

Eva Bornefalk, ST-läkare, med dr, Länssjukhuset, Halmstad (eva.bornefalk@telia.com)

Ingrid E Lundberg, överläkare, professor, reumatologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, enheten för reumatologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

ABC om

Temporalisarterit

r Temporalisarterit, eller jättecellsarterit, är en förhållandevis vanlig sjukdom i Skandinavien, vanligare än i övriga världen [1]. Antalet nydiagnostiserade fall per år är här ca 20 per 100 000 personer äldre än 50 år, och medelåldern vid diagnosen är idag drygt 65 år [2]. Kvinnor drabbas två till tre gånger oftare än män. Incidensen har ökat i Sverige de senaste 30 åren, vilket kan spegla en god medvetenhet om diagnosen bland svenska läkare likaväl som en faktisk ökning. Enligt en obduktionsstudie från 1973 förlöpte temporalisarterit då ofta odiagnostiserad [3]. I denna studie sågs en prevalens på 1,7 procent för temporalisarterit i ett stort biopsimaterial inkluderande 20 000 avlidna. Denna studie indikerar att temporalisarterit då var, och sannolikt fortfarande är, ett underdiagnostiserat tillstånd.

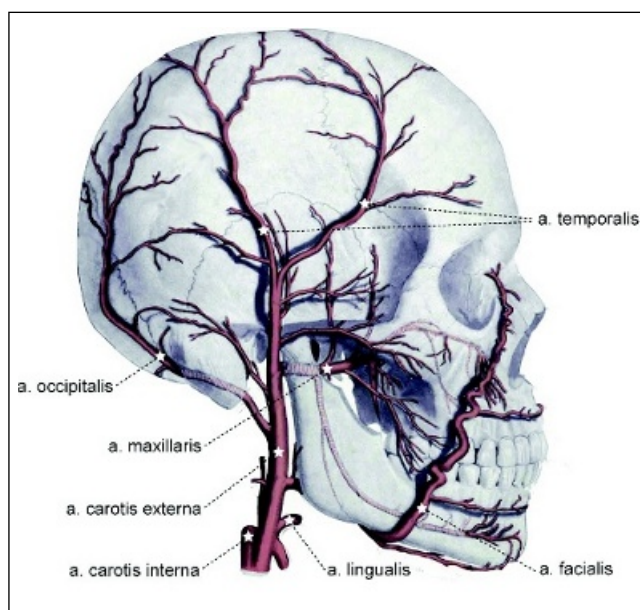
Patogenes

Anledningen till den högre förekomsten av temporalisarterit i Skandinavien är oklar. Sannolikt finns en genetisk komponent med koppling till HLA-DR4. Någon form av miljökomponent har också diskuterats samt att infektion skulle kunna vara en utlösande faktor [1].

Det har funnits olika teorier kring hur kärlinflammationen vid temporalisarterit uppkommer. Inflammationen uppträder fläckvis vid denna vaskulit. En aktuell hypotes är att den inflammatoriska processen startar i de större artärernas yttre vägglager, adventitia. I detta lager finns små kapillärer som utgör kärlens egen blodförsörjning: vasa vasorum. T-celler och triggande antigener konfronteras i adventitia, vilket resulterar i gammainterferonproduktion från T-cellerna. Denna gammainterferonproduktion driver sannolikt sjukdomsprocessen vid temporalisarterit [4, 5]. Gammainterferon rekryterar makrofager, som i sin tur producerar proinflammatoriska cytokiner och metalloproteinaser samt bildar jätteceller. Det inflammatoriska infiltratet i artärväggarna medför svullnad och kärlväggshypertrofi, med risk för ischemiska skador som följd.

Två symtomkomplex

De flesta läkare har stött på åtminstone någon patient med temporalisarterit. Diagnosen kan ändå ibland vara lätt att förbise. Symptomatologin är skiftande, vilket kan ge en förvillande bild. Två huvudsakliga symtomkomplex kan urskiljas: systemisk inflammation och ischemisymtom. Synförlust är



Kärlinflammationen vid temporalisarterit drabbar framför allt de stora och medelstora artärerna i huvudet. Ibland drabbas också aorta och dess avgångar till armar och hals. Från Sobotta & Becher, *Atlas of human anatomy*, 1975.

Symptomatologi

- Huvudvärk – vanligaste debutsymtom
- Skalpömhets – vanligt
- Tugg-claudicatio – drabbar hälften av patienterna
- Nekros av tungan – sällsynt
- Synförlust – den mest fruktade manifestationen
- Neurologiska symtom – drabbar cirka en tredjedel
- Systemiska symtom – ses hos hälften av patienterna
- Polymyalgia rheumatica – förekommer ofta

Patienterna kan, beroende på symtombilden, söka inom de flesta specialiteter vid insjuknandet.

den mest fruktade ischemikomplikationen, men kärlocklusion till följd av inflammation kan ge ett flertal olika manifestationer. Tungnekros är ett exempel, som illustreras av fallbeskrivningarna. Den andra huvudkategorin med främst systemisk inflammation har oftast allmänsymtom i form av feber, anorexi, nattliga svettningar, svaghet och depression.

Klinisk bild

Huvudvärk är troligen det vanligaste symtomet och uppträder hos två tredjedelar av patienterna. Den är ofta uttalad och lokaliserad främst till nack- eller tinningregionen men kan vara mer diffus. Samtidig skalpömhet är vanlig och lokaliserad till nacke och tinningregion, ibland mer diffust [4].

Nästan hälften av patienterna drabbas av tugg-claudicatio på grund av ischemi i käkmuskulaturen. Ibland drabbas också tungans eller svalgets muskler av intermitterent claudicatio. I sällsynta fall (som i Fall 1) kan markant kärlocklusion leda till nekros av tungan – även skalpen. Samtliga dessa symtom kan förklaras av ischemi beroende på inflammatorisk ocklusion av carotis externa-kärlträdet.

Ocklusion av a carotis internas förgreningar kan leda till den mest fruktade manifestationen, synförlust, som kan vara uni- eller bilateral, partiell eller total. Upp till 20 procent av dem med diagnostiserad temporaliserit har synförlust. Oftast är det en tidig manifestation, som kan föregås av ett viktigt varningstecken – amaurosis fugax – hos uppemot hälften av de drabbade [6]. Patienterna beskriver ofta en skugga som täcker ett öga i samband med värme eller kroppsansträngning. Ett annat ögonsymtom, också ett ischemitecken, är ljusblixtar. När patienten väl förlorat synen helt eller delvis är detta vanligen permanent. Det finns dock en rapport om att kortisonbehandling som sätts in inom 24 timmar efter synförlust kan förbättra synen hos hälften [6]. Om obehandlat drabbas sannolikt det andra ögat inom 1–2 veckor.

Neurologiska symtom [7], t ex neuropatier och, mer ovanligt, transitoriska ischemiska attacker och stroke, drabbar 30 procent av patienterna. Neuropsykiatriska manifestationer är konfusion, depression och psykos. Hos 10–15 procent drabbas större artärer avgående från aorta, särskilt a carotis, a subclavia och a brachialis. Arm-claudicatio kan vara ett symtom på engagemang av aortabågens grenar. I senare sjukdomsfaser har ökad förekomst av aortaaneurysm rapporterats [1].

Ungefär hälften av patienterna har systemiska symtom, med feber, som oftast är låggradig men som ibland (15 procent) kan nå upp till 39–40°C. Hög SR och stegrade akutfasreaktanter är exempel på övriga systemmanifestationer. De två symtomkomplexen med vasculära respektive systemiska symtom är inte renodlade, utan blandformer är vanliga.

Polymyalgia rheumatica (PMR) förekommer ofta tillsammans med temporaliserit. PMR karakteriseras av värk och morgonstelhet i nacke, skulder- och höftregionerna. Bilateral skulderbursit är också typiskt [8]. SR är vanligtvis ökad (>40 mm). PMR är tre till fyra gånger vanligare än temporaliserit, åtminstone vad gäller diagnostik. Orsaken till PMR är inte känd, inte heller det histopatologiska korrelatet till muskelsmärken. Enligt en teori är PMR en lindrig form av den systemiska varianten av temporaliserit. En annan mening är att muskelsymtomen vid PMR orsakas av ledinflammation med utstrålade smärta till musklerna. Myalgierna/bursiterna svarar prompt på kortisonbehandling, vanligtvis i lägre doser än vad som krävs vid temporaliserit. Sjukdomen har ofta ett mer benignt förlopp än temporaliserit.

Utredning

När misstanke om temporaliserit väl uppkommit är utredningsgången tämligen enkel med anamnes, status, SR/CRP och temporalisbiopsi som huvudmoment.

Fall 1

63-årig rökande kvinna väsentligen frisk

fick i slutet av maj 2001 nackhuvudvärk. Efter en vecka tillkom vänstersidig huvudvärk. Remitterades till infektionsklinik på miss-tanken meningit. DT hjärna och lumbalpunktion visade normalfynd. Två dagar senare bedömning akut av ögonläkare på grund av tillkomst av dimsyn. Undersökningen utföll normalt. Remiss till ortoped, som inte fann något anmärkningsvärt. Ithållande huvudvärk och ömhet temporalt, framför allt på höger sida, utvecklades under juni. Remiss den 6 juli till invärtesmedicinsk akutmottagning. SR var då 80 mm.

Symtomen tolkades som temporaliserit. Behandling med 60 mg prednisolon/dag under 5 dagar startades. Därefter nedtrappning till 40 mg/dag i 14 dagar. Huvudvärken minskade. SR sjönk till 10 mm i slutet av juli. CRP var då 34 mg/l (normalvärde <7 mg/l). Temporalisbiopsi visade inga tecken till temporaliserit.

Två dagar efter sänkning av kortison dosen från 40 till 30 mg/dag sökte patienten akut med ett sår lateralt på höger tungbas. I en dryg vecka hade hon bara kunnat få i sig flytande föda, även det svårt på grund av smärta i käken och domningskänsla och stickningar i tungan. Hon hade fått nystatin via vårdcentralen på misstanke om svampinfektion, utan effekt. Var mycket smärtpåverkad, trött och hade svårt att tala.

I status noterades en slingrig, svullen temporalartär på vänster sida och lätt skalpömhet parietalt. Ingen palpationsömhet över käkleden, som dock smärtade vid rörelse. Differentialdiagnostiska överväganden gjordes, bl a biopsierades tungsåret. Biopsin visade uttalad, ospecifik, kronisk inflammation men inga jätteceller eller granulom. Inget malignitetssuspekt sågs. Det hela bedömdes som underbehandlad temporaliserit, och patienten fick infusion med metylprednisolon 1 g intravenöst dag 1, därefter 500 mg dagligen under två dagar.

Ny temporalisbiopsi utfördes den 7 augusti, två månader efter symtomdebuten, en månad efter diagnosen och under pågående behandling med höga kortison doser. Nu sågs kronisk inflammation och flerkärniga jätteceller i kärlväggen.

Efter högdos metylprednisolon läkte såret på tungan successivt. Efterföljande perorala kortisonbehandling blev långvarig. Höga doser krävdes för symtomfrihet, och nedtrappning pågick ännu efter två år.



Kärlocklusion till följd av inflammation kan ge symtom som exempelvis tungnekros. Bilden visar sår lateralt på tungan, vilket drabbade patienten i Fall 1.

Viktigt att minnas är att temporaliserit är en sjukdom som, trots adekvat behandling, kan ha ett mycket långdraget förlopp.

Anamnes. Anger patienten en ny typ av huvudvärk som symptom? Föreligger skalpömhet, särskilt över temporal- eller occipitalartererna? Har patienten känt av tugg-claudicatio? Efterhör allmänsymtom och/eller proximala myalgier och stelhet. Viktigt är att inte glömma att fråga efter episod av synfältsförändring den senaste tiden.

Status. I status är det viktigaste en grundlig kärlundersökning med palpation av framför allt temporalisarterer. Dessa kan vara förtjockade, ömma och ibland rodnade. Svaga eller upphävda pulsationer kan också vara kliniska tecken på temporaliserit. För att identifiera inflammation i större artärer rekommenderas mätning av blodtryck i båda armarna. Oliksidiga värden kan vara tecken på kärlocklusion i aortabågen och dess avgångar, vilket kan verifieras med ultraljudsundersökning av kärlträdet. Blåsljud sägs kunna höras över a carotis, a subclavia, a axillaris och a brachialis.

Laboratorieanalyser. Specifikt diagnostiskt test saknas. SR och CRP är vanligen förhöjda. CRP anses idag vara den känsligaste indikatorn på sjukdomsaktivitet [9]. Anmärkningsvärt är att 24 procent av patienter med positiv temporalisbiopsi hade normal SR i ett amerikanskt material [10]. Serumnivåer av IL-6 föreslogs som en mer känslig markör, men ingår idag inte i klinisk praxis.

Övriga undersökningar. Temporalisbiopsi rekommenderas starkt, eftersom positiv biopsi vägleder den vidare handläggningen. Biopsin görs helst innan eller i samband med att behandling påbörjas, men även senare biopsier har diagnostiskt värde. Flerkärniga jätteceller påträffas i högst två tredjedelar av biopsierna och utgör inget diagnostiskt krav. Karakteristiskt för inflammation vid temporaliserit är den fläckvisa distributionen, varför man bör ta en stor biopsi på åtminstone 3 cm om status inte är konklusivt. Att med ultraljud identifiera ödematösa kärllavsnitt kan vara av värde men har ännu inte blivit klinisk praxis [11]. Dopplerundersökning av kärlträdet eller angiografi rekommenderas vid misstanke om storkärlsengagemang (aorta/axillaris/subclavia).

Diagnos

American College of Rheumatology (ACR) har definierat kriterier för temporaliserit/jättecellsariter. Kriterierna är tänkta att användas för främst klassifikation, t ex i kliniska studier, men de ger en fingervisning om entiteten temporaliserit. En patient med vaskulit anses enligt dessa kriterier ha temporaliserit om tre eller fler av nedanstående fem kriterier uppfylls (sensitiviteten är 93,5 procent och specificiteten 91,2 procent):

- sjukdomsdebut vid 50 års ålder eller senare
- ny huvudvärk (antingen helt nyttillkommen huvudvärk eller en för patienten ny typ av huvudvärk)
- temporalartärsabnormitet (palpationsömhet över temporalartär eller minskad pulsation som inte är relaterad till cervikalartärsstenos)
- stegrad SR (≥ 50 mm)
- »onormal« temporalisbiopsi, dvs 50 procent av positiva biopsier visar granulomatös inflammation med jätteceller. Övriga 50 procent av positiva biopsier visar ett inflammatoriskt cellinfiltrat med huvudsakligen lymfocyter [12]. En tiondel av diagnostiserade temporaliseriter har angetts vara biopsinegativa, men frekvensen varierar mellan olika studier [13].

Behandling

Vid måttlig till stark sannolikhet för temporaliserit bör behandling omedelbart påbörjas. Kortison är förstahandsval

Fall 2

76-årig kvinna med migrän

sökte öron-, näs- och halsläkare akut i början av oktober 2001. Hon hade då en veckas anamnes på trötthetskänsla i nacke och käkleder samt pannhuvudvärk. Tidigare väsentligen frisk, förutom flerårig anamnes på migränattacker med illamående.

Huvudvärken var nu av annan karaktär än den välkända migränvärken. Hon var inte illamående men hade noterat gråvita beläggningar på tungan. Antibiotikabehandlades för feber. Några dagar före akutbesöket fick hon smärta i tungan och nedsatt talförmåga. Ingen skalpömhet eller synpåverkan.

I status noterades en gråvitaktig beläggning på nästan hela tungan med bara ett litet friskt område på höger sida. Större delen av tungan var svullen och blåaktig. SR var 38 mm och CRP 62 mg/l. Temporalisbiopsi visade kronisk inflammation i adventitia och media, övergripande på intiman, som var kraftigt ödematöst uppdriven, med minskat kärllumen. I adventitia sågs en akut inflammation och enstaka jätteceller.

Den histopatologiska bilden bedömdes vara förenlig med temporaliserit/jättecellsariter. Patientens tungsymtom tolkades som ischemiorsakade till följd av jättecellsariter med oklusion av tungans kärl.

Behandling med intravenöst metylprednisolon 250 mg hejdade inflammationen och svullnaden av tungan. Den redan nekrotiska delen av tungan gick inte att rädda, däremot kunde patientens talförmåga bevaras.



Förtjockad temporalisartär, antingen segmentellt (ovan) eller över hela tinningen (till höger), kan ses vid temporaliserit.

Kortison

är första behandlingsval, och behandlingen bör inledas snabbt.

Vid allvarliga debutsymtom – ögonsymtom, stark misstanke om ögonsymtom eller nekros i a carotis externas försörjningsområden – rekommenderas intravenös pulsbehandling med metylprednisolon i doser om 250–1 000 mg dagligen under 3 dagar, därefter övergång till peroral behandling.

Vid mindre akuta symtom räcker peroral behandling med startdosen 30–60 mg prednisolon per dygn.

Behandlingen ges som singeldos eller delat på två dygnsdoser.

Nedtrappningen styrs av symtomen och kan påbörjas så snart patienten är symtomfri. Nedtrappningen bör ske långsamt. Riktmärke är små sänkningar var till varannan vecka tills man nått dosen 15 mg dagligen. Hos 90 procent uppnås denna dygnsdos efter 2 månader. Efter 6 månader är det önskvärt att ha nått ned till en dygnsdos på 2,5–7,5 mg.

Vid recidiv räcker det ofta med liten kortisonökning, vilket också minskar risken för kortisonrelaterade biverkningar.

[1]. Hos en stor majoritet av patienterna ger kortison symptomförbättring inom två dygn och förebygger framtida vasculära komplikationer [14]. Vad gäller dosering av kortison skiljer sig behandlingstraditionerna mellan tex USA och Sverige [4, 15]. I amerikansk litteratur rekommenderas högre doser, medan man i Sverige har en försiktigare strategi med lägre doser. Den försiktigare strategin kan motiveras av de biverkningar som ofta ses vid kortisonbehandling, såsom osteoporos, hypertoni, blodsockerstegring och hudatrofi.

Prognosen för de flesta patienter med temporaliserit är god, och de flesta patienter brukar kunna avsluta kortisonbehandlingen efter cirka två år. Återfall är dock vanliga vid kortisonnedtrappning. Erfarenheter från flera reumatologkliniker [15] har visat att man då inte behöver öka dosen dramatiskt. I stället räcker det att återgå till närmaste tidigare effektiva dos, bibehålla den cirka 1–3 månader och därefter åter göra ett reduceringsförsök.

Steroidbehandling dämpar påslaget av proinflammatoriska cytokiner såsom IL-1 β och IL-6. Gammainterferon påverkas dock inte av steroidbehandling och sannolikt inte heller metalloproteinaser eller cytokinet TGF- β , som påvisats i kärlväggen vid temporaliserit. Detta kan vara en förklaring till varför steroider inte läker sjukdomen och varför kortisonbehandlingen ofta måste ges under mycket lång tid, ibland mer än två år.

Alternativa terapier har föreslagits, men kortison kvarstår som förstahandsval. Metotrexat är den mest lovande steroidsparande behandlingen [16]. I en studie undersöktes effekten av TNF-blockerande preparat på fyra patienter med kortisonresistent temporaliserit som efter fyra års kortisonbehandling fortfarande behövde höga doser prednisolon. De hade alla utvecklat allvarliga kortisonrelaterade biverkningar, såsom diabetes eller osteoporos. Av dessa patienter svarade tre med remission efter två infusioner infliximab, och effekten kvarstod efter ett halvår trots att kortison utsatts. Infliximabbehandlingen tolererades väl av de fyra patienterna [17]. Kontrollerade studier med anti-TNF-behandling av temporaliserit saknas dock.

Osteoporos. Patienter med temporaliserit tappar bentäthet och har högre frakturincidens än normalpopulationen [E Nordborg, pers medd, 2004]. Denna komplikation kan relateras till de höga kortisondoserna. Idag finns bra program för diagnostisering och behandling av patienter med risk för osteoporos, och de bör implementeras på patienter som får diagnosen temporaliserit [18]. I samband med insättning av kortison bör alla patienter få substitution med kalk och vitamin D-preparat. Till patienter med låg bentäthet och/eller genomgången lågenergifraktur bör en bisfosfonat läggas till.

Sammanfattningsvis är temporaliserit/jättecelsarterit sannolikt fortfarande ett underdiagnostiserat tillstånd, trots god medvetenhet bland svenska läkare. Beroende på symtombilden kan patienterna söka inom de flesta specialiteter. Man får inte invänta temporalisbiopsi innan steroidbehandling börjas. Biopsin kan vara diagnostisk trots att steroidbehandling har startats, vilket Fall 1 illustrerar, och fördröjd behandling kan leda till svåra konsekvenser för patienten. Biopsi är dock önskvärd inom de närmaste dagarna efter insatt behandling.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:413-21.

De flesta är ense om att

- temporalisbiopsi ska göras i diagnostiskt syfte
- kortison är förstahandsbehandling

Åsikterna går isär vad gäller

- dosering och duration av kortisonbehandling
- alternativa behandlingar

3. Östberg G. An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1973;237(suppl):1-59.
4. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-71.
6. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, Martinez-Taboada VM, Delgado-Rodriguez M, Figuera M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998;41:1497-504.
9. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:17-24.
10. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041-8.
12. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1074-87.
13. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45:140-5.
15. Lundberg I, Hedfors E. Restricted dose and duration of corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1990;17:1340-5.
18. Arbetsgruppen mot osteoporos Handläggning av osteoporos vid inflammatorisk reumatisk sjukdom. Vårdprogram. Svensk reumatologisk förening; 2004.