

Lavori originali

LA POLIMIALGIA REUMATICA

POLYMYALGIA RHEUMATICA

P. MACCHIONI

**Unità Operativa di Reumatologia - Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia*

RIASSUNTO

La polimialgia reumatica è una delle più diffuse malattie infiammatorie della popolazione anziana e rappresenta una delle più comuni indicazioni alla terapia protratta con steroidi. Nonostante la diagnosi sia facile nei casi classici può non essere semplice la diagnosi differenziale verso altre comuni patologie infiammatorie o non infiammatorie dell'anziano. Questa breve review è un aggiornamento sulle attuali tecniche diagnostiche e sulle nuove possibilità terapeutiche ora disponibili.

Parole chiave: polimialgia reumatica, terapia, corticosteroidi,

SUMMARY

Polymyalgia rheumatica is one of the most widespread inflammatory rheumatic conditions of the elderly, and represent one of the most common indications for long term steroid treatment in the community. Although of easy diagnosis in classical cases many features of polymyalgia rheumatica can lead to diagnostic error. This review is an up to date on the new diagnostic tools and on the new available therapeutic options.

Key word: polymyalgia rheumatica, therapy, corticosteroid

La polimialgia reumatica (PMR) è una malattia infiammatoria di origine sconosciuta caratterizzata da dolore e rigidità mattutina localizzati al cingolo scapolare, pelvico e al collo che generalmente ha una buona e rapida risposta a basse dosi di corticosteroidi e con una prognosi favorevole (1).

EPIDEMIOLOGIA E CRITERI DIAGNOSTICI.

La PMR è una malattia relativamente comune con una prevalenza di una caso ogni 130 soggetti di più di 50 anni. In uno studio su popolazione svolto nel distretto sanitario di Reggio Emilia nel corso degli anni 80 del secolo scorso l'incidenza annuale è stata superiore nel sesso femminile (14.9/100.000 in soggetti di età superiore ai 50 anni) rispetto a quello maschile (9.7/100.000) con valori complessivi pari a 12.7 casi/100.000 individui di età superiore ai 50 anni (2). Da questi dati deriva che nella provincia di Reggio Emilia si presentano tra i 30 e i 40 nuovi casi ogni anno.

In tutte le popolazioni in cui la malattia è stata descritta l'incidenza aumenta con l'età con un picco massimo tra i 70 e gli 80 anni. Dati recenti, raccolti retrospettivamente tra i medici di base inglesi hanno dimostrato un progressivo incremento della incidenza a partire dagli anni '90 (3).

Esistono numerosi criteri diagnostici per la PMR tra cui

TABELLA 1 - Criteri Diagnostici di Chuang (1982)

- Et  superiore ai 50 anni
- Dolore e rigidit  di durata superiore alle 4 settimane coinvolgente almeno 2 tra le seguenti aree : collo e dorso, spalle, regione prossimale delle braccia, anche, regione prossimale delle cosce
- Velocit  di eritrosedimentazione > 40 mm/prima ora
- Esclusione di altre patologie reumatiche

quelli di Chuang formulati nel 1982 (4) (Tabella 1).

La PMR ha rapporti molto stretti con l'arterite gigante cellulare (AGC) poich  dal 16 al 21% dei pazienti con PMR hanno una AGC dimostrata biopicamente e sintomi di tipo PMR sono presenti dal 40 al 60% dei pazienti con AGC. La PMR pu  precedere, essere simultanea o seguire l'esordio di una AGC (1).

ANATOMIA PATOLOGICA

Studi in artroscopia, radioisotopici, con ultrasuoni o con risonanza magnetica hanno tutti dimostrato la presenza di sinovite delle articolazioni prossimali e delle strutture periarticolari (borse e guaine tendinee). La sinovite associata alla PMR   caratterizzata dalla predominanza di macrofagi e di cellule T, per lo pi  T cellule CD4+, con aspetti molto simili a quelli osservabili nella struttura delle pareti arteriose nella AGC (5).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi clinici che devono indurre il medico a sospettare presenza di una PMR sono la comparsa in un paziente anziano di dolore e rigidit  mattutina di almeno 30' localizzati al cingolo scapolare, pelvico o al collo e associati ad aumento degli indici aspecifici di flogosi [Velocit  di eritrosedimentazione (VES) > a 40 mm/prima ora e/o Proteina C reattiva (PCR) > a 0.50 mg/dl). Il dolore   in genere bilaterale e si estende lungo gli arti nella faccia posteriore delle cosce e lungo le braccia sino al gomito. Il dolore   massimo nelle ore notturne e interferisce in modo rilevante con le normali attivit  quotidiane del paziente. All'esame clinico sono presenti chiare limitazioni alla motilit  attiva, e qualche volta anche passiva, delle spalle. La maggior parte dei pazienti ha coinvolgimento del cingolo scapolare (dal 70 al 95%). Il cingolo pelvico e il

collo sono meno coinvolti (50-70%). Il dolore pu  inizialmente essere monolaterale ma in genere rapidamente diviene bilaterale. Un terzo dei pazienti associa sintomi sistemici rappresentati da febbre, malessere generale, astenia, anoressia e perdita di peso (2). Manifestazioni articolari distali sono presenti in pi  della met  dei casi e includono la presenza di artrite anche simmetrica, in genere non erosiva e autolimitantesi che colpisce prevalentemente i polsi le ginocchia e le metacarpo-falangee, la sindrome del tunnel carpale o lo sviluppo di una chiara sindrome RS3PE caratterizzata dalla presenza di un edema improntabile (mono o bilaterale) del dorso della mano e del polso o delle caviglie e del dorso del piede (6).

DATI DI LABORATORIO

Pi  del 90% dei pazienti con PMR presentano all'esordio valori di VES superiori ai 40 mm/prima ora e pi  del 95% dei casi presenta valori di PCR superiori ai valori normali (0.5 mg/dl). Diversi studi clinici riportano comunque che sino al 20 % dei pazienti con PMR possono presentare valori normali di VES al momento della diagnosi (7). Il riscontro di valori normali di VES e/o PCR non   quindi incompatibile con la diagnosi di PMR in fase attiva quando gli altri dati clinici sono in accordo. I livelli della PCR sono considerati comunque un indicatore pi  sensibile della VES sia nella diagnosi che nella valutazione del follow-up dei pazienti.

Sino all'80% dei pazienti associa una forma modesta di anemia dell'inflammatione cronica (con livelli di emoglobina in genere non inferiore ai 10 g/dl) e un terzo dei pazienti ha modeste anomalie dell'enzimogramma epatico (specie gli indici di colestasi) (2). In genere sia gli anticorpi anti nucleo che il fattore reumatoide sono negativi e solo una piccola percentuale di pazienti presenta positivit  per gli anti-peptidi ciclici citrullinati (CCP).

IMAGING

Sia la risonanza magnetica che gli ultrasuoni (US) sono ugualmente sensibili e specifici per riconoscere la presenza della tipica inflammatione bilaterale della borsa subacromiale e subdeltoidea presente nella quasi totalit  dei pazienti. In una buona percentuale di casi   possibile dimostrare anche il coinvolgimento della guaine del tendine del capo lungo del bicipite omerale o della articolazione gleno-omerale. Studi eseguiti presso il nostro Centro hanno potuto dimostrare come l'esame ultrasonografico

sia molto utile nel confermare la diagnosi in casi atipici o con indici di flogosi nei limiti della norma. Il riscontro all'esame con US di distensione bilaterale delle borse subacromiodeltoidee (o delle borse peritrocanteriche) ha una sensibilità dell'85% e una specificità del 100% per la diagnosi di PMR (8-11).

TRATTAMENTO E CORSO DELLA MALATTIA

Gli steroidi sono il farmaco di scelta nella terapia della PMR (1). Una dose iniziale di 15 mg di prednisone o suoi equivalenti sono sufficienti nella maggior parte dei pazienti. La risposta alla terapia è rapida con la risoluzione dei sintomi dopo pochi giorni dall'inizio del trattamento (1). Una mancata risposta alla terapia steroidea deve fare sospettare una diagnosi alternativa. Nella tabella 2 è presentato lo schema di somministrazione dello steroide seguito presso il nostro centro. Una riduzione troppo rapida o eccessiva scatena nella maggior parte dei casi una recidiva della sintomatologia dolorosa. In ogni caso dal 30 al 50% dei pazienti può manifestare una riacutizzazione della malattia con ricomparsa dei tipici segni o sintomi e

TABELLA 2 - Schema dosaggio steroideo

Tempo	Dosaggio Prednisone
0-2 SETTIMANE	15 mg/die (½ cp da 25 mg + ½ CP da 5 mg)
3-5 SETTIMANE	12.5 mg/die (½ cp da 25 mg)
6-11 SETTIMANE	10 mg/die (2 cp da 5 mg)
12-15 SETTIMANE	10 mg e 7.5 mg a dì alterni (un giorno 2 cp da 5 mg e il giorno dopo 1+1/2 da 5 mg)
16-25 SETTIMANE	7.5 mg/die (1+1/2 CP da 5 mg)
Il Prednisone (o equivalente) va assunto al mattino in una unica somministrazione Dopo i primi 6 mesi si continua a ridurre lo steroide di 2.5 mg ogni 6-8 settimane monitorando sugli esami di laboratorio e l'andamento clinico	

incremento degli indici aspecifici di flogosi, specie durante i primi due anni dall'inizio della malattia, indipendente dal dosaggio steroideo (7,12). Uno studio recente ha dimostrato che i fattori maggiormente correlati alla frequenza di recidive di malattia sono il dosaggio iniziale di steroidi superiore ai 15 mg/die e la riduzione superiore ai 5 mg/mese del dosaggio del prednisone (13).

Nel follow-up del paziente è importante la regolare valutazione (ogni 2-3 mesi) della VES e della PCR. La durata della terapia steroidea è in genere di uno o due anni. Una percentuale variabile di pazienti (sino al 40%) presenta un andamento di malattia cronico recidivante che richiede terapia cortisonica per diversi anni. Attualmente non esistono indicatori certi predittivi della durata della terapia. Solo recentemente sono stati introdotti criteri di risposta alla terapia da utilizzare per valutare la risposta allo steroide e quindi come indicatore della riduzione del suo dosaggio. Questo indice può anche essere utilizzato per definire più precisamente l'insorgenza di recidive (14) (tabella 3).

Gli eventi avversi della terapia steroidea, data anche l'età avanzata dei pazienti, sono molto frequenti. Uno studio di follow-up di lunga durata ha potuto documentare l'insorgenza di almeno un evento avverso agli steroidi nel 65% dei pazienti. Il rischio di diabete mellito o di fratture osteoporotiche sono da 2 a 5 volte maggiori tra pazienti affetti da PMR che tra coetanei della stessa popolazione (15). Variabili indipendentemente associate allo sviluppo di eventi avversi sono l'età alla diagnosi, il sesso femminile e una dose cumulativa di steroidi superiore ai 2 grammi (15).

Per questo motivo supplementi di calcio e vitamina D sono

TABELLA 3 - Set di Criteri di risposta alla terapia proposti

- Dolore su scala visiva analogica (100 mm)
- PCR (mg/dl) o VES (mm/prima ora)
- Durata della rigidità mattutina in minuti
- Capacità di elevare le braccia su scala 0-3 (0 = incapacità completa, 1 = al di sotto del piano delle spalle, 2 = sino al piano delle spalle, 3 = al di sopra del piano delle spalle)
- Valutazione generale del medico su scala visiva analogica (100 mm)

La risposta viene definita in percentuale (20, 50, 70%) quando viene soddisfatto il 1° criterio (cioè si osserva una riduzione del dolore su SVA pari in percentuale al dolore iniziale) obbligatorio e almeno 3 degli ultimi 4.

da somministrare in tutti i pazienti con PMR in trattamento steroideo. Per quelli con ridotto contenuto minerale osseo alla MOC vertebrale o femorale è necessaria l'associazione di bifosfonati.

Nel tentativo di ridurre la assunzione di cortisonici sono stati proposte diverse alternative terapeutiche da utilizzare in pazienti ad alto rischio di eventi avversi allo steroide (diabetici, ipertesi, glaucomatosi ecc.) con risultati in genere scarsi. Uno studio recente, doppio cieco verso placebo, svolto in Italia e coordinato dalla Società Italiana di Reumatologia, ha potuto dimostrare che il methotrexate (in una unica somministrazione settimanale di 10 mg) è efficace, in pazienti con malattia di recente insorgenza della malattia, nel ridurre la dose cumulativa di steroide dopo 18 mesi (16). Uno altro studio in doppio cieco verso placebo utilizzando un farmaco anti-Tumor necrosis factor (TNF) ovvero infliximab alla dose di 3 mg/kg secondo lo schema utilizzato nella artrite reumatoide (AR) e somministrato per 22 settimane non ha però dimostrato una chiara efficacia dell'anti-TNF nel ridurre il numero delle riacutizzazioni o la dose cumulativa dello steroide in un follow-up di 52 settimane (17).

Diversi studi in aperto hanno osservato come i farmaci anti-TNF (tipo infliximab, etanercept o adalimumab) possono essere efficaci nel ridurre la dose media di steroide in pazienti in trattamento cronico con eventi avversi da corticosteroidi e che non riescono a ridurre la dose giornaliera di prednisone al di sotto dei 7.5-10 mg/die senza riaccensione della malattia (18,19).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Molti aspetti della PMR possono condurre ad errori diagnostici. Nel caso tipico di un paziente di età superiore ai 50-60 anni con comparsa di dolore ai cingoli con rigidità mattutina e incremento degli indici aspecifici di flogosi la diagnosi è generalmente semplice. Quando però la PMR associa interessamento distale alle mani o ai piedi, può essere difficile differenziarla dalla artrite reumatoide o da altre patologie infiammatorie articolari di tipo spondilite. In una serie di pazienti pubblicata recentemente la diagnosi venne modificata (in genere a favore di una AR) nel 20-30 % dei pazienti entro 12 mesi (20). In questi casi la presenza di positività del fattore reumatoide può essere di scarso aiuto data la frequente sieronegatività dell'AR dell'anziano, mentre la presenza di anticorpi anti-CCP, il coinvolgimento periferico spiccato, la presenza di manifestazioni extra-articolari dell'AR o lo sviluppo di erosioni ossee articolari spostano la diagnosi verso una AR (21). La presenza di entesite periferica, dattilite, uveite anteriore

e di evidenza radiologica di sacro-ileite sono elementi differenziali delle spondiloartriti dell'anziano (22). Anche la fibromialgia ha caratteristiche che la possono porre in diagnosi differenziale con la PMR. In questi casi può essere dirimente la presenza di sintomi mattutini più di tipo ipo-astenico che a tipo rigidità, la insorgenza dei sintomi in genere non rapido, la associazione con condizioni spesso di accompagnamento alla fibrosite (come la sindrome del colon irritabile), la presenza dei classici tender points e la normalità degli indici di flogosi. Anche la diagnosi differenziale con la sindrome sinovite simmetrica sieronegativa con edema improntabile (RS3PE) può essere difficoltosa quando la PMR si manifesta con edema distale al dorso delle mani o dei piedi. La sindrome RS3PE è caratterizzata dallo sviluppo acuto di tumefazione simmetrica bilaterale e diffusa dei polsi e delle mani o meno frequentemente dei piedi con intenso dolore, importante limitazione funzionale ed evidente edema improntabile del dorso della mano (o del piede). I pazienti sono tipicamente sieronegativi per il fattore reumatoide e non hanno la artrite reumatoide. La terapia con basse dosi di steroidi è rapidamente efficace. La risonanza magnetica e gli US dimostrano che la causa dell'edema è la presenza di una tenosinovite dei flessori e degli estensori delle dita. Alcuni hanno suggerito che la sindrome RS3PE faccia parte dello stesso spettro di malattia della PMR (23).

La diagnosi differenziale con il LES dell'anziano, che a volte può presentarsi con sintomi simil-PMR, può essere fatta per la assenza nella PMR di positività degli ANA, di leucopenia o trombocitopenia e di sierosite (pericardite o pleurite) che invece sono relativamente frequenti in questo subset di pazienti.

La polimiosite è caratterizzata da una più intensa debolezza muscolare rispetto al dolore e raramente associa rigidità mattutina. Caratteristica della malattia è comunque l'incremento in genere marcato degli enzimi muscolari non presente nella PMR.

Altra difficoltà diagnostica della PMR è quando la malattia ha un prevalente interessamento sistemico con iperpiresia, riduzione ponderale e inappetenza. In questi casi la diagnosi differenziale è verso le endocarditi batteriche e i tumori solidi (più spesso quelli del rene, dell'ovaio o dello stomaco) o di tipo ematologico (in particolare mieloma). In questi casi aiuta la risposta allo steroide che è variabile e la presenza di sintomi non tipici, in genere per la mancanza di una chiara rigidità mattutina, per la scarsa accentuazione dei sintomi con il movimento e per il pattern più diffuso del dolore somatico. Ripetuti studi epidemiologici hanno escluso la necessità di una ricerca sistematica di un tumore occulto o di una infezione nei casi tipici di PMR.

Nella Tabella 4 è illustrata una guida rapida per la diagnosi e terapia della PMR.

PROSPETTIVE FUTURE

Nella PMR mancano ancora criteri standardizzati sia diagnostici che classificativi. Ad esempio potrebbero essere inclusi in un nuovo set di criteri sia la PCR che la dimostrazione per mezzo di ultrasuoni (o con risonanza magnetica) di distensione bilaterale delle borse subacromiali. Dati controllati sul dosaggio ottimale dello steroide non sono disponibili. Manca ancora la possibilità di differenziare le forme più benigne di malattia dalle forme più severe che necessitano di trattamento steroideo prolungato. Forse in questi ultimi casi un trattamento più aggressivo con

farmaci in associazione potrebbe portare ad un più rapido controllo della malattia. L'utilizzo del dosaggio dell'interleuchina 6 potrebbe dimostrarsi utile nel monitoraggio dei pazienti per decidere con più sicurezza quando è il caso di ridurre il dosaggio steroideo per evitare troppo frequenti recidive. Inoltre studi multicentrici randomizzati potranno chiarire con maggiore certezza se l'uso di altri farmaci immunosoppressori, compresi i farmaci biologici (anti-TNF ad esempio), può avere un ruolo nel controllo della malattia o nel ridurre la durata del trattamento steroideo sia in pazienti all'esordio che nel gruppo con malattia più prolungata. Infine la comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nella patogenesi della PMR può aiutare nel proporre nuove terapie, nel riconoscere eventuali cause infettive della malattia e a stabilire i motivi della ancora oscura associazione tra PMR e GCA.

TABELLA 4 - Guida Rapida

1. DIAGNOSI

Considerare PMR se: paziente con età superiore ai 50 anni, con dolore della durata superiore alle 2 settimane, localizzato bilateralmente al cingolo scapolare e/o pelvico, rigidità mattutina > 45', incremento della VES e/o della PCR.

Escludere: Neoplasie, infezioni, artrite reumatoide, spondiloartropatie, condizioni meccaniche locali delle spalle, uso di statine

2. **ESAMI DI LABORATORIO (prima di iniziare terapie steroidea):** indici aspecifici di flogosi (VES, PCR), ematocrito, formula leucocitaria, fattore reumatoide, anti-CCP, transminasi, fosfatasi alcalina

3. **TERAPIA** Basse dosi di steroidi a scalare (vedi tabella)

4. **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA** (dopo una settimana di trattamento)

> > 70 % conferma la diagnosi di PMR

> tra 50-70% aumentare la dose dello steroide sino a 20 mg/die

> < 50 % è probabile una diagnosi alternativa

5. **PREVENZIONE DELLA OSTEOPOROSI** Associare calcio e vitamina D

6. **MONITORAGGIO NEL FOLLOW-UP**

SINTOMI: dolore prossimale, durata della rigidità mattutina, eventi avversi della terapia steroidea, fattori di rischio per l'osteoporosi, attenzione ad altri sintomi suggestivi di diagnosi alternative, attenzione ai sintomi di arterite gigante cellulare (cefalea, claudicatio mandibolare, disturbi visivi)

LABORATORIO: VES, PCR, emocromo con formula, esame urine completo, colesterolo LDL, glicemia

ESAMI STRUMENTALI: MOC vertebrale e femorale ogni 12-24 mesi, Rx rachide dorso-lombare ogni 12 mesi.

7. RICADUTE

- Riportare il dosaggio steroideo a quello che precedentemente controllava i sintomi

- Dopo 2-3 ricadute valutare se introdurre immunosoppressori o anti-TNF

- Se nella riacutizzazione compaiono sintomi di GCA inviare subito al referente Reumatologo per biopsia dell'arteria temporale superficiale

- Rivalutare sempre la diagnosi se le ricadute sono frequenti

BIBLIOGRAFIA

1. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. *Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis*. N Eng J Med. 2002;347:261-71.
2. Salvarani C, Macchioni P, Tartoni P, Rossi F, Baricchi R, Castri C et al. *Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a 5 year epidemiologic and clinical study in Reggio Emilia, Italy*. Clin Exp Rheumatol. 1987;5:205-15.
3. Smeeth L, Cook C, Hall AJ. *Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in United Kingdom, 1990-2001*. Ann Rheum Dis. 2006;65:1093-8.
4. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland KT. *Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study*. Ann Intern Med. 1982;97:672-80.
5. Meliconi R, Pulsatelli L, Uguccioni M, Salvarani C, Macchioni P, Melchiorri C, et al. *Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. Quantitative analysis and influence of corticosteroid treatment*. Arthritis Rheum. 1996;39:1199-207.
6. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, et al. *Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study*. Arthritis Rheum. 1998;41:1221-6.
7. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Macchioni P, Consonni D, Bajocchi G, et al. *Acute-phase reactant and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study*. Arthritis Rheum. 2005;53:33-8.
8. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Barozzi L, Macchioni P, Niccoli L et al. *Proximal bursitis in active polymyalgia rheumatica*. Ann Intern Med. 1997; 127:27-31.
9. 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;1155-9.
10. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, Macchioni P et al. *Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case control study*. J Rheumatol. 2001;28:1049-55.
11. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Padula A, Olivieri I, Boiardi L, Salvarani C. *Inflammatory changes of hip synovial structures in polymyalgia rheumatica*. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23:462-8.
12. 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.
13. Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. *Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica*. J Rheumatol. 2005;32:1-8.
14. Leeb BF, Bird HA, Neshet G, Anel I, Hueller 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.
15. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, H'Fallon WM, Hunder GG. *Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica*. Arthritis Rheum. 1997;40:1873-8.
16. 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.
17. Salvarani C, Macchioni P, Mancini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P. et al. *Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica*. Ann Intern Med. 2007;146:631-9.
18. Catanoso M, 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.
19. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Catanoso M, Macchioni P, Pulsatelli L et al. *Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with infliximab: a pilot study*. J Rheumatol. 2003; 30:760-3.
20. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallvicini F, Maso T, Cimmino MA. *Presenting features of polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study*. Ann Rheum Dis. 2001;60:1021-4.
21. Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, Crespo M, Pena M, Rodriguez-Valverde V, et al. *Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica*. Rheumatology (Oxford) 2004; 43:655-7.
22. Olivieri I, Garcia-Porrua C, Padula A, Cantini F, Salvarani C, Gonzalez-Gay MA. *Late onset undifferentiated spondyloarthritis presenting with polymyalgia reumatica features: description of seven cases*. Rheumatol Int. 2007; 27:927-33.
23. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Barozzi L, Macchioni P, Niccoli L et al. *Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome: a prospective follow up and magnetic resonance imaging study*. Ann Rheum Dis. 1999;58:230-6.

Corrispondenza a:

Dott Pierluigi Macchioni
 Unità Operativa Complessa di Reumatologia
 Arcispedale S Maria Nuova
 Viale Risorgimento n 80
 42100 Reggio Emilia
 email: macchioni.pierluigi@asmn.re.it