



UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con interesse
Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA di REUMATOLOGIA

AZIENDA USL-IRCCS DI REGGIO EMILIA

DIRETTORE FF DOTT. GIANLUIGI BAJOCCHI

**ASSOCIAZIONE TRA AORTITE INIZIALE E
SUCCESSIVA DILATAZIONE AORTICA
NELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI:
STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO**

RELATORE:

Prof. Francesco Muratore

TESI DI LAUREA DI:

Roberto Loi

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Introduzione	3
<i>Definizione</i>	3
<i>Epidemiologia</i>	5
<i>Eziopatogenesi</i>	6
<i>Presentazione clinica</i>	8
<i>Diagnosi</i>	11
<i>Terapia</i>	15
<i>Prognosi</i>	17
<i>Obiettivi dello studio</i>	19
Metodi	20
<i>Pazienti</i>	20
<i>Imaging</i>	21
<i>Analisi statistica</i>	22
Risultati	23
<i>Coorte</i>	23
<i>Diametro aortico alla diagnosi e dilatazione</i>	24
<i>Risultati longitudinali</i>	26
Discussione	27
Conclusioni	32
Tabelle	33
Figure	39
Bibliografia	40
Ringraziamenti	48

Introduzione

Definizione

L'arterite a cellule giganti o gigantocellulare (GCA) è una vasculite autoimmune che colpisce le arterie di medio e grosso calibro. È la vasculite più comune nel mondo occidentale negli individui di età superiore ai 50 anni e può produrre un ampio spettro di manifestazioni cliniche.

Sono state riconosciute due principali varianti in base al coinvolgimento anatomico, oggi interpretate come parte di un continuum clinico con diversa espressione fenotipica.

A un estremo dello spettro si colloca la variante nota come "arterite temporale di Horton", "cranica" o "cranial giant cell arteritis" (c-GCA), che coinvolge le arterie craniche (temporali, facciali, mascellari, occipitali e oftalmiche). I pazienti affetti presentano manifestazioni craniche, un'elevata frequenza di biopsia dell'arteria temporale (TAB) positiva e sono quelli a maggior rischio di complicanze ischemiche, in particolare la cecità da neuropatia ottica ischemica.

All'altro estremo si colloca la variante "extracranica" o "large vessel giant cell arteritis" (LV-GCA), che colpisce i vasi di medio e grosso calibro del resto del corpo (principalmente aorta toracica, arterie succlavie, arteria anonima e arterie ascellari). I pazienti con LV-GCA spesso non presentano manifestazioni craniche e la sintomatologia è frequentemente sfumata e aspecifica. In questo fenotipo la TAB risulta spesso negativa ed è necessario l'imaging dei vasi di grosso calibro per confermare la diagnosi (1).

I criteri classificativi dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1990, incentrati prevalentemente sulle manifestazioni craniche, risultano efficaci nel distinguere il fenotipo c-GCA da altre vasculiti, ma non includono reperti di imaging dei vasi di grosso calibro, risultando poco performanti per la classificazione della LV-GCA (2).

Nella pratica clinica, la maggior parte dei pazienti presenta un interessamento sia cranico che extracranico. La frequenza con cui si documenta il coinvolgimento dei vasi di grosso calibro dipende in larga misura dalla sensibilità della metodica di imaging impiegata: la FDG-PET-TC risulta la più sensibile, seguita dall'angio-TC e dall'angio-RM, mentre l'ecocolordoppler presenta una sensibilità inferiore.

L'interessamento extracranico è stato tuttavia messo in secondo piano per gran parte della storia della malattia (1).

I più recenti criteri classificativi, redatti nel 2022 dall'ACR e dall'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), hanno rappresentato un avanzamento significativo rispetto ai criteri del 1990, includendo per la prima volta tecniche di imaging non invasive dei vasi di grosso calibro tra gli elementi classificativi. Tuttavia, su 10 elementi di valore variabile per un totale di 25 punti, la maggior parte rimane orientata verso le manifestazioni craniche, riflettendo la sfida ancora aperta nel riconoscimento e nella classificazione della LV-GCA (1,3).

Epidemiologia

La GCA interessa quasi esclusivamente pazienti di età ≥ 50 anni, con un picco di incidenza tra i 70 e i 79 anni e una netta prevalenza nel sesso femminile, con un rapporto di circa 3:1 rispetto al sesso maschile (4).

L'incidenza presenta un marcato gradiente geografico. Una metanalisi di 61 studi epidemiologici ha stimato un'incidenza globale aggregata di 10,0 casi per 100.000 abitanti di età ≥ 50 anni/anno, con i valori più elevati in Scandinavia (21,6 per 100.000) e nelle popolazioni nordamericane di ascendenza nordeuropea (19,8 per 100.000 nella contea di Olmsted, Minnesota), valori intermedi nell'Europa meridionale (da 1,1 a 11,1 per 100.000) e i più bassi nell'Asia orientale (0,3 per 100.000). La prevalenza aggregata è stata stimata in 51,7 casi per 100.000 abitanti di età ≥ 50 anni (5).

I due fenotipi clinici presentano differenze epidemiologiche rilevanti. I pazienti con LV-GCA sono mediamente più giovani rispetto a quelli con c-GCA, con una differenza media di circa 4,5 anni secondo una metanalisi di 46 studi, e presentano una maggiore prevalenza nel sesso femminile (6,7). L'incidenza della c-GCA risulta superiore a quella della LV-GCA: uno studio condotto nella popolazione di Reggio Emilia ha riportato un'incidenza annuale standardizzata di 6,1 per 100.000 per la c-GCA rispetto a 3,4 per 100.000 per la LV-GCA. Tuttavia, come discusso nella sezione precedente, la frequenza del coinvolgimento extracranico dipende dalla sensibilità della metodica di imaging impiegata e dalla sistematicità con cui viene ricercato, per cui la reale incidenza della LV-GCA potrebbe essere sottostimata (8).

Dalla metanalisi di più studi è infatti emerso che la variante mista (coesistenza del fenotipo c-GCA e LV-GCA nello stesso paziente) sia in realtà la forma con la maggiore prevalenza (1).

Eziopatogenesi

L'eziologia e la patogenesi della GCA non sono ancora del tutto chiare.

La GCA è considerata una malattia poligenica in cui fattori genetici, ambientali e legati all'invecchiamento del sistema immunitario concorrono alla suscettibilità e alla severità della patologia.

La più forte associazione genetica è con gli alleli HLA di classe II, in particolare HLA-DRB104, che risulta significativamente più frequente nei pazienti con GCA rispetto ai controlli sani (OR 2,38-2,78), confermando il ruolo centrale della presentazione antigenica nella patogenesi della malattia. Studi di associazione genome-wide hanno identificato ulteriori loci di suscettibilità al di fuori della regione HLA, tra cui polimorfismi nei geni IL17A, PTPN22, PLG, P4HA2, IL12RB2 e IL33, coinvolti nell'immunità adattativa e innata e nel rimodellamento vascolare (9).

È noto che la cascata infiammatoria che colpisce le arterie coinvolge l'azione di linfociti T helper 1 (Th1), T helper 17 (Th17), T citotossici, macrofagi e cellule dendritiche (10).

Il paradigma patogenetico prevede la rottura del privilegio immunitario della parete arteriosa, con l'ingresso di cellule mieloidi e linfoidi attraverso i vasa vasorum. Le cellule dendritiche, localizzate tra tonaca media e avventizia, sembrano essere l'innescò della cascata: una volta attivate tramite stimolazione dei recettori toll-like (TLR), richiamano monociti e linfociti T helper naïve che vengono a loro volta attivati, differenziandosi in macrofagi, Th1 e Th17 (11–13).

Sia i linfociti Th1 che i T citotossici, questi ultimi stimolati dall'interferone di tipo I, producono interferone γ (IFN- γ) che, assieme all'interleuchina 17 (IL-17) rilasciata dai Th17, stimola la produzione di interleuchina 6 (IL-6), IL-8 (CXCL8), CXCL9 e CXCL10 da parte delle cellule muscolari lisce dei vasi.

Queste citochine e chemochine alimentano il processo infiammatorio e promuovono il rimodellamento delle pareti vascolari.

CXCL9 e CXCL10 attraggono ulteriori cellule infiammatorie essendo ligandi di CXCR3, recettore presente sia sui linfociti T helper che sui T citotossici e linfociti B (14–16).

La neovascolarizzazione propaga l'infiammazione all'interno della parete tramite il VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare) prodotto dai macrofagi, consentendo un ulteriore reclutamento di cellule infiammatorie attraverso gli strati della parete vasale (12).

L'endotelio infiammato produce Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), portando alla produzione della glicoproteina CHI3L1 da parte dei macrofagi.

La glicoproteina stimola gli altri macrofagi a produrre la metalloproteasi della matrice 9 (MMP-9), che causa distruzione tissutale e contribuisce alla degradazione della barriera dei vasa vasorum, facilitando l'ulteriore infiltrazione di cellule immunitarie nella parete arteriosa (17).

I macrofagi presenti nella tonaca media si differenziano in cellule giganti multinucleate che producono ulteriore GM-CSF, PDGF, MMP e specie reattive dell'ossigeno (ROS) portando alla distruzione della tonaca media, iperplasia dell'intima e rimodellamento vascolare.

Sotto l'influenza di diversi mediatori, in particolare endotelina-1 e PDGF, le cellule muscolari lisce migrano verso l'intima, proliferano e si trasformano in miofibroblasti che producono proteine della matrice extracellulare, contribuendo alla stenosi vascolare (18).

L'infiammazione cronica e il costante rimodellamento causano danno alla parete dei vasi, con conseguente iperplasia dell'intima e fibrosi (12).

I linfociti B contribuiscono al processo infiammatorio infiltrando la tonaca avventizia, dove possono organizzarsi in strutture linfoidi terziarie (artery tertiary lymphoid organs, ATLO) (19,20).

Gli infiltrati di linfociti B presentano una densità maggiore nelle aorte colpite da GCA rispetto a quelli riscontrati tramite TAB, probabilmente a causa delle diverse citochine prodotte fra arterie temporali e vasi di grosso calibro. Nelle aorte affette da GCA, i linfociti B superano numericamente i T, a differenza di quanto osservato nelle arterie temporali dove predominano i linfociti T CD4+ (20).

Presentazione clinica

La GCA, essendo una patologia sistemica, si manifesta spesso con sintomi costituzionali quali febbre, sudorazione notturna, astenia e calo ponderale, quest'ultimo il più frequente. La tosse secca è più prevalente nei pazienti con coinvolgimento extracranico (21,22).

Manifestazioni craniche

Il coinvolgimento dei rami dell'arteria carotide esterna è responsabile delle manifestazioni craniche classiche della GCA. La cefalea, tipicamente temporale e di nuova insorgenza, è il sintomo più frequente e può associarsi a tricodinia. All'esame obiettivo, l'arteria temporale può apparire ispessita, dolente, nodulare, con polso ridotto o assente. La claudicatio mandibolare, causata dall'ischemia dei muscoli masticatori per coinvolgimento dell'arteria mascellare, è un sintomo altamente specifico (4).

Manifestazioni ischemiche craniche

I pazienti con fenotipo prevalentemente cranico (c-GCA) sono quelli a maggior rischio di complicanze ischemiche, in particolare di perdita visiva. La neuropatia ottica ischemica anteriore arteritica (AION arteritica), causata dall'occlusione delle arterie ciliari posteriori brevi che irrorano la testa del nervo ottico, è il meccanismo più comune di perdita visiva nella GCA e rappresenta un'emergenza oftalmologica. La perdita visiva si verifica in circa il 15-20% dei pazienti con GCA, è spesso severa (oltre il 50% dei pazienti con AION arteritica non è in grado di contare le dita) e, se non trattata, diviene bilaterale in giorni o settimane in almeno il 50% dei casi. L'amaurosi fugace e la diplopia possono precedere la perdita visiva permanente di giorni o settimane, rappresentando importanti segni premonitori.

Meno frequentemente, la perdita visiva può derivare dall'occlusione dell'arteria centrale della retina o delle arterie cilioretiniche.

Ictus e TIA possono verificarsi, prevalentemente nel territorio vertebrobasilare posteriore, poiché le arterie vertebrali sono specificamente colpite nella GCA (4).

Manifestazioni extracraniche

La sintomatologia ischemica extracranica, causata dalla fibrosi e dall'iperplasia intimale, può manifestarsi con claudicatio intermittens degli arti superiori (per coinvolgimento delle arterie succlavie o ascellari, presente in circa la metà dei pazienti con LV-GCA) o degli arti inferiori (per coinvolgimento delle arterie iliache, femorali, poplitee, tibiali e dei tronchi tibioperoneali) (22-24). Il coinvolgimento ascellare è una caratteristica peculiare della GCA. La claudicatio degli arti, quando presente, ha un elevato valore predittivo per la diagnosi di GCA.

Possono inoltre presentarsi soffi vascolari, riduzione o assenza dei polsi periferici, asimmetria pressoria tra i due arti superiori e sintomi digitali simili al fenomeno di Raynaud, tipicamente unilaterali (25). Le ulcerazioni ischemiche e la necrosi delle estremità sono rare grazie allo sviluppo di un circolo collaterale esuberante (26,27).

Coinvolgimento aortico

L'aortite, di cui la GCA è una delle cause non infettive più frequenti, è presente in una quota rilevante di pazienti alla diagnosi ma risulta sintomatica solo nel 32% dei casi, manifestandosi con dolore toracico, dorsale, lombare e/o addominale (28,29).

Le due complicanze tardive più temute del coinvolgimento aortico sono l'aneurisma e la dissezione aortica, conseguenza dell'infiammazione cronica che riduce la capacità della parete di resistere allo stress emodinamico intraluminale (30). Gli aneurismi in pazienti affetti da GCA si sviluppano maggiormente a livello dell'aorta toracica, con un aumento del rischio da 3 sino a 17 volte rispetto a individui non affetti (31,32). Uno studio di coorte danese su 9.908 pazienti ha documentato un rischio relativo a 15 anni di 11,2 (IC 95%: 7,41-16,9) per l'aneurisma dell'aorta toracica e di 6,86 (IC 95%: 4,13-11,4) per la dissezione aortica rispetto alla popolazione generale, mentre il rischio di aneurisma dell'aorta addominale non è risultato significativamente aumentato (RR 1,04). Il tempo mediano alla diagnosi di aneurisma dell'aorta toracica è stato di 7,5 anni (IQR 4,4-11,2) (33).

La dilatazione aortica può essere già presente alla diagnosi (15-20% dei pazienti) o svilupparsi durante il follow-up, con un'incidenza massima nei primi 5 anni ma possibile anche a distanza maggiore. Una volta instauratasi, la dilatazione può progredire anche in pazienti in remissione clinica (31,32).

I fattori di rischio associati allo sviluppo di aneurisma o dissezione aortica includono: ipertensione, iperlipidemia, malattia coronarica, elevati valori di VES, sintomi da polimialgia reumatica (PMR) e presenza di un soffio da insufficienza aortica alla diagnosi di GCA (se presente un aneurisma dell'aorta ascendente, si può sviluppare insufficienza aortica) (34,35). L'aneurisma e la dissezione aortica sono associati a un aumento significativo della mortalità nei pazienti con GCA (SMR 2,63; IC 95%: 1,78-3,73), mentre le lesioni stenotiche isolate non comportano un eccesso di mortalità (36).

Polimialgia reumatica

La forte correlazione tra GCA e PMR ha portato a considerare le due condizioni come parte di uno spettro clinico comune ("GCA-PMR spectrum disease"). Circa il 40-60% dei pazienti con GCA confermata presenta manifestazioni di PMR, che possono precedere, accompagnare o seguire la diagnosi di GCA.

Viceversa, il 3-46% dei pazienti con PMR apparentemente isolata presenta evidenza di infiammazione dei vasi di grosso calibro all'imaging, dato che tale evidenza varia in funzione della sensibilità della metodica impiegata e della sistematicità con cui viene ricercata (37). La PMR si manifesta con dolore e rigidità mattutina a livello del collo, delle spalle e del cingolo pelvico, con rigidità che può perdurare per 30 o più minuti. Il dolore, inizialmente unilaterale, evolve tipicamente in bilaterale e può irradiarsi distalmente verso gomiti e ginocchia. Circa la metà dei pazienti sviluppa anche manifestazioni muscoloscheletriche distali quali sindrome del tunnel carpale, artrite periferica asimmetrica autolimitante ed edema improntabile sul dorso delle mani, dei polsi, delle caviglie e del dorso dei piedi (1,38). I pazienti con PMR che sviluppano manifestazioni craniche di GCA sono a rischio di complicanze ischemiche craniche, motivo per cui tutti i pazienti con PMR dovrebbero essere attentamente valutati per segni e sintomi di GCA, inclusa la palpazione delle arterie temporali e radiali (38).

Diagnosi

La diagnosi di GCA si basa sulla combinazione di sospetto clinico, dati di laboratorio e conferma tramite imaging e/o TAB. Non esiste un singolo test diagnostico con sensibilità e specificità sufficienti a confermare o escludere la diagnosi in modo isolato; pertanto, l'approccio diagnostico richiede l'integrazione di più elementi.

I criteri classificativi dell'ACR-EULAR del 2022 hanno una sensibilità del 92,6% e specificità del 71,8%, ma non hanno un ruolo diagnostico nella pratica clinica: sono stati sviluppati per distinguere la GCA da altre forme di vasculite nell'ambito di studi clinici, in pazienti con diagnosi di vasculite già stabilita. La condizione necessaria ma non sufficiente per rientrare nei criteri è l'età ≥ 50 anni alla diagnosi. Si basano su 10 elementi e risultano positivi se lo score è ≥ 6 su un totale di 25.

Le stimmate cliniche prese in considerazione sono:

- rigidità mattutina alle spalle e/o collo (+2)
- improvviso calo del visus (+3)
- claudicatio di mandibola o lingua (+2)
- cefalea di nuova insorgenza in sede temporale (+2)
- tricodinia (+2)
- arteria temporale alterata all'esame obiettivo (+2, polso debole o assenza di polso, dolorabilità e/o rigidità alla palpazione)

Gli elementi di laboratorio e di imaging presi in considerazione sono:

- VES ≥ 50 mm/ora o PCR ≥ 10 mg/l (+3)
- TAB positiva o halo sign all'ecografia (+5)
- coinvolgimento bilaterale delle arterie ascellari (+2, inteso come stenosi, occlusione o aneurisma riscontrato in ecografia o angiografia, o halo sign all'ecografia o uptake di fluorodeossiglucosio nella FDG-PET-TC)
- coinvolgimento dell'aorta rilevato con FDG-PET-TC (+2) (1,39)

Marcatori di laboratorio

I dati di laboratorio possono supportare la valutazione della GCA e la diagnosi differenziale, ma non sono specifici e non possono essere utilizzati come evidenza definitiva a favore o contro la diagnosi.

La PCR e la VES risultano quasi costantemente elevate nella GCA attiva e rappresentano i marcatori di laboratorio più utilizzati. La VES è tipicamente ≥ 50 mm/ora e la PCR ≥ 10 mg/l.

Sebbene non siano specifiche per la GCA, il loro ruolo è più importante nell'escludere la diagnosi quando sono normali che nel confermarla quando sono elevate: meno del 4% dei pazienti con GCA presenta sia VES che PCR nella norma. Altri indici di laboratorio che riflettono lo stato infiammatorio sistemico includono l'anemia normocromica normocitica, la trombocitosi, la riduzione dell'albumina sierica, l'elevazione della frazione alfa-2 all'elettroforesi delle proteine sieriche e l'aumento del fibrinogeno. Le prove di funzionalità epatica possono risultare alterate in $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ dei pazienti; in tali casi, è tipicamente la fosfatasi alcalina ad essere elevata, spesso in modo lieve (4).

Biopsia dell'arteria temporale

La TAB resta il gold standard per la diagnosi di c-GCA, con una specificità prossima al 100% e una sensibilità stimata del 77% (IC 95%: 71,8-81,9%) in una metanalisi di 32 studi su 3092 pazienti. La sensibilità limitata è dovuta alla natura segmentaria dell'infiammazione (skip lesions), che può determinare risultati falsamente negativi (40).

Il quadro istologico classico è caratterizzato da un infiltrato infiammatorio granulomatoso transmurale, composto prevalentemente da linfociti T CD4+ e macrofagi, con cellule giganti multinucleate localizzate tipicamente alla giunzione intima-media. Si osservano frammentazione e duplicazione della lamina elastica interna, necrosi laminare della tonaca media e iperplasia intima con riduzione o occlusione del lume. Tuttavia, le cellule giganti sono presenti solo in circa il 50% delle biopsie positive; nell'altra metà si riscontra un infiltrato infiammatorio cronico linfomononucleato senza formazione di granulomi (4).

La sensibilità della TAB è significativamente ridotta nei pazienti con fenotipo prevalentemente extracranico (LV-GCA), nei quali le arterie temporali possono non essere coinvolte dal processo vasculitico (41).

Imaging

L'imaging ha assunto un ruolo centrale nella diagnosi di GCA, in particolare per il fenotipo extracranico. Le raccomandazioni EULAR indicano l'ecocolordoppler (CDUS) delle arterie temporali e ascellari come esame di primo livello, con FDG-PET-TC, angio-TC e angio-RM come esami di secondo livello (42).

L'ecocolordoppler ha il vantaggio di essere non invasivo, privo di radiazioni, a basso costo e rapidamente disponibile. Il segno ecografico cardine è l'halo sign, definito come un ispessimento parietale ipoecogeno, omogeneo e circonferenziale, non comprimibile, che corrisponde all'edema della parete arteriosa infiammata. La sensibilità dell'ecografia delle arterie temporali e ascellari è stimata all'88% con specificità del 96%.

La presenza bilaterale dell'halo sign nelle arterie temporali e ascellari aumenta ulteriormente la performance diagnostica (42).

I criteri ACR-EULAR 2022 attribuiscono all'halo sign ecografico un peso diagnostico equivalente a quello della TAB positiva (+5 punti) (39). L'halo sign si risolve tipicamente entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia con glucocorticoidi, rendendo necessaria l'esecuzione dell'ecografia prima o nelle prime fasi del trattamento (43).

L'ecografia presenta dei limiti: è operatore-dipendente, non è in grado di valutare l'aorta toracica e non distingue accuratamente tra infiammazione attiva e rimodellamento vascolare residuo durante il follow-up (1).

La FDG-PET-TC è particolarmente utile per la valutazione del coinvolgimento dei vasi di grosso calibro e dell'aorta. Il FDG si accumula nei tessuti ad alta attività glicolitica, in particolare nei macrofagi attivati che infiltrano la parete vasale. L'aortite viene definita da un uptake vascolare di FDG di grado ≥ 2 su una scala visiva 0-3 a confronto con l'uptake epatico. In uno studio di confronto diretto, la FDG-PET-TC combinata (craniale e dei vasi di grosso calibro) ha mostrato la sensibilità più elevata tra tutte le metodiche (89%; IC 95%: 77-96%) con specificità del 98% (IC 95%: 88-100%) (44). La FDG-PET-TC consente inoltre di identificare la PMR, caratterizzata da uptake periarticolare e articolare a livello di spalle, cingolo pelvico e colonna vertebrale (45).

La FDG-PET-TC andrebbe eseguita il prima possibile, idealmente entro 72 ore dall'inizio della terapia con glucocorticoidi ad alte dosi, poiché il trattamento riduce rapidamente l'uptake vascolare di FDG compromettendo la sensibilità diagnostica (46). La sensibilità della FDG-PET-TC nel discriminare tra remissione e recidiva è del 77%, con specificità del 71% (45,47). Tuttavia, l'uptake vascolare può persistere anche in assenza di infiammazione attiva, per effetto del rimodellamento vascolare, rendendo necessaria cautela nell'interpretazione durante il follow-up (48).

L'angio-TC consente un rapido imaging dell'aorta e dei suoi rami principali ed è particolarmente utile per la valutazione delle lesioni strutturali (stenosi, occlusioni, aneurismi, dissezioni). L'aortite è definita da un ispessimento parietale circonferenziale $> 2,2$ mm.

L'angio-TC non è tuttavia in grado di valutare adeguatamente i vasi cranici (42).

L'angio-RM per l'imaging dell'aorta toracica e dei suoi rami principali può essere combinata a una RM ad alta risoluzione delle arterie craniche superficiali tramite un singolo protocollo RM-angio-RM, consentendo una valutazione simultanea del coinvolgimento cranico ed extracranico. L'angio-RM craniale ad alta risoluzione ha una sensibilità dell'81% e specificità del 98%.

Il vantaggio principale dell'angio-RM rispetto all'angio-TC è l'assenza di radiazioni ionizzanti, particolarmente rilevante per i pazienti che necessitano di imaging ripetuto nel follow-up.

I reperti tipici in angio-TC e angio-RM sono ispessimenti parietali concentrici ed omogenei captanti il mezzo di contrasto (mdc), dilatazioni vascolari e stenosi (49).

In corso di trattamento l'ispessimento parietale, le dilatazioni e le stenosi spesso persistono, risultando ancora identificabili, mentre il contrasto da uptake di mdc può diminuire per miglioramento della malattia (50,51).

L'uso nella PET-TC di nuovi radiotraccianti specifici per le cellule immunitarie (come quelli diretti contro i macrofagi attivati o i fibroblasti tissutali residenti) potrebbe in futuro migliorare la capacità di distinguere tra infiammazione attiva e rimodellamento vascolare, contribuendo a una migliore stratificazione terapeutica (52).

La GCA risulta spesso sottodiagnosticata nei pazienti affetti da PMR, poiché non vengono sistematicamente eseguiti studi di imaging vascolare. Circa il 23% dei pazienti con PMR presenta una GCA "occulta" allo studio ecografico delle arterie temporali superficiali, carotide comune, succlavia e arterie ascellari (53). La presenza di sintomi atipici nei pazienti affetti da PMR, quali dolore bilaterale agli arti inferiori e lombalgia, potrebbe associarsi alla presenza di GCA e dovrebbe indurre ad approfondire con imaging vascolare (54).

Il coinvolgimento extracranico tende ad essere diagnosticato in individui più giovani e più tardivamente rispetto al coinvolgimento cranico, con un ritardo diagnostico di circa 3 mesi, spesso dovuto alla presentazione clinica più sfumata e alla minore familiarità dei clinici con il fenotipo LV-GCA (6).

Terapia

La terapia della GCA è immunosoppressiva e si basa sull'uso di glucocorticoidi (GC), associati a farmaci steroideo-risparmiatori per ridurre la tossicità steroidea a lungo termine. Il regime iniziale dovrebbe essere individualizzato in base alla severità della malattia, alle complicanze vascolari, alle comorbidità e al profilo di rischio del paziente. Non vi è attualmente evidenza che il fenotipo cranico debba essere trattato diversamente da quello extracranico (55).

I glucocorticoidi rappresentano il cardine della terapia e devono essere iniziati il prima possibile, anche prima della conferma diagnostica, per prevenire le complicanze ischemiche irreversibili. Il dosaggio iniziale raccomandato è prednisone 40-60 mg/die o equivalente. In presenza di manifestazioni ischemiche acute (perdita visiva, amaurosi fugace, ischemia cerebrale), è indicata la somministrazione endovenosa di boli di metilprednisolone (250-1000 mg/die per 3 giorni) (56). Una volta ottenuta la remissione, si inizia una riduzione graduale, con l'obiettivo di raggiungere 15-20 mg/die entro 2-3 mesi e ≤ 5 mg/die entro 12 mesi (56). Tuttavia, il 40-80% dei pazienti presenta recidive durante la riduzione se trattato con soli glucocorticoidi, motivo per cui l'associazione con farmaci steroideo-risparmiatori è generalmente raccomandata (55–57).

Il limite principale dei glucocorticoidi è la tossicità a lungo termine, che colpisce oltre l'80% dei pazienti e include osteoporosi, diabete, ipertensione, cataratta, miopia, aumento ponderale e infezioni (55). È raccomandata la prevenzione dell'osteoporosi con supplementazione di calcio e vitamina D e, nei pazienti ad alto rischio, il trattamento con bifosfonati (58).

Il tocilizumab, anticorpo monoclonale anti-recettore dell'IL-6, è il farmaco steroideo-risparmiatore con la più solida evidenza di efficacia. Nel trial GiACTA, il tocilizumab sottocutaneo settimanale (162 mg) ha dimostrato una remissione sostenuta significativamente superiore al placebo a 52 settimane, con una marcata riduzione della dose cumulativa di glucocorticoidi. L'efficacia è stata confermata sia nella malattia di nuova insorgenza che in quella recidivante. Dopo la sospensione del tocilizumab, tuttavia, una quota rilevante di pazienti presenta recidiva, e la durata ottimale del trattamento non è ancora stabilita.

Un aspetto clinicamente rilevante è che il tocilizumab sopprime la produzione di PCR, rendendo questo marcatore inaffidabile per il monitoraggio durante il trattamento (59).

Il metotrexato (7,5-25 mg/settimana) rappresenta un'alternativa al tocilizumab, con evidenza di efficacia più limitata.

La metanalisi dei dati disponibili mostra una riduzione del rischio di recidiva e della dose cumulativa di glucocorticoidi, sebbene l'effetto sia inferiore a quello del tocilizumab (60).

La recidiva può essere "maggiore", con comparsa di sintomi ischemici (claudicatio mandibolare e/o degli arti, sintomi visivi, perdita della vista, necrosi dello scalpo, stroke) o progressione di danno strutturale a carico di aorta e suoi rami principali (stenosi, occlusioni, dilatazioni e/o dissezione), oppure "minore", con riattivazione della malattia senza manifestazioni ischemiche. In caso di recidiva, è indicato l'aumento della dose di glucocorticoidi e l'aggiunta o il potenziamento della terapia steroideo-risparmiatrice (56).

L'imaging può essere utile per valutare lo stato dei vasi di grosso calibro, ma i reperti vanno comparati con quelli della diagnosi iniziale poiché possono persistere anche in remissione clinica (56).

L'intervento chirurgico per la correzione di aneurismi ad alto rischio di rottura o di ischemia d'organo progressiva andrebbe eseguito, quando possibile, in fase di remissione. In caso di intervento in fase di malattia attiva, è indicato l'uso di glucocorticoidi ad alte dosi nel periodo perioperatorio (56,61).

Prognosi

La prognosi della GCA è condizionata principalmente dal coinvolgimento dei vasi di grosso calibro. I pazienti con fenotipo extracranico presentano un rischio maggiore di recidiva e una mortalità aumentata rispetto a quelli affetti dal solo fenotipo cranico, in gran parte attribuibile alle complicanze aortiche (62).

L'aneurisma e la dissezione aortica rappresentano le complicanze più temibili della GCA e colpiscono prevalentemente l'aorta toracica. Il rischio di aneurisma dell'aorta toracica nei pazienti con GCA è stimato da 3 a 17 volte superiore rispetto alla popolazione generale, mentre il rischio per l'aorta addominale è più contenuto (circa 2 volte). La dissezione e la rottura di aneurisma aortico costituiscono una delle principali cause di mortalità tardiva nei pazienti affetti da GCA (62–64).

La dilatazione aortica può essere presente già alla diagnosi o svilupparsi nel corso del follow-up. In una coorte di 54 pazienti seguiti per un periodo mediano di 10,3 anni, il 30% ha sviluppato dilatazione aortica, con un'incidenza massima nei primi 5 anni dalla diagnosi ma con possibilità di comparsa anche più tardiva (65).

In un'altra coorte, il 39% dei pazienti ha sviluppato nuovi danni vascolari (aneurisma o stenosi) in un follow-up medio di 4,4 anni, prevalentemente in pazienti che già presentavano lesioni angiografiche alla diagnosi (66).

Un dato clinicamente rilevante è che, una volta instauratasi, la dilatazione tende a progredire indipendentemente dallo stato di attività della malattia, potendo evolvere in aneurisma e dissezione anche in pazienti in remissione clinica. Coerentemente, gli aneurismi corretti chirurgicamente mostrano spesso segni di rimodellamento piuttosto che di infiammazione attiva, sebbene un'aortite silente possa essere presente anche quando la FDG-PET-TC pre-chirurgica risulta negativa (65,67).

Ad oggi non è chiaro se la progressione della dilatazione sia da attribuirsi all'effetto cronico dell'infiammazione vascolare persistente o al cedimento meccanico del tessuto aortico danneggiato ma non più attivamente infiammato. Queste due ipotesi hanno implicazioni terapeutiche profondamente diverse: nel primo caso, l'escalation della terapia immunosoppressiva potrebbe rallentare la progressione; nel secondo, l'intervento farmacologico sarebbe inefficace e la sorveglianza con imaging diventerebbe l'unico strumento utile. L'evidenza attuale non consente di dirimere questa questione e l'escalation terapeutica con farmaci steroideo-risparmiatori per inibire lo sviluppo della dilatazione aortica non ha basi solide, dovendo essere valutata caso per caso (1).

La ricerca di fattori predittivi per lo sviluppo di dilatazione e aneurisma aortico è un'area di grande interesse clinico, ma i dati disponibili sono ancora limitati. Secondo uno studio prospettico del 2023, l'uptake di FDG dell'aorta toracica alla diagnosi correla con un rischio aumentato di sviluppare aneurisma, suggerendo che l'aortite iniziale possa avere un valore prognostico (68). Inoltre, la presenza di dilatazione delle arterie succlavie alla diagnosi è stata associata allo sviluppo di aneurismi aortici (69).

Tuttavia, non sono ancora stati definiti fattori predittivi solidi e validati in coorti ampie, e il ruolo prognostico dell'aortite alla diagnosi nel predire la successiva dilatazione aortica resta da chiarire.

Data la possibilità di sviluppo tardivo di dilatazione, le linee guida American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) del 2022 raccomandano un imaging di sorveglianza dell'aorta nei pazienti con GCA e coinvolgimento aortico noto, con frequenza annuale nei primi anni e successivamente a intervalli individualizzati in base al profilo di rischio (70). La sorveglianza dovrebbe proseguire anche oltre i 5 anni dalla diagnosi, dato che le complicanze aortiche possono manifestarsi tardivamente (64).

Obiettivi dello studio

Come discusso, la definizione di fattori predittivi per lo sviluppo di dilatazione e aneurisma aortico nella GCA rappresenta un'esigenza clinica ancora insoddisfatta. Lo studio di Moreel et al. del 2023, che ha evidenziato una correlazione tra l'uptake di FDG dell'aorta toracica alla diagnosi e il successivo sviluppo di aneurisma, è a favore del valore prognostico dell'aortite e pone l'attenzione sulla necessità di approfondirne la correlazione con i danni strutturali aortici (68).

Il presente studio si è posto i seguenti obiettivi all'interno di una coorte multicentrica di pazienti con neo-diagnosi di GCA:

1. Valutare la prevalenza e le caratteristiche dell'aortite e della dilatazione aortica alla diagnosi.
2. Quantificare la velocità di progressione del diametro aortico nel tempo.
3. Determinare i fattori predittivi clinici e di imaging dello sviluppo di dilatazione aortica.

L'identificazione di segni prognostici di imaging consentirebbe una stratificazione più accurata del rischio e una selezione dei pazienti che necessitano di un follow-up più stretto e di strategie preventive per le complicanze aortiche potenzialmente letali.

Metodi

Pazienti

Il presente è uno studio retrospettivo di coorte multicentrico basato su dati raccolti in maniera prospettica da una coorte di 157 pazienti diagnosticati con GCA tra gennaio 2009 e dicembre 2023, presso due centri di riferimento europei: l'Azienda Unità Sanitaria Locale IRCCS di Reggio Emilia (92 pazienti) e l'ospedale universitario di Würzburg in Germania (65 pazienti). I criteri di inclusione sono stati: età > 50 anni alla diagnosi, GCA confermata da TAB e/o imaging dei vasi cranici o di grosso calibro, imaging dell'aorta toracica entro 6 mesi dalla diagnosi, almeno un imaging di follow-up dell'aorta toracica dopo ≥ 6 mesi dalla diagnosi e soddisfacimento dei criteri classificativi per la GCA secondo l'ACR-EULAR (3).

Le cartelle cliniche dei pazienti inclusi nello studio sono state revisionate dalla data di diagnosi della GCA fino all'ultimo imaging aortico disponibile.

I dati raccolti comprendono: sesso, età alla diagnosi, fattori di rischio cardiovascolari (tabagismo, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete), caratteristiche cliniche, dati di laboratorio (VES e PCR), reperti istologici e terapia medica (dose iniziale di glucocorticoidi e dose e durata della terapia glucocorticoidea al momento del primo imaging).

Le caratteristiche cliniche raccolte comprendono sintomi cranici (cefalea, tricodinia o arteria temporale alterata all'esame obiettivo), sintomi visivi (diplopia, amaurosi fugace, perdita parziale o totale della vista), manifestazioni ischemiche (claudicatio mandibolare, sintomi visivi, stroke o TIA) e sintomi sistemici (perdita di almeno 4kg di peso o febbre).

Le recidive sono state definite come la ricomparsa di segni o sintomi attribuibili a GCA o PMR, associata a escalation terapeutica.

Imaging

Sono stati valutati tutti gli studi di imaging, indipendentemente dall'indicazione clinica.

L'imaging aortico incluso è stato ottenuto tramite TC, RM, angio-TC, angio-RM e FDG-PET-TC.

I segmenti aortici presi in considerazione sono stati aorta ascendente, arco aortico, aorta toracica discendente e aorta addominale soprarenale.

Ogni segmento è stato valutato come normale o affetto da una o più delle seguenti anomalie: aortite, dilatazione, aneurisma o dissezione.

Le scansioni FDG-PET-TC sono state valutate in cieco da uno specialista di medicina nucleare per centro, tramite uno scoring visivo su scala 0-3 dell'uptake vascolare di FDG rapportato all'uptake epatico, classificando come aortite le scansioni con score ≥ 2 (71,72).

Le immagini TC, RM, angio-TC e angio-RM sono state valutate in cieco da due radiologi per centro, classificando come aortite la presenza di ispessimento della parete vascolare e/o edema con enhancement contrastografico (42).

Per ognuno dei 4 segmenti aortici, il diametro aortico è stato misurato su immagini ricostruite su un piano ortogonale alla direzione del flusso sanguigno.

Per le scansioni FDG-PET-TC sono state utilizzate le immagini TC senza contrasto.

La dilatazione aortica è stata definita per un diametro aortico > 4 cm per l'aorta ascendente, ≥ 4 cm per l'arco aortico e l'aorta toracica discendente e ≥ 3 cm per l'aorta addominale soprarenale (73).

L'aneurisma dell'aorta ascendente è stato definito per un diametro $\geq 4,5$ cm secondo le linee guida ACC/AHA (74).

La velocità di dilatazione aortica è stata calcolata dividendo il delta dell'area di sezione aortica (calcolata come πr^2 ed espressa in cm^2) tra due immagini consecutive per il tempo (espresso in anni) trascorso fra l'acquisizione di queste ultime.

La dissezione aortica è stata diagnosticata in base alla presenza di flap intinale all'angio-TC o all'angio-RM.

Gli esiti primari dello studio sono stati: diametro aortico e dilatazione aortica alla diagnosi, dilatazione aortica durante il follow-up e velocità di dilatazione valutata annualmente per ogni segmento come variazione dell'area aortica in cm^2/anno .

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state riportate come proporzioni e le variabili continue come media (DS) o mediana (Q1, Q3).

I confronti fra pazienti con e senza aortite sono stati eseguiti con il test del χ^2 o il test esatto di Fisher per le variabili categoriche, con il t-test o il test U di Mann-Whitney per le variabili continue.

Le analisi statistiche sono state condotte sia a livello dei pazienti che dei quattro segmenti aortici, quando possibile.

I fattori predittivi analizzati a livello dei segmenti aortici hanno incluso la presenza di aortite nel singolo segmento e il diametro corrispondente alla diagnosi.

Per gestire la non indipendenza delle osservazioni dei diversi segmenti aortici nello stesso individuo, è stato usato lo stimatore di varianza-covarianza clusterizzato, che calcola errori standard robusti considerando ogni individuo come un cluster.

Per identificare i fattori predittivi del diametro aortico alla diagnosi è stata utilizzata la regressione lineare multivariata, mentre per identificare i fattori predittivi della dilatazione aortica prevalente è stata utilizzata la regressione logistica.

Per valutare i fattori associati allo sviluppo di dilatazione aortica si è utilizzato il modello di Cox a rischi proporzionali.

Per ridurre il confondimento nella valutazione dell'espansione aortica, legato ai tempi di follow-up differenziali e alla censura a destra, sono stati aggiunti 6 mesi di follow-up a tutti i pazienti.

Un outlier con una dilatazione aortica a rapida progressione è stato escluso per evitare un'influenza sproporzionata sui risultati del modello.

Tutti i modelli di regressione sono stati corretti per età e sesso.

Le analisi sono state ulteriormente stratificate in base alla terapia con glucocorticoidi al momento del primo imaging.

La variabile aortite è stata corretta per il centro di studio (Reggio Emilia o Würzburg) e modalità di imaging (FDG-PET-TC vs RM o angio-RM).

Le analisi sono state eseguite tramite STATA 18.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Risultati

Coorte

Sono stati inclusi 157 pazienti (età media [DS] 67,9 [9,1] anni; 69,4% donne).

Le caratteristiche demografiche, cliniche e di imaging della coorte sono riportate nella Tabella 1.

Il 41,4% della coorte è stato seguito a Würzburg, il restante 58,6% a Reggio Emilia.

La TAB è stata eseguita in 52 pazienti (33,1%) ed è risultata positiva in 34 casi (65,4%).

Alla diagnosi, sono state eseguite sia RM che angio-RM in 43 pazienti (27,4%), mentre la FDG-PET-TC è stata eseguita in 114 (72,6%).

Nessun paziente è stato sottoposto a TC come unica modalità di imaging alla diagnosi.

L'aortite è stata riscontrata in 93 pazienti (60,4%, 3 pazienti avevano dati mancanti sulla valutazione dell'aortite) alla diagnosi.

È stata identificata nel 32,6% delle RM e angio-RM, e nel 71,2% delle scansioni FDG-PET-TC, come illustrato negli esempi della Figura 1 (A-C).

Dei 616 segmenti vascolari valutati, l'aortite è stata riscontrata in 310 di essi (50,3%):

- 77 nell'aorta ascendente
- 80 nell'arco aortico
- 81 nell'aorta toracica discendente
- 72 nell'aorta addominale soprarenale

La terapia con glucocorticoidi era già in corso al momento del primo imaging nel 39,6% dei pazienti, con distribuzione simile fra i pazienti con e senza aortite.

La dose media di prednisone all'imaging era di 16,8 mg/die con una durata mediana di 30 giorni.

Nessun paziente era in terapia con tocilizumab all'imaging di diagnosi.

Rispetto ai pazienti senza aortite, i pazienti con aortite sono risultati:

- più giovani (66,5 vs 69,7 anni, $P = 0.028$)
- con una prevalenza significativamente inferiore di sintomi cranici (42.4% vs 65.0%, $P = 0.006$), visivi (6.5% vs 28.3%, $P < 0.0001$) e ischemici (18.5% vs 41.7%, $P = 0.002$)
- in terapia con dosi inferiori di prednisone al primo imaging (13.3 vs 20.3 mg/die, $P = 0.001$) ma da un periodo più lungo (40 vs 22 giorni, $P = 0.016$)
- più frequentemente seguiti presso il centro di Reggio Emilia

Diametro aortico alla diagnosi e dilatazione

Come riportato nella Tabella 1, rispetto ai pazienti senza aortite, i diametri aortici dei pazienti con aortite sono risultati significativamente maggiori:

- nell'arco aortico (3,12 vs 2,95 cm; $P = 0.005$)
- nell'aorta toracica discendente (2,97 vs 2,81 cm; $P = 0.008$)
- nell'aorta addominale soprarenale (2,39 vs 2,23 cm; $P = 0.001$)

Come riportato nella Tabella 2, nelle analisi trasversali, il diametro aortico maggiore è stato indipendentemente associato alla presenza di aortite sia a livello dei pazienti ($\beta = 0.184$; $P < 0.0001$) che a livello dei singoli segmenti aortici ($\beta = 0.154$; $P = 0.001$).

Nei modelli basati sui segmenti, l'aortite nel singolo segmento è stata associata significativamente a un diametro aortico maggiore:

- nell'arco aortico ($\beta = 0.130$; $P = 0.030$)
- nell'aorta toracica discendente ($\beta = 0.158$; $P = 0.003$)
- nell'aorta addominale soprarenale ($\beta = 0.143$; $P = 0.002$)

Un diametro aortico inferiore alla diagnosi è risultato associato al sesso femminile ($\beta = -0.304$; $P < 0.0001$), all'ipercolesterolemia ($\beta = -0.134$; $P = 0.003$), ai sintomi visivi ($\beta = -0.190$; $P = 0.003$) e ischemici ($\beta = -0.196$; $P < 0.0001$).

Come riportato nella Tabella 3, la dilatazione aortica è stata riscontrata in 30 pazienti (prevalenza del 19,6%) e in 36 su 616 segmenti aortici (5,8%), più frequentemente nell'aorta ascendente (28 pazienti), come illustrato nella Figura 1 (A, C, G).

Come riportato nella Tabella 2, l'aortite è stata associata a una maggior probabilità di dilatazione aortica prevalente, con un effetto maggiore a livello dei pazienti rispetto a quello dei segmenti (odds ratio [OR] = 2.26 [95% CI: 1.00, 5.11] vs OR = 1.50 [95% CI: 0.69, 3.25]). Al contrario, il sesso femminile e l'ipercolesterolemia sono stati entrambi associati a una probabilità inferiore di dilatazione aortica prevalente (rispettivamente OR = 0.19 [95% CI: 0.09, 0.40] e OR = 0.32 [95% CI: 0.13, 0.80]).

Secondo la definizione ACC/AHA, 10 pazienti presentavano un aneurisma dell'aorta ascendente alla diagnosi (74).

L'associazione tra aortite e dilatazione aortica prevalente è rimasta coerente anche applicando un valore soglia di 4,5 cm per l'aorta ascendente (OR = 3.23 [95% CI: 0.85, 12.30]).

Questi risultati sono rimasti coerenti anche stratificando l'analisi per la presenza di terapia con glucocorticoidi all'imaging alla diagnosi.

Tuttavia, l'associazione tra aortite e dilatazione aortica prevalente è apparsa più marcata nei pazienti già in terapia con glucocorticoidi (OR = 4.08 [95% CI: 1.06, 9.94]) rispetto ai pazienti non trattati (OR = 2.03 [95% CI: 0.75, 5.46]).

La correzione per centro di studio (Reggio Emilia o Würzburg) e modalità di imaging (FDG-PET-TC vs RM e angio-RM) non ha alterato i risultati.

Risultati longitudinali

Il follow-up mediano dal primo all'ultimo imaging è stato di 30 mesi (2,5 anni).

Come illustrato nella Figura 1 (B, D-F, H) si è osservato un aumento significativo dei diametri aortici dal primo all'ultimo imaging senza differenze fra pazienti con e senza aortite, con un aumento medio di:

- 0,11 cm nell'aorta ascendente ($P < 0.0001$)
- 0,09 cm nell'arco aortico ($P < 0.0001$)
- 0,09 cm nell'aorta toracica discendente ($P < 0.0001$)
- 0,02 cm nell'aorta addominale soprarenale ($P = 0.099$)

Come riportato nella Tabella 1, la velocità di dilatazione annuale media dell'area aortica è variata da 0,00 sino a 0,03 cm²/anno, senza differenze fra pazienti con e senza aortite.

Come riportato nella Tabella 3, l'insorgenza di una nuova dilatazione durante il follow-up è stata riscontrata in 12 su 123 pazienti senza dilatazione alla diagnosi (incidenza del 9,8%) e in 24 su 580 segmenti aortici precedentemente non dilatati (4,1%), con coinvolgimento più frequente dell'aorta ascendente ($n = 13$).

Il diametro aortico alla diagnosi è stato il fattore predittivo più forte dell'aumento dell'area aortica ($\beta = 0.088$, $P = 0.006$) e dell'insorgenza di dilatazione aortica (rapporto di rischio [HR] 3.85 [95% CI: 2.02, 7.32]).

Come riportato nella Tabella 4, i sintomi visivi sono stati associati a un aumento minore dell'area aortica ($\beta = -0.111$; $P = 0.038$), mentre né l'aortite alla diagnosi né altre variabili cliniche si sono associate indipendentemente allo sviluppo di nuova dilatazione aortica.

Secondo la definizione ACC/AHA, 8 pazienti hanno sviluppato un aneurisma dell'aorta ascendente durante il follow-up (74). Il diametro aortico alla diagnosi è rimasto l'unico fattore predittivo di nuova dilatazione aortica anche applicando un valore soglia di 4,5 cm per l'aorta ascendente (HR 3.83 [95% CI: 1.76, 8.35]).

Stratificando l'analisi per la presenza di terapia con glucocorticoidi all'imaging alla diagnosi, l'aortite ha mostrato un effetto più forte, seppur non significativo, sul rischio di sviluppare dilatazione aortica nel follow-up nei pazienti trattati (HR 3.19 [95% CI: 0.65, 15.67]) rispetto ai non trattati (HR 0.48 [95% CI: 0.09, 2.38]).

Questa tendenza è stata osservata anche a livello segmentale nella velocità di incremento dell'area aortica ($\beta = 0.098$, $P = 0.074$), con un effetto più marcato nell'arco aortico ($\beta = 0.212$, $P = 0.026$).

La correzione per centro di studio e modalità di imaging non ha alterato i risultati.

Discussione

Questo studio di coorte multicentrico offre nuove prospettive sul legame tra aortite, anomalie strutturali e lo sviluppo di dilatazione aortica in pazienti affetti da GCA.

Il coinvolgimento aortico era comune alla diagnosi, con il 60% dei pazienti affetti da aortite, spesso estesa all'intera aorta (panaortite), e il 20% che presentava già dilatazione aortica, più frequentemente a livello dell'aorta ascendente.

Dopo un follow-up mediano di 30 mesi, il 10% dei pazienti senza dilatazione alla diagnosi ha sviluppato dilatazione aortica, anche in questo caso con frequenza maggiore nell'aorta ascendente.

L'aortite alla diagnosi è stata associata alla presenza di dilatazione aortica e a diametri aortici maggiori alla diagnosi; tuttavia, non ha costituito un fattore predittivo indipendente per lo sviluppo di dilatazione aortica o per la velocità di dilatazione nel follow-up.

Al contrario, il diametro aortico alla diagnosi è stato il fattore predittivo più forte sia per lo sviluppo di dilatazione sia per la velocità di dilatazione aortica.

La prevalenza e l'incidenza della dilatazione aortica in questo studio sono coerenti con i dati di studi precedenti secondo cui i pazienti affetti da GCA presentano un rischio da 3 a 17 volte maggiore di sviluppare aneurismi dell'aorta toracica e le dilatazioni possono svilupparsi sia nelle fasi precoci che tardive della malattia (con una prevalenza del 15-23% alla diagnosi e del 22,2-33,3% dopo una durata di malattia mediana rispettivamente di 5,4 e 10,3 anni) (32,65,73,75–79).

Quattro studi retrospettivi (dal 2008 al 2019) hanno suggerito che l'uptake di FDG nei vasi di grosso calibro alla diagnosi sia associato a un aumentato rischio di complicazioni aortiche future (79–82).

A supporto di questa ipotesi, uno studio prospettico del 2023 su una coorte di 106 pazienti ha valutato l'uptake vascolare di FDG alla diagnosi e la sua associazione con la dilatazione aortica.

In tale studio, dopo un follow-up mediano di 6 anni, rispetto ai pazienti con scansioni negative, i pazienti con FDG-PET-TC positiva alla diagnosi hanno sviluppato un maggiore aumento del diametro aortico e una maggiore incidenza di aneurisma dell'aorta toracica.

Gli autori hanno concluso che l'uptake vascolare di FDG alla diagnosi rappresenti un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di aneurisma dell'aorta toracica nei pazienti affetti da GCA (68).

I risultati del presente studio sono parzialmente in linea con quanto riportato dallo studio del 2023: è emersa un'associazione tra aortite e diametro aortico e dilatazione aortica alla diagnosi, ma non è stata riscontrata un'associazione significativa tra l'aortite alla diagnosi e la velocità di dilatazione aortica o lo sviluppo di dilatazione nel follow-up.

Un'ipotesi interpretativa è che il danno infiammatorio che porta alla dilatazione aortica avvenga principalmente nelle fasi iniziali della malattia, prima dell'inizio della terapia.

Come proposto da studi del 2012 e 2014, l'aortite potrebbe causare il danno iniziale delle fibre elastiche e della tonaca muscolare della parete aortica, esitando nella dilatazione iniziale che, una volta comparsa, progredirebbe indipendentemente dallo stato infiammatorio, guidata piuttosto dallo stress meccanico di parete e dal rimodellamento vascolare maladattativo (65,73).

Il fatto che il diametro aortico alla diagnosi sia risultato il fattore predittivo più forte sia per lo sviluppo di dilatazione che per la progressione della dilatazione avvalora questo modello patofisiologico e sottolinea inoltre l'importanza delle misurazioni aortiche alla diagnosi per la stratificazione del rischio.

In linea con studi precedenti, incluso quello del 2023 sopra citato, i pazienti con aortite nel presente studio erano più giovani, presentavano una minor prevalenza di sintomi cranici, visivi e ischemici, e avevano una durata maggiore dei sintomi prima della diagnosi (1,68,82–84). Lo studio del 2023 aveva anch'esso riportato diametri aortici maggiori alla diagnosi nei pazienti con uptake di FDG, rafforzando il legame tra infiammazione vascolare precoce e danno strutturale.

L'associazione tra aortite e un aumentato diametro aortico alla diagnosi potrebbe indicare ritardi diagnostici in questo sottogruppo, che spesso presenta fenotipi sistemici o PMR refrattaria, senza le classiche manifestazioni craniche.

Ciò avvalora l'ipotesi che un'infiammazione vascolare cronica possa determinare danni strutturali precoci alla diagnosi.

I risultati di questo studio sottolineano l'importanza di un imaging vascolare precoce in pazienti con infiammazione sistemica idiopatica, febbre persistente o PMR refrattaria (anche in assenza delle tipiche manifestazioni craniche della GCA), per individuare il coinvolgimento dei vasi di grosso calibro prima che si sviluppino danni irreversibili.

Il follow-up più breve (mediano di 30 mesi), rispetto al follow-up di 6 anni dello studio del 2023 (nel quale il 16% dei pazienti ha sviluppato aneurisma aortico in un tempo mediano di 35 mesi), potrebbe spiegare in parte la mancanza di associazione tra l'aortite alla diagnosi e gli esiti aortici a lungo termine nel presente studio (68).

L'assenza di questa associazione nel presente studio potrebbe riflettere un follow-up insufficiente piuttosto che una reale assenza di effetto biologico.

Due studi del 2018 hanno riportato che i glucocorticoidi riducono rapidamente l'uptake di FDG, con massimo effetto nei primi 3-10 giorni di terapia ad alte dosi (85,86).

Nella coorte del presente studio, l'imaging alla diagnosi è spesso stato posticipato e il 40% dei pazienti aveva già iniziato la terapia con glucocorticoidi prima dell'imaging.

Tuttavia, le dosi erano relativamente basse e più compatibili con il trattamento della PMR che della vasculite (dose media di prednisone: 17 mg/die, durata mediana: 30 giorni).

Per contro, lo studio del 2023 ha limitato l'uso di glucocorticoidi a soli 3 giorni prima dell'imaging con FDG-PET-TC, ottenendo una valutazione più precoce e accurata dell'aortite (68).

Queste differenze nel trattamento pre-imaging e nel timing dell'imaging potrebbero aver contribuito alla discrepanza fra i risultati dei due studi.

Ciononostante, i risultati del presente studio sono rimasti coerenti anche stratificando per la presenza di terapia con glucocorticoidi al momento del primo imaging.

In particolare, l'associazione tra aortite e dilatazione aortica alla diagnosi è stata più forte nei pazienti già in terapia con glucocorticoidi rispetto ai pazienti non trattati.

Inoltre, pur non essendo statisticamente significativa, è stata osservata un'associazione di maggiore entità tra aortite e sviluppo di dilatazione nei pazienti già in terapia al momento dell'imaging alla diagnosi.

Ciò potrebbe indicare un trattamento inadeguato dell'infiammazione vascolare nei pazienti con PMR e aortite subclinica, che potrebbe contribuire al danno aortico.

Un'altra ipotesi è che l'aortite riscontrata dopo l'inizio della terapia con glucocorticoidi indichi una malattia refrattaria ai glucocorticoidi, che potrebbe essere intrinsecamente associata a un maggior danno vascolare.

Diversi studi recenti hanno riscontrato una GCA subclinica nel 23% circa dei pazienti con PMR, sollevando il problema delle infiammazioni vascolari occulte e del potenziale danno a lungo termine in questa popolazione (86–89). Finora, la possibilità che pazienti con PMR isolata sviluppino aneurisma aortico è stata documentata solo in casistiche limitate e case report, ma recenti dati istopatologici supportano questa associazione.

In uno studio monocentrico del 2024, su 4621 pazienti sottoposti a riparazione chirurgica dell'aorta toracica, 43 erano stati precedentemente diagnosticati con PMR isolata, e un'infiammazione attiva a livello aortico è stata riscontrata nel 70% dei casi, anche oltre dieci anni dopo la diagnosi (90).

Questi dati avvalorano l'ipotesi che la GCA subclinica sia sottodiagnosticata nei pazienti con PMR e possa contribuire allo sviluppo di complicazioni aortiche.

Sebbene l'evidenza attuale non giustifichi uno screening vascolare sistematico in tutti i pazienti con PMR, un imaging mirato potrebbe essere indicato in casi selezionati, in particolare in presenza di malattia recidivante, refrattaria o atipica.

Questi aspetti meritano ulteriori approfondimenti per le possibili implicazioni sulle raccomandazioni cliniche future.

Questo studio è il primo ad aver incluso sia FDG-PET-TC che RM e angio-RM per la valutazione dell'interessamento aortico nella GCA.

Lo studio non ha lo scopo di mettere a confronto queste modalità di imaging.

La FDG-PET-TC è più sensibile per le infiammazioni attive, mentre RM e angio-RM sono in grado di identificare più accuratamente le alterazioni morfologiche parietali.

Nella coorte del presente studio, due terzi dei pazienti con aortite sono stati valutati con FDG-PET-TC, mentre solo un terzo di quelli senza aortite è stato valutato con questa metodica, con la possibilità che alcuni casi di aortite subclinica non siano stati identificati alla RM.

Tuttavia, i risultati sono rimasti coerenti anche correggendo per centro e modalità di imaging, suggerendo che l'aortite identificata alla RM e angio-RM possa avere un valore prognostico simile.

L'ispessimento della parete aortica alla RM e angio-RM potrebbe non indicare sempre un'infiammazione attiva e differisce dalla FDG-PET-TC che misura l'attività metabolica come surrogato dell'infiammazione vascolare.

Nello studio del 2023, i diametri aortici correlavano positivamente con il total vascular score (TVS) e i pazienti che sviluppavano aneurisma avevano un TVS elevato, un coinvolgimento vascolare più esteso e una maggior intensità di uptake di FDG, collegando l'attività metabolica elevata al danno strutturale (68).

Nel complesso, questi dati suggeriscono che FDG-PET-TC, RM e angio-RM forniscano informazioni complementari rispettivamente funzionali e strutturali, confermando l'importanza dell'imaging alla diagnosi per identificare i pazienti ad alto rischio di progressione che potrebbero beneficiare di un monitoraggio più stretto.

I punti di forza di questo studio sono il disegno multicentrico, la raccolta dati prospettica standardizzata e l'ampia valutazione di imaging comprendente sia FDG-PET-TC che RM e angio-RM.

L'analisi a livello dei singoli segmenti aortici ha consentito una caratterizzazione dettagliata dei pattern anatomici di coinvolgimento aortico nella GCA.

I limiti includono la natura retrospettiva dell'analisi, la variabilità del timing dell'imaging e delle modalità utilizzate.

L'interpretazione delle scansioni è stata eseguita localmente, il che potrebbe aver introdotto variabilità riducendo la riproducibilità fra i due centri.

La durata del follow-up, seppur adeguata a identificare alterazioni precoci, potrebbe essere stata insufficiente per cogliere le complicanze a lungo termine come lo sviluppo di aneurisma.

Inoltre, l'uso di basse dosi di glucocorticoidi in alcuni pazienti prima dell'imaging diagnostico potrebbe avere sia attenuato i segni di aortite all'imaging sia rappresentato un trattamento insufficiente dell'infiammazione vascolare, influenzando sia i reperti diagnostici che gli esiti clinici.

Conclusioni

In questo studio multicentrico, l'aortite alla diagnosi di GCA è stata associata a diametri aortici maggiori e a una maggiore prevalenza di dilatazione aortica.

Sebbene non si sia osservata un'associazione significativa tra aortite alla diagnosi e velocità di dilatazione aortica o sviluppo di nuova dilatazione nel follow-up, questo risultato andrebbe interpretato con cautela, dato il potenziale impatto dell'imaging ritardato e delle terapie in atto sull'identificazione dell'infiammazione.

Il diametro aortico alla diagnosi si è rivelato il fattore predittivo più robusto, forte e indipendente per lo sviluppo di dilatazione aortica.

Questi risultati supportano il ruolo del diametro aortico come marcatore prognostico chiave nella GCA, sottolineando l'importanza di un imaging strutturale precoce e di un monitoraggio longitudinale.

I dati sono coerenti con il modello patofisiologico proposto in letteratura in cui l'infiammazione rappresenta il primum movens del danno parietale, ma la progressione verso la dilatazione è guidata da alterazioni strutturali sottostanti irreversibili della parete aortica (65,73).

Sono necessari ulteriori studi prospettici per migliorare la stratificazione del rischio e definire strategie di sorveglianza imaging-guidate nella GCA.

Tabelle

Tabella 1

Caratteristiche demografiche, cliniche e di imaging dei pazienti con e senza aortite.

	Totale (n = 157)	Con aortite (n = 93)	Senza aortite (n = 61)	P
Età, media (DS), anni	67.9 (9.1)	66.5 (8.9)	69.7 (9.0)	0.028
Sesso femminile, n (%)	109 (69.4)	65 (69.9)	41 (67.2)	0.726
Ipercolesterolemia, n (%)	56/156 (35.9)	28/92 (30.4)	26/61 (42.6)	0.122
Ipertensione, n (%)	99/156 (63.5)	58/92 (63)	41/61 (67.2)	0.597
Diabete, n (%)	19/155 (12.3)	11/92 (12)	8/60 (13.3)	0.802
Tabagismo attivo, n (%)	37/155 (23.9)	23/92 (25)	14/60 (23.3)	0.815
Centro, n (%)				0.037
<i>Würzburg</i>	65 (41.4)	33 (50.8)	32 (49.2)	
<i>Reggio Emilia</i>	92 (58.6)	60/89 (67.4)	29/89 (32.6)	
Sintomi cranici, n (%)	81/155 (52.3)	39/92 (42.4)	39/60 (65)	0.006
Sintomi visivi, n (%)	24/155 (15.5)	6/92 (6.5)	17/60 (28.3)	< 0.0001
Sintomi ischemici, n (%)	44/155 (28.4)	17/92 (18.5)	25/60 (41.7)	0.002
Sintomi sistemici, n (%)	91/155 (58.7)	57/92 (62)	33/60 (55)	0.394
PMR, n (%)	43/155 (27.7)	26/92 (28.3)	17/60 (28.3)	0.992
TAB positiva, n (%)	34/52 (65.4)	12/21 (57.1)	19/28 (67.9)	0.441
In terapia con glucocorticoidi al primo imaging, n (%)	59/149 (39.6)	30/87 (34.5)	29/59 (49.2)	0.076
Dose di prednisone, media (DS), mg/die	16.8 (16.2)	13.3 (15.4)	20.3 (16.6)	0.001
Durata terapia con glucocorticoidi, mediana (Q1, Q3), giorni	30 (7.5, 95)	40 (8.5, 87.75)	22 (7.5, 100)	0.016
VES, media (DS), mm 1 ^a h	69 (36)	74.3 (35.7)	60.7 (34.6)	0.030
PCR, media (DS), mg/dl	6.4 (5.9)	6.1 (5.3)	6.6 (6.6)	0.650
Durata dei sintomi al primo imaging, mediana (Q1, Q3), settimane	13 (5, 25.5)	17 (8, 31)	10 (4, 22.75)	0.090
Modalità imaging vasi di grosso calibro, n (%)				< 0.0001
<i>RM, angio-RM</i>	43 (27.4)	14 (32.6)	29 (67.4)	
<i>FDG-PET-TC</i>	114 (72.6)	79 (71.2)	32 (28.8)	

Diametro al primo imaging, media (DS), cm	n = 153	n = 91	n = 59	
<i>Aorta ascendente</i>	3.68 (0.43)	3.73 (0.45)	3.62 (0.40)	0.124
<i>Arco aortico</i>	3.06 (0.38)	3.12 (0.37)	2.95 (0.38)	0.005
<i>Aorta toracica discendente</i>	2.91 (0.35)	2.97 (0.36)	2.81 (0.32)	0.008
<i>Aorta addominale soprarenale</i>	2.32 (0.31)	2.39 (0.31)	2.23 (0.28)	0.001
Pazienti con dilatazione aortica prevalente, n (%)	30/153 (19.6)	23/91 (25.3)	7/59 (11.9)	0.05
Numero di segmenti aortici con dilatazione prevalente, n				
<i>1</i>	27	21	6	
<i>2</i>	1	1	0	
<i>3</i>	2	1	1	
Tempo tra il primo e l'ultimo imaging, mediana (Q1, Q3), mesi	30 (17, 69.5)	38 (17, 76)	28 (14.5, 50.5)	0.093
Pazienti con recidive, n (%)	60/151 (39.7)	31/87 (35.6)	28/61 (45.9)	0.209
Velocità di dilatazione annuale, media (DS), cm²/anno	n = 153	n = 91	n = 59	
<i>Aorta ascendente</i>	0.02 (0.11)	0.03 (0.11)	0.01 (0.11)	0.305
<i>Arco aortico</i>	0.03 (0.09)	0.02 (0.10)	0.03 (0.09)	0.554
<i>Aorta toracica discendente</i>	0.02 (0.12)	0.02 (0.10)	0.01 (0.15)	0.609
<i>Aorta addominale soprarenale</i>	0.00 (0.07)	0.00 (0.07)	0.01 (0.06)	0.271
Sviluppo di dilatazione aortica, n				
<i>Pazienti che hanno sviluppato dilatazione</i>	19	14	5	
<i>Pazienti senza dilatazione alla diagnosi</i>	12	8	4	
<i>Pazienti con dilatazione alla diagnosi</i>	7	6	1	

Tabella 2

Analisi trasversali (corrette per età e sesso).

	Outcome					
	Diametro alla diagnosi			Dilatazione aortica prevalente		
	n	Coeff (95% CI)	P	Eventi	Odds ratio (95%CI)	P
Variabili dei pazienti						
Età all'imaging	616	0.003 (−0.002, 0.008)	0.278	36	1.01 (0.96, 1.06)	0.72
Sesso femminile	428	−0.304 (−0.411, −0.197)	0.000	12	0.19 (0.09, 0.40)	0.00
Ipercolesterolemia	224	−0.134 (−0.223, −0.045)	0.003	6	0.32 (0.13, 0.80)	0.02
Ipertensione	388	−0.008 (−0.097, 0.081)	0.863	22	0.78 (0.38, 1.58)	0.49
Diabete	76	−0.036 (−0.175, 0.104)	0.615	4	0.81 (0.27, 2.40)	0.71
Tabagismo attivo	144	−0.009 (−0.116, 0.098)	0.874	7	0.66 (0.23, 1.87)	0.43
Sintomi visivi	92	−0.190 (−0.316, −0.065)	0.003	3	0.39 (0.11, 1.30)	0.12
Sintomi ischemici	172	−0.196 (−0.291, −0.102)	0.000	6	0.46 (0.19, 1.16)	0.10
Sintomi sistemici	364	−0.001 (−0.089, 0.087)	0.980	25	1.18 (0.56, 2.49)	0.66
Sintomi cranici	316	−0.085 (−0.177, 0.007)	0.070	15	0.63 (0.29, 1.34)	0.23
PMR	172	−0.031 (−0.134, 0.072)	0.551	7	0.69 (0.30, 1.63)	0.40
Aortite	368	0.184 (0.099, 0.268)	0.000	26	2.26 (1.00, 5.11)	0.05
Variabili dei segmenti aortici						
Aortite per distretto totale	310	0.154 (0.063, 0.245)	0.001	20	1.50 (0.69, 3.25)	0.30

Aortite per distretto				
<i>Aorta ascendente</i>	77	0.100 (−0.031, 0.230)	0.133	
<i>Arco aortico</i>	80	0.130 (0.012, 0.248)	0.030	
<i>Aorta toracica discendente</i>	81	0.003 (0.054, 0.262)	0.003	
<i>Aorta addominale soprarenale</i>	72	0.143 (0.055, 0.231)	0.002	

Tabella 3

Dilatazione aortica per segmento aortico alla diagnosi e al follow-up.

Dilatazione	Prevalente	In regressione	Incidente	Mai dilatati
Totale	36	2	24	556
Segmento aortico				
Aorta ascendente	28	2	13	113
Arco aortico	2	0	4	148
Aorta toracica discendente	1	0	4	149
Aorta addominale soprarenale	5	0	3	146

Tabella 4

Analisi longitudinale degli esiti (corretta per età e sesso).

HR: rapporto di rischio.

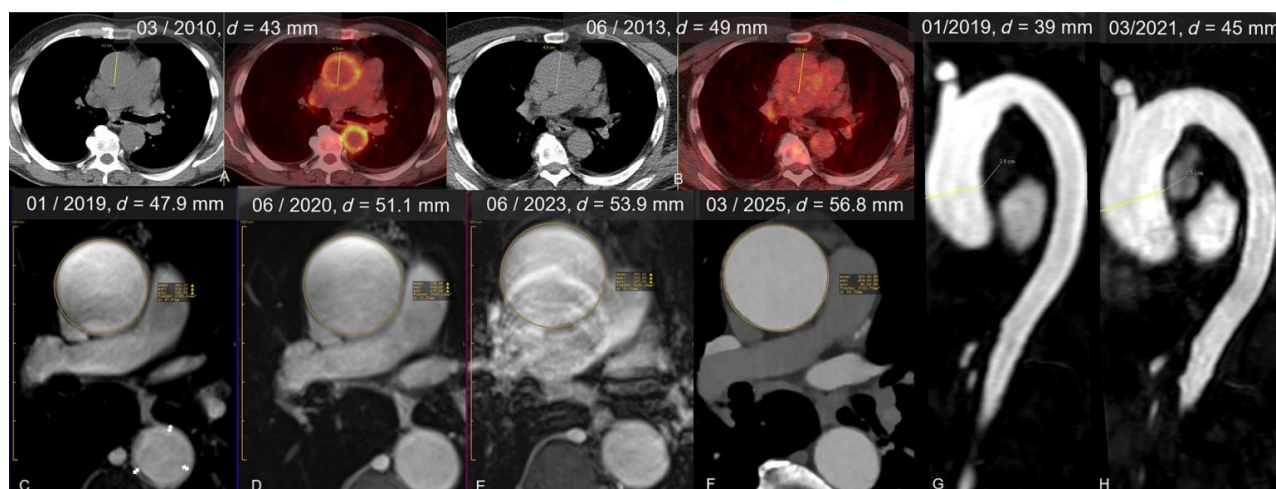
	Outcome						
	Nuova dilatazione aortica				Velocità aumento area aortica		
	n	Eventi, n	HR (95% CI)	P	n	Coeff (95% CI)	P
Variabili dei pazienti							
Età all'imaging	628	24	1.07 (1.01, 1.12)	0.01	611	0.000 (-0.005, 0.004)	0.866
Sesso femminile	436	14	0.54 (0.21, 1.38)	0.20	427	0.006 (-0.077, 0.090)	0.882
Ipercolesterolemia	224	5	0.59 (0.20, 1.70)	0.33	224	-0.077 (-0.157, 0.004)	0.061
Ipertensione	396	14	0.94 (0.30, 2.94)	0.92	387	-0.083 (-0.170, 0.005)	0.064
Diabete	76	5	1.87 (0.40, 8.68)	0.43	75	0.006 (-0.208, 0.220)	0.955
Tabagismo attivo	148	3	0.58 (0.13, 2.57)	0.48	413	0.031 (-0.060, 0.122)	0.499
Sintomi visivi	96	1	0.61 (0.07, 5.16)	0.65	92	-0.111 (-0.216, -0.006)	0.038
Sintomi ischemici	176	4	1.16 (0.26, 5.16)	0.85	172	-0.059 (-0.152, 0.034)	0.214
Sintomi sistemici	364	13	1.58 (0.60, 4.16)	0.36	364	0.073 (-0.009, 0.155)	0.079
Sintomi cranici	324	13	1.50 (0.57, 3.93)	0.42	316	0.009 (-0.075, 0.093)	0.827
PMR	172	4	0.52 (0.15, 1.76)	0.29	172	-0.057 (-0.135, 0.020)	0.145
Aortite	372	15	1.07 (0.35, 3.27)	0.90	367	0.011 (-0.086, 0.108)	0.821
Variabili dei segmenti aortici							

Aortite per distretto totale	314	12	0.88 (0.31, 2.47)	0.81	305	0.019 (-0.071, 0.109)	0.674
Diametro (cm)	616	24	3.85 (2.02, 7.32)	0.00	611	0.088 (0.026, 0.151)	0.006
Aortite per distretto*							
<i>Aorta ascendente</i>					76	0.116 (-0.076, 0.308)	0.233
<i>Arco aortico</i>					78	0.083 (-0.033, 0.199)	0.159
<i>Aorta toracica discendente</i>					80	-0.072 (-0.221, 0.077)	0.341
<i>Aorta addominale soprarrenale</i>					71	-0.039 (-0.108, 0.029)	0.260

*Corretta per età, sesso e diametro alla diagnosi.

Figure

Figura 1



Casi rappresentativi di imaging FDG-PET-TC e angio-RM.

- (A): FDG-PET-TC alla diagnosi con dilatazione dell'aorta ascendente (43 mm), con uptake di FDG.
- (B): FDG-PET-TC di follow-up a 3 anni con ulteriore dilatazione (49mm), senza uptake di FDG.
- (C–E): Angio-RM e (F) angio-TC dell'aorta toracica che mostrano una dilatazione progressiva dell'aorta ascendente.

Alla diagnosi (Gennaio 2019) il diametro era di 47,9mm, raggiungendo gradualmente i 56,8mm a Marzo 2025, con una velocità di espansione di 1,5 mm/anno.

- (3 frecce in C): ispessimento della parete aortica > 2,2 mm, segno di infiammazione.
- (G): Angio-RM alla diagnosi con aorta ascendente di 39 mm di diametro.
- (H): Angio-RM di follow-up a 2 anni con aorta ascendente ora dilatata a 45 mm di diametro.

Bibliografia

1. Van Der Geest KSM, Sandovici M, Bley TA, Stone JR, Slart RHJA, Brouwer E. Large vessel giant cell arteritis. *The Lancet Rheumatology*. giugno 2024;6(6):397–408.
2. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. agosto 1990;33(8):1122–8.
3. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. dicembre 2022;81(12):1647–53.
4. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 25 luglio 2002;347(4):261–71.
5. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther*. 11 marzo 2021;23(1):82.
6. Lyne SA, Ruediger C, Lester S, Kaur G, Stamp L, Shanahan EM, et al. Clinical phenotype and complications of large vessel giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. luglio 2023;90(4):105558.
7. Monti S, Milanesi A, Klersy C, Tomelleri A, Dagna L, Campochiaro C, et al. Age at diagnosis influences the clinical phenotype, treatment strategies and outcomes in patients with giant cell arteritis: results from the observational GCAGE study on a large cohort of 1004 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. agosto 2023;82(8):1098–106.
8. Muratore F, Boiardi L, Mancuso P, Restuccia G, Galli E, Marvisi C, et al. Incidence and prevalence of large vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) in northern Italy: A population-based study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. agosto 2021;51(4):786–92.
9. Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet*. 2 aprile 2015;96(4):565–80.
10. Paroli M, Caccavale R, Accapezzato D. Giant Cell Arteritis: Advances in Understanding Pathogenesis and Implications for Clinical Practice. *Cells*. 31 gennaio 2024;13(3):267.
11. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O, Gröschel S, Bernardino R, Goronzy JJ. Vascular Dendritic Cells in Giant Cell Arteritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. dicembre 2005;1062(1):195–208.
12. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 6 gennaio 2022;7(1):93.
13. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-Specific Toll-Like Receptor Profiles in Human Medium and Large Arteries. *Circulation*. 16 settembre 2008;118(12):1276–84.

14. Samson M, Ly KH, Tournier B, Janikashvili N, Trad M, Ciudad M, et al. Involvement and prognosis value of CD8⁺ T cells in giant cell arteritis. *Journal of Autoimmunity*. agosto 2016;72:73–83.
15. Reitsema RD, Van Der Geest KSM, Sandovici M, Jiemy WF, Graver JC, Abdulahad WH, et al. Phenotypic, transcriptomic and functional profiling reveal reduced activation thresholds of CD8⁺ T cells in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 23 dicembre 2022;62(1):417–27.
16. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Current Opinion in Rheumatology*. gennaio 2011;23(1):43–9.
17. Van Sleen Y, Jiemy WF, Pringle S, Van Der Geest KSM, Abdulahad WH, Sandovici M, et al. A Distinct Macrophage Subset Mediating Tissue Destruction and Neovascularization in Giant Cell Arteritis: Implication of the YKL-40/Interleukin-13 Receptor α 2 Axis. *Arthritis & Rheumatology*. dicembre 2021;73(12):2327–37.
18. Samson M, Audia S, Martin L, Janikashvili N, Bonnotte B. Pathogenesis of giant cell arteritis: new insight into the implication of CD161⁺ T cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1 Suppl 75):S65-73.
19. Graver JC, Abdulahad W, Van Der Geest KSM, Heeringa P, Boots AMH, Brouwer E, et al. Association of the CXCL9-CXCR3 and CXCL13-CXCR5 axes with B-cell trafficking in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Journal of Autoimmunity*. settembre 2021;123:102684.
20. Graver JC, Boots AMH, Haacke EA, Diepstra A, Brouwer E, Sandovici M. Massive B-Cell Infiltration and Organization Into Artery Tertiary Lymphoid Organs in the Aorta of Large Vessel Giant Cell Arteritis. *Front Immunol*. 29 gennaio 2019;10:83.
21. Gribbons KB, Ponte C, Craven A, Robson JC, Suppiah R, Luqmani R, et al. Diagnostic Assessment Strategies and Disease Subsets in Giant Cell Arteritis: Data From an International Observational Cohort. *Arthritis Rheumatol*. aprile 2020;72(4):667–76.
22. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, Farina N, Baldissera E, Dagna L. Presenting features and outcomes of cranial-limited and large-vessel giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2 gennaio 2022;51(1):59–66.
23. Ishizuka K, Tsukamoto T, Ikusaka M. Arm claudication due to giant cell arteritis. *Postgraduate Medical Journal*. 1 febbraio 2022;98(e1):19–19.
24. Le Hello C, Lévesque H, Jeanton M, Cailleux N, Galateau F, Peillon C, et al. Lower limb giant cell arteritis and temporal arteritis: followup of 8 cases. *J Rheumatol*. giugno 2001;28(6):1407–12.
25. Assie C, Janvresse A, Plissonnier D, Levesque H, Marie I. Long-Term Follow-Up of Upper and Lower Extremity Vasculitis Related to Giant Cell Arteritis: A Series of 36 Patients. *Medicine*. gennaio 2011;90(1):40–51.

26. Czihal M, Piller A, Schroettle A, Kuhlencordt PJ, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Outcome of giant cell arteritis of the arm arteries managed with medical treatment alone: cross-sectional follow-up study. *Rheumatology*. 1 febbraio 2013;52(2):282–6.
27. Stanson A, Klein R, Hunder G. Extracranial angiographic findings in giant cell (temporal) arteritis. *American Journal of Roentgenology*. 1 dicembre 1976;127(6):957–63.
28. French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA), Espitia O, Blonz G, Urbanski G, Landron C, Connault J, et al. Symptomatic aortitis at giant cell arteritis diagnosis: a prognostic factor of aortic event. *Arthritis Res Ther*. dicembre 2021;23(1):14.
29. Pugh D, Grayson P, Basu N, Dhaun N. Aortitis: recent advances, current concepts and future possibilities. *Heart*. ottobre 2021;107(20):1620–9.
30. Carvajal Alegria G, Van Sleen Y, Graver JC, Sandovici M, Devauchelle-Pensec V, Brouwer E, et al. Aortic involvement in giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. marzo 2021;88(2):105045.
31. De Boysson H, Liozon E, Espitia O, Daumas A, Vautier M, Lambert M, et al. Different patterns and specific outcomes of large-vessel involvements in giant cell arteritis. *Journal of Autoimmunity*. settembre 2019;103:102283.
32. Evans JM, O’Fallon WM, Hunder GG. Increased Incidence of Aortic Aneurysm and Dissection in Giant Cell (Temporal) Arteritis: A Population-Based Study. *Ann Intern Med*. 1 aprile 1995;122(7):502–7.
33. Therkildsen P, de Thurah A, Nielsen BD, Hansen IT, Eldrup N, Nørgaard M, et al. Increased risk of thoracic aortic complications among patients with giant cell arteritis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 6 luglio 2022;61(7):2931–41.
34. Freiholtz D, Reyes-Goya C, Lång K, Bergman O, Olsson C, Granbom Koski M, et al. Tricuspid Aortic Valve Regurgitation Associates With Ascending Aortic Aneurysm Through Endothelial Activation and Lipoprotein Infiltration. *ATVB*. settembre 2025;45(9):1636–47.
35. Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Current Opinion in Rheumatology*. gennaio 2006;18(1):10–7.
36. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis*. dicembre 2013;72(12):1989–94.
37. Tomelleri A, Van Der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. luglio 2023;19(7):446–59.
38. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 19 luglio 2008;372(9634):234–45.

39. Molina-Collada J, Castrejón I, Monjo I, Fernández-Fernández E, Torres Ortiz G, Álvaro-Gracia JM, et al. Performance of the 2022 ACR/EULAR giant cell arteritis classification criteria for diagnosis in patients with suspected giant cell arteritis in routine clinical care. *RMD Open*. aprile 2023;9(2):002970.
40. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 maggio 2020;59(5):1011–20.
41. Jiang Z, Ji H, Dong J. Temporal artery biopsy for suspected giant cell arteritis: A mini review. *Indian Journal of Ophthalmology*. ottobre 2023;71(10):3299–304.
42. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. giugno 2024;83(6):741–51.
43. Pouncey AL, Yeldham G, Magan T, Lucenteforte E, Jaffer U, Virgili G. Halo sign on temporal artery ultrasound versus temporal artery biopsy for giant cell arteritis. *Cochrane Eyes and Vision Group, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7 febbraio 2024;2024(2).
44. Moreel L, Betraïns A, Boeckxstaens L, Pieters G, Wuyts E, Weynand B, et al. Direct comparison of the diagnostic accuracy of PET/CT, cranial MRI, ultrasound and temporal artery biopsy in giant cell arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. luglio 2025;52(9):3333–41.
45. Slart RHJA, Nienhuis PH, Glaudemans AWJM, Brouwer E, Gheysens O, Van Der Geest KSM. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in Large Vessel Vasculitis and Polymyalgia Rheumatica. *J Nucl Med*. aprile 2023;64(4):515–21.
46. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge EM. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel ¹⁸F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. luglio 2018;45(7):1119–28.
47. Schönau V, Roth J, Tascilar K, Corte G, Manger B, Rech J, et al. Resolution of vascular inflammation in patients with new-onset giant cell arteritis: data from the RIGA study. *Rheumatology*. 2 agosto 2021;60(8):3851–61.
48. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. marzo 2018;70(3):439–49.
49. Tombetti E, Godi C, Ambrosi A, Doyle F, Jacobs A, Kiprianos AP, et al. Novel Angiographic Scores for evaluation of Large Vessel Vasculitis. *Sci Rep*. 29 ottobre 2018;8(1):15979.
50. Prieto-González S, García-Martínez A, Tavera-Bahillo I, Hernández-Rodríguez J, Gutiérrez-Chacoff J, Alba MA, et al. Effect of Glucocorticoid Treatment on Computed Tomography Angiography Detected Large-Vessel Inflammation in Giant-Cell Arteritis. A Prospective, Longitudinal Study. *Medicine*. febbraio 2015;94(5):486.

51. Narvaez J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis. *Rheumatology*. 3 febbraio 2005;44(4):479–83.
52. Van Der Geest KSM, Sandovici M, Nienhuis PH, Slart RHJA, Heeringa P, Brouwer E, et al. Novel PET Imaging of Inflammatory Targets and Cells for the Diagnosis and Monitoring of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Front Med*. 6 giugno 2022;9:902155.
53. De Miguel E, Macchioni P, Conticini E, Campochiaro C, Karalilova R, Monti S, et al. Prevalence and characteristics of subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 4 gennaio 2024;63(1):158–64.
54. Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Loricera J, Banzo I, Calderón-Goercke M, Calvo-Río V, et al. Predictors of positive 18F-FDG PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. febbraio 2019;48(4):720–7.
55. Unizony SH, Bao M, Han J, Luder Y, Pavlov A, Stone JH. Treatment failure in giant cell arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. novembre 2021;80(11):1467–74.
56. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. gennaio 2020;79(1):19–30.
57. González-Gay MÁ, Pina T, Prieto-Peña D, Calderon-Goercke M, Gualillo O, Castañeda S. Treatment of giant cell arteritis. *Biochemical Pharmacology*. luglio 2019;165:230–9.
58. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Solomon CG, curatore. *N Engl J Med*. 27 dicembre 2018;379(26):2547–56.
59. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 27 luglio 2017;377(4):317–28.
60. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. agosto 2007;56(8):2789–97.
61. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Care & Research*. agosto 2021;73(8):1071–87.
62. Macchioni P, Boiardi L, Muratore F, Restuccia G, Cavazza A, Pipitone N, et al. Survival predictors in biopsy-proven giant cell arteritis: a northern Italian population-based study. *Rheumatology*. 1 aprile 2019;58(4):609–16.
63. Jud P, Verheyen N, Dejaco C, Haas E, Szolar D, Meinitzer A, et al. Prevalence and prognostic factors for aortic dilatation in giant cell arteritis – a longitudinal study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. agosto 2021;51(4):911–8.

64. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. dicembre 2013;72(12):1989–94.
65. García-Martínez A, Arguis P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Annals of the Rheumatic Diseases*. ottobre 2014;73(10):1826–32.
66. Kermani TA, Diab S, Sreih AG, Cuthbertson D, Borchin R, Carette S, et al. Arterial lesions in giant cell arteritis: A longitudinal study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. febbraio 2019;48(4):707–13.
67. Parreau S, Espitia O, Bold MS, Frota Lima LM, Lades G, Bois M, et al. Relationship between histopathological features of non-infectious aortitis and the results of pre-operative 18F-FDG-PET/CT: a retrospective study of 16 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 9 ottobre 2022;
68. Moreel L, Coudyzer W, Boeckxstaens L, Betraíns A, Molenberghs G, Vanderschueren S, et al. Association Between Vascular¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose Uptake at Diagnosis and Change in Aortic Dimensions in Giant Cell Arteritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. ottobre 2023;176(10):1321–9.
69. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Koster MJ, Matteson EL, Salvarani C, et al. Large-Vessel Dilatation in Giant Cell Arteritis: A Different Subset of Disease? *Arthritis Care & Research*. settembre 2018;70(9):1406–11.
70. Writing Committee Members, Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, Augoustides JG, Beck AW, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. novembre 2023;166(5):182–331.
71. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. maggio 2003;30(5):730–6.
72. Writing group, Reviewer group, Members of EANM Cardiovascular, Members of EANM Infection & Inflammation, Members of Committees, SNMMI Cardiovascular, Members of Council, PET Interest Group, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. luglio 2018;45(7):1250–69.
73. Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Butjosa M, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Annals of the Rheumatic Diseases*. luglio 2012;71(7):1170–6.

74. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black Iii J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. dicembre 2022;80(24):223–393.
75. Robson JC, Kiran A, Maskell J, Hutchings A, Arden N, Dasgupta B, et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Annals of the Rheumatic Diseases*. gennaio 2015;74(1):129–35.
76. Therkildsen P, De Thurah A, Nielsen BD, Hansen IT, Eldrup N, Nørgaard M, et al. Increased risk of thoracic aortic complications among patients with giant cell arteritis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology*. 6 luglio 2022;61(7):2931–41.
77. Agard C, Barrier J, Dupas B, Ponge T, Mahr A, Fradet G, et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: A case–control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis & Rheumatism*. 15 maggio 2008;59(5):670–6.
78. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E, et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: A cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis & Rheumatism*. 15 marzo 2008;59(3):422–30.
79. Muratore F, Crescentini F, Spaggiari L, Pazzola G, Casali M, Boiardi L, et al. Aortic dilatation in patients with large vessel vasculitis: A longitudinal case control study using PET/CT. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. giugno 2019;48(6):1074–82.
80. Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loeckx D, Heye S, et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 29 aprile 2008;47(8):1179–84.
81. De Boysson H, Liozon E, Lambert M, Parienti JJ, Artigues N, Geffray L, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the risk of subsequent aortic complications in giant-cell arteritis: A multicenter cohort of 130 patients. *Medicine*. giugno 2016;95(26):3851.
82. De Boysson H, Daumas A, Vautier M, Parienti JJ, Liozon E, Lambert M, et al. Large-vessel involvement and aortic dilation in giant-cell arteritis. A multicenter study of 549 patients. *Autoimmunity Reviews*. aprile 2018;17(4):391–8.
83. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology*. 1 marzo 2015;54(3):463–70.
84. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, Farina N, Baldissera E, Dagna L. Presenting features and outcomes of cranial-limited and large-vessel giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2 gennaio 2022;51(1):59–66.
85. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge EM. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. luglio 2018;45(7):1119–28.

86. De Miguel E, Macchioni P, Conticini E, Campochiaro C, Karalilova R, Monti S, et al. Prevalence and characteristics of subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 4 gennaio 2024;63(1):158–64.
87. De Miguel E, Karalilova R, Macchioni P, Ponte C, Conticini E, Cowley S, et al. Subclinical giant cell arteritis increases the risk of relapse in polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. marzo 2024;83(3):335–41.
88. Cowley S, Harkins P, Kirby C, Conway R, Kane D. Real-world outcomes of a dedicated fast-track polymyalgia rheumatica clinic. *Rheumatology*. 1 maggio 2025;64(5):3006–11.
89. Hemmig AK, Aschwanden M, Berger CT, Kyburz D, Mensch N, Staub D, et al. Prior polymyalgia rheumatica is associated with sonographic vasculitic changes in newly diagnosed patients with giant cell arteritis. *Rheumatology*. 3 maggio 2024;63(6):1523–7.
90. Kaymakci MS, Berry GJ, Langenfeld HE, Hanson AC, Crowson CS, Bois MC, et al. Subclinical aortic inflammation in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 1 dicembre 2024;63(12):3289–96.

Ringraziamenti

Ringrazio il Prof. Muratore per avermi seguito con pazienza nella stesura di questo elaborato e nel periodo di tirocinio in reparto di reumatologia.

Ringrazio la mia famiglia, sponsor ufficiale, per avermi supportato in questi 6 lunghi anni.

Ringrazio la mia fidanzata Mery che si è dovuta sobbarcare le notti con la luce accesa e le estati col condizionatore h24 per farmi superare gli esami (e non squagliarmi).

Ultimo, ma non per importanza, ringrazio l'intramontabile gruppo 17 per le risate e le grigliate.