

POLYMYALGIA RHEUMATICA A OBROVSKOBUNKOVÁ ARTERITÍDA – OD ETIOPATOGENÉZY K LIEČBE

Jozef Rovenský¹, Viera Štvrtinová², Stanislava Blažíčková¹, Svetoslav Štvrtina³

¹ Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

² II. interná klinika LF UK a FNSP, Bratislava

³ Ústav patologickej anatómie LF UK, Bratislava

Polymyalgia rheumatica (PMR) a obrovskobunková arteritída (OBA) sú príbuzné ochorenia, ktoré sa vyskytujú vo vyššom veku. Obidve choroby sú charakterizované vysokou zápalovou aktivitou. V klinickom obraze PMR sa objavujú mimo celkových príznakov hlavne bolesti svalov, ramenného a menej často bedrového pletenca. Pri OBA dochádza aj k zápalovému postihnutiu cievnych vetiev aortálneho oblúku. Lokalizácia postihnutia potom do značnej miery určuje výsledný klinický obraz. Etiopatogenéza obidvoch chorôb nie je jasná. Bola zistená asociácia s HLA systémom, ako i niektoré charakteristické znaky zápalovej reakcie imunitného systému. V patogenéze PMR a OBA sa u geneticky predisponovaných jedincov môžu uplatňovať i neuroendokrinné zmeny spojené s prirodzeným starnutím organizmu. Dobrá odpoveď na liečbu glukokortikoidmi podporuje predpoklad, že koncentrácia kortizolu je u pacientov s PMR a OBA nižšia, ako by sa dala očakávať v priebehu pretrvávajúceho zápalu. Pri liečbe sa podávajú glukokortikoidy relatívne dlhú dobu, pričom pri OBA sú dávky podstatne vyššie. Z tohto aspektu je potrebné u chorých sledovať aj vývoj osteoporózy, správne ju liečiť a monitorovať.

Kľúčové slová: polymyalgia rheumatica, obrovskobunková arteritída, genetická predispozícia, terapeutické prístupy – glukokortikoidy, monitorovanie nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová MeSH: polymyalgia rheumatica – etiológia, patológia, terapia; arteritída temporálna – etiológia, patológia, terapia; predispozícia k chorobe, genetická; glukokortikoidy.

Via pract., 2006, roč. 3 (10): 455–460

Reumatická polymyalgia (*polymyalgia rheumatica* – PMR) a obrovskobunková arteritída (OBA) sú systémové zápalové ochorenia, ktorých výskyt je pomerne zriedkavý. Stanovenie diagnózy je zložité, vyžaduje nielen veľké klinické skúsenosti, ale okrem reumatológie aj dobré znalosti z iných medicínskych odborov. V súčasnosti sa PMR a OBA považujú za príbuzné choroby, ktoré postihujú hlavne osoby vo vyššom veku (70 r. a viac). Nedávne práce však poukázali na výskyt PMR a OBA aj v 4. a 5. decéniu. Opísané sú aj prípady juvenilnej temporálnej arteritídy a OBA u novorodencov a v detskom veku, ktoré majú rýchly a fatálny priebeh (1, 2).

Obe ochorenia sú sprevádzané nešpecifickými príznakmi ako sú malátnosť, únavnosť, subfebrilita, horúčky, nechutenstvo, chudnutie, celková slabosť. Obe môžu prebiehať súčasne a navzájom sa potencovať.

PMR sa začína zväčša náhle výraznými bolesťami svalstva ramenného pletenca, zriedkavejšie bedrového, pričom lokalizácia svalových bolestí býva symetrická, výnimočne asymetrická. Svaly bývajú bolestivé na tlak, opuch chýba. Bolesť sú trvalé, často sa vyskytujú aj v pokoji alebo v noci. Začiatok však môže byť aj pomalý, plazivý, čo významne sťažuje diagnózu.

Kĺbový nález nebýva výrazný. Vo väčšine prípadov sa nezisťujú príznaky artritídy, výnimočná býva transientná synovitída s lymfocytovými infiltrátmi. Neprítomnosť aktívnej artritídy u pacientov s PMR zásadne odlišuje toto ochorenie od reumatoidnej artritídy. Na periférii končatín sa môžu prejaviť zmeny typu algodystrofického syndrómu.

Typická je rýchla terapeutická odpoveď na malé dávky glukokortikoidov.

OBA je primárna systémová vaskulitída, ktorá postihuje najmä veľké cievy vychádzajúce s aortálneho oblúka. Klinický obraz OBA je potom výsledkom lokalizácie a rozsahu cievneho postihnutia.

OBA sa u 2/3 pacientov prejavuje bolesťami hlavy. Bolesť je výrazná, niekedy vystrelujúca, lokalizovaná najčastejšie v spánkovej oblasti, ale aj v záhlaví a prejavuje sa napr. pri česaní vlasov. Temporálne artérie bývajú zhrubnuté, palpačne bolestivé, v ich priebehu sú hmatateľné uzlíky, pulzácia býva oslabená alebo chýba. Koža nad artériou býva niekedy začervenaná. OBA s lokalizáciou na a. temporalis nemusí byť prvým prejavom ochorenia. Preto na základe histologického nálezu resekovaného úseku a. temporalis nemožno posudzovať kvantitu a kvalitu postihnutia iných tepien. Negatívny histologický nález na a. temporalis teda nie je dôkazom neprítomnosti OBA (3).

Oftalmologické prejavy pri OBA

Neuropatia predného optického nervu v dôsledku ischémie je častým nálezom pri OBA a je hlavnou príčinou straty vízu. V posledných 30 rokoch sa jej výskyt výrazne znížil v dôsledku zlepšenej diagnostiky OBA. Napriek tomu postihuje až 15 % pacientov. Ako príčina ischémie predného optického nervu sa opisuje postihnutie arteria ciliaris posterior. Táto je vetvou a. ophthalmica, ktorá zásobuje papilu optického nervu. Autopticky sa vaskulitída a. ciliaris posterior našla u 75 % pacientov s OBA. Klinicky sa zvyčajne nepre-

javuje. V 50 % prípadov sú závažné očné zmeny prejavom oklúzie očných aj orbitálnych artérií. Nápadné je často náhle, cez noc vzniknuté postihnutie zraku, ktoré môže mať charakter neostrého videnia, diplopie, svetelných skotómov, zúženia zorného poľa až tranzientnej alebo ireverzibilnej slepoty (vyskytuje sa menej ako u 10 % pacientov). V pokročilých prípadoch sa zisťuje prechod do atrofie papily optického nervu. Niekedy sa opisuje retrobulbárna neuritída bez oftalmoskopicky pozorovateľných zmien na papile n. optici, prípadne sa vyskytuje aj sektorová ischémia papily optického nervu, ktorá je prejavom sektorovej optickej neuritídy. OBA v takýchto prípadoch postihuje zadnú ciliárnu artériu alebo len nutritívne optické cievy. Zriedkavejšou príčinou straty zraku je oklúzia a. centralis retinae alebo jej miernejšia forma, ktorá prebieha pod obrazom retinopatie s hemorágiami spojenými s totálnym alebo čiastočným uzáverom a. centralis retinae. Porucha zraku býva jednostranná, v neliečených prípadoch sa vyvinie obojstranná slepota. Diplopia v dôsledku postihnutia n. oculomotorius, abducens alebo trochlearis býva zriedkavá, vyskytuje sa len u 2 % pacientov s OBA. Možnou prevenciou straty vízu je zachytenie včasných zrakových signálov ohlasujúcich prípadnú poruchu vízu (prechodné skotómy, fosforeskujúce fenomény a pod.) (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Zlepšenie diagnózy v tomto smere možno očakávať od zobrazovacích metód ako napr. farebná Dopplerova sonografia optických ciev alebo fluorescenčná angiografia, ktorými bude možné zistiť stupeň postihnutia optických ciev.

Neurovaskulárne prejavy pri OBA

OBA postihuje centrálny nervový systém (CNS), hlavové nervy aj periférny nervový systém. Neurologické príznaky sa vyskytujú asi u 20 – 30 % chorých. Sú výsledkom vaskulitidy nutričných ciev a vznikajú tiež šírením sa zápalu z arteriálnych stien do okolia. Môžu sa prejavovať hluchotou, hemiparézou, depresiami, zmätenosťou a u 10 – 15 % pacientov periférnou neuropatiou. Príčinou sú mononeuropatie a periférne polyneuropatie. Neuropatie často predchádzajú vlastnú diagnózu OBA. Prehľad uverejnený v anglickej literatúre udáva 50 prípadov neuropatie zapríčinennej OBA, z čoho 40 % malo bilaterálne postihnutie najčastejšie nervus medianus. Býva postihnutý aj plexus brachialis, čo spôsobuje ťažkosti v odlíšení od útlaku koreňa C5 – C6. Terapia glukokortikoidmi bola úspešná u 74 % prípadov, u ostatných nedošlo k zmene, niekedy k ďalšiemu zhoršeniu (11).

Jedným z klinických príznakov OBA je bolesť hlavy, ktorá môže byť lokalizovaná v temporálnej a okcipitálnej oblasti, ale môže mať aj difúzny charakter. Výskyt bolesti hlavy sa v posledných rokoch znížil, čo sa pripisuje zlepšeniu diagnostiky OBA a včasnemu nasadeniu liečby.

Bolesti v žuvacom svalstve sa vyskytujú u polovice pacientov (žuvacie kaudikácie). Ďalšími príznakmi môže byť pichanie v jazyku, strata chuti a bolesti v ústach a hltane ako prejav vaskulárnej insuficiencie.

Cerebrovaskulárne postihnutie ako iktus, alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) pri OBA nebývajú podľa Neshera časté. U 166 pacientov s biopticky overenou OBA sa našla TIA u 6 % pacientov a iktus u 3 %. Treba však poznamenať, že cievna mozgová príhoda (CMP) sa našla u starších pacientov, u ktorých sú ischemické príhody častejšie a môžu byť zapríčinené nielen OBA, ale najmä súčasne prítomnou aterosklerózou. Pri OBA je ischemia vertebrálnych ciev častejšia (40 – 60 %) ako pri ateroskleróze (15 – 20 %).

Iktus je jednou z hlavných príčin morbiditu a mortalitu u OBA. Fatálne ischemické príhody CNS pri OBA môžu byť zapríčinené z viacerých dôvodov, a to:

- OBA ostáva nepoznaná,
- OBA môže byť diagnostikovaná neskoro,
- k ischemickej príhode dochádza v prvých 2 týždňoch liečby glukokortikoidmi, pri hľadaní optimálnej dávky glukokortikoidov.

Zistilo sa, že k ischemickej príhode dochádza častejšie u pacientov s poruchou alebo stratou vízu a u pacientov s kaudikáciou čelustí. Je možné, že včasný výskyt iktu by sa mohol u rizikových pacientov znížiť súčasným podávaním antidoštičkových látok alebo antikoagulancií (12). Dá sa tiež predpokladať, že OBA urýchľuje aterosklerotické zmeny, čo môže zapríčiniť náhlu stenózu či uzáver mozgovjej tepny a následnú CMP (13).

K neuro-psychiatrickým prejavom pri OBA patria dezorientácia, demencia, zhoršenie kognitívnych a pamäťových funkcií, zmeny nálad (depresia) a psychotické stavy. Sú opísané aj zrakové halucinácie u pacientov so stratou alebo poruchou vízu. Je potrebné vedieť, že OBA je jednou z liečiteľných príčin demencie a u takýchto prípadov môže terapia glukokortikoidmi stabilizovať príznaky demencie a zlepšiť stav pacienta. Keďže hormonálna liečba sama spočiatku zhoršuje psychotické prejavy, treba ju kombinovať s antipsychotickými liekmi (6).

Audio-vestibulárne manifestácie sa zistili asi u 7 % pacientov. Najčastejším príznakom bola jedno- alebo obojstranná hluchota, závrat a tinitus. Čiastočná obnova sluchu sa pripisuje liečbe glukokortikoidmi.

Postihnutie končatín pri OBA

Jednou zo zriedkavejších lokalít OBA je postihnutie tepien horných a dolných končatín. Na horných končatinách bývajú zasiahnuté artérie odstupujúce z arteria subclavia a a. brachialis, na dolných sú to vetvy a. femoralis superficialis a a. poplitea. Pacientov ohrozuje náhla oklúzia ciev s ischemiou a následnou gangrénou príslušnej oblasti. Na končatinách, hlavne dolných, je iniciálnym príznakom zvyčajne obojstranná kaudikácia, prejavujúca sa rýchlym skrátením kaudikačnej vzdialenosti.

V literatúre je zatiaľ opísaný malý počet pacientov s histologicky dokázaným nálezom OBA na dolných končatinách (DK). Garcia Vázquez a spol. (14) opisujú prípad 52-ročnej pacientky, trpiacej ischemiou na horných aj dolných končatinách, najvýraznejšou na ľavej DK. Ischemické bolesti trvali 6 mesiacov. Prítomné boli šelesty, počuteľné v priebehu oboch femorálnych artérií. U pacientky sa nepotvrdili žiadne rizikové faktory charakteristické pre aterosklerózu ako fajčenie, vysoký tlak, zvýšené hladiny cholesterolu a triacylglycerolov či diabetes mellitus. Postupne došlo k zhoršovaniu ischemie na ľavej DK do stupňa III. podľa Fontaina, so stratou pulzu na DK obojstranne. Temporálne artérie boli hmatateľné, no nebolestivé. Pacientka mala vysoké hodnoty sedimentácie (112/hod.) a zvýšené sérové hodnoty albumínu. Angiografické vyšetrenie potvrdilo zúženie oboch podklúčových artérií, vpravo o 30 %, vľavo o 70 % lumenu ciev. Segmentálne stenózy a nitkovitý lúmen sa našli na ľavej superficiálnej femorálnej artérii, vpravo sa našli mnohopočetné lézie a stenózy pozdĺž celej artérie, ale menšieho stupňa ako vľavo. V bioptickom materiáli z temporálnej a femorálnej artérie sa našlo veľké množstvo obrovských buniek, potvrdzujúcich diagnózu OBA. Obojstranne vykonaná sympatektómia sa ukázala ako neúspešná. Nasadená liečba glukokortikoidmi v dávke 40 mg denne a postupne redukovaná na 10 mg denne, mala veľmi dobrý, i keď krátky efekt. Po troch mesiacoch

si pacientka znovu sťažovala na stupňujúce sa bolesti hlavy a dávka steroidov bola opäť zvýšená na 30 mg denne. Po 2 rokoch opätovné angiografické vyšetrenie ukázalo výrazné zlepšenie lézií na oboch a. subclavia a na pravej a. femoralis superficialis. Vľavo ostalo mnoho segmentálne zúžených miest, ale vyvinuli sa rozsiahle kolaterály, zlepšujúce prekrvenie distálnych častí končatiny.

V r. 1997 opísali Dupuy a spol. (15) 2 prípady OBA na DK, u ktorých prvým prejavom OBA boli kaudikácie po 30 metroch chôdze.

Claire Le Hello a spol. (16) referovali o 8 pacientoch s OBA (6 žien a 2 muži), pričom všetkých osem pacientov malo kaudikácie DK s náhlym začiatkom. U šiestich z nich to bol prvý príznak ochorenia. Angiografické vyšetrenia DK ukázali mnohopočetné, obojstranné hladkostenné stenózy a trombózy. Piaty pacient splnil 3 diagnostické kritéria pre OBA podľa American College of Rheumatology (ACR). Bioptické vyšetrenie postihnutých artérií dolných končatín u 4 pacientov poskytlo histologický dôkaz OBA. U jedného sa OBA dokázala post mortem. Traja pacienti nemali histologicky dokázanú OBA na DK. Jeden z nich však mal biopticky dokázanú temporálnu OBA, a ďalší dvaja mali bolesti hlavy a kaudikácie na horných končatinách (HK) a angiograficky dokázanú arteritídu ciev na HK. Všetci pacienti boli liečení glukokortikoidmi, traja mali chirurgicky našitý bypas, u jedného bola vykonaná endarterektómia. Päť pacientov bolo po 24 – 100 mesiacoch (priemer 50,6 mesiaca) asymptomatických. Chirurgická revascularizácia nebola úspešná, v jednom prípade bola dokonca potrebná amputácia.

V závere práce autori zdôrazňujú, že najzávažnejším príznakom cievneho postihnutia na končatinách, hlavne na DK, je náhly začiatok obojstranných a rýchle progredujúcich kaudikácií s čiastočným alebo úplným vymiznutím pulzu na periférii. Vzhľadom na závažnosť postihnutia zdôrazňujú autori potrebu myslieť na OBA pri všetkých neobjasnených periférnych artériových obliterujúcich ochoreniach u osôb stredného a vyššieho veku. Odvolávajú sa na autoptické nálezy, ktoré signalizujú, že OBA nie je tak zriedkavým ochorením, ako sa predpokladalo. Ďalej zdôrazňujú potrebu biopsie z artérie DK, ak etiológia ochorenia ostáva neobjasnená. Periférne artériové obliterujúce ochorenie dolných končatín, nemusí byť totiž spôsobené len aterosklerózou, ale etiologicky sa môže na ňom podieľať aj vaskulitída, ako napr. OBA. Pozitívne laboratórne testy zápalu výrazne podporujú diagnózu OBA. Váhanie so zahájením liečby steroidmi môže mať pre pacienta závažné následky, vrátane straty končatiny.

Ďalšie klinické prejavy

OBA ako agresívne systémové zápalové ochorenie, môže postihnúť artérie kdekoľvek v tele. Koro-

naritída môže spôsobiť infarkt myokardu a kardiálnu nedostatočnosť. Závažný je vznik disekujúcej aneurizmy aorty, ktorá môže vyústiť do jej ruptúry (17). V literatúre sa uvádza aj postihnutie mezenteriovej artérie s následným krvácaním do GIT-u. OBA zriedka postihuje kožu, obličky a pľúca. Pre diagnózu OBA sa považujú za špecificky relevantné vysoké hodnoty sedimentácie a C-reaktívneho proteínu.

Temporálna arteritída a OBA

Obrovskobunková arteritída je systémová granulomatózna vaskulitída neznámej etiológie, ktorá typicky postihuje vetvy karotickej artérie (najmä temporálnu artériu), ale môže zasiahnuť hociktorú strednú alebo veľkú artériu, a vtedy sa jej diagnostika stáva oveľa ťažšou (18). Názov temporálna arteritída, používaný v staršej literatúre, sa dnes dáva do úvodzoviek preto, že vyjadruje časté, avšak nie bezpodmienečné postihnutie temporálnej artérie pri tomto ochorení.

Prežívanie pacientov nie je signifikantne skrátené prítomnosťou obrovskobunkovej arteritídy za predpokladu, že sa táto včas a správne lieči (19). Sève-Söderbergh a spol. (20) opisujú u 9 pacientov s OBA tieto príčiny smrti – dvaja pacienti zomreli na infarkt myokardu, dvaja na disekujúcu aneurizmu a piati na náhlu cievnu mozgovú príhodu. Nikto z opísaných pacientov nemal adekvátnu kortikoidovú terapiu. Lie r. 1995 u 18 pacientov s extrakraniálnou OBA ako príčinu smrti uvádza ruptúru aneurizmy aorty u 6 pac., disekciu aorty u 6 pac., náhlu cievnu mozgovú príhodu u 3 pac. a infarkt myokardu tiež u 3 pacientov (21). My sme opísali dvoch pacientov s fatálnou disekujúcou aneurizmom aorty, zapríčinenou OBA (22).

Temporálna arteritída (t. j. arteritída postihujúca temporálnu artériu) nie je smrteľným ochorením. Pacienti sa dožívajú rovnakého priemerného veku ako ostatná populácia. Obrovskobunková arteritída, postihujúca veľké a stredné tepny, môže byť letálnym ochorením a často sa prejaví dramaticky disekciou alebo ruptúrou aorty u starších ľudí, ale tiež infarktom myokardu či náhlou cievnu mozgovou príhodou (23). Klinicky bola temporálna arteritída prvýkrát opísaná roku 1890 Hutchinsonom, histopatologický obraz vo vzťahu ku klinickému syndrómu podal roku 1932 Horton, ale až neskôr sa rozpoznalo, že slepota môže byť závažnou komplikáciou tohto ochorenia (24). O niečo neskôr patológ Gilmour zistil, že temporálna arteritída môže postihnúť aj iné artérie a prvý použil pojem *obrovskobunková arteritída*. V klinickom obraze možno rozoznať dva odlišné komplexy symptómov – prvým je temporálna arteritída a druhým polymyalgia rheumatica, ktorú ako prvý opísal Bruce r. 1888 (25). Dnes je zrejme, že OBA je systémovým ochorením s množstvom zá-

važných, život ohrozujúcich kardiovaskulárnych komplikácií. Rôznorodý a pestrý klinický obraz, ako aj klinický priebeh ochorenia je pravdepodobne spôsobený heterogenitou imunitnej a zápalovej reakcie u toho ktorého pacienta (26).

Výskyt PMR a OBA

Podľa väčšiny nozografických štúdií sa PMR vyskytuje v staršom veku spravidla v 6. a 7. dekáde. Incidencia PMR u osôb vo veku 50 – 59 rokov je 19,8/100 000 obyvateľov, pričom vo veku 70 – 79 rokov sa zvyšuje na 112,2/100 000 obyvateľov. U žien je ochorenie 1,5-krát častejšie ako u mužov. OBA sa vyskytuje u osôb vo veku nad 50 rokov, najviac u 70-ročných mužov, čo predstavuje 18,3/100 000 obyvateľov. Najčastejšia je v Severnej Európe (28,6/100 000). U žien je 2 razy častejšia ako u mužov. Ročná incidencia PMR/OBA sa teda pohybuje medzi 1,7 – 7,7/1 000 osôb starších vekových kategórií.

Etiopatogenéza

Etiopatogenéza oboch ochorení je nejasná. Zistená bola asociácia s HLA systémom, ako aj charakteristické znaky zápalovej odpovede imunitného systému. V patogenéze oboch ochorení sa uplatňujú mechanizmy bunkovej a humorálnej imunity. Niektoré štúdie zistili pokles počtu T-buniek CD8+ tak pri PMR, ako aj pri OBA. Iní však tento pokles nepotvrdili. U PMR i OBA boli zistené zvýšené koncentrácie antifosfolipidových protilátok, avšak klinické príznaky antifosfolipidového syndrómu boli opísané iba zriedka.

U geneticky predisponovaných jedincov sa môžu v patogenéze PMR/OBA uplatňovať i neuroendokrinné zmeny spojené s prirodzeným starnutím organizmu. Sledovanie týchto zmien je však komplikované zložitými spätno-väzobnými vzťahmi, navyše prebiehajúci chronický zápal modifikuje neuroendokrinnú reakciu. Dobrá odpoveď na liečbu glukokortikoidmi podporuje predpoklad, že koncentrácie kortizolu sú u pacientov s PMR a OBA nižšie.

Príčina PMR a OBA nie je známa. Začiatok choroby môže byť podobný ako pri vírusových ochoreniach. Uvažovalo sa o možnosti vzťahu medzi hepatitídou B a PMR. Pozoroval sa tiež určitý sezónny výskyt choroby. Mowat a Hazleman (27) uviedli, že viac prípadov sa vyskytlo v priebehu niekoľkých týždňov v zime a v lete, menej na jar a na jeseň. Peretto a spol. (28) uvažujú o dvoch možných synergických mechanizmoch, ktoré spĺňajú úlohu v sezónnom výskyte PMR. Za prvý označili začiatok PMR/OBA, ktorý je podobný vzniku infekčného ochorenia, ktorého vrchol sezónneho výskytu je v úzkom vzťahu s epidemickým vrcholom výskytu mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae a parvovirus

B19. Iným možným mechanizmom vzniku PMR/OBA sú sezónne zmeny imunitného systému. Tieto robia organizmus vnímať voči vzniku rôznych chorôb, vrátane PMR.

Laboratórne nálezy

Z laboratórnych nálezov najdôležitejším ukazovateľom zápalovej aktivity pri oboch ochoreniach sú vysoké hodnoty sedimentácie erytrocytov (80 – 100 mm/hod.) V literatúre sa ako hraničná hodnota pre definíciu zvýšenej sedimentácie uvádza 50 mm/hod. Martinez a spol. (29) však navrhujú znížiť túto hranicu na 30 mm/hod. Proven a spol. (30) poukázali na to, že nie je rozdiel v klinickom obraze a priebehu choroby u skupiny pacientov s PMR a OBA s nižšou a vyššou sedimentáciou. Výnimkou sú stavy pri OBA, ktoré sú spojené so systémovými zmenami. U tejto podskupiny pacientov býva sedimentácia vyššia. Okrem sedimentácie býva zvýšený aj C-reaktívny proteín (CRP) a aj ďalšie reaktanty akútneho zápalu. Vysoká hladina sedimentácie červených krviniek koreluje lepšie s klinickým stavom ako CRP. CRP totiž poklesáva rýchlejšie po prvých dvoch týždňoch liečby (31). Jedným z dôležitých laboratórnych parametrov je hladina alfa 1 antichymotrypsínu. Alfa 1 antichymotrypsín podobne ako CRP začína stúpať v priebehu 6 – 8 hod. po zápalovom stimule a dosahuje vrchol za 2 – 3 dni. Tento faktor má však dlhší polčas a na rozdiel od CRP a zvýšenej sedimentácie zostáva dlhšie zvýšený po klinickej supresii choroby.

Niektoré imunologické faktory ako sú CD8+ pozitívne bunky, s IL-2 receptor, IL-6, solubilný CD8 receptor a solubilná intracelulárna adhezívna molekula-1 sú podľa niektorých autorov (32, 33, 34, 35, 36, 37) asociované s aktivitou choroby. Hladiny týchto faktorov sa menia v závislosti od aktivity ochorenia a vracajú sa do normálnych hladín po liečbe kortikosteroidmi.

Poutain a spol. (38) sledovali hladinu IL-1 beta a IL-6 a sérovú hladinu solubilného IL-2 receptoru so zámerom či sledovanie cytokínových hladín má význam v manažovaní aktivity ochorenia. Pri stanovení diagnózy PMR/OBA sa ukázalo, že sledovanie týchto troch parametrov nemá výhodu oproti sledovaniu sedimentácie a CRP. Avšak pri relapse ochorenia IL-1 beta bol častejšie zvýšený ako sedimentácia červených krviniek alebo CRP. Zdá sa teda, že v budúcnosti by mohlo mať význam vyšetrenie IL-1 beta, ktorá sa zdá byť citlivá a môže upozorniť na relaps choroby.

Ďalej sa sledovali protilátky proti intermediálnym filamentom, ktoré bývajú zvýšené pri aktívnej neliečenej PMR (39). Cytoplazma eukaryotických buniek obsahuje veľký filamentózny systém, ktorý sa skladá z mikrofilamentov nazývaných ako aktívne filamenty (diameter 5 – 6 mm), mikrotubuly (diameter 20 – 25

mm) a intermediálne filamenty (diameter 7 – 11 mm). Protitátky proti intermediálnym filamentom sa našli u 52 % v sérach pacientov s diagnózou PMR. Ich hladina však klesla a postupne sa stratila, avšak pomalšie ako reaktanty akútnej zápalovej fázy. Laboratórnym ukazovateľom by mohlo byť sledovanie aktivity cytidin deaminázy. Jej aktivita nebýva pri PMR zvýšená naproti tomu pri reumatoidnej artritíde aktivita býva vysoká. Tento marker by mohol odlíšiť, resp. upozorniť na možnosť vývoja buď reumatoidnej artritídy v prípade vysokej aktivity alebo v prípade nízkej aktivity na možnosť vzniku PMR (40).

U veľkej väčšiny pacientov sú prítomné antikardiolipínové protitátky. Je možné, že prítomnosť antikardiolipínových protitátok môže byť nezávislým prognostickým markerom pre vaskulárne komplikácie pri PMR alebo OBA. Po úspešnej liečbe kortikoidmi hladina antikardiolipínových protitátok rýchlo klesá (41). V ostatnom čase sa pri OBA opisuje prítomnosť antikardiolipínových protitátok triedy IgG, ktorých hodnoty klesli vo väčšine prípadov po liečbe glukokortikoidmi.

Vyskytuje sa i mierna hypochrómna anémia, môže sa zistiť i trombocytóza. Leukocyty nebývajú zvýšené a reumatoidné faktory nie sú prítomné. Tak isto negatívne býva stanovenie antinukleárných protitátok. Častým nálezom býva zvýšená aktivita alkalickéj fosfatázy. Asi u jednej tretiny pacientov so zvýšenou aktivitou alkalickéj fosfatázy, pečenná biopsia ukázala na mierny portálny a intralobulárny zápal. Malvall a spol. (42) zistili zvýšenú koncentraciu IgG a C3 a C4 zložiek komplementu v sére chorých na PMR. U pacientov s aktívnou PMR a OBA sa zaznamenalo zvýšenie koncentrácie solubilného IL-2 receptora sIL-2R. Naproti tomu počty lymfocytov CD8+ boli preukázateľne nižšie. Hodnota sIL-2R výrazne poklesla po 6 mesiacoch liečby glukokortikoidmi. Okrem zvýšenia sIL+2R bolo opísané aj zvýšenie IL-6, čo poukazuje spolu so znížením počtov lymfocytov CD8+ na to, že u časti pacientov s PMR/OBA majú výrazný podiel na priebehu imunologické mechanizmy. Zdá sa, že u časti pacientov so zníženými počtami CD8+ môže ísť o podskupinu chorých s ťažším priebehom ochorenia a sklonom k relapsu choroby. Z ďalších príznakov bolo opísané zvýšenie faktoru von Willebrand, u niektorých pacientov sa preukázalo zvýšenie IL-2 (43).

Úloha CD8+ T lymfocytov je stále nejasná. Niektoré štúdie zistili pokles počtu CD8+ T-buniek tak pri PMR, ako aj pri OBA. Corrigan a spol. (44) odporúčajú rutinné sledovanie počtu CD8+ lymfocytov, pretože ich zníženie považujú za špecifický a senzitivný parameter PMR. Svoje tvrdenia podkladajú dlhodobým sledovaním pacientov s PMR. U 10 pacientov, ktorí mali klinické príznaky PMR a normálne hodnoty CD8+ T lymfocytov, sa po 24 mesiacoch

manifestovala RA a u ďalších 6 pacientov bola po dlhšom čase diagnostikovaná malignita. Druhá skupina autorov, Salvarini a spol. (45) nezistila štatisticky významné zníženie CD8+ T lymfocytov v porovnaní s RA a kontrolnou skupinou, avšak bol pozorovaný trend k zníženiu počtu CD8+ T lymfocytov u pacientov s PMR v porovnaní so séronegatívnou RA začínajúcou v staršom veku. Podobné výsledky sme pozorovali i my v našej skupine 16 pacientov s PMR, zistili sme znížené hodnoty CD8+ T lymfocytov, nie však štatisticky významne (46). Na druhej strane Pountain a spol. (47) nepotvrdili zníženie CD8+ T lymfocytov u neliečených pacientov s PMR/OBA.

Polymyalgia rheumatica a OBA s nízkou sedimentáciou červených krviniek

Ide obvykle o stavy, u ktorých sa polymyalgia rheumatica vyskytuje u mladších jedincov bez jasnej predominancie u žien. Neprítomnosť vysokej sedimentácie a dlhé trvanie symptómov, pričom je neprítomnosť inej nozografickej jednotky, vedie klinických pracovníkov k diagnóze polymyalgia rheumatica. Ďalej u týchto stavov býva nízka frekvencia systémových príznakov ako sú teplota a strata na váhe. Sedimentácia červených krviniek býva nízka, býva prítomná anémia, odpoveď na liečbu nesteroidnými antiflogistikami nebýva kvalitná. Treba zvážiť, či vývoj ochorenia nesmeruje do diagnózy reumatoidnej artritídy (48).

Príčina úmrtia na veľkobunkovú arteritídu

Medzi príčiny úmrtia na veľkobunkovú arteritídu (OBA) patrí:

- infarkt myokardu,
- disekujúca aneurýza aorty,
- cerebrálny infarkt.

Pri cerebrálnom infarkte v podstate ide o arteritídu artérie carotis interna, alebo arteritídu chiazmatických a hypofýzových artérií. Ďalej sa v literatúre popisuje arteritída zásobenia circulus Willisii. Z literatúry je známy údaj Willkinsona a Russela (49), ktorí preštudovali 8 prípadov z literatúry a prezentovali 4 vlastné prípady z r. 1972. Pozorovali 5 mm úsek arteritídy nad perforáciou durálneho vaku. Ďalej Säve-Söderbergh a spol. (20) opísali 7 prípadov s OBA spojených s výskytom mozgovej príhody. U 6 zo 7 pacientov to bola arteritída, ktorá postihovala intracerebrálne artérie. Len jeden pacient mal výskyt arteritídy mimo durálneho vaku. Z ďalších prác pozoroval Caselli a spol. (6) prechodný ischemický útok (TIA) alebo mozgovú porážku u 12 zo 166 pacientov, u ktorých bola diagnostikovaná OBA. V r. 1990 poukázal Caselli na mnohopočetné infarkty, ktoré boli spojené s demenciou v priebehu OBA.

Diferenciálna diagnostika

Viacere nozologické jednotky sa môžu prejavovať polymyalgickým syndrómom. Najčastejšie to býva reumatoidná artritída (RA), a to najmä vo vyššom veku. RA pomôže odlíšiť od PMR artritický syndróm, vysoké titre reumatoidných faktorov a len čiastočná odpoveď na nízke dávky glukokortikoidov. Nález synovitídy pri PMR nie je pravidlom a jej klinické prejavy sú nevýrazné. Reumatoidný faktor pri PMR chýba alebo má nízke titre. Reumatoidná artritída po 60-tom roku života, nazývaná tiež senilná RA, je typická oligoartritickým začiatkom, s predilekčným postihnutím ramenných kĺbov. Výrazné bývajú celkové príznaky choroby a reumatoidné faktory sú často negatívne. Je potrebný určitý čas, aby sa ukázalo, ktorým smerom sa ochorenie vyvinie. Polymyalgický syndróm môže byť spojený aj s nádorovou chorobou. Preto pri bolestiach priečne pruhovalného svalstva a výraznom chudnutí je potrebné kompletné klinické, biochemické a imunologické vyšetrenie. Oddiferencovať treba aj polymyalgie a artralgie, ktoré sú sprievodným javom pri hypothyreóze, ďalej chronický septický stav a zápalové formy myopatie. Pomerne jednoducho možno od PMR odlíšiť bilaterálnu kapsulitídu ramenného kĺbu a to podľa obmedzenia pasívneho pohybu. Týmto vyšetrením možno od PMR odlíšiť aj artrózu ramenných aj bedrových kĺbov. Tiež syndróm rotátorovej manžety tzv. impigement syndróm má svoj typický pohybový vzor. Veľkou diagnostickou pomôckou býva ultrasonografia.

Diagnóza OBA by sa mala zvažovať u každého chorého nad 50 rokov s novovzniknutou bolesťou hlavy, prechodnou alebo trvalou stratou zraku, myalgiami, zvýšenou sedimentáciou červených krviniek a nejasnou horúčkou. Treba mať na zreteli, že niekedy dochádza k strate zraku po objavení sa prvých ťažkostí často aj bez prodromálnych príznakov. Menej často sa stretávame so zhoršením zrakových funkcií u pacientov už liečených prednizónom. Napriek liečbe glukokortikoidmi môže dôjsť k ďalšej k progresii poruchy vízu na už postihnutom oku alebo k zhoršeniu až strate zraku na druhom oku. Artérie na hlave, krku a končatinách by sa mali vyšetriť na citlivosť, zisťovať ich prípadné zdurenie či zväčšenie, dôležité je pátrať po šelestoch v ich priebehu ako aj palpovať periférne pulzácie na oboch HK a DK.

Pretože postihnutie veľkých artérií pri OBA môže mať fatálny následok, u všetkých pacientov treba cielene pátrať po zmenách na týchto artériách. Krvný tlak je nutné merať na oboch horných končatinách, podobne palpovať periférne pulzácie a auskultovať šelesty na veľkých tepnách končatín. Medzi metódy umožňujúce posúdiť rozsah postihnutia tepnového systému patrí ultrazvukové a angiografické vyšetrenie. Angiograficky sa môžu strie-

davo znázorniť hladko konturované stenózy a mierne dilatované úseky, niekedy aj oklúzie. Typická je bilaterálna lokalizácia, pričom dochádza k segmentovému postihnutiu aorty a jej vetiev. Angiografický nález môže podporiť klinické podozrenie na obrovskobunkovú arteritídu a v prípade ischémie nereagujúcej na konzervatívnu liečbu, usmerní taktiku intervenčného výkonu. Negatívna biopsia nevylučuje diagnózu OBA, ak pretrváva klinické podozrenie na ochorenie. TA môže byť zistená aj pri iných vaskulitidách ako sú napr. Wegenerova granulomatóza alebo mikroskopická polyarteritída. Naopak zápal temporálnej artérie sa nemusí vyskytnúť u všetkých pacientov s obrovskobunkovou arteritídou (50).

Pri pochybnostiach o diagnóze je indikovaná biopsia z rôznych arteriálnych segmentov ako dôkaz ochorenia najmä pri dominujúcich systémových príznakoch. Aj keď je biopsia veľmi dôležitým kritériom choroby, treba si uvedomiť, že kvôli vykonaniu biopsie nie je možné odkladať liečbu.

Odporúčané diagnostické kritéria pre PMR a OBA

Diagnózu PMR možno stanoviť na základe prítomnosti viacerých skutočností, ktoré sú pre toto ochorenie charakteristické. Bird (51) uvádza 7 nasledujúcich charakteristík:

1. bolesti a stuhnutosť obidvoch ramien,
2. začiatok ťažkostí do 2 týždňov,
3. počiatočná sedimentácia erytrocytov vyššia ako 40 mm/hod.,
4. ranná stuhnutosť trvajúca viac ako 1 hod.,
5. začiatok ochorenia vo veku nad 65 rokov,
6. chudnutie a depresia,
7. citlivosť oboch ramien.

Používajú sa aj kritéria pre PMR podľa japonského autora Nobunaga (52):

- bilaterálne bolesti v svaloch trvajúce viac ako 2 týždne, prítomné v šiji, v ramenách, panve, bedrách či stehnách,
- svalové enzýmy v norme,
- FW viac ako 40 mm/hod.,
- neprítomný opuch kĺbov rúk.

K diagnóze PMR sú potrebné všetky 4 kritéria.

American College of Rheumatology (ACR) v USA r. 1990 vypracovala tieto kritériá na diagnózu klasickej OBA (53):

1. vek nad 50 rokov,
2. nové bolesti hlavy,
3. citlivosť na tlak alebo pokles pulzácie temporálnej artérie,
4. zvýšená sedimentácia červených krviniek nad 50 mm/h a viac,
5. bioptický dôkaz nekrotizujúcej arteritídy s mononukleárnym infiltrátom alebo granulomatóz-

neho infiltrátu spravidla s viacjadrovými veľkými bunkami.

Pre klasifikáciu OBA treba splniť aspoň 3 z 5 klasifikačných kritérií. Citlivosť kritérií je 93,5 % a špecifickosť 91,2 %.

Podľa našich skúseností najlepšimi kritériami sú kritéria podľa Birda (51) a ACR kritériá (53) a mali by sa k diagnostike PMR a OBA všeobecne používať. Práce, kde sa použili alternatívne kritéria, sa ukázali ako menej senzitivné pre diagnózu PMR.

Liečba

Reumatická polymyalgia a veľkobunková arteritída sú choroby, ktoré výnimočne dobre reagujú na liečbu glukokortikoidmi. Výrazne zlepšenie po podaní glukokortikoidov sa zisťuje už v priebehu 48 hodín od začiatku liečby. Napriek tomu treba zachovať všetky zásady, ktoré sa pri liečby glukokortikoidmi vyžadujú. Bežná denná dávka glukokortikoidov pri PMR väčšinou nepresahuje 15 mg. V literatúre sú i správy, že úvodná dávka býva nižšia. Sú však aj autori, ktorí dávku 10 mg považujú za nedostatočnú, pretože sa im choroba podarilo udržať v remisii až dávkou 15 – 20 mg. Z doterajších skúsenosti najvhodnejšou iniciálnou dávkou je 15 mg prednizónu denne. Cieľom je dosiahnuť aspoň parciálnu remisiu počas prvých 4 týždňov ochorenia. Po mesiaci liečby sa má vyhodnotiť terapeutický efekt. V praxi najčastejšie detrahujeme 2,5 mg prednizónu každé 4 týždne. Udržiavacie dávky by sa mali pohybovať v rozmedzí 5 – 7,5 mg prednizónu denne a túto dávku podávať najmenej 12 mesiacov. U časti pacientov je nutné pokračovať do doby 2 rokov a u niektorých dokonca do 4 – 5 rokov.

Nesterooidové antiflogistiká sú v terapii veľmi užitočné, nie však ako lieky prvej voľby. Podávajú sa spolu s nízkou dávkou glukokortikoidov až do zvládnutia aktivity choroby. Dôležité je mať na pamäti, že pozitívny vplyv glukokortikoidov môže byť rušený ich nežiaducimi účinkami. Bezpečná dávka prednizónu na zabránenie vzniku osteoporózy nie je známa, i keď je pravdepodobné, že dávky menšie ako 5 mg prednizónu denne sú relatívne bezpečné. Situácia pri PMR je však iná, treba predpokladať podávanie glukokortikoidov dlhšie ako 6 mesiacov a s dávkami vyššími ako 5 mg prednizónu. Možné objavenie sa osteoporózy je potrebné monitorovať príslušným komplexným vyšetrením, vrátane denzitometrie a sledovaním laboratórnych parametrov. Mala by byť zahájená preventívna terapia kalcinom a vitamínom D v indikovaných prípadoch event. i bifosfonátmi (54).

V liečbe OBA treba začať terapiu vysokými dávkami prednizónu 40 – 80 mg denne, hlavne v prípade poruchy zraku a hroziacej amaurozy. Niekedy

musíme použiť i dávky vyššie formou pulznej terapie (55). Znižovanie dávok by nemalo byť rýchlejšie ako 5 mg týždenne a na konci prvého mesiaca by dávka nemala byť nižšia ako 20 mg denne. V prípade nižších dávok je pravdepodobná reaktivácia základnej choroby a súčasne sa zvyšuje aj mortalita pacientov. V liečbe sa niekedy používa kombinovaná terapia azatioprínom, pričom by sa mohli podávať nižšie dávky kortikosteroidov. Podľa niektorých ka- zuistických pozorovaní sa u pacientov rezistentných na liečbu kortikosteroidmi osvedčil metotrexát, nie je však isté či je možné pri tejto kombinácii terapiu glukokortikoidmi znížiť.

Liečba OBA však musí byť dlhodobá, minimálne 2 roky a ani liečba glukokortikoidmi by sa nemala ukončiť skôr ako po 2 rokoch.

V súčasnom období sa na základe patogenézy OBA uvažuje o podaní anticytokínovej liečby. Prvé práce, ktoré sa týkajú podania infliximabu a etanerceptu (56) sa ukazujú ako nádejné. Nevylučuje sa v budúcnosti ani možnosť použitia monoklonovej protilátky interleukínu 6 a preto sa určite budú hľadať cesty k blokáde jeho tvorby (51). Treba však upozorniť, že súčasné smery v medicíne sú založené na dôkazoch a preto vyššie uvedená úvaha o anticytokínovej liečbe OBA a o možnej hormonálnej substitúcii má len naznačiť smery vývoja liečby v budúcom období.

Záver

Polymyalgia rheumatica a obrovskobunková arteritída sú príbuzné ochorenia so systémovými aj parciálnymi prejavmi. Neskoro diagnostikované a liečené môžu mať závažné až letálne následky pre pacienta. Arteritída cerebrálnych alebo končatinových ciev s následnou stenózou či oklúziou, ale aj aortoarteritída sa môže dramaticky prejavíť disekciou alebo ruptúrou najmä u starších ľudí. Skorá diagnostika ochorenia, správna liečba a celoživotná kontrola pacienta s diagnostikovanou OBA ho môže ochrániť pred vznikom tak závažnej komplikácie, akou je strata vízu, infarkt myokardu, náhla cievna mozgová príhoda, disekujúca aneurizma aorty alebo kritická končatinová ischémia a amputácia dolnej končatiny.

Dôležitosť podrobnej anamnézy a včasnej diagnózy sa znásobuje zistením, že OBA sa môže vyskytovať aj v mladšom veku, pri nízkych hodnotách reaktantov akútneho zápalu a v rôznych lokalitách organizmu.

Táto práca bola publikovaná s podporou Agentúry APVT, číslo projektu 21-032 304.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP
Národný ústav reumatických chorôb,
Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany
e-mail: rovensky@nurch.sk

Literatúra

1. Kanik KS, Bridgeford PH, Germain BF et al. Polymyalgia rheumatica with a low erythrocyte sedimentation rate: comparison of 10 cases with 10 cases with high erythrocyte sedimentation rate. *J Clin Rheumatol* 1997; 3 (6): 319–323.
2. Kagata Y, Matsubara O, Ogata S et al. Infantile disseminated visceral giant cell arteritis presenting as sudden infant death. *Pathology International* 1999; 49: 226–230.
3. Rovenský J, Imrich R, Bošák V et al. Polymyalgia rheumatica a obrovskobuněčná arteriitída. *Postgraduální medicína* 2004; 6 (1): 81–87.
4. Amris K, Klausen T. Oculomotor nerve paresis in patients with rheumatological disease. Possible causes and the anatomical localization of the lesion. *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 320–323.
5. Barricks ME, Traviesa DB, Glaser JS et al. Ophthalmoplegia in cranial arteritis. *Brain* 1977; 100: 209–221.
6. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988; 38: 352–359.
7. Dimant J, Grob D, Brunner NG. Ophthalmoplegia, ptosis, and miosis in temporal arteritis. *Neurology* 1980; 30: 1054–1058.
8. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B et al. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 251–254.
9. Keltner JL. Giant-Cell Arteritis. Signs and Symptoms. *Ophthalmology* 1982; 89: 1101–1108.
10. Bengtsson BA, Malvall BE. The epidemiology of giant-cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica: incidences of different clinical presentations and eye complications. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 899–904.
11. Neshar G. Neurologic manifestations of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl 20): S24–S26.
12. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (8): 1497–1504.
13. Štvrtinová V, Rauová L, Tuchyňová A et al. Vasculitis of the coronary arteries and atherosclerosis: random coincidence or causative relationship? In: Shoefeld Y, Harats D, Wick G. *Atherosclerosis and Autoimmunity*. Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Shannon-Singapore-Tokyo, Elsevier 2001, 315–327.
14. Garcia Vázquez JM, Carreira JM, Seoane C et al. Superior and inferior limb ischaemia in giant cell arteritis: angiography follow-up. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 61–65.
15. Dupuy R, Mercié P, Neau D et al. Giant cell arteritis involving the lower limbs. *Rev Rhum* 1997; 64: 500–503.
16. Le Hello C, Lévesque H, Jeanton M et al. Lower limb giant cell arteritis and temporal arteritis: follow up of 8 cases. *J Rheumatol* 2001; 28 (6): 1407–1411.
17. Anderson R. Giant cell arteritis as a cause of death. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl 20): S27–S28.
18. Štvrtinová V. Primárne systémové vaskulitídy. Bratislava, SAP 1998, s. 210.
19. Huston KA, Hunder GG, Lie JT et al. Temporal arteritis. A 25-year epidemiologic, clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 1978; 88 (2): 162–167.
20. Sève-Söderbergh J, Malmwall BE, Andersson R et al. Giant cell arteritis as a cause of death. *JAMA* 1986; 255 (4): 493–496.
21. Lie JT. Bilateral juvenile temporal arteritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 774–776.
22. Štvrtina S, Rovenský J, Galbavý Š. Aneurizma aorty ako príčina smrti pri obrovskobunkovej arteritíde. *Rheumatologia* 2003; 17 (3): 213–220.
23. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24 (6): 422–431.
24. Portioli I. The history of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl. 20), S1–S3.
25. Bruce W. Senile rheumatic gout. *Br Med J* 1888; 2: 811–813.
26. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenetic principles in giant cell arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75 (Suppl 1): S9–S15.
27. Mowat AG, Hazleman BL. Polymyalgia rheumatica—a clinical study with particular reference to arterial disease. *J Rheumatol* 1984; 11 (5): 580–581.
28. Perletto F, Moggi-Pignone, Becucci A et al. Seasonal pattern in the onset of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1662–1663.
29. Martínez-Taboada VM, Blanco R, Armona J et al. Giant cell arteritis with erythrocyte sedimentation rate lower than 50. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 73–75.
30. Proven A, Gabriel SE, O'Fallon WM et al. Polymyalgia rheumatica with low erythrocyte sedimentation rate at diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1333–1337.
31. Pountain G, Calvin J, Hazleman B. α 1-antichymotrypsin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 550–554.
32. Elling P, Olsson A, Elling H. CD8+ T lymphocyte subset in giant cell arteritis and related disorders. *J Rheumatol* 1990; 17: 225–227.
33. Macchioni P, Boiardi L, Salvarani C et al. Lymphocyte subpopulations analysis in peripheral blood in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 666–670.
34. Salvarani C, Macchioni P, Boiardi L et al. Soluble interleukin-2 receptors in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. Clinical and laboratory correlations. *J Rheumatol* 1992; 19: 1100–1106.
35. Roche NE, Eulbright JW, Wagner AD et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1286–1294.
36. Salvarani C, Boiardi L, Macchioni P et al. Serum soluble CD4 and CD8 levels in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1994; 21: 1865–186.
37. Macchioni P, Boiardi L, Melicone R et al. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 in the serum of patients with polymyalgia rheumatica: influence of the steroid treatment. *J Rheumatol* 1994; 21: 1860–1864.
38. Pountain G, Hazleman B, Cawston T. Circulating levels of IL-1 β , IL-6 and soluble IL-2 receptor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 797–798.
39. Monteagudo I, Corrigan V, Panay G et al. Antibodies to intermediate filaments in PMR/GCA: Do they reflect the underlying disease activity rather than the acute phase response? *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 150.
40. Kassimos D, Kirwan JR, Kyle V et al. Cytidine deaminase may be a useful marker in differentiating elderly onsets of rheumatoid arthritis from polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 641–644.
41. Chakravarty K, Pountain G, Merry P et al. A longitudinal study of anticardiolipin antibody in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1694–1697.
42. Malvall BE, Bengtsson BA, Kaijser B et al. Serum levels of immunoglobulin and complement in giant-cell arteritis. *J Am Med Assoc* 1976; 236: 1876–1877.
43. Uddhammar AC. Von Willebrand factor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl 20): S32–S33.
44. Corrigan VM, Dolan AL, Panay GS. The value of percentage of CD8+ T lymphocyte levels in distinguishing polymyalgia rheumatica from early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1020–1024.
45. Salvarani C, Boiardi L, Macchioni P. Distinguishing polymyalgia rheumatica from early elderly onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23 (3): 570–571.
46. Blažičková S, Tuchyňová A, Rovenský J et al. Circulating T cell subpopulations in polymyalgia rheumatica. *Zdrav Vestn* 2006; 75 (Suppl 1): 1–8.
47. Pountain GD, Keogan MT, Brown DL et al. Circulating T cell subtypes in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: variation in the percentage of CD8+ cells with prednisolone. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 570–733.
48. Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rodríguez-Valverde V. Polymyalgia rheumatica with normal erythrocyte sedimentation rate: Clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (Suppl 20): S34–S37.
49. Wilkinson IMS, Russel RWR. Arteritis of the head and neck in giant cell arteritis. A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol* 1972; 27: 378–391.
50. Jennette JCh, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 17: 187–192.
51. Bird H. Polymyalgia rheumatica – Classification and activity criteria. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 26.
52. Nobunaga M, Yoshioka K, Yasuda M. Clinical studies of polymyalgia rheumatica. A proposal of diagnostic criteria. *Jpn J Med* 1989; 28 (4): 452–456.
53. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8): 1122–1128.
54. Pavelka K. Polymyalgia rheumatica a temporálná arteriitída. *Čes Revmatol* 2001; 9 (3): 129–136.
55. Tuchyňová A, Rovenský J, Mičeková D. Polymyalgia rheumatica a temporálna arteriitída – klinický obraz a liečba. *Rheumatologia* 1998; 12 (3): 117–122.
56. Tan AL, Holdsworth J, Pease C et al. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 373–374.