

# Trattamento della polimialgia reumatica: l'approccio fisiopatologico

## *Therapy of rheumatic polymyalgia: the pathophysiologic management*

M. Cutolo, M. Oliveri, M.E. Secchi, M.A. Cimmino

Laboratorio di Ricerca e Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

### SUMMARY

*Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory syndrome affecting older people whose prevalence has increased in recent years. The suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and ageing may contribute to the pathogenesis of PMR. Chronic stress (i.e. interpersonal, chronic infections etc.) in elderly people may represent a risk factor for the development of PMR. In fact, elderly represent per se a condition of endocrine senescence including adrenal hypofunction, in addition chronic stress represents a further harmful stimulus to seriously compromise endogenous glucocorticoid production. Synovitis and vasculitis characterize the majority of the patients. Serum cytokine and steroidal hormone patterns suggest that patients with PMR have an intensive inflammatory reaction. As a matter of fact, glucocorticoids represent the most useful temporary "replacement" treatment during the active phase of PMR. The use of modified-release glucocorticoids that might induce higher levels during the night (circadian rhythms as in physiological conditions), will represent another important approach to optimize PMR treatment and reduce the side effects. Combination therapy between glucocorticoids and inhibitors of pro-inflammatory cytokines should be tested in large studies and early cases of PMR.*

Reumatismo, 2007; 59(4):271-279

### INTRODUZIONE

La polimialgia reumatica (PMR) è una sindrome infiammatoria che colpisce persone anziane ed è caratterizzata da dolore muscolare prossimale e rigidità dei cingoli scapolo-omerale, pelvico e del collo. Il dolore muscolo-scheletrico peggiora con i movimenti e influisce sulle abituali attività quotidiane. Le manifestazioni sistemiche come febbre, anoressia e perdita di peso nonché aumento dei reattanti della fase acuta sono spesso associati (1). Le manifestazioni distali come l'artrite periferica, la sindrome del tunnel carpale e la sindrome RS3PE (sinovite remittente simmetrica sieronegativa con edema improntabile) sono frequentemente presenti e si presentano in quasi la me-

tà dei pazienti con PMR. La PMR talvolta è associata ad arterite a cellule giganti (GCA), sebbene la natura di questa associazione non sia pienamente compresa. Circa il 40% dei pazienti con GCA è affetto da PMR e circa il 10% dei pazienti, che all'origine si presenta con PMR isolata, all'esame istologico presenta una vasculite richiedendo una variazione di diagnosi. La diagnosi di PMR è comunque chiara quando i tipici sintomi clinici ed i dati di laboratorio sono entrambi presenti.

Tuttavia, in circa il 10% di pazienti affetti da PMR si possono osservare inalterati i parametri dell'infiammazione (2). La diagnosi differenziale fra PMR ed insorgenza tardiva di artrite reumatoide (AR) può essere possibile quando è presente un coinvolgimento periferico (3, 4). Sebbene ci possa essere un'iniziale confusione nella diagnosi differenziale tra PMR e AR, ciò si risolve durante il follow-up dei pazienti, allorché i pazienti con AR svilupperanno una sinovite più estesa ed erosioni articolari, mentre i pazienti affetti da PMR generalmente non presenteranno questi segni clinici.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Maurizio Cutolo  
U.O.C. Clinica Reumatologica  
Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Genova  
Viale Benedetto XV, 6 - 16132 Genova  
E-mail: mcutolo@unige.it

## EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici dimostrano che l'incidenza annuale della PMR varia tra 12.7/100.000 casi in Italia e 112.6/100.000 casi in Norvegia, con un gradiente geografico che indica un aumento di frequenza nell'emisfero settentrionale (5). L'incidenza di PMR e GCA è aumentata in questi ultimi anni. Sono stati eseguiti vari studi e le osservazioni più recenti hanno dimostrato spesso un aumento di incidenza: per esempio, la PMR è aumentata in Svezia da 3.8/100.000 casi negli anni 1973-75 a 17/100.000 casi negli anni 1985-87 (6). Questa variazione potrebbe essere conseguenza di una reale variazione nell'epidemiologia della PMR, ma dovrebbero anche essere considerati altri fattori come il generale aumento dell'età nella popolazione, lo spostamento da studi retrospettivi a studi prospettici e l'aumentato grado di attenzione e conoscenze cliniche da parte dei medici.

Tuttavia, dati più recenti dalla Contea di Olmsted suggeriscono che l'incidenza della PMR non è cambiata negli ultimi 30 anni (7).

I fattori di rischio per PMR/GCA sono infezioni legate ad adenovirus, virus respiratori sinciziali, *Mycoplasma pneumoniae*, parainfluenza virus. Il fumo, l'esposizione al sole, l'aterosclerosi e la nulliparità sono fattori di rischio aggiuntivi.

## MECCANISMI DI MALATTIA

L'eziologia e la patogenesi della PMR sono complesse e non completamente chiarite (8, 9). Il tes-

suto sinoviale sembra coinvolto, in quanto la presenza di sinovite è stata dimostrata con metodi sonografici ed istochimici (10, 11). La frequente comparsa di artrite periferica in pazienti con PMR supporta ulteriormente questa possibilità. La sinovite, tuttavia, è lieve ed estesa in maniera irregolare: inoltre essa non spiega l'elevato stato infiammatorio dimostrato dai sintomi e dagli esami di laboratorio.

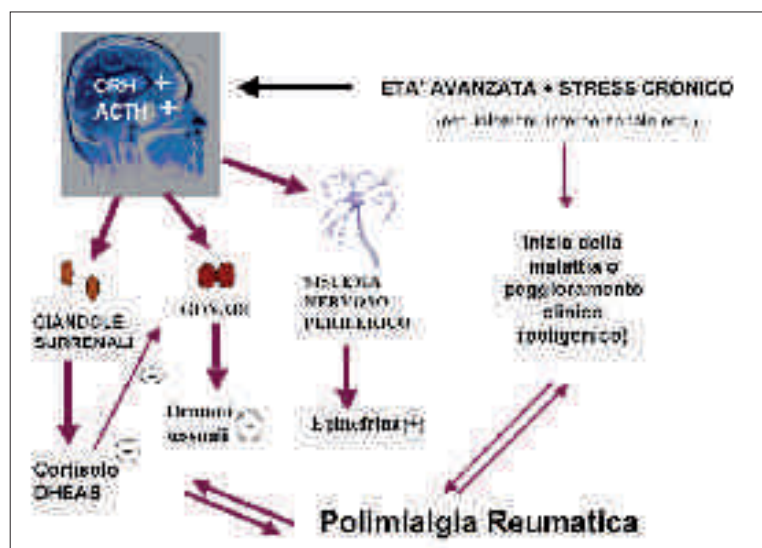
Il muscolo scheletrico era considerato da Barber, che coniò il nome "polimialgia reumatica", il principale sito di infiammazione (12). Sebbene questa teoria sia stata abbandonata, la descrizione di associazione fra PMR e miopatia mitocondriale, nonché anomalie elettromiografiche responsive allo steroide in pazienti con PMR, hanno suscitato nuovo interesse verso il ruolo dei muscoli scheletrici (13, 14).

La vasculite è un'altra possibilità suggestiva anche perché potrebbe comprendere sotto una comune patogenesi PMR e GCA. È stata dimostrata nel 10% dei pazienti con PMR pura la presenza di vasculite delle arterie temporali: inoltre la vasculite dei grossi vasi non è rara nella PMR e si presenta nel 30% dei pazienti, come è stato dimostrato da un recente studio PET (15).

Esistono anche nuovi dati che indicano le borse articolari come principali siti di infiammazione (16). L'ampia superficie sinoviale nelle borse intorno alle articolazioni gleno-omerali potrebbe spiegare l'elevata infiammazione osservata nelle PMR.

La PMR e la sua malattia "sorella" GCA, sono probabilmente malattie poligeniche in cui coinvolgimenti multipli e fattori genetici ne influenzano la su-

**Figura 1** - Lo stress cronico in persone anziane (p.e. interpersonale, infezioni croniche, ecc.) con l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della PMR, considerata malattia poligenica. In effetti, l'età avanzata rappresenta di per sé una condizione di senescenza endocrina che comprende una ipofunzione surrenalica. Lo stress cronico rappresenta uno stimolo nocivo che compromette seriamente la produzione endogena di glucocorticoidi stimolando ulteriormente l'asse HPA. La ridotta produzione di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) dalle ghiandole surrenaliche e una ridotta produzione di ormoni sessuali (in particolare il testosterone) dalle gonadi, sono un ulteriore effetto della stimolazione cronica dell'asse gonadico.



scettibilità e la gravità (Fig. 1). Come per l'artrite reumatoide, gli alleli HLA-DRB1\*04 e DRB1\*01 sono associati con l'insorgenza della PMR e il suo stato di gravità. Una base genetica per la PMR è presente con maggiore incidenza nella popolazione anglosassone nei confronti di quella mediterranea.

È stata sospettata una causa virale, come è stato detto sopra, ma ciò non è stato provato. La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e l'età avanzata possono invece contribuire in maniera consistente alla patogenesi della PMR (Fig. 1).

L'invecchiamento è infatti accompagnato da notevoli cambiamenti nei livelli dell'ormone steroideo, e l'aumento delle citochine correlato all'età, come quello della IL-6, può modulare il sistema endocrino.

Recentemente è stato dimostrato che nei pazienti con PMR, in fase attiva non trattata, vi è una produzione ridotta di ormoni surrenalici come cortisolo e deidroepiandrosteronesolfato (DHEAS), insieme ad un aumento di produzione di 17-idrossi-progesterone (PRG) dopo stimolazione di ormone adenocorticotropo (ACTH) (17, 19) (Fig. 1). La riduzione di DHEAS peraltro è una caratteristica generale delle malattie infiammatorie croniche (20, 21).

Nella biosintesi degli steroidi, l'enzima 17,20-liasi (P450c17) è soppresso sia durante l'invecchiamento sia in risposta agli stimoli infiammatori, come l'IL-1 e la trascrizione del fattore di crescita tipo B1 (22, 23). Pertanto durante l'invecchiamento e in determinate condizioni di infiammazione sistemica, (come la PMR), la soppressione può essere dovuta a una inibizione dell'enzima surrenalico 17,20-liasi; il cortisolo nelle stesse circostanze aumenta in relazione a DHEAS. Inoltre, può essere anche considerata l'inibizione citochinica indotta della reazione delle sulfatasi (DHEA/DHEAS).

Un notevole aumento di livelli di progesterone (PRG) in entrambe le condizioni di base, dopo la stimolazione con ACTH è stato descritto in pazienti con PMR di recente insorgenza, non trattata e confrontata con soggetti sani della stessa età (3). Poiché il PRG rappresenta un precursore della biosintesi del cortisolo a livello surrenalico, un possibile squilibrio parziale dell'enzima 21beta-idrossilasi (P450c21) può portare a un accumulo del precursore del PRG. Le cause di uno squilibrio funzionale del 21beta-idrossilasi nella PMR, possono comprendere: difetti genetici, aumento del TNF sierico correlato all'età in donne sane, livelli sierici

ci aumentati di IL-6 e TNF-alfa nel corso di stimoli infiammatori sistemici cronici (p.e. PMR). È stato dimostrato che il TNF inibisce nelle culture di cellule surrenaliche, la 21beta-idrossilasi ed è stato dimostrato che alte concentrazioni di IL-6 e TNF-alfa interferiscono con gli enzimi associati al metabolismo periferico dell'ormone steroideo (24, 25). Inoltre il TNF-alfa può bloccare l'enzima 17,20-liasi alterando la biosintesi degli steroidi e inducendo un aumento dei livelli di PRG.

In conclusione, la PMR può essere considerata una malattia da alterata funzione (ridotta) dell'asse HPA (8, 26, 27).

## TERAPIA

La terapia di base, come è già stato scritto, è rappresentata dagli steroidi per os con dosi di prednisone di 10-20 mg/die, che di solito sopprimono drammaticamente l'infiammazione (28-36). Esistono numerosi studi sulla terapia della PMR, ma solo pochi sono studi randomizzati.

La dose iniziale quotidiana preferita di prednisone è probabilmente di 15 mg, in quanto dosi inferiori a 10 mg sono frequentemente associate a ricadute, mentre dosi superiori ai 20 mg si correlano ad un'alta ed inutile incidenza di effetti collaterali. Uno studio ha riportato la correlazione tra dose bassa di mantenimento e dose iniziale bassa e un altro studio ha riportato che una dose iniziale più alta con una diminuzione rapida di steroide può indurre frequenti ricadute (37, 38). La maggior parte degli studi osservazionali raccomanda che le dosi iniziali di steroide siano comunque ridotte gradualmente, per prevenire la ricomparsa dei sintomi. La riduzione può essere fatta mensilmente se i sintomi sono scomparsi e la VES si è normalizzata. Tuttavia, oltre il 60% dei pazienti ha esperienza di ricaduta di malattia durante la diminuzione della terapia steroidea, e molti studi indicano che solo raramente il trattamento steroideo può essere periodicamente sospeso prima dei due anni.

Dosaggi più elevati di prednisone sono difficilmente più efficaci, anche se studi controllati non sono mai stati effettuati. In un'ampia serie di malati che assumevano steroidi, la media riportava che la dose iniziale di prednisone era 20 mg/die, con schemi simili riportati da Kyle e da Ayoub et al. (28, 30, 36). Sono stati proposti tre tipi di decorso della malattia: trattamento di breve durata conseguente ad una rapida risposta allo steroide e senza ricadute significative; rapida risposta agli ste-

roidi che peraltro richiede un trattamento prolungato per controllare possibili riaccensioni della malattia; un'incompleta risoluzione dei sintomi che richiede un aumento delle dosi di steroide e un trattamento prolungato per il controllo delle riaccensioni della malattia (9).

I benefici della terapia steroidea devono essere bilanciati con l'aumento di possibili eventi avversi come il diabete e le fratture (31). Numerosi studi indicano che gli steroidi per os dovrebbero essere somministrati per 18-36 mesi (32-35). L'ovvio rischio di effetti collaterali di questa terapia a lungo termine, in particolare l'osteoporosi, l'ipertensione, l'iperglicemia e la cataratta, suggeriscono la necessità di migliorare le opzioni terapeutiche, principalmente nei pazienti ad alto rischio correlato alla tossicità steroidea (40).

Per esempio, in uno studio effettuato nel Regno Unito, gli effetti collaterali della terapia steroidea furono osservati in un terzo di pazienti (due terzi se si considerava l'aumento di peso) (41). In un altro studio statunitense, 80 (65%) di 124 pazienti trattati unicamente con glucocorticoidi svilupparono almeno un avvento avverso rispetto ai 41 (80%) dei 51 pazienti trattati sia con glucocorticoidi sia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (31). Il rischio di diabete mellito e fratture osteoporotiche sono da due a cinque volte maggiori nei pazienti con PMR paragonati alla popolazione generale. L'età alla diagnosi, il sesso femminile e la dose cumulativa di prednisone superiore a 1800 mg erano determinanti indipendenti del rischio di effetti collaterali.

## VIE DIVERSE DI SOMMINISTRAZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI CONVENZIONALI

Diversi approcci terapeutici sono stati proposti allo scopo di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali correlati agli steroidi. Gli steroidi sono stati usati con iniezioni nell'articolazione delle spalle o con iniezioni di farmaco "retard" settimanali (42, 43).

In uno studio controllato, della durata di 96 settimane, inizialmente a doppio cieco con somministrazione di metil-prednisolone retard vs. prednisolone orale, i pazienti furono trattati con una somministrazione i.m. di 120 mg di farmaco ogni 3 settimane per 12 settimane, seguita da diminuzione del farmaco. I pazienti di controllo, con PMR ricevettero una terapia orale standard (42). Il dosaggio medio cumulativo di corticosteroidi era signifi-

cativamente più basso nei pazienti trattati per via i.m., che dimostrarono anche un'incidenza inferiore di fratture e aumento di peso.

Si consideri che questo è l'unico studio che dimostra una diminuzione di effetti collaterali con un regime terapeutico alternativo al trattamento convenzionale della PMR.

In un altro studio a doppio cieco randomizzato, 40 mg di metil-prednisolone o placebo furono iniettati nelle spalle di 20 pazienti con PMR in 4 occasioni (43). Durante il periodo osservazionale, che durò sei mesi, i pazienti che non rispondevano furono trattati con terapia orale standard. Tutti i 10 pazienti trattati con corticosteroidi risposero alla prima iniezione e 5 rimasero in remissione durante il periodo di osservazione. Nessuno dei 10 pazienti trattati con placebo mostrò una risposta clinica significativa. La somministrazione di glucocorticoidi in boli endo-venosi di 250 mg di metil-prednisolone per tre giorni consecutivi non ha indotto una remissione precoce della malattia, perché tutti i pazienti trattati sono ritornati alle cure tradizionali dopo un periodo medio di 6,4 giorni dopo l'ultimo bolo (44). Questo studio enfatizza la necessità di una terapia a basse dosi steroidee e per periodi prolungati come dimostrato in vari studi (19).

## AGENTI RISPARMIATORI DI STEROIDI

L'azatioprina è stata usata, in uno studio randomizzato, a doppio cieco, per ridurre la richiesta della dose di mantenimento di prednisolone a seguito della induzione di remissione in pazienti con PMR, complicata o no da GCA (45). Una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con una dose media di prednisolone è stata notata tra i due gruppi alla fine delle 52 settimane, verificandosi una diminuita richiesta di steroide nel gruppo trattato con azatioprina.

Il Tenidap, un composto che dimostra un effetto inibitore della ciclo-ossigenasi e un'attività anticitochine simile a quella dei glucocorticoidi è stato anche studiato in pazienti con PMR la cui malattia era controllata da glucocorticoidi, per valutare se questo poteva facilitare una diminuzione nell'uso di glucocorticoidi con scarsi risultati (46). Fra le diverse possibili sostanze terapeutiche che possono far risparmiare sulla somministrazione di corticosteroidi, il methotrexate (MTX) è il farmaco di gran lunga più studiato, con risultati contrastanti (47). Lo studio più recente ha paragonato l'efficacia e la sicurezza del MTX in aggiunta al

prednisone vs. prednisone da solo, in 72 pazienti con nuova diagnosi di PMR. L'87,5% dei pazienti trattati con MTX e steroide e il 53,3% di pazienti trattati con solo prednisone, non sono stati più trattati con steroidi dopo le 76 settimane ( $p=0,003$ ). La differenza statistica tuttavia persisteva anche dopo avere analizzato le variazioni della concentrazione della proteina C-reattiva e la durata dei sintomi in modelli multivariabili (48).

I pazienti trattati con MTX presentavano almeno una riacutizzazione alla fine del periodo di osservazione ( $p=0,04$ ). La dose media totale di prednisone era 2,1 gr nel gruppo del MTX in confronto con i 2,97 gr nel gruppo di controllo ( $p=0,03$ ). Non fu osservata alcuna differenza nell'incidenza e nella gravità degli eventi avversi.

Il TNF (Tumor Necrosis Factor) gioca un ruolo importante nella risposta infiammatoria della PMR e/o della GCA. Gli agenti anti-TNF hanno dimostrato alcuni effetti in casi "aneddotici". Più specificatamente, Hernandez-Rodriguez et al. hanno dimostrato elevati livelli circolanti ed elevate espressioni tissutali di TNF-alfa nei pazienti affetti da GCA, con una forte reazione infiammatoria sistemica (49, 50).

Gli autori hanno anche dimostrato che l'elevata produzione di TNF-alfa era associata ad una richiesta più prolungata di steroide e che la durata di ricaduta della malattia era anche più prolungata. L'infliximab, un anticorpo monoclonale chimerico, rivolto verso il TNF-alfa, è stato usato con successo nel trattamento di diverse malattie reumatiche. Un recente studio pilota suggeriva che l'infliximab avrebbe potuto ottenere un effetto risparmiatore nelle malattie trattate con steroide (51). I risultati promettenti dello studio pilota, invitarono ad un trial multicentrico randomizzato, a doppio cieco, con controllo placebo per verificare l'efficacia e la sicurezza del prednisone plus infliximab come trattamento iniziale in 51 pazienti con recente diagnosi di PMR (52).

Differenze fra i due gruppi non furono osservate: la proporzione dei pazienti che erano liberi da ricadute e/o riacutizzazioni dopo 22 e 52 settimane, era simile dopo l'aggiustamento sia per la durata dei sintomi, sia per l'Health Assessment Questionnaire (HAQ), sia per i livelli di proteina C in un modello multivariato. La proporzione di pazienti che non assumeva più steroidi alle settimane 22 e 52 era simile nei due gruppi di trattamento (55% e 50% nel gruppo infliximab contro 64% e 54% del gruppo placebo). La dose media e totale di prednisone era 0,91 gr e 1,71 gr nel gruppo infliximab contro 0,91 gr e

1,22 gr nel gruppo placebo. La progressione e la gravità degli eventi avversi erano simili.

Nella PMR è stata dimostrata un'aumentata concentrazione plasmatica di IL-6. In particolare, l'aumento persistente di IL-6, dopo un riuscito trattamento steroideo, sembra predittivo di una ricaduta della PMR (3, 53). Di conseguenza, l'inibizione di IL-6 sembrava una terapia di sostegno per la PMR. Recentemente, gli anticorpi anti-IL-6 hanno dimostrato di essere un efficace trattamento per l'AR, ma non sono stati ancora utilizzati nella PMR (54).

In generale tuttavia i farmaci "risparmiatori di steroide" non hanno avuto grande successo nella terapia della PMR, in quanto la maggior causa della reazione infiammatoria in questi pazienti sembra essere legata a una insufficiente produzione di glucocorticoidi endogeni. La loro carenza può essere rimpiazzata con efficacia solo con la somministrazione di glucocorticoidi esogeni.

## CONCLUSIONI

La soppressione dell'asse HPA durante l'invecchiamento e lo stress cronico, possono entrambi contribuire alla patogenesi della PMR. La sinovite e la vasculite sono i sintomi caratterizzanti la maggior parte dei pazienti.

Le concentrazioni plasmatiche di citochine proinfiammatorie e il ridotto ormone steroideo suggeriscono che i pazienti con PMR abbiano una intensa reazione infiammatoria e siano quindi efficaci "responders" al trattamento con glucocorticoidi.

I notevoli effetti della terapia steroidea confermano una relativa insufficienza surrenalica nella PMR. I farmaci "risparmiatori di steroide" in pratica giocano nella PMR un ruolo limitato rispetto agli steroidi.

Gli effetti collaterali legati all'uso cronico di steroide nella PMR, devono essere monitorati in particolare durante le somministrazioni a lungo termine. Il corretto orario di somministrazione dei glucocorticoidi rispettando i ritmi circadiani dell'infiammazione (alta durante la notte) potrebbe essere di fondamentale aiuto nei trattamenti cronici per raggiungere ottimi risultati con dosaggi inferiori, come è già stato dimostrato nell'AR (55).

## PROSPETTIVE FUTURE

Il continuo aumento del numero delle persone anziane aumenterà la prevalenza di PMR. La diagnosi



precoce e il conseguente trattamento dello stress cronico, quale attivatore del sistema di risposta allo stress stesso (asse HPA), potrebbero rappresentare un importante obiettivo per il futuro approccio alla PMR in termini di prevenzione e gestione, almeno negli anziani.

Infatti, la vecchiaia rappresenta di per sé una condizione di senescenza endocrina che include una ipofunzione surrenalica e lo stress cronico rappresenta uno stimolo pericoloso per un'ulteriore e più grave compromissione nella produzione endogena dei glucocorticoidi. Gli steroidi comunque rappresentano il più utile trattamento di "rimpiazzo" nella PMR.

L'uso di glucocorticoidi a lento rilascio che potrebbe indurre livelli più alti durante la notte (come in condizioni fisiologiche), rappresenterà un altro importante approccio per ottimizzare il trattamento della PMR e ridurre gli effetti collaterali. Infatti, i ritmi circadiani dell'infiammazione sembrano particolarmente indotti dalla ridotta produ-

zione di glucocorticoidi endogeni durante la notte (56, 57).

## RIASSUNTO ESECUTIVO

- Lo stress cronico (p.e. interpersonale, infezioni croniche, ecc.) in persone anziane può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della PMR.
- Lo stato funzionale surrenalico dovrebbe essere valutato negli anziani che presentano un'artrite delle grosse articolazioni.
- La somministrazione dei glucocorticoidi in orari corretti rispettando i ritmi circadiani suggerisce che la somministrazione del farmaco sia effettuata nelle primissime ore del mattino.
- La terapia della PMR a basse dosi di glucocorticoidi si deve effettuare il più presto possibile.
- La combinazione terapeutica tra glucocorticoidi e "risparmiatori" di steroidi si è mostrata di limitata utilità.

## RIASSUNTO

La polimialgia reumatica (PMR) è una sindrome infiammatoria che colpisce le persone anziane e la cui incidenza è aumentata in questi ultimi anni. La ridotta efficienza dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e l'invecchiamento, possono contribuire alla patogenesi della PMR. Nelle persone anziane lo stress cronico (p.e. interpersonale, infezioni croniche ecc.) può rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza della PMR. Di fatto, l'età avanzata rappresenta di per sé una condizione di senescenza endocrina comprendente una ipofunzione surrenalica; inoltre lo stress cronico rappresenta un ulteriore stimolo dannoso per la compromissione della produzione endogena di glucocorticoidi. La sinovite e la vasculite sono i sintomi maggiormente presenti nei pazienti. I livelli sierici delle citochine (aumentati) e dell'ormone steroideo (diminuito) suggeriscono che i pazienti con PMR presentano una reazione infiammatoria intensa. È comunque un dato di fatto che i glucocorticoidi rappresentino il più utile mezzo terapeutico durante la fase attiva di PMR.

L'uso di glucocorticoidi a lento rilascio (da assumere la sera) potrebbe indurre un'augmentata disponibilità degli stessi durante la notte (ritmi circadiani, come nelle condizioni fisiologiche) e ciò dovrebbe rappresentare un altro importante approccio per ottimizzare la terapia della PMR e ridurre gli effetti collaterali. La terapia in combinazione con glucocorticoidi e inibitori delle citochine proinfiammatorie dovrebbe essere valutata attraverso studi più approfonditi e nelle fasi precoci della PMR.

**Parole chiave** - Polimialgia reumatica, invecchiamento, glucocorticoidi, asse ipotalamo-ipofisi-surrene, citochine.

**Key words** - *Rheumatic polymyalgia, ageing, glucocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cytokines.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Salvarani C, Macchioni P, Boiardi L. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 1997; 350: 43-47.
2. Cimmino MA, Scudeletti M, Indiveri F, Accardo S. The diagnosis of polymyalgia rheumatica in patients with low erythrocyte sedimentation rate: comment on the article by Helfgott and Kieval. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1726-7.
3. Cutolo M, Montecucco CM, Cavagna L, Caporali R, Capellino S, Montagna P, et al. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1438-43.
4. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1021-4.
5. Cimmino MA, Zaccaria A. The epidemiology of poly-

- myalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl 20): S9-S11.
6. Schaufelberger C, Bengtsson B. Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 261-4.
  7. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Trends in the incidence of polymyalgia rheumatica over a 30 year period in Olmsted County, Minnesota, USA. *J Rheumatol* 2002; 29: 1694-7.
  8. Cutolo M, Straub RH. Polymyalgia rheumatica: evidence for a hypothalamic-pituitary-adrenal axis-driven disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 655-8.
  9. Cimmino MA. Genetic and environmental factors in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 576-7.
  10. Koski JM. Ultrasonographic evidence of synovitis in axial joints in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 201-3.
  11. Meliconi R, Pulsatelli L, Ugucioni M, Salvarani C, Macchioni P, Melchiorri C, et al. Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1199-207.
  12. Barber HS. Myalgic syndrome with constitutional effects: polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 230-37.
  13. Harle JR, Pelissier JF, Desnuelle C, Disdier P, Figarella-Branger D, Weiller PJ. Polymyalgia rheumatica and mitochondrial myopathy: clinicopathologic and biochemical studies in five cases. *Am J Med* 1992; 92: 167-72.
  14. Bromberg MB, Donofrio PD, Segal BM. Steroid-responsive electromyographic abnormalities in polymyalgia rheumatica. *Muscle Nerve* 1990; 13: 138-41.
  15. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology* 2007; 46: 672-7.
  16. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Padula A, Olivieri I, Boiardi L, et al. Inflammatory changes of hip synovial structures in polymyalgia rheumatica. 2005; 23: 462-8.
  17. Cutolo M, Foppiani L, Minuto F. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 19-23.
  18. Straub RH, Gluck T, Cutolo M, Georgi J, Helmke K, Scholmerich J, et al. The adrenal steroid status in relation to inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumour necrosis factor) in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2000; 39: 624-31.
  19. Cutolo M, Straub RH, Foppiani L, Prete C, Pulsatelli L, Sulli A, et al. Adrenal gland hypofunction in active polymyalgia rheumatica. Effect of glucocorticoid treatment on adrenal hormones and interleukin-6. *J Rheumatol* 2002; 29: 748-56.
  20. Straub RH, Zeuner M, Antoniou E, Scholmerich J, Lang B. Dehydroepiandrosterone sulfate is positively correlated with soluble interleukin 2 receptor and soluble intercellular adhesion molecule in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 856-61.
  21. Straub RH, Zeuner M, Lock G, Scholmerich J, Lang B. High prolactin and low dehydroepiandrosterone sulfate serum levels in patients with severe systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 426-32.
  22. Hales DB. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis primarily by decreasing 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450 expression. *Endocrinology* 1992; 131: 2165-72.
  23. Perrin A, Pascal O, Defaye G, Feige JJ, Chambaz EM. Transforming growth factor beta 1 is a negative regulator of steroid 17alpha-hydroxylase expression in bovine adrenocortical cells. *Endocrinology* 1991; 128: 357-62.
  24. Straub RH, Pongratz G, Scholmerich J, Kees F, Schaiuble TF, Antoni C, et al. Long-term anti-tumor necrosis factor antibody therapy in rheumatoid arthritis patients sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1504-12.
  25. Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropic-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology* 1991; 128: 623-9.
  26. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Craviotto C, Straub RH. Hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal functions in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 992: 107-17.
  27. Cutolo M, Villaggio B, Foppiani L, Briata M, Sulli A, Pizzorni C, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 835-43.
  28. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica/ a 10 year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 672-80.
  29. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-71.
  30. Kyle V, Hazelman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 658-61.
  31. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1873-8.
  32. Cimmino MA, Moggiana G, Montecucco C, Caporali R, Accardo S. Long term treatment of polymyalgia rheumatica with deflazacort. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 331-36.
  33. Gran JT. Current therapy of polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 269-72.
  34. Kyle V, Hazelman BL. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 847-50.
  35. Salvarani C, Boiardi L, Mantovani V, Ranzi A, Cantini F, Olivieri I, et al. HLA-DRB1 alleles associated with polymyalgia rheumatica in northern Italy: correlation with disease severity. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 303-8.

36. Ayoub WT, Franklin CM, Torretti D. Polymyalgia rheumatica. Duration of therapy and long term outcome *Am J Med* 1985; 79: 309-15.
37. Myklebust G, Gran JT. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scan J Rheumatol* 2001; 30: 260-7.
38. Maradit Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2005; 32: 65-73.
39. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, Hunder GG, Goronzy JJ. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1999; 159: 577-84.
40. Ferraccioli GF, Di Poi E, Damato R. Steroid sparing therapeutic approaches to polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis. State of the art and perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (S 20): 58-60.
41. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. II. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 662-6.
42. Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 189-95.
43. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Barozzi L, Macchioni L, Boiardi L, et al. Corticosteroid injections in polymyalgia rheumatica: a double-blind, prospective, randomized, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1470-6.
44. Cimmino MA, Macchioni P, Boiardi L, Cantini F, Pulsatelli L, Salvarani C. Pulse steroid treatment of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22: 381-2.
45. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 136-8.
46. Littman BH, Bjarnason D, Bryant G, Engelbrecht J, Cohen M, Mertz L, et al. Steroid sparing activity of tenidap in patients with polymyalgia rheumatica: a multicenter double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1097-103.
47. van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 218-23.
48. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2004; 5:141: 493-500.
49. Hernandez-Rodriguez J, Garcia-Martinez A, Casademont J, Filella X, Esteban M-J, Lopez-Soto A, et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 29-35.
50. Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, Sanchez M, Garcia-Martinez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology* 2004; 43: 294-301.
51. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Catanoso MG, Macchioni P, Pulsatelli L, et al. Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with infliximab: a pilot study. *J Rheumatol* 2003; 30: 760-3.
52. Salvarani C, Macchioni PL, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, et al. Infliximab in the treatment of polymyalgia reumatica: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Int Med* 2007; 146: 631-9.
53. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1286-94.
54. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-Ray Reader-Blinded Randomized Controlled Trial of Tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-7.
55. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 399-408.
56. Cutolo M, Otsa K, Aakre O, Sulli A. Nocturnal hormones and clinical rhythms in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1051: 372-8.
57. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Serriolo B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev*. 2005; 4: 497-502.
58. Cutolo M, Straub RH, Bijlsma JW. Neuroendocrine-immune interactions in synovitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3: 627-34.