

Temporalisarteritt og cerebrovaskulære komplikasjoner

Sammendrag

Bakgrunn. Temporalisarteritt er en alvorlig systemisk vaskulitt i store og middelstore arterier som kan føre til synstap og hjerneslag. Flere pasienter innlagt ved Rikshospitalet med biopsi-positiv temporalisarteritt utviklet hjerneslag på tross av høydosebehandling med kortikosteroider. Hvem er mest utsatt for slike komplikasjoner, og hvordan kan de best forebygges og behandles?

Materiale og metode. Litteraturen ble innhentet gjennom bredt søk i Medline, begrenset til norsk- og engelskspråklig litteratur. Det foreligger mange kasuistikker hvor det beskrives cerebrovaskulære komplikasjoner ved temporalisarteritt, men få store, gode randomiserte studier over forebygging og behandling av slike komplikasjoner.

Resultater og fortolkning. Hjerneslag er en sjelden, men alvorlig komplikasjon ved temporalisarteritt. Prediktive faktorer er permanent synstap og kjeveklaudikasjon. Der er også observert en negativ sammenheng mellom en sterk generell inflammatorisk reaksjon og iskemiske komplikasjoner generelt. Hjerneslag kan inntreffe til tross for høydosebehandling med steroider. Nyere observasjoner tyder på at acetylsalisylsyre som tilleggsbehandling kan redusere risikoen for utvikling av hjerneslag. Det mangler fortsatt store, prospektive studier som gir valid informasjon om prediktive faktorer for hjerneslag, og adekvat forebygging og behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Hildegunn Øverlie

hildegunn.overlie@gmail.com
Medisinsk avdeling
Sykehuset Innlandet
2819 Gjøvik

Emilia Kerty

Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet

Temporalisarteritt, eller kjempecellearteritt, er en relativt vanlig vaskulittsykdom. Insidensen av temporalisarteritt i Norge er høy sammenliknet med andre deler av verden og spørsmål vedrørende denne tilstanden er dermed spesielt aktuelle her. Gran & Myklebust fant i en prospektiv studie over sju år at insidensen i Aust-Agder var 29 per 100 000 innbyggere over 50 år (1).

Kjempecellearteritt er en granulomatøs inflammasjon som affiserer store og mellomstore arterier, og som kan gi et bredt spekter av kliniske manifestasjoner. Hodepine og kjeveklaudikasjon er kjente symptomer. Polymyalgia rheumatica antas å være en annen manifestasjon. Det kan være en uttalt generell sykdomsfølelse med feber, asteni og vekttap (2). Temporalisarteritt brukes delvis synonymt med kjempecellearteritt, men først og fremst ved symptomgivende vaskulitt i hode-hals-regionen. American College of Rheumatology har fremsatt fem kriterier for kjempecellearteritt, for å differensiere i forhold til andre vaskulitter: alder > 50 år, nyoppstått hodepine, abnorm a. temporalis ved klinisk undersøkelse (ømhets eller redusert pulsasjon), SR > 50 mm og positiv temporalisbiopsi. Tilstedeværelse av minst tre av disse kriteriene gir en høy sannsynlighet for diagnosen.

Hjerneslag hører til de sjeldne, men alvorlige komplikasjonene ved temporalisarteritt, med betydelig morbiditet og mortalitet (2). Flere pasienter innlagt med temporalisarteritt ved Rikshospitalet fikk hjerneslag i forløpet av sykdommen på tross av høydosebehandling med steroider. På bakgrunn av dette utførte vi litteratursøk med tanke på å besvare de to følgende spørsmålene. Hvilke pasienter med temporalisarteritt er mest utsatt for hjerneslag? Hvordan kan hjerneslag hos pasienter med temporalisarteritt best forebygges og behandles?

Metode

Utgangspunktet var et bredt søk i Medline begrenset til litteratur mellom 1996 og november uke 3 2004. «Temporal arteritis»

som emneord, inkludert alle undertitler, samt som nøkkelord, og «giant cell arteritis» som nøkkelord, ble kombinert bredt til 1 276 treff. Videre ble «ischemic attack, transient» og «cerebral infarction» som emneord inkludert alle undertitler og «cerebrovascular accident» som emneord og nøkkelord kombinert bredt til 39 042 treff. Kombinasjonen av disse to søkene gav 63 publiserte artikler i Medline. Ni av disse er verken skrevet på engelsk eller på nordiske språk. Videre var 23 av artiklene kasuistikker. Seks av artiklene var kommentarer til andre. Sju omhandlet vaskulitt i store kar eller anterior iskemisk oftalmopati. Fem dreide seg om molekylærbiologi, radiologi og kirurgi. Seks omhandlet vaskulitt i sentralnervesystemet samlet eller aterosklerose. Utgangspunktet vårt ble derfor sju artikler. Videre ble referanselister gjennomgått spesielt med henblikk på behandling av hjerneslag ved temporalisarteritt. Slik fant vi flere artikler om bruk av acetylsalisylsyre, men få om andre behandlingsformer, med den skjevheten det måtte innebære.

Resultater

Risikofaktorer for hjerneslag ved temporalisarteritt

Hjerneslag ved temporalisarteritt er en sjelden, men alvorlig komplikasjon. Gonzalez-Gay og medarbeidere fant forbigående cerebral iskemi eller hjerneslag hos åtte av 239 pasienter i Spania (2). Andre nevrologiske manifestasjoner er multiinfarkt demens, cervikal myelopati og iskemisk mononevropati (3).

Det foreligger bare en retrospektiv studie der man har sett spesielt på prediktive faktorer for hjerneslag og forbigående cerebral iskemi relatert til kjempecellearteritt. Pre-



Hovedbudskap

- Hjerneslag er en sjelden, men alvorlig komplikasjon ved temporalisarteritt
- Kjeveklaudikasjon, forbigående og permanent synstap og TIA er varselsymptomer. Tegn på en sterk generell inflammasjon ved temporalisarteritt representerer imidlertid ingen økt risiko for hjerneslag
- Lavdose acetylsalisylsyre (100 mg daglig) i tillegg til kortikosteroider kan ha en beskyttende effekt mot slike iskemiske komplikasjoner

diktive faktorer ble funnet å være tilstedeværelsen av permanent synstap (oddsratio 7,6) og kjeveklaudikasjon (oddsratio 3,5) (2).

I to retrospektive studier betraktes imidlertid intra- og ekstrakraniale iskemiske komplikasjoner samlet, dvs. hjerneslag, iskemisk optikusnevropati og iskemi og eventuelt nekrose av annet vev i hode-hals-regionen (tab 1) (4, 5). Etter gjennomgang av journalene til 175 pasienter med biopsipositiv temporalisarteritt fant Neshet og medarbeidere 43 pasienter med kraniale iskemiske komplikasjoner (4). Risikofaktorer for slike komplikasjoner ble funnet å være forbigående iskemiske episoder cerebralt og i synssystemet (oddsratio 4,3), og det å være mann (oddsratio 2,5). Systemiske symptomer som feber, generell sykdomsfølelse og vekttap ble imidlertid funnet å være «beskyttende», altså negativt assosiert med slike komplikasjoner (oddsratio 0,3). I en annen retrospektiv undersøkelse av 200 pasienter med biopsipositiv temporalisarteritt ved tre sykehus i Barcelona fant man 32 pasienter med irreversible kraniale iskemiske komplikasjoner (5). Pasientene med iskemiske komplikasjoner hadde oftere amaurosis fugax (32,3 % mot 6 %) og forbigående diplopi (15,6 % mot 3,6 %) enn de uten slike komplikasjoner. Imidlertid hadde gruppen med iskemiske komplikasjoner i mindre grad feber (18,8 % mot 56,9 %) og vekttap (21,9 % mot 62 %). Videre fant man at pasientene med slike iskemiske komplikasjoner hadde lavere senkning (82,7 mm mot 104,4 mm), høyere hemoglobinkonsentrasjon (12,2 g/100 ml mot 10,9 g/100 ml) og høyere albuminkonsentrasjon (37,4 g/l mot 32,7 g/l), og lavere CRP. Forfatterne definerte klinisk inflammatorisk status som feber og vekttap, og biologisk inflammatorisk status som senkning ≥ 85 mm og hemoglobin $< 11,0$ g/100 ml. Pasienter uten klinisk eller biologisk inflammatorisk status hadde økt risiko for kraniale iskemiske komplikasjoner (oddsratio 5).

Temporalisarteritt rammer eldre personer. Derfor er det naturlig å undersøke om tradisjonelle risikofaktorer for aterosklerose er av betydning for utvikling av iskemiske komplikasjoner ved temporalisarteritt (6). I en retrospektiv studie med 210 pasienter med denne sykdommen, hadde 116 minst én risikofaktor for aterosklerose, dvs. hyperkolesterolemi, hypertensjon, diabetes eller røyking, på diagnosetidspunktet. De ble sammenliknet med pasienter uten slike komplikasjoner. De iskemiske komplikasjonene inkluderte alle former for kranial iskemi, samt symptomgivende stenose i andre store og mellomstore arterier. Gruppene var ellers temmelig like med tanke på alder, kjønn og tid før diagnose og behandling. Man fant en økt risiko for iskemi hos pasienter med tradisjonelle risikofaktorer for aterosklerose, spesielt ved hypertensjon. De hadde også i mindre grad feber enn de uten slike risikofaktorer, men det var ellers ingen forskjell i senkning eller CRP mellom de to gruppene.

Tabell 1 Risikofaktorer for hjerneslag ved temporalisarteritt

	Økt risiko	Redusert risiko
Cerebrovaskulære komplikasjoner	Permanent synstap Kjeveklaudikasjon	–
Iskemiske komplikasjoner intra- og ekstrakranialt	Forbigående iskemi. (TIA, amaurosis fugax, diplopi) Mann Hypertensjon og andre risikofaktorer for aterosklerose	Feber Vekttap Sterkt forhøyet SR og CRP Lavdose acetylsalisylsyre

Forebygging og behandling av hjerneslag ved temporalisarteritt

Det er en generell oppfatning at tidlig diagnose og behandling er av avgjørende betydning i forebyggingen av iskemiske komplikasjoner (3, 7). Cid og medarbeidere fant imidlertid ingen signifikant forskjell i tiden mellom symptomdebut og diagnose hos pasienter med og uten kraniale iskemiske komplikasjoner (5).

Hjerneslag er sjelden første symptom ved temporalisarteritt. Median tid fra de første symptomene debuterer til slaget inntreffer er funnet å være en og en halv måned (2). Men de cerebrale komplikasjonene inntreffer ofte kort tid etter presentasjonen av visuelle symptomer. Hos åtte pasienter var median tidsintervall sju dager (2). Sju av åtte pasienter fikk komplikasjoner mens de var under behandling med høydosesteroider, i minst tre, median ti, dager (2). Det viser seg dermed at et ikke ubetydelig antall pasienter får hjerneslag mens de er under behandling med steroider, spesielt i den tidlige fasen.

Kortikosteroider er standard behandling ved kjempecellearteritt, både ved sykdomsbilder preget av klassisk temporalisarteritt og polymyalgia rheumatica. Generelt gis ofte lavere doser ved polymyalgia rheumatica (5 mg–20 mg prednisolon) enn ved temporalisarteritt (40 mg–80 mg). Tilleggsbehandling med metotreksat kan være både gunstig og steroidsparende (8). Ved synsaffeksjon gis ofte betydelig høyere doser, opptil 1 000 mg metylprednisolon intravenøst i 3–5 dager, etterfulgt av peroral prednisolonbehandling (9). Synstapet er som regel ikke reversibelt, men det andre øyet kan beskyttes. Debatten pågår om hvilke doser og behandlingsregimer, per orale eller intravenøse, som gir best prognose ved synsaffeksjon (2).

Vårt søk gav ingen randomiserte studier over behandling av cerebrovaskulære komplikasjoner. Der finnes imidlertid observasjoner som viser at acetylsalisylsyre kan være en beskyttende faktor mot kraniale iskemiske komplikasjoner (4, 10). 36 av 175 pasienter med temporalisarteritt brukte allerede lav dose (100 mg daglig) acetylsalisylsyre pga. samtidig iskemisk hjertesykdom da temporalisarteritt ble diagnostisert. Dette er en retrospektiv studie der gruppene ellers var relativt like med hensyn til alder, kjønnsfordeling, symptomvarighet, kjeveklaudika-

sjon, generelle symptomer, hodepine, trombocytall og senkningsreaksjon. Tre (8 %) av de 36 pasientene som fikk acetylsalisylsyre presenterte iskemiske komplikasjoner som synstap og hjerneslag i utgangspunktet, mot 40 (29 %) av de andre pasientene. 166 av pasientene ble fulgt videre i minst tre måneder. På tross av behandling med steroider utviklet 14 iskemiske komplikasjoner, men bare 3 % av dem som fikk acetylsalisylsyre, mot 13 % i gruppen som fikk steroider alene.

Diskusjon

Ut ifra dette søket i Medline og gjennomgang av referanselister finnes bare en eneste studie der man spesielt har kartlagt prediktive faktorer for cerebral iskemi ved temporalisarteritt (2). Dette er en retrospektiv studie. Det eksisterer imidlertid flere studier over prediktive faktorer for permanent synstap og andre kraniale iskemiske komplikasjoner samlet. Man finner flere steder en assosiasjon mellom synstap, cerebral iskemi og kjeveklaudikasjon. Å betrakte iskemiske komplikasjoner knyttet til karokklusjon i hode-hals-regionen samlet synes dermed ikke helt urimelig.

Det er observert at pasienter med irreversible kraniale iskemiske hendelser i mindre grad har symptomer i form av feber, vekttap og forhøyet senkning og CRP (4, 5). Dette oppfattes igjen som et uttrykk for lavere grad av generell inflammasjon hos disse pasientene. Positiv temporalisbiopsi er gullstandard ved diagnostisering av temporalisarteritt, og et inklusjonskriterium i alle de ovennevnte studiene. Når det gjelder andre undersøkelser er senkningsreaksjonen etablert som den viktigste laboratorieuundersøkelsen både ved diagnostisering og ved monitorering av behandlingseffekt. CRP er også funnet å være en både sensitiv og spesifikk inflammasjonsmarkør ved temporalisarteritt, mindre påvirkelig av andre faktorer enn senkning, som f.eks. anemi. Hvis det er slik at pasienter med lavere senkning og CRP har høyere risiko for iskemiske komplikasjoner ved temporalisarteritt, griper dette inn i vår intuitive risikovurdering og håndtering av disse pasientene i praksis. Man kan tenke seg at balansen av cytokiner som bidrar ved utviklingen av karokklusjon ikke er den samme som gir symptomer og tegn på generell inflammasjon. Videre dreier dette seg om eldre pasienter som tilhører en popu-

lasjon med relativt høy forekomst av aterosklerose, og de etiologiske forholdene ved hjerneslag kan dermed være kompliserte. Etiologien ved hjerneslag blir ikke klarere av en lavere grad av generell inflammasjon hos de pasientene med temporalisarteritt som får hjerneslag. Det er nå også funnet å være en høyere risiko for iskemiske komplikasjoner ved temporalisarteritt hos pasienter med samtidige risikofaktorer for aterosklerose på diagnosetidspunktet.

Tidlig diagnose og behandling er antatt å være en viktig prognostisk faktor i de fleste kasuistikker. Median tid fra de første symptomene til slaget inntreffer er funnet å være 1.5 måned (2). Dette stemmer godt overens med tidsperspektivet i mange kasuistikker og eldre studier. Det er imidlertid usikkert hva en forsinket diagnose betyr for forekomsten av cerebrovaskulære komplikasjoner (2, 5).

En ikke ubetydelig andel av pasientene får sine cerebrale komplikasjoner mens de er under behandling med steroider (2). Det kan tenkes forskjellige forklaringer på dette, fra inadekvate doser til en potensielt negativ effekt av steroider på den karokklusive prosessen. Dessverre fant vi ingen studier hvor man har sett på effekten av forskjellige doser og behandlingsregimer med kortikosteroider ved forbygging og behandling av cerebrale komplikasjoner. Det eksisterer imidlertid flere studier over forebygging og behandling av synstap ved temporalisarteritt. Vi valgte imidlertid ikke å gå videre inn på dette her.

Mekanismen bak en eventuelt negativ effekt av steroider er svært uklart. Det er nevnt at langvarig bruk av steroider kan akselerere aterosklerose (11). Man har imidlertid sett at flere får hjerneslag relativt tidlig i forløpet, etter bare noen dager og uker med behandling. Frigjøring av tromboksen skal være nokså uaffisert av steroider (2), dessuten kan steroider øke platetallet forbigående. Trombocytose forekommer ved kjempecellearteritt og kan være til stede flere måneder før andre symptomer og tegn (11, 12). Det er imidlertid ikke funnet noen sikker sammenheng mellom trombocytose og iskemiske

komplikasjoner (12). Det er funnet høyere nivå av homocystein hos pasienter med kjempecellearteritt og polymyalgia rheumatica enn hos en frisk kontrollgruppe i samme alder (13). Etter behandling med steroider økte nivået av homocystein spesielt hos pasienter med kjempecellearteritt, noe som kan støtte hypotesen om felles mekanisme for karokklusjon ved temporalisarteritt og aterosklerose, og være en forklaring på økt risiko for karokklusjon ved bruk av steroider. Dette begrunner vel allikevel vanskelig de tidlige komplikasjonene.

I nyere retrospektive studier finner man en beskyttende effekt av lavdose acetylsalisylsyre mot iskemiske komplikasjoner (4, 10). Det er usikkert om den positive effekten av acetylsalisylsyre skyldes den antiinflammatoriske eller den platehemmende effekten. Eksperimentelle studier på mus viser at acetylsalisylsyre og steroider kan ha komplementære effekter ved kjempecellearteritt, der acetylsalisylsyre hemmer gammainterferon, som igjen er sett assosiert med iskemiske komplikasjoner (14).

Konklusjon

Pasienter med andre iskemiske komplikasjoner som synstap og kjeveklaudikasjon i forløpet av temporalisarteritt er mest utsatt for hjerneslag. Samtidige risikofaktorer for aterosklerose, spesielt hypertensjon, øker risikoen for iskemiske komplikasjoner ved temporalisarteritt.

Symptomer og tegn på en sterk, generell inflammatorisk reaksjon ser imidlertid ut til å være negativt assosiert med disse komplikasjonene. Hjerneslag oppstår til tross for høydosebehandling med steroider, men mekanismen for dette er uklart. Tilleggsbehandling med acetylsalisylsyre kan redusere risikoen for utvikling av slike komplikasjoner.

Vi må imidlertid konkludere med at det mangler store randomiserte, prospektive studier som kan gi valid informasjon om både prediktive faktorer for cerebrovaskulære komplikasjoner og retningslinjer for adekvat forebygging og behandling av slike komplikasjoner.

Manuskriptet ble godkjent 27.5. 2005.

Litteratur

1. Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987–94. *J Rheumatol* 1997; 24: 1739–43.
2. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1497–1504.
3. Caselli RJ, Hunder GG. Giant cell (temporal) arteritis. *Neurologic Clinics* 1997; 15: 893–902.
4. Neshler G, Berkun Y, Mates M et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* 2004; 83: 114–22.
5. Cid MC, Font C, Oristrell J et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 26–32.
6. Gonzalez-Gay MA, Pineiro A, Gomez-Gigirey A et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* 2004; 83: 342–7.
7. Schmidt D, Vaith P, Hetzel A. Prevention of serious ophthalmic and cerebral complications in temporalis arteritis? *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 61–3.
8. Jower JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC et al. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106–14.
9. Hayreh SS, Zimmermann B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 355–71.
10. Neshler G, Berkun Y, Mates M et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1332–7.
11. Gonzalez-Alegre P, Ruiz-Lopez AD, Abarca-Costalago M. Increment of the platelet count in temporal arteritis: response to therapy and ischemic complications. *Eur Neurol* 2001; 45: 43–5.
12. Lincoff NS, Erlich PD, Brass LS. Thrombocytosis in temporal arteritis rising platelet counts: a red flag for giant cell arteritis. *J Neuro-Ophthalmology* 2000; 20: 67–72.
13. Martinez-Taboada VM, Bartolome MJ, Fernandez-Gonzalez MD et al. Homocysteine levels in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: influence of corticosteroid therapy. *Rheumatology* 2003; 42: 1055–61.
14. Weyand CM, Kaiser M, Yang H et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 457–66.