

Arteritis de Células Gigantes Relacionada a Grandes Vasos: a propósito de un Caso

DIANA ACEITUNO V⁽¹⁾, ZÓSIMO MARAVÍ T⁽²⁾, SERGIO IACOBELLI G⁽³⁾.

⁽¹⁾ Residente Medicina Interna, Universidad de Los Andes.

⁽²⁾ Residente Inmunología Clínica y Reumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁽³⁾ Depto de Inmunología Clínica y Reumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Palabras claves:

Arteritis células gigantes
Vasculitis de grandes vasos
Aortitis
biopsia arteria temporal
Claudicación intermitente.

Keywords:

Giant cell arteritis
Large vessel vasculitis
Aortitis,
Temporal artery biopsy
Intermittent claudication.

RESUMEN

La arteritis de células gigantes corresponde a una vasculitis granulomatosa que afecta arterias de mediano y gran tamaño. El fenotipo clínico más conocido es la arteritis de la temporal, caracterizado por síntomas craneales clásicos como cefalea temporal, claudicación mandibular y síntomas visuales. Sin embargo, esta enfermedad puede comprometer otras grandes arterias como la aorta y sus ramas principales, denominándose así, como arteritis de células gigantes de grandes vasos, la cual puede o no estar asociada a síntomas craneales.

Presentamos el caso de una mujer de 74 años, con un cuadro de un mes de evolución, caracterizado por claudicación intermitente de extremidades inferiores, asociado a baja de peso de 3 kilos, sudoración nocturna. Al examen físico, fiebre y pulsos disminuidos en extremidades inferiores.

Large Vessel Giant Cell Arteritis: a case report

ABSTRACT

Giant cell arteritis is a granulomatous vasculitis that affects arteries of medium and large size. The most well-known clinical phenotype is temporal arteritis, characterized by classic cranial symptoms such as temporal headache, mandibular claudication and visual symptoms. However, this disease can involve other large arteries such as the aorta and its main branches, known as large vessel giant cell arteritis, which may or may not be associated with cranial symptoms. A 74-year-old woman is presented with claudication of lower extremities, associated with weight loss of 3 kilos, night sweats and fever over the past month. Physical examination reveals decreased pulses in the lower extremities.

Correspondencia:

Dra. Diana Aceituno Vera.
diana.aceituno.vera@gmail.com

Introducción

La arteritis de células gigantes (GCA) corresponde a una vasculitis granulomatosa que afecta arterias de mediano y gran tamaño. El fenotipo clínico más conocido de esta vasculitis es la arteritis de la temporal, caracterizado por cefalea temporal, claudicación mandibular y síntomas visuales. Los criterios de clasificación de la ACR de 1990 proponen una ayuda para el diagnóstico de este fenotipo en particular. Sin embargo, la CGA no sólo afecta ramas de la arteria carótida externa, sino que también puede comprometer grandes arterias como: aorta, subclavia y vertebral, denominándose al predominio del compromiso de grandes arterias como “arteritis de células gigantes de grandes vasos” o “*large vessel giant cell arteritis*” (LV-GCA). En los primeros estudios de seguimiento de pacientes con CGA, el compromiso de grandes vasos fue inicialmente interpretado como una fase más avanzada de una misma enfermedad. Con el advenimiento de las técnicas de imagen, se ha podido pesquisar - en estudios prospectivos de pacientes con diagnóstico de CGA- compromiso de grandes vasos en un 29%-83%^(1,2). Este compromiso puede presentarse asociado a una CGA craneal clásica (C-GCA), o puede presentarse como un síndrome clínico aislado, en ausencia de síntomas craneales. Lo anterior ha motivado la diferenciación entre LV-GCA y C-GCA como dos entidades independientes, con curso clínico y pronóstico diferentes⁽³⁾. A su vez, dentro de la misma LV-GCA, se ha descrito la diferenciación de dos subgrupos de pacientes que también pudiesen tener cualidades clínicas y pronósticas a considerar: aquel grupo con clínica mixta que asocia tanto compromiso craneal como de grandes vasos (M-GCA) y otro grupo que presenta compromiso exclusivo de grandes arterias - sin las clásicas manifestaciones craneales- llamado también “GCA extracraneal” o “GCA silente” (EC-GCA). Respecto a este último grupo, una revisión del año 2015 lo ha definido como aquella entidad con evidencia de inflamación de grandes arterias – según imágenes o biopsia - en ausencia de compromiso craneal, independiente del resultado de la biopsia de arteria temporal (BAT)⁽⁴⁾.

Caso Clínico

Mujer de 74 años, con antecedentes de hipotiroidismo, artrosis, usuaria de Eutirox. Refiere presentar hace un mes claudicación intermitente de extremidades inferiores (aproximadamente 300 metros), asociado a compromiso de estado general y baja de peso de 3 kilos. Tres semanas previas

a ingreso se agrega calofríos vespertinos, sudoración nocturna y fiebre hasta 37,5°C. Evaluada en forma ambulatoria se constatan pulsos disminuidos en ambas extremidades inferiores, mayores a derecha. Se realiza pletismografía que informa insuficiencia arterial bilateral, por lo que se decide hospitalizar para estudio.

Ingresa en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable, afebril. Examen segmentario sin alteraciones, destacando sólo pulsos disminuidos en extremidades inferiores. En exámenes de laboratorio destaca: Hb 10.3 gr/dl, VCM 86, Leucocitos 8700, Eosinófilos 140, Plaquetas 447000 VHS 103 mm/hr, PCR 18.98 mg/dl, TTPA 37.5 segundos, INR 1.4 creatinemia 0.59 mg/dl.

Al interrogatorio dirigido niega cefalea, sensibilidad en cuero cabelludo, síntomas isquémicos oculares, síntomas de polimialgia reumática o de vasculitis de pequeño vaso, refiriendo sólo claudicación mandibular. Se amplía estudio: ANA (-) ENA (-) FR (-) ANCA (-) C3 /C4 normal. Sedimento orina completo normal, QuantiFERON indeterminado, RPR (-), VHB(-) VHC (-) VIH (-) Electroforesis de proteínas e inmunofijación en sangre y orina (-). Ecocardiograma con FEVI 62%, sin valvulopatías. AngioTC de Tórax Abdomen y Pelvis: revela engrosamiento parietal difuso de aorta toracoabdominal, origen del tronco celíaco, vasos supraaórticos, arterias ilíacas comunes, internas y externas, asociado a realce tardío de sus paredes.



Figura 1: Engrosamiento parietal de aorta abdominal

Se realiza BAT que informa “moderada hiperplasia de la íntima e infiltrado inflamatorio de linfocitos y plasmocitos en adventicia y túnica muscular. Presencia de microgranulomas y células gigantes multinucleadas. Inmunohistoquímico con reacción positiva para IgG en 90% y para IgG4 en 10%-20% de los plasmocitos” (descartándose Enfermedad por IgG4)

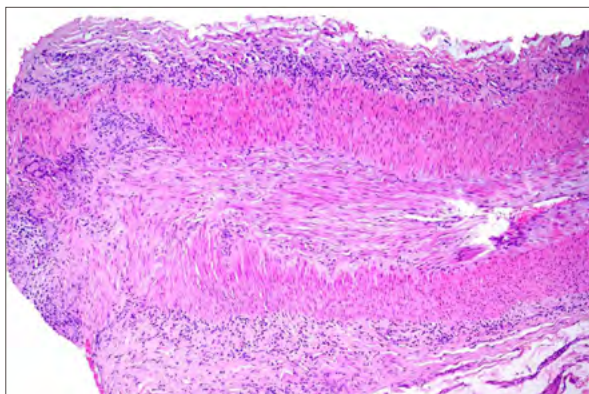


Figura 2. Hiperplasia de la íntima e infiltrado inflamatorio de linfocitos y plasmocitos en adventicia y túnica muscular. Presencia de microgranulomas y células gigantes multinucleadas.

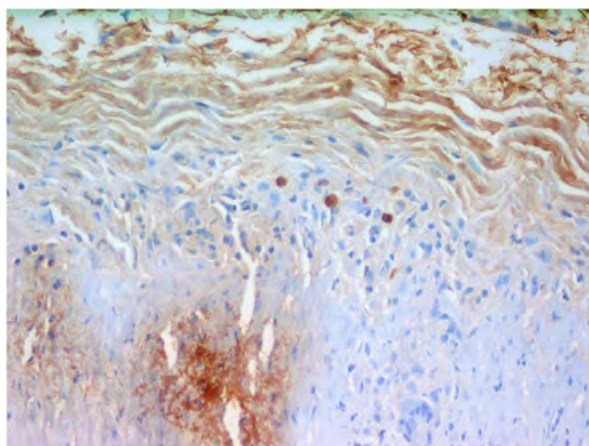


Figura 3. Inmunohistoquímica para IgG positiva para 90% de plasmocitos.

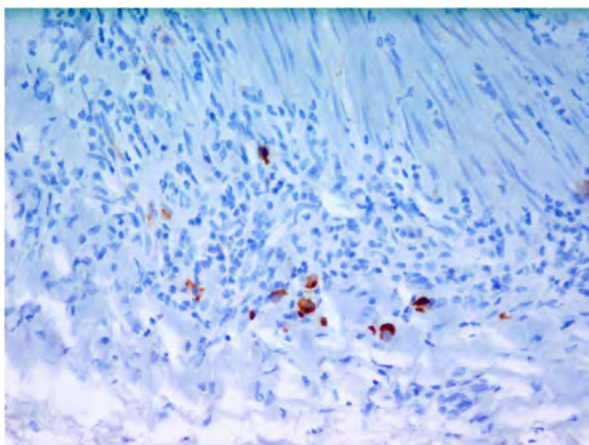


Figura 4. Inmunohistoquímica para IgG4 positiva para 10%-20% de plasmocitos

Se indica prednisona 1mg/kg/día y metotrexato 10 mg semana vía oral. Evoluciona de forma favorable, con resolución completa de síntomas y normalización de VHS.

Discusión

El caso presentado corresponde al fenotipo de GCA con compromiso exclusivamente extracraneal (EC-GCA). Al analizar las características de este fenotipo específico, no existen estudios sistemáticos que hayan evaluado la prevalencia de EC-GCA, variando entre 1.4%-1.7% en estudios post-mortem⁽⁵⁾ y hasta 1%-8.4% en series de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de aneurisma y disección aórtica^(6, 7). Datos de las características clínicas de la EC-GCA se pueden obtener sólo de serie de casos, destacando: a) afectación en sujetos más jóvenes, con estudios discordantes respecto a diferencia por género b) mayor prevalencia de síntomas no específicos, como fiebre (10%-60%), pérdida de peso (20%), anorexia, mialgias (0%-40%) y debilidad muscular c) baja frecuencia de clínica sugerente de compromiso craneal como polimialgia reumática (0%-10%) y cefalea no específica (0%-40%) d) baja prevalencia de síntomas específicos vasculares como claudicación de extremidades, fenómeno de Raynaud, isquemia digital, pulsos disminuidos y soplos arteriales. Todo esto lleva a un retraso del diagnóstico, con una mediana de tres meses. Las complicaciones de la EC-GCA pueden extrapolarse de aquellos estudios que analizan pacientes con M-GCA (C-GCA al que posteriormente se agregó clínica extracraneal), describiéndose estenosis de arterias de extremidades superiores en 5%-45% de los casos, accidente vascular isquémico por compromiso vertebrobasilar en un 3%-7%, infarto agudo al miocardio en un 23% y mayor prevalencia de enfermedad vascular periférica, concordante con el hecho que padecer de GCA es un factor de riesgo cardiovascular independiente. El desarrollo de aneurisma aórtico –principalmente en la aorta torácica– es otra complicación temida, con una prevalencia desconocida debido a la heterogeneidad de pesquisa y población en los estudios disponibles, rescatándose una prevalencia entre 0%-27%. En estudios de cohorte se ha pesquisado mayor mortalidad en pacientes que padecen M-GCA versus aquellos con C-GCA. Esta mayor mortalidad se debe principalmente a causa cardiovascular y respiratoria, siendo el desarrollo de disección y aneurisma aórtico un factor que disminuye drásticamente la sobrevida, no viéndose esta disminución en aquellos pacientes con complicaciones estenóticas⁽⁸⁾ En algunos estudios se ha asociado el géne-

ro masculino, el hábito tabáquico y la hipertensión arterial como factores de riesgo para desarrollar aneurisma aórtico⁽⁹⁾ En un estudio de cohorte en el año 2014 que comparó pacientes con C-GCA versus LV-GCA (incluyendo tanto M-GCA como EC-GCA), se observó que pacientes con LV-GCA presentan mayor requerimiento de corticoides, mayor incidencia de recaídas y con una primera recaída más temprana que en pacientes con C-GCA. Relacionándose con lo anterior, se ha observado mayor requerimiento de terapia inmunosupresora coadyuvante en estos pacientes⁽¹⁰⁾ El diagnóstico de EC-GCA es especialmente difícil al no presentar síntomas craneales, siendo además, las arterias afectadas inaccesibles para biopsiar rutinariamente, generando un retraso diagnóstico que conlleva a mayor probabilidad de desarrollar complicaciones. No ha sido estudiado si hay alguna particularidad en el comportamiento de los parámetros inflamatorios en el fenotipo EC-GCA, recurriendo sólo a la extrapolación del comportamiento de éstos en casos de C-GCA, donde se describe una elevación en más del 90% de los casos⁽¹¹⁾ Debido a la falta de especificidad previamente descrita, la utilización de imágenes cobra especial importancia en el fenotipo de EC-GCA, siendo la diferenciación del compromiso vascular inflamatorio versus aterosclerótico el principal desafío radiológico, sin desmerecer por ello la importancia de obtener una biopsia de arterias presuntamente afectadas. Tradicionalmente fue la angiografía el principal método imagenológico para el diagnóstico y seguimiento de las vasculitis de grandes vasos (incluyendo LV-GCA)⁽¹²⁾, sin embargo, actualmente se ha preferido la utilización de métodos no invasivos como ultrasonografía con técnica doppler (USD), angiotomografía computarizada (angio-TC), angiografía por resonancia magnética (angio-RM) y la tomografía con emisión de positrones con Fluorodeoxiglucosa (FDG-PET). La USD se aplica sobre las arterias afectadas, pudiendo revelar aumento hipoecogénico de la pared de la arteria o estenosis, sin embargo, los puntos de corte que revelan engrosamiento no han sido definidos para arteria temporal y arteria aorta, teniéndose como referencia sólo el punto de corte para las ramas proximales de la arteria aorta. En la última década, diferentes trabajos que evalúan el uso de USD con o sin contraste han propuesto que la visualización de ciertas características vasculares de las arterias afectadas –tales como engrosamiento de la pared y severidad de la estenosis– son marcadores potenciales de la severidad de la actividad en GCA⁽¹³⁾. En lo que respecta al uso de angio-TC y angio-RM, se observa que los hallazgos visualizados en ambas técni-

cas ante la presencia de arteritis son: engrosamiento de la pared arterial, edema y realce de la pared con el medio de contraste⁽⁴⁾. En el año 2011, un estudio demostró que la RM contrastada dinámica es capaz de medir inflamación arterial (a través de la extracción tisular promedio de gadolinio), correlacionándose adecuadamente con los hallazgos en el FDG-PET⁽¹⁴⁾. El FDG-PET visualiza la captación de glucosa por células metabólicamente activas, observándose en estudios de GCA que el valor estandarizado de captación de FDG (SUV) ha sido correlacionado positivamente con niveles de reactantes de fase aguda y concentraciones séricas de IL-6, pudiendo asociarse por tanto con el nivel de actividad de la enfermedad⁽¹⁵⁾. En un metaanálisis del año 2015, se observó que la presencia de captación vascular de FDG igual o mayor a la captación del hígado es el mejor criterio para detectar inflamación vascular en pacientes con GCA al comparar con controles, destacando una sensibilidad de 90% y especificidad de 98%. Sin embargo, uno de los principales conflictos en la utilización de FDG-PET es la falta de consenso para definir puntos de corte en el PET que reflejen inflamación arterial, así como la sobreestimación de inflamación vascular al ser aplicado en una población de edad avanzada que posee alta incidencia de aterosclerosis. Sí es claro que en pacientes con GCA que presentan paredes arteriales con alta avidéz por FDG, existe mayor incidencia de dilatación aórtica⁽¹⁶⁾.

Considerando que todas las técnicas imagenológicas tienen limitaciones, la combinación de éstas podría prestar utilidad diagnóstica, sin embargo, actualmente no se cuenta con un protocolo específico al respecto. Unas de las consideraciones importantes, es que la sensibilidad tanto del angio-CT, angio-RM y FDG-PET para detectar compromiso vascular en GCA disminuye durante el tratamiento corticoidal. Por otro lado, ante la ausencia de estudios prospectivos con un seguimiento suficientemente largo que logren proponer una vigilancia adecuada en el desarrollo de aneurisma aórtico, los criterios para decidir la necesidad de intervención quirúrgica se han basado hasta ahora en las recomendaciones terapéuticas para aneurismas de origen aterosclerótico. En una reciente revisión del año 2018, se ha propuesto como sugerencia de seguimiento el realizar angio-RM o angio-TC en todo paciente con GCA. En aquellos casos con una imagen normal al inicio, se sugiere repetir en 3 a 5 años y en aquellos casos con compromiso vascular inicial –que es lo que corresponde a LV-GCA– se recomienda un seguimiento radiológico según diámetro de la dilatación y ritmo de crecimiento⁽¹⁷⁾ En lo que respecta a la biopsia, la arteria temporal

se afecta infrecuentemente en EC-GCA, con una sensibilidad no mayor al 58%⁽¹⁸⁾, lo que no es raro al considerar una sensibilidad entre 56%-91% en pacientes con clínica craneal. A pesar del alto riesgo de falsos negativos, podría recomendarse de todos modos realizar biopsia de arteria temporal en pacientes con sospecha de EC-GCA solitaria, debido a la alta especificidad. La influencia de los corticoides en biopsias de arteria temporal en contexto de EC GCA no ha sido estudiada, sin embargo, estudios revelan que biopsias quirúrgicas de aorta en pacientes tratados con baja dosis de corticoides persisten con los caracteres morfológicos de aortitis⁽¹⁹⁾. Así mismo, el uso prolongado de corticoides genera menor especificidad desde el punto de vista anatomo-

patológico, sin embargo, se plantea que la sensibilidad pueda mantenerse debido a que la anatomía de la túnica media y la fragmentación de la lámina elástica interna persiste⁽⁴⁾. Considerando todas las manifestaciones clínicas posibles de GCA y las debilidades de cada método previamente mencionado, una revisión del año 2015 propuso un algoritmo para la utilización de todos los elementos descritos y así optimizar el diagnóstico. En el algoritmo original no se incluye la biopsia de arteria temporal de entrada en aquellos casos donde la clínica inicial es sólo de compromiso de grandes vasos (EC-GCA), sin embargo, es algo discutible debido a su alta especificidad, por lo que se agrega el procedimiento en esta versión modificada (ver Figura 5).

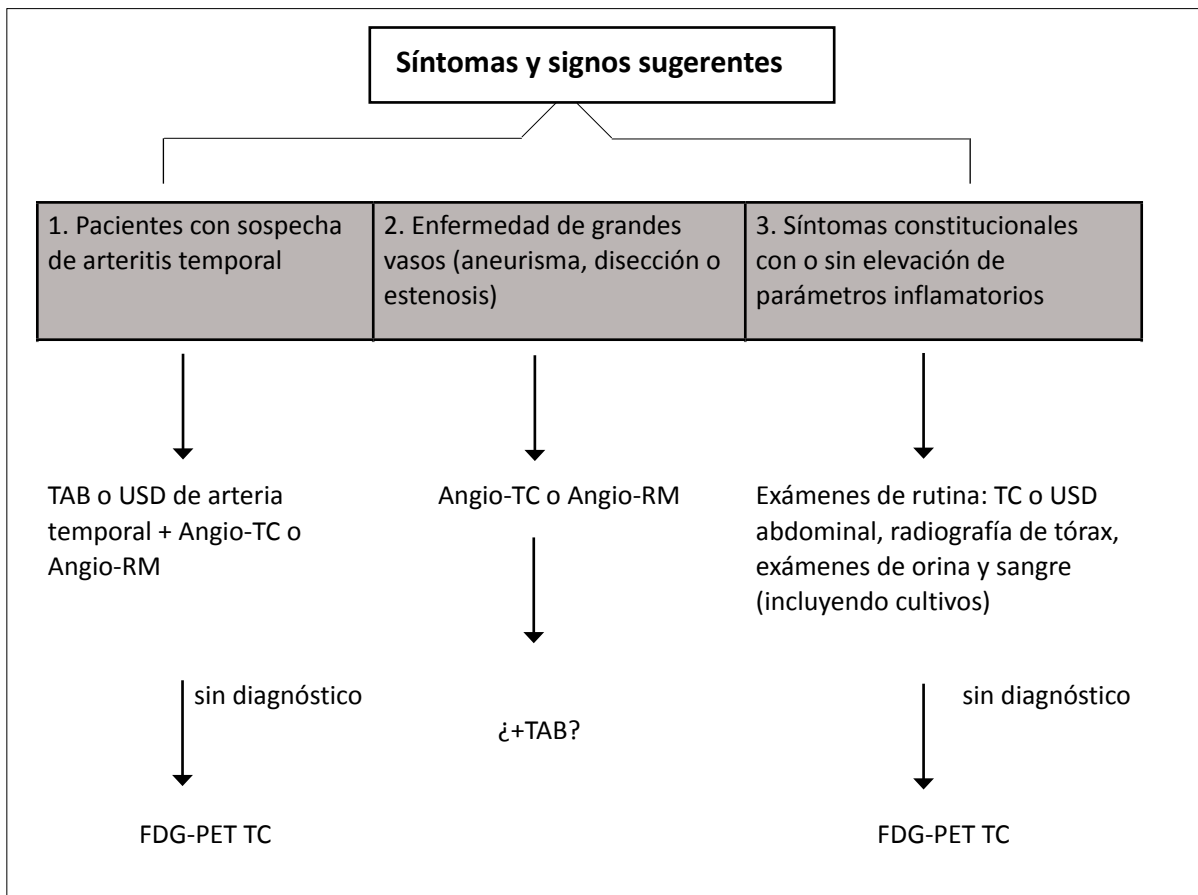


Figura 5: Algoritmo diagnóstico modificado de K.D.F Lensen *et al* en review "Extracranial giant cell arteritis: a narrative review. *Neth J Med* 2016 Jun; 74(5):182-92"

Al analizar la evidencia científica respecto al tratamiento, no existen ensayos clínicos prospectivos que hayan evaluado el tratamiento en pacientes que padecen EC-GCA, por lo que no hay indicaciones formales que sugieran emplear fármacos o dosis diferentes a los utilizados habitualmente en C-GCA. Sin embargo, como ya fue mencionado con anterioridad, en un estudio retrospectivo de cohorte se observó que pacientes con LV-GCA presentan mayor requerimiento de corticoides, mayor incidencia de recaídas y mayor requerimiento de terapia inmunosupresora coadyuvante. Considerando lo anterior, es importante tener en mente aquellos fármacos modificadores de enfermedad que puedan ser potencialmente utilizados. Al respecto, el uso de metotrexato no ha sido prospectivamente evaluado en pacientes con LV-GCA, aunque en diversos estudios de GCA clásica o craneal, sólo ha mostrado un modesto beneficio y agentes como infliximab y etanercept no han sido eficaces en el tratamiento de GCA. En el año 2016, se realizó un estudio para evaluar el uso de Ustekinumab en pacientes con GCA refractaria donde el 50% de los pacientes enrolados presentaban LV-GCA. Si bien siete pacientes presentaban compromiso imagenológico de grandes vasos, sólo se hizo seguimiento radiológico a cinco de éstos, presentando todos reducción de la inflamación arterial e incluso dos pacientes lograron remisión completa⁽²⁰⁾. En un estudio fase II, randomizado, doble ciego y multicéntrico que evaluó la efectividad del uso de abatacept en pacientes con GCA, se observó que este fármaco reducía el riesgo de recaídas tanto en pacientes con GCA craneal como LV-GCA, aunque el bajo número de pacientes incluidos que presentaban LV-GCA requiere estudios posteriores para optimizar el número de pacientes y obtener resultados más contundentes⁽²¹⁾. Debido a los reportes iniciales de Dasgupta y Panayi en 1990 donde se observó niveles elevados de IL-6 y la relación posterior de estos niveles con la actividad de GCA, se planteó el uso de Tocilizumab al ser un anticuerpo que inhibe competitivamente a receptores de IL-6 tanto solubles como de membrana. Al respecto, una serie de ocho casos en el año 2016, mostró que el uso a largo plazo de Tocilizumab es eficaz y seguro en el particular grupo de pacientes con GCA y/o PMR asociadas a vasculitis de grandes vasos⁽²²⁾. Recientemente, se confirmó la eficacia y seguridad de Tocilizumab en el estudio randomizado controlado GACTA, en donde la dosis de 162 mg subcutánea semanal o cada otra semana combinada con prednisona, fue superior a placebo + prednisona en lograr remisión libre de corticoides en ACG⁽²³⁾. Considerando la eventual necesidad de tratamiento

quirúrgico en LV-GCA, es importante considerar que en caso de confirmar la afectación vascular que no requiera cirugía de urgencia, se recomienda diferir la cirugía reconstructiva en la fase activa de inflamación. Esto, debido a la adecuada respuesta a corticoterapia que se ha informado en un estudio prospectivo reciente en el cual se siguió durante un año a pacientes con LV-GCA sometidos a tratamiento corticoidal según las recomendaciones internacionales. En el estudio previamente mencionado se encontró respuesta clínica en el 100% de los pacientes analizados, pero una persistencia de engrosamiento de pared vascular en 2/3 de los pacientes con signos de vasculitis de grandes vasos al momento del diagnóstico. Al respecto, no queda claro si la persistencia del engrosamiento de pared vascular es el reflejo de una enfermedad subtratada que requiera tratamiento más eficaz, debido a que estos pacientes no poseían aumento significativo en los niveles de reactantes de fase aguda que indicarían signos de inflamación persistente⁽²⁴⁾.

Glosario:

GCA: giant cell arteritis (arteritis de células gigantes)

ACR: American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología)

LV-GCA: large vessel giant cell arteritis (arteritis de células gigantes de grandes vasos)

C-GCA: cranial giant cell arteritis (arteritis de células gigantes craneal)

M-GCA: mixed giant cell arteritis (arteritis de células gigantes con síntomas craneales y de grandes vasos)

EC-GCA: extracranial giant cell arteritis (arteritis de células gigantes sin síntomas craneales)

BAT: biopsia de arteria temporal

Angio-TC: angiotomografía computarizada

Angio-RNM: angiografía por resonancia magnética nuclear

F-FDG-PET: tomografía con emisión de positrones con Fluorodeoxiglucosa

USD: ultrasonografía con técnica doppler

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Jan; 47(1):96-101.
- Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006 Feb 15; 55(1):131-7.
- 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 (Baltimore)* 2011 Jan; 90(1):40-51.
- Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, van der Laken CJ, Smulders YM. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. *Neth J Med* 2016 Jun; 74(5):182-92.
- Ostberg G. An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1973; 237:Suppl 237:1-59.
- Kerr LD, Chang YJ, Spiera H. Occult active giant cell aortitis necessitating surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Oct; 120(4): 813-5.
- Mennander AA, Miller DV, Liang KP, Warrington KJ, Connolly HM, Schaff HV, Sundt TM, Fallon JT. Surgical management of ascending aortic aneurysm due to non-infectious aortitis. *Scand Cardiovasc J* 2008 Dec; 42(6): 417-24.
- Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis* 2013 Dec; 72(12): 1989-94.
- Robson JC, Kiran A, Maskell J, Hutchings A, Arden N, Dasgupta B, Hamilton W, Emin A, Culliford D, Luqmani RA. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis* 2015 Jan; 74(1): 129-35.
- Francesco Muratore, Tanaz A, Kermani, Cynthia S, Crowson, Abigail B, Green, Carlo Salvarani, Eric L, Matteson, and Kenneth J, Warrington. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015 Mar; 54(3): 463-470.
- Nesher G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2014 Feb-Mar; 48-49: 73-5.
- Ninet JP, Bachet P, Dumontet CM, Du Colombier PB, Stewart MD, Pasquier JH. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med* 1990 Jan; 88(1): 13-20.
- Schinkel AF, van den Oord SC, van der Steen AF, van Laar JA, Sijbrands EJ. Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014 May; 15(5): 541-6.
- Cyran CC, Sourbron S, Bochmann K, Habs M, Pfefferkorn T, Rominger A, Raya JG, Reiser MF, Dichgans M, Nikolaou K, Hacker M, Saam T. Quantification of supra-aortic arterial wall inflammation in patients with arteritis using high resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: initial results in correlation to [18F]-FDG PET/CT. *Invest Radiol* 2011 Sep; 46(9): 594-9.
- Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, Planas-Rigol E, Alba MA, Hernández-Rodríguez J, Grau JM, Lomeña F, Cid MC. 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 Jul; 73(7): 1388-92.
- Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loeckx D, Heye S, De Ceuninck L, Marchal G, Bobbaers H. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug; 47(8): 1179-84.
- Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: Diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (United Kingdom)* 2018 Feb 1; 57: ii32-ii42
- Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb; 42(2): 311-7.
- Zehr KJ, Mathur A, Orszulak TA, Mullany CJ, Schaff HV. Surgical treatment of ascending aortic aneurysms in patients with giant cell aortitis. *Ann Thorac Surg* 2005 May; 79(5): 1512-7.
- Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, Veale DJ, Fearon U, Molloy ES. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016 Aug; 75(8): 1578-9.
- Langford CA et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017 Apr; 69(4): 837-845.
- Evans J, Steel L, Borg F, Dasgupta B. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open* 2016 Jan 11; 2(1): e000137.
- Stone JH. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017 Jul 27; 377(4): 317-328.
- Prieto-González S, García-Martínez A, Tavera-Bahillo I, Hernández-Rodríguez J, Gutiérrez-Chacoff J, Alba MA, Murgia G, Espígol-Frigolé G, Sánchez M, Arguis P, Cid MC. Effect of glucocorticoid treatment on computed tomography angiography detected large-vessel inflammation in giant-cell arteritis. A prospective, longitudinal study. *Medicine (Baltimore)* 2015 Feb; 94(5): e486.