



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Arteritis de células gigantes: diagnóstico y tratamiento



J.M. Calvo Romero*

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ciudad de Coria, Coria, Cáceres, España

Recibido el 9 de enero de 2015; aceptado el 9 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 7 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Arteritis de células gigantes;
Vasculitis;
Biopsia de arteria temporal

KEYWORDS

Giant cell arteritis;
Vasculitis;
Temporal artery biopsy

Resumen La arteritis de células gigantes es la vasculitis sistémica primaria más frecuente en el adulto. Es una arteritis granulomatosa de grandes y medianos vasos, que ocurre casi exclusivamente en mayores de 50 años. Este artículo revisa el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Giant cell arteritis: diagnosis and treatment

Abstract Giant cell arteritis is the most common primary systemic vasculitis in adults. The condition is granulomatous arteritis of large and medium vessels, which occurs almost exclusively in patients aged 50 years or more. This article reviews the diagnosis and treatment of the disease.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Caso clínico

Una mujer de 76 años consultó por cefalea holocraneal y claudicación mandibular de 3 semanas de evolución. La exploración de las arterias temporales fue normal. En la analítica destacaron los siguientes datos: hemoglobina 10,9 mg/dl, velocidad de sedimentación globular 78 mm/hora y proteína C reactiva 6,8 mg/dl (normal hasta

1 mg/dl). Una biopsia de la arteria temporal derecha de 5 mm de longitud no mostró alteraciones relevantes. ¿Qué actitud diagnóstico-terapéutica deberíamos seguir?

Introducción

La arteritis de células gigantes (ACG), también denominada arteritis temporal, es la vasculitis sistémica primaria más frecuente en el adulto^{1,2}. Es una arteritis granulomatosa de grandes y medianos vasos, que afecta entre otros el territorio de la arteria temporal y ocurre casi exclusivamente en mayores de 50 años^{1,2}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jm.calvo@orangedmail.es

Diagnóstico

La sospecha clínica de ACG debe establecerse por la presencia de manifestaciones que pueden clasificarse en arteritis craneal, arteritis extracraneal, manifestaciones neurológicas y vestibulares y síntomas sistémicos (tabla 1)¹⁻⁶. Aproximadamente un 40-60% de los pacientes con ACG presentan polimialgia reumática, caracterizada por dolor y rigidez en las cinturas escapular y pelviana¹⁻⁵.

La alteración analítica más constante es la elevación de reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR)^{1-5,7-9}. No obstante, podemos encontrar ocasionalmente pacientes con una VSG y una PCR normales^{8,9}. Las estatinas y los antiinflamatorios no esteroideos parece que pueden disminuir la VSG aunque no la PCR¹⁰. La anemia de trastorno crónico, la trombocitosis, la leucocitosis y la elevación de las enzimas hepáticas son relativamente frecuentes^{1-5,7}. Los anticuerpos antiferritina están presentes en más del 90% de los pacientes¹¹, pero su importancia diagnóstica es incierta.

La ACG debería confirmarse mediante biopsia, habitualmente de la arteria temporal^{1,2}. Es una técnica sencilla casi exenta de complicaciones, aunque se han descrito casos de lesión del nervio facial¹. La biopsia demuestra una vasculitis con un infiltrado de predominio mononuclear y/o granulomas, a veces con células gigantes multinucleadas^{1,2}. La inflamación vascular habitualmente es transmural, extendiéndose hasta la capa media, pero también se han descrito patrones de inflamación limitada a los pequeños vasos de alrededor de la adventicia, a los *vasa vasorum* de la

adventicia o a toda la capa adventicia sin afectación de la capa media¹². Una biopsia de arteria temporal negativa no descarta una ACG^{1,12,13}. La afectación vasculítica es parcheada, por lo que se recomienda obtener una muestra de al menos 10-20 mm de longitud¹³⁻¹⁵. Muestras de menos de 5 mm de longitud pocas veces resultan positivas¹⁵. En pacientes con alta sospecha clínica de ACG y una primera biopsia negativa, puede ser razonable repetir la biopsia en la arteria temporal contralateral¹⁶. La *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomienda realizar siempre una biopsia de la arteria temporal de una longitud de al menos 10 mm y considera útil la biopsia de la arteria temporal contralateral en casos seleccionados¹⁷. La *British Society for Rheumatology* (BSR) recomienda igualmente la realización de biopsia de la arteria temporal de al menos 10 mm de longitud, e idealmente de 20 mm o más, y considera la biopsia contralateral en casos con una primera biopsia negativa de una longitud subóptima¹⁸. En pacientes con baja sospecha clínica y una biopsia negativa probablemente se puede descartar la ACG¹⁶. El tratamiento con corticoides, incluso durante varias semanas, no reduce la rentabilidad diagnóstica de la biopsia de la arteria temporal^{19,20}. No se recomienda la realización de biopsia de la arteria temporal en pacientes con polimialgia reumática, sin sospecha clínica de ACG¹. En 1990 el *American College of Rheumatology* estableció unos criterios para la clasificación de la ACG: edad superior a 50 años, cefalea reciente, arterias temporales anormales a la exploración, VSG mayor de 50 mm/hora y biopsia de la arteria temporal positiva²¹. Estos criterios son solo clasificatorios y su utilidad diagnóstica es dudosa^{21,22}.

La ecografía dúplex de las arterias temporales puede ser útil en el diagnóstico de la ACG^{23,24}. El hallazgo más constantemente descrito es el signo del «halo», un engrosamiento hipoecogénico concéntrico de la pared arterial^{23,24}. Algunos autores sugieren incluso que una ecografía dúplex compatible podría ser suficiente para establecer el diagnóstico de ACG, sin necesidad de realizar biopsia²⁴. Hay que tener en cuenta que el signo del «halo» se objetiva infrecuentemente en los casos sin inflamación transmural²⁵. La ecografía dúplex puede demostrar además afectación arterial extracraneal en una parte de los pacientes²⁶. Por ejemplo, la presencia de datos sugestivos de arteritis vertebral permite establecer el diagnóstico de ACG en pacientes que se presentan con un ictus del territorio vertebrobasilar²⁷. La resonancia magnética de alta resolución puede demostrar engrosamiento transmural y realce con el contraste en las arterias craneales superficiales²⁸, así como afectación del arco aórtico y sus ramas²⁹. En la tomografía por emisión de positrones puede encontrarse hipercaptación en los grandes vasos³⁰. Ambas pruebas de imagen podrían ser útiles en pacientes con presentaciones atípicas o en aquellos con una alta sospecha de ACG y biopsia de la arteria temporal negativa³¹.

En los casos en que se sospeche clínicamente una ACG y se hayan agotado todas las pruebas diagnósticas disponibles y descartado razonablemente otros diagnósticos, se podría iniciar tratamiento con corticoides. Si existe respuesta clínica y analítica, estableceremos el diagnóstico de presunción de ACG, estando muy atentos en el seguimiento a la posibilidad de un diagnóstico alternativo¹⁶. En la figura 1 se esquematiza una propuesta personal de algoritmo diagnóstico en los pacientes con sospecha de ACG.

Tabla 1 Manifestaciones clínicas de la ACG

Arteritis craneal	Cefalea
	Dolor en cuero cabelludo
	Claudicación mandibular y lingual
	Arterias temporales engrosadas y dolorosas a la palpación
	Alteraciones visuales transitorias o permanentes
Arteritis extracraneal	Diplopía
	Aortitis
	Aneurisma y disección aórticos
	Insuficiencia valvular aórtica
	Isquemia arterial de miembros superiores
Manifestaciones neurológicas y vestibulares	Isquemia arterial de miembros inferiores
	Ictus isquémico
	Demencia
	Polineuropatía, mononeuropatía, plexopatía
	Disfunción audio-vestibular
Manifestaciones sistémicas	Fiebre-febícula
	Síndrome general
	Polimialgia reumática

Fuente: Waldman et al.¹, Calvo-Romero², González-Gay et al.³, Armona et al.⁴, Calvo Romero et al.⁵ y Bongartz et al.⁶.

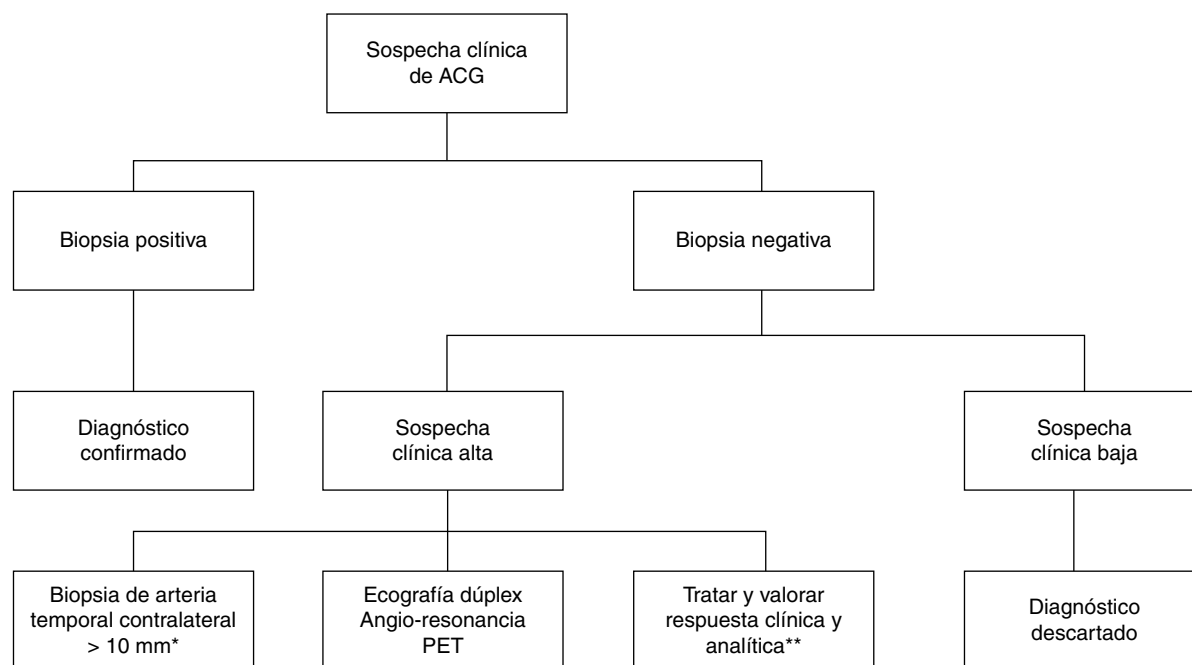


Figura 1 Propuesta personal de algoritmo diagnóstico en la ACG.

ACG: arteritis de células gigantes; PET: tomografía por emisión de positrones.

*Especialmente en casos de biopsia negativa de menos de 5 mm de longitud.

**Solo en casos en los que se hayan agotado todas las pruebas diagnósticas disponibles y se hayan descartado razonablemente otros diagnósticos.

Tratamiento

El tratamiento de elección de la ACG son los corticoides^{1,2,17,18}. Debido a que es fundamental la prevención de las complicaciones de la enfermedad, se debe iniciar el tratamiento con corticoides inmediatamente, sin retrasarlo en espera de la realización o de los resultados de la biopsia de la arteria temporal^{1,2,17,18}. El esquema terapéutico óptimo es incierto³². La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg de peso de prednisona o equivalente (máximo de 60 mg/día)^{1,2,17,18}. Dados los frecuentes efectos adversos de los corticoides, se debe utilizar la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible³². Sin embargo, hay que tener en cuenta que una rápida reducción de los corticoides se asocia a una mayor frecuencia de recidivas³².

La BSR sugiere que en pacientes con ACG no complicada (sin síntomas visuales ni claudicación mandibular o lingual) se inicie tratamiento con 40-60 mg/día de prednisolona durante al menos 4 semanas o hasta la resolución del cuadro clínico y de las alteraciones analíticas. Posteriormente se deben reducir 10 mg cada 2 semanas hasta la dosis de 20 mg/día; después se reducen 2,5 mg cada 2 semanas hasta la dosis de 10 mg/día; y finalmente se reduce 1 mg cada 1-2 meses, siempre que no haya recidivas¹⁸. Una parte de los pacientes puede precisar tratamiento con corticoides a largo plazo. En un estudio, se pudo suspender el tratamiento con corticoides en alrededor del 70% de 120 pacientes con ACG, tras una media de seguimiento de 22 meses³³. Sin embargo, en otra serie de 56 pacientes, solo en un 12,5% se pudieron suspender los corticoides tras 2 años³⁴. Los pacientes con una fuerte respuesta inflamatoria (definida por la presencia

de al menos 3 de los siguientes criterios: fiebre, pérdida de peso, VSG $\geq$ 85 mm/hora y hemoglobina $<$ 11 mg/dl) pueden requerir mayores dosis de corticoides y tiempo de tratamiento³⁵. La coexistencia de ACG y polimialgia reumática también se asocia a la necesidad de un mayor tiempo de tratamiento³². Los efectos adversos de los corticoides son más frecuentes a mayor edad y dosis acumulada³³. En todos los pacientes con tratamiento a largo plazo con corticoides se recomienda la prevención de la osteoporosis con calcio, vitamina D y bifosfonatos; asimismo se debe considerar la protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones en pacientes de riesgo^{1,2,17,18}.

Un pequeño ensayo clínico controlado con placebo demostró que el tratamiento inicial con metilprednisolona por vía intravenosa (15 mg/kg de peso ideal al día durante 3 días) se asoció a una más rápida reducción de los corticoides (el 85% de los pacientes estaba en remisión a las 78 semanas tomando menos de 5 mg/día de prednisona) y a un significativo menor número de recidivas³⁶. En otro ensayo clínico controlado con placebo con mayor número de pacientes, una dosis única de 240 mg de metilprednisolona por vía intravenosa no tuvo ningún efecto beneficioso a largo plazo³⁷.

Respecto al tratamiento de las complicaciones oculares, un estudio retrospectivo de 73 pacientes con ACG y alteración visual encontró una mayor frecuencia de mejoría de la visión en los casos que recibieron metilprednisolona por vía intravenosa, la mayoría a una dosis de 1.000 mg diarios durante 3 días (40 frente a 13%)³⁸. En otro estudio retrospectivo de 45 pacientes, la administración de metilprednisolona por vía intravenosa también se asoció más frecuentemente a mejoría de la visión (39 frente a 28%)³⁹.

Por el contrario, en un estudio observacional de 84 pacientes no hubo ningún beneficio en la mejoría de la visión con la administración de dexametasona a dosis, en la mayor parte de los casos, de 150 mg cada 8 horas durante 1-3 días (7 frente a 5%)⁴⁰. En pacientes con ACG complicada con alteración visual o amaurosis fugax, la BSR recomienda la administración de metilprednisolona por vía intravenosa a dosis de 500 a 1.000 mg diarios durante 3 días¹⁸.

La EULAR recomienda que se debería considerar el uso de un inmunosupresor como tratamiento adyuvante de la ACG, debido a la elevada frecuencia de efectos adversos de los corticoides¹⁷. Sin embargo, la BSR contempla la introducción de metotrexato u otro inmunosupresor como tratamiento adyuvante solo en el tratamiento de las recidivas¹⁸. Un metaanálisis reciente que incluyó 10 estudios con suficiente calidad, aunque no todos randomizados, pone en duda la eficacia de los inmunosupresores como terapia adyuvante a los corticoides en la ACG⁴¹. No obstante, otro metaanálisis de 3 ensayos clínicos randomizados controlados con placebo que incluyó un total de 161 pacientes, concluye que el metotrexato oral a dosis de 7,5-15 mg semanales se asocia a una reducción de las recidivas y de la dosis acumulada de corticoides, así como a una mayor probabilidad de conseguir la retirada de los corticoides, sin un aumento de los efectos adversos⁴². Un pequeño ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con ACG y efectos adversos de los corticoides encontró que el tratamiento adyuvante con etanercept consiguió un control mayor de la enfermedad, con una menor dosis acumulada de corticoides⁴³. Se ha descrito la eficacia de la ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, tocilizumab, adalimumab y anakinra en series de casos o casos aislados⁴⁴⁻⁴⁸. El tocilizumab puede ser útil en el tratamiento de la aortitis refractaria⁴⁹.

No existen ensayos clínicos randomizados que valoren la eficacia y seguridad del ácido acetilsalicílico (AAS) en la ACG. En un estudio retrospectivo, los pacientes con ACG que tomaban AAS tuvieron menos complicaciones isquémicas (pérdida de visión aguda o ictus) en el momento del diagnóstico (8 frente a 29%) y en la evolución posterior (3 frente a 13%), sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas⁵⁰. En otro estudio retrospectivo, en los pacientes tratados con un antiagregante o un anticoagulante hubo menos eventos isquémicos (pérdida de visión o ictus) que en los que no recibieron dicho tratamiento (16 frente a 48%), nuevamente sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas⁵¹. Por el contrario, en otro estudio retrospectivo no se encontró reducción de las complicaciones isquémicas de la ACG en los pacientes tratados con antiagregantes⁵². Un reciente metaanálisis de 6 estudios retrospectivos concluyó que el tratamiento antiagregante o anticoagulante reduce la frecuencia de complicaciones isquémicas graves de la ACG, sin aumentar las complicaciones hemorrágicas⁵³. La EULAR y la BSR recomiendan la administración de AAS a dosis bajas (75-150 mg/día) en los pacientes con ACG, con la finalidad de reducir el riesgo de complicaciones visuales e ictus isquémico^{17,18}.

La ACG es una enfermedad recidivante. En un estudio de 106 pacientes con un seguimiento medio de casi 8 años, el 64% tuvo una recurrencia y el 36% más de una⁵⁴. El seguimiento de los pacientes con ACG debe realizarse valorando las manifestaciones clínicas y las alteraciones analíticas^{1,2,17,18}. La elevación de reactantes de fase aguda

sin manifestaciones clínicas acompañantes no debe inducir ninguna modificación terapéutica^{1,2,55}. En las recidivas graves se debería administrar la misma dosis de corticoide utilizada al inicio del tratamiento⁵⁵. Si la recidiva es leve, puede ser suficiente con aumentar un 10-20% la dosis de corticoide de ese momento o administrar una dosis más baja de corticoide que la de inicio, si ya se había suspendido⁵⁵. Como se ha comentado previamente, en los pacientes con recidiva se podría considerar la introducción de metotrexato u otro inmunosupresor como tratamiento adyuvante¹⁸.

Pronóstico

La mortalidad en los pacientes con ACG correctamente tratados parece ser similar a la de la población general o estar solo ligeramente aumentada^{56,57}. No obstante, la ACG puede causar complicaciones potencialmente graves como pérdida visual permanente, aneurisma y disección aórticas, ictus isquémico e isquemia arterial de extremidades^{1,2,58,59}. Aproximadamente un 22% de los pacientes puede tener manifestaciones isquémicas visuales y un 12% pérdida visual irreversible⁶⁰. La recuperación de visión es infrecuente y puede incluso ocurrir un deterioro una vez iniciado el tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa⁶¹. La presencia de trombocitosis y una baja respuesta inflamatoria aumenta el riesgo de pérdida visual permanente^{62,63}. Una vez iniciado el tratamiento con corticoides, es excepcional la pérdida de visión de nueva aparición⁵⁴.

La complicación más grave de la ACG es la disección aórtica o la rotura de un aneurisma aórtico^{64,65}. En un 15% de los pacientes se puede demostrar dilatación de la aorta, mediante tomografía computarizada, en el momento del diagnóstico de la ACG⁶⁴. Puede ser razonable el cribado de aneurismas de la aorta torácica y abdominal mediante radiografía de tórax y ecografía abdominal periódicas, o incluso con tomografía computarizada⁶⁵. Los corticoides no siempre mejoran la aortitis en la ACG⁶⁵.

La ACG se asocia a un riesgo aumentado de ictus, infarto de miocardio y arteriopatía periférica⁶⁶. La hipertensión arterial y la dislipemia aumentan el riesgo de ictus isquémico, y los ictus afectan más frecuentemente al territorio vertebrobasilar que al carotídeo⁶⁷. La estenosis de las arterias vertebrales puede revertir tras el tratamiento con corticoides⁶⁸. La isquemia arterial crónica de miembros inferiores es infrecuente y también puede mejorar con el tratamiento con corticoides⁶⁹. La afectación vasculítica de las arterias de los miembros superiores es algo más frecuente y parece tener un pronóstico favorable con tratamiento médico⁷⁰.

Los pacientes con ACG tienen un riesgo aumentado de infecciones sistémicas, sobre todo en los primeros meses tras el diagnóstico⁷¹. La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*) parece ser rara y ocurre en pacientes que reciben dosis diarias de 30 mg o más de prednisona⁷². Se podría plantear la profilaxis de la neumonía por *P. jiroveci*, sobre todo en pacientes tratados con dosis altas de corticoides durante un largo periodo⁷². No se ha demostrado un aumento del riesgo de cáncer⁷³, aunque se ha descrito un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica venosa⁷⁴ en la ACG.

Conclusiones

En la paciente descrita, la sospecha clínica de ACG es alta debido al cuadro clínico y las alteraciones analíticas. Se debería iniciar inmediatamente tratamiento con 1 mg/kg de peso de prednisona o equivalente (máximo de 60 mg/día) para prevenir potenciales complicaciones. La negatividad de la biopsia de la arteria temporal no descarta el diagnóstico, teniendo en cuenta además que la longitud de la muestra no fue adecuada. Probablemente la mejor opción sería repetir la biopsia en la arteria temporal contralateral obteniendo una muestra de al menos 10-20 mm de longitud. Si esta segunda biopsia fuese negativa, se podría realizar una ecografía dúplex de las arterias temporales en busca del signo del «halo» y otras alteraciones sugestivas de arteritis. Si la ecografía dúplex fuese también negativa y descartados razonablemente otros diagnósticos, se podría mantener el tratamiento con corticoides a dosis de 40-60 mg diarios de prednisona o equivalente. Si se resuelven el cuadro clínico y las alteraciones analíticas, se establecería el diagnóstico de presunción de ACG, prestando especial atención en el seguimiento a la posibilidad de un diagnóstico alternativo. La dosis inicial de corticoide debería mantenerse durante al menos 4 semanas o hasta la resolución del cuadro clínico y de las alteraciones analíticas y posteriormente reducirla progresivamente. Habría que considerar la administración de AAS a dosis bajas (75-150 mg/día), bifosfonatos, calcio, vitamina D y un inhibidor de la bomba de protones.

Bibliografía

- Waldman CW, Waldman SD, Waldman RA. Giant cell arteritis. *Med Clin North Am*. 2013;97:329-35.
- Calvo-Romero JM. Giant cell arteritis. *Postgrad Med J*. 2003;79:511-5.
- Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:269-76.
- Armona J, Rodríguez-Valverde V, González-Gay MA, Figueroa M, Fernández-Sueiro JL, Blanco R, et al. Arteritis de células gigantes. Estudio de 191 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:734-7.
- Calvo Romero JM, Magro Ledesma D, Ramos Salado JL, Bureo Dacal JC, Arrebola García JD, Bureo Dacal P, et al. Arteritis de células gigantes: un estudio descriptivo en el suroeste de España. *An Med Interna (Madrid)*. 2000;17:67-70.
- Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:10-7.
- Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Paz-Carreira J, et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:277-90.
- Martínez-Taboada VM, Blanco R, Armona J, Uriarte E, Figueroa M, Gonzalez-Gay MA, et al. Giant cell arteritis with an erythrocyte sedimentation rate lower than 50. *Clin Rheumatol*. 2000;19:73-5.
- Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:866-71.
- Hegg R, Lee AG, Tagg NT, Zimmerman MB. Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol*. 2011;31:135-8.
- Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, Moosig F, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Gay MA, et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:943-7.
- Cavazza A, Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Pipitone N, Pazzola G, et al. Inflamed temporal artery: histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:1360-70.
- Sudlow C. Diagnosing and managing polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. Sensitivity of temporal artery biopsy varies with biopsy length and sectioning strategy. *BMJ*. 1997;315:549.
- Ypsilantis E, Courtney ED, Chopra N, Karthikesalingam A, Eltayab M, Katsoulas N, et al. Importance of specimen length during temporal artery biopsy. *Br J Surg*. 2011;98:1556-60.
- Breuer GS, Nesher R, Nesher G. Effect of biopsy length on the rate of positive temporal artery biopsies. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27 1 Suppl 52:S10-3.
- Hall JK, Volpe NJ, Galetta SL, Lyu GT, Sied NA, Balcer LJ. The role of unilateral temporal artery biopsy. *Ophthalmology*. 2003;110:543-8.
- Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al., European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:318-23.
- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2010;49:1594-7.
- Narváez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, García-Gómez C, Gómez-Vaquero C, Juanola X, et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:13-9.
- Bury D, Joseph J, Dawson TP. Does preoperative steroid treatment affect the histology in giant cell (cranial) arteritis. *J Clin Pathol*. 2012;65:1138-40.
- 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 Rheum*. 1990;33:1122-8.
- Murchison AP, Gilbert ME, Bilyk JR, Eagle RC Jr, Pueyo V, Sergott RC, et al. Validity of the American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:722-9.
- Zaragoza García JM, Plaza Martínez A, Briones Estébanez JL, Martínez Parreño C, Gómez Palonés FJ, Ortiz Monzón E. Valor de la ecografía Doppler en el diagnóstico de la arteritis de la temporal. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:451-3.
- Landau K, Savino PJ, Gruber P. Diagnosing giant cell arteritis: is ultrasound enough? *J Neuroophthalmol*. 2013;33:394-400.
- Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Macchioni P, Pazzola G, Nicolini A, et al. Comparison between colour duplex sonography findings and different histological patterns of temporal artery. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2268-74.
- Czihal M, Zanker S, Rademacher A, Tatò F, Kuhlencordt PJ, Schulze-Koops H, et al. Sonographic and clinical pattern of extracranial and cranial giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:231-6.
- García-García J, Ayo-Martín Ó, Argandoña-Palacios L, Segura T. Vertebral artery halo sign in patients with stroke: a key clue for the prompt diagnosis of giant cell arteritis. *Stroke*. 2011;42:3287-90.
- Bley TA, Uhl M, Carew J, Markl M, Schmidt D, Peter HH, et al. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1722-7.
- Koenigkam-Santos M, Sharma P, Kalb B, Oshinski JN, Weyand CM, Goronzy JJ, et al. Magnetic resonance angiography in extracranial giant cell arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:306-10.
- Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, et al. Positron

- emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1388–92.
31. Clifford A, Burrell S, Hanly JG. Positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis and assessment of giant cell arteritis: when to consider it and why. *J Rheumatol*. 2012;39:1909–11.
32. Muratore F, Pipitone N, Hunder GG, Salvarani C. Discontinuation of therapies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31 4 Suppl 78:S86–92.
33. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*. 2003;49:703–8.
34. Myklebust G, Gran JT. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis A prospective two-year study in 273 patients. *Scand J Rheumatol*. 2001;30:260–7.
35. Hernández-Rodríguez J, García-Martínez A, Casademont J, Filella X, Esteban MJ, López-Soto A, et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;47:29–35.
36. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3310–8.
37. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year follow-up study of 164 patients. *J Rheumatol*. 2000;27:1484–91.
38. Chan CCK, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1061–4.
39. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, Smith JL. Visual morbidity in giant cell arteritis Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology*. 1994;101:1179–85.
40. Hayreh SS, Zimmerman 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;80:355–67.
41. Yates M, Loke YK, Watts RA, MacGregor AJ. Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:227–36.
42. 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*. 2007;56:2789–97.
43. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:625–30.
44. Loock J, Henes J, Kötter I, Witte T, Lamprecht P, Schirmer M, et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 1 Suppl 70:S70–6.
45. Sciascia S, Piras D, Baldovino S, Russo A, Naretto C, Rossi D, et al. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24:273–7.
46. Vinit J, Bielefeld P, Muller G, Besancenot JF. Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:317–8.
47. Ahmed MM, Mubashir E, Hayat S, Fowler M, Berney SM. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1353–5.
48. Ly KH, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais AL. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81:76–8.
49. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, Humbria A, Ortego-Centeno N, Narváez J, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S79–89.
50. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1332–7.
51. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3306–9.
52. Narváez J, Bernad B, Gómez-Vaquero C, García-Gómez C, Roig-Vilaseca D, Juanola X, et al. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26 3 Suppl 49:S57–62.
53. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:788–94.
54. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:194–201.
55. Weyand CM, Gorozny JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med*. 2014;371:50–7.
56. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med*. 1996;100:193–6.
57. Baslund B, Helleberg M, Faurschou M, Obel N. Mortality in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:139–43.
58. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum*. 2006;55:985–9.
59. 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*. 2013;72:1989–94.
60. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Fillo J, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:61–8.
61. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 2005;112:1098–103.
62. Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert PY, Loustaud V, Soria P, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med*. 2001;111:211–7.
63. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, 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.
64. 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. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1170–6.

65. Marie I, Proux A, Duhaut P, Primard E, Lahaxe L, Girszyn N, et al. Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:182–92.
66. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, Love TJ, Zhang Y, Choi HK, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160:73–80.
67. Pego-Reigosa R, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Dierssen T, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Predictors of cerebrovascular accidents in giant cell arteritis in a defined population. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22 6 Suppl 36:S13–7.
68. Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Dreer B, Sonnberger M, Aichner FT. Reversibility of basilar artery stenosis following timely treatment of temporal arteritis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:204–6.
69. Kermani TA, Matteson EL, Hunder GG, Warrington KJ. Symptomatic lower extremity vasculitis in giant cell arteritis: a case series. *J Rheumatol*. 2009;36:2277–83.
70. 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 (Oxford)*. 2013;52:282–6.
71. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:581–8.
72. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in giant cell arteritis: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:761–5.
73. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Martinez-Lado L, Peña-Sagredo JL, Lopez-Agreda H, Miranda-Filloo JA, et al. Cancer in biopsy-proven giant cell arteritis. A population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:156–63.
74. Aviña-Zubieta JA, Bhole BM, Amiri N, Sayre EC, Choi HK. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205665. [Epub ahead of print].