναι σημαντικό να λαμβάνεται για βιοψία ένα μεγαλύτερο τμήμα της αρτηρίας, μήκους 3–5 cm, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο βιοψίας της ετερόπλευρης αρτηρίας, αν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά. Με τη μέθοδο αυτή, μόνο 10% των ασθενών βρέθηκε να έχουν αρνητική ιστολογική εξέταση.³

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διενέργεια βιοψίας έχουν ως ακολούθως:

- Βιοψία πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με υποψία ΓΚΑ.

- Η βιοψία είναι περισσότερο χρήσιμη όταν γίνεται πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής ή στο πρώτο 24ωρο, αλλά η θεραπευτική αγωγή δεν θα πρέπει να καθυστερεί για χάρη της βιοψίας.
- Αρνητικό αποτέλεσμα βιοψίας δεν αποκλείει τη ΓΚΑ.
- Το θετικό αποτέλεσμα βοηθά στην ελάττωση περαιτέρω αμφιβολιών σχετικά με τη διάγνωση, ειδικά αν η θεραπεία προκαλεί επιπλοκές.

Ιστολογικά, παρατηρείται παναρτηριίτιδα με διήθηση όλων των χιτώνων του αρτηριακού τοιχώματος. Οι διηθήσεις είναι συνήθως εστιακές και τμηματικές. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχουν κοκκιώματα, όπου κυριαρχούν τα πολυύρνηνα γιγαντοκύτταρα στην έσω ελαστική μεμβράνη. Υπάρχουν επίσης ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Ο έσω χιτώνας των αρτηριών είναι υπερπλαστικός.

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της ΡΠΜ και της ΓΚΑ.^{1,10} Αρχική δόση 10–20 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου είναι επαρκής στις περισσότερες περιπτώσεις ΡΠΜ. Η ΓΚΑ απαιτεί αρχική δόση τουλάχιστον 40–60 mg πρεδνιζόνης. Αρχική ενδοφλέβια δόση ώσης μεθυλπρεδνιζολόνης (1000 mg για 3 ημέρες) μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με πρόσφατη ή επικείμενη απώλεια όρασης. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προλάβουν αλλά συνήθως δεν αναστρέφουν την απώλεια της όρασης. Η απόληψη στη χορήγηση των κορτικοστεροειδών είναι ταχεία, με υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από λίγες ημέρες θεραπείας. Απουσία βελτίωσης πρέπει να οδηγήσει σε αμφισβήτηση της διάγνωσης. Η αρχική δόση των κορτικοστεροειδών χορηγείται επί 2–4 εβδομάδες. Κατόπιν, μπορεί βαθμιαία να ελαττωθεί ανά 1–2 εβδομάδες κατά 10% της αρχικής ημερήσιας δόσης. Αν η δόση των κορτικοστεροειδών ελαττωθεί ή αποσυρθεί πολύ γρήγορα, παρατηρείται συνήθως υποτροπή ή επάνοδος των συμπτωμάτων. Περίπου 30–50% των ασθενών εμφανίζουν αυτόματα έξαρση της νόσου, ιδίως τα πρώτα 2 χρόνια, η οποία είναι ανεξάρτητη από τη θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή. Συνήθως απαιτείται θεραπεία για 1–2 χρόνια, αλλά ασθενείς με χρόνια, υποτροπιάζουσα νόσο μπορεί να χρειάζονται χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για αρκετά χρόνια. Δεν έχουν βρεθεί ασφαλείς προγνωστικοί δείκτες της διάρκειας της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Μια μελέτη υπέδειξε ότι η μέτρηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με βαρύτερη νόσο.

Η μεθοτρεξάτη έχει χρησιμοποιηθεί, με αντικρουόμενα αποτελέσματα, σε ασθενείς με ΠΜ ή ΓΚΑ για την

ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών.¹ Η ασπιρίνη καταστέλλει την ιντερφερόνη-γ στο φλεγμαίνον αρτηριακό τοίχωμα και μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόληψη μη αναστρέψιμων ισχαιμικών επιπλοκών. Έχει προταθεί η χρήση βιολογικών παραγόντων για την αντιμετώπιση της ΡΠΜ και της ΓΚΑ, καθώς από μελέτες φάνηκε ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια της ΡΠΜ και της ΓΚΑ. Ο αντι-TNF παράγοντας ινφλιξιμάμπη χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με ΓΚΑ και ΡΠΜ, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.^{11,12} Έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί ο αντι-TNF παράγοντας ετανερόσепт στη ΓΚΑ, με επίσης ενθαρρυντικά αποτελέσματα.^{13,14} Η χρήση των αντι-TNF βιολογικών παραγόντων στην αντιμετώπιση της ΡΠ και της ΓΚΑ, είτε εξαρχής είτε για την ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, παραμένει μια ενδιαφέρουσα προοπτική. Ωστόσο, η χρήση τους πρέπει να ελεγχθεί σε μεγάλες κλινικές διπλές-τυφλές μελέτες.

Π. Αθανασίου

Ρευματολογικό Τμήμα,

Γ.Ν. «Ασκληπιείο» Βούλας, Αθήνα

- SALVARANI C, CANTINI F, BOIARDI L, HUNDER GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Engl J Med* 2002, 347:261–271
- CANTINI F, SALVARANI C, OLIVIERI I, MACCHIONI L, RANZI A, NICCOLI L ET AL. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: A prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 30:17–24
- SALVARANI C, HUNDER GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: Frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001, 45:140–145
- POUNTAIN G, CALVIN J, HAZLEMAN B. Alpha 1-antichymotrypsin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1994, 33:550–554
- WEYAND CM, FULBRIGHT JW, EVANS JM, HUNDER GG, GORONZY JJ. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1999, 159:577–584
- MONTEAGUDO I, CORRIGALL V, PANAYI GS, POUNTAIN G, HAZLEMAN BL. Antibodies to intermediate filaments in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis: Do they reflect the underlying disease activity rather than the acute phase response? *Ann Rheum Dis* 1994, 53:150
- UDDHAMMAR AC. Von Willebrand factor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000, 18(Suppl 20):S32–S33
- SCHMIDT WA, KRAFT HE, VORPAHL K, VOLKER L, GROMNICA-IHLE EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997, 337:1336–1342
- SALVARANI C, SILINGARDI M, GHIRARDUZZI A, LO SCOCCO G, MACCHIONI P, BAJOCCHI G ET AL. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of temporal arteritis? *Ann Intern Med* 2002, 137:232–238
- SALVARANI C, CANTINI F, BOIARDI L, HUNDER GG. Polymyalgia rheumatica. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004, 18:705–722
- ANDONOPOULOS AP, MEIMARIS N, DAOUSSIS D, BOUNAS A, GIANNOPOULOS G. Experience with infliximab (anti-TNF alpha monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:1116
- UTHMAN I, KANJ N, ATWEH S. Infliximab as monotherapy in giant cell arteritis. *Clin Rheumatol* 2005, 18 (in press)
- TAN AL, HOLDSWORTH J, PEASE C, EMERY P, McCONAGLE D. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:373–374
- DOCKEN WP. Treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:469