

Con il Patrocinio di

REGIONE PIEMONTE CONSIGLIO REGIONALE DEL PIEMONTE

Carroz di Torino AM

GRUPPO CRUI FIMMG

SR

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

APPROCCI INTERDISCIPLINARI IN REUMATOLOGIA
6^a Edizione

GERIATRIA E MALATTIE REUMATICHE



Torino, 12-13 ottobre 2018



La polimialgia reumatica

Dott. Giuseppe Paolazzi
Direttore UO Reumatologia
H Santa Chiara, Trento

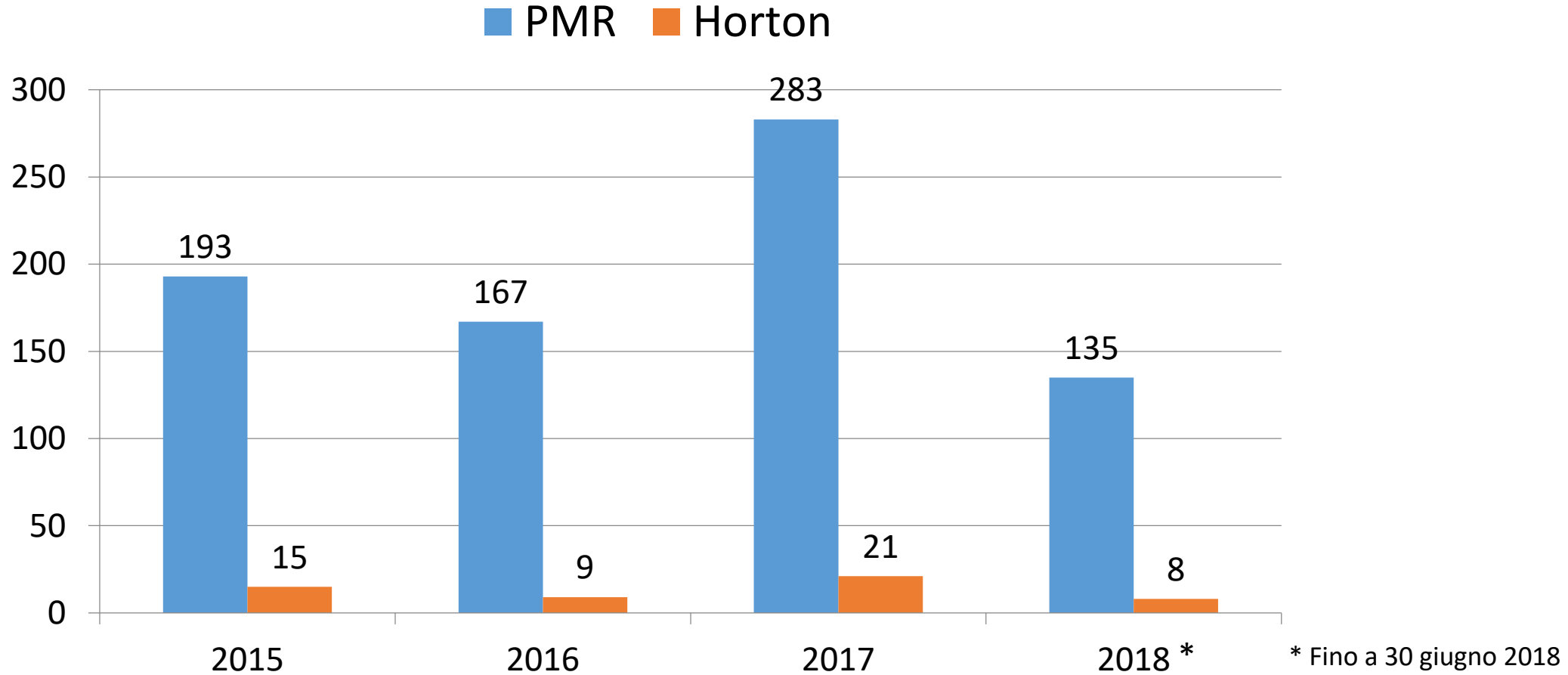
Definizione ed epidemiologia

**disturbo infiammatorio muscolare e articolare a carico del cingolo scapolare e pelvico
caratteristico di soggetti >50 anni**

- >50 anni con aumento incidenza nei più anziani (picco 70-80 anni) (8.4/100000 anno in UK)
- Maggiore incidenza tra le donne: rapporto 2-3:1.
- Prevalenza 1/133 in soggetti sopra i 50 anni.
- Maggiore incidenza nei paesi nordici (50 casi/100000 ab.). In Italia: 12.7/100000 ab.
- Interazione tra fattori genetici e ambientali tra cui infezioni: possibile «stagionalità» della patologia

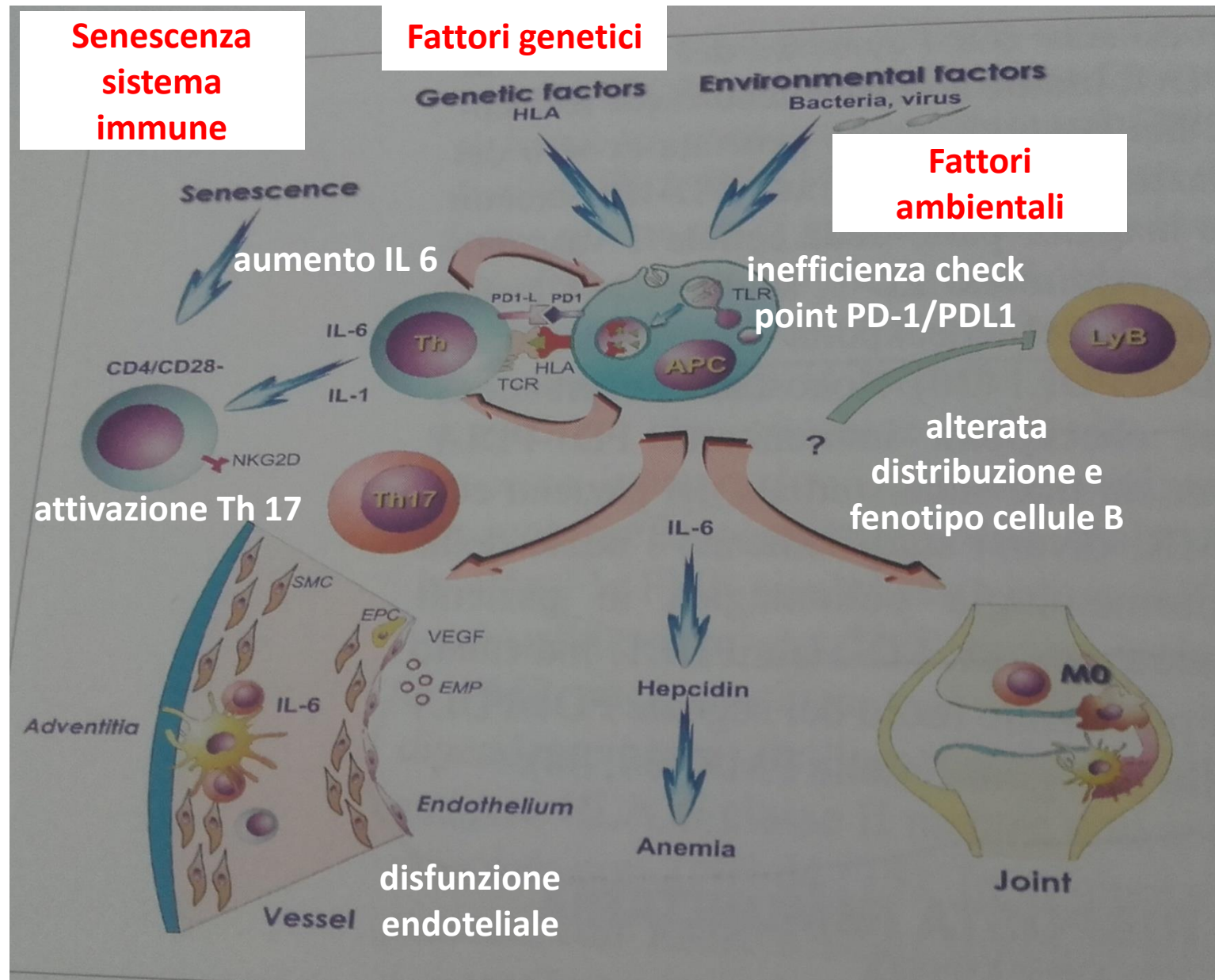
Casistica Reumatologia Trento

PMR/AGC (Horton)



Patogenesi

Interazione tra fattori ambientali e sistema immune in soggetti geneticamente predisposti

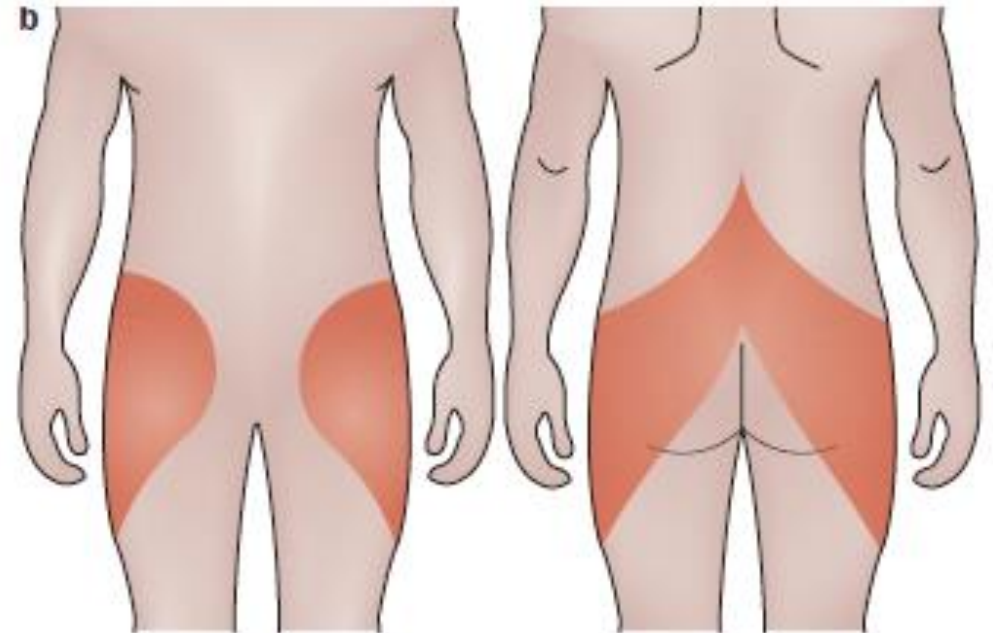
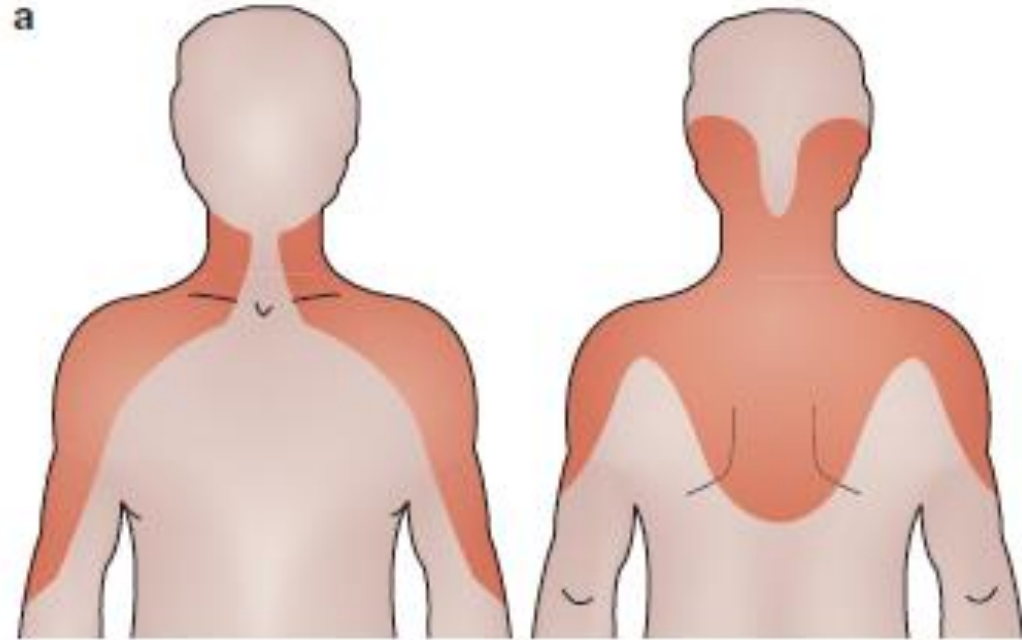


Guggino et al; 2018
modificata

Clinica

- Dolore cingolo scapolare e pelvico
- Dolore a carattere infiammatorio: notturno con risveglio e rigidità mattutina >1 h
- Marcata limitazione funzionale con impaccio
- Esordio acuto
- Possibili sintomi costituzionali: febbre, calo ponderale, astenia
- Potenziale interessamento artritico: ginocchio, polso, mani, RS3PE syndrome
- Aumento indici di flogosi: PCR più specifica e sensibile

Clinica



Salvarani et al., Nat Rev Rheumatology, 2012

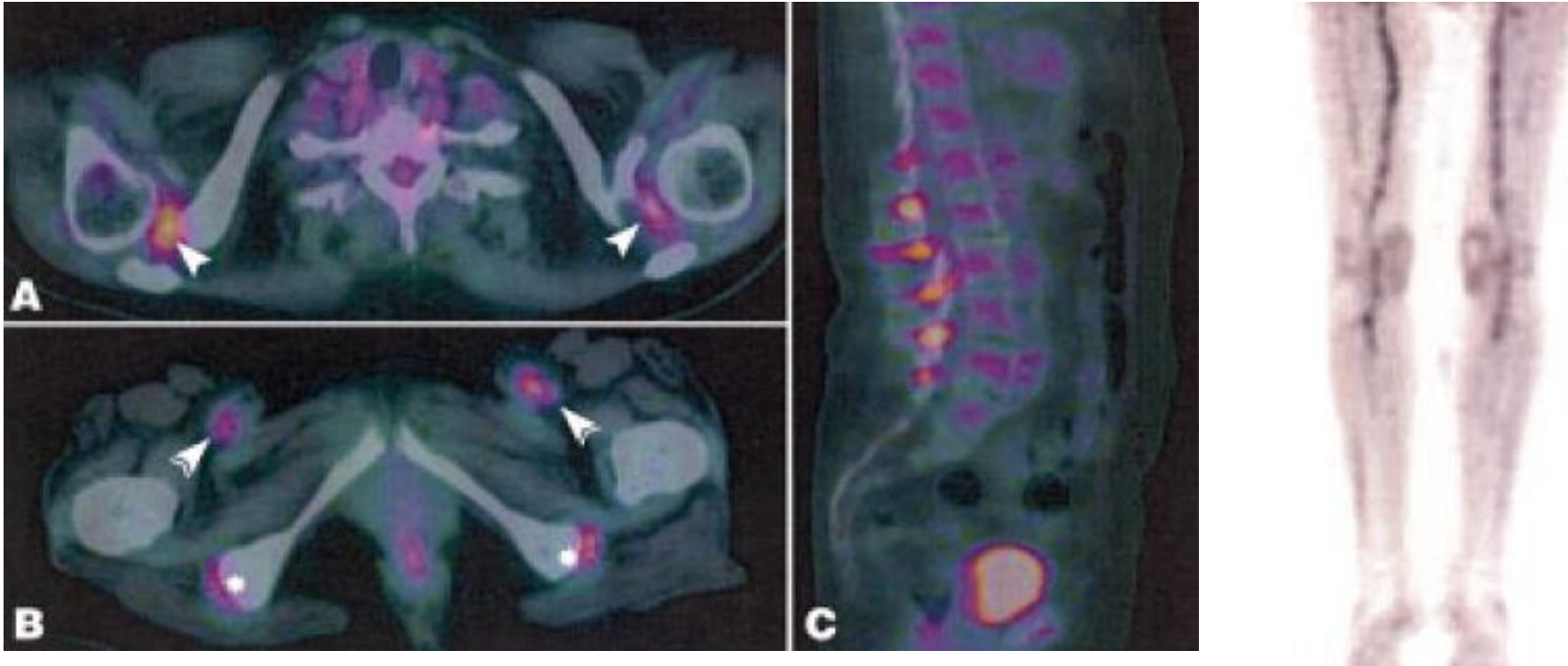
Criteri classificativi 2012 **(provvisori)**

Criteria	Clinical criteria (without ultrasound) [†]		Criteria including ultrasound [‡]	
	Odds ratio (95% CI)	Points	Odds ratio (95% CI)	Points
Morning stiffness duration >45 minutes	6.2 (3.2–11.8)	2	5.0 (2.8–9.1)	2
Hip pain or limited range of motion	2.1 (1.1–4.0)	1	1.4 (0.8–2.6)	1
Absence of RF or ACPA	3.0 (1.3–6.8)	2	5.2 (2.1–12.6)	2
Absence of other joint pain	2.7 (1.4–5.0)	1	2.2 (1.3–4.0)	1
Ultrasound criteria				
At least 1 shoulder with subdeltoid bursitis and/or biceps tenosynovitis and/or glenohumeral synovitis (either posterior or axillary) and at least 1 hip with synovitis and/or trochanteric bursitis			2.6 (1.3–5.3)	1§
Both shoulders with subdeltoid bursitis, biceps tenosynovitis, or glenohumeral synovitis			2.1 (1.2–3.7)	1¶

Dasgupta et al., Ann Rheum Dis , 2012

Clinical Images: The multifaceted pathogenesis of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis

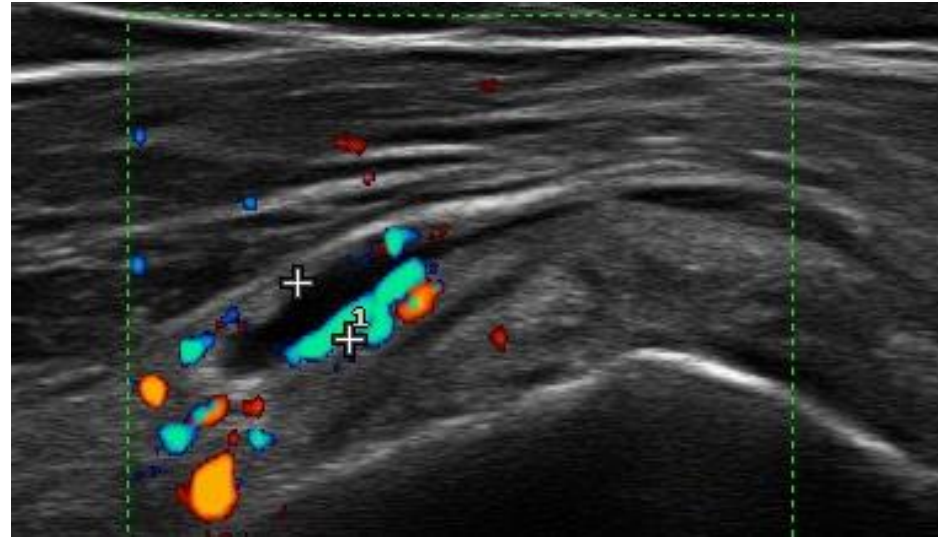
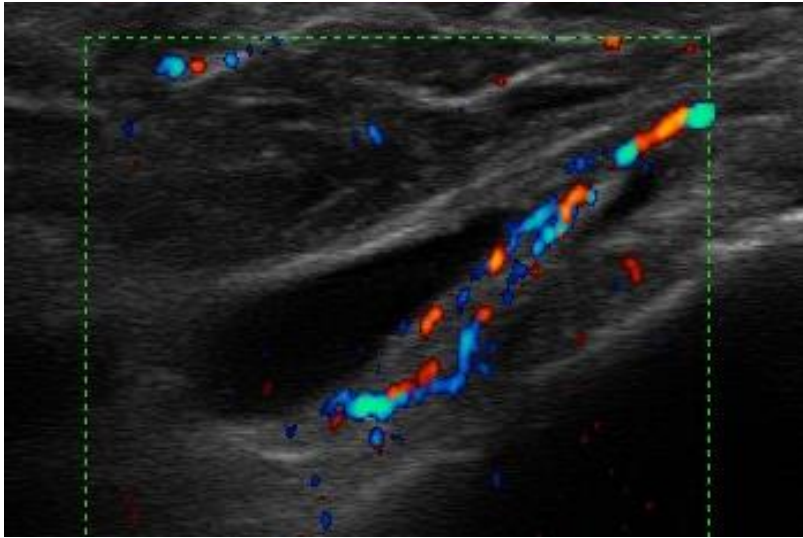
Camellino D et al. [Arthritis Rheum.](#) 2009 Sep;60(9):2771.



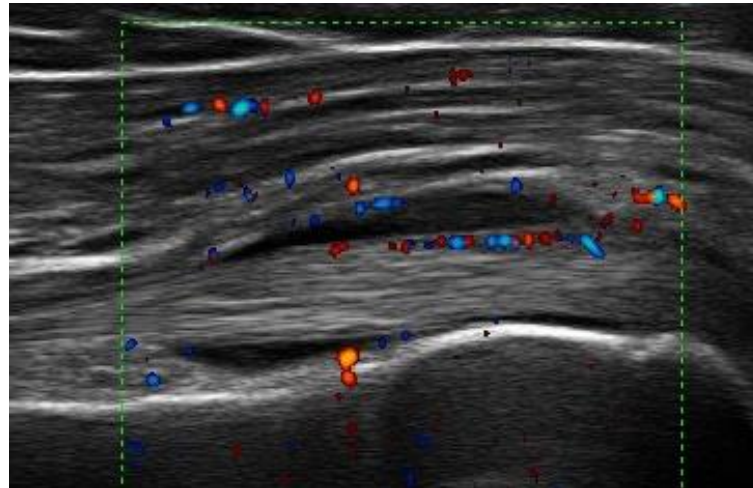
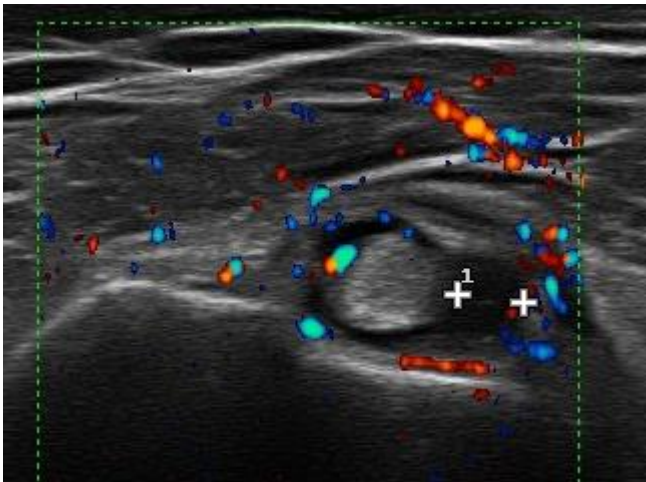
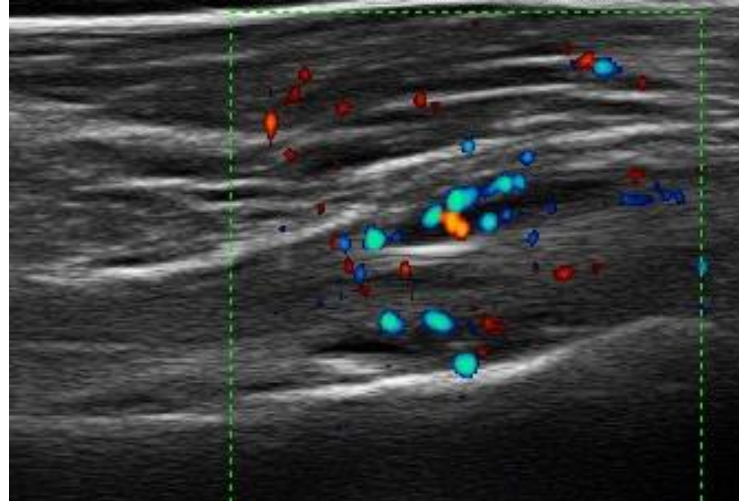
Polimialgia reumatica:
malattia riguardante > le
strutture extra-articolari

- **Synovitis, bursitis and vasculitis** have all been demonstrated in PMR.

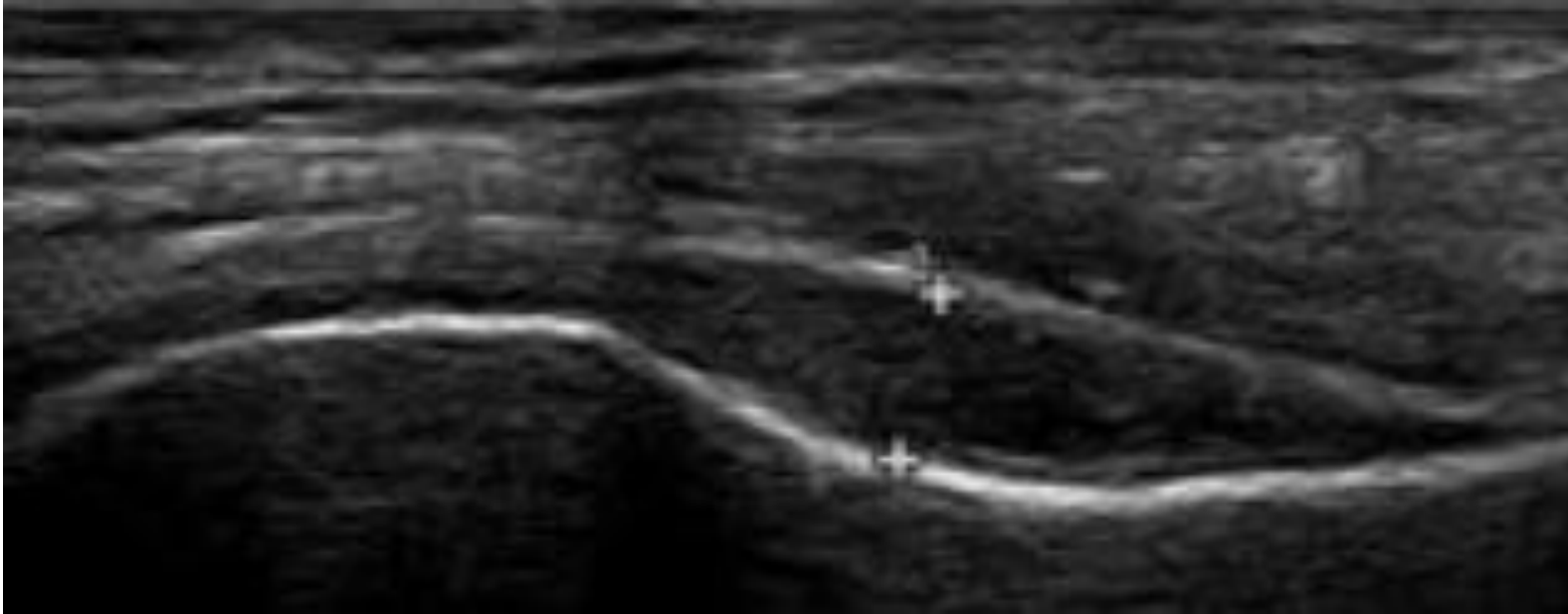
Distensione bilaterale BSAD (molto specifica)



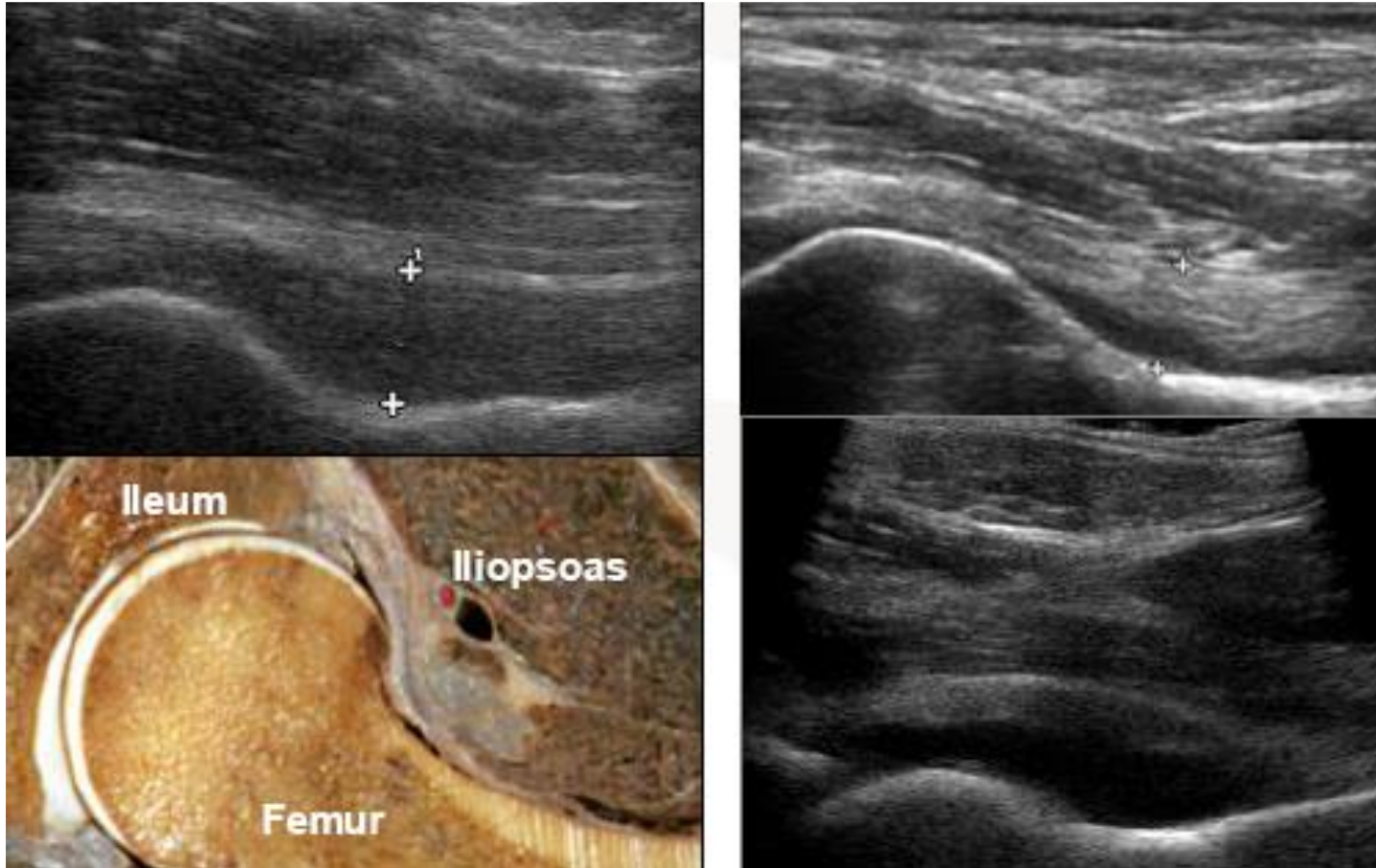
Distensione bilaterale CLB



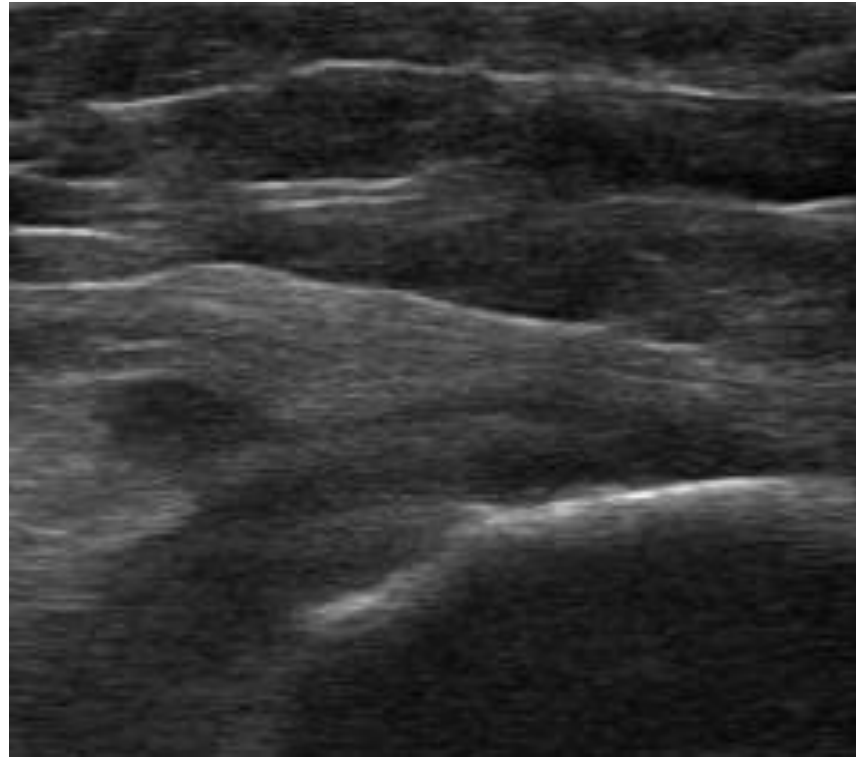
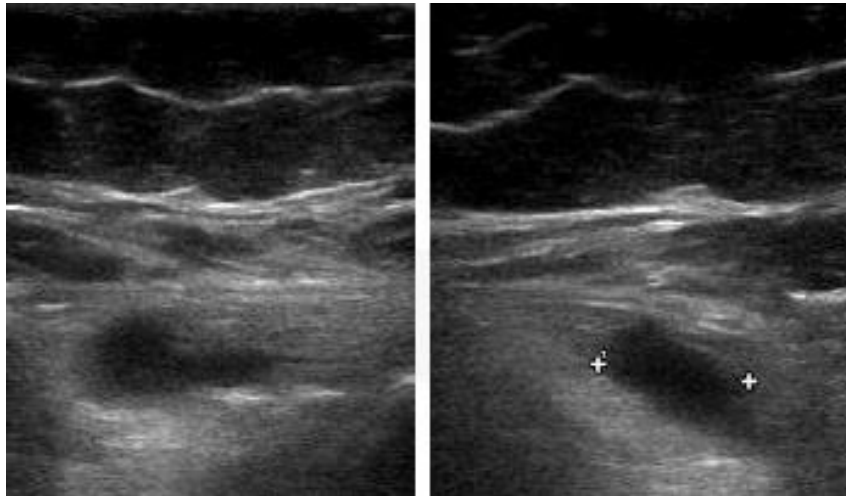
Versamento gleno-omeroale



Versamento coxo-femorale



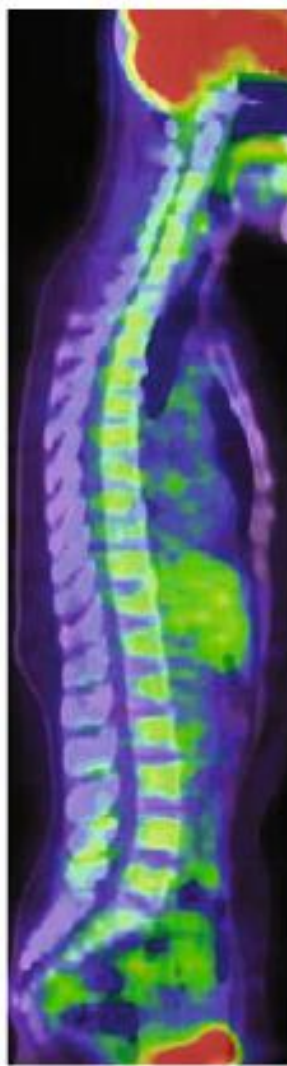
Borsite trocanterica



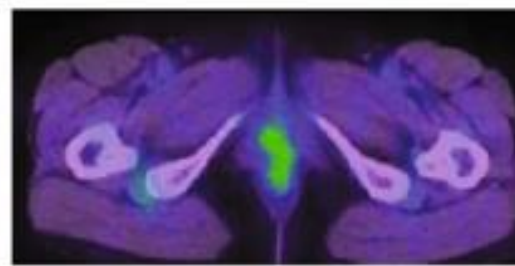
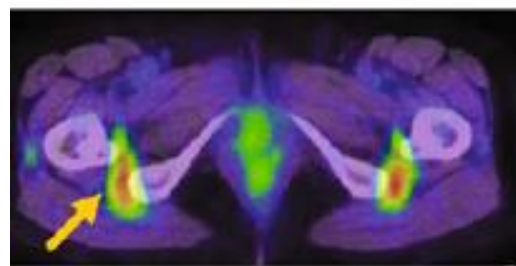
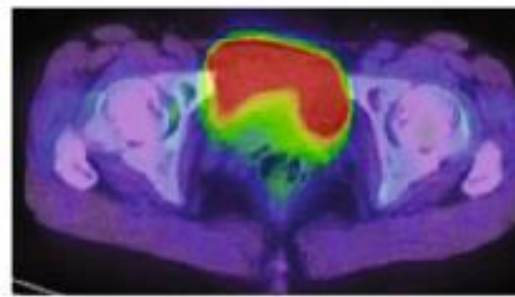
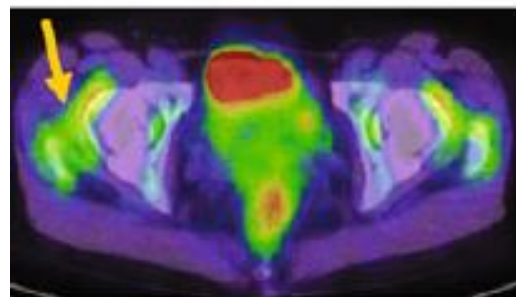
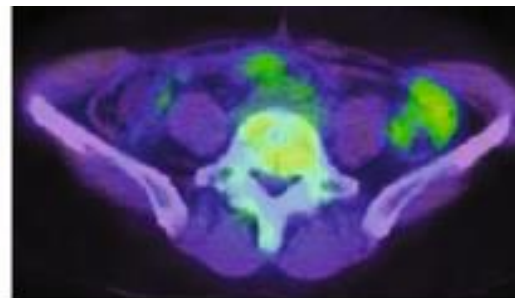
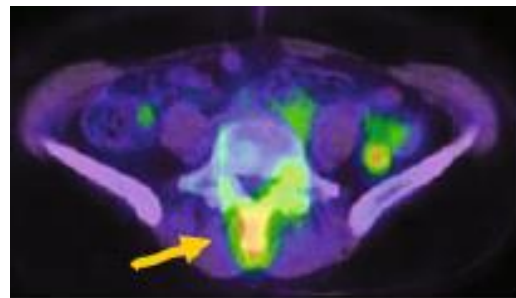


Active PMR

→
(A)



Remission

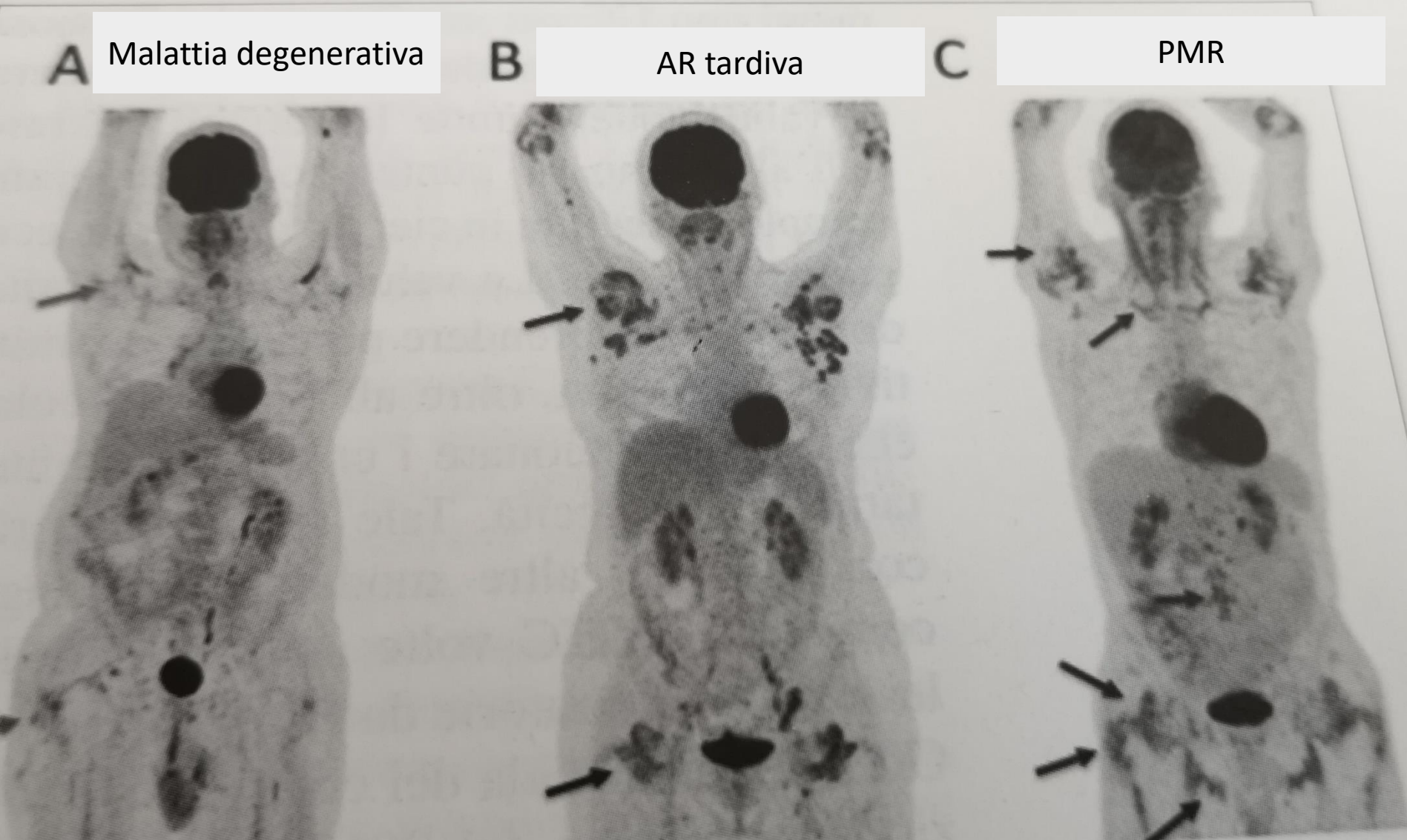


Active PMR

→

Remission

Distribuzione topografica lesioni ed intensità uptake



- **Uptake FDG stesse strutture anatomiche**
- **Bassa intensità in malattia degenerativa**
- **Alta intensità ma articolare in AR**
- **- Alta intensità ma periarticolare in PMR**

Diagnosi

- **Its diagnosis**, which is usually **straightforward**, is based on **clinical** findings and **laboratory** inflammation
- The **causes**, development mechanisms and targets of inflammatory damage **are still elusive**
- **Synovitis, bursitis and vasculitis** have all been demonstrated in PMR
- These sites of damage could be simultaneously affected
- **A gold standard for PMR diagnosis, which relies on subjective symptoms and clinical findings, is lacking**
- Its **differentiation** from similar diseases, such as elderly onset RA (EORA), is often achieved only after a long follow-up
- **Imaging is one of the most appealing techniques for the study of PMR.**

Diagnosi differenziale

infiammatorie

- **Artrite reumatoide**
 - interessamento mani
 - positività FR/ACPA
 - danno erosivo alla Rx
- **Spondiloartrite a esordio tardivo**
 - sacroileite Rx/RM
 - possibile psoriasi
 - artrite periferica, dattilite, entesite
 - possibile HLAB27+
- **Dermatomiosite**
 - ipostenia cingoli e muscolatura prossimale
 - aumento CK

non infiammatorie

- Osteoartrite
- Infezioni virali e batteriche
- Ipertiroidismo
- Tendinopatia cuffia dei rotatori
- Sindrome spalla congelata
- **Neoplasie** (se sintomi sistemici)

PMR come sindrome paraneoplastica?

- Alcuni dati di associazione solo nel breve termine (6-12 mesi)
- Maggiore associazione con linfomi, tumori prostatici ed ematologici
- Associazione fenotipo PMR/neoplasia non chiara
- Attenzione forme atipiche (*assenza di rigidità mattutina prolungata, non risposta a GC, imaging non tipica..*)
- Attenzione età avanzata, sesso maschile, coinvolgimento esteso articolare

PMR non è forma paraneoplastica. Potenziale associazione da considerare anche nel follow up. Diagnosi rigorosa.

S. Muller et al., Reumatismo 2018;70(1) 25-37

Ricorda

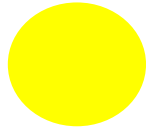
- Fai diagnosi accurata
- Valuta la severità di malattia
- Valuta le comorbilità (*AGC, LORA e LOSpA, neo, EA steroidi - OP, CV, diabete, problematiche oculari, soppressione surrenalica, aspetti psicologici-*)
- Valuta rischio di relapse
- Scegli la dose giusta di steroide
- Condividi le scelte con il paziente
- Segui in follow up ($>$ rischio CV (OR 1.78-2.21))

Terapia

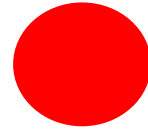
steroidi



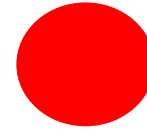
methotrexate



FANS



biologici

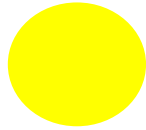


Terapia

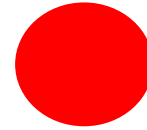
steroidi



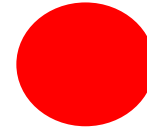
methotrexate



FANS



biologici



Raccomandazioni 2015

2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative

Dejaco et al., Ann Rheum Dis, 2015

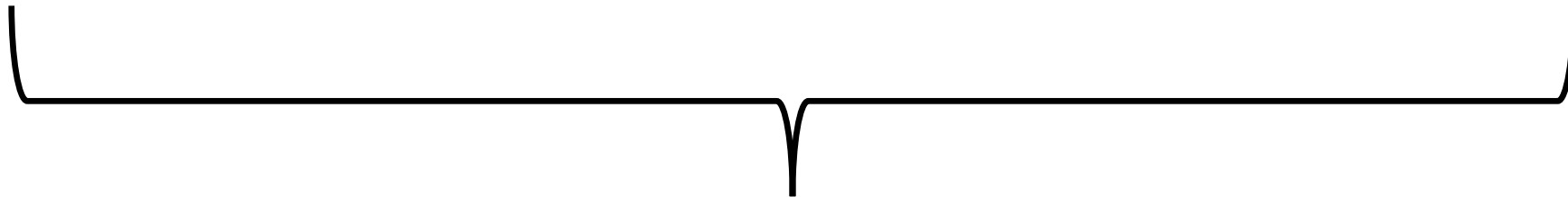
Terapia

grado di flogosi

artrite

comorbidità
(diabete, osteoporosi,
ipertensione)

fattori prognostici



scelta terapia e posologia

Fattori prognostici negativi

- Elevata flogosi
- Sesso femminile
- Artrite periferica



maggior rischio di recidiva



lento calo dello steroide / uso methotrexate

Forme atipiche

- Età < 60 anni
- PCR a valori bassi o estremamente elevati
- Artrite periferica/RS3PE
- Sintomi sistemici
- Scarsa risposta clinica o laboratoristica allo steroide



screening per neoplasie o arterite grandi vasi (se PCR ↑)



studi di non univoco risultato su
correlazione PMR - neoplasie

RS3PE syndrome

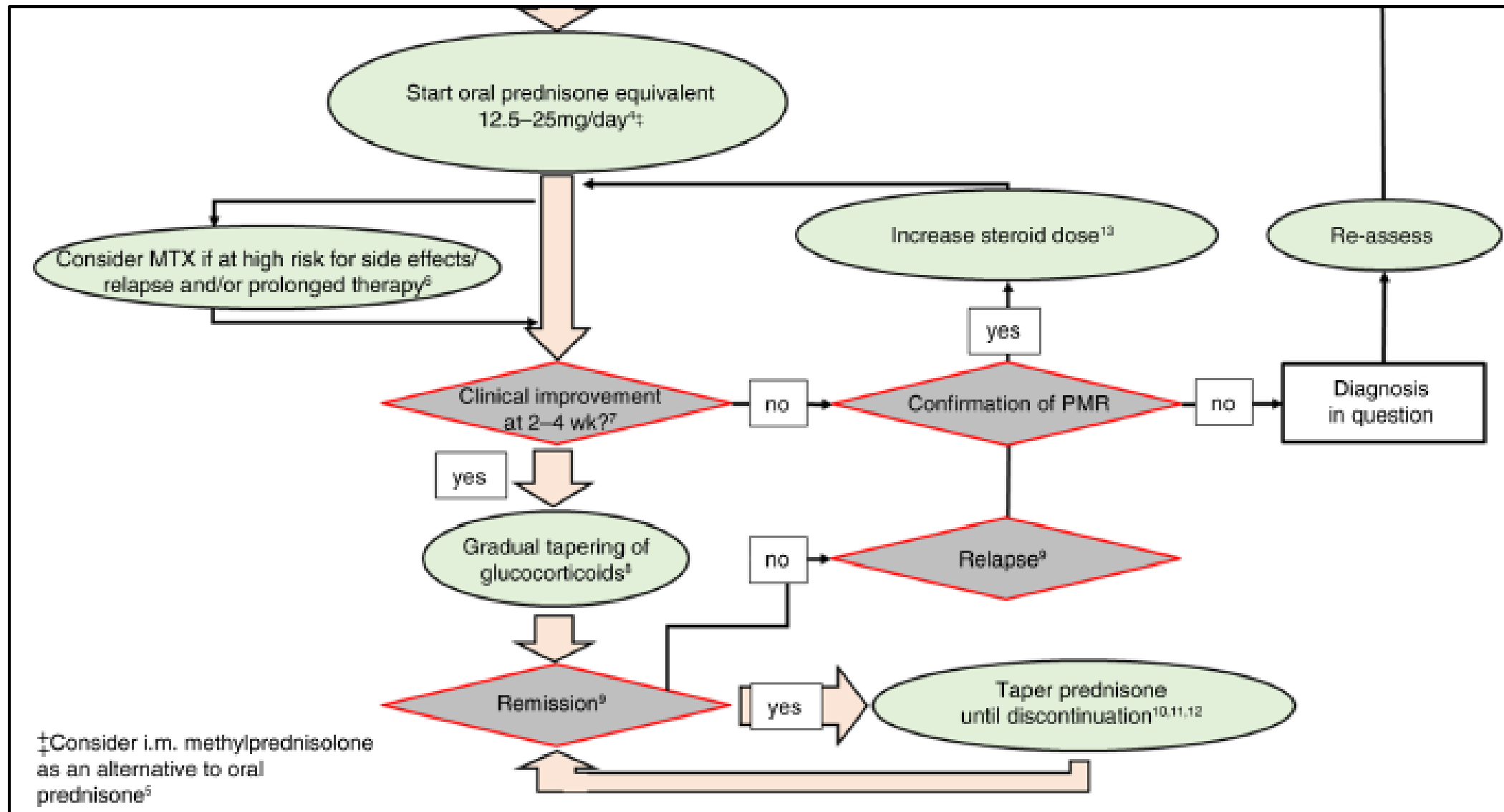
Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis Pitting Edema

- Forma idiopatiche (PMR) e paraneoplastiche (24 % dei casi). Tra le forme artritiche di PMR: 20% casi
- Correlazione maggiore con K colon e mammella (= pop. gen.)
- Ottima risposta a steroide
- Buona prognosi: remissione con trattamento della neoplasia nelle forme paraneoplastiche
- Patogenesi: VEGF con aumento permeabilità vascolare



Menger & Schett. Semin Arthritis Rheum, 2014

Li et al. Curr Rheumatol Rep, 2015



Dejaco et al., Ann Rheum Dis, 2015

**Steroide – inizio (1 RCT che
confronta 20-30 mg vs 10-20 mg ed
1 im vs os)**

inizio 12.5 - 25 mg prednisone



Minor dose:

comorbidità a rischio di effetti avversi
minor rischio recidive

Maggior dose:

NO comorbidità a rischio di effetti avversi
maggior rischio recidive

- controindicato prednisone <7.5 mg e >30 mg
- assunzione in singola dose quotidiana

Metilprednisolone im (EULAR.ACR 2015)

- Trattamento iniziale: 120 mg ogni tre settimane
- 12-48 settimane: 100 mg mese, con riduzione della dose di 20 mg ogni 12 settimane
- Oltre 48 settimane: 40 mg mese, con riduzione di 20 mg ogni 16 settimane, fino all' interruzione

Alternativa al prednisone orale se necessaria dose cumulativa minore

Dejaco c et al Ann Rheum Dis 2015; 74:1799-807

Steroide – risposta clinica

EULAR-ACR 2015

Risposta (dopo 2-4 settimane) definita come:

- Miglioramento $\geq 70\%$ della VAS PMR
- Riduzione $\geq 70\%$ della rigidità mattutina
- Normalità di PCR e VES

Steroide - tapering

individualizzato sulla base del quadro clinico, della dose iniziale e sulle comorbidità a rischio

Riferimento:

- Inizio calo alla risposta clinica e alla negativizzazione PCR
- Calo fino a 10 mg nell'arco di 4-8 settimane
- Poi 1 mg ogni 4 settimane
- Se recidive ritorno alla dose precedente efficace e nuovo tapering nell'arco di 4-8 settimane
- Riduzione rapida: > rischio di 5 volte di riacutizzazione
- Trattamento almeno 12 mesi

Steroide tapering

- La durata del trattamento supera i 3 anni nel 40% dei pazienti
- Solo nel 50% si riesce a sospendere entro i due anni
- Solo 8% migliora completamente entro la prima settimana
- Meno del 50% entro la terza e poco più del 50% entro la quarta settimana

Hutchings A et al 2007; Matteson EL et al 2012; Makkie SL et al 2013; Muratore F et al 2013; Twohig H et al 2015.

Methotrexate

Evidenze scientifiche a favore di methotrexate (7.5 -10 mg/sett.):

- 4 trial randomizzati (tot. 194 pazienti)
- rapidità remissione (1 studio)
- tasso di recidive (1 studio)
- rapidità sospensione dello steroide (1 studio)
- riduzione dose cumulativa di steroide (3 studi)
- non evidenze su riduzione di effetti avversi da steroide

Dejaco et al., Ann Rheum Dis, 2015

Methotrexate

Inizio

- **pazienti ad alto rischio di effetti avversi da steroide:**
 - diabete
 - glaucoma
 - ipertensione
- **pazienti ad alto rischio di recidive:**
 - PCR elevata
 - artrite periferica
 - sesso femminile

Durante terapia:

- recidiva di malattia
- scarsa risposta a steroide
- comparsa di effetti avversi da steroide

Fattori prognostici

- Sesso femminile (> relapse, > side effects): basse evidenze, alcuni dati
- Alta VES: > relapse? Basse evidenze, alcuni dati
- Artrite periferica: > relapse? Dati discordanti

Arterite gigantocellulare (GCA)

Clinica

- cefalea temporale intensa mono o bilaterale irradiata a regioni parietali o frontali
- dolore non responsivo ad analgesici
- possibile presenza di calo del visus, claudicatio mandibolare, iperestesia cuoio capelluto
- complicanza più severa: neuropatia ottica ischemica anteriore con rischio cecità (20% casi)
- possibile interessamento intracranico di tipo ischemico: interessamento arteria vertebrobasilare o carotide
- interessamento grandi vasi (succlavia, ascellare, aorta e ramificazioni): 20% casi, spesso silente

Arterite gigantocellulare (GCA)

Diagnosi

Eco arterie temporali

- *halo sign* (sensibilità 75% e specificità 83%, bilaterale 100%)
- test compressione positivo

Biopsia arteria temporale

- falsi negativi nel 10-20% casi senza terapia steroidea
- negativizza con steroide nel 20% casi dopo 2 settimane di steroide e nel 40% dopo 4 settimane

PET-TC

- se dubbio di interessamento grandi vasi

Arterite gigantocellulare (GCA)

Terapia

- steroide ad alte dosi
 - (1 mg/kg a scalare)
 - se deficit visus boli di steroide
- methotrexate
- tocilizumab (studio GIACTA)

PMR e rischio CV

Polymyalgia rheumatica and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies

**Patompong Ungprasert^{1,2} · Matthew J. Koster¹ · Kenneth J. Warrington¹ ·
Eric L. Matteson^{1,3}**

- 4 studi inclusi nella metanalisi
- 34569 pazienti
- RR eventi coronarici: 1.72

Ungprasert et al., Rheum Int, 2017

PMR e rischio CV

Association Between Polymyalgia Rheumatica and Vascular Disease: A Systematic Review

ADAM T. HANCOCK, CHRISTIAN D. MALLEN, JOHN BELCHER, AND SAMANTHA L. HIDER

Table 3. Sample size and results of studies reporting on other vascular outcomes*			
Author, year (ref.)	PMR group size	Outcome	Result
Kremers et al, 2005 (19)	193	MI	OR 1.78 (95% CI 1.13–2.82)
		CVE	OR 1.60 (95% CI 1.08–2.39)
		PVD	OR 2.21 (95% CI 1.37–3.60)
Pfadenhauer et al, 2005 (21)	34	Vertebral narrowing	2.9% of PMR subjects vs. 3.0% of controls
Warrington et al, 2009 (20)	353	PVD	HR 2.50 (95% CI 1.53–4.08)
* PMR = polymyalgia rheumatica; MI = myocardial infarction; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval; CVE = cerebrovascular event; PVD = peripheral vascular disease; HR = hazard ratio.			

Hancock et al., Arthritis Care & Research, 2012

PMR e rischio CV

Risk of vascular events in patients with polymyalgia rheumatica

Adam T. Hancock MBChB MPhil, Christian D. Mallen BMBS PhD, Sara Muller PhD, John Belcher PhD, Edward Roddy BMBS MD, Toby Helliwell MBChB MMedSci, Samantha L. Hider BMBS PhD

- 3249 pz con PMR vs 12735 controlli
- 7.9 anni di follow-up medio
- Rischio di eventi vascolari (cervello, cuore o altri): 36.1 vs 12.1 /1000 per./anno . HR 2.2- 2.6
- Rischio maggiore nei soggetti più giovani
- Cause: stato infiammatorio, potenziale arterite Horton, dislipidemia e ipertensione da steroide

Hancock et al., CMAJ, 2014

Take home messages

- Non usare FANS
- Valutata comorbidità
- Cortisone per il giusto periodo (usualmente 1-2 anni)
- Steroide a dose media $> 7.5 \text{ mg/die} < 30 \text{ mg/die}$ (20 mg vs 10 mg $<$ relapse); meglio 12.5-25 mg die come start
- Non alte dosi di steroide ($> 30 < 100$)
- Tapering lento ($>$ relapse se calo veloce)
- IM vs orale? Possibile in alcune situazioni
- Steroide a dosi refratte: no evidenze
- MTX: si, in relazione a rischio relapse e comorbidità
- No biologici
- Altre terapie: non dati

PMR: tutto facile?



Unmet needs

- Patogenesi
- Criteri diagnostico/classificativi
- Patogenesi
- PMR come sindrome paraneoplasica
- Ruolo medici di medicina generale
- Ruolo imaging
- Terapia



Reumatismo 2018, volume 70, N.1



Grazie dell'attenzione!