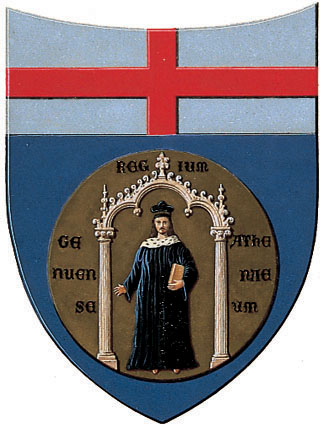
**UNIVERSITA’ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**FACOLTA’ DI MEDICINA E CHIRURGIA**



corso di laurea specialistica in medicina e chirurgia

anno accademico 2018-2019

**tesi di laurea**

**Quanto è nota l’arterite gigantocellulare in medicina generale: indagine su un campione genovese**

**Relatore**

C.mo Prof. Marco Amedeo Cimmino

**CO-RELATORE**

C.mo Prof. Andrea Stimamiglio

**CandidatO**

Paolo Vittoriano Clini

INDICE

[**1)** **INTRODUZIONE** 3](#_Toc12908067)

[**2)** **ARTERITE GIGANTOCELLULARE O ARTERITE DI HORTON** 12](#_Toc12908068)

[2.1 Manifestazioni cliniche 12](#_Toc12908069)

[2.2 Eziopatogenesi 19](#_Toc12908070)

[2.3 Diagnosi 28](#_Toc12908071)

[2.4 Terapia 43](#_Toc12908072)

[2.5 Follow-up 46](#_Toc12908073)

[**3)** **LO STUDIO** 49](#_Toc12908074)

[3.1 Materiali e metodi 49](#_Toc12908075)

[3.1.1 MMG 49](#_Toc12908076)

[3.1.2 Il questionario 50](#_Toc12908077)

[3.2 I risultati 54](#_Toc12908078)

[3.3 Valutazione statistica 62](#_Toc12908079)

[3.4 Discussione e conclusioni 65](#_Toc12908080)

[**4)** **BIBLIOGRAFIA** 73](#_Toc12908081)

[**5)** **RINGRAZIAMENTI** 78](#_Toc12908082)

1. **INTRODUZIONE**

L’arterite gigantocellulare (AGC), conosciuta anche come malattia di Horton nella sua forma cranica, è la vasculite di grossi e medi vasi più frequente nella popolazione di età superiore ai 50 anni1.

Per quanto questa malattia non sia così comune nella popolazione generale, è importante non sbagliare né ritardare la diagnosi, in quanto ogni ritardo nel suo riconoscimento può facilitare l’insorgenza di alcune importanti complicazioni, prima fra tutte la perdita della vista.

Questa è la più temibile complicanza, vista la rapidità con cui si instaura se la terapia non è iniziata in maniera tempestiva, ed è ovviamente di grave compromissione per la qualità di vita del paziente.

Le nostre conoscenze sulla AGC sono sostanzialmente aumentate negli ultimi anni. Ad oggi non esiste un’unica definizione di AGC accettata a livello internazionale, e l’eterogeneità delle definizioni complica ulteriormente gli studi. Anche le due forme di AGC cranica ed extracranica, oggi ritenute possibili manifestazioni della stessa patologia, con una definizione più precisa potrebbero beneficiare di un progresso nel loro trattamento.

Rimangono dunque diverse incertezze inerenti alla AGC in letteratura. La prima riguarda la diagnosi e al ruolo che l’imaging può avere, visti anche i limiti della biopsia, la seconda invece riguarda la controversia sull’eventuale trattamento della forma di AGC extracranica solitaria e se, nel caso in cui si decida di attuare una terapia, questo debba essere uguale a quella utilizzata per la forma di AGC cranica. Questa controversia è dovuta in parte alla mancanza di dati certi sull’effettiva incidenza delle complicanze in corso di AGC extracranica 2.

Già a partire dal 1990, con la pubblicazione dei primi criteri diagnostici per AGC da parte dell’American College of Rheumatology (ACR) 3, erano iniziati i primi tentativi di stabilire dei punti chiave cui attenersi per ottenere una diagnosi rapida e sicura.

La difficoltà però stava, e tuttora sta, nell’ individuare parametri clinici, laboratoristici e strumentali con un tasso di specificità e sensibilità sufficientemente elevato 4.

Il tempo medio di diagnosi della AGC infatti, nonostante l’implementazione degli strumenti diagnostici, rimane intorno ai 2-4 mesi, fatto che si traduce in un equivalente ritardo di inizio della terapia 5. Fortunatamente l’interesse verso questa malattia sta aumentando e si stanno cercando soluzioni per superare le lacune in merito alla sua diagnosi.

A questo fine negli ultimi anni sono stati condotti alcuni studi per valutare se con un’implementazione dei “fast-track clinic pathways” (FTP), e quindi ottenendo una diagnosi ed un inizio di terapia precoce, si potesse ottenere una diminuzione della frequenza di perdita permanente della vista.

Il primo studio è stato condotto da Patil et al. all’interno di un reparto specialistico di Reumatologia. Lo studio mette a confronto due gruppi di pazienti: 135 soggetti con recente diagnosi di AGC ottenuta tramite un FTP fra gennaio 2012 e dicembre 2013 e 81 soggetti visitati con il normale approccio diagnostico fra gennaio 2009 e dicembre 2011.

Nel FTP i medici di medicina generale (MMG) erano stati addestrati in maniera precisa sulle presentazioni tipiche ed atipiche della AGC e i casi di sospetta AGC erano stati inviati ad un reumatologo entro un giorno lavorativo dalla prima visita. In questo gruppo il 79% dei pazienti era stato sottoposto ad una visita specialistica reumatologia entro un giorno lavorativo, contro il 64,6% riscontrato nel normale iter diagnostico.

La perdita permanente della vista scendeva dal 37% osservato nell’iter diagnostico convenzionale al 9% nel gruppo sottoposto a FTP (OR=0,17 p=0,001). Anche aggiustando i risultati alla luce dei parametri clinici e demografici, questi non cambiavano in maniera significativa rispetto a quelli inizialmente ottenuti (OR=0,08 p=0,001).

La conclusione dello studio, pur da confermare anche in altri contesti, è che riducendo il tempo tra l’insorgenza dei sintomi e la valutazione reumatologica, eliminando alcuni passaggi del complesso iter diagnostico ed incrementando l’attenzione e le conoscenze dei MMG verso la AGC, il FTP riduce l’incidenza di perdita permanente della vista 4 6.

In un secondo studio, pubblicato nel 2016, Hocevar et al. hanno analizzato come una diagnosi precoce ed un inizio di terapia altrettanto tempestivo influenzino la perdita permanente della vista, con lo scopo di dimostrare se effettivamente esistesse una “finestra di opportunità” nel quale un intervento rapido può migliorare la prognosi. Per lo studio è stata presa in considerazione una coorte di 68 pazienti, con un’età media di 73 (67-76) anni e una durata media dei sintomi prima della diagnosi di 30 (14-70) giorni, arruolati in un centro reumatologico in Slovenia fra settembre 2011 e settembre 2014 e sottoposti ad esami clinici e laboratoristici prestabiliti a 12, 24, 48, 96 e 144 settimane dalla diagnosi. Di questi soggetti, 39 (57%) avevano avuto sintomi per meno di 31 giorni prima della diagnosi (in media 14 giorni (10-28), early AGC) mentre i rimanenti 29 dopo un periodo di 31 o più giorni (in media 90 giorni (60-120), late AGC).

Nel corso di questo approccio clinico, i reumatologi eseguivano l’esame ecografico e la biopsia dell’arteria temporale entro un giorno dalla visita del paziente e ricevevano i risultati della biopsia entro tre ore dall’esecuzione.

I risultati hanno evidenziato una netta riduzione del numero di soggetti con perdita permanente della vista. Del 35% dei pazienti che ha sviluppato disturbi del visus, 4 (5,9%) hanno sviluppato perdita bilaterale permanente della vista: di questi solo 1 (1/39) faceva parte del gruppo di pazienti con diagnosi e terapia precoce mentre i restanti 3 (3/29) facevano parte del gruppo che seguiva il normale percorso diagnostico (p=0,117).

Non sono state identificate differenze significative invece nella frequenza di ricaduta a 25 settimane che rimangono intorno al 45% (43,6% nel gruppo early AGC e 48,3% nel gruppo late AGC), fatto attribuibile alla gravità e alle caratteristiche intrinseche della patologia e del singolo paziente o che i soli glucorticoidi (GC) (terapia usata nella coorte studiata) non sono sufficiente a garantire una remissione permanente della malattia 4 5.

Il terzo studio, condotto da Diamantopoulos et al., analizzava il risultato di una FTC, in cui il trattamento della AGC era iniziato precocemente basandosi sui risultati dell’ecografia, comparandolo con il normale processo di valutazione. L’indagine ultrasonografica veniva posta come centro del processo diagnostico perché non invasiva, veloce, immediatamente disponibile e facile da eseguire anche in contesti ambulatoriali.

Allo studio hanno preso parte 75 pazienti, arruolati fra marzo 2010 ed ottobre 2014 in una clinica reumatologica norvegese. Di questi, 43 sono stati valutati tramite FTC, mentre i rimanenti 32 con l’iter diagnostico tradizionale.

I risultati hanno dimostrato una riduzione del rischio relativo di perdita permanente della vista dell’88%, passando da un valore del 21,5%, dei soggetti appartenenti al gruppo sottoposto all’iter diagnostico tradizionale, al 2,4% dei soggetti del gruppo FTC. Hanno evidenziato inoltre che il metodo FTC apporta anche un vantaggio in termine di cost-effectiveness riducendo sensibilmente i giorni di ricovero ospedaliero necessari per trattare i pazienti affetti dalle complicanze (3,6 contro 0,6 giorni p<0,0005) 4.

La problematica per quanto riguarda la diagnosi della AGC è stata analizzata in seguito da Helliwell et al nel 2018, in uno studio sulla AGC che, per le sue caratteristiche, risulta il primo nel suo genere. È infatti la prima volta in cui si indaga l’approccio alla AGC non più all’interno di un contesto specialistico, ma nell’ambito della medicina generale. Oggetto dello studio sono infatti i MMG del Regno Unito dal momento che rappresentano di norma, la prima figura cui i pazienti si rivolgono. Lo scopo era indagare come i MMG si approccino alla AGC, dal punto di vista della diagnosi, della terapia e del follow up.

Uno studio simile era già stato condotto dallo stesso gruppo di ricercatori per quanto riguarda la polimialgia reumatica (PMR) 7.

Seguendo lo stesso metodo dello studio sulla PMR, i dati sono stati raccolti tramite l’invio di un questionario, seguito da due reminder a distanza rispettivamente di 2 e 4 settimane dal primo invio, a 5000 MMG scelti in maniera casuale e completato poi con un’intervista telefonica a 24 MMG.

I risultati, tratti dai 1249 (25%) questionari compilati rivelavano che i MMG inglesi si affidano in maniera eccessiva al riscontro di cefalea di nuova insorgenza per la diagnosi di AGC; il 21,9% dei MMG che avevano risposto diceva infatti di escludere la AGC quando non fosse presente tra i sintomi la cefalea, evidenziando anche una limitata conoscenza dell’ampio ventaglio di sintomi possibili della malattia, in particolare dei meno comuni. Fino ad un terzo dei medici rispondenti dichiarava inoltre di non iniziare la terapia con GC pima di una visita specialistica. Dai risultati del questionario emergevano anche difficoltà per i MMG nell’ottenere visite specialistiche per i propri pazienti e la mancanza di precisi pathway di riferimento per la diagnosi, mettendo in luce marcate differenze nell’approccio a seconda della localizzazione geografica.

Le conclusioni tratte da questo studio indicano dunque la necessità di stabilire uno standard generale per la diagnosi e il trattamento della AGC e di avviare programmi di “fast-track approach” per migliorare le cure e gli esiti per i pazienti con AGC 8.

Partendo da questo studio che evidenziava le lacune nella diagnosi e nella rapidità di intervento riguardo la AGC nella medicina generale inglese, abbiamo pensato di studiare più nel dettaglio la situazione nella sanità italiana.

L’idea di replicare un’indagine di questo tipo nasce dal rilievo di alcune di queste criticità nell’iter dei pazienti con AGC nella pratica clinica: spesso infatti i pazienti giungono alla visita reumatologica quando già presentavano alcune complicazioni della patologia.

Esemplificativo di questa situazione è il caso di una paziente di 76 anni, visitata nel 2013.

Il 1 febbraio di quell’anno la paziente iniziò a lamentare una cefalea di nuova insorgenza (frontale, zigomatica, temporo-mandibolare) e claudicatio masticatoria. I sintomi vennero all’inizio minimizzati dai famigliari, che li ritennero un fastidio banale, anche perché la sintomatologia venne parzialmente controllata con l’assunzione di ketoprofene. Questo ritardò di alcuni giorni la prima richiesta di cure mediche.

Non recedendo la sintomatologia il 4 febbraio 2013 la paziente venne visitata dall’ odontoiatra, che pose diagnosi di odontalgia, trattata con terapia antibiotica e analgesici senza risultato.

Il 7 febbraio 2013 insorsero febbricola e scotoma, ed il MMG della paziente, consultato per la prima volta, la inviò correttamente al pronto soccorso.

Il 9 febbraio 2013, nel reparto di medicina di emergenza, la paziente fu sottoposta prima a visita neurologica, con diagnosi di neuropatia trigeminale, e poi oftalmologica con diagnosi di occlusione aterosclerotica dell’arteria ciliare. Le vennero prescritti quindi eparina, ASA e pregabalin e la paziente venne dimessa.

La paziente rifiutò di tornare a casa e chiese di rimanere in osservazione.

Il 10 febbraio 2013 insorse improvvisa perdita del visus bilateralmente.

Agli esami di laboratorio eseguiti nei giorni successivi si evidenziò una PCR di 120 mg/L, in seguito alla quale venne richiesta una consulenza reumatologica ed iniziata terapia con GC.

La diagnosi di AGC, fu confermata da:

* PET/TC che evidenziava vasculite dei grossi vasi a livello femoro-popliteo.
* Biopsia dell’arteria temporale che individuava lesioni della lamina elastica, con infiltrato infiammatorio ed alcune cellule giganti

Dalle prime manifestazioni sintomatiche all’effettiva diagnosi trascorsero 9 giorni, periodo dovuto sia all’iniziale minimizzazione dei sintomi da parte dei famigliari e successivamente alle due diagnosi scorrette, che hanno ritardato l’inizio della terapia adatta.

Come nel panorama inglese anche in Italia, di norma, i MMG sono i primi ad entrare in contatto con il paziente affetto da AGC. Partendo da questo punto ci siamo interrogati riguardo a quali fossero i motivi per eventuali ritardi e/o errori nel riconoscimento della AGC.

Questi problemi verosimilmente si possono verificare già all’interno del nucleo famigliare, dove la combinazione fra i sintomi della AGC e l’età in cui si manifestano, aspecifici i primi e di solito avanzata la seconda, fanno sì che spesso questi soggetti non vengano presi sul serio, scambiando i sintomi come semplici lamentele o dolori correlati all’età e ritardando così l’incontro col proprio medico curante.

I successivi ostacoli invece si localizzano nella pratica medica. Similmente a quanto rilevato nello studio di Helliwell8 infatti i principali problemi possono verificarsi nel riconoscimento della AGC e nell’inizio tempestivo della terapia nell’ambito della medicina generale e secondariamente nella difficoltà ad ottenere un rapido accesso ad una visita presso uno specialista in reumatologia.

Nel nostro lavoro ci siamo concentrati sull’indagare il grado di conoscenze e frequenza di presentazione della patologia nella pratica dei MMG, concentrandoci in particolare su un gruppo appartenente all’Asl 3 genovese.

1. **ARTERITE GIGANTOCELLULARE O ARTERITE DI HORTON**

## 2.1 Manifestazioni cliniche

L’AGC è una vasculite sistemica primaria che interessa arterie di medio e grosso calibro, in particolare vasi cranici, aorta toracica, arterie succlavie ed ascellari1.

È la più frequente arterite in soggetti anziani, colpendo infatti soggetti di età superiore ai 50 anni, con una incidenza che aumenta con l’avanzare dell’età. In una popolazione di 100.000 abitanti, il tasso specifico correlato all’età aumenta da 2, nel gruppo di soggetti di età compresa fra 50-59 anni, a 52 se consideriamo la popolazione di 80 anni o più. Le donne sono colpite 2-3 volte più frequentemente degli uomini. Risulta inoltre più comune fra soggetti Nord Europei che Mediterranei e rara fra le popolazioni Africane, Americane, Native Americane ed Asiatiche. La prevalenza di questa patologia si attesta su 1:750 nella popolazione con età superiore ai 50 anni 9.

Rari casi possono essere riscontrati anche in soggetti di età <40 anni, entrando in diagnosi differenziale con l’arterite temporale giovanile (JTA) o con localizzazioni temporali di vasculiti sistemiche. La patologia presenta un quadro clinico ed istologico simile alle forme tipiche della popolazione anziana, ma la cecità non è stata ad oggi riscontrata come complicanza10 .

Ogniqualvolta si sospetti una infiammazione dei grossi vasi, dopo averla confermata tramite l’imaging o la biopsia, la diagnosi differenziale deve includere oltre alla AGC anche altre vasculiti, sia primarie che secondarie, in particolare qualora manchino i sintomi a livello cranico.

Per quanto riguarda le vasculiti primarie, la diagnosi differenziale è principalmente fra AGC ed arterite di Takayasu. A parte la diversa età di insorgenza, le due patologie clinicamente si distinguono in base a una differenza >10mmHg nella pressione sistolica e claudicatio di un arto superiore od inferiore, sintomi più tipici dell’arterite di Takayasu, mentre la mialgia dei cingoli è più indicativa di AGC. Dal punto di vista delle indagini strumentali le due patologie sono molto simili. Agli esami di imaging le caratteristiche sono simili in entrambe le condizioni, all’esame istopatologico sono presenti cellule giganti nelle biopsie di entrambe le condizioni.

Le vasculiti secondarie invece sono meno comuni e possono essere causate da infezioni, come HIV, sifilide, tubercolosi o epatiti, o verificarsi in corso di malattie infiammatorie sistemiche, come artrite reumatoide (AR), malattia di Bechet, sindrome di Cogan, policondrite recidivante, lupus eritematoso sistemico (LES), sarcoidosi od aortite IgG4-correlata2 .

L’esordio può essere acuto o subdolo e si associa, in circa la metà dei casi, a polimialgia reumatica (PMR), potendo sia precedere che seguire le sue manifestazioni 11.

La patologia determina aumentata mortalità e può causare importanti complicanze, soprattutto cecità, aneurisma aortico ed eventi ischemici.

Si possono riconoscere 4 varianti della patologia1 9:

1. *Arterite cranica* (forma classica)
2. *Aortite clinicamente manifesta*
3. *Sindrome infiammatoria sistemica con aortite*
4. *In associazione a PMR*

Le manifestazioni possono sovrapporsi e vanno considerate nell’ambito di una singola patologia nel singolo paziente.

1. *Aortite cranica (forma classica)*

Il sintomo più suggestivo e frequente è la cefaleacon dolore sia acuto e trafittivo che più lieve e cronico localizzato in sede temporale, mono o bilaterale o mal localizzata. A questa si associa claudicatio masticatoria(40-60%) o più raramente alla deglutizione o al movimento della lingua e ridotta pulsatilità dell’arteria temporale.

Importante manifestazione è il coinvolgimento del visus; completo o parziale, è spesso una manifestazione molto precoce della malattia 12. Esso si manifesta con segni premonitori come oscuramento o amaurosi fugace, quindi perdita del visus (totale o parziale) monolaterale; la cecità diventa quasi sempre irreversibile entro i primissimi giorni ed inoltre l’occhio controlaterale può essere colpito anche in meno di 24 ore. Anche se assente all’esordio, l’interessamento oculare può svilupparsi molto rapidamente. La cecità bilaterale fa seguito dunque ad un ritardo diagnostico. Secondo due recenti studi, uno spagnolo e uno israeliano, la perdita del visus nei soggetti affetti d AGC era rispettivamente del 14,9% e del 18,3% 13 14.

Studi meno recenti avevano riscontrato disturbi della vista nel 30%-60% dei soggetti, percentuale che si è ridotta grazie alla più precoce diagnosi e inizio della terapia con GC12.

Cid et al hanno riportato che soggetti con una importante risposta della fase acuta (febbre, perdita di peso, VES ≥ 85mm/h, Hb <11 g/dl) alla diagnosi hanno meno probabilità di sviluppare perdita del visus 15. In particolare una grossa risposta febbrile sembra essere correlata con un rischio inferiore di sviluppare un coinvolgimento della vista 14 16 17 18. Nonostante questo, i parametri infiammatori (VES e PCR) non sembrano variare in maniera significativa fra i soggetti che sviluppano perdita della vista e quelli in cui ciò non avviene 14 18.

In uno studio condotto da Salvarani et al sembrano invece correlati con aumentato rischio di sviluppo di perdita della vista l’assenza di sintomi sistemici (febbre) (OR 0,24), età più avanzata alla diagnosi (OR 5,60), un’elevata conta piastrinica al momento della diagnosi (OR 4,99), l’assenza di elevati valori di PCR (OR 0,10), manifestazione di amaurosi fugax (OR 5,17) e claudicatio masticatoria (OR 3,10) 12.

Altre manifestazioni più rare possono essere gonfiore del viso, glossite, faringodinia, tosse, acufeni, ipoacusia, sindrome vertiginosa e nel 10% dei casi eventi ischemici cerebrali.

1. *Aortite clinicamente manifesta*

Variante di AGC con impegno delle arterie ascellari o succlavie, mono- o bilaterale, presente nel 10%-15% dei pazienti.

Interessa soggetti intorno ai 65 anni, si manifesta con sindrome dell’arco aortico (polso asimmetrico, claudicatio agli arti superiori, parestesie e, raramente, lesioni necrotiche) e, meno frequentemente, segni dell’arterite cranica. La metà di questi pazienti mostra negatività della biopsia dell’arteria temporale, ma se positiva è tipica l’iperespressione tissutale di IL-21.

La malattia può portare alla formazione di un aneurisma aortico, tipicamente a livello toracico, più raro a livello addominale e solo nell’ 1% iliaco o femorale1.

Le complicanze possono essere: rottura del vaso, dissezione aortica e insufficienza valvolare. Eventi ischemici a livello cerebrale ed in particolare lo stroke insorgono soprattutto quando è presente un interessamento vertebro-basilare, ma possono essere una complicanza anche della forma di AGC cranica. Non è chiaro invece se ci sia un aumentato rischio di infarto miocardico 2.

1. *Sindrome infiammatoria sistemica con arterite*

Si presenta con manifestazioni sistemiche legate alla flogosi, presenti in varia misura in tutte le varianti, quali**:** scadimento delle condizioni generali, febbre, anoressia, anemia infiammatoria, sudorazione notturna e calo ponderale. In tutti questi casi, in assenza di una spiegazione alternativa, bisogna sospettare la AGC ed eseguire sempre una biopsia dell’arteria temporale o un appropriato esame per immagini1.

1. *In associazione alla PMR*

La AGC può associarsi alla PMR in vari modi. La vasculite può infatti precedere, seguire o accompagnare la PMR in quasi la metà dei casi. Numerosi studi hanno riscontrato che il 16-21% di pazienti con PMR sviluppa AGC e il 40-60% dei pazienti con arterite di Horton sviluppa PMR1.

Queste due patologie sono strettamente connesse ed infatti solo il diverso profilo citochinico potrebbe spiegare come a trigger simili possano seguire PMR, con maggiori livelli di IL-2 e IL-6, o AGC, con maggiori livelli di INFɣ e TGFβ1 (senza alti livelli di interferone infatti sembrerebbe non manifestarsi l’arterite) 19 o entrambe le patologie 11.

Per spiegare l’associazione fra queste due patologie sono stati proposti anche fattori genetici, cambiamenti età-correlati del sistema immunitario e ipotizzati fattori direttamente correlati al tessuto vascolare che attivati da fattori esogeni od endogeni potrebbero scatenerebbero la risposta infiammatoria. Le due patologie condividono inoltre alcune anormalità presenti nel sangue periferico come un aumentato numero di lnfociti T senescenti, un ridotto numero di linfociti Treg, un aumentato numero di linfociti Th 17 e una diminuzione dei linfociti B, anormalità che si normalizzano dopo l’introduzione della terapia con GC 11.

Nei soggetti affetti da PMR prima delle manifestazioni di AGC, la vasculite si può manifestare in totale assenza di clinica oppure presentarsi con combinazioni di sintomi quali mal di testa e fastidio al cuoio capelluto, mal di testa e sdoppiamento della vista o altri disturbi della visione, claudicatio masticatoria e fastidio al cuoio capelluto1 20.

Inoltre, in un recente studio, Salvarani et al. hanno osservato una correlazione fra la coesistenza di PMR alla diagnosi di AGC e forme più benigne della vasculite 21.

Altre possibili, seppur rare, manifestazioni presenti in tutte le varianti sono neuropatia periferica, sintomi respiratori (tosse), masse simil tumorali su base vasculitica in mammella, utero ed ovaio. È possibile inoltre il sovrapporsi di un’altra vasculite primaria, definendo così un quadro di poliangioite da overlap e lo sviluppo di un coinvolgimento aortico clinicamente significativo anche dopo aver completato una terapia apparentemente efficace1.

La mortalità della patologia varia a seconda della forma da cui sono affetti i soggetti. I pazienti che presentano all’esordio un importante coinvolgimento aortico hanno una mortalità superiore (44-80%) indipendentemente dal fatto che abbiano avuto o meno un precedente interessamento extracranico. La mortalità aumenta sensibilmente nei pazienti con dissezione aortica o aneurisma (95%), nonostante questo aumento non si sia osservato invece in pazienti che abbiano sviluppato altre complicazioni dei grossi vasi. A sostegno di ciò, uno studio retrospettivo ha dimostrato che i pazienti con forme di AGC extracranica (aortite clinicamente manifesta) sviluppano più cause di morte di origine vascolare e più eventi vascolari (stroke) dei pazienti con AGC senza interessamento aortico. Inoltre, la mortalità per ischemia cardiaca è maggiore nei soggetti che presentino anche AGC, rispetto ai soggetti affetti da patologia cardiaca senza la copresenza di AGC 2.

Nei soggetti con lunghi periodi di remissione della malattia, associazione con PMR ed infiammazione limitata alla sola avventizia/vasa vasorum, si riscontra una mortalità inferiore21.

## 2.2 Eziopatogenesi

L’eziopatogenesi risulta ignota, trattandosi probabilmente di una patologia ad eziologia multifattoriale.

Sembra esserci una predisposizione genetica. Analizzando i soggetti che hanno sviluppato la patologia si è individuata una correlazione con antigeni HLA di classe I e classe II e, particolarmente, ci sarebbe una forte correlazione fra malattia e regioni localizzate su HLA II1.

I geni che predisporrebbero allo sviluppo della AGC sarebbero per la maggior parte localizzati su HLA nelle regioni comprese fra HLA-DRA e HLA-DRB1 e fra HLA-DQA1 e HLA-DQA2. In particolare, gli antigeni HLA-DR4 e alleli HLA-DRB1\*0401 e DRB1\*0404/08 sono stati identificati in numerosi soggetti affetti. Questi alleli sono gli stessi che predispongono a forme gravi di artrite reumatoide (AR), fatto che è in accordo con la possibilità che pazienti guariti dalla AGC/PMR possano recidivare con un’AR. Sono descritte anche rare forme familiari e aumentata prevalenza in popolazioni scandinave e comunità USA-Scandinave1 22 11.

Oltre alle regioni presenti su HLA, sono stati individuati numerosi polimorfismi di singoli nucleotidi in loci non-HLA che causerebbero predisposizione allo sviluppo della malattia (Tabella 1) 22.

Tuttavia, molti degli studi che valutano l’associazione fra questi polimorfismi e l’AGC sono stati condotti su piccoli gruppi di pazienti e richiederebbero una conferma all’interno di coorti più numerose22.

**Tabella 1.** Geni bersaglio di mutazioni correlate alla AGC. All’interno della tabella i loci sono stati classificati in base alle dimensioni della coorte di pazienti sulla quale sono stati condotti gli studi

|  |  |
| --- | --- |
| **Locus non-HLA** | **Funzione** |
| DIMENSIONE DEL CAMPIONE ≥ 1000ᵃ |  |
| Plasminogeno (PLG) | Reclutamento linfociti, guarigione ferite, fibrinolisi, angiogenesi |
| Propil 4-idrossilasi α2 (P4HA2) | Sintesi del collagene, ripiegamento delle catene di procollagene, risposta all’ipossia |
| Tirosin fosfatasi non-recettoriale 22 (PTPN22) | Regolazione dei segnali dei recettori delle cellule T e B |
| Interleuchina-12B | Differenziazione Th1 |
| Interleuchina- 17A | Differenziazione e mantenimento linfociti Th17 |
| Interleuchina-33 | Attivazione linfociti Th2, mastocellule e cellule endoteliali |
| DIMENSIONE DEL CAMPIONE ≥ 500 |  |
| NLR contenente il dominio Pyrin 1 (NLPR1) | Costituzione dell’inflammasoma, attivazione delle citochine proinfiammatorie IL-1β, IL-18, IL-33 |
| DIMENSIONE DEL CAMPIONE ≥ 250 |  |
| CC recettore delle chemochine 5(CCR5) | Attivazione delle chemochine proinfiammatorie, chemiotassi dei macrofagi, linfociti T, cellule dendritiche |
| Fattore di crescita dell’endotelio vascolare (VEGF) | Neoangiogenesi, rimodellamento vascolare |
| Interleuchina-6 | Citochina proinfiammatoria pleotropica |
| DIMENSIONE DEL CAMPIONE < 250 |  |
| Sintetasi di ossido nitrico endoteliale (eNOS) | Sintesi di ossido nitrico, regolazione del tono delle cellule dell’endotelio vascolare, proliferazione cellulare, aggregazione piastrinica e adesione |
| Fattore di necrosi tumorale-α2 (TNFα2) | Citochina proinfiammatoria pleotropica |
| Interleuchina-10 | Regolazione dell’immunità Th1 e Th2, direziona verso risposta immunitaria Th2 inibendo la produzione di IL-12 |
| Interleuchina-18 | Differenziazione Th1 |

L’ampio spettro di geni potenzialmente coinvolti nella patogenesi della AGC sottolinea comunque la complicata immunopatogenesi della malattia, che sarebbe dovuta ad alterazioni sia della risposta dell’immunità innata che di quella dell’immunità adattiva 22 11.

È stato ipotizzato che il processo infiammatorio sia innescato da un’infezione (Parvovirus B19, Clamidia, Micoplasma pneumoniae) che causi perdita della self-tolleranza attraverso meccanismi di mimetismo molecolare, attivazione bystander di linfociti T ed espansione epitopica. Questo innescherebbe una cascata infiammatoria Th1 CD4 mediata con ingresso delle cellule T attraverso i vasa vasorum, riconoscimento antigenico o autoantigenico (elastina o matrice cellulare), rilascio di citochine (in particolare INFɣ) e attivazione macrofagica con reazione granulomatosa e danno tissutale. Indagini su vasi affetti per individuare uno specifico antigene non hanno però dato risultati consistenti1.

A questo proposito R. L. Rhee et al. hanno pubblicato uno studio pubblicato23.

Effettuato con la metodologia caso-controllo, su pazienti che avevano ricevuto cure mediche in un periodo compreso fra il 1994 e il 2015, campionati usando “The Health Improvement Network” (THIN), un database del Regno Unito che contiene le cartelle cliniche di più di 11 milioni di persone e dunque rappresentativo della popolazione generale inglese.

In particolare, con l’utilizzo di un algoritmo, sono stati selezionati come casi 4559 pazienti di età intorno ai 50 anni, che riportassero nel database un codice che indicasse AGC e una prescrizione per GC, indicando come utilizzo orale di GC orali, almeno 2 prescrizioni: una entro i 6 mesi dalla diagnosi e una a 6 mesi dalla prima prescrizione. Per ogni paziente individuato come caso venivano abbinati 5 controlli (per un totale di 22795 controlli) selezionati secondo età (entro i 5 anni di differenza dal caso), sesso e MMG.

Sono stati prese in considerazione infezioni da herpes zoster virus (VZV) e 5 tra le infezioni più comuni, una per ognuno dei diversi apparati (respiratorio, urinario, gastrointestinale, congiuntiva e pelle, tessuti molli) alle quali è esposta la popolazione generale.

Vista la possibilità di errore o ritardi nella diagnosi di AGC, non sono state considerate le infezioni avvenute entro i 6 mesi dalla diagnosi di arterite.

Sono stati presi in considerazione come modificatori dei dati riguardo le precedenti infezioni: vaccinazione contro VZV (non c’erano differenze in termini di percentuale dei soggetti che l’avevano ricevuta nei due gruppi), precedenti terapie immunosoppressive entro i 6 mesi precedenti, precedente uso di alcolici, fumo e altre comorbidità catalogate usando il Charlson Comorbidity Index.

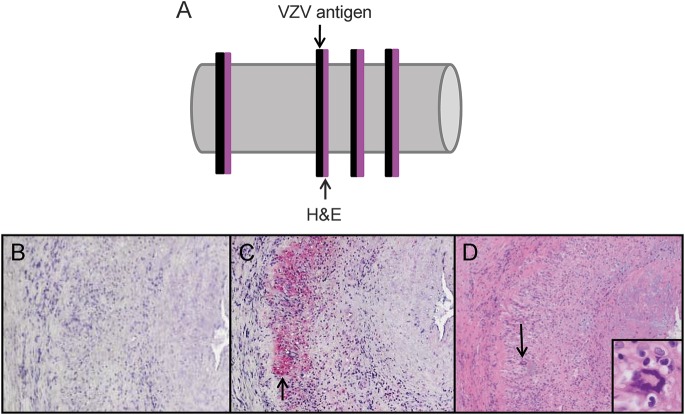
I risultati hanno confermato l’esistenza di una significativa associazione tra ognuna delle infezioni prese in considerazione e il rischio di sviluppare AGC. Dopo una stratificazione basata sul periodo in cui è stata contratta l’infezione, per il VZV è stata riconosciuta questa correlazione per le infezioni avvenute in un periodo compreso dai 6 mesi e non oltre 5-10 anni precedenti la data di diagnosi di arterite, suggerendo che comunque il VZV non giochi un ruolo di maggior importanza nella patogenesi 24. Per le altre infezioni, invece, l’associazione con l’incidenza di AGC è risultata più significativa, superiore se contratte entro un anno dalla data di diagnosi di arterite e sovrapponibile, a prescindere da quando sono state contratte, per qualsiasi periodo oltre l’anno precedente la diagnosi.

In particolare, per quanto riguarda le infezioni da VZV, queste erano più frequenti nel gruppo dei soggetti con diagnosi di AGC rispetto al gruppo di controllo (9% vs 7% IRR 1,17 p<0,01), allo stesso modo le altre patologie infettive risultavano più frequenti nel gruppo di pazienti con diagnosi di arterite (68% vs 61% IRR 1,26 p<0,01).

È stato inoltre riscontrato che l’incidenza delle infezioni si alzi solo modestamente dopo la diagnosi, e quindi l’inizio della terapia con GC, suggerendo dunque che il solo utilizzo di GC non possa spiegare l’aumento di associazione fra AGC e infezioni.

Il recente riscontro di VZV nelle biopsie dell’arteria temporale, anche senza manifestazioni cliniche dell’infezione ha inoltre dimostrato un debole correlazione fra questo virus e un suo possibile ruolo nella patogenesi della malattia quando si consideravano infezioni insorte entro i 6 mesi dalla diagnosi nonostante tramite questo studio non sia stato possibile comprendere se questi reperti in corso di biopsia siano dovuti o a forme subcliniche o latenti (senza manifestazioni cutanee) o a riattivazioni di VZV in corso di AGC.

A supporto della teoria che VZV abbia un ruolo di trigger nella immunopatologia dell’AGC, gli antigeni di questo virus sono stati rilevati nelle skip-areas di molte biopsie dell’arteria temporale positive per AGC; dunque un trattamento con antivirali associati alla normale terapia con GC potrebbe conferire dei benefici addizionali in questi pazienti, anche se la posologia ottimale di antivirali deve essere ancora determinata 24.



**Figura 1.** Esame istologico di una biopsia dell’arteria temporale positiva per AGC in cui sono stati individuati gli antigeni del VZV 24.

1. Gli antigeni del VZV sono stati individuati nelle biopsie delle arterie temporali mediante immunoistochimica tramite la colorazione con ematossilina ed eosina (H&E).
2. Non sono stati individuati anticorpi IgG1
3. Sono stati trovati antigeni del VZV in alcune sezioni di quasi tutte le biopsie di arterie temporali positive. Nelle sezioni adiacenti la colorazione con H&E rivelava il classico aspetto patologico dell’AGC: infiammazione, necrosi della tonaca media e cellule giganti.

Ci sono diverse possibili spiegazioni per l’associazione fra infezione e sviluppo di AGC:

* Le infezioni, come già teorizzato, danno un’alterazione perpetua del sistema immunitario, che induce e mantiene fenomeni autoimmuni 25 26
* I pazienti affetti da AGC potrebbero essere più esposti alle infezioni, come risultato della loro disregolazione immunitaria
* L’associazione fra AGC ed età avanzata potrebbe suggerire un ruolo dell’immunosenescenza, o viceversa l’invecchiamento del sistema immunitario potrebbe essere causa dell’arterite
* Alterazioni del microbioma vascolare da parte di infezioni o terapie antimicrobiche potrebbero aumentare la suscettibilità per GCA; stanno emergendo infatti evidenze sul fatto che i vasi non siano in realtà ambienti sterili come fino ad ora si era pensato 27.

Nonostante sia ancora incerto se le infezioni siano causa o una semplice conseguenza della patologia, è probabile che alla base della AGC vi sia una disregolazione dell’immunità innata ed adattiva1.

Sono implicate le cellule dendritiche presenti nei vasa vasorum (vasDCs) dei grandi vasi. Localizzate tra media e avventizia, esse partecipano all’immuno-sorveglianza, ed in soggetti sani rimangono allo stato di cellule immature e prive della capacità di stimolare i linfociti T per mantenere l’immuno-tolleranza. Nelle vasculiti invece, le vasDCs si attivano tramite i Toll-like receptors (TLR) e stimolano linfociti T e macrofagi 22 11.

I macrofagi, una volta reclutati si differenziano nelle popolazioni M1e M2 e agiscono in maniera differente a seconda del microambiente. Nell’avventizia i macrofagi M1 producono IL-1 e IL-6, migliorando l’attivazione T cellulare, nella tonaca media producono ROS e metalloproteasi, degradando la matrice dell’arteria. Nella medio-intimale, differenziatisi nella linea M2, producono VEGF e PDGF con iperplasia intimale1 22 11.

Non è chiaro poi come il processo di distruzione vasale aneurismatico rimanga limitato alla sola aorta e in generale come i processi infiammatori rimangano confinati solo in alcune arterie, mentre le altre siano risparmiate. Una risposta ad oggi plausibile sarebbe da ricercare nel diverso tipo di vasDCs e TLR dei diversi territori vascolari: i ligandi del TLR infatti causerebbero attivazione del processo infiammatorio in alcuni vasi, mentre in altri questo processo non avviene11.

Non è ancora stato compreso del tutto nemmeno il meccanismo che protegga dallo sviluppo di infiammazione transmurale delle arterie una porzione dei pazienti affetti da AGC, ma anche in questo sembra siano implicate le vasDCs oltre che fattori genetici. Le vasDCs infatti fornite di diversi pattern-recognition receptor, inclusi i TLRs, si attivano quando avviene il legame con il TLR4 (da parte del lipopolisaccaride o HSPs) causando infiammazione transmurale, mentre il legame con il TLR5 (da parte della flagellina batterica) limiterebbe il processo infiammatorio dell’avventizia 11

I linfociti T, normalmente inattivi, vengono attivati dalle vasDCs e infiltrano le pareti dell’arteria. Implicati nei processi di danno sono due sottopopolazioni dei linfociti CD4+: i linfociti Th17, la cui attivazione dipende da IL-1β, IL-6, IL-21 e IL-18, e i linfociti Th1, attivati dalla secrezione di IL.12 e IL-18. Anche i linfociti T regolatori (Treg) sono implicati nella patogenesi. Il loro compito è mantenere l’immunotolleranza e prevenire l’autoimmunità e nei soggetti affetti il loro numero è ridotto. In questo l’IL-6 gioca un ruolo importante, promuovendo la differenziazione dei linfociti T naive in linfociti Th17, mentre riduce la loro differenziazione in linfociti T reg. Il risultato finale è una disregolazione del rapporto fra linfociti T reg e linfociti Th17 1 28 22 11.

Il processo di danno varia però da caso a caso, infatti diversi livelli di citochine correlano con eventi patologici differenti (livelli elevati di INFɣ causerebbero ischemia e proliferazione intimale, mentre con alti livelli di IL-2 e bassi di INFɣ questo non avverrebbe). Inoltre, si è evidenziato come i livelli di IL-2 e INF-ɣ sono correlati con la persistenza dell’attività Th1 anche in soggetti trattati con glucorticoidi (GC)1.

Un ruolo nella patogenesi è svolto anche da linfociti B, evidenziato dall’aumento di anticorpi a livello sistemico, ma l’aspecificità dei reperti non consente ancora di chiarire con precisione il loro ruolo.

Sono implicate anche le cellule endoteliali, che esprimono livelli di endotelina-1 ed endotelina-B receptor più elevati e creano un microambiente favorevole allo sviluppo di eventi ischemici 22 11.

È importante considerare che il processo infiammatorio non è solo locale, ma sistemico.

## 2.3 Diagnosi

* **Clinica**

Fondamentale è un’accurata anamnesi ed esame obiettivo. La diagnosi infatti è ottenuta principalmente basandosi sulla clinica e poi rafforzata dagli esami diagnostici1.

Ci si può aiutare con i criteri classificativi, come quelli pubblicati dall’ACR per la prima volta nel 1990 e riaggiornati con le successive stesure delle linee guida 3, che facilitano anche l’approccio diagnostico. Questi criteri classificativi risultano molto utili per indirizzare la diagnosi, tuttavia non sempre hanno lo stesso valore in pazienti diversi perché la diagnosi è un processo individuale.

L’ACRpropone attualmente i seguenti criteri classificativi:

1. Età ≥ 50 anni (all’insorgenza)
2. VES ≥ 50 mm/h
3. Cefalea ex novo o in sede mai prima riferita
4. Dolorabilità o ridotta pulsatilità dell’arteria temporale (non relata ad aterosclerosi)
5. Biopsia dell’arteria temporale positiva

La patologia risulta classificabile se positivi ≥ 3/5 criteri (sensibilità 93,5%, specificità 91,2%).

Bisogna tuttavia tenere sempre presente che questi non sono criteri diagnostici, ma appunto classificativi. Sono utilizzati per differenziare la AGC da altre forme di vasculiti, mentre non possono essere utilizzati per differenziare AGC da altre patologie. Risultano dunque più utili all’interno di gruppi di studio con pazienti affetti da vasculite, più che per la diagnosi del singolo caso specifico.

Soddisfare i criteri classificativi non equivale quindi a fare diagnosi nel singolo paziente; la diagnosi definitiva dovrebbe infatti basarsi su reperti clinici, laboratoristici, strumentali ed istologici3 9.

Le linee guida aggiornate a Marzo 2018 3 si pongono come obiettivo quello di standardizzare il processo diagnostico-terapeutico della AGC, basandosi sull’evidenza scientifica.

A questo scopo propongono la seguente stadiazione della malattia, differenziando i diversi stadi in cui la malattia si può manifestare:

* **Malattia sospettata**: segni clinici e/o sintomi suggestivi di AGC e non spiegati da altre patologie
* **Malattia attiva**: segni clinici nuovi, persistenti o in peggioramento e/o sintomi attribuiti alla AGC e non attribuibili ad un danno preesistente.
* **Manifestazione di ischemia cranica**: perdita della vista, amaurosi fugace, e altri segni e/o sintomi di imminente perdita della vista
* **Malattia severa**: coinvolgimento vascolare prodromico di fallimento d’organo (perdita della vista, stenosi di grandi vasi che minaccino ischemia di un arto, aneurisma aortico e stroke)
* **Malattia in remissione**: assenza di segni clinici o sintomi attribuiti alla AGC durante o al di fuori della terapia immunosoppressiva.
* **Ricaduta**: ricorrenza dell’attività della malattia che fa seguito ad un periodo di remissione

Tra le altre indicazioni viene anche suggerito l’utilizzo di due score per quantificare rispettivamente il grado di attività della malattia e i danni provocati da quest’ultima: il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (o esami specifici di attività della malattia) e il Vasculitis Damage Index (VDI) (o esami specifici del danno correlato alla malattia).

In Europa, uno dei gruppi ad occuparsi della stesura delle linee guida, è stato la Swedish Society of Rheumatology 29. Anche in questo caso l’ultima versione risale a marzo 2018.

Il loro lavoro puntava ad una review delle precedenti indicazioni riguardo diagnosi, trattamento e follow-up in soggetti affetti da AGC, in modo da produrre una versione di linee guida evidence-based a completamento delle linee guida stabilite da altri collegi di reumatologia. Questo progetto probabilmente può essere stato incoraggiato dalla nota maggiore incidenza di AGC che si riscontra nelle popolazioni Scandinave.

Secondo le linee guida scandinave la diagnosi deve basarsi sulla storia medica e sulle evidenze cliniche e deve essere supportata da indagini di laboratorio e, nelle migliori delle ipotesi, da una biopsia positiva.

A tal proposito vengono ripresi i criteri classificativi (e non diagnostici) proposti dall’ACR nel 1990 3, e ridiscussi per proporre alcuni nuovi punti, come per esempio introdurre i reperti di imaging3 9 (Tabella 2).

**Tabella 2.** Review dei criteri classificativi dell’ACR del 1990 29

|  |  |
| --- | --- |
| **Criteri originali, ACR 1990** | **Proposta di nuovi criteri** |
| Età all'esordio ≥ 50 anni | Età all'esordio ≥ 50 anni |
| Cefalea di nuova insorgenza o nuova localizzazione, interessamento della vista, perdita della vista, PMR, sintomi sistemici, claudicatio masticatoria | Cefalea di nuova insorgenza o nuova localizzazione, difficoltà nella masticazione e/o claudicatio masticatoria |
| Rigidità alla palpazione o ridotta pulsatilità dell'arteria temporale | Rigidità alla palpazione o ridotta pulsatilità dell'arteria temporale e/o di arterie extracraniche |
| VES ≥ 50 mm/h | VES ≥ 50 mm/h e/o PCR ≥ 10 mg/l |
| Biopsia dell'arteria temporale positiva | Biopsia dell'arteria temporale positiva e/o reperti diagnostici con ecografia, RM e/o PET |

Questi criteri ad oggi rimangono basati su opinioni e non sono ancora validati; non dovrebbero quindi essere utilizzati nella pratica clinica o in studi clinici.

Una proposta di aggiornamento dei criteri dell’ACR del 1990, era stata già avanzata anche da Dejaco et al in una pubblicazione del 2017. La loro proposta aveva come obiettivo di superare il bias che gravava su questa prima versione di criteri, ovvero che, poichè al momento della stesura non erano ancora disponibili le moderne tecniche di imaging, i pazienti su cui si basava lo studio erano quasi esclusivamente affetti dalla forma craniale dell’AGC 11.

La loro proposta è riportata in Tabella 3.

**Tabella 3**. Proposta di espansione dei criteri dell’ACR del 1990 per la classificazione dell’AGC11.

|  |  |
| --- | --- |
| **Criteri ACR 1990** | **Espansione suggerita** |
| Età all'esordio≥50 anni | Età all'esordio ≥50 anni |
| Mal di testa di nuova insorgenza per tipo o localizzazione del dolore | Uno fra:  mal di testa di nuova insorgenza, manifestazioni oculari o perdita della vista, PMR, sintomi generali, claudicatio della mandibola o della lingua |
| Anormalità dell'arteria temporale (riduzione della pulsatilità) | Anormalità dell'arteria temporale e/o di arterie extra-craniche |
| VES ≥ 50 mm/h | VES ≥ 50 mm/h o PCR ≥ 10mg/l |
| Biopsia positiva | Biopsia positiva o positività alle tecniche di imaging (ECO, RM, PET) |

Importantissimo fare diagnosi differenziale con altre otticopatie, anche di natura reumatologica, che possono portare a perdita del visus, soprattutto nei pazienti anziani.

L’esame del fondo dell’occhio**,** simultaneo o dopo perdita del visus, rileva un disco pallido, edematoso con emorragie puntate in sede peri-papillare.

La diagnosi di AGC deve essere il più precoce possibile per evitare l’insorgenza delle complicazioni.

* **Esami di laboratorio**

Ad oggi non si sono trovati marcatori laboratoristici o anticorpali di malattia e gli esami di laboratorio danno scarso aiuto nel validare la diagnosi di AGC1.

Tipici sono gli incrementi di VES, PCR e fibrinogeno. Tuttavia, la VES, nonostante sia tra i criteri diagnostici, può risultare negativa in un 10%-20% di casi e, raramente, anche la PCR può essere negativa1.

Gli anticorpi anti-fosfolipidisono stati trovati in un sostanziale numero di pazienti, ma la loro specificità è bassa1.

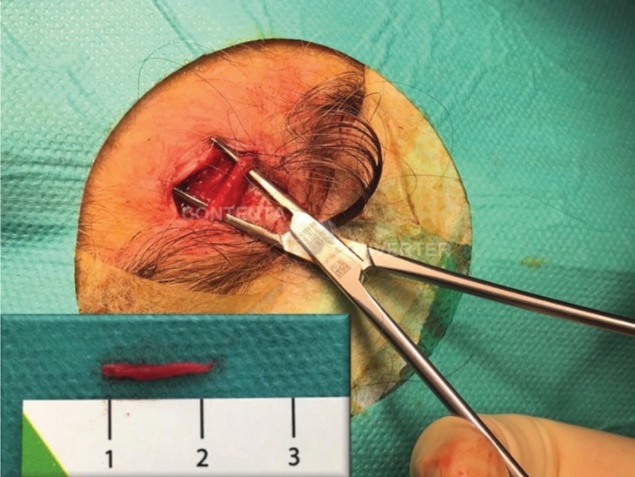
Gli anticorpi anti-catena pesante della ferritina sono riscontrati nel 92% dei pazienti affetti da AGC non trattati e scendono al 13% tra i soggetti in remissione; questi anticorpi sono riscontrarti anche nel 29% dei soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) e solo nel 3% dei soggetti affetti da artrite reumatoide (AR). Con ulteriori approfondimenti questi anticorpi potrebbero diventare un marker diagnostico di AGC9, ma al momento attuale questi risultati non sono stati replicati in altri lavori.

Livelli elevati di IL-6 rispecchierebbero lo stato infiammatorio, ma ad oggi il test è usato solo per ricerca. Frequenti sono anche trombocitosi ed anemia infiammatoria e l’aumento degli enzimi epatici1.

* **Biopsia**

È obbligatorio eseguire una biopsiadell’arteria temporale1, anche se le evidenze più recenti dimostrano che l’ecografia Doppler ha una efficacia simile nel dimostrare l’arterite, essendo poi meno invasiva, più facile da eseguire e più economica 30.

Un campione di lunghezza superiore ai 5mm aumenta la probabilità diagnostica, ma la dimensione ottimale del campione risulta di 2cm o addirittura 3-5cm se eseguita in assenza di dolore. La biopsia deve essere eseguita entro due settimane dall’inizio della terapia steroidea, ma il campione può mostrare segni di arterite anche dopo 2-4 settimane di trattamento 9.



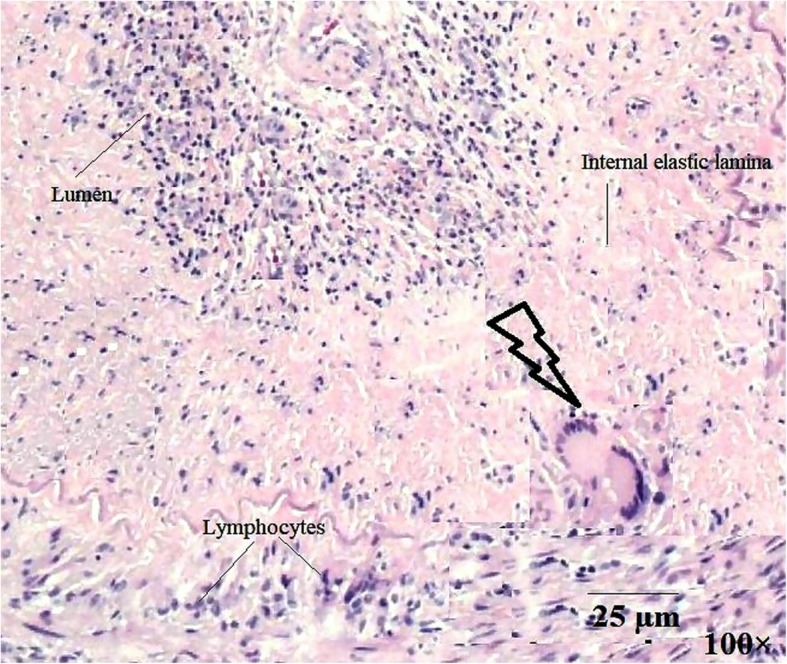
**Figura 2.** Immagine intraoperatoria di una biopsia dell’arteria temporale sinistra. Dimensioni del campione >1 cm31.

Il carattere focale e segmentale della patologia può causare il mancato prelievo della parte del vaso interessata dall’infiltrato infiammatorio e quindi, all’esame istologico, il 10-30% dei reperti risulta normale. Qualora fosse negativa, andrebbe effettuata biopsia dell’arteria temporale controlaterale e, se presenti obiettività in sede occipitale, una biopsia dell’arteria occipitale1.

Nelle forme di AGC extracranica invece è molto spesso impossibile eseguire una biopsia dei grossi vasi, a meno che un aneurisma non indichi il ricorso al chirurgo vascolare2.

Non esistendo dei criteri validati per determinare se l’arterite gigantocellulare sia presente in caso di biopsia negativa ed essendoci difficoltà nel biopsiare i grandi vasi nella forma extracranica, risulta spesso di aiuto completare l’iter diagnostico con indagini di imaging, quali ECO color doppler, MRI, angiografia e PET1.

Il reperto istologico nel 50% dei casi, mostra flogosi granulomatosa con poche cellule multinucleate poste vicino alla lamina elastica. La biopsia è considerata positiva anche in casi non classici con assenza di cellule giganti e flogosi vascolare. Sono assenti invece necrosi fibrinoide (differenziano da vasculite sistemica) e depositi di amiloide (supportano amiloidosi)1.



**Figura 2.** Istopatologia dell’arteria temporale (la freccia indica le cellule multinucleate) 30. Ingrandimento x100

* **Esami strumentali**

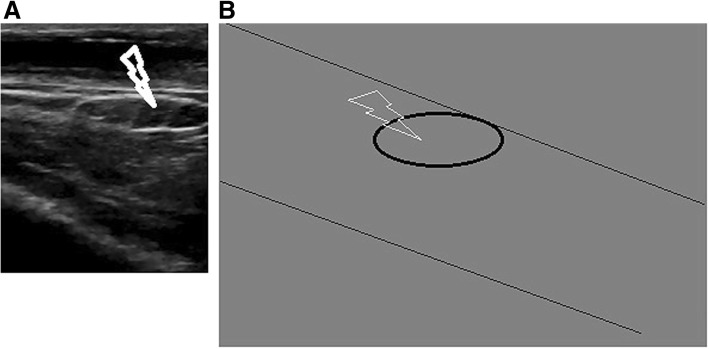
Nella diagnosi della AGC l’imaging ha assunto un ruolo sempre più importante, vista la non invasività delle metodiche e la possibilità di confermare la diagnosi nei casi di biopsia negativa o di sospetta aortite, quando è impossibile effettuare la biopsia senza ricorrere ad un intervento di chirurgia vascolare.

Sono diverse le tecniche a cui si può ricorrere per fare diagnosi di AGC.

L’ultrasonografia, la più comunemente utilizzata, è specifica, ma non sensibile (40%-50%) dovendo visualizzare un alone ipoecogeno <1mm (halo sign). La tecnica risulta più utile nel sospetto della forma di AGC cranica mentre di difficile utilizzo nella valutazione dell’aorta toracica data la sua posizione anatomica1.

Risulta comunque una tecnica di fondamentale importanza nella conferma di diagnosi di AGC in soggetti con sospetto clinico di patologia, come dimostrato in uno studio condotto da Zou et al del 2019.

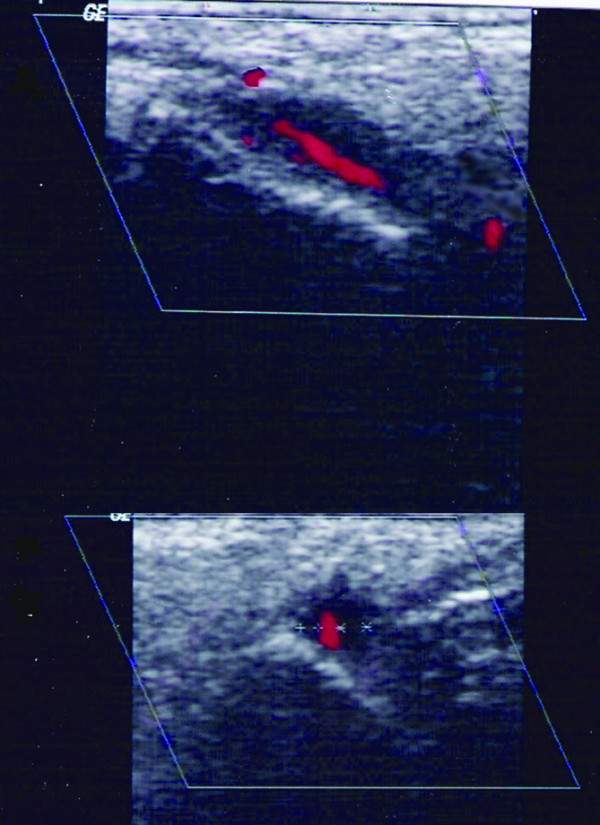
Essi hanno dimostrato infatti come il numero di falsi positivi sia nettamente inferiore in soggetti che, dopo un accurata visita clinica, siano stati sottoposti a esame ecografico o biopsia e comparabile fra i due gruppi (ridotto del 91% nel primo caso e 86% nel secondo). L’utilizzo dell’ecografia risulta più economico, rispetto all’esecuzione di una biopsia o all’ utilizzo di RM (p<0,0001). Non sono state individuate differenze per quanto riguarda l’individuazione di veri negativi fra l’utilizzo dell’ecografia o della PET 30.



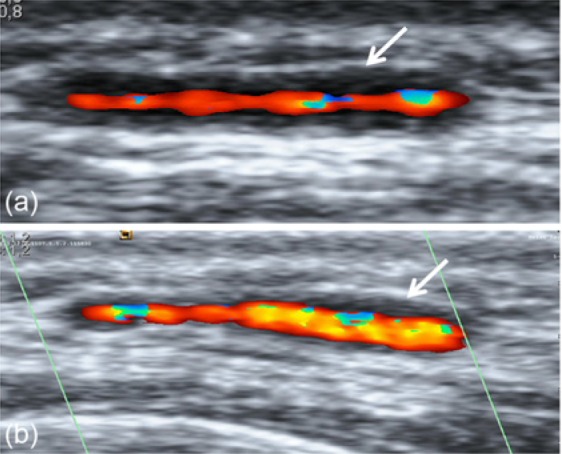
**Figura 3.** Immagine ecografica dell’alone ipoecogeno attorno alla parete dell’arteria temporale 30.

1. Visione longitudinale in immagine B-mode dell’arteria temporale con “halo sign”
2. Rappresentazione grafica dell’arteria temporale con “halo sign”

Inoltre l’ecografia con tecnica color duplex, sempre in veste di esame economico, facile da eseguire e non invasivo, può essere usato prima dell’esecuzione della biopsia per individuare la zona in cui eseguirla, o, nel caso in cui l’esame ecografico mostri un “halo sign” bilaterale, può addirittura evitarne l’esecuzione 32.



**Figura 4**. “Halo sign” all’esame con eco-color doppler in paziente con AGC. L’area ipoecogena attorno all’arteria temporale è in sezione longitudinale (immagine superiore) e trasversale (pannello inferiore) 32.

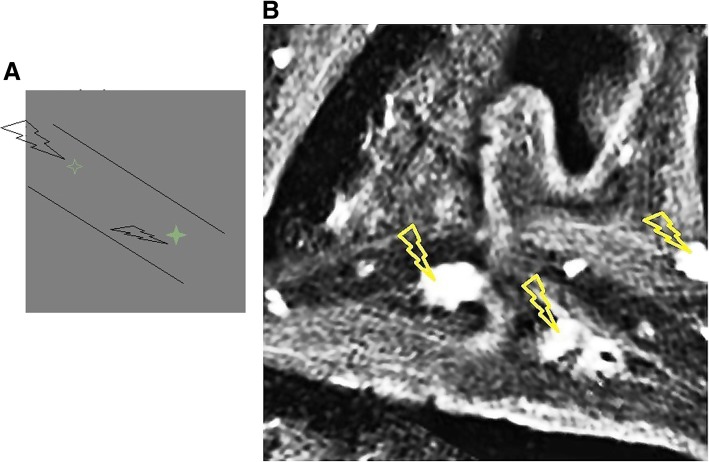


**Figura 5.** Arteria temporale in un paziente con AGC prima dell’inizio della terapia con GC (a) e dopo sette mesi dall’inizio del trattamento (b). in entrambe le immagini si può vedere lo “halo sign” 33.

L’ecocardiografia può valutare l’aorta ascendente.

Angio-TC ed angio-RM valutano ispessimento, edema flogistico, restringimenti o dilatazioni del calibro dei grossi vasi. Recentemente è stato indagato anche un protocollo con RM dinamica dopo infusione di mezzo di contrasto, che evidenzia una capatazione del gadolinio nettamente superiore nei pazienti con arterite rispetto al gruppo di controllo; questa tecnica però non è stata ulteriormente indagata.

La RM dell’arteria temporale eseguita con mezzo di contrasto su apparecchi ad alto campo (prevalentemente da 3T) è in grado di visualizzare l’edema infiammatorio della parete arteriosa ed è altamente specifico dell’AGC34.



**Figura 6.** Diagnosi di AGC con l’utilizzo di RM 30.

1. Rappresentazione grafica dell’ispessimento murale
2. Visione longitudinale dell’arteria temporale tramite RM che evidenziano le aree di ispessimento murale

L’arteriografiadefinisce meglio l’entità della stenosi, ma non è più indicata, essendo stata rimpiazzata da tecniche di imaging non invasive1.

La PET con fluorodeossiglucosio valuta flogosi del vaso e potrebbe essere utile durante il follow-up. La PET rimane molto più utile per la diagnosi delle forme extracraniche, mentre è sconsigliata per le forme craniche dal momento che l’eventuale captazione dell’arteria temporale sarebbe coperta dalla captazione del cervello, che ha un alto metabolismo di glucosio 29. Le misurazioni quantitative (l’utilizzo metabolico) o semi-quantitative (valori di captazione standardizzati) della captazione di glucosio da parte della parete dei vasi infatti possono essere sovra- o sottostimate a seconda dell’attività metabolica dei tessuti adiacenti.

I livelli di captazione del glucosio sembrano inoltre correlati con la concentrazione degli indicatori di fase acuta e con i livelli serici di IL-6, e quindi essere correlati con il grado di attività della malattia. Un recente studio suggerirebbe che l’utilizzo clinico routinario della PET nel sospetto di AGC, aumenterebbe l’accuratezza diagnostica. Questi risultati sono comunque da prendere in considerazione con cautela, dal momento che la PET rientrava tra i criteri diagnostici 2.

**Figura 7.** Esame PET-TC di una paziente di 77 anni affetta da AGC. L’esame evidenzia il coinvolgimento infiammatorio dell’arco aortico e dell’aorta addominale 35.

Data la sempre maggior importanza delle tecniche di imaging nella diagnosi delle vasculiti dei grossi vasi, come AGC e arterite di Takayasu (TAK), sono state sviluppate, da parte dell’EULAR (European League Against Rheumatism), delle linee guida evidence-based per indirizzare nell’utilizzo di queste tecniche durante la partica clinica 36.

Sono state formulate un totale di 12 raccomandazioni per l’uso delle tecniche di imaging nella diagnosi delle vasculiti dei grossi vasi in pratica clinica, condivise da un gruppo di esperti proveniente di 10 diversi paesi aderenti all’EULAR36.

1. In pazienti con sospetta AGC, è raccomandato eseguire precocemente i test di imaging a completamento dei criteri clinici di diagnosi di AGC, presupponendo pronta disponibilità delle metodiche di indagine e della competenza necessaria al loro utilizzo. L'esecuzione dell'imaging non deve in ogni caso ritardare l'inizio del trattamento
2. Nei pazienti con elevato sospetto clinico per AGC e reperti di imaging positivi, si dovrebbe porre diagnosi di AGC senza ulteriori test (biopsia o ulteriori test di imaging). In pazienti con bassa probabilità clinica e imaging negativo, la diagnosi di AGC dovrebbe essere ritenuta improbabile. In tutte le altre situazioni sono necessari ulteriori approfondimenti
3. Gli esami ecografici delle arterie temporali ed ascellari dovrebbero essere eseguiti come prima indagine nei pazienti con sospetto di AGC craniale. Il riscontro di "halo sign" non comprimibile è il segno più suggestivo di AGC
4. La RM ad alta risoluzione delle arterie craniche per indagare infiammazione murale dovrebbe essere utilizzata per porre diagnosi di AGC nel caso in cui l'ecografia non sia accessibile o non sia stata diagnostica
5. TC e PET non sono raccomandate per individuare l’infiammazione delle arterie craniche
6. Ecografia, PET, RM, e/o TC dovrebbero essere utilizzate per individuare infiammazione murale e/o alterazioni del lume nelle arterie extracraniche per supportare la diagnosi di AGC. L'ecografia ha comunque un ruolo di limitato valore nella determinazione di aortite
7. In pazienti con sospetta TAK, la RM, per individuare infiammazione murale e/o alterazioni del lume, dovrebbe essere il primo test di imaging effettuato, presupponendo fattibilità e competenza nell' esecuzione del test
8. PET, TC e/o ecografia dovrebbero essere usate come tecniche di imaging alternative in pazienti con sospetta TAK. L'ecografia ha un ruolo limitato nell'indagine dell'aorta toracica
9. L'angiografia convenzionale non è raccomandata per la diagnosi di AGC o TAK, in quanto superata dalle altre tecniche di imaging
10. Nei pazienti con vasculite dei grossi vasi (AGC o TAK) in cui è sospettata una riattivazione della malattia, l'imaging potrebbe essere di aiuto nel determinare o escludere l'evento. L'imaging non è raccomandato come routine nei pazienti in remissione
11. Nei pazienti affetti da AGC o TAK, esami TC, RM e/o ecografici dovrebbero essere utilizzati nel lungo periodo per monitorare il danno strutturale e in particolare per individuare stenosi, occlusioni, dilatazione e/o aneurismi. La frequenza dello screeening deve essere determinata caso per caso
12. I test di imaging dovrebbero essere effettuati da uno specialista, utilizzando equipaggiamento, procedure e setting appropriato. L'attendibilità dei risultati può essere implementata tramite una preparazione specifica dello specialista

## 2.4 Terapia

La terapia si basa sull’utilizzo di glucorticoidi (GC) alla dose di 40-60mg/die di prednisone o equivalenti di metilprednisolone. La risposta in genere è rapida, anche se in alcuni casi avviene solo entro un mese. La terapia va iniziata il prima possibile, immediatamente in caso di perdita del visus; l’inizio precoce sembra infatti abbassare la frequenza di disturbi alla vista dei pazienti 12.

La dose di steroide poi dovrà essere scalata del 10% ogni 1-2 settimane e poi via via più gradualmente1.

In soggetti con perdita del visus (transitoria o permanente), diplopia, anamnesi positiva per amaurosi fugax, attacchi ischemici o stroke, si può optare per boli di 500-1000mg/die per 3 giorni di metilprednisolone endovenoso9, anche se la superiorità dei boli di GC non è stata del tutto provata. Successivamente si proseguirà con 60mg/die di prednisolone per via orale. Se la perdita della vista si è già verificata rimane indicato il trattamento con 60mg/die di prednisolone 16.

Un recente studio spagnolo ha analizzato la risposta ai GC in soggetti affetti da AGC che avevano sviluppato perdita della vista. Il primo gruppo era stato trattato entro le 24 ore dall’insorgenza della perdita della vista: un miglioramento della sintomatologia visiva è stato osservato in 7/12 pazienti. Il secondo gruppo analizzato invece aveva iniziato la terapia con GC oltre un giorno dopo l’inizio dei sintomi e solo un paziente su 17 aveva ottenuto dei miglioramenti della vista 18.

Il 25-65% dei pazienti affetti da AGC ottengono la remissione, ma alcuni possono sviluppare complicanze come perdita della vista o stroke mentre scalano la dose di GC 9. Solo l’1% dei soggetti già in terapia con GC invece sviluppa perdita della vista 37.

Dopo alcune settimane di trattamento, ottenuti la risoluzione dei sintomi e la normalizzazione dei livelli di VES e PCR, i dosaggi della terapia devono essere diminuiti di 10mg ogni 2 settimane fino a che non si raggiunge la dose di 20mg/die; a questo punto bisogna proseguire la diminuzione del dosaggio di 2,5mg ogni due settimane fino ai 10mg/die; infine si può ridurre di 1 mg ogni 1 o 2 mesi 16.

La risposta alla terapia è individuale: alcuni soggetti possono rispondere a dose medio-alte, mentre altri potrebbero necessitare di dosi così elevate, da essere intollerabili sul lungo periodo. In questi ultimi casi si può associare allo steroide methotrexate (15-20mg/settimana) o ciclofosfamide orale1.

La somministrazione di antiaggreganti o anticoagulanti non riduce il rischio di ischemia del nervo ottico e quindi non è indicata. Nel caso siano presenti i comuni fattori di rischio per malattie cardiovascolari (CV) è utile, come in qualsiasi soggetto, utilizzare un trattamento con antiaggregante, ad esempio con 81mg/die di ASA 16.

Recenti studi riportano effetti positivi in pazienti con AGC trattati con tocilizumab, un antagonista del recettore dell’IL-6 sia nella sua isoforma di membrana (m-IL-6R) che solubile (s-IL-6R). In pazienti intolleranti o non responsivi al trattamento con corticosteroidi, sia in monoterapia che associati ad altri farmaci immunomodulanti (MTX o ciclofosfamide), il tocilizumab ad un dosaggio di 8mg/kg /mese ha dato ottimi risultati in breve tempo, consentendo inoltre il completo svezzamento del paziente dalla terapia steroidea 28.

I principali razionali per l’introduzione di tocilizumab nella terapia con GC sono riassunti in Tabella 4 29.

**Tabella 4.** Criteri per l’aggiunta di tocilizumab alla terapia con GC

|  |  |
| --- | --- |
| **Numero** | **Criterio** |
| 1 | Ricaduta durante o al termine del trattamento con GC |
| 2 | Arterite dei grossi vasi dimostrata con biopsia o con indagini di imaging (RM, PET/TC o angio-TC) |
| 3 | Arterite giantocellulare clinicamente attiva |
| 4 | VES e PCR alterate |
| 5 | Effetti collaterali del trattamento con GC o elevato rischio di tali effetti collaterali per un futuro trattamento con GC |

La terapia complessiva deve essere comunque decisa in base alla variante clinica di AGC, alle comorbidità del paziente e in base al rischio/beneficio del singolo caso e può inoltre essere completata con gastroprotettori (PPI) e un trattamento di protezione dell’apparato scheletrico con bifosfonati, calcio e vitamina D 16.

A fianco alla terapia farmacologica è possibile anche una terapia di tipo chirurgico in caso di lesioni occlusive o aneurismatiche. La chirurgia ricostruttiva non è raccomandata durante la fase attiva dell’infiammazione, fin tanto che la maggior parte dei pazienti risponde alla terapia con i GC. Inoltre le anastomosi fra i vasi tendono ad occludersi quando realizzate durante la fase attiva della AGC.

La percentuale di successo delle tecniche di rivascolarizzazione dell’arto superiore varia dal 50%, in caso di occlusione, al 100% in caso di stenosi.

Le lesioni ricorrenti si sviluppano principalmente nel territorio in cui inizialmente si era sviluppata una lesione di un segmento vascolare di lunghezza >3cm.

L’intervento al fine di riparare un aneurisma aortico AGC correlato sembra una procedura sicura ed efficace. Viene eseguito preferibilmente con tecnica aperta quando il soggetto presenta comorbidità minori o bassa mortalità attesa. I soggetti sottoposti ad un intervento di riparazione di un aneurisma del tratto ascendente dell’aorta, secondario a AGC, dovranno essere sottoposti ad uno screening periodico per tutta la rimanente durata della vita per valutare la restante parte dell’aorta, in quanto una percentuale significativa di questi soggetti richiederà in seguito un secondo intervento per un danno ad una porzione più distale del vaso 2.

## 2.5 Follow-up

Secondo le ultime linee guida pubblicate della British Society for Rheumatology (BSR) e British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) 16 nel follow-up del paziente devono essere impostate delle visite presso il reumatologo ad 1, 3 e 6 mesi, mentre le visite definite “shared care” (visite effettuate da MMG con la consulenza di uno specialista) devono essere pianificate a 3, 6, 9 e 12 mesi; inoltre sono ovviamente consigliate visite aggiuntive se ritenute necessarie. La valutazione dell’efficacia del trattamento deve completarsi con i risultati delle indagini di laboratorio (VES, PCR, emocromo, elettroliti, urea, creatinina, glucosio) da effettuare ad ogni visita16.

Le indagini di imaging indicate sono: una radiografia del torace ogni due anni per valutare eventuali dilatazioni dell’aorta, ecocardiografia e PET, RM o TC se indicate da eventuali anomalie rilevate tramite la radiografia o segni/sintomi di interessamento dei grossi vasi1 16.

Durante i controlli, bisogna monitorare:

* Segni di ricaduta:
* Febbre > 1 settimana o >38°C
* Nuovi o ricorrenti: cefalea, dolore del cuoio capelluto, sintomi visivi, dolore alla lingua o mandibola, astenia ingravescente
* Nuovo o ricorrente interessamento dei grandi vasi: claudicatio alle estremità, soffio addominale, alterazioni asimmetriche della pressione sanguigna e della pulsatilità arteriosa agli arti
* Nuovi o ricorrenti segni di stroke, non altrimenti spiegati
* Sintomi di PMR
* Segni di eventi avversi GC-correlati: osteoporosi e rischio fratture, aumento di peso, ipertensione, iperglicemia, cataratta, glaucoma, dislipidemia
* Segni atipici che possono suggerire una differente diagnosi16

In corso di trattamento con tocilizumab, la PCR non può essere utilizzata per monitorare l’efficacia del trattamento perché viene comunque ridotta la sua produzione epatica. Gli altri test di controllo in corso di terapia con tocilizumab sono gli stessi effettuati nella terapia per AR: emocromo completo ed enzimi epatici ogni mese per i primi sei mesi di terapia e successivamente ricontrollati ogni 3 mesi, profilo lipidico ad inizio terapia e dopo 3 mesi e successivamente controlli periodici stabiliti sulla base delle caratteristiche individuali del paziente 29.

1. **LO STUDIO**
   1. **Materiali e metodi**

**3.1.1 MMG**

Per la nostra indagine abbiamo valutato le risposte ad un questionario di un gruppo di 775 MMG liguri.

La decisione è stata presa tenendo in considerazione l’importanza della figura del MMG nel panorama della sanità italiana e nella diagnosi precoce della AGC. Esso infatti è la prima figura cui la popolazione si rivolge quando insorgono disturbi della salute e per questo ha una visione completa delle patologie dell’età adulta. Il nostro obiettivo infatti era conoscere quanto fosse frequente il riscontro della AGC nell’ambito della popolazione generale degli assistiti, al di fuori quindi dell’ambito specialistico. Inoltre, ci siamo prefissi di indagare l’atteggiamento del MMG nella diagnosi e terapia della AGC anche al fine di capire se vi fossero delle criticità migliorabili con interventi di sensibilizzazione.

La percentuale di risposte dei MMG, pur non essendo sufficiente in termini quantitativi per essere rappresentativa della popolazione generale di MMG (per la quale sono necessari tassi di risposta superiori al 60% della popolazione presa in considerazione), ci ha comunque permesso di ragionare su questo argomento e di proporre un approfondimento della tematica per migliorare la diagnosi ed il trattamento dell’AGC.

* + 1. **Il questionario**

Per la rilevazione dei dati è stato somministrato ad un campione di 775 MMG genovesi un questionario strutturato tramite supporto elettronico-informatico (CAI, *Computer Assisted Interviewing*) a compilazione individuale sul web (CAWI, *Computer Assisted Web Interviewing).*

Il questionario consisteva in 12 domande a risposta multipla, in cui il medico rispondente poteva segnare più risposte per alcune domande.

L’indagine era strutturata con le prime dieci domande indirizzate ad individuare il numero di casi di AGC riscontrati in un anno e l’iter diagnostico e terapeutico seguito, mentre le ultime due domande chiedevano il numero di assistiti e gli anni di professione del MMG in modo da correlare le risposte con le sue caratteristiche.

Il questionario è stato inviato per la prima volta il 7/02/2019, seguito da un reminder inviato il 28/02/2019.

Le domande presenti nel questionario erano le seguenti:

1. Nella sua casistica, quanti pazienti con AGC si presentano mediamente in un anno alla sua attenzione?

* È una patologia che non riscontro nella mia pratica
* 1-2 casi all’anno
* 3-4 casi all’anno
* Più di 4 casi all’anno

1. Quanti fra i suoi assistiti in totale presentano al momento una diagnosi di AGC?

* 0-2 pazienti
* 3-10 pazienti
* 11-20 pazienti
* Più di 20 pazienti

1. Nella sua esperienza, qual è la fascia di età più rappresentata dei pazienti affetti da AGC?

* 40-50 anni
* >51 anni

1. Qual è la manifestazione più frequente della AGC nei suoi pazienti?

* Segni sistemici (febbre, calo ponderale, astenia)
* Cefalea di nuova insorgenza
* Artralgie
* Disturbi alla vista

1. Quali esami di laboratorio richiede di solito ai pazienti con sospetta AGC per confermare la diagnosi?

* VES/PCR
* Emocromo
* Fattore reumatoide (RA test) / Ac anticitrullina
* Tutti i precedenti

1. Per formulare la diagnosi di AGC su quali elementi si basa?

* Sulla presentazione clinica
* Sulla biopsia dell’arteria temporale
* Sulle tecniche di imaging

1. Se ricorre alle tecniche di imaging per confermare la diagnosi di AGC, quale tra queste utilizza?

* Ecografia
* Tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto o risonanza magnetica (RM)
* Tomografia ad emissioni di positroni (PET)
* Non utilizzo tecniche di imaging per diagnosticare la AGC

1. Nel caso di sospetta AGC, a quale specialista invia il paziente?

* Al reumatologo
* All’immunologo
* All’internista
* All’oculista
* Al neurologo
* A nessuna delle figure suddette, gestisco il paziente in autonomia

1. Quando inizia la terapia nei suoi pazienti con AGC?

* Al momento del primo sospetto clinico
* Dopo aver avuto il risultato degli esami eseguiti
* Dopo la visita specialistica
* Non inizio io la terapia, ma la demando allo specialista di riferimento

1. Che terapia iniziale utilizza nei suoi pazienti con AGC?

* Prednisone (o equivalente) >50 mg/die
* Prednisone (o equivalente) 25-50 mg/die
* Prednisone (o equivalente) <25 mg/die
* Altro…

1. Quanti sono i suoi assistiti?

* 1-500 pazienti
* 501-1000 pazienti
* >1000 pazienti

1. Da quanti anni esercita come MMG?

* 0-10 anni
* 11-20 anni
* 21-30 anni
* Più di 30 anni

La scelta della metodica e la struttura del questionario sono state dettate dal ragionamento riguardo i diversi obiettivi e dalla fattibilità pratica:

* Incoraggiare la partecipazione all’indagine per ottenere tassi di risposta più alti (carico di domande non eccessivo per l’intervistato)
* Buona qualità dei dati
* Orizzonte temporale entro la quale la rilevazione deve essere effettuata
* Risorse economiche a disposizione

Il principale limite della metodica scelta è stato, come atteso, il ridotto numero di risposte. In un’indagine tramite questionario infatti la percentuale di risposte attese è inferiore al 30-40% e mediamente intorno al 1-5%. In questo caso 76 risposte sulle 775 totale, corrispondenti al 9,8% della popolazione indagata, sono un numero sufficientemente rappresentativo della popolazione di MMG genovesi sul quale poter impostare un ragionamento in merito alle sensibilità nei confronti di questa malattia.

* 1. **I risultati**

Hanno risposto al questionario 76 medici di medicina generale (MMG) su 775 (9,8%). I questionari completati per intero erano 64/76 (84,21%); per i restanti 12 non è stata data risposta da 1 a 11 delle 12 domande. Pertanto, la percentuale dei risultati ottenuti è stata calcolata sul numero totale di rispondenti ad ogni domanda.

L’anzianità come MMG era compresa tra 1 e 10 anni per 7/73 (9,6%) MMG, tra 11 e 20 anni per 7 (9,6%), tra 21 e 30 anni per 26 (35,6%), e maggiore di 30 anni per 33 (45,2%) (Figura 8).

**Figura 8.** Anni di attività

Diciassette/72 (23,6%) MMG avevano meno di 501 assistiti, 8 (11,1%) da 501 a 1000 assistiti, e 47 (65,3%) più di 1000 assistiti (Figura 9).

**Figura 9**. Numero di assistiti

Trentatre/75 (44%) MMG ha risposto che la AGC non è tra le malattie che incontra nella sua pratica clinica mentre i restanti 42 (56%) ha dichiarato di vederne da 1 a 2 pazienti/anno (Figura 10).

**Figura 10.** Pazienti con AGC all’anno incontrati dagli MMG

Il numero di pazienti con AGC presenti tra gli assistiti del nostro campione di MMG era compreso tra 0 e 2 per 70 medici su 75 (93,3%), mentre 5 (6,7%) di essi avevano tra 3 e 10 pazienti (Figura 11).

**Figura 11.** Assistiti che attualmente hanno diagnosi di AGC

L’età di esordio della malattia nell’esperienza dei MMG genovesi era tra 40 e 50 anni per 7/70 (10%) di loro ed al di sopra dei 50 anni per il restante 90% (63/70) (Figura 12).

**Figura 12.** Fascia di età più rappresentata dai propri pazienti con diagnosi di AGC

La manifestazione più frequente con la quale l’AGC si era manifestata nei loro pazienti era la cefalea di nuova insorgenza per 54/69 (78,3%) MMG, i segni infiammatori sistemici per 8 (11,1%), le artralgie per 4 (5,8%), ed i problemi visivi per 3 (4,3%) (Figura 13).

**Figura 13.** Manifestazione clinica di AGC più frequente nei propri pazienti

Gli esami richiesti ai pazienti con sospetta AGC erano VES e PCR per 24/72 (33,3%) MMG, e la combinazione di tutti gli esami ipotizzati (VES, PCR, emocromo, RA test, ACPA) per i restanti 48 (66,7%) (Figura 14).

**Figura 14.** Esami di laboratorio richiesti

I criteri utilizzati per formulare la diagnosi di AGC erano la presentazione clinica per 25/71 (35,2%) MMG, la biopsia dell’arteria temporale per 35 (49,3%), in associazione alla presentazione clinica per 9 MMG, ed infine metodiche di imaging per 11 (15,5%). Tre MMG basavano la diagnosi sulla clinica, biopsia ed imaging, ed uno sulla combinazione clinica più imaging (Figura 15).

**Figura 15.** Elementi su cui il medico si basa per formulare la diagnosi

(\*Nel grafico vengono riportati i numeri totali dei soggetti che hanno indicato l’elemento, sommando sia coloro che hanno indicato la singola scelta sia quelli che la hanno citata tra le combinazioni di più elementi proposti)

Nel caso il MMG ricorra a tecniche di imaging per confermare la diagnosi di AGC, la scelta ricadeva sull’ecografia dell’arteria temporale per 16/61 (26,2%) MMG, sulla TC o RM per 15 (24,6%), e sulla PET associata all’ecografia per un solo MMG (1,6%). Ventinove MMG confermavano di non utilizzare tecniche di imaging nei pazienti con AGC (Figura 16).

**Figura 16.** Tecnica di imaging di scelta

Lo specialista di riferimento cui inviare il paziente con sospetta AGC era il reumatologo per 50/73 (68,5%) MMG, l’immunologo per 3 (4,1%), l’internista per 5 (6,8%), ed il neurologo per 9 (12,3%). Infine, 5 (6,8%) MMG indicavano di non inviare il paziente ad alcuno specialista ma di provvedere essi stessi alla gestione del paziente. L’oculista non veniva mai menzionato come singolo specialista di riferimento, ma in tre casi viene citato insieme al reumatologo, all’internista, o alla combinazione di entrambi (Figura 17).

**Figura 17.** Specialista cui viene inviato il paziente

L’inizio del trattamento del paziente era indicato al momento del primo sospetto clinico da 20/72 (27,8%) MMG, dopo il risultato degli esami di laboratorio/imaging da 24 (33,3%), e dopo avere ottenuto la consulenza specialistica da 15 (20,8%). Tredici (18,1%) MMG rispondevano di non iniziare autonomamente la terapia ma di demandarla allo specialista (Figura 18).

**Figura 18.** Quando iniziare la terapia per i pazienti con AGC

Per quanto riguarda la terapia utilizzata nel paziente con AGC, 26/69 (37,7%) MMG utilizzavano prednisone a dosaggio superiore a 50 mg/die e 40 (58%) dosaggi compresi tra 25 mg e 50 mg. Nessun MMG rispondeva che il dosaggio scelto era inferiore a 25 mg/die, mentre 3 riferivano di adottare provvedimenti individualizzati. Un MMG utilizzava il prednisone al dosaggio di 1 mg/kg di peso corporeo, un secondo utilizzava un dosaggio compreso tra 25 mg e 50 mg ma in associazione con FANS e acido acetilsalicilico, ed un terzo prednisone secondo lo schema indicato dal reumatologo ma tenendo conto di età e comorbidità del paziente (Figura 19).

**Figura 19.** Posologia della terapia con GC nel paziente con AGC

## 3.3 Valutazione statistica

La possibile influenza degli anni di servizio come MMG e le risposte date al questionario sono state valutate con il test di Kruskall-Wallis. Non vi era differenza, a seconda degli anni di attività, nella incidenza della AGC (p=0,43), nella prevalenza della stessa (p=0,21), nell’età alla diagnosi (p=0,20), nei sintomi di esordio (p=0,53), negli esami richiesti (p=0.25), nei criteri utilizzati per la diagnosi (p=0,89), nella richiesta di esami per immagini (p=0,055), nell’invio a consulto specialistico del paziente (p=0,74), nella scelta di quando iniziare la terapia (p=0,56) e nel suo dosaggio (0.14). Parimenti, anche il numero degli assistiti non influenzava le risposte riguardanti l’ incidenza della AGC (p=0,42), nella prevalenza della stessa (p=0,67), nell’età alla diagnosi (p=0,68), nei sintomi di esordio (p=0,87), negli esami richiesti (p=0.49), nei criteri utilizzati per la diagnosi (p=0,58), nella richiesta di esami per immagini (p=0,68), nell’invio a consulto specialistico del paziente (p=0,84), nella scelta di quando iniziare la terapia (p=0 ,76) e nel suo dosaggio (0.73).

L’unico confronto che si avvicina alla significatività statistica è quello tra anni di attività come MMG e tipo di esame per immagini richiesto. I MMG con una attività maggiore di 20 anni richiedevano meno frequentemente esami per immagini, basandosi probabilmente più sulla loro esperienza.

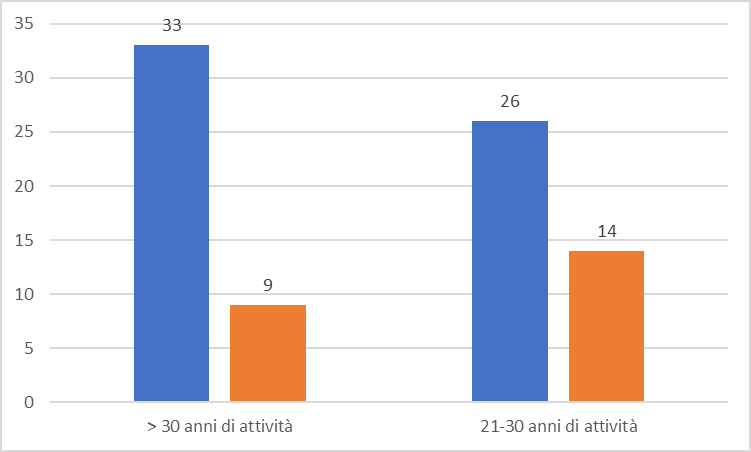
Su un totale di 59 medici con esperienza lavorativa superiore ai 20 anni, 23 dichiarava di non richiedere esami di imaging per la diagnosi di AGC e 10 non indicavano alcun esame di scelta, dunque 23/59 (38,98%) non si affidavano alla diagnostica per immagini.

Nel gruppo di MMG con attività lavorativa inferiore ai venti anni, composto da 14 medici, 6/14 (42,85%) dichiaravano di non utilizzare alcuna tecnica di imaging per la loro diagnosi e 2 soggetti si astenevano dalla risposta (Figura 20).

**Figura 20.** MMG che non richiedono esami per immagini

Il gruppo di MMG con attività lavorativa superiore ai 20 anni era composto da 33 medici con oltre 30 anni di attività e 26 con un periodo di attività compreso fra i 21 e i 30 anni, nello specifico gli esami per immagini erano meno richiesti dagli MMG appartenenti a questo seconda fascia di attività lavorativa (21-30 anni).

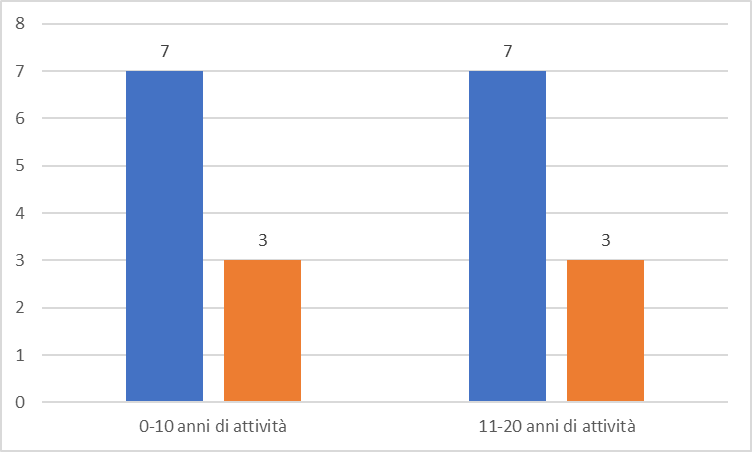
Nello specifico la diagnostica per immagini, nel gruppo di MMG attivi da oltre 30 anni, non era richiesta da 9 (27,27%) medici dei 33 mentre 4 non indicavano alcuna tecnica di scelta, mentre sui 26 totali con attività lavorativa compresa fra i 21 e i 30 anni 14 (53,84%) MMG dichiaravano di non usare diagnostica per immagini e 6 non indicavano alcun esame di scelta (Figura 21).

****

**Figura 21.** MMG con più di 20 anni di attività che non richiedono esami per immagini

Per quanto riguarda gli MMG con meno di 20 anni di attività, il gruppo era composto da 14 MMG, 7 con attività lavorativa fra 0 e 10 anni e 7 fra gli 11 e i 20 anni.

In entrambi i gruppi erano 3/7 (42,85%) i soggetti che non si affidavano alla diagnostica per immagini, e allo stesso modo per ognuno dei due gruppi 1 si asteneva dalla risposta (Figura 22).



**Figura 22.** MMG con meno di 20 anni di attività che non richiedono esami di imaging

## 3.4 Discussione e conclusioni

Lo scopo del nostro studio era quello di valutare, in base alle risposte al questionario, quale fosse l’atteggiamento diagnostico e terapeutico dei MMG liguri nei confronti della AGC.

Il questionario è forse lo strumento più utilizzato nell’ambito della ricerca sociale, in particolar modo per la rilevazione di atteggiamenti, opinioni e stili di pensiero. È stato definito come uno strumento di raccolta delle [informazioni](https://it.wikipedia.org/wiki/Informazioni), definito come un insieme strutturato di domande e relative categorie di risposta definite a priori da chi lo costruisce, ovvero di domande "chiuse" dove all'intervistato viene richiesto di individuare tra le risposte presentate quella che più si avvicina alla propria posizione, e/o domande "aperte" che non prevedono delle risposte predeterminate38.

Fondamentali aspetti inerenti alla qualità dei questionari sono i metodi di valutazione che devono aiutare a stabilire in maniera appropriata:

- La discriminazione di situazioni importanti ed oggettive

- Le diversità di misurazione

- Il livello di strutturazione delle domande (chiuse, semi-strutturate, aperte)

- Il linguaggio impiegato (Pertinenza, Precisione, Rilevanza, Semplicità)

- La formulazione e l'ordine dei quesiti

- Gli errori prevedibili (casuali/sistematici) e le fonti di errore

Il questionario consente la standardizzazione dell’osservazione; domande e comunicazione devono essere identiche per tutti i rispondenti al fine che le informazioni raccolte siano confrontabili fra loro. Affinché la comprensione del questionario non risulti ambigua è importante che il rispondente inquadri il contesto nel quale le domande si collocano. Per questo motivo occorre che la sequenza degli argomenti affrontati sia il più possibile coerente evitando che si verifichino salti radicali.

Per aiutare i rispondenti nel loro compito è importante tenere presenti due stili nell’ordinamento dei quesiti:

* La successione a imbuto: Si passa da domande generali a domande più particolari per dare tempo al rispondente di focalizzare l’attenzione sul tema proposto. Serve ad aiutare la memoria e a registrare opinioni non meditate
* La successione ad imbuto rovesciato: Si antepongono le domande specifiche a quelle più generali. Utili quando si desidera raccogliere opinioni meditate su un determinato argomento.

In molti casi anche l’ordine con il quale sono proposte le domande può influenzare la risposta.

È inoltre importante tenere presente altri aspetti nella formulazione delle domande, come che queste siano formulate in modo da contenere informazioni sufficienti a non risultare ambigue.

I quesiti retrospettivi sottopongono il rispondente ad uno sforzo di memoria che può provocare due problemi:

* Se l’evento avvenuto nel passato viene omesso per dimenticanza si sottovaluta l’entità del fenomeno da misurare;
* Se un evento viene erroneamente localizzato all’interno del periodo di interesse si sopravvaluta l’entità del fenomeno (effetto telescopio).

Purtroppo, il numero di risposte ottenuto dopo due invii del questionario è stato solo di circa il 10%. Questa percentuale è di molto inferiore a quella minima richiesta (60%) perché si possa pensare che le risposte ad un questionario siano effettivamente rappresentative della popolazione studiata. Tuttavia, anche nello studio inglese citato nell’introduzione 8, il numero dei MMG che hanno risposto al questionario era basso, pari al 25%. Ci possono essere ragioni diverse per spiegare questa modesta percentuale di risposte: il MMG riceve quasi quotidianamente richieste di partecipazione ad indagini e sondaggi e probabilmente, vista la complessità del suo lavoro, non ha il tempo e la voglia di soddisfare la curiosità altrui. La burocratizzazione della medicina di base sottrae molte risorse all’attività clinica e di ricerca. Inoltre, l’AGC è una malattia rara che forse la maggior parte dei MMG non ha mai incontrato, rendendo più difficile e meno interessante la compilazione del questionario. Per ultimo, la paura di essere giudicati in base alla correttezza o meno delle risposte potrebbe avere scoraggiato qualcuno dal partecipare.

Un risultato simile è stato ottenuto in altre ricerche svolte in cooperazione con i MMG genovesi sempre nell’ambito della preparazione di una tesi. La Tabella 5 riporta la partecipazione dei MMG genovesi ad altre indagini scientifiche simili per metodo utilizzato e di cui era noto il numero totale dei MMG contattati al tempo dello studio. Come si può osservare la percentuale di rispondenti è confrontabile con quella del nostro studio.

L’osservazione di queste percentuali di risposta da parte dei MMG genovesi, permette di ipotizzare due possibilità: la prima di esse è che il numero di risposte sia maggiore in correlazione alla frequenza delle malattie nella popolazione generale; la seconda ipotesi invece si basa sulla diminuzione della percentuale di risposte evidenziata nel corso degli anni (dal 2011 al 2018), che si potrebbe imputare, come precedentemente detto, anche ad un progressivo aumento del carico di richieste che pervengono al MMG.

Per quanto non generalizzabile, il risultato del nostro studio, che ha visto rispondere probabilmente un sottogruppo di MMG già sensibili all’argomento, perché forse hanno seguito pazienti con AGC, può essere utile per una valutazione dell’atteggiamento nei confronti della malattia.

Tabella 5. Numero di risposte ottenute ai questionari inviati a MMG in alcune tesi precedenti

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **TITOLO TESI** | **DATA** | **MMG CONTATTATI** | **NUMERO RISPOSTE** | **PERCENTUALE RISPONDENTI** |
| Studio retrospettivo sull'utilizzo dei farmaci nefrotossici nei pazienti affetti da insufficienza renale in cura presso i medici di famiglia di Genova | 24/O7/2018 | 500 | 12 | 2,40% |
| Patologie e problemi alcool correlati: i dati di un'inchiesta sull'impatto del fenomeno e sulle possibili soluzioni nel setting del medico di famiglia genovese | 31/O3/2014 | 522 | 64 | 12,26% |
| Impiego dei beta bloccanti nella gestione dello scompenso cardiaco in medicina generale: i risultati di un'analisi retrospettiva sulla base dell'esperienza ambulatoriale presso lo studio di un MMG | 25/10/2011 | 500 | 78 | 15,60% |

A questo scopo, abbiamo confrontato le risposte al questionario con quanto riportato nelle recenti linee guida della BSR in corso di pubblicazione.

Esistono raccomandazioni e linee guida sulla diagnosi e terapia dell’AGC, in parte basate sull’evidenza esistente che però non copre tutti gli aspetti rilevanti. Il problema è che molto spesso i medici sia specialisti sia non specialisti non le conoscono e non si sforzano di cercarle.

Come emerge dai dati raccolti, ad oggi, nella pratica clinica del medico di MMG non esiste una linea comune seguita per la gestione dei pazienti con sospetta o diagnosticata AGC.

Non è raro infatti, in ambiente non specialistico, che i sintomi, purtroppo spesso aspecifici, non vengano associati immediatamente a questa patologia e che questo ritardo della diagnosi comprometta in maniera irreversibile la salute del paziente.

La prima osservazione che può essere fatta riguardo alle risposte ottenute è che il campione di MMG è composto da persone di esperienza, sia per la durata della loro attività in questo campo (con 59/75, 78,7% con più di 20 anni di attività), sia per il numero di assistiti (con 47/75, 62,7% con più di 1000 assistiti).

In secondo luogo, si può confrontare il numero di pazienti incidenti in un anno con l’incidenza nota della malattia. Calcolando una media arbitraria, sia dei pazienti visti per anno sia del numero di assistiti, si può ipotizzare una incidenza di 63 nuovi casi su 76.000 soggetti della popolazione generale. Questo valore è del tutto congruo con una incidenza massima riportata in letteratura di 52 nuovi casi per 100.000 abitanti. Il risultato è confortante perché suggerisce che le diagnosi effettuate siano sostanzialmente corrette (assenza di sotto o sopravalutazione della malattia).

Analogamente, la prevalenza calcolata di 0.13% è in linea con i dati degli studi di epidemiologia correttamente condotti e la fasci di età affetta da questa malattia viene correttamente indicata come superiore ai 50 anni dalla maggioranza dei rispondenti. In effetti, questo cut-off è riportato nei criteri classificativi dell’ACR. Nel nostro studio, solo il 10% dei rispondenti pensava che l’AGC potesse insorgere prima dei 50 anni di età. Questo fatto non è impossibile ma senz’altro è inconsueto, anche perché in questa fascia di età la vasculite con caratteristiche simili alla AGC è l’arterite di Takayasu.

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche all’esordio, il 78,3% dei medici intervistati faceva riferimento alla cefalea di nuova insorgenza come elemento diagnostico principale e solo l’11,6% citava i segni sistemici. Per quanto corretto, questo dato indica che viene valutata dai MMG solo o prevalentemente la forma craniale della malattia, che è senz’altro quella più tipica.

Alla domanda di quale tra gli esami di laboratorio venisse richiesto per confermare la diagnosi tra emocromo, VES, PCR, FR IgM, e ACPA, la maggioranza degli intervistati. rispondeva che tutti gli esami sopracitati venivano richiesti, e ciò è corretto anche ai fini di una diagnosi differenziale con l’AR senile.

In pratica la diagnosi veniva posta sulla base dei dati clinici nel 44,3% dei casi e sulla base dei risultati della biopsia dell’arteria temporale nel 38,8%. Il 15,5% dei MMG faceva affidamento anche sull’imaging. Questi sono indubbiamente i tre pilastri sui quali si basa la diagnosi, con molta discussione in epoca recente sulla possibile interscambiabilità tra biopsia e ecografia dell’arteria temporale.

Un po’ meno chiarezza sembra esserci sul tipo di imaging richiesto: se il 26,2% citava correttamente la ecografia come tecnica da utilizzare, il 24,2% faceva riferimento a RM o TC. Queste metodiche possono essere utilizzate nella valutazione dell’infiammazione e del danno strutturale della parte arteriosa dei grossi vasi ma non nella diagnosi della forma cranica. O meglio, esiste la possibilità di indagare la flogosi dell’arteria temporale con la RM, ma solo con apparecchi ad alto campo (3T) e con tecniche che non sono utilizzate nella nostra regione. È emerso inoltre che i MMG con più di 20 anni di esperienza richiedevano meno frequentemente l’imaging come aiuto diagnostico rispetto ai loro colleghi con meno esperienza. Ciò si può ragionevolmente spiegare con il fatto che una maggiore familiarità con la malattia permetteva di diagnosticarla anche solo sulla base delle manifestazioni cliniche. Per inciso, questa è l’unica associazione presente tra caratteristiche descrittive dei MMG (anni di attività e numero di assistiti) e risposte alle restanti domande del questionario.

Il 68,5% dei MMG invia i suoi pazienti con AGC al reumatologo come specialista di riferimento. A tal proposito, le nuove linee guida della BSR dicono che “il paziente con sospetta AGC deve essere valutato da un medico specialista con appropriate competenze, di norma un reumatologo. Qualora siano presenti segni di coinvolgimento oculare, deve essere valutato, il prima possibile e nello stesso giorno della visita reumatologica, da un oculista”. È da notare che il 6,8% dei rispondenti affermava di provvedere in prima persona alla gestione del paziente con AGC e quindi di non ritenere necessario l’invio a consulenza specialistica.

L’ultima e fondamentale parte del questionario si riferiva poi al tipo di trattamento indicato per l’AGC. La totalità dei MMG indicava un dosaggio di prednisone superiore a 25 mg, nel 37,7% superiore a 50 mg/die. questi dosaggi sono in accordo con quanto suggerito dalle linee guida BSR che recitano “l’esperienza clinica suggerisce che la maggior parte dei pazienti risponde nell’arco di 1-7 giorni ad un dosaggio di 40-60 mg/die di prednisolone”.

L’unica vera criticità di questa indagine risiede nella mancata prontezza di inizio del trattamento steroideo nei pazienti con AGC. Infatti, la BSR indica che “i pazienti in cui vi è un forte sospetto di AGC dovrebbero essere trattati immediatamente con alte dosi di glucorticoidi”. Viceversa, dei nostri rispondenti, solo il 27,8% rispondeva di iniziare la terapia al primo sospetto clinico. I restanti MMG, subordinava l’inizio della terapia all’ottenimento degli esami di laboratorio o di imaging o alla esecuzione della visita specialistica. Dal momento che l’AGC è una delle poche vere urgenze in reumatologia, il ritardo del trattamento anche solo di pochi giorni può permettere che si instauri una perdita del visus permanente. Tenendo conto poi dei tempi necessari ad ottenere un appuntamento per una visita specialistica, questo ritardo diviene insostenibile. È quindi ragionevole pensare ad una campagna di sensibilizzazione dei MMG sulle caratteristiche dell’AGC, ma soprattutto su come sia cruciale iniziare subito un trattamento steroideo, che potrà essere eventualmente interrotto se la diagnosi non sarà confermata. Da parte dei reumatologi, è invece necessario offrire una tempestiva consulenza associata all’esecuzione degli esami necessari, come indicato dall’esempio delle “fast track clinics”, citate nell’introduzione.

1. **BIBLIOGRAFIA**

1. Adami S, Afeltra A, Alessandri C, et al. *Reumatologia per Studenti e Medici Di Medicina Generale*. II edizion. Napoli: IDELSON-GNOCCHI; 2014.

2. Lensen KDF, Voskuyl AE, Comans EFI, van der Laken CJ, Smulders YM. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. *Neth J Med*. 2016;74(5):182-192.

3. Sundel R, Miller AS. American College of Rheumatology ( ACR ) Vasculitis Guideline Project Plan – March 2018 American College of Rheumatology ( ACR ) Vasculitis Guideline Project Plan – March 2018. 2018;(March):1-28.

4. Baig IF, Pascoe A, Kini A, Lee AG. <p>Giant cell arteritis: early diagnosis is key</p>. *Eye Brain*. 2019;Volume 11:1-12. doi:10.2147/eb.s170388

5. Hocevar A, Rotar Z, Jese R, et al. Do Early Diagnosis and Glucocorticoid Treatment Decrease the Risk of Permanent Visual Loss and Early Relapses in Giant Cell Arteritis. *Med (United States)*. 2016;95(14):1-5. doi:10.1097/MD.0000000000003210

6. Patil P, Williams M, Maw WW, et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2).

7. Helliwell T, Muller S, Hider SL, et al. Challenges of diagnosing and managing polymyalgia rheumatica: a multi-methods study in UK general practice. *Br J Gen Pract*. 2018;68(676):e783-e793. doi:10.3399/bjgp18x699557

8. Helliwell T, Muller S, Hider SL, Prior JA, Richardson JC, Mallen CD. Challenges of diagnosis and management of giant cell arteritis in general practice: A multimethods study. *BMJ Open*. 2018;8(2):1-8. doi:10.1136/bmjopen-2017-019320

9. Nesher G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:73-75. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.017

10. T. A, F.C. K, Y. T. Temporal arteritis in a young patient. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(SUPPL.82):S59-S61. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373245606%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=1593098X&id=doi:&atitle=Temporal+arteritis+in+a+young+patient&stitle=Clin.+Exp.+Rheumatol.&title=Clinical+and+Experiment.

11. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. Review The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica : revisiting the concept of the disease. 2017;(July 2016):506-515. doi:10.1093/rheumatology/kew273

12. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Risk Factors for Visual Loss in an Italian Population-Based Cohort of Patients With Giant Cell Arteritis. 2005;53(2):293-297. doi:10.1002/art.21075

13. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis: Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(5):283-292. doi:10.1097/00005792-200009000-00001

14. Nesher G, Berkun Y, Mates M, et al. Risk Factors for Cranial Ischemic Complications in Giant Cell Arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(2):114-122. doi:10.1097/01.md.0000119761.27564.c9

15. Cid MC, Font C, Oristrell J, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):26-32. doi:10.1002/1529-0131(199801)41:1<26::AID-ART4>3.0.CO;2-0

16. T.L. C, A. P. Recognition and management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Am Fam Physician*. 2013;88(10):676-684. doi:10.1016/S0002-838X(13)60331-7

17. Liozon E, Herrmann F, Ly K, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: A prospective study of 174 patients. *Am J Med*. 2001. doi:10.1016/S0002-9343(01)00770-7

18. González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: Predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum*. 1998;41(8):1497-1504. doi:10.1002/1529-0131(199808)41:8<1497::AID-ART22>3.0.CO;2-Z

19. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2002;347(4):261-271. doi:10.1056/NEJMra011913

20. Masson W, Mallen C, Helliwell T, et al. Possible giant cell arteritis symptoms are common in newly diagnosed patients with Polymyalgia Rheumatica: results from an incident primary care PMR cohort. *BMC Rheumatol*. 2017;1(1):1-5. doi:10.1186/s41927-017-0007-2

21. Macchioni P, Giorgi Rossi P, Salvarani C, et al. Survival predictors in biopsy-proven giant cell arteritis: a northern Italian population-based study. *Rheumatology*. 2018;(December 2018):609-616. doi:10.1093/rheumatology/key325

22. Koster MJ, Warrington KJ. Giant cell arteritis: pathogenic mechanisms and new potential therapeutic targets. *BMC Rheumatol*. 2017;1(1):1-12. doi:10.1186/s41927-017-0004-5

23. Rhee RL, Grayson PC, Merkel PA, Tomasson G. Infections and the risk of incident giant cell arteritis : a population-based , case-control study. 2017:1031-1035. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210152

24. Gilden D, White T, Khmeleva N, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. 2015.

25. Russo MG, Waxman J, Abdoh AA, Serebro LH. CORRELATI0 : N BETWEEN INFECTION AND THE ONSET OF THE GIANT CELL ( TEMPORAL ) ARTERITIS SYNDROME A Trigger Mechanism ? 1995;38(3):374-380.

26. Root-Bernstein R, Fairweather D. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014. doi:10.1007/s11882-013-0407-3

27. Reszka E, Jegier B, Wasowicz W, Lelonek M. Detection of infectious agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. 2008;17:297-302. doi:10.1016/j.carpath.2007.11.002

28. Kieffer P, Hinschberger O, Ciobanu E, et al. Efficacité clinique et biologique du tocilizumab au cours de la maladie de Horton: À propos de trois observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne*. 2014;35(1):56-59. doi:10.1016/j.revmed.2012.12.012

29. Turesson C, Börjesson O, Larsson K, Mohammad A, Knight A. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2019;00(00):1-7. doi:10.1080/03009742.2019.1571223

30. Zou Q, Ma S, Zhou X. Ultrasound versus temporal artery biopsy in patients with Giant cell arteritis : a prospective cohort study. 2019:1-12.

31. Peral-cagigal B, Pérez-villar Á, García-sierra C. Temporal headache and jaw claudication may be the key for the diagnosis of giant cell arteritis. 2018;23(3):290-294. doi:10.4317/medoral.22298

32. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Research article Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy : a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. 2006;8(4):1-8. doi:10.1186/ar2003

33. Diamantopoulos AP, Myklebust G. Long-term inflammation in the temporal artery of a giant cell arteritis patient as detected by ultrasound. 2014:102-103. doi:10.1177/1759720X14521109

34. Bley TA, Wieben O, Vaith P, et al. Magnetic resonance imaging depicts mural inflammation of the temporal artery in giant cell arteritis [2] (multiple letters). *Arthritis Care Res*. 2004;51(6):1062-1064. doi:10.1002/art.20840

35. Puppo C, Massollo M, Paparo F, et al. Giant Cell Arteritis : A Systematic Review of the Qualitative and Semiquantitative Methods to Assess Vasculitis with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. 2014;2014:1-11. doi:10.1155/2014/574248

36. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. 2018;(1):636-643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649

37. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual Prognosis in Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology*. 1993. doi:10.1016/S0161-6420(93)31608-8

38. Vanda Lucia Zammuner. *Interviste e Questionari. Processi Psicologici e Qualità Dei Dati*. Borla; 1996.

1. **RINGRAZIAMENTI**

Al prof. Cimmino un grazie per la disponibilità e la pazienza con cui mi ha seguito in questo percorso, dandomi sempre aiuto in ogni momento ne avessi bisogno.

Al prof. Stimamiglio un ringraziamento per l’aiuto fondamentale che mi ha dato nel reperire i dati per poter svolgere questo lavoro.

Alla mia famiglia, agli amici e alle altre persone che mi sono state vicino, sapete che scrivere ringraziamenti “pubblici” non è nelle mie corde e chi deve essere ringraziato lo è stato di persona.