



- dr Schmidt Zsuzsa
- ORFI, Budapest

Újdonságok a PMR területén

„Haladás a reumatológia, immunológia és osteológia területén 2015-2017”

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
valamint a Semmelweis Egyetem
Reumatológiai és Fizioterápiás
Tanszéki Csoportjának (ORFI)
Továbbképző Tanfolyama
Danubius Health Spa Resort Helia, 2018.ápr.19-20.



Vázlat

- PMR problematika
- Klasszifikáció
- Patomechanizmus
- Képzalkotás
- Terápia



Vázlat

- PMR problematika
- Klasszifikáció
- Patomechanizmus
- Képzalkotás
- Terápia



SENILE RHEUMATIC GOUT.

By WILLIAM BRUCE, M.A., M.D.,

Chief Physician to Scotland, General Medical Council; Surgeon to the Royal Naval Hospital, Glasgow.

THERE is, perhaps, no disease as to which professional opinion differs more than as to rheumatic gout. This diversity of views is unfortunate, as it affects the kind of treatment and mode of life of the patient, and it disturbs the lay mind and gives occasion for remarks as to the uncertainty of medicine. One school leans more to the gouty origin of the disease and another to the rheumatic. The victim himself naturally prefers to believe he is suffering from rheumatism, and becomes thereby free from many of the restrictions he has got to submit to if diluted gout.

On what lines are we to go in diagnosing between rheumatism and gout? First as to acute gout, I fancy there can be no dispute; but the acute classical type as described for all time by Sydenham, like other types of disease, is not so very common as supposed. Acute rheumatism of the recognised kind is a disease sui generis; and for my part I have been for long strongly of opinion that it is of germ origin, and totally distinct aetiological from chronic rheumatism. It is an exception to most other acute diseases in its tendency to recur, and probably its victims are more likely to suffer from disease of the joints if they survive the original attack, and these diseases may be either rheumatic or gouty. Acute rheumatism must not be confounded with acute polyarthritic gout, which it resembles. The danger lies in mistaking the gouty attack for rheumatism, and not the opposite. The points of difference lie in the age, family history, the fact of previous attacks of gout, the general build of the patient, and the causes of the present illness, which will, if closely scrutinised, reveal irregular living, such as the abuse of alcohol, etc., as well as what the patient will mostly insist upon, fatigue and exposure. The following is a typical case, and they are not very uncommon.

X. Y., a professional man, aged 40, having gone through a severe Parliamentary contest, working night and day, is suddenly seized with pains in most of his large joints. Acute rheumatism is diagnosed, and he is treated strictly with salicylates, etc. Recovery is slow, and he is left with much stiffness of the articulations and is puffy and anæmic when he applies to me at Strathpeffer. Cross-questioning brings out a clear history of family gout, which is shown out by the style of living of the patient. Under the use of baths, waters, and very strict regimen, including complete abstinence from wine and spirits, he makes a brilliant recovery. Next year he returns, but not bad enough to be sufficiently cautious, and the results are not so pleasing.

Bruce W, Senile Rheumatic Gout, Brit Med J, 1888.

Names Suggested for Polymyalgia Rheumatica by Various Authors	
Name	Reference
Senile rheumatic gout	Bruce, ⁶² 1888
Secondary fibrositis	Slocumb, ^{63, 64} 1936 and 1943
Periarthrosis humeroscapularis	Meulengracht, ⁶⁵ 1945; Meulengracht & Schwartz, ⁶⁶ 1952
Peri-extraarticular rheumatism	Hoist & Johansen, ⁶⁷ 1945
Special arthritis of old age	Porsman, ⁶⁸ 1951
Myalgic syndrome of the aged with systemic reaction	Kersley, ⁶⁰ 1951
Pseudo-polyarthrite rhizomelique	Forestier & Certonciny, ⁶⁹ 1953
Anarthritic rheumatoid disease	Bagratuni, ⁷⁰ 1953
Polymyalgia rheumatica	Barber, ⁷¹ 1957

Names Suggested for Giant Cell Arteritis by Various Authors	
Name	Reference
Thrombotic arteritis of the aged	Hutchinson, ¹ 1890
Temporal arteritis	Horton et al, ² 1932
Horton's disease	Andersen, ³ 1947; Schmidt, ⁸ 1995
Giant cell arteritis	Gilmour, ⁷ 1941
Cranial arteritis	Kilbourne and Wolff, ¹⁰ 1946
Granulomatous arteritis	McMillan, ⁴ 1950
Senile arteritis	Olhagen, ⁵ 1963
Polymyalgia arteritica	Hamrin, ⁶ 1964

Hunder GG, MayoClinProc, 2006.

- 1: Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1984 May;13(4):322-8.
- 2: Healey LA. Subsets of rheumatoid arthritis in the aged. *Arthritis Rheum.* 1986 Jan;29(1):149.
- 3: Healey LA. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis.* 1986Apr;12(1):173-9.
- 4: Healey LA, Sheets PK. The relation of polymyalgia rheumatica to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1988;15(5):750-2.
- 5: Healey LA. Late-onset rheumatoid arthritis vs polymyalgia rheumatica: making the diagnosis. *Geriatrics.* 1988 Oct;43(10):65-6, 69-72. Review.
- 6: Healey LA. Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis may be the same entity. *J Rheumatol.* 1992 Feb;19(2):270-2.
- 7: Healey LA. Polymyalgia rheumatica is the result of synovitis. *J Clin Rheumatol.* 2006 Aug;12(4):165-6.

- Arteritis? (Hunder GG 1982-)

- Arthritis? (Healey 1984-)

PMR

gyulladásos mozgásszervi megbetegedés

- életkor-függő (≥ 50 é)
- jellegzetes mozgásszervi tünetek
- nagy szisztémás gyulladás
- (?) GC válasz
- arteritis társulása

1.PMR és arteritis társulása

- PMR 15-21%-ban társul GCA-vel
- PMR-ben GCA diagnózis csak szövettannal
- C-GCA kimutatása biopsia, UH, MR
- LV-GCA kimutatása PET/CT, CT angio

Izolált PMR-ben subklinikus GCA

Larson TS 1984 Weiss LM 995

Gonzalez-Gay MA et al Arthritis Rheum 2004

- Szövettan TAB pozitív 15-21% Sn% 85-90 Sp ~ 100
- UH(MR) (halo) pozitív ~ 20 % Sp% 69-73 Sp 75-93

Schmidt WA, et al. Rheumatology,2002.

Rheumatology,2008.

- PET/CT, CT angio 31%

Blockmans D et al Arthritis Rheum,2006.

Rheumatology (Oxford),2007.

Cimmino MA et al, Rheumatology (Oxford)2008.

Salvarani C et al, Autoimmun Rev. 2017.

2. A PMR mozgásszervi megjelenése

Polymyalgiás szindróma v.
proximális tünetcsoport



vállöv és/vagy medenceöv fájdalma,
merevsége

Perifériás tünetek

arthritis (oligo, poly) - (térd, csukló)

carpal tunnel

tenosynovitis, RS3PE



Polymyalgiás szindrómák

szisztémás autoimmun betegségek
(SLE, vasculitisek, gyulladásos izombetegségek)

GCA

Vállbetegségek
-ROK tendinitis-ruptura
-Arthrosis

Fibromyalgia gen

egyéb seronegatív arthritisek
késői kezdetű SpA
AP
Kristály arthropathiák

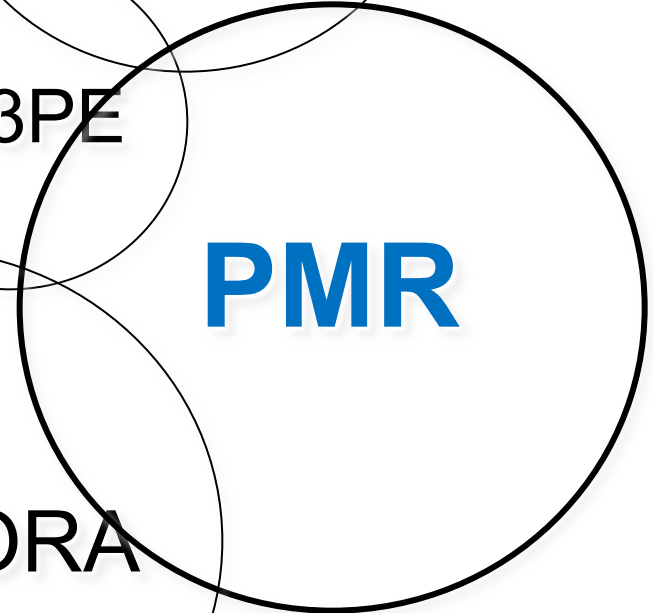
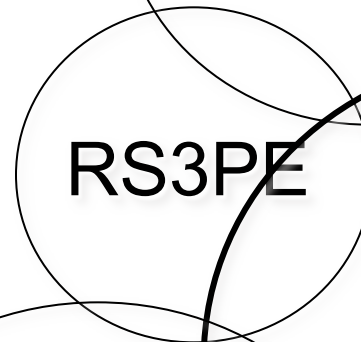
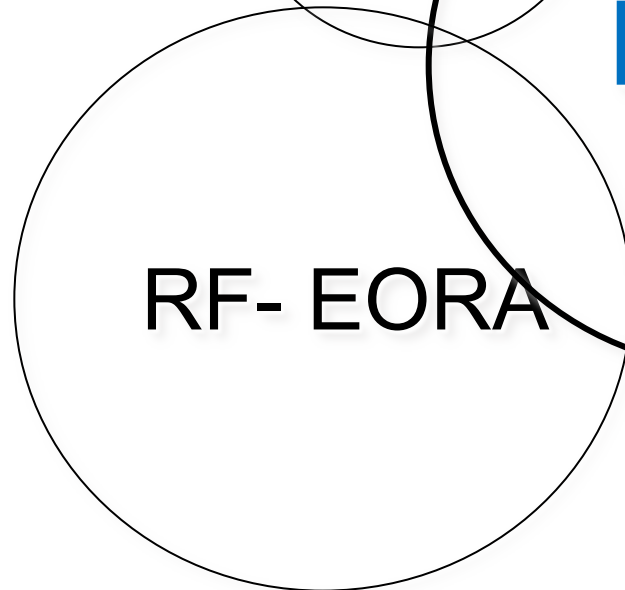
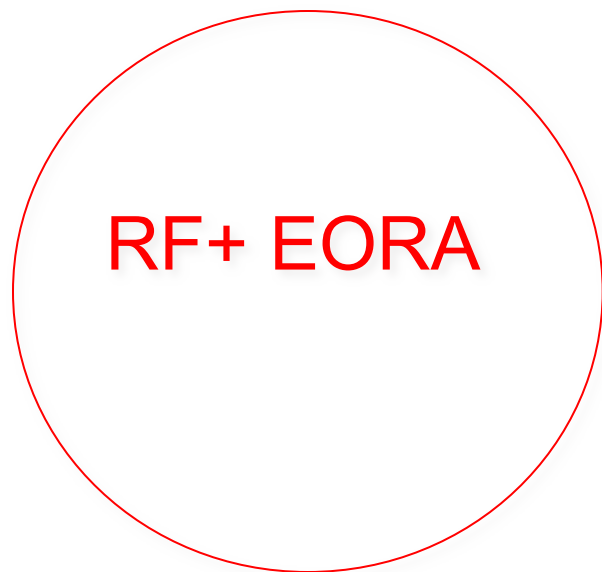
PMR

Tumor
Infekció

RA (seronegatív időskori RA)

Gyógyszer indukálta myalgiák
Endokrin bet (pajzsm)
Neurológiai bet (Parkinson sy)

Polymyalgiás kezdetű késői/időskori arthritisek



3. PMR és a GC terápia

- GC egyetlen hatásos szer
- 1-1,5 éven át tartó terápia
- GC – rezisztencia, a betegek 1/3-ban
- Krónikus, relapszusokkal járó lefolyás
- hosszú távú GC adagolás
- GC mellékhatások

Vázlat

- PMR problematika
- **Klasszifikáció**
- Patomechanizmus
- Képzalkotás
- Terápia



- nincs patognosztikus tünet
- vannak jó szakemberek

Korai PMR kritériumok, 1980-s évek

	Healey 84	Hunder 82	Jones 81	Bird 79
életkor	≥50é	≥50é	≥50é	≥65é
nyak, váll- és csípő kétoldali fájdalma	2 regio	2 regio	váll és csípő	kétoldali vállfájdalom és merevség
reggeli merevség	>1ó	>1ó	>1ó	>1ó
a tünetek időtartama	>1hó	>1hó (<2hét)	>2hó	(<2hét)
We/CRP emelkedett	>40mm/h	>40mm/h	>30mm/h	>40mm/h
gyors GC válasz*	igen	nem	igen	
egyebek				kétoldali felkar érz depr és/v fogyás
egyéb bet kizárása	igen	igen	RA, izombet	
Diagnózis	valamennyi kritérium szükséges			bármelyik 3

*
PED <20mg/die

Healey Semin 1984, Hunder Ann Intern Med 1982, Jones ARD 1981, Bird ARD 1979

EULAR/ACR klasszifikációs kritériumok 2012

*
PED <20mg/die

	EULAR/ACR 2012	Healey/Hunder
életkor	≥50	≥50é
nyak, váll- és csípő kétoldali fájdalma	váll +/-csípő	bármelyik 2
We/CRP emelkedett	igen	>40mm/h
reggeli merevség	>45min	>1ó
a tünetek időtartama		>1hó, kezdet <2hét
gyors GC válasz*		igen/nem
egyebek	UH kritérium	
(egyéb bet kizárása)	RF/aCCP perifériás ízületi érintettség	igen
Diagnózis	3 alapkritérium + 4/5 pont	valamennyi kritérium

EULAR/ACR klasszifikációs vizsgálat, 2005 - 2011

- szakirodalmi review (potenciális kritérium)
- szakértői konszenzus (törzskritérium)
- prospektív vizsgálat (kritérium)
- validálás
- statisztikai feldolgozás

[Ann Rheum Dis](#). 2012.

2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology collaborative initiative

[Bhaskar Dasgupta](#),¹ [Marco A Cimmino](#),² [Hilal Maradit-Kremers](#),³ [Wolfgang A Schmidt](#),⁴ [Michael Schirmer](#),⁵ [Carlo Salvarani](#),⁶ [Artur Bacht](#),⁷ [Christian Dejaco](#),⁸ [Christina Duftner](#),^{5,9} [Hanne Slott Jensen](#),¹⁰ [Pierre Duhaut](#),¹¹ [Gyula Poór](#),¹² [Novák Pál Kaposi](#),¹³ [Peter Mandl](#),¹⁴ [Peter V Balint](#),¹⁴ [Zsuzsa Schmidt](#),¹² [Annamaria Iagnocco](#),¹⁵ [Carlotta Nannini](#),¹⁶ [Fabrizio Cantini](#),¹⁶ [Pierluigi Macchioni](#),⁶ [Nicolò Pipitone](#),⁶ [Montserrat Del Amo](#),¹⁷ [Georgina Espígol-Frigolé](#),¹⁸ [Maria C Cid](#),¹⁸ [Víctor M Martínez-Taboada](#),¹⁹ [Elisabeth Nordborg](#),²⁰ [Haner Direskeneli](#),²¹ [Sibel Zehra Aydin](#),²¹ [Khalid Ahmed](#),²² [Brian Hazleman](#),²³ [Barbara Silverman](#),²³ [Colin Pease](#),²⁴ [Richard J Wakefield](#),²⁴ [Raashid Luqmani](#),²⁵ [Andy Abril](#),²⁶ [Clement J Michet](#),²⁷ [Ralph Marcus](#),²⁸ [Neil J Gonter](#),²⁸ [Mehrdad Maz](#),²⁹ [Rickey E Carter](#),³ [Cynthia S Crowson](#),^{3,27} [Eric L Matteson](#)

EULAR/ACR klasszifikációs kritériumok pontrendszer, 2012

*B bursitis
T tenosynovitis
S synovitis

	UH-	UH+
≥50é	kötelező	kötelező
újonnan kezdődött kétoldali vállfájdalom	kötelező	kötelező
emelkedett We/CRP	kötelező	kötelező
RIM >45perc	2	2
csípő fájdalom vagy kötöttség	1	1
RF/ACPA hiánya	2	2
perifériás ízületi érintettség hiánya	1	1
UH: legalább 1 váll BTS* + 1 csípő BS		1
UH: mko váll BTS		1
	4 (0-6)	5 (0-8)

A PMR EULAR/ACR kritériumok szenzitivitása és specificitása (n=120)

	C ¹	vállbet ¹	RA ¹	Bird ²	Cantini ³
n	169	52	49		
%	klinikum/ +UH			klinikum	UH
szenzitivitás	68 / 66			86	93
specificitás	78 / 81	88 / 89	65 / 70	68	99

¹EULAR/ACR klasszifikációs kritériumok, Dasgupta Matteson 2012

²kétoldali váll fájdalom, Bird kritériumok 1979

³kétoldali váll UH bursitis, Cantini-Salvarani, kritérium javaslat 2001

- EULAR/ACR, 2012
- 120 PMR
- 169 C
- 49 RA
- 52 deg váll

	EULAR/ACR kritériumok		
%	C	RA	vállbet
Sn	68 / 66		
Sp	78 / 81	65/70	88/89

- Weigand, 2014
- 54 PMR

%	-UH	+UH
Sn	85,2	81,5

- Macchioni, 2014
- 136 PMR
- 149 C beteg (RA, gyull)

%	EULAR/ACR	Bird	Jones
Sn	92,6	89,2	63,1
Sp	81,5 / 91,3	40,2	96,7

- Ozen, 2016
- 133 PMR
- 142 C
- 69 RA

%	EULAR/ACR kritériumok				Jones
	C	RA	RF+	RF-	
Sn	89,5				83
Sp	57,7 / ?	66,7	100	20,7	93

Vázlat

- PMR problematika
- Klasszifikáció
- Patomechanizmus
- Képzalkotás
- Terápia



Patogenezis

- Krónikus gyulladós betegség
- Ismeretlen eredetű, életkor-függő
- GCA szoros asszociáció
- **Immunosenescence** életkor-függő immun változások
- Genetikai predispozíció, környezeti ágens – kiváltó faktor
- **Természetes immunitás**
 - mo/mø aktiváció
 - citokin invázió
- **Adaptív immunválasz**
 - Th17 és Treg sejtek megváltozott aránya
 - B sejt eloszlás és funkció zavar (?)

Immungenetika

- Gén polimorfizmus – különböző regionális-etnikai asszociációk
- **HLA DR** (RA-SE gének)
- HLA DRB1*01 (I- iPMR fogékonyság), DRB1*04 (E- PMR súlyosság)
- **Citokin gének**
- TNF- β 3 (E)
- IL- 1RN*2 allél (I- PMR fogékonyság)
- IL-6 promoter (I- TAB+ GCA + PMR-ben)
- ICAM 1, IL-1Ra, IL-6 (I)

Infekt ágensek

Vírusok? Baktériumok?

Epidemiológia

PMR incidencia és epidemia szinkron változása
(DK), PMR nyáron (GB, I)

M pnm, C. pnm, Parvovírus B19 epidemiák

Serológia

ADV, RSV magas ea szint

Hepatitis B infekció?

Immunhistokémia, PCR

RSV, Chlamydia pnm

Természetes immunválasz (PMR gyulladás)

- **Synovium**
 - Ag felismerés, APC aktiváció, HLA DR expresszió
 - érproliferáció, IMNC infiltráció
 - B sejtek, NK sejtek, γ/δ T sejtek hiányoznak
-
- **Arterialfal** adventitia
 - CCL19, CCL21 termelés
-
- **Szisztémás**
 - nagyfokú mo aktiváció, proinflamm citokin termelés
 - IL 6, IL 1β
 - TLR (TLR 7, TLR 9) **expresszió** ↑
 - de TLR genotípus és PMR fogékonyság asszociáció nincs

Adaptív immunválasz 1.

- Érfal
- TAGCA in situ IL-2, IFN γ , IL 1 β termelés \uparrow IL-10, IL-12 \downarrow
- iPMR esetén IFN γ termelés nincs

- Szisztémás se IL-6, IL-1Ra, BAFF szint \uparrow
- IL-6 túltermelés
- GC válasz
- perzisztálóan fokozott IL-6 termelés - krónikus relapszáló lefolyás
- se IL-6R szint \uparrow relapsus rizikó 10x
- genetikai predispozíció (CC IL-6 genotípus)

- IL-17 túltermelés (Th17-sejt $\uparrow\uparrow$)
- GC válasz

Adaptív immunválasz 2.

Treg-sejt ↓ / Th17-sejt ↑↑ megváltozott aránya

aktivált CD8⁺ citotoxikus/szuppresszor T-sejt ↓ / Th1 T-sejt ↑

- CD8⁺ T-sejt ↓↓ (CD28⁺CD8⁺ depléció <22%) - nem igazolódott

- CD8⁺ T-sejtek oligoklonalis felszaporodása PMR=HC

/a felszaporodó T-sejt klónok különböznek (TCR restrikció)

/az oligoklonalis CD8⁺ T-sejtek felszaporodása a sikeres GC terápia ellenére perzisztál

Idősödő T-sejt relatív ↑

PMR/GCA>HC

CD28 vesztés, CD28⁻CD4⁺/CD8⁺ sejt ↑

NKG2D expresszió ↑

Endothel diszfunkció

- Endothel lesio – helyreállítás egyensúlya megbomlik
- *EMP ↑ / **EPC ↓
 - *endothel mikropartikulum
 - **endothel progenitor sejtek száma
- CRP, gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás, GC terápia összefüggése
- seVEGF ↑, angiogenesis, GC terápia nem befolyásolja

Immunológiai checkpoint (IC)

Immunológiai felügyelet = szöveti tolerancia védelme

PD-1/PD-L1 egyensúlya

PD-1 programozott sejthalálért felelős sejtfelszíni receptor PD-1 (APC)

-Ag spec T sejtek apoptosist fokozza

-Treg sejtek apoptosist csökkenti

PD-L1 ligand (Th, tumorsejt)

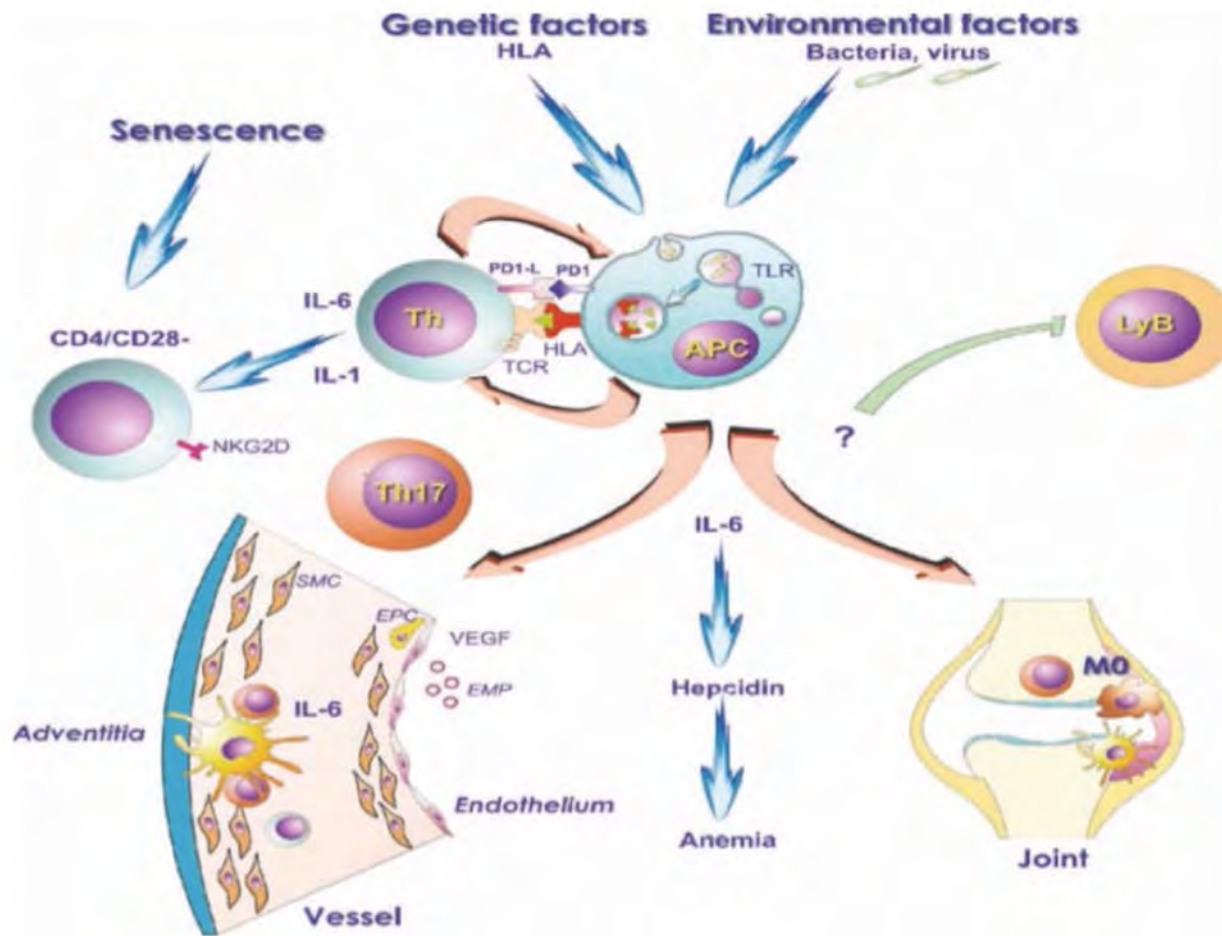
Egészségesben negatív szignál, hyperimmunitás esetén pozitív szignál

-GCA TA falban PD-1 ↑ PD-L1 ↓

-PMR adat nincs

de IC inhibitorral kezelt tumoros betegekben PMR/GCA tünetek lépnek fel

A PMR pathogenesis

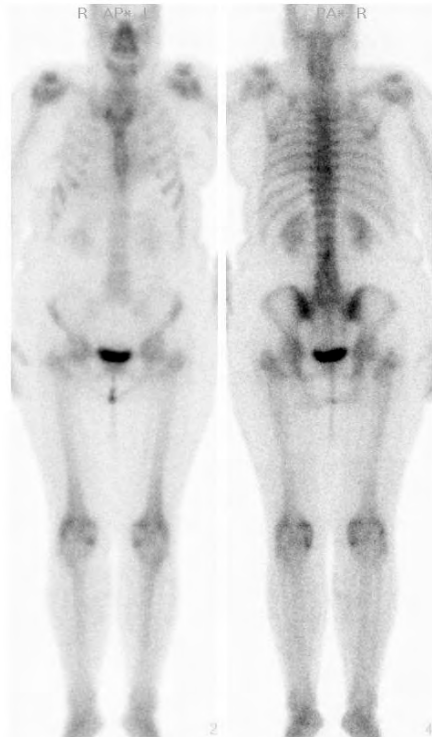


Vázlat

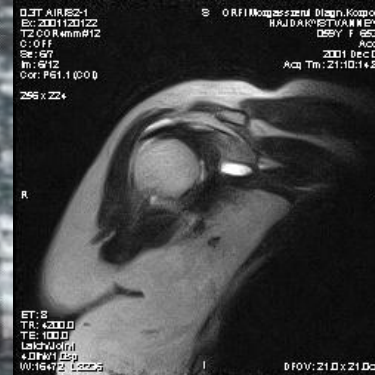
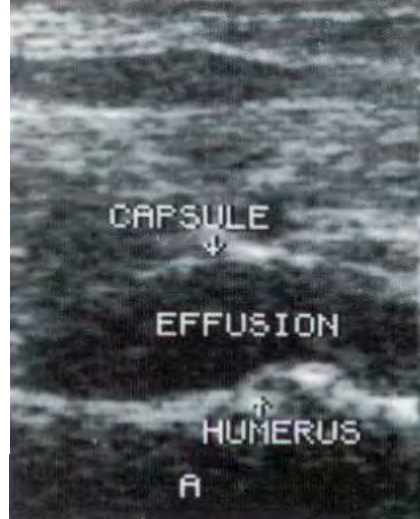
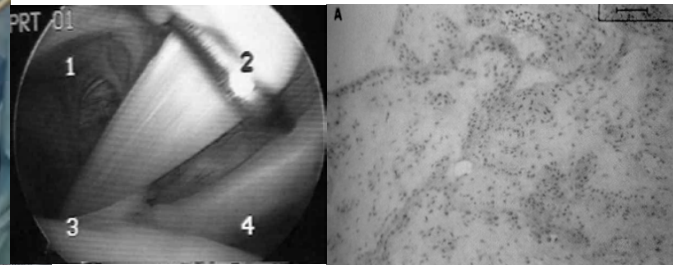
- PMR problematika
- Klasszifikáció
- Patomechanizmus
- **Képkötés**
- Terápia



A PMR synovialis megbetegedés



Meliconi R, Salvarani C et al, Arthritis Rheum, 1996.



*Salvarani C, Ann Intern Med, 1997.
Cantini F, J Rheumatol, 2001..*

O'Duffy, Mayo Clin Proc, 1976.

Koski JM, Br J Rheumatol, 1992.

Nagy szisztémás gyulladás – enyhe synovitis

- fizikális vizsgálat- alig észlelhető duzzanat, nyomásérzékenység
- Immunhistológia- enyhe mononuklearis infiltráció, nincs hyperplasia
- Immungenetika- gyenge RA SE+ gén hordozás, HLA DRB1*0401 subtípus hiánya
- Immunserológia- ACPA negativitás

Enyhe synovitis – diffúz súlyos vállfájdalom



Proximal Bursitis in Active Polymyalgia Rheumatica

Carlo Salvarani, MD; Fabrizio Cantini, MD; Ignazio Olivieri, MD; Libero Barozzi, MD; Luigi Macchioni, MD; Laura Niccoli, MD; Angela Padula, MD; Massimo De Matteis, MD; Pietro Pavlica, MD
Ann Intern Med, 1997.

MR vizsgálat

% gyakoriság	PMR	EORA	C
n	13	9	10
bursitis	100	22 (S)	0
tenosynovitis		NS	0
synovitis		NS	0

Az ízületi synovitis mellett az extraart. synovialis képletek gyulladása magyarázza a diffúz súlyos ízületi panaszokat

UH vizsgálat

% Gyakoriság	PMR	RA	C
n	57	46	114
Synovitis	77	NS	NS
Tenosynovitis	80	NS	NS
Bursitis	96	26 (S)	22
→ bilat	→ 96		

- *Bursitis, tenosynovitis*
- *Kétoldali váll bursitis (Sn 92,9% Sp 99,1%) diagnosztikus kritérium?*
- *(UH és MR hasonló szenzitivitású)*

Hip bursitis in active PMR: report of a case.

Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, Bozza A.

Clin Exp Rheumatol. 1999.

Inflammatory changes of hip synovial structures in PMR.

Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Padula A, Olivieri I, Boiardi L, Salvarani C.

Clin Exp Rheumatol. 2005.

% gyakoriság	PMR		C	RA,AP,egyéb
n	20		40	
	MR	UH	UH	
Trochanter bursitis	100	100	30	
Synovitis	85	45	45	
Iliopsoas bursitis	50	30	NS	
Ilschioglut bursitis	25	20	NS	

- *Extraart. syn. gyulladás*
- *Kétoldali (97%)*
- *(troch. bursa kivételével) MR érzékenyebb mint UH*

Extra/periarticularis synovitis – további evidenciák

Gyakoriság %	UH	MR
GH synovitis	41-61-66	100
SAD bursitis	70-96	100
LHB tenosynovitis	68	67
Carpal tunnel	38	
Ext tenosynovitis		35
Flexor tenosynovitis		46
CF synovitis	40-45	85
Trochanter bursitis		100
Egyéb bursitisek		25-50

- *Coari 1999, Lange 1998, 2000, Frediani 2002 Ruta 2012*
- *Pavlica 2000 Cantini 2004,2005 Cimmino 2011*

A vállbursitis relatív dominanciája az EULAR/ACR vizsgálatban

*
Bursitis
és/vagy
Tenosynovitis
és/vagy
Synovitis

gyakoriság	PMR		C	RA		vállbet
n	120		154	46		47
legalább 1 váll BTS*	83		70	78		62
mko váll BTS	59		43	65		26
legalább 1 váll BT	82		63	72		53
mko váll BT	57	96%	35	52	80%	21
legalább 1 csípő BS	38		23	30		18
mko csípő BS	19		8	9		4
legalább 1 váll + 1 csípő	33		16	17		11
mko váll + mko csípő	12		7	6		2

NS

S

Enthesitis?

- J Rheumatol. 2001.
- Comparison of extracapsular changes by magnetic resonance imaging in patients with RA and PMR.
- McGonagle D, Pease C, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P.
- 14PMR/14RA
- synovitis bursitis tenosynovitis
- extraart. csont- és lágyrészedema PMR-ben
- FS v. T2 STIR szekvenciák

Synovitis!

- J Rheumatol. 2004.
- Fat suppression magnetic resonance imaging in shoulders of patients with polymyalgia rheumatica.
- Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, Nannini C, Boiardi L, Padula A, Olivieri I, Valentino M, Barozzi L.
 - 6 PMR/ 5RA + 4AP
 - Synovitis 100 bursitis 100 LHB tenosynovitis 67
 - Enthesitis nem mutatható ki
 - FS MRI

Interspinozus bursitis

Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica

C Salvarani¹, L Barozzi², F Cantini³, L Niccoli³, L Boiardi¹, M Valentino², N Pipitone¹, G Bajocchi¹, P Macchioni¹, M G Catanoso¹, I Olivieri⁴, G G Hunder⁵
ARD, 2008.

12 PMR / 13 C beteg
100%
83% közepes-súlyos fokú
CV-VII regio

Lumbar interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica

C. Salvarani¹, L. Barozzi², L. Boiardi¹, N. Pipitone¹, G.L. Bajocchi¹, P.L. Macchioni¹, M. Catanoso¹, G. Pazzola¹, M. Valentino³, C. De Luca², G.G. Hunder⁴
Clin Exp Rheumatol 2013.

10 PMR vs 7 C beteg
90%
60% közepes –súlyos fokú
LIII-V regio

A PMR jellegzetes UH/MR képe

	PMR	RF-EORA	RA	LO-SpA	SpA
GH synovitis	X	X	X	X	X
Bilat SAD bursitis LHB tenosynovitis	XXX				
Perif synovitis hiánya	XX				
Carpal tunnel, tenosynovitis	X	X	X		
CF synovitis	X	X	X	X	X
Iliopect, troch bursitis	XXX				
Ischioglut, iliopsoas	X			X	X
Interspin. bursitis C/L	XXX				
art. synovitis	X	X	X		
periart. synovitis	XXX				
enthesitis				X	X
enyhe (kétoldali) gyulladás	XXX				

1. Az UH/MR képalkotás szerepe a diagnosztikában, 2015

		Sn	Sp
Salvarani, 2001	uni/bilat SAD bursitis	93	99
Mackie, 2015	SAD bursitis	80	68
	bilat SAD bursitis	66	89
	troch iliopect bursitis	21-100	
	Ischioglut, iliopsoas		! MR, PET/CT
	gerinc post interspin		! MR, PET/CT
	GH+LHD tenosynovitis	62	58
	CF (csípő)	33	78 ! MR,PET/CT
EULAR/ACR, 2012	Bilat váll	59	57
	Váll+ csípő	33	84



Salvarani C, ARD 1997, Cantini F, J Rheumatol 2001. Clin Exp Rheumatol 2005. Coari G, J Rheumatol 1999. Ruta S, Clin Rheumatol 2012. Mackie SL... Dasgupta B et al. RMD Open, 2015,1,e000100

2a. Az UH/MR képalkotás szerepe a terápia monitorozásban

A GC terápia 6.hó végén UH gyulladás a betegek 50%-ban, a 12.hó végén a betegek 25%-ban volt kimutatható.

- Az UH vizsgálat alkalmas a terápiás válasz monitorozására
- Az UH gyulladás intenzitása leképezi a klinikai aktivitást

*Ultrasonographic monitoring of response to therapy in PMR.
Jimenez-Palop M, Naredo E, Humbrado L et al.
ARD 2010.*

*Baseline shoulder ultrasonography is not a predictive marker
of response to GCs in patients with PMR
Miceli MC, Ferraccioli et al:
J Rheumatol 2017.*

2b. Az UH/MR képalkotás szerepe a terápia monitorozásban

57 PMR US/PD GC terápia 0. és 6 hó

GC terápia szignifikánsan csökkentette az UH gyulladás/PD jel gyakoriságát és intenzitását

6.hó 44 PMR (73%) klinikai remisszió, 59%-ban az UH gyulladás perzisztált

Az UH gyulladás nem, de a PD jel és a relapsusok között összefüggés

- az UH változás lassúbb, mint a klinikumé
- klinikai remisszió mellett perzisztáló UH gyulladás (~60%)
- a perzisztáló UH gyulladás nem prognosztikus értékű (relapsus)

- a kezdeti PD+ alkalmas lehet relapszus prognózisára

*Longitudinal examination with shoulder ultrasound of patients with PMR.
Macchioni P, Catanoso MG, Pipitone N et al.
Rheumatology (Oxford) 2009.*

^{18}F -FDG PET

- funkcionális képalkotó, nagyon korai
- megjeleníti a betegség aktivitását (FDG uptake, TSS)
- megjeleníti a betegség kiterjedését

- Diagnosztika/klasszifikáció, differenciáldg
 - atípusos, terápia-rezisztens
 - vascularis érintettség (LVV)
 - malignitás (Sondag M, Rheumatology(Oxford), 2016)
- Terápiás válasz nyomonkövetésére alkalmas
- Prognosztikus értéke kérdéses (Cimmino MA Rheumatology (Oxford),2008)

- Kontra: strukturális megjelenítés egyéb képalkotókkal (CT)
 - nagyon drága (tudományos céllal)

Use of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica—A prospective study of 99 patients

Liesbet Henckaerts, Olivier Gheysens, Steven Vanderschueren, Karolien Goffin, Daniel Blockmans

Rheumatology(Oxford) 2017 doi:10.1093.

Prospektív vizsgálat

Baseline 99 PMR

-Klinikai diagnózis 1-5

-PET diagnózis (TSS) 0-24 (12regio, á0-2)

6hó follow-up végén 67 PMR 32 non-PMR

	Sn	Sp
Klinikai score ₀	67,2	87,5
TSK score ₀	85,1	87,5

PMR specifikus PET/CT topográfia

FDG-akkumulációs helyek lokalizációja, megoszlás

	PMR	RA	SpA	EORA
Váll (periart)	x	x	x	x
Csípő (iliopect)	x	x	x	x
Medence (tuber ischii, troch mai)	x		x	
Gerinc lumb post regio	x		x	
Perif (csukló)		x	x	x

Sn 85,7-92,6

Sp 88,2-90%

*Yamashita Mod Rheumatol 2012, 2013 Takahashi Mod rheumatol 2015
Wakura PLoSOne 2016 Nielsen Rheumatismo 2017*

PMR - PET/CT intenzitás, mintázat

¹Total skeletal score =
akkumulációs régiók száma x FDG uptake score/regio

²FDG uptake morfológiája

	PMR	(EO)RA	Degeneratív váll
Intenzitás ¹	kp	nagy	kis
Mintázat ²	periart	iart	iart

*Yamashita Mod Rheumatol 2012, 2013 Takahashi Mod rheumatol 2015
Wakura PLoSOne 2016 Nielsen Rheumatismo 2017*

PMR-ben PET/CT vasculitis

Vascularis FDG uptake

	PMR	GCA
Gyakoriság	14- 31 -38-40%	71%
Intenzitás	kp	nagy
Megoszlás	subclavia axillaris thoracalis aorta	subclavia axillaris carotis thoracalis aorta

Yamashita 2012, Rehak 2015 Blockmans 2006,2007

A képalkotók PMR szerepe - összegzés

A modern képalkotók jól kiegészítik a klinikai diagnosztikát és a betegség monitorozását, prognosztikai értékük azonban kérdéses.

Statisztikailag csak az UH vizsgálatok értékelhetők (MR, PET/CT szórványos adatok). A bilaterális SAD bursitis specificitása a legnagyobb (89%), ezért a PMR diagnosztikában a gyakorlatban is alkalmazható UH tünet.

Az UH szubjektív, vizsgáló-függő, az MR szekvenciák tévedhetnek, a PET fúziós technika, a lézió anatómiai tisztázása CT vizsgálattal

Vizsgálatok standardizálása szükséges!

homogén betegcsoportok

egységes vizsgálati módszer

Vizsgáló reumatológus és UH szakember folyamatos képzése szükséges!

Vázlat

- PMR problematika
- Klasszifikáció
- Patomechanizmus
- Képzalkotás
- Terápia (GC spórolás)



3. PMR és a GC terápia

- GC egyetlen hatásos szer, 1-1,5 éven át tartó terápia
- GC – rezisztencia, a betegek 1/3-ban
- Krónikus, relapszusokkal járó lefolyás
- Perzisztáló IL-6 túltermelés
- hosszú távú GC adagolás
- GC mellékhatások (betegek 65%-ban)
- GC spóroló szerek szükségége

[Ann Rheum Dis.](#) 2015.

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

[Dejaco C](#)¹, [Singh YP](#)², [Perel P](#)³, [Hutchings A](#)⁴, [Camellino D](#)⁵, [Mackie S](#)⁶, [Abril A](#)⁷, [Bachta A](#)⁸, [Balint P](#)⁹, [Barracough K](#)¹⁰, [Bianconi L](#)¹¹, [Buttgereit F](#)¹², [Carsons S](#)¹³, [Ching D](#)¹⁴, [Cid M](#)¹⁵, [Cimmino M](#)⁵, [Diamantopoulos A](#)¹⁶, [Docken W](#)¹⁷, [Duftner C](#)¹⁸, [Fashanu B](#)², [Gilbert K](#)¹⁹, [Hildreth P](#)¹⁹, [Hollywood J](#)², [Jayne D](#)²⁰, [Lima M](#)²¹, [Maharaj A](#)²², [Mallen C](#)²³, [Martinez-Taboada V](#)²⁴, [Maz M](#)²⁵, [Merry S](#)²⁶, [Miller J](#)¹⁹, [Mori S](#)²⁷, [Neill L](#)¹⁹, [Nordborg E](#)²⁸, [Nott J](#)¹⁹, [Padbury H](#)¹⁹, [Pease C](#)⁶, [Salvarani C](#)²⁹, [Schirmer M](#)¹⁸, [Schmidt W](#)³⁰, [Spiera R](#)³¹, [Tronnier D](#)³², [Wagner A](#)³³, [Whitlock M](#)², [Matteson EL](#)³⁴, [Dasgupta B](#)².

GC terápia PMR-ben

Event	Dose	Specifications
<i>Oral prednisone</i>		
Initial treatment	12.5-25 mg/day	Higher dose if risk factors for relapse/prolonged therapy (female sex, high ESR, peripheral arthritis) Lower dose if risk factors for adverse events (comorbidities, female sex, comedication)
At 4-8 weeks	Target dose 10 mg/day	Assuming a response to GC treatment (defined improvement of PMR symptoms by 70% on a VAS)
> 4-8 weeks	Taper by 1mg/month until discontinuation	In case 1 mg tablets are not available or 1mg reductions are not feasible, similar dose reduction strategies might be applied
Relapse	Increase to pre-relapse dose	Until remission is re-achieved, then taper to dose where relapse occurred within 4-8 weeks
<i>Intramuscular methylprednisone</i>		
Initial treatment	120 mg every 3 weeks	Possible alternative to oral prednisone if available and a lower cumulative GC dose is desired
12-48 weeks	100 mg every month, dose reduction by 20 mg every 12 weeks	
≥48 weeks	40 mg every month, dose reduction by 20 mg every 16 weeks until discontinuation	

Modified release (késleltetett hatóanyag- felszívódású) prednizolon

Kronoterápia:

PMR-ben észlelhető HPA-tengely és proinflamm citokinek cirkadián ritmusához alkalmazkodik

RCT: MR vs hagyományos prednisolon

Elsődleges cél: 4.héten teljes remisszió (70% javulás)

Eredmény: MR: 54% hagyományos prednizolon: 41%

elégtelen betegtoorzás miatt **korai termináció**, új protokoll készül

- *Cutolo M, Hopp M, Liebscher S, et al. Modified-release prednisone for polymyalgia rheumatica: a multicentre, randomised, active- controlled, double-blind, parallel-group study. RMD Open. 2017; 3: e000426.*

Betegségmódosító terápiás próbálkozások

-Klasszikus szerek (cDMARD):

azathioprin *Silva M, 1986*

methotrexat (MTX) *...Schmidt Zs, 2010 ...*

leflunomide *Diamantopoulos AP, 2013*

cyclophosphamid *Kiss Cs, 2008*

-Biológiai terápiák (bDMARD):

- anti-TNF terápia (leregulálja az IL-6 termelést):

etanercept, infliximab

- egyéb:

tocilizumab (gátolja az IL-6-receptoron keresztüli jelátvitelt)

rituximab (anti-CD20)

abatacept (módosítja T-sejt ko-stimulációt)

Methotrexat terápia

Esetleírások

Nyílt prospektív vizsgálatok

RCTk

Wagener P, Z. Rheumatol 1995.

Feinberg HL., J Rheumatol 1996.

Ferraccioli G, JRheumatol 1996.

van der Veen MJ, ARD 1996.

Stone JH, AnnInternMed 2004.

Caporali R. AnnInternMed 2004.

Cimmino MA., ClinExpRheumatol 2008.

Braun J, Arthritis Rheum, 2008.

EULAR/ACR ajánlás, 2015 :

MTX javasolt, ha

-magas rizikó:

relapsus/GC mhatás,

kezdeti terápiaként is

-follow-up során

relapszus esetén

Nb. Jelenleg a MTX

PMR indikációban

nincs törzskönyvezve

(hatékonysága vitatott)

Methotrexat (RCT)

	Caporali Cimmino 2004			Cimmino Salvarani 2008		
cél	GC MTX+ vs GC MTX- terápia					
Betegek	72 (32 GC MTX+ /30 GC MTX-)			57		
	PMR, újonnan diagnosztizált					
	GC 25--0mg/die 24hét +/- MTX 10mg/hét 48hét					
nyomonkövetés	1,5év			6év		
	hatásosság, biztonságosság					
	MTX+	MTX-		MTX+	MTX-	
remisszió	88%	53%	S	69%	61%	NS
relapszus	47%	73%	p=0,04	31%	44%	p=0,4
kumulatív GC dózis	2,1	3	p=0,03	2,6 (3,8)	3,2(4,1)	p=0,6
AE	??			58	55	NS
kritika	MTX 10mg/hét dózisban !					

Caporali R et al, Ann Intern Med, 2004. Cimmino MA et al, Clin Exp Rheumatol, 2008

Leflunomid PMR-ben

“Difficult-to-treat PMR and GCA”

[Biomed Res Int.](#) 2013.

Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series.

[Diamantopoulos AP¹](#), [Hetland H](#), [Myklebust G](#)

[Int J Clin Pract.](#) 2012.

Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series.

[Adizie T¹](#), [Christidis D](#), [Dharmapaliah C](#), [Borg F](#), [Dasgupta B](#)

EULAR/ACR International Multicenter Study, Leflunomide for PMR

[Mackie SL et al](#)

anti –TNF α terápia

ETANERCEPT

RCT ETA mono vs PLAC

Kreiner F, Galbo H, Arthritis Res Ther, 2010.

Martinez Taboada VM ARD, 2008.

Catanoso MG Salvarani, Arthritis Rheum 2007.

Tan AL, Emery McGonagle, ARD, 2003.

INFLIXIMAB

Hoffman Cid Weyand, Ann Intern Med, 2007.

RCT GC INF+ vs INF

Salvarani, Ann Intern Med, 2007.

Salvarani J Rheumatol, 2003.

Andonopoulos AP, ARD, 2003.

Cantini Salvarani Arthritis Rheum, 2001.

EULAR/ACR ajánlás, 2015 :

TNF-a blokkoló nem javasolt

-hatékonysága nem igazolt

-potenciális mellékhatások

veszélye

-drága

[Semin Arthritis Rheum.](#) 2013.

Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: report of two cases and review of the literature.

[Macchioni P¹](#), [Boiardi L](#), [Catanoso M](#), [Pulsatelli L](#), [Pipitone N](#), [Meliconi R](#), [Salvarani C](#).

- TCZ iv. infúzió 3-6hó 6x 8mg/kg +/- GC
- -2013 ö 11 PMR
- 4 PMR 7 PMR+GCA
- 5 TCZ 6 TCZ + GC
- Klinikai remisszió
- SAE nélkül

- [Ann Rheum Dis.](#) 2016.
- Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study.
- [Devauchelle-Pensec V¹](#), [Berthelot JM²](#), [Cornec D¹](#), [Renaudineau Y³](#), [Marhadour T⁴](#), [Jousse-Joulin S¹](#), [Querellou S⁵](#), [Garrigues F⁶](#), [De Bandt M⁷](#), [Gouillou M⁸](#), [Saraux A¹](#).

20 iPMR

0-3.hó TCZ iv. infúzió (3x 8mg/kg) majd 3-6hó GC

3.hó remissziós ráta 100% rescue drug ø

4.hét remissziós ráta 45%

EULAR/ACR 2012 GC (15mg PED)

4.hét remissziós ráta 73%

→ bár a GC gyorsabb hatású mint TCZ

[Arthritis Rheumatol.](#) 2016.

Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica.

[Lally L](#)¹, [Forbess L](#)², [Hatzis C](#)³, [Spiera R](#)³

10 PMR TCZ+ GC vs GC
12 hó TCZ iv. infuzió 12x 8mg/kg
12 hét GC

%	GC-mentes remisszió		Relapszus ráta	Kumulatív GC dózis
	6.hó	12.hó	12.hó	Átlag (g)
TCZ+GC	100	0	0	~1
GC	0	0	60	~2

→ TCZ szignifikáns GC-spóroló hatás

Tocilizumab, anti- IL-6R iPMR-ben

- Roche NE Hunder Weyand Arthritis Rheum 1993.
- Weyand Arthritis Rheum, 2000.
- Salvarani Arthritis Rheum, 2005.
- Strand Bull NYU Hosp JT Dis, 2007.

- Macchioni, Semin Arthritis Rheum, 2013.
- Mori S, Clin Exp Rheumatol, 2016.
- Devauchelle-Pensec, ARD, 2016.
- Lally, Arthritis Rheumatol, 2016.

igéretes eredmények

Kevés adat
További vizsgálatok
(RCT) szükségesek

várható
előnyök/kockázatok?

Költség?

PMR rutin kezelésére
jelenleg nem javasolt

PMR terápia

- GC megfelelő dózisban megfelelő ideig
- MTX vitatott hatékonyság
- Leflu EULAR/ACR vizsgálat
- TCZ további adatok, RCTk
(költség/haszon!)



