

Polimiyaljiya Romatika ve Dev Hücreli Arterit: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Özeti

Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Case Report and Review of Literature

Hasan ULUSOY, Nebahat SARICA, Şule ARSLAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Özet

Dev hücreli arterit (DHA) orta ve büyük çaplı arterleri tutan, ileri yaşlarda daha sık görülen sistemik bir vaskülitir. Romatizmal şikayetlerle gelen yaşlı bir hastada yeni başlamış bir baş ağrısı DHA'yı düşündürmelidir. Yüksek dozda başlanan kortikosteroidler tedavinin temelidir. Fakat uzun dönem tedavide sıklıkla kortikosteroidlere bağlı ciddi yan etkiler görülmektedir. Metotreksat gibi immünoşpresiflerin etkinliği ile ilgili kesin bir kanıt yoktur. Diğer taraftan tedaviye dirençli olguların tümör nekroz faktörü antagonistleriyle başarıyla tedavi edildikleri yönünde veriler giderek artmaktadır. Bu makalede polimiyaljiya romatikayı takiben gelişen bir DHA olgusu ve konu ile ilgili literatür özeti sunulmuştur. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009;55:45-9.*

Anahtar Kelimeler: Vaskülit, dev hücreli arterit, temporal arterit, polimiyaljiya romatika

Summary

Giant cell arteritis (GCA) is a systemic medium to large arterial vasculitis that predominantly affects the elderly population. When an elderly patient with rheumatismal complaints has new onset headache, GCA should be considered. High dose corticosteroids are the cornerstone of treatment. However, long-term treatment with corticosteroids frequently leads to serious side effects. There is no conclusive evidence about the role of immunosuppressive agents such as methotrexate. On the other hand, knowledge which is related to treatment resistant GCA patients successfully treated with tumor necrosis factor inhibitors have been increasing. In this article, we presented a patient who developed GCA succeeding polymyalgia rheumatica and a review of the literature related to GCA. *Turk J Phys Med Rehab 2009;55:45-9.*

Key Words: Vasculitis, Giant cell arteritis, temporal arteritis, polymyalgia rheumatica

Giriş

Dev hücreli arterit (DHA) tipik olarak karotid arterin ekstrakraniyal dallarını tutan sistemik bir vaskülitir. Temporal arter tutulumu sık olduğundan temporal arterit ya da kraniyal arterit olarak da isimlendirilir. Karotid arter dallarının tutulumu sonucu baş ağrısı, temporal arter ve kafa derisinde duyarlılık, çene ve dilde kladikasyon, geçici ya da kalıcı görme kaybı oluşabilir. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar görülebilir. Hastaların yakla-

şık yarısında DHA'ya polimiyaljiya romatika (PMR) kliniği eşlik etmektedir. Nadiren nöropati, geçici iskemik atak, inme, aort anevrizması, ekstremitelerde kladikasyon görülebilir (1,2).

Vaka Sunumu

Altmış beş yaşında bayan hasta 2 hafta önce başlayan sağ dizde ağrı ve şişlik şikayeti ile kliniğimize müracaat etti. Son haftalarda giderek artan iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktan yakınıyordu. Hasta son bir aydır başının sol yarısındaki ağrı nedeniyle migren tedavisi görüyordu. Öyküde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hasan Ulusoy, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
Tel: +90 356 212 95 00 E-posta: ulusoyh@mynet.com **Geliş Tarihi/Received:** Kasım/November 2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** Ocak/January 2008

© Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, Published by Galenos Publishing. All rights reserved.

bir yıldır kötüleşen boyun, her iki omuz ve kalça kuşağında ağrı ve öğleye kadar süren sabah tutukluğu mevcuttu. Sistemlerin gözden geçirilmesinde kardiyopulmoner, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlere ait bir semptom yoktu. Fizik muayenede sağ dizde artritle uyumlu şişlik, effüzyon ve ısı artışı bulundu. Diğer eklemlerde artrit bulguları yoktu. Sol temporal arterde sağa göre belirgin kalınlaşma, şişlik ve hassasiyet mevcuttu (Resim 1). Sol temporal bölge kafa derisi palpasyonda ağrılıydı. Nörolojik muayene, kalp, akciğer ve batin muayenesi normaldi. Fundoskopik muayenede bilateral senil maküler atrofi dışında bir bulgu yoktu. Hastanın kabulünde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 109 mm/st, C-reaktif protein (CRP) düzeyi: 152 mg/l, lökosit: 6100/mm³, hemoglobin: 9,5 g/dl, trombosit: 490000/mm³ olarak bulundu. Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) negatifti. İmmünglobülin düzeyleri, protein elektroforezi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. İdrar tetkikinde hematüri, proteinüri ya da silendir görülmedi. Torakal ve abdominal bilgisayarlı tomografide hafif hepatomegali dışında bir patoloji yoktu.

Bir yıldır olan proksimal ağrı ve tutukluk, yeni başlayan temporal baş ağrısı, temporal arterde belirgin şişlik ve hassasiyet olması PMR zemininde gelişen DHA'yı akla getirmiştir. Benzer şikayetlere yol açabilecek hastalıklar klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmelerle dışlanarak, hastaya 40 mg/gün prednizolon, 10 mg/hafta metotreksat, 10 mg/hafta folik asit ve 300 mg/gün asetil salisilik asit başlandı. Hastanın temporal arter biyopsisini kabul etmemesi nedeniyle tanı histopatolojik olarak doğrulanamadı. Birinci hafta sonunda sistemik semptomlar, baş ağrısı ve dizdeki şişlikte dramatik azalma sağlandı. ESH:39 mm/st, CRP: 29 mg/l olarak bulundu. Bir ay sonraki kontrolde ise hasta tamamen asemptomatik, ESH ve CRP normal sınırlardaydı (sırasıyla 22 mm/st ve 2,3 mg/l). Sol temporal arterdeki şişlik ve kalınlaşmanın kaybolduğu görüldü (Resim 2). Bunun üzerine prednizolon dozu 15 günde bir 5 mg azaltılmaya başlandı. Prednizolon dozu 10 mg'a inildiğinde semptomları tekrarlayan hastanın steroid dozu 15 mg'a yükseltildi. Hasta 6 aydır 15 mg/gün prednizolon ve 10 mg/hafta metotreksat tedavisiyle asemptomatik olarak izlenmektedir.



Resim 1. Tedavi öncesi temporal arterdeki belirgin şişlik görülmüyor (ok).

Tartışma

Dev hücreli arterit büyük ve orta çaplı elastik arterleri tutan sistemik bir vaskülitir. Kadınlarda ve 50 yaş üzerinde daha sık görülmektedir (1,3). Klinik belirtiler 2 farklı mekanizma ile oluşmaktadır. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar inflamasyon ve akut faz yanıtına bağlıdır. Buna paralel olarak damar duvarında T lenfositlerce aktive edilen granülomatöz inflamasyon sonucu arteriyal tıkanma ve iskemik semptomlar oluşmaktadır. İskemik semptomlardan en tipik olanları çene ve dilde kladikasyon, ani görme kaybı, diplopi, temporal ve oksipital baş ağrısıdır. Hastaların üçte ikisinde başlangıç semptomu olarak baş ağrısı görülür. DHA hastalarının yaklaşık yarısında PMR semptomları (proksimal ağrı ve tutukluk) mevcuttur. PMR vaskülitinden önce, birlikte veya sonra ortaya çıkabilir. PMR tanısı ile izlenen hastaların üçte birinde daha sonra DHA gelişebilir. PMR'nın aslında DHA'nın hafif bir formu olduğunu savunanlar da vardır (4). DHA'da genellikle yavaş bir başlangıç vardır, nadiren akut başlangıç görülebilir. Hastaların çoğu progresif bir seyir gösterir. Ancak Hamilton ve ark. (5,6) DHA ve PMR seyrinde tedavisiz spontan remisyon olabileceğini bildirmişlerdir. Hastalığın alevlenme ve remisyonlarla seyredebileceği yönünde veriler giderek artmaktadır. Bu nedenle hekim spontan düzelen hastalarda DHA ve PMR tanısını dışlamamalıdır. Hastalığın niçin 50 yaş üzerinde arttığı henüz bilinmemektedir. İleri yaşlarda arterlerde ortaya çıkan dejeneratif değişiklikler hastalığı tetikleyebilir. Bu da ateroskleroz ile DHA'nın ortak yönlere sahip olabileceği anlamına gelmektedir. Ateroskleroz patogenezinde otoimmün mekanizmaların rol aldığına dair kanıtlar da giderek artmaktadır (7-9).

Hastalığın en korkulan komplikasyonu görme kaybıdır ve %15 sıklıkta bildirilmiştir (3). Görme kaybı iskemik retinopatiye bağlıdır. Ağrısız ve ani gelişmektedir. Ancak bazen geçici ataklar halinde görme kayıpları (amaurosis fugax) kalıcı körlük öncesinde uyarıcı olabilir. Görme kaybı oluşan hastalarda yüksek doz kortikosteroid (1 mg/kg/gün) tedavisinin acilen başlatılması gereklidir (2,3,10). DHA tipik olarak karotid arterin ekstrakraniyal dallarını tutsa da %15-17 olguda aort ve



Resim 2. Tedavi sonrası temporal arterdeki şişliğin kaybolduğu görülmüyor.

ana dalların tutulumu bildirilmiştir. Subklavian ve aksiller arterlerin etkilenmesi ile üst ekstremiteler, iliak ve femoral arterlerin etkilenmesi ile alt ekstremitelerde klaukasyonları görülebilir. Ekstremiteler arası nabız basıncında fark (>10 mmHg) oluşabilir (11). Aort anevrizması %10 olguda hastalığın geç bir komplikasyonu olabilmektedir (12). Koroner arter tutulumu ve miyokard infarktüsü nadir fakat ciddi tablolardır (13). Serebrovasküler iskemik olaylar %3-4 sıklıkla bildirilmektedir. Bulgular intrakraniyal vaskülitte ziyade ekstradural vertebral ve karotid arter tutulumuna bağlı ileri derece daralma veya tıkanıklığa işaret etmektedir. Bazen bu ana damarlardaki daralmanın yol açtığı azalmış perfüzyon, bazen de stenotik bölgeden kopan bir emboli serebral iskemik hasara neden olmaktadır (14,15). Mezenterik arter nadir tutulur. Bu durumda DHA kliniğine abdominal semptomlar (bağırsak iskemisi ve buna bağlı karın ağrısı, ateş, lökositoz, parsiyel ya da tam bağırsak obstrüksiyonu) eşlik eder (16). DHA ve PMR'da artrit nadir bir bulgudur. Bahlas ve ark. (3,17) artrit sıklığını %17 olarak bildirmiştir.

Tanıda standardizasyonu sağlamak için 1990 yılında ACR tarafından sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (18).

Bu kriterler:

1. Hastalık başlangıcında yaş ≥ 50
2. Yeni başlayan baş ağrısı
3. Muayenede temporal arter anomalisi (azalmış pulsasyon, nodülarite, kalınlaşma, şişlik veya palpasyonla hassasiyet)
4. Eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 50 mm/h
5. Pozitif temporal arter biyopsisi (mononükleer hücrelerin hakim olduğu infiltrasyon ya da granülatöz inflamasyon, multinükleer dev hücreler olabilir ya da olmayabilir)

Tanı için pozitif temporal arter biyopsisi yeterlidir. Biyopsinin negatif olduğu ya da yapılamadığı olgularda diğer 4 kriterin pozitif olması ve steroid tedavisine dramatik yanıt tanı koydurucudur. Hastamız ilk 4 kriteri karşılamaktadır ve steroid tedavisine dramatik yanıt alınmıştır.

Tanıda ve hastalık aktivitesini belirlemede ESH ve CRP yüksekliği önemlidir. ESH 100 mm/sa'nın üzerine çıkabilir. Ancak vakaların %8-22,5'inde akut faz yanıtı normal olarak bildirilmektedir. Kronik hastalık anemisi ve trombositoz yaygın bir bulgudur. RF, ANA ve ANCA gibi otoantikörlerle anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (12,19). Karaciğer fonksiyon testlerinde özellikle de alkalen fosfataz düzeyinde yükselme görülebilir. Steroid tedavisiyle enzimler kısa sürede normale dönmektedir ve ilave bir tedavi gerektirmez (3). Temporal arter biyopsisi tanıyı doğrulamada önemlidir. Ancak DHA düşünülen hastalarda biyopsi ve sonucunu beklemeden steroid tedavisine başlanmalıdır. Tedavinin gecikmesi görme kaybı ve inme riskini arttırır (20,21). Tedavisi başlanan hastaya bir hafta içinde biyopsi yapılmalıdır. Daha geç yapılan biyopsilerde pozitiflik şansı giderek azalmaktadır. Biyopsi tüm olgularda pozitif olmayabilir. Çoğu serilerde duyarlılık %40-50'ler düzeyindedir. Burada inflamasyonun tüm damar boyunca olmayıp segmental tutulum oluşu, yeterince uzun biyopsi örneği alınmaması veya örneğin tümünün incelenmemesi rol oynamaktadır (22).

DHA hastalarında 40-60 mg/gün prednizolon tedavisine dramatik yanıt alınmaktadır. Ancak steroid dozunun azaltılması relapslara neden olabilir. Bildirilen ortalama tedavi süresi 1-5 yıldır. DHA hastalarının %80'inde steroid kullanımına bağlı istenmeyen etkiler görülür (23). Yüksek doz intravenöz (İV) metilprednizolon görme kaybı ya da serebrovasküler iskemik atak durumunda uygulanmalıdır (24, 25). Steroid doz ve kullanım süresini azaltmak için adjuvan tedaviler denenmiştir. Bu amaçla günümüzde steroidlerle birlikte sıklıkla metotreksat tercih edilmektedir. Metotreksatın relapsları önlemede ve steroid dozunu azaltmada etkili olduğu yönünde yayınlar olduğu gibi ek bir fayda sağlamadığını bildirenler de vardır (26,27). DHA tedavisinde TNF inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili veriler giderek artmaktadır. İnfliximab, etanercept ve adalimumab ile başarıyla tedavi edilmiş vakalar bildirilmiştir (28-31). Ancak DHA ve PMR hastalarında yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar beklenenin aksi yöndedir. İnfliximab, DHA ve PMR hastalarında remisyon süresini uzatmada ve steroid dozunu azaltmada etkili bulunmamıştır (32,33). Ateroskleroz ve DHA'nın benzerlikler göstermesinden hareketle statinlerin etkisi araştırılmıştır. Statinler kolesterol sentezini inhibe edici etkilerinden bağımsız olarak IL1,6,8, TNF ve adezyon molekülü sentezini inhibe ederler. Ancak yapılan ön çalışmalar statin tedavisinin hastalık seyrini etkilemediği yönündedir (8,34).

Ayrırcı tanıda romatoid artrit, kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, enfeksiyonlar, maligniteler, ateroskleroz ve amiloidoz düşünülmelidir. Diğer vaskülitlerden farklı olarak DHA'da cilt, böbrek ve akciğer tutulumu son derece nadir görülür. Hastamızda cilt, böbrek ve akciğer tutulumuna ait klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular yoktu. Takayasu arteriti, Wegener granülatozu (WG) ve poliarteritis nodosa (PAN) ayrırcı tanıda yer alan sistemik vaskülitlerdir. Ancak bu vaskülitlerde temporal arter tutulumu olağan değildir. Takayasu arteriti genç bayanların hastalığıdır. Tipik olarak aort ve ana damarlar etkilenmektedir. Bifurkasyon sonrası karotid arter dallarını tutmaz. Ekstremitelerde arteriyel yetmezliğe bağlı klaukasyon, kollar arası sistolik kan basıncı farkı (>10 mmHg), büyük damarlar üzerinde üfürüm ve renovasküler hipertansiyon tipik klinik bulgulardır (35). Hastamız yaşının ileri olması ve kliniği itibarı ile Takayasu arteritini düşündürmemektedir. PAN cilt, böbrek, gastrointestinal sistem ve periferik sinir tutulumunun ön planda olması ile DHA'dan ayırt edilebilir. PAN sıklıkla ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. Hastaların yarısına yakınında HBs antijeni pozitifdir (36). Hastamızda cilt, böbrek, gastrointestinal tutulum ve periferik nöropati kliniği yoktu. HBs antijeni negatifti. WG üst solunum yolu, alt solunum yolu ve böbrek tutulumu yapan granülatöz bir vaskülitir. Genellikle kronik iyileşmeyen rinit, sinüzit, pürülan-kanlı akıntı, hemoptizi kliniği hakimdir. Renal tutulum kendini hematuri, eritrosit silendirleri ve proteinüri ile belli eder. Cilt tutulumu olan vakalarda nodül, purpura ve ülserasyonlar görülebilir. Akciğer grafisinde nodül, infiltrasyon ve kaviteasyon görülebilir. Olguların %80'inde c-ANCA pozitifdir (37). Hastamızda kanlı-pürülan burun akıntısı, balgam ve hemoptizi gibi solunum sistemi tutulum belirtileri yoktu. Akciğer grafisinde ve

tomografisinde nodül, infiltrasyon veya kaviteye rastlanmamıştır. İdrar tetkikinde hematüri, eritrosit silendirleri ve proteinüri olmaması böbrek tutulumunun olmadığını göstermektedir. Ayrıca ANCA negatif bulunmuştur. Bu nedenle hastamız WG'yi düşündürmemektedir. Aterosklerotik karotis plaklarında da serebral iskemik hadiseler, baş ağrısı ve görme kayıpları olabilir. Ancak akut faz reaksiyonu ve sistemik semptomlar yoktur. Ayırıcı tanıda karotis doppler ultrasonografi faydalıdır. DHA'da eklem tutulumu romatoid artritten erozyon ve periartiküler osteopeni olmaması, asimetrik tutulum olması, daha çok diz ve el bileği gibi büyük eklemlerin tutulması ve RF negatifliği ile ayrılmaktadır (3,17). Hastamız yalnız sağ dizde tutulum olması, simetrik artrit olmaması, küçük eklemlerin tutulmaması, erozyon görülmemesi ve RF negatif olması nedeniyle tipik RA kliniği sergilememektedir. Yaşlı bir hastada halsizlik, kilo kaybı, ateş, yaygın ağrı gibi sistemik semptomlar varlığında malignansiler ve özellikle multipl miyelom akılda bulundurulmalıdır. Hastamızın torakal ve abdominal bilgisayarlı tomografilerinde malignite yönünde bir bulguya rastlanmamıştır. Ayrıca protein elektroforezinde monoklonal band ve periferik yaymada atipik hücre görülmemiştir. Primer sistemik amiloidozda DHA benzeri vasküler yetmezlik bulguları, ekstremiteler ve çenede kladikasyon görülebilir. Ancak yavaş gelişen bir tablo olması, akut faz yanıtının olmaması, steroidlere dramatik cevap vermemesi ve protein elektroforezinde monoklonal band olması ile ayırıcı tanı yapılabilir. Kesin tanı biyopside amiloidin gösterilmesi ile konulur (38).

Elli yaşın üzerinde romatolojik şikayetlerle gelen bir hastada yeni başlayan ve özellikle temporal ve oksipital bölgelerde yoğunlaşan baş ağrısında DHA akla gelmelidir. Ancak nedeni bilinmeyen ateş, kilo kaybı, miyalji, ESH yüksekliği ve anemi gibi özgün olmayan bulgu ve semptomlarla da karşımıza çıkabilir. ESH ve CRP'in normal düzeylerde olması tanıyı dışlatmaz, vakaların bir kısmında akut faz reaktanları normal bulunabilir.

Kaynaklar

- Salvarini C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Medical progress: polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-71.
- Spiera R, Spiera H. Inflammatory disease in older adults. Cranial arteritis. *Geriatrics* 2004;59:25-9.
- Evans JM, Hunder GG. Geriatric rheumatology: polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:493-515.
- Weyand CM, Goronzy J. Mechanisms of disease: medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-9.
- Purvin V, Kawasaki A. Giant cell arteritis with spontaneous remission. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2007;35:59-61.
- Hamilton C, Shelley W, Tumulty P. Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine* 1971;50:1-27.
- Gonzalez-Gay MA, Pineiro A, Gomez-Gigirey A, Garcia-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Dierssen-Sotos T, et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* 2004;83:342-7.
- Narvaez J, Bernard B, Nolla JM, Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:322-7.
- Weyand CM, Goronzy JJ, Liuzzo G, Kopecky SL, Holmes DR Jr, Frye RL. T-cell immunity in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1011-20.
- Torrente SV, Güerri RC, Garcia-Perez C, Benito P, Carbonell J. Amaurosis in patients with giant cell arteritis: treatment with anti-tumor necrosis factor alpha. *Intern Med J* 2007;37:280-1.
- Evans JM, Hunder GG. The implications of recognizing large vessel involvement in elderly patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:37-40.
- Raja MK, Proulx AA, Allen LH. Giant cell arteritis presenting with aortic aneurysm, normal erythrocyte sedimentation rate, and normal C-reactive protein. *Can J Ophthalmol* 2007;42:136-7.
- Lin LW, Wang SS, Shun CT. Myocardial infarction due to giant cell arteritis: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:195-8.
- Salvarini C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum* 2006;55:985-9.
- Wilkinson IM, Russell RW. Arteries of head and neck in giant cell arteritis: a pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol* 1972;27:378-91.
- Annamalai A, Francis ML, Ranatunga SK, Resch David. Giant cell arteritis presenting as small bowel infarction. *J Gen Intern Med* 2007;22:140-4.
- Bahlas S, Ramos RC, Davis P. Clinical outcome of 149 patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1998;25:99-13.
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-8.
- Salvarini C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45:140-5.
- Ward TN, Levin M, Wrong RL. Headache caused by giant cell arteritis. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6:499-505.
- Levin M, Ward TN. Horton's disease: Past and present. *Curr Pain Rep* 2005;4:111-5.
- Harris BT. Discussion of the pathology of giant cell arteritis. *Headache* 2007;47:154-5.
- Proven A, Gabriel S, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8.
- Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:3310-8.
- Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year follow up study of 164 patients. *J Rheumatol* 2000;27:1484-91.
- Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:106-14.
- International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-18.
- Uthman I, Kanj N, Atweh S. Infliximab as monotherapy in giant cell arteritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:109-10.

29. Tan AL, Holdsworth J, Pease C, Emery P, McGonagle D. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2004;63:469.
30. Ahmed MM, Mubashir E, Hayat S, Fowler M, Berney SM. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2007;26:1353-5.
31. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I. Treatment of long-standing active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001;44:2933-5.
32. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:631-9.
33. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.
34. Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Grau JM, Cic MC. Treatment with statins does not exhibit a clinically relevant corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:674-8.
35. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart* 1977;93:94-103.
36. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:911-47.
37. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
38. Buxbaum J: The amyloidosis. Klippel JH, Dieppe PA (ed): *Rheumatology*. 2nd edition. Vol 2, Mosby, Philadelphia, 1998, S:8:271-10.