

Gigantinių ląstelių arterito neurologinė išraiška, diagnostika, gydymas: literatūros apžvalga

Ieva Lukauskaitė*

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Dalius Jatužis

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Jurgita Valaikienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka. Gigantinių ląstelių (temporalinis) arteritas yra dažniausiai pasitaikantis pirminis sisteminis stambiųjų kraujagyslių vaskulitas. Būdingiausias simptomas – naujai atsiradę galvos skausmai vyresniems nei 50 metų asmenims, kuriems eritrocitų nusėdimo greitis padidėjęs daugiau kaip iki 50 mm/val. Kartu gali pasireikšti šie nespecifiniai ligos požymiai: karščiavimas, apetito stoka, svorio kritimas, bendras silpnumas ir nuovargis, žandikaulių skausmai, polimialgija. Ligai progresuojant, gali ištikti laikinas regos sutrikimas (žaibinis aklumas) arba pastovus apakimas dėl tinklainės arterijos pažeidimo ir kraujotakos sutrikimo. Procesui išplitus į smegenų kraujagysles, liga gali komplikuotis galvos smegenų, dažniau – vertebrobazilinio baseino, infarktu.

Klinikinės apžiūros metu matyti, kad smilkinių arterijos paraudusios, vingiuotos, paryškėjusios, čiupiant jos būna skausmingos, sumažėjusi jų pulsacija. Patikimas ir greitas instrumentinis gigantinių ląstelių arterito diagnostikos metodas yra ultragarsinis paviršinių smilkinių arterijų tyrimas, kurio metu nustatomas būdingas hipoechogeniškas uždegiminės kraujagyslės sienelės sustorėjimas – *halo* požymis, spindžio susiaurėjimai, kraujo tėkmės greičio pokyčiai. Kiti diagnostiniai metodai: kontrastinė magnetinio rezonanso tomografija su angiografija, pozitronų emisijos tomografija ir smilkinių arterijų biopsija.

Nustačius diagnozę, nedelsiant pradedamas gydymas kortikosteroidais, neretai papildomai skiriama citostatikų (mažina recidyvų riziką), taikoma biologinė terapija interleukino 6 receptorių antagonistu tocilizumabu.

Laiku diagnozavus ligą prognozė, esant geram atsakui į steroidus, dažniausiai gera, tačiau pirmaisiais 2–3 metais kas trečiam sergančiajam liga recidyvuoja. Jeigu ligonis atvyksta jau apakęs, regėjimas pažeista akimi nebeatsistato, bet skirtas gydymas padeda išvengti kitų komplikacijų, išsaugoti regėjimą likusia akimi, sumažinti insulto riziką. Ligonio klinikinės būklės stebėjimas ir smilkinių arterijų spalvinės duplexsonografijos kontroliniai tyrimai padeda vertinti ligos eigą ir atitinkamai koreguoti gydymą.

Taigi temporalinis arteritas yra klatinga liga, galinti prasidėti minėtais nespecifiniais klinikiniais simptomais. Todėl visiems vyresniems nei 50 metų asmenims, kuriems atsiranda naujo pobūdžio galvos skausmai ir nustatomi padidėję uždegiminiai rodikliai, būtina įtarti gigantinių ląstelių arteritą. Diagnozavus reikia nedelsiant pradėti gydymą, siekiant išvengti apakimo ir galvos smegenų insulto.

Raktažodžiai: gigantinių ląstelių arteritas, vaskulitas, smilkinių arterijos, ultragarsiniai tyrimai, galvos skausmas.

* **Adresas:** Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius. El. paštas ieva.lukauskaite@mf.stud.vu.lt

Neurological Manifestations, Diagnostics, and Treatment of Giant Cell Arteritis: A Literature Review

Abstract. Giant cell (temporal) arteritis is the most common primary systemic vasculitis. The main manifestation of this disease is new onset headache affecting people over 50 years old with an increased erythrocytes sedimentation rate (≥ 50 mm/h). Other non-specific symptoms can include fever, loss of appetite, weight loss, fatigue, jaw pain and polymyalgia. The progression of the disease can lead to temporary or permanent monocular blindness due to retinal artery lesion and circulation problems. Later, the cerebral arteries can also be damaged, leading to stroke, more often in the posterior circulation.

Painful, prominent, red temporal vessels with reduced pulses are observed in clinical examinations. A reliable and quick instrumental diagnostic method for giant cell arteritis is the extracranial color-coded duplex sonography. Typical sonographic findings in temporal arteritis are a 'halo' sign and increased blood flow velocities in the superficial temporal arteries. Other diagnostic methods include contrast-enhanced magnetic resonance imaging with angiography, positron emission tomography, and temporal artery biopsy.

Once the diagnosis has been established, treatment with corticosteroids is initiated immediately, often with additional cytostatics (with the objective to reduce the risk of relapse), and biologic therapy with the interleukin 6 receptor antagonist *Tocilizumab*.

If the treatment is started on time, the prognosis is good in the majority of cases. However, 1 in 3 patients experience a relapse episode in the first 2–3 years after the initial diagnosis. If the blindness has already occurred, it is usually irreversible. The treatment can prevent further complications, such as blindness in the unaffected eye and a reduction of the stroke risk.

Clinical follow-up and extracranial color-coded duplex sonography are beneficial in observation of the disease progression, while allowing to make any required treatment corrections.

Temporal arteritis is an insidious disease, usually starting with unspecific symptoms, such as fatigue and headache. Every patient older than 50 years old with a new onset headache and increased inflammatory markers should be carefully checked for temporal arteritis. If giant cell arteritis is diagnosed, the treatment must be started immediately in order to avoid blindness and stroke.

Keywords: giant cell arteritis, vasculitis, temporal arteries, sonography, headache.

Įžanga

Gigantinių ląstelių arteritas (GLA), dar vadinamas temporaliniu ar kranijiniu arteritu, Hortono liga, yra dažniausias pirminis sisteminis vaskulitas. Tai lėtinis granuliozinis aortos ir jos šakų arteritas, dažniausiai pažeidžiantis ekstrakranijines miego arterijos šakas – smilkinio (temporalinės) arterijas, rečiau – akies arterijas, slankstelines ir kitas brachiocefalines arterijas. Pirmasis temporalinį arteritą kaip atskirą arterito formą įvardijo ir aprašė biologijos profesorius ir Mayo klinikos gydytojas B. T. Hortonas [1]. Aprašydamas klinikinius atvejus, jis pabrėžė, kad nors liga gali manifestuoti nespecifiniais simptomais (karščiavimu, silpnumu, anemija), pagrindinis temporalinio arterito simptomas yra galvos skausmas, kai skausmingos smilkinio arterijos, jaučiamas įtempimas, taip pat žandikaulių sustingimas ir skausmingumas kramtant (klaudikacija); arterito diagnozė buvo patvirtinta atliekant smilkinio arterijos biopsiją. Pagal 2012 m. tarptautinės Chapel Hill susitarimo konferencijos (angl. *Chapel Hill Consensus Conference*, CHCC 2012) patikslintą sisteminių vaskulitų terminologiją GLA (ir Takayasu arteritas) buvo priskirtas stambiųjų kraujagyslių vaskulitams; buvo nuspręsta, kad terminas „temporalinis arteritas“ nėra tinkama GLA termino alternatyva, nes ne visiems ligoniams, sergantiems GLA, būna pažeidžiamos smilkinio arterijos, be to, ir kitų kategorijų vaskulitai gali pažeisti smilkinio arterijas [2]. Kai kurie autoriai GLA klasifikuoja į kranijinį (pažeidžiamos vidutinio dydžio kranijinės arterijos), ekstra-

kranijinį arba didžiųjų kraujagyslių GLA (pažeidžiamos vidutinio dydžio arba didžiosios kaklo, kūno ir galūnių arterijos) ir mišraus tipo GLA (apima ir kranijines, ir ekstrakranijines arterijas), kuris pasitaiko daugiau negu pusei šia liga sergančių ligonių [3].

Paprastai GLA pasireiškia vyresniems nei 50 metų asmenims, vidutinis ligos manifestavimo amžius yra 79 metai. Šia liga moterys serga beveik trigubai dažniau negu vyrai [4]. Metaanalizės duomenimis, bendrasis GLA dažnis tarp vyresnių nei 50 m. asmenų yra 10/100 000; didžiausias dažnis nustatytas Skandinavijos šalyse (21,57/100 000), mažiausias – Rytų Azijoje (0,34 /100 000) [5].

Etiologija ir patogenezė

GLA yra kompleksinė autoimuninė liga, kurios etiologija apima genetinių, imuninių ir aplinkos veiksnių sąveiką. Progresuojant moksliniams tyrimams, didėja supratimas apie šios ligos patogenezę, o tai sudaro pagrindą inovatyviems gydymo metodams, gerinantiems pacientų gyvenimo kokybę ir ilgalaikes prognozes.

Genetiniai veiksniai

Genetiniai veiksniai yra vienas svarbiausių GLA patogenezės komponentų. Naujausi tyrimai parodė, kad žmogaus leukocitų antigeno (HLA) regiono polimorfizmai yra glaudžiai susiję su šios ligos atsiradimu.

Didelio masto genetiniai tyrimai atskleidė stiprią šios ligos sąsają su polimorfizmais žmogaus leukocitų antigeno (HLA) regionuose, tokiuose kaip HLA-DRB104:04, HLA-DQA103:01 ir HLA-DQB1*03:02. Šie genetiniai pokyčiai lemia imunoreguliacijos sutrikimus, kurie gali sukelti nenormalų uždegiminį atsaką, apimantį kraujagyslių sienelės ir imuninių ląstelių sąveiką. Dėl to vystosi lėtinis granuliozinis uždegimas, būdingas šiai ligai.

Be to, HLA regiono polimorfizmai yra susiję ir su kitomis imunomoduliuojamomis ligomis, tokiomis kaip reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė ir Behčeto liga [6].

Imuninės sistemos disreguliacija

GLA patologiją lemia kompleksinė įgimto ir įgyto imuniteto komponentų sąveika. Įvairūs uždegimo mechanizmai skatina uždegiminių infiltratų kaupimąsi kraujagyslių sienelėse. Kai kurių mokslininkų teigimu, įgytas imunitetas yra atsakingas už pataloginių ląstelių atsiradimą kraujagyslės struktūrose, o įgimto imuniteto disreguliacija kontroliuoja audinius pažeidžiančius procesus.

Ekperimentiniai tyrimai su pelėmis atskleidė, kad CD4+ T helperinės ląstelės turi lemiamą reikšmę uždegimo procesui. Jos moduliuoja makrofagų veiklą GLA paveiktose kraujagyslių vietose, skatindamos granuliozų ir granuliozinio uždegimo formavimąsi. Imunologiniame atsake dalyvauja pirmo tipo (Th1) ir septyniolikto tipo (Th17) T helperinės ląstelės. Th1 ląstelės gamina gama interferoną (IFN- γ), aktyvuojantį makrofagus, o Th17 ląstelės skatina interleukino-17 (IL-17) išskyrimą, kuris palaiko uždegimo stiprėjimą.

Patogenezėje taip pat svarbios reguliacinės T ląstelės (Treg), kurios normaliomis sąlygomis palaiko imuninės tolerancijos pusiausvyrą ir slopina autoimuninius procesus. Tačiau sergant temporaliniu arteritu šių ląstelių funkciją sutrikdo padidėjusi interleukino-6 (IL-6) koncentracija, o tai skatina perteklinę IL-17 gamybą ir stiprina uždegiminį atsaką [7].

Kadangi autoimuninis komponentas yra esminis šios ligos patogenezės ypatumas, svarbiausia GLA gydymo dalis yra kortikosteroidai, kurie slopina imuninį atsaką ir stabdo ligos progresavimą. Taip pat aktyviai vykdomi tyrimai dėl kitų gydymo būdų, įskaitant citostatikus ir interleukino-6 inhibitorius, siekiant pagerinti ligos kontrolę ir išvengti atkryčių.

Minėti uždegiminiai procesai sukelia kraujagyslių sienelės lygiųjų raumenų degeneraciją ir elastinių skaidulų irimą. Dėl šių pokyčių vyksta kraujagyslės intimos sluoksnio hiperplazija, remodeliacija ir galutinė okliuzija, kuri gali lemti sunkių išeminių komplikacijų vystymąsi [8, 9].

Aplinkos veiksniai

Be genetinių ir imunologinių veiksnių, reikšmingą įtaką GLA patogenezei gali turėti aplinkos veiksniai. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad tam tikri infekciniai patogenai gali veikti kaip uždegiminį atsaką inicijuojantys veiksniai (angl. *triggering factors*). Yra įrodymų, kad parvovirusas B19, įvairūs *herpes* virusai ir ūminės respiracinės infekcijos gali būti susiję su GLA išsivystymu [10]. Šie patogenai, veikdami kaip molekuliniai mimikai arba aktyvuodami įgimtą imunitetą, gali paskatinti imuninės sistemos disreguliaciją, kuri tam tikromis sąlygomis transformuojasi į autoimuninį uždegimą.

Be infekcinių faktorių, reikšmingą vaidmenį ligos patogenezėje atlieka ir amžius. GLA dažniausiai diagnozuojamas vyresniems nei 50 metų asmenims, o rizika susirgti šia liga didėja su amžiumi. Senėjimo procesai sukelia tiek kiekybinius, tiek kokybinius pokyčius imuninėje sistemoje, kurie vadinami uždegiminiu senėjimu (angl. *inflammaging*) [11]. Šis reiškinys pasižymi lėtiniu, mažo laipsnio uždegiminiu atsaku, kuris ilgainiui gali destabilizuoti imuninę homeostazę, didindamas autoimuninių ir uždegiminių ligų riziką.

Klinikiniai simptomai

Sisteminiai simptomai

Galvos skausmas

Naujai atsiradęs galvos skausmas yra dažniausias GLA simptomas, pasireiškiantis net 90 % pacientų, kuriems diagnozuotas GLA. Skausmas dažniausiai lokalizuojasi temporalinėje ir pakaušio srityse, tačiau gali plisti ir į kitas anatomines zonas [12]. Skausmo intensyvumas ir pobūdis yra įvairūs. Ligai progresuojant skausmo intensyvumas dažniausiai didėja, tampa nuolatinis arba epizodinis su paūmėjimais. Smilkinio sritis paprastai būna jautri palpacijai, o kai kuriais atvejais pastebimi smilkinio arterijos sustandėjimas ir paraudimas [13]. Išskirtiniais atvejais gali būti matoma skalpo nekrozė [14].

Žandikaulio klaudikacija

Manoma, kad apie 50 % sergančiųjų temporaliniu arteritu patiria žandikaulio klaudikacijas. Žandikaulio klaudikacija atspindi išeminį procesą kramtymo raumenyse ir yra laikoma specifiniu GLA simptomu [15]. Šis simptomas pasireiškia skausmu, nuovargio jausmu ir raumenų silpnumu kramtant, o tai susiję su kraujo tėkmės apribojimu smulkiuose arteriniuose kapiliaruose dėl kraujagyslių uždegimo proceso. Remiantis metaanalizių duomenimis, žandikaulio klaudikacija kartu su diplopija yra vieni svarbiausių diagnostinių rodiklių nustatant GLA [16].

Žandikaulio klaudikaciją būtina atskirti nuo temporomandibulinio sąnario disfunkcijos ir kitų žandikaulio patologijų, kurios taip pat gali sukelti panašų skausmą ir diskomfortą [17]. Tiksliai diagnozuoti šį simptomą yra itin svarbu, nes jis gali būti ankstyvasis progresuojančios ligos požymis.

Karščiavimas

Karščiavimas nustatomas 40 % sergančiųjų GLA [18]. Neaiškos kilmės karščiavimas ir kiti konstituciniai simptomai be lokalizuotos simptomatikos gali būti vieninteliai GLA simptomai, todėl

esant karščiavimui vyresniame amžiuje reikėtų įvertinti GLA riziką [19]. Manoma, kad net 15 % vyresnių nei 65 metų pacientų, kuriems yra neaiškos etiologijos karščiavimas, jį sukelia GLA [20].

Neurooftalmologiniai simptomai

Trečdaliui pacientų, sergančių GLA, pasireiškia regos sutrikimai [21]. Nustatyta, kad nepriklausomi rizikos veiksniai regos simptomams išsivystyti yra žandikaulio klaudikacija ir vyresnis amžius. Ispanijos registro duomenimis, priekinė išeminė optinė neuropatija yra pagrindinė oftalmologinė komplikacija, sudaranti 45,7 % visų oftalmologinių GLA komplikacijų [21]. Ši komplikacija sukelia antrinę vienpusį regos netekimą, vadinamąjį žaibinį aklumą arba *amaurosis fugax* (graik. *amaurosis* – užtemimas, lot. *fugax* – žaibinis) [21]. Retesniais atvejais vienpusį apakimą gali sukelti centrinės tinklainės arterijos okliuzija. Populiacijos pagrindu atliktas nuolatinės regos netekimo dažnio, susijusio su GLA, tyrimas parodė, kad su GLA susijusio regos netekimo prognozė išlieka nepalanki, o regos funkcijos atkūrimo galimybės yra ribotos. Be to, buvo nustatyta, jog maždaug 20 % pacientų, kuriems pasireiškė nuolatinis regėjimo praradimas, gali neturėti būdingų sisteminių GLA simptomų, tokių kaip galvos skausmas, žandikaulio klaudikacija ar bendro uždegimo požymiai [22].

Pagrindinis gydymo kortikosteroidais tikslas yra užkirsti kelią regos netekimui nepaveiktoje akyje, nes negydant GLA, toks regėjimo praradimas gali įvykti per kelias dienas iki 50 % atvejų [23]. Uždegiminė kraujagyslių stenozė ir okliuzija, ypač kai pažeidžiamos užpakalinės ciliarinės arterijos, lemia ūmią regos nervo išemiją, kuri yra pagrindinė aklumo patogenezės priežastis. Dėl to greitas ir intensyvus imuninės sistemos slopinimas kortikosteroidais yra kritiškai svarbus norint išvengti tolesnių komplikacijų [24].

Apakimas yra įvairių ūmių neurologinių ir oftalmologinių būklių simptomas, todėl svarbu nustatyti, ar aklumo priežastis yra GLA. Sergantys temporaliniu arteritu pacientai dažniausiai skundžiasi daliniu arba visišku regėjimo praradimu vienoje akyje. Regos simptomatika yra lydimą galvos skausmo, šis simptomas padeda skirti nuo kitų oftalmologinių būklių, kurios pasireiškia monokuliniu regos netekimu, tokių kaip ne arteritinė priekinė išeminė optinė neuropatija (NAION), nes jų metu skausmas nėra būdingas simptomas [23].

Pacientai, sergantys GLA, gali patirti ir kitų nespecifinių oftalmologinių simptomų. Šie simptomai apima akių skausmą, dvejinimąsi akyse (diplopiją), taip pat galvinių nervų neuropatijas [25].

Praeinantys išemijos priepuoliai ir insultai yra dažniausiai pasitaikantys neurologiniai simptomai sergant GLA. Tikimybė patirti insultą, kai diagnozuotas GLA, yra nuo 2,7 % iki 7,5 % [26]. Dažniausiai GLA metu nukenčia vertebrobazilinės kraujotakos baseinas. Sergant GLA ir turint insulto rizikos veiksnių, rizika patirti insultą yra didesnė [27].

Ekstrakarotidiniai simptomai

Retais atvejais GLA gali paveikti kitus kraujagyslių baseinus. Kai kuriais atvejais GLA gali paveikti koronarines arterijas ir komplikuotis aortos disekacija, miokardo infarktu bei perikardo efuzija. Aprašyta keletas atvejų, kai GLA sukėlė respiracinės arba urogenitalinės sistemos pakitimus [15].

Diagnostika

GLA diagnozuoti naudojami Amerikos reumatologų koledžo / Europos Sąjungos lygos prieš reumatą (angl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*, EULAR) 2022 m. gigantinių ląstelių arterito klasifikacijos kriterijai (lentelė).

Lentelė. Gigantinių ląstelių arterito kriterijai pagal EULAR (2022 m.).

Gigantinių ląstelių arterito diagnostiniai kriterijai	
Būtinasis kriterijus	
Vyresnis nei 50 metų amžius	
Papildomi klinikiniai kriterijai	
Rytinis pečių juostos / kaklo sustingimas	+2
Staigus regos netekimas	+3
Žandikaulio arba liežuvio klaudikacija	+2
Naujai atsiradęs galvos skausmas smilkinio srityje	+2
Skalpo jautrumas	+2
Patologiniai smilkinio arterijų pokyčiai	+2
Laboratoriniai, instrumentiniai ir biopsiniai kriterijai	
ENG $\geq$ 50 mm/val. Arba CRB $\geq$ 10 mg/l ²	+3
Halo požymis smilkinio arterijos sonografijos vaizduose arba būdingi smilkinio arterijos biopsijos pokyčiai	+5
Abipusis pažastinių arterijų pažeidimas	+2
FDG-PET aktyvumas aortoje	+2
Gigantinių ląstelių arteritas patvirtinamas, kai surinktų balų suma yra $\geq$ 6	
<i>Adaptuota pagal Amerikos reumatologų koledžo / EULAR 2022 m. gigantinių ląstelių arterito klasifikacijos kriterijus [28]</i>	

Objektyvi apžiūra

Objektyvios apžiūros metu matyti, kad smilkinio arterijos paraudusios, vingiuotos, paryškėjusios, čiuopiant jos būna skausmingos, sumažėjusi jų pulsacija [14].

Laboratorinė diagnostika

Atliekant laboratorinius kraujo tyrimus, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) ir C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracijos padidėjimas kraujo tyrimuose yra būdingiausi laboratorinių rodiklių pokyčiai esant GLA. Sergant GLA dažnai nustatomas padidėjęs ENG [29]. Tačiau eritrocitų nusėdimo greitis nėra specifiškas tyrimas GLA, nes neretai būna padidėjęs vyresnio amžiaus žmonėms arba sergant lėtinėmis ligomis, pavyzdžiui, lėtine inkstų liga, anemija, ir kt. CRB yra specifiskesnis tyrimas diagnozuojant GLA, nustatyta, kad normalios CRB vertės susijusios su neigiama prognostine reikšme [29]. Serumo interleukinas 6 taip pat padidėja esant GLA, tačiau dėl didelių variacijų per parą yra kliniškai sunkiai interpretuojamas tyrimas ir rutiniškai netaikomas [30].

Instrumentinė diagnostika

Auksinis instrumentinės diagnostikos standartas nustatant GLA yra smilkinio arterijos biopsija (SAB), leidžianti tiesiogiai įvertinti histopatologinius pokyčius – uždegiminius infiltratus, gigantines ląsteles ir arterijos sienelės remodeliaciją. Pagrindinis histopatologinis radinys, reikalingas aktyvaus arterito diagnozei, yra uždegiminių infiltratų nustatymas arterijos medijos sluoksnyje. Sergant GLA šiuose sluoksniuose aptinkama epitelioidinių makrofagų, kurie formuoja ryškius

uždegiminius infiltratus. Nors Langerhanso tipo gigantinių ląstelių randama dažnai ir jos gali būti vertingas diagnostinis požymis, jų buvimas nėra būtinas galutinei diagnozei.

Svarbu pažymėti, kad granulomų susidarymas aktyvaus GLA metu yra retas. Šis reiškinys gali būti susijęs su histopatologinių pokyčių dinamika ir uždegimo intensyvumu. Todėl biopsijos rezultatai turėtų būti vertinami kartu su klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis, siekiant užtikrinti tikslią diagnozę ir ankstyvą gydymą [31].

Jautrus ir specifiškas tyrimas diagnozuojant ir monitoruojant GLA yra ultragarsinis paviršinės smilkinio arterijos tyrimas. Tobulėjant ultragarsinei diagnostikai, šis instrumentinis tyrimas yra svarbus smegenų išemijos diagnostikai ir padeda nustatyti įvairių neurologinių ligų etiologiją. GLA dažniausiai paveikia paviršinę smilkinio arteriją, kuri yra išorinės miego arterijos šaka.

Atliekant paviršinių smilkinio arterijų ultragarsinį tyrimą svarbu įvertinti šias arterijas abipus, jų išilginius ir skersinius vaizdus. GLA atvejais tiriant ultragarsu paviršinę smilkinio arteriją dažnai nustatomas *halo* požymis ir kraujo tėkmės greičio padidėjimas [32, 33]. *Halo* (graik. *diskas, aureolė*) požymis yra specifiskiausias GLA požymis, nustatomas ultragarsinio tyrimo metu [34]. Tai hipoechogeniškas kraujagyslės sienelės apvado sustorėjimas [35]. Taip pat svarbu įvertinti pažastines, ekstrakranijines karotidines bei vertebralines arterijas. Pažastinių arterijų tyrimas padidina GLA diagnostikos jautrumą 9 % [36]. *Halo* požymio radimas pažastinėse arba vertebralinėse arterijose yra susijęs su padidėjusia sunkesnių komplikacijų, tokių kaip insultas, rizika. Verta pabrėžti, kad GLA būdingi ultragarsiniai arterijų pokyčiai patikimai matomi negydytiems arba trumpai gydytiems pacientams. Skiriant gydymą kortikosteroidais, ultragarsiniai pokyčiai yra linkę regresuoti.

Kai kurių tyrėjų nuomone, ultragarsinė diagnostika turi ribotą reikšmę, palyginti su SAB [37]. Visgi SAB yra sudėtinga invazinė procedūra ir gali būti klaidingai neigiama nuo 9 iki 61 % atvejų [38].

Verta pažymėti, kad Amerikos reumatologų kolegija GLA diagnozei patvirtinti rekomenduoja atlikti unilateralinę SAB. O Europoje ultragarsinis smilkinio arterijų tyrimas yra dažniau naudojamas ir įtrauktas į EULAR gaires. EULAR rekomenduoja ultragarsą kaip pagrindinį instrumentinį GLA diagnostikos metodą dėl jo neinvazyvumo, galimybės greitai gauti rezultatus ir didelio jautrumo aptinkant *halo* požymį, rodantį uždegiminį procesą arterijos sienelėje [39].

IDB Alonso ir kt. atlikta retrospektyvioji studija (2012–2021 m.) įvertino GLA diagnostikos metodų finansines sąnaudas skirtinguose Ispanijos sveikatos priežiūros centruose. Tyrimo metu buvo palygintos diagnostikos sąnaudos, kai GLA diagnozė nustatoma pagal diagnostinius kriterijus, surinkus bent 3 arba daugiau balų (lentelė). Tyrimo duomenimis, įprastinės diagnostikos, kuri reikalauja surinkti ne mažiau kaip 6 balus, kaina vienam pacientui siekė 414,7 euro. Kai diagnozė buvo patvirtinama ultragarsiniu tyrimu, o diagnozė buvo patvirtinama surinkus 3 balus, diagnostikos kaina sumažėjo iki 167,2 euro vienam pacientui. Naudojant SAB, diagnostika kainavo 339,75 euro.

Šio tyrimo rezultatai rodo, kad ultragarsinė diagnostika gali būti ekonomiškai efektyvesnė GLA diagnostikos alternatyva, ypač sveikatos sistemose, kur būtina optimizuoti finansinius išteklius. Tačiau autoriai taip pat pabrėžia, kad ultragarsinio metodo klinikinis tikslumas ir jo efektyvumas gali priklausyti nuo operatoriaus patirties bei naudojamos įrangos, todėl tam tikrais atvejais biopsija yra svarbus patvirtinamasis tyrimas [40].

Patikimas diagnostikos metodas yra magnetinio rezonanso tyrimas (MRT). Vaskulito paveikti arterijos sienelės segmentai yra paburkę ir kaupia kontrastą. Šis tyrimas leidžia įvertinti ne tik paviršinę smilkinio arteriją, bet ir šios arterijos šakas, taip pat paviršines pakaušines arterijas ir veidines arterijas. Pradėjus gydymą kortikosteroidais, MRT matomi kraujagyslių uždegimo požymiai sumažėja [41].

Kitas diagnostinis GLA metodas yra pozitronų emisijos tomografija, kuri remiasi 18-fluoro-2-deoksi-D-gliukozės kaupimusi uždegiminėse ląstelėse. Šis tyrimas tiksliausias aortos bei didžiųjų jos šakų įtraukimo į uždegiminį procesą stebėjimui, tačiau tyrimo metu gaunama didelė radiacijos dozė [41], tyrimas yra brangus ir riboto prieinamumo.

Diferencinė diagnostika

GLA simptomatika gali imituoti kitų vaskulitų, hematologinių, infekcinių ar onkologinių ligų požymius [42].

Ypač sudėtinga atskirti GLA nuo temporalinės formos ANCA asocijuotų vaskulitų. Šiuo atveju svarbu atkreipti dėmesį į SAB radinius, nebūdingus GLA (pvz., nekrotizuojantis vaskulitas), netipinius organų pažeidimus (plaučių, inkstų) ir ankstyvus ligos recidyvus. Šie požymiai gali rodyti, kad diagnozuotina kitokia vaskulito forma [43].

Atskirti GLA nuo onkologinių ligų yra sudėtinga, nes abiem atvejais kraujyje gali būti padidėjusi uždegimo žymenų koncentracija. Vienas iš tiksliausių metodų uždegiminio proceso šaltiniui nustatyti yra pozitronų emisijos tomografija (PET). Taip pat verta pažymėti, kad pacientams, sergantiems GLA, padidėja hematooonkologinių ligų rizika. Todėl, diagnozavus GLA ir įtarus onkologinį procesą, būtina atlikti išsamų paciento ištyrimą [42].

Kadangi pagrindinis GLA gydymas yra imunosupresinė terapija, būtina atmesti vietinės ar sisteminės infekcijos diagnozę. Kai kurios infekcinės ligos, tokios kaip *Varicella-Zoster* virusas, *Cytomegalovirus*, *Pseudomonas aeruginosa* ar *Listeria monocytogenes*, gali sukelti kranijinius simptomus, būdingus GLA, tokius kaip dvejinimasis akyse, galvos ar skalpo skausmas. Diferencinė diagnostika yra ypač svarbi, nes klaidingai diagnozavus vaskulitą ir pradėjus imunosupresinį gydymą, paciento, sergančio infekcine liga, būklė gali labai pablogėti, o tai gali lemti sunkias komplikacijas ir blogą ligos išeitį [44, 45].

Kaip atskira uždegiminė liga išskiriamas juvenilinis temporalinis arteritas (JTA), kuriuo serga jaunesni nei 40 metų asmenys. Iki šiol aprašyta tik apie 40 šios ligos atvejų, todėl tiksli etiologija nėra žinoma. Ultragaršiniu sergančiųjų JTA paviršinės smilkininės arterijos tyrimu taip pat nustatomas *halo* požymis. Paprastai JTA visada yra lokali vaskulito forma, kitų kraujagyslių įtraukimas į uždegiminį procesą nėra būdingas. Sergant JTA eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) dažniausiai nebūna padidėjęs, o histopatologiniame SAB tyrime aptinkama eozinofilinė infiltracija. Be to, JTA paprastai pasižymi gerybine, lokalia eiga, dažniausiai be recidyvų. Ši vaskulito forma yra itin reta ir aiškiai skiriasi nuo GLA tiek klinikine eiga, tiek prognostiniais požymiais [46].

Tiksli medicininė anamnezė, atidi klinikinė apžiūra, tinkamai paskirti ir interpretuoti laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimo metodai padeda diferencijuoti GLA nuo daugybės kitų, panašiais simptomais pasireiškiančių būklių [42].

Susijusios ligos

Reumatinė polimialgija ir GLA yra dažnai kartu pasireiškiančios reumatologinės ligos. Skaičiuojama, kad 20 % pacientų, sergančių reumatine polimialgija, išsivysto GLA [47]. Be to, 50 % pacientų, kuriems GLA diagnozuojamas atliekant SAB, taip pat serga reumatine polimialgija [48]. Pacientai, sergantys reumatine polimialgija, turėtų būti reguliariai vertinami dėl galimos GLA diagnozės. Nors SAB nėra rekomenduojama atlikti rutiniškai, pacientą būtina atidžiai ištirti atsiradus naujų simptomų, tokių kaip galvos skausmas, regos sutrikimai, žandikaulio skausmas, smilkinio arterijos jautrumas ar pulso išnykimas [49].

Metaanalizės duomenys rodo, jog cukrinis diabetas yra statistiškai reikšmingai retesnis tarp pacientų, sergančių GLA [50].

Komplikacijos

GLA gali paveikti koronarines kraujagysles, todėl pacientams, sergantiems GLA, padidėja rizika susirgti krūtinės angina ir (ar) miokardo infarktu. Net 60,6 % pacientų, sergančių GLA, patiria vieną ar daugiau ligos pasikartojimo epizodų gydymo metu arba jam pasibaigus [51]. Pastebima, kad recidyvai dažniausiai pasireiškia, kai prednizolonas pirmaisiais gydymo metais skiriamas mažesnėmis nei 20 mg per dieną dozėmis. Įtarus ligos recidyvą, rekomenduojama atnaujinti gydymą gliukokortikosteroidais [51].

Cerebrovaskulinės išeminės komplikacijos yra vienos iš pavojingiausių GLA komplikacijų. Kohortinio tyrimo metu nustatyta, kad šios komplikacijos pasitaiko apie 4 % sergančiųjų gigantinių ląstelių arteritu. Taip pat buvo nustatyta sąsaja tarp GLA sukeltų cerebrovaskulinių išeminių komplikacijų, mažesnio kūno masės indekso ir vizualiaisiais tyrimo metodais nustatytų pokyčių vertebralinėse, intrakranijinėse ir aksiliarinėse arterijose [52].

Negydomas GLA taip pat gali sukelti aortitą. Išsivysčius aortitui rizika susirgti aortos aneurizma ar aortos disekacija padidėja 3 kartus [53].

Komplikacijos taip pat yra susijusios su ilgalaikiu steroidų vartojimu. Ilgalaikis steroidų vartojimas sukelia tokias komplikacijas kaip osteoporozė, gastrointestiniai sutrikimai, cukrinis diabetas, hipertenzija, imunosupresija, glaukoma ir katarakta [54].

Gydymas

Dauguma gydymo mechanizmų yra nukreipti į uždegiminius procesus, sukeliančius kraujagyslės remodeliaciją. Pagrindiniai medikamentai, naudojami GLA gydyti, yra peroraliniai kortikosteroidai. GLA gydymo tikslas yra išvengti aklumo ir išeminio insulto bei sumažinti simptomatiką, todėl gydymą kortikosteroidais reikėtų pradėti kuo anksčiau.

Ankstyvas gydymas prednizolonu dažniausiai pradedamas nuo 1 mg/kg per dieną arba 40–60 mg per dieną. Didesnės dozės, 80–100 mg per dieną, skiriamos pacientams, turintiems regos arba neurologinių GLA simptomų [55].

Nors pulsinės steroidų terapijos nauda nėra visiškai įrodyta, pacientams, esant apakimo rizikai, 3 paras rekomenduojama 500–1000 mg metilprednizolono intraveninė terapija [56]. Kadangi šios terapijos nauda yra diskutuotina, prieš skiriant gydymą reikėtų atsižvelgti į gretutines paciento ligas, įvertinti žalos ir naudos santykį [57].

Pacientams, kuriems pasireiškia nauji, nuolatiniai ekstrakranijiniai simptomai arba yra didelė ligos recidyvo rizika, rekomenduojama gydymą papildyti citostatikais, tokiais kaip metotreksatas, arba biologine terapija, naudojant tocilizumabą – monokloninę antikūną, blokuojantį interleukino-6 receptorių. Šis vaistas padeda kontroliuoti uždegiminį procesą ir sumažina recidyvų dažnį, ypač tais atvejais, kai kortikosteroidų monoterapija yra nepakankamai efektyvi arba sukelia nepageidaujamą šalutinį poveikį.

Literatūros duomenys apie aspirino naudojimą GLA gydymui yra kontroversiški. Tačiau nusprendus naudoti aspiriną kaip adjuvantinę terapiją, svarbu įvertinti hemoraginių komplikacijų riziką [58].

Prognozė

Sisteminė apžvalga apie GLA prognozę apėmė 12 studijų, kuriose dalyvavo 2600 pacientų, iš kurių 71,3 % buvo moterys. Pastebėta, kad dauguma pacientų patyrė bent vieną ligos recidyvą. Didžiausią įtaką tam turėjo jaunesnis nei 75 metai amžius, nuolatinis gliukokortikoidų vartoji-

mas, moteriškoji lytis ir stambiųjų kraujagyslių įtraukimas į ligos procesą. Taip pat nustatyta, kad pacientams, sergantiems GLA, insulto išeitys buvo blogesnės [59]. Nustatyta, kad bendras GLA mirtingumo rodiklis – 20,44 mirties per metus 1000 asmenų, vyresnių nei 50 metų; konstatuota, kad mirštamumas nuo GLA mažėja 0,14/1000 per metus ($p = 0,00076$) [5]. Populiacijos mastu ilgalaikis mirtingumas sergant GLA nėra padidėjęs, tačiau kai kuriems pacientams šis rodiklis gali būti didesnis [60].

Išvados

1. Kiekvienam vyresniam nei 50 metų ligoniui, kuriam naujai atsirado galvos skausmas bei padidėjo ENG ir CRB vertės, reikėtų įtarti gigantinių ląstelių arteritą.
2. Ultragarsinis paviršinės smilkininės arterijos tyrimas yra tinkamas metodas gigantinių ląstelių arterito diagnozės patvirtinimui ir ligos eigos monitoravimui.
3. Negydant temporalinis arteritas gali progresuoti iki abipusio apakimo ir galvos smegenų insulto, dažniau vertebrobazilinės kraujotakos baseine.

Literatūra

1. Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: First descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1071–83.
2. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 603–6.
3. van der Geest KSM, Sandovici M, Bley TA, et al. Large vessel giant cell arteritis. *The Lancet Rheumatol* 2024; 6: e397–e408.
4. Pugh D, Karabayas M, Basu N, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 7: 93.
5. Li KJ, Semenov D, Turk M, et al. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 82.
6. Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 565–80.
7. Opris-Belinski D, Cobilinschi CO, Săulescu I. Current perspectives in giant cell arteritis: Can we better connect pathogenesis and treatment? *Medicina* 2024; 60: 400.
8. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 578.
9. Cid MC, Campo E, Ercilla G, et al. Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subsets and their immunologic activation markers in temporal arteritis. Influence of corticosteroid treatment. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 884.
10. Pacoureaux L, Barde F, Seror R, et al. Association between infection and the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2023; 9: e003493.
11. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci* 2014; 69 Suppl 1: S4–S9.
12. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234–45.
13. Rahman W, Rahman FZ. Giant cell (temporal) arteritis: An overview and update. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 415–28.
14. Manetas S, Moutzouris DA, Falagas ME. Scalp necrosis: A rare complication of temporal arteritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1169.
15. Dinkin M, Turbin R. Giant Cell (Temporal) Arteritis, *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (Second Edition), Academic Press, 2014, 429–33.
16. Niederkoher RD, Levin LA. Management of the patient with suspected temporal arteritis a decision-analytic approach. *Ophthalmology* 2005; 112: 744–56.

17. Lim J, Dures E, Bailey LF, et al. Jaw claudication and jaw stiffness in giant cell arteritis: Secondary analysis of a qualitative research dataset. *Rheumatol Adv Pract* 2023; 8: rkad082.
18. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Amor-Dorado JC, et al. Fever in biopsy-proven giant cell arteritis: Clinical implications in a defined population. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 652–5.
19. Jasim M, Cardy CM. Large vessel vasculitides. *Medicine* 2022; 50: 41–6.
20. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002; 287: 92–101.
21. Molina-Collada J, Domínguez-Álvaro M, Melero-González RB, et al. Visual manifestations in giant cell arteritis: Identification of risk factors from the ARTESER registry. *Rheumatology* 2025; 64(2): 697–703.
22. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C, et al. Evaluating the incidence of arteritic ischemic optic neuropathy and other causes of vision loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2016; 123: 1999–2003.
23. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 509–20.
24. Donaldson L, Margolin E. Vision loss in giant cell arteritis. *Pract Neurol* 2022; 22: 138–40.
25. Kawasaki A, Purvin V. Giant cell arteritis: An updated review. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 13–32.
26. Bajko Z, Balasa R, Maier S, et al. Stroke secondary to giant-cell arteritis: A literature review. *Exp Ther Med* 2021; 22: 876.
27. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology* 2020; 59: e1–23.
28. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2022; 74: 1881–9.
29. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, 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.
30. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010; 121(7): 906–15.
31. Nair V, Fishbein GA, Padera R, et al. Consensus statement on the processing, interpretation and reporting of temporal artery biopsy for arteritis. *Cardiovasc Pathol* 2023; 67: 107574.
32. Azevedo E. Diagnostic ultrasonography in neurology. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2023; 29: 324–63.
33. Lukauskaitė I, Valaikiene J. Complicated Diagnosis and Treatment of Giant cell arteritis: A five-year follow-up. *Neurologijos seminarai* 2025.
34. Dadonienė J, Jatužis D, Laurinavičius A. The diagnostic value of ultrasound examination in temporal arteritis. *Acta Medica Lituanica* 2010; 17: 71–76.
35. Sebastian A, Coath F, Innes S, et al. Role of the halo sign in the assessment of giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract* 2021; 5: rkab059.
36. Pacheco M, Costa RS, Soares C, et al. Ultrasonography of the superficial temporal and axillary arteries in giant cell arteritis diagnosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2024; 33: 107845.
37. Bilyk JR, Murchison AP, Leiby BT, et al. The utility of color duplex ultrasonography in the diagnosis of giant cell arteritis: A prospective, masked study. (An American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2018; 115: T9.
38. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2017; 390: 1700–12.
39. Ungprasert P, Upala S, Sanguankeo A, et al. Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 410–4.
40. Del Blanco Alonso I, Revilla Calavia Á, Saiz-Viloria L, et al. Cost-effectiveness analysis of the diagnosis of temporal arteritis. *Reumatol Clin* 2024; 20: 181–6.
41. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, et al. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 376–86.
42. Evangelatos G, Grivas A, Pappa M, et al. Cranial giant cell arteritis mimickers: A masquerade to unveil. *Autoimmun Rev* 2022; 21(5): 103083.
43. Delaval L, Samson M, Schein F, et al. Temporal arteritis revealing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: A case-control study. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 286–94.
44. Al-Abdulla NA, Rismondo V, Minkowski JS, et al. Herpes zoster vasculitis presenting as giant cell arteritis with bilateral internuclear ophthalmoplegia. *AJ Ophthalmol* 2002; 134: 912–4.

45. Wirtz G, Federici L, Andres E. Cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient complicated with pulmonary embolism and mimicking giant cell arteritis associated with polymyalgia rheumatica. *Med Mal Infect* 2008; 38: 287–9.
46. Journeau L, Pistorius MA, Michon-Pasturel U, et al. Juvenile temporal arteritis: A clinicopathological multicentric experience. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 476–83.
47. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 289–93.
48. Salvarani C, Padoan R, Iorio L, et al. Subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica: Concurrent conditions or a common spectrum of inflammatory diseases? *Autoimmun Rev* 2024; 23: 103415.
49. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2017; 390: 1700–12.
50. Ungprasert P, Upala S, Sanguankeo A, et al. Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 410–4.
51. Haaversen ACB, Brekke LK, Kermani TA, et al. Vascular ultrasound as a follow-up tool in patients with giant cell arteritis: A prospective observational cohort study. *Front Med* 2024, 11: 1436707.
52. Penet T, Lambert M, Baillet C, et al. Giant cell arteritis-related cerebrovascular ischemic events: A French retrospective study of 271 patients, systematic review of the literature and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2023; 25: 116.
53. Lacy A, Nelson R, Koyfman A, et al. High risk and low prevalence diseases: Giant cell arteritis. *Am J Emerg Med* 2022; 58: 135–40.
54. Neshar G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: A 15-year survey of 43 patients. *J Rheumatol* 1994; 21: 1283–6.
55. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ, et al. The treatment of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis* 2008; 5: 140–52.
56. 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.
57. Bilton EJ, Mollan SP. Giant cell arteritis: Reviewing the advancing diagnostics and management. *Eye* 2023; 37: 2365–73.
58. Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA, et al. Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD010453.
59. Abukanna AM, Alanazi YF, Alanazi FWS, et al. Updates on the prognosis of giant cell arteritis: A systematic review. *Cureus* 2023; 15: e50299.
60. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 513–19.