

## 21. Yüzyılda Polimyaljiya Romatika Polymyalgia Rheumatica in 21st Century

İlker YAĞCI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Polimyaljiya romatika (PMR), ileri yaş grubunda omuz ve pelvik kuşak ağrısı ve sabah tutukluğu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Tanı için özgül bir test bulunmamakta, görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Tedavisinde steroidler başlıca kullanılan ilaçlardır, hatta steroide verilen dramatik yanıt tanı kriteri olarak kullanılmıştır. Buna karşın steroidin başlangıç dozu, kullanım süresi, doz azaltılması konularında optimal bir yaklaşım söz konusu değildir. Dahası steroid tedavisi altında relapslar izlenebilmektedir. Steroidlerin etkisiz olduğu durumlarda veya steroidler kesilmek istendiğinde metotreksat kullanılabilir. Son yıllarda biyolojik ajanların kullanılması ile ilgili deneyim artmaktadır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2012;58:143-50.*

**Anahtar Kelimeler:** Polimyaljiya romatika, tanılma kriterler, görüntüleme, tedavi

### Summary

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory rheumatic disease of elderly, characterised by pain and morning stiffness of the shoulder and pelvic girdle. Although the etiopathogenesis of PMR is unknown, environmental and genetic factors are suspected. Despite the progress in imaging techniques achieved in recent years, there is no specific diagnostic test and the diagnosis is generally based on clinical features. The steroids are the main therapy for PRM. Thus, the dramatic response to steroid therapy has been used as a diagnostic criterion. However, there is lack of optimal intervention regarding initial dose, usage period and dose reduction. Moreover, relapses can be seen during the steroid therapy. Methotrexate can be used in case of unresponsiveness to steroids or aim to reduce daily steroid dose. The experiences about using biologic agents are increasing in recent years. *Turk J Phys Med Rehab 2012;58:143-50.*

**Key Words:** Polymyalgia rheumatica, diagnostic criteria, imaging, treatment

### Giriş

Polimyaljiya romatika (PMR) 50 yaş üstü bireylerde özellikle omuz ve pelvik kuşakta ağrı, sabah tutukluğu ile karakterize, ekstraartiküler sinovyal dokularda ve proksimal eklemlerde sinovitlerin eşlik edebildiği inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık ile ilk bilgilerin 19. yüzyıl sonlarında Bruce tarafından tanımlandığı kabul edilmektedir. Bu çağda "senil romatik gut" olarak adlandırılan hastalık, zaman içerisinde "periartiküler fibrozit", "periekstraartiküler romatizma", "humeroskapular periartroz", "yaşlıların miyaljik sendromu", "psödopolyartrit rizomelik" olarak isimlendirilmiştir. PMR terimi ilk defa Barber tarafından 1957'de

kullanılmış, 1960'lı yıllarda PMR ve dev hücreli arterit (DHA) birlikteliği dikkati çekmiştir (1). Başlangıçta bu iki tanının aynı hastalık olabileceğinden bahsedilse de sonradan DHA ve PMR'nin ileri yaşta başlayan, kadınlarda daha sık, sistemik inflamatuvar yanıtın görüldüğü ve steroid tedavisine iyi yanıt veren iki farklı hastalık olduğu kabul edilmiştir (2).

PMR ileri yaş grubunda en sık görülen inflamatuvar romatizmal hatalıklardan birisidir. PMR insidansı 50 yaş ve üzeri nüfusta yıllık olarak 50-52,5/100.000 olarak bulunmuştur (3,4). Japonya'da yapılan bir araştırmada dahiliye kliniklerine başvuran hastalarda PMR ve RS3PE oranı sırasıyla %0,22 ve %0,09 olarak bildirilmiştir (5). Çalışmalarda kadınların erkeklerden iki kat fazla

etkilendiği, ortalama başlangıç yaşının ise yaklaşık 70 olduğu bildirilmiştir. PMR kırsal kesimde şehirlerden daha fazla görülmekte, kuzey yarım kürede güneye göre daha sık izlenmektedir (6). Trakya Bölgesinde yapılan bir çalışmada 50 yaş üzerinde her yüz bin nüfusta insidans, DHA için 1,13, PMR için 3,15 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre ülkemizde DHA ve PMR sıklığı İskandinav ülkeleri ve Avrupa'dan daha düşüktür (7).

Bu yazıda PMR hakkındaki genel bilgilerin sunulması ve 2000-2012 yılları arasında Pubmed veri tabanındaki yayınların taranarak konu hakkındaki güncel bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Pubmed veri tabanı Mesh terimlerinden "polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis" anahtar kelimeleri ile taranmış ve bu tarihler arasında basılan yayınlar incelenmiştir. Bu anahtar kelimeler ile 837 yayın olduğu saptanmış iki yayının farklı dergilerde basılan aynı yazılar olduğu görülerek sayı 835 olarak kabul edilmiştir. Yazıların değerlendirmesinde; 132 yayınının yazım dili İngilizce değildir. Yetmiş iki yayının konusu PMR veya DHA ile doğrudan ilgili bulunmamıştır. Altmış sekiz yayının konusu romatizmal hastalıklar, ileri yaşta artrit, steroid kullanımının yan etkileri gibi genel konulardan oluşmakta, PMR veya DHA'nın bu durumlarda yeri olduğundan ismi anılmaktadır. Yazıların 128 tanesi yalnızca DHA ile ilgili olup, PMR için katkısı sınırlıdır. PMR ile doğrudan ilgili 415 yazı değerlendirildiğinde 173 adet çalışma, 115 adet derleme veya kılavuz, 94 adet olgu sunumu, 22 adet editöre mektup ve 11 olgu serisi olduğu saptanmıştır. Bu tarihler arasında Türk araştırmacılar literatürde bir orijinal araştırma ve bir vaka sunumu olmak üzere iki adet yayınlara yer almışlardır (7,8).

## Etiyopatogenez

PMR etiyoopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Diğer romatolojik hastalıklardan farklı olarak ailesel predispozisyon gösterilememiştir (9). Bununla birlikte poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalarda HLA-DRB1\*0401 ve \*0404 alelleri artmıştır (10). Çevresel faktörler incelendiğinde PMR'nin mevsimsel bir hastalık olabileceğinden bahsedilmektedir. Kışın özellikle Ocak ayında başlama sıklığı artmış olduğu söylene de (11) mevsimsel bir hastalık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (12). İnfluenza aşılmasından sonra PMR/DHA gelişebildiği bildirilmiştir (13).

PMR patogenezinde sitokinlerin rolü araştırma konusu olmuş; IL-1, IL-2, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  ve IL-6 üzerinde durulmuştur. Son yıllarda IL-6'nın hem PMR hem de DHA gelişiminde öncül rolü olduğundan bahsedilmektedir (14-17). Steroid tedavisi ardından IL-6 seviyeleri azalmakta, steroidin kesilmesi ardından tekrar yükselmektedir (16). IL-6, RA patogenezinde de anahtar sitokinlerden birisidir ve IL-6 antagonistlerinin kullanılması ile iyileşme olduğu bildirilmektedir (18). Buna karşın IL-6 antagonistlerinin PMR'de kullanılması ile ilgili kanı oluşturu literatür bilgisine rastlanmamıştır. IL-6 ile diğer önemli bir nokta yüksek seviyelerde pozitif olan hastalarda daha fazla nüks görülmesidir (19). Diğer sitokinlerin PMR etiyoopatogenezindeki rolü ile ilgili bilgiler ise çelişkilidir (17,20). Kreiner ve ark. (21) yaptığı bir çalışma ise olaya farklı bir bakış açısı getirerek PMR hastalarında dolaşımın yanı sıra semptomatik kasların içinde

lokal sitokinlerin arttığını ve bu durumun patogenezde önemli olabileceğinden bahsetmişlerdir. PMR hastalarında inflamasyonu baskılayan bir sitokin olan IL-10'un aşırı üretiminin hastalarda artrit bulgularının oluşmasına engel olduğu yönünde teoriler de mevcuttur (22).

## Klinik, Ayırıcı Tanı, Tanısal İşlemler ve Tanı/Sınıflandırma Kriterleri

PMR tanısı güç olabilen ve çoğu zaman klinisyenin arada kalabildiği bir hastalıktır. Hastalar çoğu zaman PMR dışında farklı tanıları alabilmektedir. Bunun nedenleri arasında tanımındaki proksimal kuşak ağrısı ve sabah tutukluğunun pek çok diğer romatizmal ve romatizmal olmayan hastalıkta görülebilesidir. Bu durumun yarattığı tanısal zorluk, herhangi bir özgül tanısal testin olmaması ile daha da artmaktadır. Ayrıca birinci ile ikinci basamak sağlık hizmetleri arasında konulan tanıları ve tedavi yaklaşımı arasında farklılık olabildiği vurgulanan bir sorundur (23). Kanada'da yapılan bir çalışmada PMR tanısının romatolog dışı hekimler tarafından konulma oranının %24 olduğu ve tanı için pek çok uygunsuz işlemin yapıldığı bildirilmiştir (24). Bu veriler, PMR'nin kas iskelet sistemi ile uğraşan hekimler haricinde az tanındığını düşündürmektedir.

PMR hastalarında ağrı ve tutukluk dışında başka bulgular da olabilir. Sık görülen klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Dikkatli incelenecek olursa yukarıdaki bulgular pek çok hastalığın seyirinde görülebilir. PMR gibi klinik bulgu veren hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Ayırıcı Tanıda Bazı Önemli Hastalıklar

"Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema" (RS3PE), PMR ile ayırıcı tanıya giren ilgi çekici bir inflamatuvar romatizmal hastalıktır. İlk defa McCarty tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır. Olivieri tarafından bu sendrom için tanı kriterleri oluşturulmuş, buna göre hastalarda; 1. Her iki elde çukurlaşan tarzda ödem, 2. Ani başlangıçlı poliartirit, 3. Yaşın 50 üzerinde olması, 4. RF negatifliği olması gerekmektedir. Bu kliniğe sahip hastalar rahatlıkla PMR veya seronegatif RA olarak yorumlanabilir. Yapılan bir çalışmada RS3PE ile PMR'li hastalar arasında demografik, klinik ve immunolojik bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenlerden dolayı kimi yazarlar RS3PE'yi PMR ile RA arasında ara bir form olarak tanımlamakta iken bazıları ise RS3PE ile PMR'yi aynı hastalığın farklı klinik

Tablo 1. PMR hastalarında sık görülen sorunlar.

En az iki haftadır devam eden sabah tutukluğu
Omuz ve/veya pelvik kuşak ağrısı (omuz %70-95, kalça %50 sıklıkta)
Proksimal eklemlerde sinovit, bisesp tendiniti, subdeltoid ve subakromial bursit
Yukarıdaki nedenlerle eklem hareket açıklığında azalma
Uyku bozukluğu, gece ağrısı, yorgunluk
Ekstremitelerde distalde tutulum: karpal tünel sendromu, el dorsumunda ödem, çoğunlukla el bileği, dizler ve metakarpofalangeal eklemlerde eroziv olmayan artrit
Düşük dereceli ateş, anoreksi, kilo kaybı

görünümleri olduğunu söylemektedir (6). Yapılan çeşitli çalışmalar genetik ve immunolojik mekanizmaların PMR ile RS3PE için benzer olduğunu göstermektedir. Erken RA, PMR ve RS3PE hastalarının periferik kan lenfositlerinin flovitometri yöntemi ile araştırıldığı bir çalışmada PMR ve RS3PE hastalarında aktive T supresör hücrelerinin azalması ile Th1 hücrelerinin artması ortak özellik olarak saptanmıştır ve bu özellikleri ile erken RA'dan net bir biçimde farklıdır (25). Bir başka çalışmada her iki hastalıkta da IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuş, proksimal ve distal sinovit bulgularının benzer olduğu gösterilmiştir (26).

Bu şikayetlerle başvuran bir hastanın neden romatoid artrit (RA) olarak kabul edilmeyeceği ise yanıtlanmamış bir sorudur. Son yıllarda RA tanısının erkenden konulup, hedefe yönelik tedavi uygulanması amaçlanmaktadır. Oysa ki daha önceleri RA'nın PMR ve diğer hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılırken; simetrik tutulumun olması, eklem erozyonu ve sistemik hastalığın varlığı ve semptomların en az 6 hafta olması RA lehine yorumlanmaktaydı. Bu yaklaşım ile örtüşen şekilde 1987 ACR RA sınıflandırma kriterlerinde radyolojik değişikliklerin var olması bir kriter olarak sunuluyordu (27). Oysa ki 2010 yılında yayınlanan ACR sınıflandırma kriterinde süre toplam dört kategorinin yalnızca bir tanesidir ve yalnızca 1 puan verilmektedir. Ayrıca erken tanı konulması amacı ile direkt grafilerde erozyon ve periartiküler osteopeni gibi bulguların gözlenmesi gibi bir kriter söz konusu değildir. Hastalarda sinovit ile eklem tutulumu farklı olarak tanımlanmıştır. Yalnızca hassasiyetin varlığı eklem tutulumu için yeterli olmakta ve tutulan eklem sayısı objektif görüntüleme yöntemleri ile artırılabilir (28). Bu nedenle hastaların radyolojik hasar oluşmadan önceki klinik bulguları PMR ile benzerlik gösterebilir. Ayrıca PMR'li hastalarda da proksimal sinovit görülebilir. Bu nedenlerle RA ile ayırıcı tanıda karar vermek güç olabilmektedir. Kimi yazarlar anti-CCP pozitifliğinin ayırıcı tanıda yardımcı olabileceğini düşünmektedir (29,30). Altmış bir PMR'li hastanın prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada 32 hastanın tanısı değiştiği bildirilmiştir. Dokuz

Tablo 2. PMR'yi sıklıkla taklit edebilen hastalıklar.

Romatizmal hastalıklar
Geç başlangıçlı romatoid artrit
Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)
Geç başlangıçlı spondilartropati
Geç başlangıçlı sistemik lupus eritematozus
Polimiyozit
Vaskülit
Pseudogut
Fibromiyalji
Enfeksiyonlar: viral veya bakteriyel enfeksiyonlar özellikle infektif endokardit
Hematolojik maligniteler (Multiple myeloma, lenfoma, lösemi, miyelodisplazi)
Solid tümörler (Kolon, mide, pankreas, renal hücreli karsinom, prostat, over)
Hipotiroidizm

hastada kalsiyum pirofosfat depo hastalığı, 18 hastada geç başlangıçlı RA, 5 hastada ise geç başlangıçlı spondilartropati tanısı yeni konulan tanılardır (31). RA bu hastalarda en sık revize edilen tanı olarak başka çalışmalarda da karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak başlangıç bulgularının benzer olması nedeni ile doğru tanı uzun dönem takip ile konulabilmektedir (32)

Erken RA dışında ayırıcının diğer zor olduğu durum ise geç başlangıçlı RA (GBRA) olarak bildirilmektedir. Yapılan 10 yıllık bir çalışmada 142 GBRA hastası, 147 PMR ve 42 PMR+DHA hastası ile karşılaştırılmış ve 5 yıllık izlem sonucunda ilk değerlendirmedeki hangi özelliklerin son tanıyı desteklediği araştırılmıştır. Buna göre PMR, daha genç yaş, daha fazla miyalji, proksimal interfalengeal, metakarpofalengeal ve el bileği eklemlerinde daha az tutulum ile korele bulunmuştur. HLA-DRB1\*0101/0102 ve \*0401 PMR hastalarında daha fazladır (33).

PMR'yi taklit edebilen diğer hastalıklar arasında geç başlangıçlı sistemik lupus eritematozus, polimiyozit ve geç başlangıçlı spondilartropati yer almaktadır. Bu hastalıkların laboratuvar ve klinik bulguları daha özgün olduğundan tanıda çok fazla sıkıntı yaşanmamaktadır. Ancak maligniteler bu yaş grubu için ayırıcı tanıya giren hastalıklardır. Atipik özellikler

Tablo 3. PMR tanı kriterleri.

	Bird	Chuang	Healey
Başlangıç yaşı	65 yaş üstü	50 yaş üstü	50 yaş üstü
ESH mm/saat	>40	>40	>40
Klinik görünüm	Bilateral omuzlarda ağrı/tutukluk	En az bir aydır boyun/gövde, omuzlar/üst ekstremitte proksimali, kalça/uyuk proksimali bölgelerinden en az iki tanesinde ağrı/tutukluk	En az bir aydır boyun omuzlar, pelvik kuşak bölgelerinden en az iki tanesinde ağrı
Sabah tutukluğu süresi	>1 saat	-	>1 saat
Ayrıcı tanı	-	DHA dışında diğer nedenler dışlanmalı	Diğer nedenler dışlanmalı
Steroid yanıt	-	-	≤20 mg/ gün steroid kullanımına hızlı yanıt
Konstitüsyonel semptomlar	Kilo kaybı /depresyon	-	-
Diğer semptomlar	Bilateral kolda hassasiyet	-	-
Süre	≤2 hafta	-	-
Tanı için gerekli olanlar	3 ve daha fazla kriterin pozitif olması	Yukarıdakilerin hepsi	Yukarıdakilerin hepsi

(sabah tutukluğunun olmaması, daha yaygın ağrı vb), steroide yanıtızlık klinisyeni maligniteden şüphelendirmelidir.

PMR kliniği ile başvuran hastalarda tanısıl işlemler genelde diğler hastalıkları ekarte etmek için istenir. Temelde yaşanan sıkıntı PMR'yi geç başlangıçlı RA, osteoartrit, inflamatuvar miyopatiler, maligniteler, RS3PE, omuzda dejeneratif rotator manşon sorunları ile ayırıcı tanının yapılmasıdır. Biyokimyasal belirteçler, otoantikolar ve diğler laboratuvar bulguları ayırıcı tanındaki hastalıkların varlığını doğrulamak için kullanılır. PMR için spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) başlangıç tanısında ve takipte kullanılan temel laboratuvar bulgularıdır. IL-6 seviyesinin yüksekliğinin steroide dirençli hastaları gösterebileceği söylenmektedir (6). Ancak unutulmaması istenen bir durum AFR yüksekliği olmasa bile DHA ve PMR hastalığı olabilmektedir. Bu iki hastalıkta %22,5 oranında ESH'nin normal seviyelerde olabildiği bildirilmiştir (34).

Görüntüleme yöntemleri ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalar ile tanıya özel bir yöntem oluşturulamamıştır ancak hastalık patogenezi hakkında daha fazla bilginin edinilmesi söz konusudur. Başlangıçta düşünülüşünün aksine PMR'nin bir kas hastalığından ziyade yaygın tenosinovit ve bursitler ile seyretmesi artık kabul edilen temel özellik olmuştur. Romatizmal hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılan kas iskelet sistemi ultrasonu (US) ile ilgili deneyim artmaktadır. US bulguları 2012 yılında yayınlanan sınıflandırma kriterlerine de alınmıştır. US dışında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) diğler önemli görüntüleme yöntemleridir. Camellino ve Cimmino tarafından PMR tanısında görüntüleme yöntemleri ile ilgili yapılan sistemik derlemeye göre; konvansiyonel radyografilerin ayırıcı tanıda minör rolü vardır. Sintigrafi ile eklem tutulumu gösterilebilmektedir ancak yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı RA ve RS3PE'den ayırım yapamamaktadır. US'de B mod, Duplex US, renkli doppler yöntemleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. En sık kullanılan yöntem olan B modda omuz ve kalça patolojileri incelenebilmektedir. PMR için özellikle omuzda subdeltoid bursit, glenohumeral sinovit, biceps tendiniti, kalça da ise sinovit ve bursit ön planda değerlendirilen patolojilerdir (35). Cantini ve ark. (36) yaptıkları çalışmada yukarıda bahsedilen patolojiler için US MRG ile kıyaslanarak sensitivite ve spesifisite değerleri çalışılmış ve subdeltoid bursit için

%93,7/%100, glenohumeral sinovit %78,3/%93,3 ve biceps tenosinoviti için %100/%100 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmalarda ise kalça tutulumu için sensitivite ve spesifisite değerlerini araştırmışlar, bu değerleri kalça sinoviti için %53/%100, trokanterik bursit için %100/%100, iliopsoas bursit için %60/%100, iskiyogluteal bursit için %80/%100 olarak saptamışlardır (37). Yukarıda bahsedilen bulguların yanı sıra PMR hastalarında %38 karpal tünelde fleksör tendon değişiklikleri, %18 radiokarpal efüzyon, %38 oranında dizde efüzyon, %10 entezit bulunmaktadır (38). Power Doppler (PD) inceleme ile ilgili yapılan bir çalışmada hastaların %46'sında en az bir PD değişikliği (tenosinovit ve sinovit) olduğu, PD değişikliği saptanan hastalarda daha yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve relaps görüldüğü bildirilmiştir (39). PMR hastalarına özel bir US bulgusu tarif edilmektedir. Çift ray görüntüsü adı verilen bu özel bulgu; deltoid kasının iki fasyasının kalınlaşması ve subdeltoid bursanın iki katman olarak hipoekoik bir katman ile ayrılması söz konusudur. Bu bulgu steroid tedavisi sonrası gerilemektedir (40).

US'nin takipte kullanımı ile ilgili az sayıda yayın mevcuttur. Ancak klinik ve laboratuvar değişiklikler ile US değişkenleri arasında bir bağlantı kurulamamıştır (41). PMR tanısında US kullanımı ile ilgili Falsetti ve ark. (31) yaptıkları bir çalışmada, 61 hasta prospektif olarak takip edilmiştir. PMR hastalarında %90 proksimal, %41 periferik eklemlerde sinovit saptanmıştır. Subakromiyal-subdeltoid bursada bilateral inflamasyon varlığı ile el bilek, metakarpofalengeal eklemlerde sinovitin, menisküsde kondrokalsinozis, kalakaneal tendinöz kalsifikasyon, aşıl entezopatisi ve el bileğinde power Doppler US skorunun az olmaları PMR tanısını öngörmeye en faydalı US bulguları olarak saptanmıştır. 2012 kriterlerinin geliştirildiği çalışmada 120 PMR hastası 46 RA, 47 omuz problemi olan hasta ve 21 sağlıklı ile karşılaştırılmış, PMR hastalarında özellikle omuzda subdeltoid bursit ve biceps tenosinovitin daha fazla olduğu, kontrol gruplarına göre kalçada daha fazla anormal bulgu olduğu gösterilmiştir. US, PMR ve RA olgularını birbirinden ayırmakta başarılı değildir (23).

MRG, tanıda sıklıkla kullanılan bir diğler görüntüleme yöntemidir. İnflame olan dokuları US gibi oldukça başarı ile gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada PMR'li hastaların el MRG bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, el tutulumundan bağımsız olarak özellikle ekstansör tenosinovitin

Tablo 4. PMR sınıflandırma kriterlerinde mutlak olması gereken koşullar: yaş  $\geq 50$ , bilateral omuz ağrısı, ve anormal ESH veya CRP olarak bildirilmiştir. Bu koşullar sağlandıktan sonra US yok iken  $\geq 4$ , US kullanıldığında  $\geq 5$  skor PMR olarak sınıflandırılır.

	US kullanılmadığında	US kullanıldığında
Sabah tutukluğunun 45 dakikadan fazla olması	2	2
Kalça ağrısı veya eklem hareket açıklığı kısıtlanması	1	1
RF ve anti-CCP negatifliği	2	2
Diğler eklem tutulumunun olmaması	1	1
En az bir omuzda subdeltoid bursit ve /veya biceps tenosinoviti ve/veya glenohumeral sinovit (posterior veya aksiler) ile en az bir kalçada sinovit ve/veya trokanterik bursit	-	1
Her iki omuzda subdeltoid bursit biceps tenosinoviti veya glenohumeral sinovit	-	1

kontrol grubuna göre daha sık olduğu görülmüştür (42). Sinovit ayırt edici bir özellik olarak bulunmamış, yazarlar çalışmalarını PMR'nin ekstraartiküler tutulum yapan bir hastalık olma teorisini doğrulayan bir sonuç olarak yorumlamışlardır. "T2 spectral presaturation inversion recovery" (SPIR) tekniği ile yapılan bir çalışmada PMR'li hastalarda ekstrakapsüler değışiklikler RA hastalarına göre daha sık izlenirken, sinovit, tenosinovit ve bursit olanları benzer bulunmuştur (43). PMR'li hastalarda PMR-ilişkili boyun ağrısının nedenini sorgulayan bir araştırmada servikal MRG bulguları değerlendirilmiş, 12 PMR hastasının tamamında C5-7 seviyelerinde servikal interspinöz bursada sıvı artışı saptanmıştır. Dejeneratif ve diğer inflamatuvar hastalıklardan oluşturulan 13 hastalık kontrol grubunda ise bu oran 6/13 olarak saptanmıştır (44).

PET ile ilgili olarak 18F deoksiglukoz (FDG) tutulumunun DHA hastalarında %76,9, PMR'de % 75, kontrol grubunda ise %22,7 oranında arttığı bulunmuştur (45). Bir başka çalışmada izole PMR hastalarında FDG-PET taraması yedi vasküler saha, omuzlar, kalçalar ve vertebra spinöz çıkıntılarında yapılmıştır. Başlangıçta %31,4 hastada vasküler ve %93,7 hastada omuz, %51,4 hastada spinöz çıkıntılarda tutulumu saptanmıştır. Takip süresince vasküler ve vertebral tutulum devam etmiştir (46). PET ile ilgili çalışmalardan elde edilen çıkarım; PMR'de aksiyal tutulumun olabilmesidir. Bu tutulum servikal, lomber vertebralarda ve sternoklavikular eklemlerde olabilmektedir.

Sonuç olarak görüntüleme yöntemleri PMR tanısını koymayı kolaylaştırmaktadır. US, MRG ve PET tercih edilebilecek görüntüleme yöntemleridir. Ancak bu görüntüleme yöntemleri PMR'yi geç başlangıçlı RA'dan ayırmakta yetersiz kalmaktadır. Yine de diğer PMR'yi taklit eden durumların ekartasyonunda kullanılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinin takipte kullanılması ile ilgili bilgiler ise sınırlı olmakla birlikte inflamasyonun ne aşamada olduğu değerlendirilebilmektedir.

PMR için tanı "sorunlu" bir konu olduğu için evrensel olarak kabul görmüş tanı ve sınıflandırma kriteri oluşturulamamıştır. Tanı/sınıflandırma kriterlerinin ilki 1979 yılında Bird tarafından oluşturulmuştur (47). 1982 yılında Chuang ve ark. (48) bir başka kriter önermiş, 1984 yılında Healey bu kriterlere steroid tedavisine verilen hızlı cevabı eklemiştir (49). Bu çabalara karşın özellikle birinci basamak hekimlerinin tanı/sınıflandırma kriterleri ile tedavi önerilerini kullanmadıkları bulunmuştur (50). Farklılık gösteren sınıflandırma kriterleri çalışmalar arasında heterojen bir görünüm olmasına da neden olmaktadır.

2012 yılında ise EULAR/ACR tarafından nihai olmayan PMR Sınıflandırma Kriterleri yayınlanmıştır. Kriterlerin yapılan çalışma ile geçerliliği sağlanmıştır ancak dış verilerle geçerliliği henüz çalışılmamıştır. Kriter EULAR/ACR tarafından güncellenerek son haline getirilecektir (23).

## 2012 Nihai Olmayan PMR Kriterleri

2012 kriterleri için hedef kitle 50 yaş ve üstü, 12 haftadan daha az süreden önce bilateral omuz ağrısı ve akut faz reaktanların yüksek olduğu hastalardır. Eğer bu semptomları açıklayan bir tanı yoksa bu kriterler uygulanabilmelidir. Giderek

artan kas iskelet sistemi US kullanımı göz önüne alınarak, kriterler US varlığında ve US yokluğunda olarak ikiye ayrılmıştır. US yokluğunda 6 puan üzerinden 4 veya üstü, US varlığında 8 puan üzerinden 5 veya üstü skorlar PMR olarak kabul edilmiştir. US kullanımı tanıda spesifiteyi artıran bir faktördür. Beş ve daha yüksek skorun PMR'yi diğer durumlardan %66 duyarlılık ve %81 özgüllük sınırında ayırt edebildiği gösterilmiştir. Yeni sınıflandırma kriterinin klinik çalışmalarda daha homojen kohort yaratmak için faydalı olduğu düşünülmektedir. Bu sayede yeni tedavilerin randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmesi mümkün olabilecektir. Kriterler dikkatlice incelendiğinde steroidlere verilen yanıtın artık bir kriter olmadığı görülmektedir. Ayrıca ayırıcı tanıya giren pek çok hastalıkta steroid tedavisine cevap alınacağı unutulmaması gereken bir durumdur.

### Remisyon ve Relaps

PMR'de relaps ve remisyon tanımı yapılan çalışmalarda farklı tarif edilebilmektedir. Bu sorunun önüne geçmek için 2010 yılında uzman konsensus raporu hazırlanmıştır. Bu rapora göre; ağrı, sabah tutukluğu, ESH, CRP, fizik muayenede omuz ağrı/hareket kısıtlılığı, ve kortikosteroid dozunun PMR remisyon ve relaps kriterlerinde kullanılması uygun parametreler olduğu öne sürülmektedir. Kalçanın klinik değerlendirilmesinin yapılması spesifite ve sensitiviyi arttırmaktadır (51).

EULAR tarafından önerilen remisyon kriterlerinde ağrının VAS ile ölçümü, ESH veya CRP, sabah tutukluğu, üst ekstremitte elevasyonu ve hekimin global değerlendirmesi kullanılmakta, izlemde %20-50-70-90 düzelme test edilmektedir (52). Bir başka yöntemde ise benzer parametreler kullanılarak skor elde edilmektedir. Polimyaljiya Romatika Aktivite Skoru (PMR-AS) adlı bu skorun hesaplanması aşağıdaki formül ile yapılmaktadır.

CRP (mg/dl) + Hastanın ağrısının VAS ile değerlendirilmesi (0-10) + Hekimin global değerlendirmesi (0-10) + (Sabah tutuluğu dakikaX0.1) + Üst ekstremitelerin elevasyonu (0= omuzun üstüne kaldırabilir, 1=omuz hizasına kadar kaldırabilir, 2= omuz hizasının altında kalır, 3= hiç hareket yapamaz).

Bu skora göre <1,5 remisyon, 7-1,5 düşük hastalık aktivitesi, 7-17 orta hastalık aktivitesi, >17 yüksek hastalık aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. PMR-AS atakları gösterebilmekte, günlük uygulamalarda uygulanabilmekte ve steroid dozunun ayarlanmasında yardımcı olabilmektedir (53-55).

## PMR ve Diğer Komorbid Hastalıklar

PMR ve DHA'nın seyirinde malignite gelişmesi içinde bazı ilişkiler barındıran bir konudur. Hastalığın ayırıcı tanısında maligniteler bulunmaktadır. Bununla birlikte çok sayıda olgu sunumu ile PMR ile takip edilen hastalarda bir malignitenin geliştiği bildirilmiştir. İsveç'te PMR veya DHA tanısı ile hospitalize edilmiş 35,918 hastanın verileri incelendiğinde bu hastalarda ilk yıl içinde kanser görülme sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir (56). Oysa Norveç'te yapılan bir çalışmada PMR ve DHA tanılı hastaların %9,3, yaş ve cinsiyet gözetenek elde edilen kontrol grubunda %10,8 oranında malignite geliştiği ve arada fark olmadığı bildirilmiştir (57).

## Tedavi

Tedavide geçmişten günümüze en önemli ilaç steroidlerdir. Steroidlerin hangi dozla başlanıp, ne kadar süre ile kullanılacağı ve ne zaman kesileceği cevabı en çok merak edilen sorulardır. Günümüzde başlangıç steroid dozu ile ilgili bazı öneriler olsa da klinisyenler arasında belirgin farklılıklar olabilir. Fransa'da yapılmış bir çalışmada Fransız romatologların British Society for Rheumatology tarafından önerilen 15 mg/gün başlangıç prednizon dozundan daha yüksek dozlar ile tedaviye başladıklarını göstermiştir. Hastaların %45'i en az 25 mg/gün başlangıç dozları ile tedaviye başlamaktadır (58). Konu ile ilgili Cimmino ve ark. (59) yaptıkları bir çalışmada 60 hastada 12,5 mg/gün prednizon ile tedaviye başlanmış, hastaların 47'si remisyona girmiştir. Remisyona girmeyenler ile yapılan karşılaştırmalarda; steroide verilen iyi yanıtın hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, yorgunluk, ateş, kilo kaybı, periferik artrit, karpal tünel sendromu, tenosinovit ve akut faz reaktan seviyelerinden bağımsız olduğu, iki grup arasında tek farkın cevap vermeyenlerde yüksek vücut ağırlığı olduğu gösterilmiştir. Eğer steroide karşı yanıt yetersiz ise PMR'yi taklit eden bazı hastalıkları veya altta yatan DHA'yı düşünmek gerekebilir. DHA tedavisinde prednizon dozları 40-60 mg/gün olarak başlanmalıdır (60). PMR'de remiyon sonrası her 2-3 haftada bir %10 doz azaltılarak 10 mg/gün seviyesine gelinir. Bu aşamadan sonra her ay 1 mg azaltılarak tedavi en az 1-2 yıl sürdürülür. Hızlı doz azaltması durumunda relaps riski artmaktadır. Bununla birlikte yan etkilerin en aza indirilmesi için en düşük doz ile hastaların tedavi edilmesi gerekliliği klinisyeni çoğu zaman bir açmaz içine sokabilir. Zira steroid ile ilgili yan etkilerin hastaların %65'inde görüldüğü tahmin edilmekte ve bu yan etkilerin kümülatif doz ve tedavi süresi ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (61). Steroid kullanımının bırakılması çabası içerisinde %30-60 oranında rekürrens olabildiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra steroid tedavisinin pek çok yan etkisi vardır ve hastaların ileri yaşta ve çoğunlukla komorbid durumları nedeni ile çoklu ilaç kullanımının var olması steroid dozunun uygun biçimde düşülmesini gerektirmektedir (60). Mazzantini ve ark. (62) yaptıkları iki yıllık retrospektif çalışmada 222 PMR nedeni ile steroid tedavisi altındaki hastanın 95'inde en az bir yan etki bildirilmiştir. Doksan beş hastanın 55'inde osteoporoz gelişmiş, 31 tanesinde frajilite kırığı olmuştur. Ayrıca 27 hastada hipertansiyon, 11 hastada diyabet, 9 hastada myokard infarktüsü, 3 hastada inme ve 2 hastada periferik arter hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Bununla birlikte steroidlerin kardiyovasküler hastalıklarda risk artışı yarattığına dair inatçı yanlış olabilir. Yapılan bir çalışmada 364 PMR hastası ortalama 7,6 yıl takip edilmiş miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık ve serbrovasküler olay riskinde artış yaratmadığı, hatta bir koruyucu etkinin olabileceği bildirilmiştir (63).

Hastalarda osteoporoz major komplikasyon olarak öne çıkmaktadır. PMR'de steroidin yan etkisinin dışında osteoporozu eğilim olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur. PMR'de osteoprotegenin (OPG) ve sRANKL düzeyi artmış olarak bulunmuş ve bu durumun kemik döngüsünü bozabileceği iddia edilmiştir (64). Bir başka çalışmada henüz tedaviye başlanmamış

hastalarda kemik rezorpsiyon belirteçlerinin arttığı, formasyon belirteçlerinin ise azaldığı gösterilmiştir (65). Bu hastalarda 2010 ACR önerileri doğrultusunda kalsiyum ve D vitamini steroid ile beraber başlanmalıdır. Hastalarda osteoporoz risk faktörleri sorgulanmalı ve kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir. Postmenapozal steroid kullanan kadınlar ve 50 yaş üzeri steroid alan hastalar kırık için yüksek risk altındadır. Bu hatalarda kırıkları önlemek için diğer osteoporoz ilaçlarının kullanılması da düşünülmelidir (6).

Steroid dışında en fazla kullanılan ajan metotreksattır (MTX). MTX ile yapılmış iki adet randomize kontrollü çalışma bulunmuştur. İlk çalışmada; steroid kullanımına eklenen 10 mg/hafta MTX kullanımının steroid tedavisinin bırakılma süresini kısalttığı, relapsları azalttığı ve kümülatif steroid dozunu düşürdüğü gösterilmiştir. Yan etkiler ise her iki grupta benzerdir (66). Cimmino ve ark. (67) yaptığı çalışmada ise MTX ile tedavi edilen hastalarda yalnız steroid kullananlara göre inflamasyonda hafif derecede bir azalma saptanmıştır. Her iki grupta benzer oranda steroid yan etkileri izlenmiştir. MTX kullanan hastalarda %30,8, kontrol grubunda %44,4 relaps saptanmıştır.

Biyolojik ajanların PMR tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak olgu, olgu serisi ve sınırlı sayıda katılımcısı olan iki randomize kontrollü çalışma vardır. Salvarani ve ark. (68) yaptığı 51 hastalık randomize plasebo kontrollü çalışmada infliksimabın prednizon tedavisine eklenmesinin etkisi araştırılmıştır. Çalışmada eklenen infliksimabın PMR tedavisine bir yararı olmadığı varsa bile çok küçük olduğu bildirilmiştir. Infliksimab kullanımı DHA için de araştırılmış ancak çok etkin bulunmamıştır (69). Kreiner ve Galbo'nun (70) 20 hasta üzerinde randomize kontrollü çalışmada ise etanersept ve plasebonun iki haftalık izlem süresinde etkileri karşılaştırılmıştır. Steroid tedavisi almayan hastalarda etanerseptin hastalık aktivitesini azalttığını ancak bu etkinin orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Buna karşılık Corrao ve ark. (71) diyabetli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında etanerseptin steroid tedavisinden ayırma üzerine olumlu etkisinin olabileceğinden bahsetmektedir. Steroid tedavisine dirençli 6 hastalık bir seride etanerseptin faydalı olabileceği bildirilmiştir (72). Tüm bu bulgular incelendiğinde anti TNF, PMR tedavisinde başarılı görünmemektedir. Bu nedenle hastalık patogenezinde sorumlu diğer sitokinlere yoğunlaşmak gerekmektedir. IL-6 antagonistleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamış, semptomları azalttığına yönelik bir adet editöre mektup bulunmuştur (73).

## Sonuç

PMR ileri yaş grubunda sık izlenen kronik inflamatuvar hastalıklardan bir tanesidir. Hastalığın tanımı, ayırıcı tanısı ile ilgili pek çok sorun halen devam etmektedir. Tanı veya sınıflandırma kriterleri ile ilgili çalışmalar devam etse de henüz tam olarak sonuçlanmamıştır. Tanıda herhangi bir spesifik laboratuvar veya görüntüleme yöntemi yoktur. Son yıllarda US kullanımı mucize yaratmasa da önemini arttırmaya başlamıştır. PET kullanımı ile ilgili umut verici gelişmeler sağlanmıştır. Hastaların izleminde tanının değişmesi söz konusu olabildiğinden ve bu hastalarda DHA sık görüldüğünden hasta takipleri dikkatle yapılmalıdır. Takiplerde standardize değerlendirme yöntemlerinin kullanılması

remisyon ve relaps kararları ile tedaviye yanıtızılığın değeriendirilmesi açısından önem taşır. Tedavide ilk seçenек steroidlerdir. Steroide ceapsızlık, steroid yan etkileri durumlarında MTX kullanımını düşünölmelidir. Biyolojik ajanların kullanımını ile bilgiler çelişkilidir.

Tanıda ve takipte göröntüleme yöntemlerinin kullanımı, PMR'ye özgl sitokinlerin belirlenmesi, DMARD kullanımının erken dönemde başlanmasının etkisi, IL-6 antagonistlerinin kullanımı, steroide cevapsız veya nükslerle seyreden hastaların önceden tahmin edilebilmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Çıkar Çatışması:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

- Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1071-83.
- Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:289-93.
- Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995;38:369-73.
- Schaufelberger C, Bengtsson BA, Andersson R. Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J of Rheumatology* 1995;34:261-4.
- Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Nozu T. The rate of polymyalgia rheumatica (PMR) and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in a clinic where primary care physicians are working in Japan. *Rheumatol Int.* 2011 Mar 24. [Epub ahead of print]
- Soriano A, Landolfi R, Manna R. Polymyalgia rheumatica in 2011. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:91-104.
- Pamuk ON, Dönmez S, Karahan B, Pamuk GE, Cakir N. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in northwestern Turkey: Clinical features and epidemiological data. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:830-3.
- Aydeniz A, Altındağ O, Öğüt E, Gürsoy S. Late onset spondyloarthropathy mimicking polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int* 2012;32:1357-8.
- Liozon E, Ouattara B, Rhaiem K, Ly K, Bezanahary H, Loustaud V et al. Familial aggregation in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a comprehensive literature review including 4 new families. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):89-94.
- Bartolome MJ, Martínez-Taboda VM, Lopez-Hoyos M, Blanco R, Rodriguez-Valverde V. Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: genetic and T cell repertoire analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:259-64.
- Perfetto F, Moggi-Pignone A, Becucci A, Cantini F, Di Natale M, Livi R, et al. Seasonal pattern in the onset of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1662-3.
- Peris P. Polymyalgia rheumatica is not seasonal in pattern and is unrelated to parvovirus b19 infection. *J Rheumatol* 2003;30:2624-6.
- Soriano A, Verrecchia E, Marinaro A, Gioviale M, Fonnesu C, Landolfi R, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: report of 10 cases and review of the literature. *Lupus* 2012;21:153-7.
- Alvarez-Rodríguez L, Lopez-Hoyos M, Mata C, Marin MJ, Calvo-Alen J, Blanco R, et al. Circulating cytokines in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2010;69:263-9.
- Straub RH, Glück T, Cutolo M, Georgi J, Helmke K, Schölmerich J, et al. The adrenal steroid status in relation to inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumour necrosis factor) in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2000;39:624-31.
- Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1286-94.
- Uddhammar A, Sundqvist KG, Ellis B, Rantapää-Dahlqvist S. Cytokines and adhesion molecules in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998;37:766-9.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
- Boiardi L, Casali B, Farnetti E, Pipitone N, Nicoli D, Cantini F et al. Relationship between interleukin 6 promoter polymorphism at position -174, IL-6 serum levels, and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2006;33:703-8.
- Kreiner F, Galbo H. Insulin sensitivity and related cytokines, chemokines and adipokines in polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 2010;39:402-8. E-pub ahead of print.
- Kreiner F, Langberg H, Galbo H. Increased muscle interstitial levels of inflammatory cytokines in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2010;62:3768-75.
- Straub RH, Herfarth HH, Rinkes B, Konecna L, Gluck T, von Landerberg P, et al. Favorable role of interleukin 10 in patients with polymyalgia rheumatica. *The Journal of Rheumatology* 1999;26:1318-25.
- Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012;64:943-54.
- Bahlas S, Ramos-Remus C, Davis P. Utilisation and costs of investigations, and accuracy of diagnosis of polymyalgia rheumatica by family physicians. *Clin Rheumatol* 2000;19:278-80.
- Shimajima Y, Matsuda M, Ishii W, Gono T, Ikeda S. Analysis of peripheral blood lymphocytes using flow cytometry in polymyalgia rheumatica, RS3PE and early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:1079-82.
- Oide T, Ohara S, Oguchi K, Maruyama M, Yazawa M, Inoue K, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome in Nagano, Japan: clinical, radiological, and cytokine studies of 13 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:91-8.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Niccoli L, Macchioni P, Boiardi L, et al. Inflamed shoulder structures in polymyalgia rheumatica with normal erythrocyte sedimentation rate. *Arthritis Rheum* 2001;44:1155-9.
- Ceccato F, Roverano S, Barrionuevo A, Rillo O, Paire S. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol* 2006;25:854-7.
- Falsetti P, Acciai C, Volpe A, Lenzi L. Ultrasonography in early assessment of elderly patients with polymyalgic symptoms: a role in predicting diagnostic outcome? *Scand J Rheumatol* 2011;40:57-63.
- Pease CT, Haugeberg G, Morgan AW, Montague B, Hensor EM, Bhakta BB. Diagnosing late onset rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and temporal arteritis in patients presenting with polymyalgic symptoms. A prospective longterm evaluation. *J Rheumatol* 2005;32:1043-6.
- Pease CT, Haugeberg G, Montague B, Hensor EM, Bhakta BB, Thomson W et al. Polymyalgia rheumatica can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:123-7.
- Ellis ME, Ralston S. The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgic rheumatica/giant cell arteritis syndrome. *Ann Rheum Dis* 1983;42:168-70.
- Camellino D, Cimmino MA. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:77-86.

36. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, Macchioni L, et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. *The Journal of Rheumatology* 2001;28:1049-55.
37. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Padula A, Olivieri I, Boiardi L, et al. Inflammatory changes of hip synovial structures in polymyalgia rheumatica. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005;23:462-8.
38. Mori S, Koga Y, Ito K. Clinical characteristics of polymyalgia rheumatica in Japanese patients: evidence of synovitis and extracapsular inflammatory changes by fat suppression magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol* 2007;17:369-75.
39. Macchioni P, Catanoso MG, Pipitone N, Boiardi L, Salvarani C. Longitudinal examination with shoulder ultrasound of patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1566-9.
40. Rozin AP. US imaging of shoulder fasciitis due to polymyalgia rheumatica. *Neth J Med* 2008;66:88.
41. Jiménez-Palop M, Naredo E, Humbrado L, Medina J, Uson J, Francisco F, et al. Ultrasonographic monitoring of response to therapy in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2010;69:879-82.
42. Cimmino MA, Parodi M, Zampogna G, Barbieri F, Garlaschi G. Polymyalgia rheumatica is associated with extensor tendon tenosynovitis but not with synovitis of the hands: a magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:494-9.
43. McGonagle D, Pease C, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Comparison of extracapsular changes by magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2001;28:1837-41.
44. Salvarani C, Barozzi L, Cantini F, Niccoli L, Boiardi L, Valentino M, et al. Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2008;67:758-61.
45. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246-9.
46. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:672-7.
47. Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, Mowat AG, Wood PH. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434-9.
48. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Annof Int Med* 1982;97:672-80.
49. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semi Arthritis Rheum* 1984;13:322-8.
50. Barraclough K, Liddell WG, du Toit J, Foy C, Dasgupta B, Thomas M, et al. Polymyalgia rheumatica in primary care: a cohort study of the diagnostic criteria and outcome. *Fam Pract* 2008;25:328-33.
51. Dejaco C, Duftner C, Cimmino MA, Dasgupta B, Salvarani C, Crowson CS, et al. International Work Group for PMR and GCA. Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a literature search compared with a Delphi-based expert consensus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:447-53.
52. Leeb BF, Bird HA, Neshor G, Andel I, Hueber W, Logar D, et al. EULAR response criteria for polymyalgia rheumatica: results of an initiative of the European Collaborating Polymyalgia Rheumatica Group (subcommittee of ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1189-94.
53. Cleuziou C, Binard A, De Bandt M, Berthelot JM, Saraux A. Contribution of the polymyalgia rheumatica activity score to glucocorticoid dosage adjustment in everyday practice. *J Rheumatol* 2012;39:310-3.
54. Leeb BF, Rintelen B, Sautner J, Fassel C, Bird HA. The polymyalgia rheumatica activity score in daily use: proposal for a definition of remission. *Arthritis Rheum* 2007;57:810-5.
55. Binard A, de Bandt M, Berthelot JM, Saraux A; Inflammatory Joint Disease Working Group of the French Society for Rheumatology. Performance of the polymyalgia rheumatica activity score for diagnosing disease flares. *Arthritis Rheum* 2008;59:263-9.
56. Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1158-63.
57. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT. No increased frequency of malignant neoplasms in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. *J Rheumatol* 2002;29:2143-7.
58. Ornetti P, Guillibert-Karras C, Garrot JF, Gros F, Gérard N, Julien L, et al. Study of professional practices among rheumatologists in Burgundy: initial corticotherapy in polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol* 2011;30:51-6.
59. Cimmino MA, Parodi M, Montecucco C, Caporali R. The correct prednisone starting dose in polymyalgia rheumatica is related to body weight but not to disease severity. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:94.
60. Gonzalez-Gay MA, Agudo M, Martinez-Dubois C, Pompei O, Blanco R. Medical management of polymyalgia rheumatica. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1077-87.
61. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1833-8.
62. Mazzantini M, Torre C, Miccoli M, Baggiani A, Talarico R, Bombardieri S, et al. Adverse Events During Longterm Low-dose Glucocorticoid Treatment of Polymyalgia Rheumatica: A Retrospective Study. *J Rheumatol* 2012;39:552-7.
63. Maradit Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Davis JM 3rd, Hunder GG, Gabriel SE. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2007;57:279-86.
64. Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Boiardi L, Salvarani C, Macchioni P, et al. Circulating RANKL/OPG in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:621-3.
65. Barnes TC, Daroszewska A, Fraser WD, Bucknall RC. Bone turnover in untreated polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:486-90.
66. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:493-500.
67. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bartoloni Bocci E, Montecucco C, et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:395-400.
68. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:631-9.
69. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-630.
70. Kreiner F, Galbo H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:176.
71. Corrao S, Pistone G, Scaglione R, Colomba D, Calvo L, Licata G. Fast recovery with etanercept in patients affected by polymyalgia rheumatica and decompensated diabetes: a case-series study. *Clin Rheumatol* 2009;28:89-92.
72. Catanoso MG, Macchioni P, Boiardi L, Pipitone N, Salvarani C. Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with etanercept: an open pilot study. *Arthritis Rheum* 2007;57:1514-9.
73. Hagihara K, Kawase I, Tanaka T, Kishimoto T. Tocilizumab ameliorates clinical symptoms in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2010;37:1075-6.