



Arteritis divovskih stanica

Giant cell arteritis

Dijana Perković¹ , Simeon Grazio², Tatjana Kehler³, Jadranka Morović Verglas⁴, Srđan Novak⁵, Višnja Prus⁶, Branimir Anić⁷

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

³Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia Opatija, Opatija

⁴Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb

⁵Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka

⁶Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek

⁷Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

Deskriptori

ARTERITIS DIVOVSKIH STANICA – dijagnoza, farmakoterapija, patofiziologija;
TEMPORALNE ARTERIJE – patologija;
INTERLEUKIN 6 – fiziologija, u krvi;
C-REAKTIVNI PROTEIN – analiza;
REUMATSKA POLIMIALGIJA – komplikacije;
ISHEMIČNA OPTIČKA NEUROPATIJA – komplikacije;
GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba;
INTERLEUKIN 6, RECEPTORI – antagonisti i inhibitori;
HUMANIZIRANA MONOKLONSKA PROTUTIJELA – terapijska uporaba

Descriptors

GIANT CELL ARTERITIS – diagnosis, drug therapy, physiopathology; TEMPORAL ARTERIES – pathology;
INTERLEUKIN-6 – blood, physiology;
C-REACTIVE PROTEIN – analysis;
POLYMYALGIA RHEUMATICA – complications;
OPTIC NEUROPATHY, ISCHEMIC – complications;
GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use;
RECEPTORS, INTERLEUKIN-6 – antagonists and inhibitors; ANTIBODIES, MONOCLONAL, HUMANIZED – therapeutic use

SAŽETAK. Arteritis divovskih stanica ili gigantocelularni arteritis (engl. *Giant Cell Arteritis* – GCA) najčešći je vaskulitis starije životne dobi. Obično zahvaća ogranke karotidnih arterija, poglavito temporalnu i oftalmičku arteriju. Nastanku bolesti uz genetsku predispoziciju doprinose i okolišni čimbenici. Interleukin 6 (IL-6), čija razina korelira s upalnom aktivnošću, jedan je od ključnih citokina u patogenezi bolesti. Sterilna upala stijenke arterije uz hiperplaziju intime i razvoj okluzije dovodi do ishemije koja je odgovorna za nastanak simptoma. U kliničkoj slici dominira glavobolja uz opće simptome. Može nastati i nagli gubitak vida zbog anteriorne ishemičke optičke neuropatije (engl. *anterior ischemic optic neuropathy* – AION). Nerijetko su prisutni i znakovi reumatske polimijalgije (*polymyalgia rheumatica* – PMR). U laboratorijskim nalazima tipična je izrazito ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) i povišen C reaktivni protein (CRP). Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima, patohistološkoj analizi biopata temporalne arterije te radiološkim slikovnim prikazima. Brzo postavljanje dijagnoze ključno je za pravodobno i adekvatno liječenje i sprječavanje nastanka ranih i kasnih komplikacija (sljepoće, aneurizme i disekcije arterija). Liječenje je donedavno bilo ograničeno na primjenu glukokortikoida (GK) i konvencionalnih imunomodulatora. U ovom preglednom radu navedene su nove terapijske mogućnosti proizašle iz boljeg poznavanja patofiziologije bolesti. Recentna istraživanja rezultirala su korekcijama smjernica za liječenje GCA (što je 2018. godine učinilo i Hrvatsko reumatološko društvo) preporukom primjene IL-6 inhibitora, tocilizumaba u bolesnika s refraktornom ili relapsnom bolešću, a inicijalno u bolesnika s povišenim rizikom za razvoj komplikacija. U tijeku su klinička istraživanja koja otvaraju i druge terapijske opcije u skoroj budućnosti.

SUMMARY. Giant cell arteritis (GCA) is the most common vasculitis of older age. It usually affects the branches of carotid arteries, especially temporal and ophthalmic artery. In addition to genetic predisposition, environmental factors also contribute to the development of the disease. Interleukin 6 (IL-6), whose level correlates with inflammatory activity, is one of the key cytokines in the pathogenesis of the disease. Sterile inflammation of the artery wall with intimal hyperplasia and the development of occlusion leads to ischemia which is responsible for the onset of symptoms. The clinical picture is dominated by headache together with general symptoms. Sudden loss of vision may occur due to anterior ischemic optic neuropathy (AION). Frequently, signs of rheumatic polymyalgia are also present. Markedly high erythrocyte sedimentation rate (ESR) and elevated C reactive protein (CRP) are typical. The diagnosis is based on clinical and laboratory findings, temporal artery biopsy, and imaging examinations. Prompt diagnosis is crucial for timely and adequate treatment as well as prevention of early and late complications (blindness, arterial aneurysm or dissection). Until recently, treatment has been limited to the use of glucocorticoids and conventional immunomodulating drugs. This review paper outlines new therapeutic approaches arising from a better knowledge of pathophysiology. Insights from recent studies led to corrections of GCA treatment guidelines (as did the Croatian Society for Rheumatology in 2018) by recommending IL-6 inhibitor tocilizumab for patients with refractory or relapsing disease, and initially in patients at increased risk for complications. Clinical trials are underway that could deliver other therapeutic options in the near future.

Arteritis divovskih stanica (engl. *Giant Cell Arteritis* – GCA) je vaskulitis velikih i srednje velikih arterija. Najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi.¹ Bolest je nepoznate etiologije. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih parametara, nalaza biopsije temporalne arterije i slikovnih metoda. Brzo po-

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Dijana Perković, prim., dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6188-0502>
Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 21000 Split;
e-pošta: dijana.perkovic@hotmail.com

Primljeno 21. rujna 2020., prihvaćeno 18. siječnja 2021.

stavljena dijagnoza ključna je za pravodobno i adekvatno liječenje koje podrazumijeva brzo postizanje kontrole bolesti i sprječavanje nastanka ranih i kasnih komplikacija.^{2–4} Donedavno je liječenje bilo ograničeno na primjenu glukokortikoida (GK) i konvencionalnih imunomodulatora u težim slučajevima bolesti.⁵ Bolje poznavanje uloge interleukina-6 (IL-6) u patofiziologiji bolesti omogućilo je napredak u liječenju, korekciju smjernica te uporabu tocilizumaba u određenim indikacijama.⁶

Epidemiologija

GCA se uobičajeno javlja u osoba starijih od 50 godina života. Naime, incidencija bolesti se progresivno povećava nakon 50. godine i doseže vrhunac u dobi od 70 do 80 godina.¹ Stoga je dob najznačajniji pojedinačni čimbenik rizika za GCA. Tako stopa incidencije na 100.000 ljudi/godina iznosi 19,8 za dob ≥ 50 , 23 za dob ≥ 60 odnosno 44,7 za dob ≥ 90 godina života.⁷ Bolest se rijetko javlja u afričkim, arapskim i azijskim zemljama.^{8–10} Najveća prevalencija GCA zabilježena je u bijelaca, posebice u skandinavskim zemljama te u okrugu Olmsted i Minnesota u SAD-u, gdje stanovništvo ima sličnu etničku pripadnost.⁷ U Europi incidencija GCA značajno varira. Tako se stopa incidencije GCA za populaciju ≥ 50 godina, na 100.000 ljudi/godina kreće od 3,6 u Njemačkoj do 32,4 u Norveškoj.⁷ Bolest se dva do tri puta češće pojavljuje u žena.

Patofiziologija

GCA zahvaća uglavnom velike i srednje velike arterije. Ključnu ulogu u patofiziologiji GCA ima IL-6, proupalni citokin koji stvaraju brojne stanice ljudskog organizma, prvenstveno limfociti T i B, monociti te fibroblasti. Signalni put IL-6 ovisan je o membranskom glikoproteinu (gp) 130, čija aktivacija dovodi do fosforilacije transkripcijskog čimbenika – STAT3. Gp130 se aktivira nakon vezanja na kompleks sastavljen od IL-6 i njegovog receptora, koji je ili transmembranski protein (mIL-6R) eksprimiran na nekim B i T limfocitima, megakariocitima, endotelnim stanicama, hepatocitima, monocitima i makrofagima ili topljivi protein (sIL-6R).¹¹ Signalizacija preko sIL-6R naziva se transsignalizacija i više je uključena u patološka svojstva povezana s IL-6 nego što je to klasična signalizacija koja koristi mIL-6R.

Koncentracija IL-6 izrazito je povećana u bolesnika s GCA, a povezana je s razinom C-reaktivnog proteina (CRP) te aktivnošću bolesti. Nadalje, u bolesnika s GCA poremećena je ravnoteža Th17/Treg limfocita, a upravo je ova ravnoteža kontrolirana od strane IL-6 (jer IL-6 povećava Th17).^{11–13} Pokazano je da inhibicija IL-6 korigira neravnotežu Th17/Treg, smanjenjem povećanog broja Th17 limfocita u bolesnika s GCA.¹⁴

IL-6 pospješuje migraciju leukocita u stijenke krvnih žila. Naime, nakon aktivacije s IL-6 endotelne stanice (koje na svojoj membrani iskazuju mIL-6R i gp 130) povećavaju ekspresiju adhezijskih molekula, primjerice VCAM-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule 1*) i ICAM-1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*), što dovodi do novačenja leukocita koji izražavaju njihove ligande VLA-4 (engl. *very late antigen-4*) i LFA-1 (engl. *lymphocyte function-associated antigen-1*).¹³ IL-6 bi mogao biti uključen i u procese vaskularnog remodeliranja.¹⁵

Pretpostavlja se da u bolesnika s GCA, za sada nepoznati patogen aktivira dendritičke stanice (DC) putem *Toll-like* receptora (TLR). Aktivirane DC mijenjaju svoju morfologiju i proizvode brojne kemokine (engl. *chemokine ligand*: CCL19, CCL20 i CCL21), što ih čini sposobnim za novačenje, aktiviranje i polarizaciju CD4+ T stanica u Th1 i Th17 limfocite, ovisno o citokinima u njihovom okruženju. Blokiranjem signalnog puta IL-6 inhibira se Th17 polarizacija.¹⁴ Osim IL-6 i drugi citokini sudjeluju u patofiziološkom procesu u GCA. Primjerice, interferon- γ (IFN- γ) inducira proizvodnju nekoliko kemokina iz stanica glatkih mišića vaskularnog sustava, među kojima i CCL2 koji novači monocite i potiče njihovu diferencijaciju u makrofage i multinuklearne divovske stanice.¹⁶ Makrofazi adventicije proizvode IL-6, IL-1 i čimbenik nekroze tumora- α (engl. *tumor necrosis factor α* – TNF- α), koji su odgovorni za sistemske simptome u bolesnika s GCA. Divovske stanice i makrofazi aktivirani s IFN- γ također sintetiziraju čimbenik rasta endotelnih stanica (engl. *vascular endothelial cell growth factor* – VEGF) koji potiče neovaskularizaciju, dok faktor rasta izveden iz trombocita (engl. *platelet derived growth factor* – PDGF) i endotelin-1 induciraju migraciju i proliferaciju stanica glatke muskulature stijenki krvnih žila (engl. *vascular smooth muscle cells* – VSMC) uzrokujući hiperplaziju intime, stenozu i okluziju krvne žile, uz posljedične ishemijske simptome GCA.^{13,16}

Dijagnostički postupak

Dijagnoza GCA temelji se na specifičnoj kliničkoj slici, laboratorijskim i slikovnim nalazima, a potvrđuje se patohistološkom analizom bioptata temporalne arterije.^{2–4,17}

Klinički pregled uključuje palpaciju temporalne arterije, auskultaciju dostupnih arterija te mjerenje krvnog tlaka na obje ruke kako bi se isključile vaskularne stenozе.² U većine bolesnika s GCA nalazimo ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) i povišenu razinu CRP-a.³ Ova dva biljega nisu specifični, ali su dovoljno osjetljivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi (SE: 77% do 86%; CRP: 95% do 98%). Samo 4% bolesnika s patohistološki potvrđenim GCA imalo je normalne vrijednosti SE i CRP-a u vrijeme postavljanja dijagnoze.⁴ Odredi-

vanje navedenih upalnih biljega korisno je u dijagnostičkoj procjeni te dugoročnom praćenju bolesnika s GCA.³ No, osjetljivost ovih parametara je smanjena u prepoznavanju recidiva u bolesnika, koji se liječe imunosupresivnim lijekovima (SE: 12% do 58%; CRP: 50%).¹⁸ U bolesnika s GCA mogu se naći povišene vrijednosti i drugih biljega sistemske upale kao što je leukocitoza i/ili trombocitoza, povećanje proteina akutne faze u elektroforezi serumskih proteina, a česta je normokromna normocitna anemija.³ No, još uvijek nedostaju visoko specifični biomarkeri koji bi olakšali dijagnostiku GCA. Razine IL-6, koji je glavni induktor stvaranja CRP-a, u neliječenih su bolesnika povišene. Međutim, zasad nema dokaza da je određivanje razine IL-6 superiornije od CRP-a za donošenje kliničkih odluka te se ne preporučuje njegovo određivanje u rutinskoj kliničkoj praksi.¹⁹ Antiferitinska antitijela se mogu naći u 90% neliječenih bolesnika s GCA.²⁰

Biopsija temporalne arterije te histološka analiza biopata zlatni su standard u dijagnostici GCA. Uzorak temporalne arterije za histološku analizu trebao bi biti do 2 cm dužine. Preporučuje se unilateralna biopsija na strani izraženijih simptoma. Histološki se u stijenci arterije tipično nađe upalna infiltracija limfocitima, makrofazima i divovskim stanicama. Divovske stanice i granulomi nađu se u oko 50% pozitivnih nalaza biopsije. Upalni proces je segmentalan, a najčešće se nalazi na prijelazu iz adventicije u mišićni sloj ili može biti ograničen samo na adventiciju, a rjeđe na *vasa vasorum* u adventiciji. Negativan nalaz biopsije ne isključuje GCA. Naime, biopsija je pozitivna u 85 – 95% bolesnika. Biopsija ne bi trebala odgoditi započinjanje liječenja, budući da histološke promjene perzistiraju 2 do 4 tjedna od početka liječenja.^{21–24}

Godine 1990. Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology* – ACR) je objavilo klasifikacijske kriterije GCA (Tablica 1.). Pozitivnih najmanje tri od pet ACR kriterija povezano je s 90% osjetljivosti i 90% specifičnosti. Kriteriji nisu dizajnirani kao dijagnostički, već u svrhu istraživanja za osiguravanje veće uniformnosti bolesnika, odnosno kao klasifikacijski kriteriji. No, korisni su za orijentaciju u rutinskoj kliničkoj praksi.²⁵ U tijeku je izrada novih smjernica DCVAS (engl. *Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis*) grupe, koje su još u fazi nacrtanja, a kojima se pokušava sveobuhvatnije definirati kriterije za GCA, uključivo ekstrakranijalnu bolest i primjenu novih slikovnih metoda.

Godine 2016. su objavljeni revidirani ACR (rACR) klasifikacijski kriteriji koji uključuju veći broj parametara (Tablica 2.), a temelje se na bodovanju parametara. Prisutnost 3 ili više bodova od 11, pri čemu najmanje 1 bod pripada domeni 1, potrebna je za dijagnozu GCA. No, ove kriterije treba dodatno validirati.²⁶

Korištenje slikovnih metoda u dijagnostici i praćenju GCA, posebice u bolesnika s inicijalno nejasnom

TABLICA 1. ACR KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ARTERITISA DIVOVSKIH STANICA (GCA) IZ 1990. GODINE²⁵
TABLE 1 ACR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GIANT-CELL ARTERITIS (GCA) FROM 1990²⁵

1. Dob iznad 50 godina / Age at disease onset \geq 50 years
2. Novonastala glavobolja / New headache
3. Poremećaj temporalne arterije (osjetljivost, slabiji puls) / Temporal artery abnormality
4. SE \geq 50 mm/h / ESR \geq 50 mm/h
5. Pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije (vaskulitis s infiltracijom mononuklearnih stanica, granulomatozna upala, nalaz divovskih stanica) / Abnormal artery biopsy (vasculitis with mononuclear infiltration, granulomas and giant cell findings)

Kriteriji su zadovoljeni ako je pozitivno 3 i više od 5 parametara / Criteria are met if 3 and more from 5 parameters are positive

kliničkom slikom, od velike je važnosti. Ultrazvuk (UZ) i magnetska rezonancija (MR) omogućuju prikaz kranijalnih i ekstrakranijalnih velikih krvnih žila. Daju informacije o debljini stijenke krvne žile i promjenama lumena. Kompjutorizirana tomografska angiografija (CTA) omogućuje vizualizaciju aneurizmatičkih i drugih promjena aorte koje nastaju kao komplikacija bolesti. Pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (PET-CT) vrlo je osjetljiva metoda za rano otkrivanje upale krvnih žila, napose korisna u ekstrakranijalnom obliku bolesti.

Za prikaz temporalne arterije u bolesnika s kranijalnim oblikom GCA preporučuje se UZ. Karakteristično se nađe nekompresibilni *halo* oko lumena krvne žile i to je najrelevantniji nalaz koji upućuje na GCA. UZ se u ovih bolesnika preporučuje zbog visokog stupnja osjetljivosti, lakog pristupa, odsutnosti zračenja ili drugih proceduralnih rizika, kao i relativno niskih troškova u usporedbi s drugim slikovnim pretragama.^{27,28}

Radna skupina za mjerenje ishoda u reumatologiji (engl. *Outcome Measures in Rheumatology* – OMERACT) definirala je UZ nalaz u bolesnika s GCA kao „... *homogeno, hipohoično zadebljanje stijenke koje je dobro razgraničeno prema luminalnoj strani te vidljivo u uzdužnim i poprečnim presjecima...*“²⁷ Prikaz *haloa* temporalne arterije pokazao je osjetljivost od 77% i specifičnost od 96% u usporedbi s kliničkom dijagnozom GCA.²⁸

Detekcija stenozе temporalne arterije ili okluzije nisu povećali dijagnostički doprinos u odnosu na prikaz samog *haloa*. Lažno pozitivni *halo* moguće je ponekad vidjeti i u drugim oblicima vaskulitisa (npr. u ANCA pozitivnih vaskulitisa, u infektivnim bolestima ili u bolesnika s teškom arterosklerozom).^{29,30} Nalaze UZ-a treba interpretirati u okviru kliničke slike i laboratorijskih nalaza.

TABLICA 2. REVIDIRANI RACR KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ARTERITISA DIVOVSKIH STANICA (GCA) IZ 2016. GODINE²⁶
 TABLE 2. RACR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GIANT-CELL ARTERITIS (GCA) FROM 2016²⁶

Uključni kriteriji / Entry criteria	Bodovi / Points:
Bolesnici iznad 50 godina / Age at onset \geq 50 years	NA
Odsutnost isključivih kriterija ^a / Absence of exclusion criteria ^a	NA
Boduju se / Scoring:	
	Domena 1 / Domain 1
1. Novonastala lokalizirana glavobolja ^b / New onset localized headache ^b	1
2. Iznenadna pojava vidnih poremećaja ^b / Sudden onset of visual disturbances ^b	1
3. Reumatska polimijalgija / Polymyalgia rheumatica (PMR)	2
4. Klaudikacija čeljusti ^b / Jaw claudication ^b	1
5. Poremećaji temporalne arterije ^c / Abnormal temporal artery ^c	do 2 / up to 2
	Domena 2 / Domain 2
6. Neobjašnjiva vrućica i/ili anemija / Unexplained fever and/or anemia	1
7. SE \geq 50/h ^d / ESR \geq 50 mm/hour ^d	1
8. Pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije ^e / Compatible pathology ^e	do 2 / up to 2

Prisutnost 3 ili više bodova od 11, pri čemu najmanje 1 bod pripada domeni 1 zajedno s uključivim kriterijima, potrebno je za dijagnozu GCA. / In the presence of 3 points or more out of 11 with at least one point belonging to domain 1 along with all entry criteria, the diagnosis of giant cell arteritis can be established.

NA – nije primjenjivo / not applicable

^a Kriteriji za isključivanje: ORL i upala oka, zahvaćenost bubrega, kože i perifernog živčanog sustava, infiltracija pluća, limfadenopatija, ukočenost vrata, gangrena ili ulceracija prstiju / ^aExclusion criteria are including: ENT and eye inflammation, kidney, skin and peripheral nervous system involvement, lung infiltration, lymphadenopathies, stiff neck and digital gangrene or ulceration

^b Kriteriji se ne mogu objasniti drugom etiologijom / ^bNo other etiologies can better explain anyone of the criteria

^c Zadebljana i/ili temporalna arterija bez pulsa: 1 bod, bolna temporalna arterija: 1 bod / ^cEnlarged and/or pulseless temporal artery: 1 point / tender temporal artery: 1 point

^d Zanemariti u prisutnosti PMR / ^dIgnored in the presence of PMR

^e Vaskularna i/ili perivaskularna fibrinoidna nekroza zajedno s infiltracijom leukocita: 1 bod, granulom 1 bod / ^eVascular and/or perivascular fibrinoid necrosis along with leukocyte infiltration: 1 point /and granuloma: 1 point

Pregledavanje aksilarnih arterija osobito je korisno u bolesnika u kojih postoji sumnja na GCA s negativnim ili neuvjerljivim UZ-om temporalnih arterija. S obzirom na tek blagi porast osjetljivosti (2%) prikazivanjem aksilarne i temporalne arterije u usporedbi sa samom procjenom temporalne arterije preporučuje se prvo pregledavanje temporalne arterije.³¹ Ako pregled temporalne arterije nije potvrdio dijagnozu, a postoji klinička sumnja na GCA, potrebno je pregledati ostale krvne žile, kao što su aksilarne ili druge ekstrakranijalne ili intrakranijalne arterije.

Napredak u tehnikama snimanja, uključujući MR angiografiju (MRA), CTA, PET i *color duplex* (CD) UZ, doveli su do poboljšanja u dijagnostici GCA. No, njihova uloga u praćenju aktivnosti bolesti zahtijeva daljnju procjenu.

Postkontrastna T1-ponderirana *spin-echo* MR arterija vlasništva nova je obećavajuća metoda u dijagnostici GCA. Detektira napetost stijenke i pojačanje kasnog kontrasta u arterijama vlasništva bolesnika s dokazanim GCA.^{32,33}

MR bi mogla imati veliki značaj u dijagnostici GCA. Istraživanja su pokazala visoku podudarnost između MR-a i biopsije temporalne arterije te se zaključuje da

u bolesnika s normalnim nalazima MR-a ne bi bilo potrebe za biopsijom temporalne arterije. No, kliničko značenje ovih rezultata još je uvijek nejasno.³⁴

Klinička slika

Simptomi GCA mogu nastupiti postupno ili naglo. U dijela bolesnika bolest može početi prodromalnim općim simptomima (inapetencija, opća slabost, mijalgija, vrućica, noćno znojenje ili gubitak na tjelesnoj težini). Opći simptomi mogu se pojaviti nekoliko dana ili tjedana prije ostalih simptoma.²³ Najčešći simptomi u bolesnika s GCA su: glavobolja (u oko 70–90% bolesnika), bol u mišićima vrata, ramenog i zdjeličnog obruča (u 50–70% bolesnika), umor i opća slabost (u oko 50% bolesnika), klaudikacija čeljusti (u oko 40% bolesnika) i povišena tjelesna temperatura (u oko 35% bolesnika).³⁵

Glavobolja je tipično, iako ne patognomonično obilježje GCA. Najčešće je riječ o novonastaloj glavobolji, odnosno glavobolji s novim značajkama u bolesnika koji su prethodno imali glavobolju. Glavobolja je najčešće lokalizirana u temporalnoj i okcipitalnoj regiji, a rjeđe okcipito-nuhalno ili difuzno. Obično je pulsirajuća i stalna. Simptomi sukladni reumatskoj polimi-

jalgiji (PMR) česti su u bolesnika s GCA i te dvije bolesti obično koegzistiraju. Tako je u nekim serijama 10–15% bolesnika s čistom dijagnozom PMR imalo pridruženi GCA dokazan biopsijom temporalne arterije. S druge strane, 50–70% bolesnika s GCA imaju pridruženu PMR. Bolesnici s blažim oblicima GCA navode samo generaliziranu bol u mišićima i neuobičajeni opći umor.³⁶ Većina bolesnika ima bolnu osjetljivost iznad zglobova (napose ramena i kukova). Sinovitis koji se ranije smatrao isključnim kriterijem za GCA ipak može biti prisutan u manjeg broja bolesnika, prvenstveno kao blaži izljev u ramenima, koljenima i/ili ručnim zglobovima.

Klaudikacije čeljusti očituju se kao umor i neugodan osjet u žvakaćim mišićima tijekom žvakanja krute hrane (npr. meso, žvakaće gume) ili se čak javlja kod duljega govorenja. Klaudikacija čeljusti visoko je prediktivna za temporalni arteritis i posljedica je ishemije maksilarne arterije koja opskrbljuje mišiće žvakaće (masetere).

Okolo 50% bolesnika s GCA tijekom bolesti ima simptome i znakove poremećaja vida. Početni očni simptomi mogu biti intermitentni – tipično kao jednostrano zamućenje vida ili gubitak vida, obično bez bolova ili u nekim slučajevima kao diplopija. Djelomični gubitak vidnoga polja nakon nekoliko dana može rezultirati kompletnom sljepoćom, što je važno za potrebu rane dijagnostike i terapije. Trajnom gubitku vida mogu prethoditi i vizualne halucinacije (Charles Bonnetov sindrom).³⁷ Prolazne ponavljajuće epizode nejasnoga vida obično su reverzibilne, dok je nagli potpuni gubitak vida obično ireverzibilan ako se promptno ne započne s terapijom. Ako se u bolesnika s jednostranim gubitkom vida ne započne liječenje GCA, drugo oko može biti zahvaćeno u roku 1–2 tjedna. Važno je napomenuti da gubitak vida prethodi promjenama očne pozadine u smislu infarkta očnoga živca za otprilike 36 sati.³⁴ Neuro-oftalmičke manifestacije GCA uz poremećaj vida uključuju diplopiju³⁸, nistagmus, internuklearnu oftalmoplegiju³⁹ i abnormalnosti zjenice.⁴⁰ Okulomotorni aparat može biti zahvaćen na različitim razinama, uključujući živce i moždano deblo. Najčešće su zahvaćeni ekstraokularni mišići, što se obično očituje kao dnevna fluktuacija poremećaja mobilnosti oka. Hornerov sindrom, koji se ranije povezivao s GCA, relativno je rijetka pojava. Ptoza i mioza mogu nastupiti zajedno ili odvojeno od drugih okulomotornih poremećaja. Zahvaćenost temporalne arterije manifestira se bolovima u temporalnoj regiji te značajnom osjetljivošću i na mali pritisak.³⁵ Ostali simptomi i znakovi bolesti uključuju eritem, nodularno zadebljanje ili oslabljene pulzacije na zahvaćenoj strani temporalne arterije. U GCA mogu biti zahvaćene i ostale velike arterije, što je češće u žena, bolesnika mlađe životne dobi te onih kojima je

trebalo više vremena do postavljanja dijagnoze. Klinički simptomi i znakovi zahvaćenosti ostalih krvnih žila uključuju: klaudikacije (prvenstveno u rukama), vaskularne šumove, razliku u perifernim pulsevima i aortnu regurgitaciju. Stoga se svim bolesnicima s GCA prilikom fizikalnog pregleda mora posebno obratiti pozornost na mjerenje krvnog tlaka na obje ruke, auskultaciju srca i mogućih vaskularnih šumova u području karotida te arterija koje vode prema udovima.⁴¹ Osjetljivost na pritisak u području karotidne arterije (karotidodinija) javlja se u oko 15% bolesnika, a šum u oko 10–20% bolesnika s GCA i često je obostran. Zahvaćenost aorte i njezinih primarnih ogranaka može biti klinički nijema – bolesnici s izoliranom zahvaćenošću velikih žila mogu se prezentirati samo konstitucijskim simptomima, simptomima PMR-a i povišenim reaktantima akutne faze bez jasnog uzroka.⁴² Ostali simptomi koji se rijetko nađu u bolesnika s GCA su zahvaćenost vertebro-bazilarne arterije (može se prezentirati kao stanje akutne smetenosti, sve do kome!).

Kognitivne smetnje vjerojatno su posljedica vaskularnih promjena u talamusu i mezencefalonu. Akutna encefalopatija rijetka je komplikacija GCA i ima lošu prognozu, jer u većine bolesnika progredira u komu i smrt. Neki bolesnici s GCA imaju audiovestibularne poremećaje kao što su vestibularna disfunkcija i/ili oštećenje sluha.⁴³ U malog broja bolesnika mogu se razviti tranzitorna ishemična ataka i/ili moždani udar (4–7% bolesnika), sindrom karpalnog kanala i slične periferne neuropatije (5% bolesnika), klaudikacije ždrijela i jezika (4% bolesnika). Vrlo rijetko se može razviti infarkt i nekroza jezika, što je gotovo patognomonično za GCA.⁴⁴

Mnoge su kliničke manifestacije GCA nespecifične, pa je stoga diferencijalna dijagnoza široka. Tu prvenstveno spadaju glavobolje (najčešće migrene), PMR kao izolirana bolest bez GCA, različiti vaskulitisi, napose Takayasu arteritis koji može imati toliko slične znakove i simptome da ga je ponekad nemoguće razlikovati od GCA, osim što se javlja u mlađih osoba. Granulomatoza s poliangitisom (raniji naziv Wegenerova granulomatoza) i poliarteritis nodosa ponekad mogu zahvatiti temporalnu arteriju.⁴⁵ Osim toga, u obzir dolazi i aterosklerotska vaskularna bolest koja zahvaća karotide, nearterijske ishemične optičke neuropatije, iritis i uveitis, sistemske bolesti vezivnog tkiva (npr. sistemski eritemski lupus), sistemske infekcije, herpes zoster, perzistentna idiopatska facijalna bol, neoplazme, stanja povezana sa zubnom patologijom, bolest sinusa te arteriovenske fistule.⁴⁶

Metaanaliza koja je provedena u cilju identifikacije vrijednosti različitih kliničkih manifestacija u dijagnozi GCA, a uključila je 21 studiju s 2.680 bolesnika koji su bili podvrgnuti biopsiji temporalne arterije, od kojih je 1.050 (39%) imalo pozitivan nalaz biopsije,

pokazala je da najveću vjerojatnost (engl. *likelihood ratio* – LR) za pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije imaju sljedeći nalazi prilikom fizikalnog pregleda: promijenjena ili uvećana temporalna arterija (LR 4,3), odsutnost pulsa temporalne arterije (LR 2,7) i osjetljivost u području temporalne arterije (LR 2,6).⁴⁷

Liječenje

Visoke doze sistemskih glukokortikoida (GK) temelj su terapije GCA. Liječenje treba započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze, posebno u bolesnika s poremećajem vida. Početak liječenja ne treba odgađati do pristizanja rezultata biopsije ili slikovnih pretraga. U bolesnika koji su razvili ili imaju visoki rizik od nuspojava GK-a dozu je neophodno reducirati. U takvim slučajevima može se primijeniti metotreksat (MTX) ili tocilizumab.

U bolesnika s osnovanom kliničkom sumnjom na GCA koja nije potvrđena patohistološki ili slikovnim metodama treba biti oprezan te isključiti infekcije i maligne bolesti.

Učinkovitost GK-a u liječenju GCA potvrđena je višegodišnjim kliničkim iskustvom iako nema placebo-kontrolirane kliničke studije koja bi potvrdila njihovu učinkovitost. Primjena GK-a dovodi do brzog poboljšanja sistemskih simptoma i znakova, a pravovremenom primjenom mogu se spriječiti najteže komplikacije GCA, poput gubitaka vida. Preporučena doza GK-a je ekvivalentna dozi prednizona 1 mg/kg (maksimalno 60 mg/dan) u jednoj dnevnoj dozi ukoliko nema znakova ishemijskog oštećenja organa (npr. gubitka vida).^{23,41,48,49}

Ako je došlo do gubitka vida, povremene diplopije ili su se razvili drugi znakovi ishemijskog oštećenja organa, preporučuje se primjena intravenskih „pulseva“ metilprednizolona (uobičajeno 500 do 1000 mg intravenski svaki dan tijekom tri dana), nakon čega slijedi oralna terapija s prednizonom doze 1 mg/kg/dan (maksimalno 60 mg/dan). Iako nije potkrijepljen studijama, ovaj pristup se koristi zbog presudne važnosti sprječavanja oštećenja vida uzrokovanog s GCA. Naime, kada jednom nastupi oštećenje, rijetko dolazi do njegova povrata.^{50–52}

Početna visoka doza prednizona obično se primjenjuje dva do četiri tjedna. Ako je početna doza prednizona 60 mg/dan, može se smanjiti za 10 mg/dan svaka dva tjedna uz pretpostavku da su se simptomi i znakovi bolesti smirili, a SE i CRP su u granicama referentnih vrijednosti. Nakon toga, doza se može postupno smanjivati za 5 mg svaka dva tjedna do 20 mg/dan, potom za 2,5 mg svaka dva tjedna do 10 mg/dan ako nema egzacerbacije bolesti. Nakon postizanja dnevne doze od 10 mg, dozu lijeka treba još sporije snižavati (1 mg/mjesečno). Terapiju bi trebalo primjenjivati barem 12 do 24 mjeseca.^{53–55} No, u dijela bole-

snika (20–25%) primjena GK-a je potrebna duže vrijeme, ponekad i doživotno. U početku liječenja prije svake promjene doze GK-a idealno bi bilo, uz kliničke simptome i znakove bolesti, kontrolirati SE i CRP, a redovito praćenje bolesnika je neophodno kako bi se na vrijeme uočio relaps bolesti. Ako porast SE ili CRP-a nije popraćen simptomima koji upućuju na relaps bolesti nije potrebno povećavati dozu GK-a. Naime, reaktante akutne faze kao što su SE i CRP uvijek treba razmatrati u kontekstu kliničke slike. Smatra se da je CRP korisniji za praćenje aktivnosti bolesti u odnosu na SE.^{4,56,57}

U slučaju refraktorne bolesti ili relapsa bolesti uz GK se može dodati imunomodulator. U tu svrhu od konvencionalnih imunomodulatore najčešće se koristi metotreksat (MTX). Metaanaliza 4 klinička ispitivanja na 166 bolesnika, objavljena 2007. godine, pokazala je da je uz MTX češća mogućnost potpunog ukidanja GC-a te manji broj relapsa bolesti, ali nije bilo razlike u nuspojavama.⁵ Nedavno objavljeno istraživanje provedeno u jednom centru na 84 bolesnika koji su primali GK i MTX i 84 bolesnika koji su primali samo GK pokazalo je da je dodavanje MTX-a GK-u smanjilo broj relapsa za 2 puta, dok nije bilo razlike u prekidu terapije GC-om.⁵⁸ Nadalje, postoje podatci da i primjena ciklofosfamida može biti od koristi u bolesnika s refraktornom bolešću, kao i u onih s nuspojavama GK-a, iako se zbog svoje toksičnosti taj lijek rijetko koristi u liječenju ove bolesti.⁵⁹ U novije vrijeme pokazalo se da i primjena leflunomida može smanjiti broj relapsa kao i kumulativnu dozu GK-a.⁶⁰ Nedavno objavljeni podatci slovenskih autora ukazali su da je u grupi bolesnika u kojoj je uz GK primjenjivan leflunomid 10 mg bilo statistički značajno manje relapsa bolesti u odnosu na one koji nisu primali leflunomid (13,3% naspram 39,1%). Kumulativna doza GC-a također je bila statistički značajno manja u grupi liječenoj leflunomidom.⁶¹ Bolje poznavanje patofiziologije GCA i razvoj bioloških lijekova koji blokiraju IL-6 signalizaciju potaklo je najprije sporadičnu primjenu tocilizumaba u ovoj bolesti, a potom i provođenje kliničkih studija. Tocilizumab, koji se specifično veže na solubilni i membranski IL-6 receptor i inhibira signaliziranje IL-6, prvi je lijek koji je od regulatornih tijela odobren za liječenje ove bolesti. Švicarski autori su u randomiziranom kliničkom istraživanju pokazali da primjena tocilizumaba uz GC značajno smanjuje kumulativnu dozu GC-a i dovodi do manjeg broja relapsa.⁶ Nakon tih istraživanja učinkovitost ovog lijeka, kako u indukciji tako i u održavanju remisije u bolesnika s novonastalom odnosno relapsnom bolesti, potvrđena je u studiji GiACTA.⁶²

Temeljem navedenih istraživanja kao i sve većeg iskustva primjene tocilizumaba u GCA, radna skupina Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) Hrvatsko-

TABLICA 3. PREPORUKA PRIMJENE TOCILIZUMABA U LIJEČENJU ARTERITISA DIVOVSKIH STANICA (GCA)⁶³TABLE 3. RECOMMENDATION FOR THE USE OF TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS (GCA)⁶³

POGORŠANJE BOLESTI / WORSENING OF DISEASE	Pri pogoršanju kliničke slike i/ili pogoršanju upalnih parametara nakon postignute remisije sukladno liječnikovoj prosudbi / Worsening of the clinical presentation and / or worsening of inflammatory parameters after remission, according to the doctor's judgment
REFRAKTORNA BOLEST / REFRACTORY DISEASE	<ul style="list-style-type: none"> • u bolesnika u kojih se nakon 4 – 6 tjedana ne može sniziti inicijalna doza GC-a / In patients in whom the initial dose of GC cannot be reduced after 4 – 6 weeks • u bolesnika u kojih je nakon 6 mjeseci liječenja potrebna doza prednizona > 0,2 mg/kg/dan / In patients who require a dose of prednisone > 0.2 mg / kg / day after 6 months of treatment • u bolesnika u kojih je nakon 12 mjeseci liječenja potrebna doza prednizona > 0,1 mg/kg/dan / In patients who require a dose of prednisone > 0.1 mg / kg / day after 12 months of treatment
INICIJALNO LIJEČENJE U bolesnika s drugim pridruženim bolestima i u onih s povišenim rizikom od razvoja nuspojava GC-a / INITIAL TREATMENT In patients with other associated diseases and in those with an increased risk from the development of GC side effects	<ul style="list-style-type: none"> • neregulirana hipertenzija / Unregulated hypertension • kardiovaskularni komorbiditet / Cardiovascular comorbidity • neregulirana šećerna bolest / Unregulated diabetes • teška osteoporoza / Severe osteoporosis • glaukom / Glaucoma • anamneza ulkusne bolesti / History of ulcer disease

ga liječničkoga zbora (HLZ) donijela je 2018. preporuke za primjenu tocilizumaba u GCA (Tablica 3.), koje je prihvatio i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO).⁶³

Treba napomenuti da rezultati MRA iz istraživanja faze II švicarskih autora ukazuju na samo djelomičnu supresiju znakova vaskulitisa, a kliničku relevantnost toga potrebno je evaluirati u daljnjim studijama.⁶⁴ Tocilizumab se u GCA primjenjuje u dozi od 162 mg subkutano, jednom tjedno. Za sada ostaje još otvoreno pitanje dužine trajanja odnosno kad treba prekinuti terapiju tocilizumabom, a zasad je stav da tocilizumab treba primjenjivati najmanje jednu godinu, a vjerojatno i duže. Adler i sur. su pokazali da je 17 od 20 bolesnika koji su primali tocilizumab bilo u remisiji bez konkomitantnog lijeka u 52. tjednu. Od tih bolesnika 9 ih je ostalo u remisiji tijekom 28 mjeseci praćenja, dok je u 6 bolesnika došlo do relapsa unutar 5 mjeseci, te u po jednog nakon 13 odnosno 14 mjeseci. Niti jedan od kliničkih, seroloških ili MRA nalaza nije bio prediktivan za relaps.⁶⁵ U nastavku studije GiACTA gotovo polovica bolesnika liječenih tocilizumabom jednom tjedno zadržalo je remisiju tijekom otvorenog praćenja slijedeće dvije godine nakon prekida liječenja. U slučajevima gdje je došlo do pogoršanja ponovno uvođenje tocilizumaba brzo je dovelo do kliničke remisije.⁶⁶

Inhibitori čimbenika nekroze tumora – alfa (TNF-alfa), monoklonska protutijela adalimumab i infliksimab nisu se pokazali učinkovitima u ovoj bolesti^{67,68}, dok su rezultati primjene etanercepta (fuzijskog blokatora receptora uza TNF-alfa) u malom su uzorku bolesnika pokazali povoljno djelovanje na kumulativnu dozu GK-a.⁶⁹ Abatacept, T-stanični modulator koji svoj učinak ostvaruje inhibicijom kostimulacije također je u kombinaciji s GK-om pokazao bolje rezultate od

monoterapije GK-om u postizanju remisije u 12. mjesecu liječenja (31% prema 48%), iako je nacrt navedenog istraživanja pomalo neobičan budući da su svi bolesnici prvih 12 tjedana primali abatacept.⁷⁰ S obzirom na to da interleukin-12 (IL-12) i interleukin-23 (IL-23) stimuliraju T_H1 i T_H17 odgovore koji su važni u patogenezi GCA, biološki lijek koji se u ovoj bolesti trenutno istražuje je ustekinumab. U prospektivnom kliničkom istraživanju na 25 bolesnika u kojih se nije uspjela sniziti doza GK-a usprkos dodavanju imunomodulatora, primjena ustekinumaba 90 mg sc svakih 12 tjedana dovela je do značajnog smanjenja doze GK-a ili mogućnosti ukidanja, a CTA je ukazala na poboljšanje vaskulitisa velikih krvnih žila u svih liječenih bolesnika.⁷¹ Veće kliničko istraživanje ovoga obećavajućeg lijeka u GCA je u tijeku, pa za sada eventualna primjena ustekinumaba (kao i abatacepta) ostaje kao mogućnost za slučajeve bolesti refraktorne na tocilizumab.⁷²

Zaključno, GCA je upalna bolest velikih i srednjih krvnih žila, koja najčešće zahvaća temporalnu arteriju, a može dovesti do teških posljedica, najčešće sljepoće. Stoga je od izuzetne važnosti rano prepoznavanje bolesti, za što danas na raspolaganju imamo prvenstveno nove slikovne metode, kao i što ranije odgovarajuće liječenje, gdje među terapijskim opcijama za bolesnike s refraktornom bolešću ili inicijalno kod prisutnosti čimbenika rizika nepovoljnog tijeka bolesti primjenjujemo inhibitor IL-6, tocilizumab.

LITERATURA

1. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372:234–45.
2. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:223–42.

3. Weyand CM, Goronzy JJ. giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014;371:50–7.
4. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS *i sur.* Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41:866–71.
5. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF *i sur.* Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789–97.
6. Villiger PM, Adler S, Kuchen S *i sur.* Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387(10031):1921–7.
7. Chandran AK, Udayakumar PD, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a 60-year period 1950–2009. *Scand J Rheumatol* 2015;44:215–8.
8. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Arat YO, Bosley TM, Riley FC. Epidemiology of giant-cell arteritis in Arab population: a 22-year study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:715–8.
9. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. The geo-epidemiology of temporal (giant cell) arteritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:88–95.
10. Pereira LS, Yoon MK, Hwang TN *i sur.* Giant cell arteritis in Asians: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2011;95:214–6.
11. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology* 2018;57:43–50.
12. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res* 2014;2:288–94.
13. Samson M, Espigol-Frigole G, Terrades-Garcia N *i sur.* Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. *Eur J Intern Med* 2018;50:12–9.
14. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K *i sur.* An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76:898–905.
15. O'Neill L, Rooney P, Molloy D *i sur.* Regulation of inflammation and angiogenesis in giant cell arteritis by acute-phase serum amyloid A. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2447–56.
16. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S *i sur.* Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2017;16:833–44.
17. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21: 417–22.
18. Vaith P, Warnatz K. Clinical and serological findings of giant-cell arteritis. *Z Rheumatol* 2009;68:124–31.
19. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041–8.
20. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110 (21):376–86.
21. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1074e87.
22. Hernández-Rodríguez J, Murgia G, Villar I *i sur.* Description and validation of histological patterns and proposal of a dynamic model of inflammatory infiltration in giant-cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2368.
23. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N *i sur.* BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology* 2010;49:1594–7.
24. Patil P, Karia N, Jain S, Dasgupta B. Giant cell arteritis: a review. *Eye Brain* 2013;5: 23–33.
25. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA *i sur.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122–8.
26. I Salehi-Abari. 2016 ACR revised criteria for early diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Autoimm Dis Ther Approaches Open Access* 2016;3:1–4.
27. Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C *i sur.* Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. *RMD Open* 2018;4(1): e000598.
28. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A *i sur.* Imaging in diagnosis, monitoring and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD open* 2018;4:e000612.
29. Neshar G, Shemesh D, Mates M *i sur.* The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2002;29:1224–6.
30. Pfadenhauer K, Weber H. Ultrasonography of the temporal, periorbital and carotid arteries in the diagnosis of giant cell arteritis and its neuroophthalmological complications. *Ultraschall Med* 2006;27:329–35.
31. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Imaging techniques may improve diagnosis, disease activity assessment and clinical outcome assessment in large-vessel disease. *Rheumatology* 2018;57:ii32–ii42.
32. Bley TA, Wieben O, Uhl M, Thiel J, Schmidt D, Langer M. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *Am J Roentgenol* 2005; 184:283–7.
33. Bley TA, Uhl M, Carew J *i sur.* Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giantcell arteritis. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1722–7.
34. Rhaume M, Rebello R, Pagnoux C *i sur.* High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: Results of a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2017;6:161–8.
35. Hoffman GS. Giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 2016;165: ITC65–80.
36. Bhatti MT, Tabandeh H. Giant cell arteritis: diagnosis and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:393–9.
37. Barbazan C, Gonzalez-Gay MA, Aspe B, Fucionos L, Mantecón-Aparicio JM. Visual recovery after retinal stroke due to giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:425–6.
38. Killer HE, Holtz DJ, Kaiser HJ, Laeng RH. Diplopia, ptosis, and hepatitis as presenting signs and symptoms of giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1319–20.
39. Ahmad I, Zaman M. Bilateral internuclear ophthalmoplegia: an initial presenting sign of giant cell arteritis. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:734–6.
40. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC. Tonic pupils from giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:510–2.
41. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M *i sur.* Management of giant cell arteritis: recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne* 2016;37: 154–65.

42. *Dejacto C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B.* The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology* 2017;56:506–15.
43. *Amor-Dorado JC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Costa C, Perez-Fernandez N, Gonzalez-Gay MA.* Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:13–26.
44. *Brodmann M, Dorr A, Hafner F, Gary T, Pilger E.* Tongue necrosis as first symptom of giant cell arteritis (GCA). *Clin Rheumatol* 2009;28(Suppl1):S47–9.
45. *Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS.* Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? *Medicine (Baltimore)* 2009;88:221–6.
46. *Wise CM, Agudelo CA, Chmielewski WL, McKnight KM.* Temporal arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: a review of five cases. *Arthritis Rheum* 1991;34:1571–4.
47. *Smetana GW, Shmerling RH.* Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002;287:92.
48. *Proven A, Gabriel SE, Orces C i sur.* Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703.
49. *Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC i sur.* EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318.
50. *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.
51. *Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG.* Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2005;112:1098.
52. *Singh AG, Kermani TA, Crowson CS i sur.* Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol* 2015;42:309.
53. *Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F i sur.* Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991;34:351.
54. *Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS.* The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum* 1983;26:1214.
55. *Ostberg G.* An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973;237:Suppl 237:1.
56. *Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S i sur.* Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:277.
57. *Salvarani C, Hunder GG.* Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45:140.
58. *Koster MJ, Yerva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ.* Efficacy of Methotrexate in Real-world Management of Giant Cell Arteritis: A Case-control Study. *J Rheumatol* 2019;46(5):501–8.
59. *de Boysson H, Boutemy J, Creveuil C i sur.* Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:105–12.
60. *Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G.* Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. *Biomed Res Int* 2013; 2013:120638. doi: 10.1155/2013/120638.
61. *Hočevar A, Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M.* Does leflunomide have a role in giant cell arteritis? An open-label study. *Clin Rheumatol* 2019;38(2):291–6.
62. *Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S i sur.* Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017;27(377):317–28. doi: 0.1056/NEJMoa1613849.
63. www.reumatologija.org/Preporuke.aspx [pristupljeno 2020 Apr 15].
64. *Reichenbach S, Adler S, Bonel H.* Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:982–98.
65. *Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Villiger PM.* Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1639–43.
66. *Stone JH, Bao M, Han J i sur.* Long-Term Outcome of Tocilizumab for Patients with Giant Cell Arteritis: Results from Part 2 of a Randomized Controlled Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(suppl 10):78:145–6.
67. *Seror R, Baron G, Hachulla E i sur.* Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:2074–81.
68. *Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE i sur.* Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:621–30.
69. *Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L i sur.* 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.
70. *Langford CA, Cuthbertso D, Ytterberg S i sur.* A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:837–45.
71. *Conway R, O'Neill L, Gallagher P i sur.* Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:523–8.
72. *Low C, Conway R.* Current advances in the treatment of giant cell arteritis: the role of biologics. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019;11:1759720X19827222.