



**Karolinska
Institutet**



Ioannis Parodis

Department of Medicine, Rheumatology Unit

Karolinska University Hospital

Stockholm, Sweden



Jättecellsarterit

PMR och TA

Erik, 68 år

- Söker på grund av värk i nacke, armar och höfter
- Insjuknade för cirka en månad sedan
- Bor med sin fru i ett hus utanför Stockholm
- Har tre biologiska friska barn
- Pensionerad jurist
- Har feströkt i ungdomen
- Dricker ett par glas vin i veckan till maten
- Hypertoni, välreglerad med ACE-hämmare
- Levaxinsubstituerad hypotyreos

Erik, 68 år

- Ingen känd ärftlighet för reumatiska sjukdomar
- Fadern var kärlsjuk, modern dog i cancer
- Uppger ofrivillig viktnedgång, cirka 4 kg
- Feberkänsla episodvis
- Huvudvärk
- Hb 126, SR 46, CRP 24, Kreatinin 74
- Vilka sjukdomar bör övervägas?
- Hur vill du utreda?

Polymyalgia reumatika

- **Poly-** från *πολύς* som betyder **mycken** (här **många**)
- **-my-** från *μυς* som betyder **muskel**
- **-algia** från *άλγος* som betyder **värk**
 - ☞ Polymyalgia: värk i många muskler

- **Reuma** från *ρεύμα* som betyder **flöde**
 - I antiken trodde man att reumatism är ett skadligt flöde

- **Reumatisk värk i många muskler**
 - Inflammation i muskulatur
 - Inflammatorisk muskelreumatism

Polymyalgia reumatika

- **Poly-** från *πολύς* som betyder **mycken** (här **många**)
- **-my-** från *μυς* som betyder **muskel**
- **-algia** från *άλγος* som betyder **värk**
 - ☞ Polymyalgia: värk i många muskler

- **Reuma** från *ρεύμα* som betyder **flöde**
 - I antiken trodde man att reumatism är ett skadligt flöde

- **Reumatisk värk i många muskler**
 - ~~Inflammation i muskulatur~~
 - Inflammatorisk muskelreumatism

Polymyalgia reumatika

- PMR är en **storkärlsvaskulit**, drabbar stora artärer
- Kronisk, inflammatorisk, episodisk sjukdom
- Den drabbar främst artärer som försörjer muskler
 - Värk i den proximala muskulaturen av armar och ben
 - Värk i bäcken, skuldror, nacke
- Morgonstelhet
- Symmetri
- Den drabbar kvinnor oftare än män (2-4:1)
- Den drabbar sällan yngre än 60, aldrig yngre än 50

Polymyalgia reumatika

- Nyttillkommen och akut debuterande rörelsesmärta proximalt i armar, skuldror, nacke och/eller höftregion och lår
- Uttalad morgonstelhet
- Symtomen är fullt utvecklade inom några dagar till ett par veckor
- Sjukdomskänsla
 - Trötthet, låggradig feber, aptitlöshet, viktnedgång
- Inskränkt aktiv rörlighet i axlar, ömhet i överarmar och lår
- Muskelatrofier förekommer ej

Polymyalgia reumatika

- Enstaka milda svullnader i leder kan förekomma
 - Annan reumatisk sjukdom bör uteslutas
- Svullnad i händerna kan förekomma
 - Remitterande seronegativ symmetrisk synovit med pittingödem, RS3PE
 - Betingas av tenosynoviter
 - Bekräftas med MR
- Måttlig SR- och CRP-stegring
 - Normal SR hos cirka 15% av patienterna
- Inflammation i P-elektrofores

Polymyalgia reumatika

- Vad beror den karakteristiska stelheten och rörelsesmärtan på?
- Ingen inflammation i muskelbiopsier
- Biopsier från skulderleden har visat synovit
- Ultraljud och MR har visat
 - synovit i glenohumeralleden hos 50% av obehandlade PMR-patienter
 - bursiter runt axellederna och mellan spinalutskotten i halsryggen
- Inflammation tros orsaka smärtan och stelheten
- Mild synovit kan utvecklas i perifera leder, oftast hand- eller knäled

Polymyalgia reumatika

- Värk i nacke, skuldror och/eller överarmar, höfter och/eller lår
- Ålder >50 år
- SR >40 mm
- Klinisk bild som inte tyder på
 - infektion
 - malignitet
 - andra reumatiska sjukdomar
- Snabb och bestående symtomlindring av kortison

Erik, nu 69 år

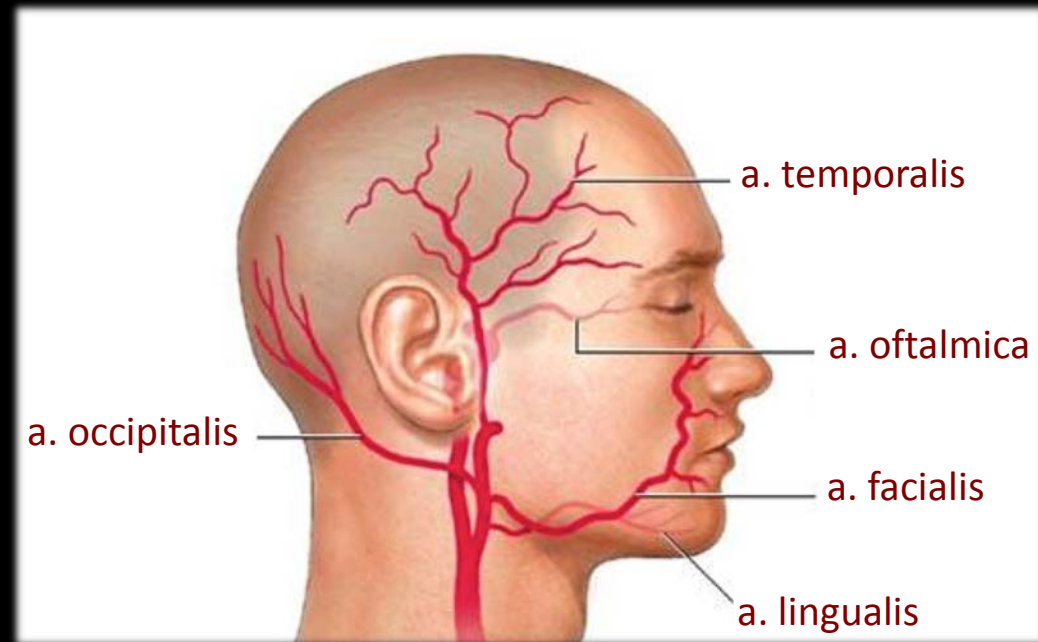
- Söker ånyo ett år senare med värk över vänster tinning
- Debut dagen innan
- Uppger huvudvärk av ny karaktär
- Förnekar tuggclaudicatio och synrubbningar
- Är kortisonfri sedan tre veckor tillbaka
- Vad har Erik drabbats av?
- Hur vill du utreda?

Temporalarterit

- Drabbar ofta segment av a. temporalis eller dess grenar
- Drabbar ibland andra medelstora eller stora artärer
- Förekommer ej hos yngre än 50
- Jätteceller i histopatologi

- **Jättecellsarterit**

- Subakut debut
- Trötthet
- Viktnedgång
- Subfebrilitet
- Sjukdomskänsla



Jättecellsarterit

- En vaskulitsjukdom som drabbar stora och medelstora artärer
- PMR och TA är de vanligaste manifestationerna
 - Typiska muskelsymtom signalerar PMR
 - Kraniella symtom och/eller positiv temporalbiopsi signalerar TA
- Hutchinson beskrev 1890 äldre patienter med ”tinningarterit”
- Horton beskrev symtom och histopatologi vid TA år 1932
 - Hortons sjukdom
- På 1960-talet observerade Hamrin ett samband mellan TA och PMR
 - 50% av TA-patienter får PMR-symtom någon gång under förloppet
 - PMR-patienter utvecklar ofta TA (cirka 15%)

Jättecellsarterit

- Orsaken är okänd
- Flera predisponerande riskfaktorer
 - **Hög ålder**
 - Debuterar sällan eller aldrig före 50-års ålder
 - Topp bland 80-åringar
 - **Kvinnligt kön**
 - Kvinnor drabbas 2-4 gånger oftare än män
 - **Etnicitet**
 - Vanligare i vit kaukasisk befolkning
 - Skandinaver har störst benägenhet i världen att insjukna
 - **Genetiska faktorer**
 - **Infektion**
 - Fler patienter med jättecellsarterit hade strax före insjuknandet infektion än patienter i samma ålder som hade genomgått höftplastik
 - Kan initiera en immunologisk reaktion som leder till kronisk inflammation

Jättecellsarterit

- Kronisk inflammation med granulomatöst inslag i ljusmikroskopi
- Drabbar blodkärls alla vägglager (intima, media, adventitia)
 - **Panarterit**
- Makrofager och flerkärniga jätteceller är ordnade i granulom längs lamina elastica interna
- Jätteceller saknas i uppemot 40% av inflammerade biopsier
- Kärlet blir kraftigt stenoserat på grund av intimahyperplasi
 - **Ocklusiv kärlsjukdom**

Jättecellsarterit

- Vaskulitprocessen breder ut sig segmentellt i kärlträdet
 - Fläckvisa inflammatoriska härdar omväxlande med normal vävnad
 - **Skip lesions**
- Endotelcellerna förblir intakta
 - Plasmaläckage från kärllumen in i kärlväggen saknas
- Trombos utvecklas i regel inte
- Vid jättecellsaortit leder inflammationen till dilatation (ej förtjockning)
 - Risk för dissektion eller aortaaneurysm

Kranialarterit - temporalarterit

- Lokaliserad ytlig **huvudvärk**, oftast av ”ny typ”
- Utbredning beroende på kärlsegment
 - Vanligen tinning (TA)
 - Hjässa, bakhuvud, kind, kring örat
- Ömhet i hårbotten
- **Tuggclaudicatio**
- **Synsymtom**
 - Amaurosis fugax eller dimsyn med synfältsbortfall
 - a. centralis retinae
 - Ptos
 - Artärförsörjning till m. orbicularis oculi
 - Diplopi
 - Artärförsörjning till ögonmuskulaturen
 - Ofta normala fynd vid oftalmoskopi

Temporalarterit

- Allmänsymtom i form av
 - sjukdomskänsla
 - feber
 - viktnedgång
- Uppfattas ofta som infektion
- Smygande debut över veckor eller månader
- Neurologiska symtom är sällsynta
 - Perifer neuropati, mononeurit eller TIA/stroke ses i upp till 10%

Synnedstättning vid TA

- Synen påverkas tidigt i förloppet, ofta som första symtom
- Smärtfri akut synnedstättning
- Blixtar eller flyende blindhetsattack (**amaurosis fugax**) varnar
- Permanent synnedstättning (**amauros**), fruktad komplikation
- Beroende på lokalisation och utbredning av inflammation uppstår komplett eller partiell blindhet
- AION (**anterior ischemic optic neuropathy**) är vanligast (80-90%)
 - En eller flera grenar av a. ciliaris posterior är drabbade
 - Försörjer nervus opticus
- Ögonmusklerna har dubbel blodförsörjning
 - Från a. oftalmica och a. carotis externa
 - Diplopi är vanligen övergående

Synnedläggning vid TA

- Alla patienter med nyttillkomna ögonsymtom och misstanke om TA bör undersökas akut av ögonläkare
- Vid AION blir optikusdisken blek och svullen i tidigt stadium för att atrofiera några veckor senare
- Gråaktig svullnad av retina med ”cherry red spot” i makula ses vid engagemang av retina (**retinalt stroke**)
 - Inflammation i centrala retinalartären
- Synfältsundersökning avslöjar partiella kärlskador
- Hos patienter utan ögonsymtom ses i regel inga fynd

Temporalarterit

- Bör övervägas hos varje patient >50 år med nyttillkommen huvudvärk
- Särskilt i kombination med allmänsymtom, ögonsymtom, PMR, feber, hög SR, anemi
- Temporalbiopsi är det bästa sättet att ställa diagnosen TA
 - Viktigt att markera ömmande, svullna eller rodnade områden med försämrad puls, störst chans att finna inflammation där
 - Långa biopsier på 3-5 cm rekommenderas då inflammationen är segmentell med infiltrat som kan vara 100 µm
- Glöm ej palpation och auskultation av stora artärer
 - Aortabågen, a. subclavia, a. carotis, a. axillaris, a. brachialis, a. femoralis, a. poplitea

Temporalarterit

- Mät BT i båda armarna
 - En skillnad på >15 mm Hg anses patologisk
- Angiografi vid misstanke om storkärlsengagemang
- Thorakala aneurysm visualiseras bättre med CT eller MR
- Vidgning av bukaorta kan ses med ultraljud
- Ultraljud med Doppler kan visa ödem i kärlväggen och flödesstörning
 - Kräver stor erfarenhet
 - Ej tillräckligt väl utprovad
- PET och SPECT har använts i mindre studier
 - Ej tillräckligt väl utvärderade

Temporalarterit

- Ålder >50 år
- Lokaliserad nyttillkommen huvudvärk
- Ömhet och/eller minskade pulsar över temporalartärerna
- SR >50 mm
- Granulomatös arterit med mononukleära celler (jätteceller) i artärbiopsi
- **Vid minst 3 kriterier kan man med hög sensitivitet (94%) och specificitet (91%) särskilja TA från andra vaskuliter**

Karin, 54 år

- Är gift, har två barn och arbetar som lärare
- Tidigare frisk
- Söker sin husläkare på grund av stelhet i axlar och nacke
 - Relativt hastigt insättande
 - Sedan cirka 3 månader
- Svårt att komma ur sängen, klä sig, utföra vardagssysslor
- Är tröttare än vanligt
- Förnekar ömhet i hårbotten, huvudvärk eller feber
- Temporalartärerna inspekteras och palperas utan anmärkning
- SR 122, Hb 110, övriga prover utan anmärkning
- Temporalbiopsi visar jättecellsarterit
- Behandlas med Prednisolon, initialt 40 mg
 - Blir symtomfri efter ett dygn
 - Två veckor senare har SR sjunkit till 19

Anna, 75 år

- Tidigare frisk golfspelare pensionär
- Feber 38°C och värk i höger tinning sedan 2 veckor
- Husläkaren ordinerar penicillin utan effekt
- Försämras ytterligare
 - Sjukdomskänsla
 - Tilltagande stelhet i muskulaturen
- SR 120
- Oömma temporalartärer vid palpation, normala pulsar
 - Byte av antibiotikum

Anna, 75 år

- Två dygn senare vaknar Anna med total blindhet bilateralt
- Vid ögonbottenundersökning bleka, suddigt avgränsade papiller
- Uppger blixkliknande synfenomen sedan en vecka
- Pulsbehandling med Solu-Medrol inleds
 - Synen förbättras endast marginellt
 - Muskelsymtomen går snabbt tillbaka
 - En vecka senare är SR 27 mm
- Temporalbiopsi bekräftar jättecellsarterit
- **Nyttillkomna blyxtfenomen indikerar hotande ischemi**
- **Tidigt insatt behandling är avgörande**

Peter, 68 år

- Ridinstruktör
- Feber, morgonstelhet, smärta i axlar och höfter sedan 2 månader
- Svårt att ta på skjortan på morgonen
- Kan inte nå golvet
- SR 58, CRP 45
- Prednisolon 20 mg dagligen påbörjas
- Två veckor senare är han symtomfri och SR är 16 mm
- Prednisolon trappas ner under 8 månader till 5 mg
- Ytterligare försiktig minskning därefter
- 2 månader senare återkomst av smärta och stelhet, SR 35
- Prednisolon höjs till 5 mg, nedtrappning efter tre månader
- 9 månader senare avslutas behandlingen utan recidiv

Differentialdiagnostik

- Seronegativ reumatoid artrit
 - PMR kan ge milda synoviter
 - Skulderleder kan drabbas hos äldre med seronegativ RA
- Polymyosit
 - Ger framför allt muskelsvaghet
- Infektion
 - Subfebrilitet och allmänsymtom kan inge misstanke om infektion
- PMR-liknande paramalign smärta
 - Steroider har inte lika snabb och bestående effekt på symtom och SR
 - Asymmetrisk utbredning av stelhet och smärta
- TIA vid amaurosis fugax eller annan akut synpåverkan
- Sjukdomar i tänder, käkleder, bihålor (tuggclaudicatio)
- Andra vaskuliter (PAN, GPA, EGPA)

Tillstånd som ger tresiffrig SR

- Njurcancer
- Multipelt myelom
- Temporalarterit
- Endokardit
- Osteomyelit
- Sepsis
- Maltafeber
 - Zoonos från *Brucella melitensis*
 - i opasterisörade mjölkprodukter
 - i otillräckligt värmebehandlat kött
- Tuberkulos

Temporalarterit

- Steroider är hörnpelaren
 - Den snabba effekten är karakteristisk och stärker diagnosen
 - Skyddande effekt mot kärlkatastrofer
- Bör inledas omgående
- Kortisonbehandling några dagar före temporalbiopsi påverkar inte den histopatologiska bedömningen
 - Positiv biopsi efter 4 veckor med 40 mg Prednisolon har rapporterats
 - Dröj aldrig med insättning av behandling tills biopsi är utförd
- 40-60 mg Prednisolon vid TA utan ögon- eller cerebrovaskulära symtom brukar vara tillräckligt
- Ges som engångsdos på morgonen

Temporalarterit

- Pulsbehandling med Solu-Medrol 500 mg var 6-12:e timme i 2-3 dygn
 - I praktiken ges 1 puls Solu-Medrol 500-1.000 mg x 1 i 3 dygn
 - Därefter 0,75-1 mg/kg kroppsvikt Prednisolon dagligen
- Nedslående resultat om permanent ischemisk skada uppkommit
- Bäst effekt när behandlingen sätts in vid prodromalsymtom
- ASA (Trombyl 75-160 mg x 1) bör övervägas under första månaden

Polymyalgia reumatika

- 15-20 mg Prednisolon x 1 är oftast tillräckligt
- Börja reducera efter 2-3 veckor
- Reducera med cirka 2,5 mg varannan till var 4:e vecka
- Försiktigare nedtrappning från 10 mg och ned
- Frekventa kontroller av SR, CRP och Hb
- Analgetika och NSAID har dålig effekt

Varför så lång tid?

- Steroider ger snabb effekt
- Sjukdomsförloppet blir ändå utdraget
- Inflammationen i kärlväggen dämpas ringa
- Steroider hämmar IL-1, IL-2 och IL-6 effektivt
 - Dessa cytokiner produceras av makrofager
- Steroider har dålig effekt på IFN- γ
 - IFN- γ produceras av T-celler
 - IFN- γ driver på inflammationsprocessen i artären

Att ta hänsyn till

- Långvarig kortisonbehandling innebär biverkningar
 - Hypertoni
 - Diabetes mellitus
 - Hudskörhet
 - Gråstarr
 - Osteoporos
- Ge alltid substitution med Calcium och D-vitamin
- DXA-mätning om höga doser Prednisolon skall pågå i >3 månader
- Vid T-score <-1 SD bör bisfosfonat övervägas

Hur handlägga?

- Kortisonsparande terapi kan komma att behövas
- Metotrexat 7,5-10 mg/vecka ledde i en studie till
 - färre skov
 - lägre kortisondoser
- Azatioprin, cyklofosfamid, cyklosporin har inte visat sig användbara
- **Tocilizumab** (IL-6 receptorantagonist) har fått godkännande
- Gynnsamma effekter av TNF-hämning har rapporterats
 - Styrktes ej av stor multicenterstudie för infliximab
- Även T-cellshämning prövas (abatacept)

Frågestund

