



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑΣ"

υπό

ΠΑΥΛΟΥ ΣΤ. ΣΤΑΜΑΤΗ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗ Β' ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ SUNDERBY ΣΟΥΗΔΙΑΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών σπουδών

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2022

Επιβλέποντες:

1. **Δημήτριος Μπόγδανος**, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων νοσημάτων,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Ανδρέας Διαμαντόπουλος**, MD, PhD, MPH, Akerhus University Hospital,
Oslo, Norway

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. **Δημήτριος Μπόγδανος**, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων νοσημάτων,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Χριστίνα Κατσιάρη**, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Παθολογίας-Ρευματολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Νικόλαος Κοντοπόδης**, Επ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Αναπληρωματικό μέλος:

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The Clinical Application of Vascular Ultrasound for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis

Ευχαριστίες

Στην αγαπημένη μου σύζυγο Βασιλεία Νάκα για την στήριξη της, τόσο κατά την παρακολούθηση των μαθημάτων όσο και για την συγγραφή αυτής της εργασίας.

Στα αγαπημένα μου παιδιά, Κωνσταντίνα και Βασιλική, μαζί με το ευχαριστώ ένα μεγάλο συγγνώμη για τον χρόνο που είμαι μακριά τους για τα επαγγελματικά μου καθήκοντα.

Στους γονείς μου, Σταύρο και Βάσω, και στον αδερφό μου Γιώργο, για την αγάπη τους και την υποστήριξη τους.

Στον μέντορα μου στην έρευνα, Aladdin Mohammad, που μου μεταλαμπάδευσε το πάθος του για τις αγγειίτιδες.

Στον Carl Turesson, που κάθε συνεργασία μαζί του είναι καινούριες γνώσεις για εμένα.

Στον κλινικό μου μέντορα Sören Tränsö, για όλα όσα μου έμαθε.

Στους συναδέλφους μου στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Skåne, τόσο στο Lund όσο και στο Malmö, που τώρα που είμαι μακριά τους καταλαβαίνω την ανεκτίμητη αξία και ώθηση που μου έδινε η καθημερινή μας τριβή .

Στους συναδέλφους μου στο Νομαρχιακό Νοσοκομείο του Sunderby για την υποστήριξη τους κατά την συγγραφή αυτής της εργασίας.

Όπως πάντα, στη Σίλια, την Κωνσταντίνα και τη Βασιλική

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η ολοένα και αυξανόμενη αναγνώριση άλλων κλινικών φαινοτύπων πέραν του κλασσικού κρανιακού της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (ΓΚΑ) και ο επεμβατικός χαρακτήρας της βιοψίας της κροταφικής αρτηρίας, ως μεθόδου εκλογής για την διάγνωση της νόσου, έχουν φέρει τον υπέρηχο στο προσκήνιο σαν διαγνωστική εναλλακτική. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να παρουσιάσει δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία για την διαγνωστική αξιοπιστία του υπέρηχου καθώς επίσης και την επίδραση της διαγνωστικής χρήσης των υπερήχων, μέσω της ταχύτερης διάγνωσης, στην επίπτωση της μόνιμης απώλειας όρασης.

Μεθοδολογία: Από την βιβλιογραφική αναζήτηση στο PubMed ανευρέθηκαν 1461 σχετικά άρθρα μέχρι την 1^η Νοεμβρίου 2021. Μετά την εφαρμογή των προαποφασισμένων κριτηρίων ένταξης βρέθηκαν 15 σχετικές εργασίες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την εργασία, 13 προδρομικές και 2 αναδρομικές. Για το ερώτημα της επίδρασης της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου με την χρήση υπερήχων για την μείωση της επίπτωσης της απώλειας όρασης βρέθηκαν 2 αναδρομικές εργασίες.

Αποτελέσματα: Σε αυτή την εργασία συμπεριλήφθηκαν 15 μελέτες με 1248 συμμετέχοντες. Από αυτούς τους 1248, 595 ταξινομήθηκαν σαν ασθενείς με ΓΚΑ. Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία του υπερήχου βρέθηκε να είναι 66.7% (95%CI, 60.2-73.3), 86.4% (95%CI, 79.2-93.5), 81.7% (95%CI, 73.7-89.7) και 74% (95%CI, 67.9-80.1%) αντίστοιχα. Το φαινόμενο της άλω αναδύθηκε σαν αξιόπιστο διαγνωστικό εύρημα με ευαισθησία 75% (95%CI, 65.5-84.5) και ειδικότητα 87.1% (95%CI, 78.7-95.4). Η δημιουργία fast-track κλινικών μείωσε σημαντικά την επίπτωση της μόνιμης απώλειας όρασης και στις 2 αναδρομικές μελέτες.

Συμπέρασμα: Ο υπέρηχος αποτελεί σε έμπειρα χέρια μια αξιόλογη εναλλακτική της βιοψίας κροταφικής αρτηρίας για την διάγνωση της νόσου. Η χρήση του μέσω fast-track κλινικών μείωσε την επίπτωση της απώλειας όρασης λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και εισαγωγής θεραπείας.

Λέξεις- Κλειδιά: γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, κροταφική αρτηρίτιδα, βιοψία κροταφικής, υπέρηχος, διαγνωστική ακρίβεια

Abstract

Background: The increasing recognition of other clinical phenotypes than the classical cranial phenotype in giant cell arteritis (GCA) as well as the invasive character of the temporal artery biopsy puts a spotlight on the use of ultrasound as an alternative diagnostic method for the diagnosis. The aim of this study was to present data from the literature elucidating the diagnostic accuracy of ultrasound for the diagnosis of the disease. Additionally, we aimed to study the effect of early diagnosis, using ultrasound, on the risk for permanent visual loss.

Methods: PubMed database was searched until 1 November 2021. Screening by one author resulted in 1461 abstracts, of which 15 met the predefined inclusion criteria. Thirteen of the included studies were prospective and 2 of them were retrospective.

Results: Fifteen studies were included in this study with 1248 participants. Out of them, 595 were classified as having GCA. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value was 66.7% (95%CI, 60.2-73.3), 86.4% (95%CI, 79.2-93.5), 81.7% (95%CI, 73.7-89.7) and 74% (95%CI, 67.9-80.1%) respectively. The halo sign was identified as an excellent diagnostic finding with 75% sensitivity (95%CI, 65.5-84.5) and 87.1% specificity (95%CI, 78.7-95.4). The incidence of permanent visual loss was lower in GCA patients diagnosed through the fast-track approach compared to the standard of care.

Conclusions: In experienced hands, ultrasound may provide an excellent diagnostic alternative for the diagnosis of GCA. The use of ultrasound in the setting of fast-track clinics, for the early diagnosis of the disease, reduced the risk for permanent visual loss through the timely recognition of the disease and initiation of treatment.

Key words: giant cell arteritis, temporal arteritis, ultrasound, temporal artery biopsy, diagnostic accuracy

Πίνακας Περιεχομένων

Εισαγωγή/ Introduction	7
Κλινική εικόνα	7
Οφθαλμικές εκδηλώσεις και απώλεια όρασης	8
Πρότυπα προσβολής του αγγειακού δένδρου	8
Διάγνωση της νόσου	9
Η χρήση των υπερήχων στην Ρευματολογία	12
Τυπικά υπερηχογραφικά ευρήματα για γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα	12
Ο σκοπός αυτής της εργασίας	16
Μεθοδολογία/Methods	17
Περιγραφή της μεθόδου βιβλιογραφικής έρευνας	17
Υπολογισμός ευαισθησίας και ειδικότητας	18
Αποτελέσματα/Results	20
Η χρήση των υπερήχων σαν διαγνωστικό μέσο	20
Η χρήση των υπερήχων για την βελτίωση της έκβασης της νόσου	26
Συζήτηση/Discussion	27
Συμπεράσματα/Conclusions	29
Βιβλιογραφία	30

Εισαγωγή/ Introduction

Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα [ΓΚΑ, στα αγγλικά Giant Cell Arteritis (GCA)] είναι μια μη-λοιμώδης αγγειίτιδα που προσβάλλει τις αρτηρίες μεσαίου και μεγάλου μεγέθους.(1) Αποτελεί την πιο συχνή αγγειίτιδα στον δυτικό κόσμο με επίπτωση που κυμαίνεται από 5.8-22.2 ασθενείς ανά 100 000 πληθυσμού άνω των 50 ετών.(2-4) Η νόσος σπάνια πλήττει άτομα κάτω των 50 ετών.(3) Στην Βόρεια Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική προσβάλλει τις γυναίκες με αναλογία 3:1 σε σχέση με τους άνδρες ενώ η αναλογία τείνει προς 1:1 στην Μέση Ανατολή και την Ασία.(5) Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 75 έτη.(2, 3, 6) Η παλαιότερη ονομασία της νόσου, δηλαδή κροταφική αρτηρίτιδα, εγκαταλείφθηκε ήδη από την δεκαετία του 1990, λόγω του γεγονότος ότι η νόσος μπορεί να προσβάλλει όλους τους εξωκράνιους κλάδους της αορτής.(1) Σήμερα είναι γνωστό ότι η νόσος, εκτός από την κροταφική αρτηρία, μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε κλάδο της θωρακικής αορτής. Σπάνια προσβάλλει κλάδους της κοιλιακής αορτής και σπανιότατα ενδοκράνια αγγεία.(7, 8)

Κλινική εικόνα

Για χρόνια η νόσος θεωρούνταν ως μια νόσος που κυριαρχεί η κεφαλαλγία. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, με την χρήση ευαίσθητων απεικονιστικών μεθόδων για την διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου, γνωρίζουμε ότι η ΓΚΑ είναι μια ετερογενής νόσος που εκτός από τον κλασσικό κρανιακό φαινότυπο, παρουσιάζει και τον φαινότυπο με προσβολή των μεγάλων αγγείων καθώς και τον φαινότυπο όπου η ρευματική πολυμυαλγία [στα αγγλικά Polymyalgia Rheumatica (PMR)] αλληλεπικαλύπτεται με αγγειίτιδα.(9) Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τα πιο συχνά συμπτώματα ανά κλινικό φαινότυπο καθώς και τα κλινικά χαρακτηριστικά της ρευματικής πολυμυαλγίας.

Πίνακας 1. Τα πιο κοινά κλινικά συμπτώματα στην γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και στην μεμονωμένη ρευματική πολυμυαλγία. Προσαρμοσμένο από Koduri et al και Dejasco et al.(9, 10) Ανατύπωση από (5).

Κλινικά χαρακτηριστικά	Κρανιακή GCA	LV GCA	Μεμονωμένη PMR
Κεφαλαλγία	++	-	-
Ευαισθησία τριχωτού κεφαλής	+	+	-
Χωλότητα γνάθου	++	-	-
Οφθαλμικά συμπτώματα	++	-	-
Γενικά συμπτώματα (πυρετός, απώλεια βάρους)	+	++	++
Χωλότητα άνω άκρου	+	++	-
Πολυμυαλγία (PMR)	+	++	NA
Αύξηση δεικτών φλεγμονής	++	++	+
Περιφερική αρθρίτιδα/RS3PE	+	+	++

++: πολύ συχνά συμπτώματα/σημεία, +: συχνά συμπτώματα/σημεία, -: σπάνια συμπτώματα/σημεία.

GCA: γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα; PMR: ρευματική πολυμυαλγία; RS3PE: remitting seronegative symmetric synovitis with pitting oedema: (υποτροπιάζουσα οροαρνητική συμμετρική υμενίτιδα με υποδόριο οίδημα) NA: Μη εφαρμόσιμο

Οφθαλμικές εκδηλώσεις και απώλεια όρασης

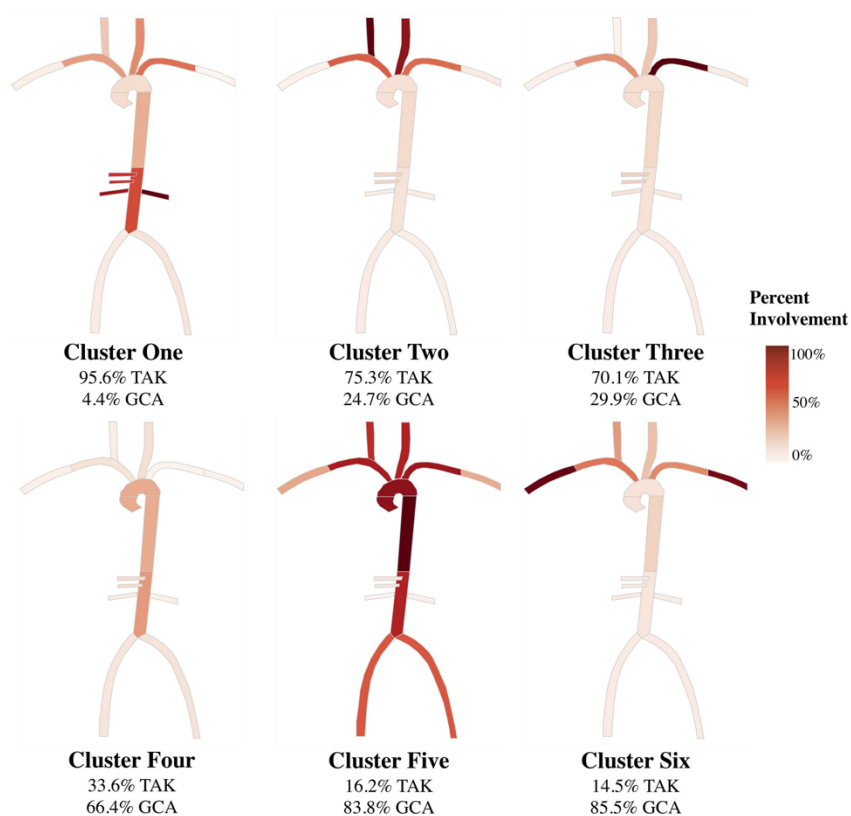
Οφθαλμικές εκδηλώσεις, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, συμβαίνουν στο 20% με 30% των ασθενών με ΓΚΑ. (11, 12) Στον όρο οφθαλμικές εκδηλώσεις συμπεριλαμβάνονται εκδηλώσεις όπως θάμβος οράσεως, διπλωπία, amaurosis fugax, μερική απώλεια οπτικού πεδίου και ανώδυνη πλήρης απώλεια όρασης. Η απώλεια όρασης στην ΓΚΑ είναι από τις πιο σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου μαζί με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Η απώλεια όρασης στην ΓΚΑ είναι συνήθως αιφνίδιας έναρξης και συμβαίνει στα αρχικά στάδια της νόσου.(13) Αν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα, υπάρχει άμεσος κίνδυνος για μόνιμη απώλεια όρασης και στο άλλο υγιές μάτι τις αμέσως επόμενες ημέρες μετά το πρώτο επεισόδιο.(13) Παρόλα αυτά, όσο αφορά την μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης, νεότερες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μια πτωτική τάση της συχνότητας εμφάνισης με ποσοστά κάτω του 10%, πιθανώς λόγω της καλύτερης κατανόησης της νόσου, της έγκαιρης διάγνωσης και γρήγορης έναρξης της θεραπείας τις τελευταίες δύο δεκαετίες. (14, 15)

Πρότυπα προσβολής του αγγειακού δένδρου

Επιδημιολογικά δεδομένα από μεγάλες κοόρτες ασθενών με ΓΚΑ δείχνουν ότι ως και το ένα τρίτο των ασθενών με ΓΚΑ μπορεί να παρουσιάζουν προσβολή των μεγάλων αγγείων χωρίς κρανιακές εκδηλώσεις.(16, 17) Ποια όμως είναι τα πιο συχνά προσβεβλημένα αγγεία; Η κοόρτη του DCVAS (Diagnostic and Classification

Criteria in Vasculitis), αποτελεί την μεγαλύτερη κοόρτη ασθενών με αγγειίτιδες μεγάλων αγγείων.(7) Αποτελεί μια διεθνή προοπτική κοόρτη, που αντιπροσωπεύει και τις 5 ηπείρους, με περισσότερους από 1000 ασθενείς με αγγειίτιδες μεγάλων αγγείων, δηλαδή με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και Takayasu αρτηρίτιδα. Η ανάλυση των αγγειογραφικών δεδομένων 1068 με αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων αποκάλυψε 6 πρότυπα προσβολής που παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Στην ΓΚΑ τα πιο συχνά πρότυπα προσβολής είναι το πρότυπο προσβολής 4, το πρότυπο 5 και πρότυπο 6 (Cluster 4, 5, 6). Στο πρότυπο 4 υπάρχει ελαφρά διάχυτη προσβολή της αορτής, στο πρότυπο 5 υπάρχει κυρίως προσβολή της θωρακικής αορτής, υποκλειδίων και καρωτίδων ενώ στο πρότυπο 6 κυριαρχεί η προσβολή των μασχαλιαίων αρτηριών.(7)

Εικόνα 1. Πρότυπα προσβολής του αγγειακού δένδρου στην γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και την Takayasu. Ανατύπωση από(7) με την άδεια του εκδοτικού οίκου .



Διάγνωση της νόσου

Από την αναγνώριση της νόσου σαν κλινική οντότητα την δεκαετία του 1930 ως και μέχρι πρόσφατα, η βιοψία κροταφικής αρτηρίας θεωρούνταν η μέθοδος εκλογής για την διάγνωση της νόσου. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 32 μελετών από το 1993

μέχρι το 2017, με 3092 ασθενείς, υπολογίστηκε η ευαισθησία της μεθόδου στο 77.3% (95% CI: 71.8, 81.9%).(18) Η ειδικότητα της βιοψίας της κροταφικής αρτηρίας βρέθηκε μεγαλύτερη του 80% σε μια πρόσφατη ιαπωνική μελέτη.(19)

Από την δημιουργία τους 1990 μέχρι και πολύ πρόσφατα, τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού κολλεγίου ρευματολογίας χρησιμοποιούνταν για την εισαγωγή ασθενών σε κλινικές μελέτες με ευαισθησία 93.5% και ειδικότητα 91.2%.(20) Τα κριτήρια αυτά δημιουργήθηκαν για ερευνητικούς σκοπούς, κυρίως για διαχωρισμό της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας από άλλες αγγειίτιδες και όχι για διαγνωστικούς σκοπούς. Με άλλα λόγια δεν σχεδιάστηκαν για να ξεχωρίζουν ασθενείς με ΓΚΑ από μη-αγγειιτιδικούς ασθενείς. Επιπλέον, αν και είναι ένα εξαιρετο εργαλείο για την κраниακή νόσο, δεν έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν ασθενείς με μη-κраниακή ΓΚΑ. Σε μια μεγάλη κοόρτη ασθενών με ΓΚΑ με προσβολή των μεγάλων αγγείων, μόνο το 39% εκπλήρωσε τα κριτήρια του Αμερικανικού κολλεγίου Ρευματολογίας. (21) Ο πίνακας 2 απεικονίζει τα κριτήρια ταξινόμησης (classification criteria) του αμερικανικού κολλεγίου ρευματολογίας. Συνεπώς η χρήση αυτών των κριτηρίων για διαγνωστικούς σκοπούς είναι λανθασμένη.

Πίνακας 2. Τα κριτήρια ταξινόμησης για την γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα του Αμερικανικού κολλεγίου ρευματολογίας.

Κριτήριο	Ορισμός
1. Age at disease onset ≥ 50 years	<i>Development of symptoms or findings beginning at age 50 or older</i>
2. New headache	<i>New onset of or new type of localized pain in the head</i>
3. Temporal artery abnormality	<i>Temporal artery tenderness upon palpation or decreased pulsation unrelated to arteriosclerosis of cervical arteries</i>
4. Elevated ESR	<i>ESR ≥ 50mm/hour based on the Westergren method</i>
5. Abnormal temporal artery biopsy	<i>Biopsy specimen with artery showing vasculitis characterized by a predominance of mononuclear cell infiltration or granulomatous inflammation, usually with multinucleated giant cells</i>

*For purposes of classification, a patient shall be said to have giant cell (temporal) arteritis if at least three of these five criteria are present. The presence of any three or more criteria yields a sensitivity of 93.5% and a specificity of 91.2%. From Hunter et al. (35).

Ο επεμβατικός χαρακτήρας της βιοψίας καθώς και οι τμηματικές και εστιακές βλάβες που προκαλεί η νόσος αυξάνουν την πιθανότητα ψευδούς αρνητικού αποτελέσματος. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη κλινικών φαινοτύπων χωρίς προσβολή των κраниακών αγγείων οδήγησαν στην ανάγκη για την ανεύρεση άλλων εξίσου ευαίσθητων και ειδικών μεθόδων για την διάγνωση της νόσου.

Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, τόσο της ευρωπαϊκής ρευματολογικής εταιρίας αλλά και του αμερικανικού κολλεγίου ρευματολογίας, δίνεται έμφαση στο γεγονός ότι η διάγνωση της νόσου μπορεί να τεθεί και με την χρήση μη-επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων όπως με αξονική αγγειογραφία (CTA), με μαγνητική

αγγειογραφία (MRA), με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (FDG-PET CT) καθώς και με την χρήση υπερήχων.(22) Ο πίνακας 3 παρουσιάζει συνοπτικά τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της νόσου καθώς επίσης και τα συγκριτικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αυτών.

Πίνακας 3. Απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην ΓΚΑ για την διάγνωση ανάλογα με τον κλινικό φαινότυπο καθώς επίσης και πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα τις κάθε μεθόδου. Ο πίνακας είναι βασισμένος στις μελέτες (23-27) και υιοθετήθηκε προσαρμοσμένος από το (5).

	Υπέρηχος	MRI/MRA	CT	PET-CT
	Κλινικοί Φαινότυποι			
cGCA	++	+	-	++
LV-GCA	+	++	++	++
PMR+ cGCA	++	++	-	-
PMR+LV-GCA	+	++	++	++
	cGCA			
Ευαισθησία	77%	73%	NR	75–83%
Ειδικότητα	96%	88%	NR	75–100%
	LV-GCA			
Ευαισθησία	NR	NR	73%	67–77%
Ειδικότητα	NR	NR	78%	66–100%
	Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα			
Πλεονεκτήματα	Μη επεμβατική	Υψηλή ευκρίνεια	Γρήγορη	Υψηλή ευκρίνεια
	Χωρίς ακτινοβολία	Εκτίμηση κρανιακών και εξωκρανιακών αγγείων	Ευρέως προσβάσιμη	Επιτρέπει την απεικόνιση όλου του αγγειακού δένδρου
	Δυναμική εξέταση			
	Γρήγορη	Χωρίς ακτινοβολία		Αποκλεισμός λοίμωξης και κακοήθειας
	Εκτίμηση πολλαπλών αρτηριών			Διάγνωση συνοδού Ρευματικής Πολυμυαλγίας
	Follow-up			
Μειονεκτήματα	Χαμηλό κόστος	Υψηλό κόστος	Ακτινοβολία	Υψηλό κόστος
	Εξαρτάται από τον χειριστή			
	Εξαρτάται από το μηχάνημα	Χρονοβόρα	Νεφροτοξική παράγοντες	Χαμηλή διαθεσιμότητα
	Δεν απεικονίζει την αορτή σε όλο της το μήκος	Εξαρτάται από την συμμόρφωση του ασθενούς	Follow-up	Ακτινοβολία
	Βλάβες εξαφανίζονται μετά την εισαγωγή ανοσοκαταστολής	Χαμηλή διαθεσιμότητα		
		Χρήση σκιαγραφικού για τα μεγάλα αγγεία		

MRI: Magnetic Resonance Imaging; CT: Computed Tomography; PET-CT: Positron Emission Tomography – Computed Tomography; NR: δεν αναφέρεται; cGCA: κρανιακή γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα; LV-GCA: με προσβολή των μεγάλων αγγείων γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα; PMR: Ρευματική πολυμυαλγία

Η χρήση των υπερήχων στην Ρευματολογία

Οι υπέρηχοι χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στην ρευματολογία το 1958. (28) Ο μυοσκελετικός υπέρηχος χρησιμοποιείται ευρέως, τόσο στην δυτική Ευρώπη όσο και στην βόρεια Αμερική, για την διάγνωση και παρακολούθηση των ρευματικών παθήσεων. Παρέχει παρά τη κλίνη του ασθενούς σημαντικές πληροφορίες για την προέλευση του μυοσκελετικού άλγους, άμεσα, και μια πολύ καλή αναλογία κόστους αποτελέσματος. Η ευρωπαϊκή ρευματολογική εταιρία συνιστά συγκεκριμένες σαρώσεις για κάθε άρθρωση καθώς επίσης έχει δημιουργήσει ένα διδακτικό εγχειρίδιο για την σωστή χρήση των υπερήχων.(29) Πρόσφατα, ακολούθησε και το αμερικανικό κολλέγιο Ρευματολογίας με την δημιουργία ενός πρωτοκόλλου σάρωσης.(30)

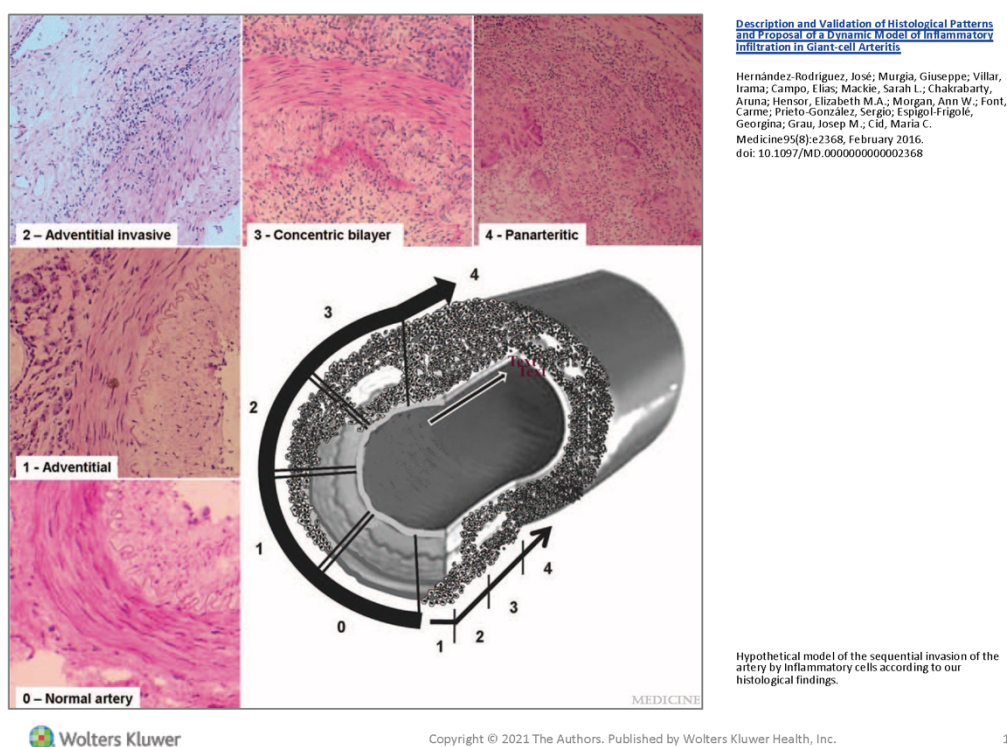
Η χρήση των αγγειακών υπερήχων στην ρευματολογία ξεκίνησε στα τέλη της δεκαετίας του 1990 σε εξειδικευμένα ακαδημαϊκά κέντρα. Ο Schmidt και οι συνεργάτες παρουσίασαν το φαινόμενο της άλω (halo= άλως, φωτοστέφανο) στις κροταφικές αρτηρίες των πασχόντων ήδη από το 1997.(31) Το φαινόμενο της άλω αντιπροσωπεύει ένα αυξημένο πάχους έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT) σαν αποτέλεσμα του οιδήματος και της συσσώρευσης φλεγμονωδών κυττάρων και ινοβλαστών.(32) Η ευρωπαϊκή ρευματολογική εταιρία, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της συνιστά τη χρήση των υπερήχων σαν πρώτο διαγνωστικό μέσο, πριν από τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει η κατάλληλη εμπειρία και εξειδίκευση.(22) Σε αντιστοιχία με τον μυοσκελετικό υπέρηχο, η ευρωπαϊκή ρευματολογική εταιρία μέσω της OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) έχει εκδώσει ορισμούς για να ορίσει τα κύρια παθολογικά ευρήματα στην ΓΚΑ.(33) Αντίθετα, το αμερικανικό κολλέγιο ρευματολογίας συνιστά την λήψη βιοψίας αντί του υπερήχου, καθώς υπογραμμίζει την εξάρτηση του αποτελέσματος από τον χειριστή και δηλώνει πως στην βόρεια Αμερική η εξειδίκευση των ρευματολόγων στους αγγειακούς υπερήχους υστερεί έναντι της αντίστοιχης συναδέρφων σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες.(34)

Τυπικά υπερηχογραφικά ευρήματα για γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Τα τυπικά υπερηχογραφικά ευρήματα για γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα αντανακλούν την παθολογική διεργασία της αγγειίτιδας που πλήττει τα πάσχοντα αγγεία. Πύλη εισόδου για τα φλεγμονώδη κύτταρα θεωρείται το vasa vasorum των μεσαίων και

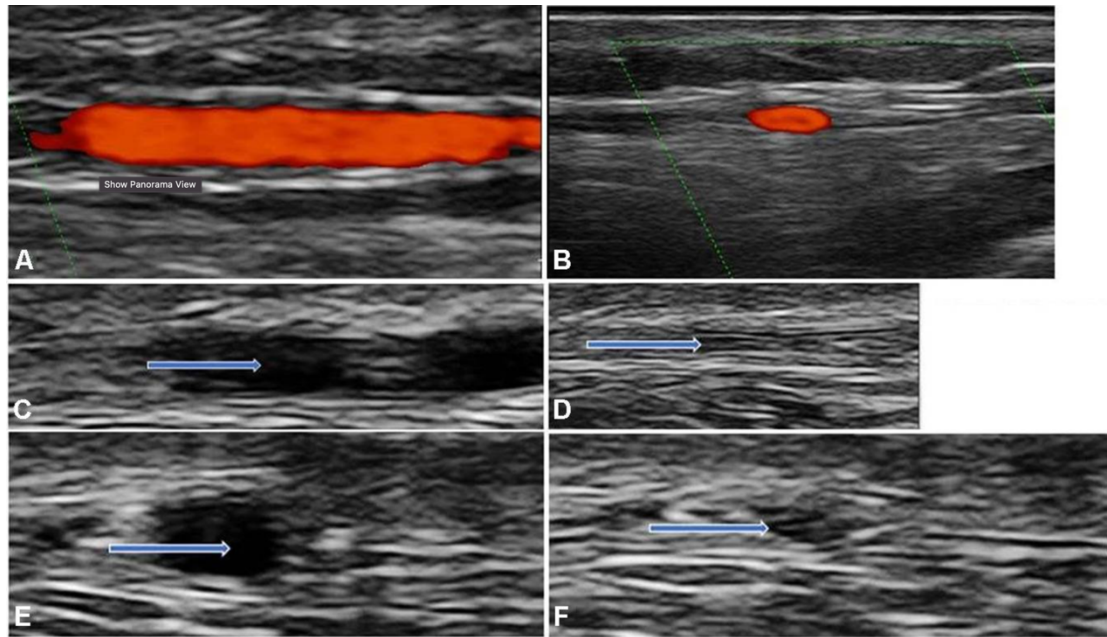
μεγάλου μεγέθους αγγείων.(35, 36) Έτσι λοιπόν, η αρχική φλεγμονώδης διήθηση του έξω και μέσου χιτώνα από T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, ακολουθείται από έντονους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς στον μέσο και έσω χιτώνα που έχουν ως αποτέλεσμα την ινομυώδη υπερτροφία (myofibroblastic proliferation) και την ποικίλου βαθμού απόφραξη του αγγείου.(35) Ουσιαστικά αυτό που συμβαίνει είναι ότι ένας ινομυώδης δακτύλιος, που δημιουργείται σαν απάντηση του αγγείου στην φλεγμονή, καλύπτει όλη την περιφέρεια του αγγείου και στραγγαλίζει σιγά σιγά το αγγείο εκ των έσω. Η παρουσία θρόμβου είναι σπάνια και συμβαίνει σε ποσοστό κάτω του 10%.(36, 37) Η εικόνα 2 παρουσιάζει ένα δυναμικό μοντέλο επεξήγησης της προσβολής των αγγείων.

Εικόνα 2. Υποθετικό πρότυπο προσβολής της αρτηρίας με βάση τα πρότυπα ιστολογικής προσβολής. Ανατύπωση από (35) με την άδεια του εκδοτικού οίκου.



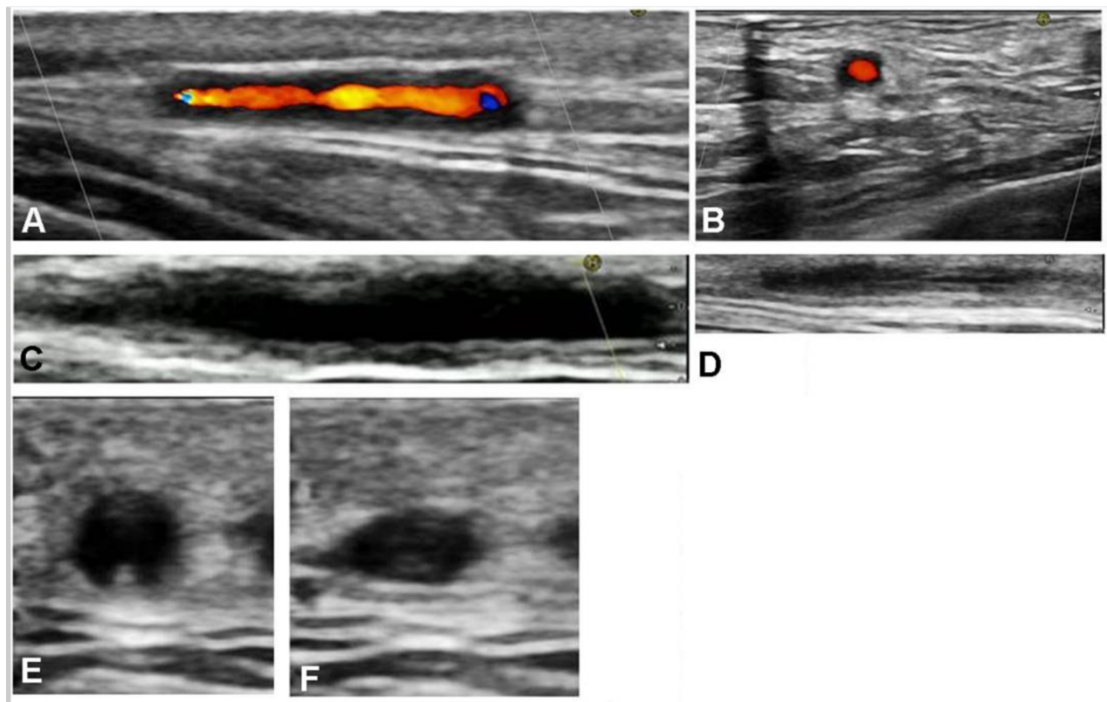
Πρόσφατα, η ομάδα εργασίας OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) στις αγγειίτιδες μεγάλων αγγείων δημοσίευσε ορισμούς για τα βασικά υπερηχογραφικά ευρήματα στις αγγειίτιδες μεγάλων αγγείων.(33) Η εικόνες 3, 4 και 5 παρουσιάζουν τα υπερηχογραφικά ευρήματα μιας φυσιολογικής κροταφικής αρτηρίας, μια κροταφικής αρτηρίας με ευρήματα συμβατά με ΓΚΑ και μια φυσιολογικής και παθολογικής μασχालιαίας αρτηρίας αντίστοιχα.

Εικόνα 3. Υπερηχογραφική απεικόνιση μιας φυσιολογικής κροταφικής αρτηρίας. Ανατύπωση από (33).



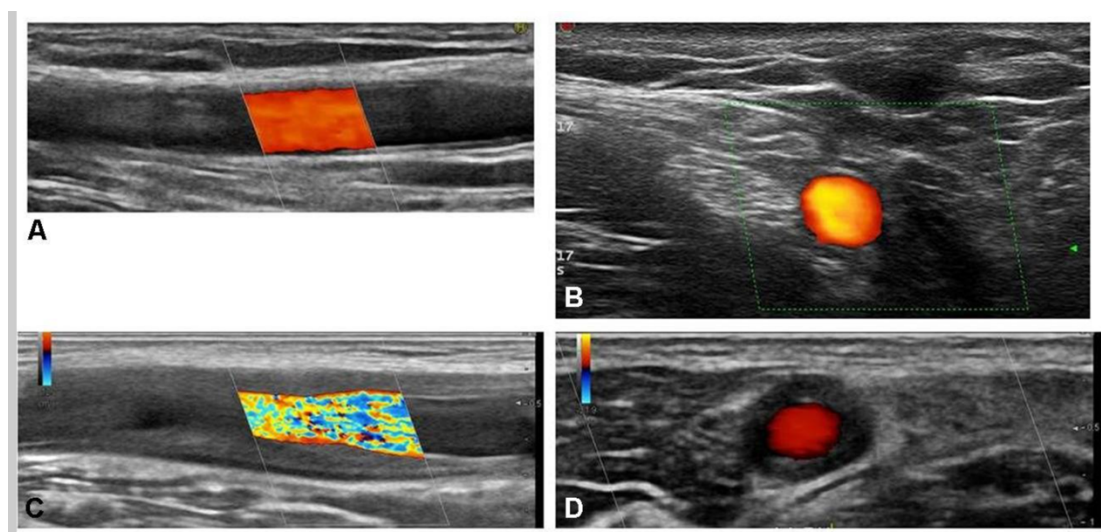
Φυσιολογική κροταφική αρτηρία. (A) επιμήκης λήψη, (B) εγκάρσια λήψη, (C) επιμήκης λήψη πριν από συμπίεση, (D) επιμήκης λήψη μετά από συμπίεση, (E) εγκάρσια λήψη πριν την συμπίεση και (F) εγκάρσια λήψη με συμπίεση. Τα βέλη δείχνουν την αρτηρία.

Εικόνα 4. Υπερηχογραφική απεικόνιση μιας παθολογικής κροταφικής αρτηρίας. Ανατύπωση από(33).



Παθολογική κροταφική αρτηρία.(A) επιμήκης λήψη με φαινόμενο άλω, (B) εγκάρσια λήψη με φαινόμενο άλω, (C) επιμήκης λήψη πριν από συμπίεση, (D) επιμήκης λήψη με συμπίεση (σημείο συμπίεσεως θετικό), (E) εγκάρσια λήψη χωρίς συμπίεση, (F) εγκάρσια λήψη με συμπίεση (σημείο συμπίεσεως θετικό).

Εικόνα 5. Υπερηχογραφική απεικόνιση μιας φυσιολογικής και πάσχουσας μασχαλιαίας αρτηρίας. Ανατύπωση από (33).



Μασχαλιαία αρτηρία. (Α) επιμήκης εικόνα μιας φυσιολογικής αρτηρίας, (Β) εγκάρσια εικόνα μιας φυσιολογικής αρτηρίας, (C) επιμήκης εικόνα μιας αρτηρίας με φαινόμενο άλω και (D) εγκάρσια εικόνα μιας αρτηρίας με φαινόμενο άλω.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι ορισμοί των κυριότερων υπερηχογραφικών ευρημάτων στην ΓΚΑ καθώς και το πώς απεικονίζεται μια φυσιολογική αρτηρία.

Πίνακας 4. Περιγραφή και ορισμοί των κυριότερων υπερηχογραφικών ευρημάτων στην γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Προσαρμοσμένο από (38).

Υπερηχογραφικό εύρημα	Ορισμός
Φυσιολογική αρτηρία	<p>Δεν υπάρχει ένδειξη άλω, αρτηριοσκλήρυνσης ή ελίκωσης.</p> <p>Για την κροταφική αρτηρία: σφύζουσα αρτηρία η οποία δύναται εύκολα να συμπιεστεί με ανηχοϊκό αυλό που περιβάλλεται από ελαφρώς υπερηχοϊκό-υπερηχοϊκό ιστό. Το σύμπλεγμα έσω-μέσου χιτώνα παρουσιάζεται σαν ομογενής υπο- ή ανηχοϊκή δομή που οριοθετείται από 2 παράλληλες υπερηχοϊκές γραμμές (double line pattern).</p> <p>Για την μασχαλιαία αρτηρία: σφύζουσα αρτηρία η οποία συμπιέζεται δύσκολα με ανηχοϊκό αυλό. Το σύμπλεγμα έσω-μέσου χιτώνα παρουσιάζεται σαν ομογενής υπο- ή ανηχοϊκή δομή που οριοθετείται από 2 παράλληλες υπερηχοϊκές γραμμές (double line pattern), και το οποίο περιβάλλεται από υπερηχοϊκό ιστό.</p>
Φαινόμενο άλω (Halo sign)	<p>Το εύρημα ανευρίσκεται προ της εφαρμογής πίεσεως. Η άλως ορίζεται ως ένα ομογενές, υποηχοϊκό οίδημα του τοιχώματος, καλά οριοθετημένο από την πλευρά του αυλού, ορατό τόσο στον επιμήκη και εγκάρσιο άξονα. Στον εγκάρσιο άξονα καταλαμβάνει όλη την περιφέρεια του αγγείου.</p>
Σημείο συμπίεσης (compression sign)	<p>Κάθε σημείο άλω πρέπει να επιβεβαιώνεται με αυτή την τεχνική. Αυτό ισχύει για την κροταφική αρτηρία και τους κλάδους της. Το παχυσμένο αρτηριακό τοίχωμα που συγκροτεί την άλω παραμένει ορατό μετά την συμπίεση. Η υποηχοϊκή αγγειοειδική αλλοίωση παραμένει υποηχοϊκή και κάνει αντίθεση με τον υπερηχοϊκό περιβάλλοντα ιστό.</p>
Στένωση	<p>Εντοπισμένη αύξηση της ταχύτητας ροής, συνήθως οριζόμενη ως ταχύτητα η οποία είναι τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερη από αυτή που καταγράφεται στην περιοχή προ της στενώσεως, και μερικές φορές συνοδεύεται από στροβιλισμούς και μειωμένη ταχύτητα στην περιοχή μετά την στένωση. Με τα παλαιότερα μηχανήματα οι στενώσεις βοηθούσαν στο να αυξηθεί η ευαισθησία της εξέτασης. Το σύγχρονα μηχανήματα είναι δυνατόν να απεικονίσουν άλω στην περιοχή της στένωσης. Για τα εξωκρανιακά αγγεία είναι σημαντικό να υπολογιστεί ο βαθμός της στένωσης.</p>
Απόφραξη	<p>Απουσία ροής και υποηχοϊκό περιεχόμενο στον προηγούμενος αγγειακό αυλό. Άλως είναι δυνατόν να ανευρεθεί εγγύς της αποφραξέως.</p>

Ο σκοπός αυτής της εργασίας

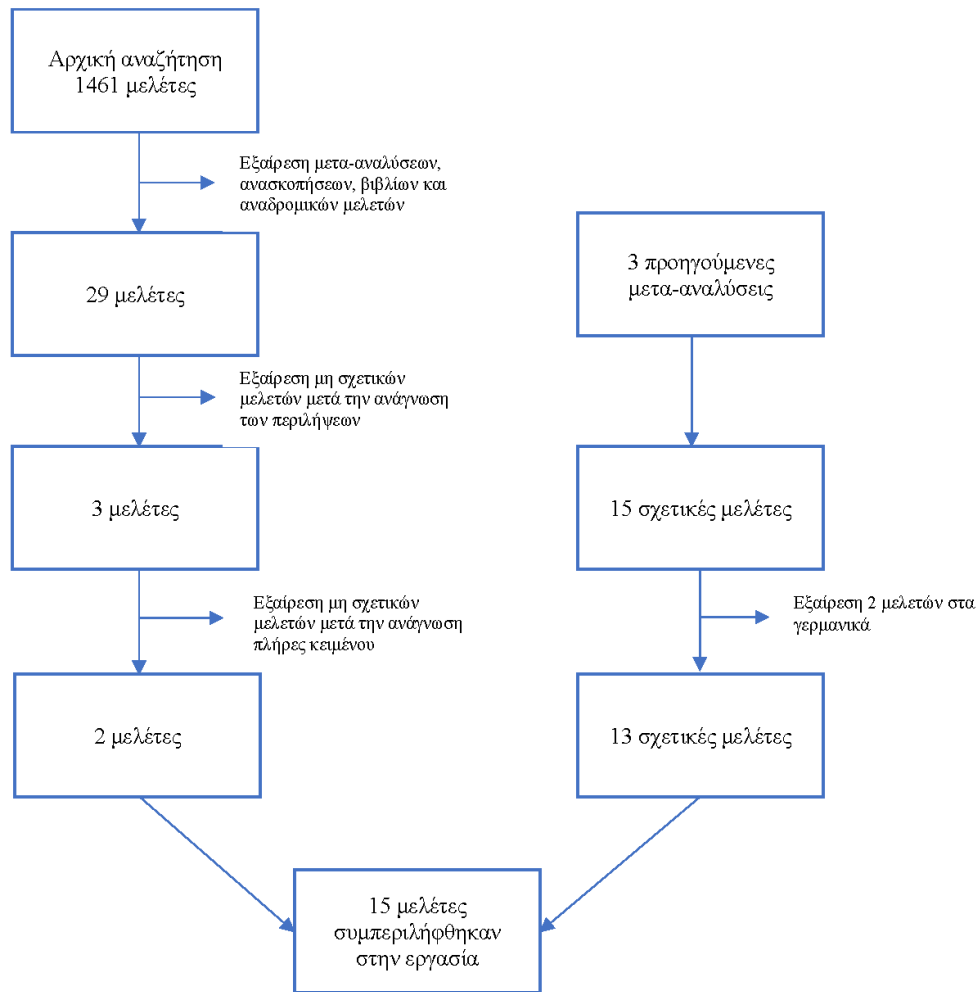
Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να παρουσιάσει τα δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία για την χρήση των υπέρηχων σαν διαγνωστικό μέσο στην γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα σε σύγκριση με την ως τώρα μέθοδο εκλογής καθώς και τον βαθμό στον οποίο η έγκαιρη διάγνωση της νόσου με την χρήση υπερήχων βελτιώνει την έκβαση της νόσου με έμφαση στην μείωση της συχνότητας μόνιμης απώλειας όρασης.

Μεθοδολογία/Methods

Περιγραφή της μεθόδου βιβλιογραφικής έρευνας

Για τους σκοπούς αυτής της εργασίας αναζητήθηκαν στο Pub Med επιστημονικά άρθρα τα οποία δημοσιεύθηκαν μέχρι τον Νοέμβριο του 2021. Για την συγκεκριμένη κλινική ερώτηση ανευρέθηκαν 4 μετα-αναλύσεις, με την τελευταία να έχει δημοσιευθεί το 2019.(39-42) Η στρατηγική αναζήτησης στηρίχθηκε στον συνδυασμό των παρακάτω όρων : giant cell arteritis, temporal arteritis, ultrasound, color Duplex, doppler, ultrasonography and diagnosis. Μετά από την αναζήτηση των παραπάνω όρων εμφανίστηκαν 1461 αποτελέσματα. Τα κριτήρια ένταξης των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία ήταν τα εξής: 1) Προτιμήθηκαν προοπτικές μελέτες. Αναδρομικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν μόνο αν είχαν πάνω από 50 συμμετέχοντες και ήταν χαμηλού ρίσκου για συστηματικά λάθη 2) υπερηχογράφημα duplex έγχρωμης ροής έπρεπε να είχε χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του φαινομένου της άλω ή στενώσεων 3) τα αποτελέσματα θα έπρεπε να έχουν επιβεβαιωθεί ή συγκριθεί με βιοψία κροταφικής αρτηρίας. Στην συνέχεια, αφού εξαιρέθηκαν οι μετα-αναλύσεις, οι συστηματικές ανασκοπήσεις, οι ανασκοπήσεις, οι περισσότερες αναδρομικές μελέτες, οι περιλήψεις συνεδρίων καθώς και τα βιβλία, παρέμειναν 29 αποτελέσματα. Μια εργασία αποκλείστηκε γιατί ήταν αναδρομική και είχε σχεδιαστεί για να μελετήσει την διαφορετική ευαισθησία και ειδικότητα του φαινομένου της άλω σε ασθενείς με θετική βιοψία κροταφικής με παναρηρίτιδα vs. θετική βιοψία κροταφικής με μεμονωμένη προσβολή του έξω χιτώνα και αγγειίτιδα του vasa vasorum.(43) Μετά από ανάγνωση των περιλήψεων στα αγγλικά βρέθηκαν μόνο 3 να είναι σχετικές με το αντικείμενο αυτής της εργασίας. Μια εργασία αποκλείστηκε καθώς συνέκρινε την υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη λήψη βιοψίας κροταφικής σε σχέση με την τυφλή λήψη βιοψίας.(44) Από την ανάγνωση των προηγούμενων μετα-αναλύσεων και συστηματικών ανασκοπήσεων ανευρέθηκαν άλλες 15 μελέτες. Δύο από αυτές εξαιρέθηκαν επειδή ήταν γραμμένες στην γερμανική γλώσσα.(45, 46) Συνεπώς σε αυτή την εργασία συμπεριλήφθηκαν 15 μελέτες. Η εικόνα 6 απεικονίζει το διάγραμμα ροής με την μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τους σκοπούς αυτής της εργασίας.

Εικόνα 6. Διάγραμμα ροής που απεικονίζει την μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία.



Υπολογισμός ευαισθησίας, ειδικότητας, θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας

Όταν κάποιος κάνει μια εξέταση ή ένα τεστ, όπως για παράδειγμα μια βιοψία ή μια ακτινολογική εξέταση, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι είτε θετικό είτε αρνητικό. Θετικό τεστ σημαίνει νόσος ενώ αντίθετα αρνητικό τεστ σημαίνει υγεία. Με βάση αυτό τον ορισμό του αποτελέσματος ενός τεστ, και λαμβάνοντας υπόψιν αν ο ασθενής είναι πραγματικά άρρωστος ή υγιής υπάρχουν 4 διαφορετικές εκδοχές:

Αληθινά θετικά αποτελέσματα: οι άρρωστοι ταξινομούνται ως άρρωστοι

Αληθώς αρνητικά αποτελέσματα: οι υγιείς ταξινομούνται ως υγιείς

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα: οι υγιείς ταξινομούνται ως άρρωστοι

Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα: οι άρρωστοι ταξινομούνται ως υγιείς.

Οι παραπάνω εκβάσεις συνήθως απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα.

	Υπάρχει νόσος	Δεν υπάρχει νόσος	
Θετικό τεστ	Αληθώς θετικά (a)	Ψευδώς θετικά (b)	Όλα τα θετικά (a+b)
Αρνητικό τεστ	Ψευδώς αρνητικά (c)	Αληθώς αρνητικά (d)	Όλα τα αρνητικά (c+d)
	Όλοι οι άρρωστοι (a+c)	Όλοι οι υγιείς (b+d)	Σύνολο εξεταζομένων

Με βάση τα παραπάνω ορίζονται ως ευαισθησία και ειδικότητα:

Ευαισθησία: Η πιθανότητα για ένα θετικό αποτέλεσμα όταν κάποιος έχει την νόσο.

Ευαισθησία: Άρρωστοι ταξινομημένοι ως άρρωστοι/ όλους τους άρρωστους = $a/(a+c)$

Ειδικότητα: Η πιθανότητα για ένα αρνητικό αποτέλεσμα όταν κάποιος είναι υγιής.

Ειδικότητα: Υγιείς ταξινομημένοι ως υγιείς/ όλους τους υγιείς = $d/(b+d)$.

Θετική προγνωστική αξία: η πιθανότητα για αυτούς που εξετάζονται και είναι άρρωστοι να έχουν θετικό αποτέλεσμα.

Θετική προγνωστική αξία: Αληθώς θετικά τεστ/ όλα τα θετικά τεστ = $a/(a+b)$

Αρνητική προγνωστική αξία: η πιθανότητα αυτοί που εξετάζονται και είναι υγιείς να έχουν αρνητικό αποτέλεσμα.

Αρνητική προγνωστική αξία: αληθώς αρνητικά τεστ/ όλα τα αρνητικά τεστ = $d/(c+d)$

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals: CI) για τους υπολογισμούς της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας υπολογίστηκαν υποθέτοντας ότι ισχύει η κατανομή κατά Poisson.

Αποτελέσματα/Results

Η χρήση των υπερήχων σαν διαγνωστικό μέσο

Σε αυτή την εργασία συμπεριλήφθηκαν 15 μελέτες, 13 από αυτές προδρομικές, με 1248 συμμετέχοντες. Από αυτούς τους 1248 συμμετέχοντες, 595 διαγνώστηκαν με ΓΚΑ, είτε με την χρήση των κριτηρίων του αμερικανικού κολλεγίου ρευματολογίας του 1990 (βλ. πίνακα 2) είτε με αποτέλεσμα βιοψίας κροταφικής αρτηρίας συμβατό με ΓΚΑ. Συνολικά, υπερηχογραφικές ενδείξεις αρτηρίτιδας ήταν παρούσες σε 397 ασθενείς από τους 595 με ευαισθησία μεθόδου της τάξης του 66.7% (95%CI, 60.2-73.3)). Από τους 1248 συμμετέχοντες, 653 δεν διαγνώστηκαν με ΓΚΑ. Ψευδώς θετικά τεστ κρίθηκαν 89 τεστ ενώ αληθώς αρνητικά 564. Η ειδικότητα της χρήσης υπερήχου για την διάγνωση της ΓΚΑ υπολογίστηκε στο 86.4% (95%CI, 79.2-93.5)). Αληθώς θετικά τεστ ήταν 397 σε σύνολο 486 θετικών τεστ με αποτέλεσμα η θετική προγνωστική αξία να υπολογιστεί στο 81.7% (95%CI, 73.7-89.7). Αληθώς αρνητικά τεστ ήταν 564 σε σύνολο αρνητικών τεστ 762, με αρνητική προγνωστική αξία 74% (95%CI, 67.9-80.1). Ο πίνακας 5 παρουσιάζει αναλυτικά τα ευρήματα ανά μελέτη και συνολικά τον υπολογισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας για όλες τις μελέτες.

Για τους σκοπούς αυτής της εργασίας κάναμε 3 υπο-αναλύσεις. Στην πρώτη υπο-ανάλυση, συμπεριλάβαμε μόνο μελέτες που αξιολογούσαν σαν θετικά υπερηχογραφικά ευρήματα, εκτός από το φαινόμενο της άλω, και ευρήματα συμβατά με στενώσεις και αποφράξεις των αγγείων. Σε αυτή την ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 4 μελέτες με συνολικά 608 συμμετέχοντες. Από αυτούς τους 608, 337 διαγνώστηκαν με ΓΚΑ. Συνολικά, ευρήματα συμβατά με ΓΚΑ στην υπερηχογραφία ανευρέθηκαν σε 202 ασθενείς, γεγονός που συνεπάγεται ευαισθησία μεθόδου της τάξης του 59.9% (95%CI, 51.7-68.2)). Από τους 608 συμμετέχοντες σε αυτές τις 4 μελέτες, 271 δεν διαγνώστηκαν με ΓΚΑ. Από αυτούς τους 271 χωρίς ΓΚΑ, 31 συμμετέχοντες παρουσίασαν ψευδώς θετικά ευρήματα στον υπέρηχο και 240 συμμετέχοντες είχαν αληθινά αρνητικά αποτελέσματα, με αποτέλεσμα μια ειδικότητα μεθόδου της τάξης του 88.6% (95%CI, 77.4-99.8). Αληθώς θετικά τεστ ήταν 202 σε σύνολο 337 θετικών τεστ, με θετική προγνωστική αξία στο 86.7% (95%CI, 74.7-98.7). Αληθώς αρνητικά τεστ ήταν 240 σε σύνολο 271 αρνητικών τεστ, με αρνητική προγνωστική αξία στο 64% (95%CI, 55.9-72.1). Ο πίνακας 6 παρουσιάζει αναλυτικά τα δεδομένα της πρώτης υπο-ανάλυσης, , τόσο ανά μελέτη όσο και συγκεντρωτικά.

Στην δεύτερη υπο-ανάλυση, συμπεριλάβαμε μόνο μελέτες που αξιολογούσαν σαν θετικό υπερηχογραφικό εύρημα μόνο την ύπαρξη του φαινομένου της άλω. Στην ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες, καθώς 2 μελέτες παρουσίασαν τα ευρήματα με τρόπο που επέτρεψε την συμμετοχή τους και στις 2 πρώτες υπο-αναλύσεις. Συνολικά, 797 άτομα συμμετείχαν σε αυτές τις 13 έρευνες. Από αυτά τα 797 άτομα, 316 συμμετέχοντες διαγνώστηκαν με ΓΚΑ. Από τους 316 με ΓΚΑ, σε 237 ασθενείς παρατηρήθηκε φαινόμενο της άλω κατά την υπερηχογραφική εξέταση, γεγονός που σημαίνει ότι η ευαισθησία του φαινομένου της άλω υπολογίστηκε στο 75% (95%CI, 65.5-84.5). Από τους 797 συμμετέχοντες, 481 δεν διαγνώστηκαν με ΓΚΑ. Από αυτούς τους 481, 62 είχαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα, ενώ 419 είχαν αληθώς αρνητικά. Η ειδικότητα του φαινομένου της άλω υπολογίστηκε στο 87.1% (95%CI, 78.7-95.4). Αληθώς θετικά τεστ ήταν 237 σε σύνολο 299 θετικών τεστ, που συνεπάγεται μια θετική προγνωστική αξία στο 79.3% (95%CI, 69.2-89.4). Αληθώς αρνητικά ήταν 419 τεστ σε σύνολο 498 αρνητικών τεστ, με αρνητική προγνωστική αξία στο 84.1% (95%CI, 76.1-92.2). Ο πίνακας 7 παρουσιάζει αναλυτικά τα δεδομένα της δεύτερης υπο-ανάλυσης, τόσο ανά μελέτη όσο και συγκεντρωτικά.

Πίνακας 5. Ευαισθησία και ειδικότητα του αγγειακού υπερήχου σε 12 προοπτικές και 2 αναδρομικές μελέτες για την διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Country	Authors	Year	n	GCA+	GCA&TAB+	GCA&TAB-	GCA&US +	GCA&US -	False +	Sensitivity	Specificity
Germany	Schmidt et al, (31)§	1997	112	30	21	9	28	2	6	93%* (73%**)	93%* (100%**)
USA	Le Sar et al, (47)§§	2002	32	7	7	NA	7	0	2	100%* (85.7%**)	80%* (92%**)
Israel	Nesher et al, (48)§	2002	69	14	9	5	12	2	12	86%**	78%**
Italy	Salvarani et al, (49)§	2002	86	20	15	5	7	13	14	35%**	79%**
UK	Murgatroyd et al,(50)§§	2003	26	7	7	NA	6	1	6	85.7%**	68.4%**
Germany	Reinhard et al, (51)§	2004	83	43	33	10	28	15	0	65%* (60%**)	100%* (100%**)
Spain	Romera-Villegas et al,(52)§§	2004	68	22	22	NA	21	1	4	95.4%*	91.4%*
Greece	Karahaliou et al, (53)§	2006	55	22	18	4	18	4	3	82%**	91%**
Germany	Bley et al, (54)§	2008	59	36	24	12	24	12	2	67%**	91%**
Italy	Ghinoi et al, (55)§	2008	20	11	9	2	9	2	0	81.8%**	100%**
Saudi Arabia	Habib et al, (56)§	2012	32	16	15	1	13	3	2	81%**	88%
Switzerland	Aschwanden, (57) §	2013	80	43	20	23	34	9	0	79%**	100%**
Norway	Diamantopoulos et al, (58)§	2014	88	46	26	20	44	2	4	96%**	90%**
UK	Luqmani et al, (59)§	2016	381	257	101	156	139	118	23	54%*	81%*
Spain	González-Porto et al, (60)§	2020	57	21	14	7	7	14	11	33.3%**	68.6%**
Overall	Pooled estimate	NA	1248	595	341	254	397	198	89	66.7%	86.4%

GCA: Giant Cell Arteritis; TAB: Temporal Artery Biopsy; US: Ultrasound; NA.: Not applicable; § Classification criteria ACR 1990 and histology; §§ Histology only; *Halo or stenosis or occlusion; ** Halo only; NR: Not Reported; UK: United Kingdom

Πίνακας 6. Subgroup analysis 1: Ευαισθησία και ειδικότητα του φαινομένου άλω, στενώσεων και αποφράξεων για την διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Country	Authors	Year	n	GCA+	GCA&TAB+	GCA&TAB-	GCA&US +	GCA&US -	False +	Sensitivity	Specificity
Germany	Schmidt et al, (31)§	1997	112	30	21	9	28	2	6	93%*	93%*
USA	Le Sar et al, (47)§§	2002	32	7	7	NA	7	0	2	100%*	80%*
Germany	Reinhard et al, (51)§	2004	83	43	33	10	28	15	0	65%*	100%*
UK	Luqmani et al, (59)	2016	381	257	101	156	139	118	23	54%*	81%*
Overall	Pooled estimate	NA	608	337	171	175	202	135	31	59.9%	88.5%

GCA: Giant Cell Arteritis; TAB: Temporal Artery Biopsy; US: Ultrasound; NA:: Not applicable; § Classification criteria ACR 1990 and histology; §§ Histology only; *Halo or stenosis or occlusion; ** Halo only; NR: Not Reported; UK: United Kingdom

Πίνακας 7. Subgroup analysis 2: ευαισθησία και ειδικότητα του φαινόμενο της άλω για την διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Country	Authors	Year	n	GCA+	GCA&TAB+	GCA&TAB-	GCA&US +	GCA&US -	False +	Sensitivity	Specificity
Germany	Schmidt et al, (31)§	1997	112	30	21	9	28	2	6	73%**	100%**
USA	Le Sar et al, (47)§§	2002	32	7	7	NA	7	0	2	85.7%**	92%**
Israel	Nesher et al, (48)§	2002	69	14	9	5	12	2	12	86%**	78%**
Italy	Salvarani et al, (49)§	2002	86	20	15	5	7	13	14	35%**	79%**
UK	Murgatroyd et al,(50)§§	2003	26	7	7	NA	6	1	6	85.7%**	68.4%**
Germany	Reinhard et al, (51)§	2004	83	43	33	10	28	15	0	60%**	100%**
Greece	Karahaliou et al, (53)§	2006	55	22	18	4	18	4	3	82%**	91%**
Germany	Bley et al, (54)§	2008	59	36	24	12	24	12	2	67%**	91%**
Italy	Ghinoi et al, (55)§	2008	20	11	9	2	9	2	0	81.8%**	100%**
Saudi Arabia	Habib et al, (56)§	2012	32	16	15	1	13	3	2	81%**	88%**
Switzerland	Aschwanden, (57) §	2013	80	43	20	23	34	9	0	79%**	100%**
Norway	Diamantopoulos et al, (58)§	2014	88	46	26	20	44	2	4	96%**	90%**
Spain	González-Porto et al, (60)	2020	57	21	14	7	7	14	11	33.3%**	68.6%**
Overall	Pooled estimate	NA	797	316	218	98	237	79	62	75%	87.1%

GCA: Giant Cell Arteritis; TAB: Temporal Artery Biopsy; US: Ultrasound; NA:: Not applicable; § Classification criteria ACR 1990 and histology; §§ Histology only;

*Halo or stenosis or occlusion; ** Halo only; NR: Not Reported; UK: United Kingdom

Ο πίνακας 8 παρουσιάζει την ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία και αρνητική προγνωστική αξία με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για όλες τις μελέτες συνολικά, για τις μελέτες που ανίχνευσαν οποιοδήποτε υπερηχογραφικό εύρημα συμβατό με ΓΚΑ και για τις μελέτες που αξιολόγησαν μόνο το φαινόμενο της άλω.

Πίνακας 8. Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική και αρνητική προγνωστική αξία του υπερήχου για την διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	(+) Predictive value (95%CI)	(-)Predictive value (95%CI)
All studies	66.7% (60.2-73.3)	86.4% (79.2-93.5)	81.7% (73.7-89.7)	74% (67.9-80.1)
Any US finding	59.9% (51.7-68.2)	88.6% (77.4-99.8)	86.7% (74.7-98.7)	64% (55.9-72.1)
Only Halo	75% (65.5-84.5)	87.1% (78.7-95.4)	79.3% (69.2-89.4)	84.1% (76.1-92.2)

CI: Confidence Interval; (+): Positive; (-): negative; US: Ultrasound

Στην τρίτη υπο-ανάλυση μελετήσαμε την επίδραση της παρουσίας αμφοτερόπλευρου σημείου της άλω στην διαγνωστική ικανότητα του υπερηχογραφήματος. Συνολικά 5 μελέτες ερεύνησαν το κατά πόσο η ύπαρξη αμφοτερόπλευρου σημείου της άλω αυξάνει την διαγνωστική ικανότητα του υπερηχογραφήματος για την διάγνωση της νόσου. Αν και η ευαισθησία μειώθηκε (κυμάνθηκε από 29.4 ως 56.7%), η ύπαρξη αμφοτερόπλευρου σημείου της άλω εκτόξευσε την ειδικότητα σε επίπεδα του 100% (πίνακας 9).

Πίνακας 9. Subgroup analysis 3: Ευαισθησία και ειδικότητα του αμφοτερόπλευρου φαινομένου της άλω.

Μελέτη	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Schmidt et al,(31)	56.7%	100%
LeSar et al,(47)	29.4%	96.9%
Karahaliou et al,(53)	31.8%	100%
Habib et al,(56)	37.5%	100%
Luqmani et al,(59)	33%	95%

Ο πίνακας 10 παρουσιάζει μια αξιολόγηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την εργασία ως προς την ύπαρξη συστηματικών λαθών (bias) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Τα πιο συχνά συστηματικά λάθη στις μελέτες ήταν οι κατευθυνόμενες βιοψίες κροταφικής, το γεγονός ότι οι ερευνητές σε ορισμένες περιπτώσεις δεν ήταν τυφλοί στα κλινικά δεδομένα καθώς και η υπο-αντιπροσώπηση άλλων κλινικών φαινοτύπων εκτός από τον κρανιακό.

Πίνακας 10. Πιθανά συστηματικά λάθη στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την εργασία.

Μελέτη	Πιθανά συστηματικά λάθη	Ποιότητα
Schmidt et al,(31)	Μόνο ένας από τους 2 ερευνητές ήταν τυφλός στα κλινικά δεδομένα και αυτό μπορεί να επηρέασε την εκτίμηση του στον υπέρηχο. Βιοψία κροταφικής αρτηρίας δεν πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς.	Υψηλή
LeSar et al,(47)	Αγγειοχειρουργικό κέντρο. Μόνο ασθενείς που έκαναν βιοψία.	Υψηλή
Nesher et al,(48)	Βιοψία κροταφικής δε διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Οι βιοψίες ήταν κατευθυνόμενες με υπέρηχο κάτι που δεν αντιπροσωπεύει το standard of care.	Υψηλή
Salvarani et al,(49)	Ο πληθυσμός αναφοράς περιλαμβάνει 12 ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία με ιστολογικά και κλινικά στοιχεία ΓΚΑ. Διαφορετικό cut-off για το halo από τις άλλες μελέτες. Οι βιοψίες ήταν κατευθυνόμενες με υπέρηχο.	Υψηλή
Murgatroyd et al,(50)	Μικρό δείγμα. Οφθαλμολογικό κέντρο, μεγαλύτερη η πιθανότητα ύπαρξης θετικής βιοψίας. Δεν αναφέρει τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφοράς.	Χαμηλή
Reinhard et al,(51)	Δεν έγινε βιοψία κροταφικής σε όλους τους ασθενείς. Οι βιοψίες ήταν κατευθυνόμενες με υπέρηχο. Σε θεραπεία με κορτιζόνη για πάνω από 6 μέρες μεγάλο ποσοστό των ασθενών.	Μέτρια
Romera-Villegas et al,(52)	Ο ερευνητής που έκανε τον υπέρηχο δεν ήταν τυφλός στα κλινικά δεδομένα. Ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία αποκλείστηκαν.	Χαμηλή
Karahaliou et al,(53)	Δεν έγινε βιοψία κροταφικής σε όλους τους ασθενείς. Οι βιοψίες ήταν κατευθυνόμενες με υπέρηχο. Πέντε ασθενείς με ΓΚΑ που δεν ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση αποκλείστηκαν.	Μέτρια
Bley et al,(54)	Αναδρομική μελέτη. Δεν είχαν όλοι οι ασθενείς βιοψία κροταφικής. Κατευθυνόμενες βιοψίες. Μικρο δείγμα.	Μέτρια
Ghinoi et al, (55)	Μικρό δείγμα. Δεν αναφέρει πληροφορίες για την επιλογή των ασθενών. Οι βιοψίες ήταν κατευθυνόμενες με υπέρηχο.	Χαμηλή
Habib et al,(56)	Μικρό δείγμα. Κατευθυνόμενες βιοψίες.	Μέτρια
Aschwanden et al,(57)	Δεν έγινε βιοψία κροταφικής σε όλους τους ασθενείς. Η τελική διάγνωση επηρεάστηκε από τα αποτελέσματα του υπέρηχου και οι βιοψίες ήταν κατευθυνόμενες με υπέρηχο.	Χαμηλή
Diamantopoulos et al,(58)	Ο ερευνητής που έκανε τον υπέρηχο δεν ήταν τυφλός στα κλινικά δεδομένα. Αναδρομική μελέτη.	Υψηλή
Luqmani et al, (59)	Πολυπλοκος σχεδιασμός της μελέτης. Διαφορετικά gold standards.	Υψηλή
González-Porto et al,(60)	Μικρό δείγμα. Ο ρευματολόγος που έκανε τον υπέρηχο δεν ήταν τυφλός στα κλινικά δεδομένα. Εφαρμογή κριτηρίων από ένα ρευματολόγο.	Χαμηλή

Η χρήση των υπερήχων για την βελτίωση της έκβασης της νόσου

Η απώλεια της όρασης μαζί με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν τις πιο σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου. Δυο αναδρομικές μελέτες, μια από το Ηνωμένο Βασίλειο και μια από την Νορβηγία, έχουν αξιολογήσει την επίδραση της δημιουργίας fast-track κλινικών με την χρήση υπερήχων για την διάγνωση της νόσου στην επίπτωση της απώλειας της όρασης. Στην μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο, οι παραπέμποντες τους ασθενείς ιατροί επικοινωνούσαν με την fast-track κλινική, γινόταν ρευματολογική εκτίμηση μέσα σε μια εργάσιμη μέρα και ξεκινούσαν αγωγή αν αυτό κρινόταν απαραίτητο.(61) Υπέρηχος των κροταφικών και των μασχαλιαίων γινόταν εντός μιας εβδομάδας. Αντίθετα, στην νορβηγική μελέτη, η ρευματολογική εκτίμηση και ο υπέρηχος (κροταφικών, καρωτίδων και μασχαλιαίων) γίνονταν εντός 24 ωρών καθώς και η εισαγωγή θεραπείας αν αυτό κρινόταν απαραίτητο.(62) Και στις 2 μελέτες, η συχνότητα μόνιμης απώλειας της όρασης είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που αξιολογούνται μέσω των fast-track κλινικών σε σύγκριση με την παραδοσιακή οδό εκτίμησης των ασθενών. Βάσει των αποτελεσμάτων αυτών των αναδρομικών μελετών, φαίνεται ότι ή γρήγορη διάγνωση με την χρήση υπερήχων μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για απώλεια όρασης (πίνακας 11).

Πίνακας 11. Τα αποτελέσματα μιας fast-track κλινικής στο κίνδυνο μόνιμης απώλειας όρασης μέσα απο δυο αναδρομικές μελέτες.

Μελέτη	n	Έκβαση	FTA	SoC	P-value
Patil et al,(61)	113	Μόνιμη απώλεια όρασης (n,%)	6 (9%)	17 (37%)	0.001
Diamantopoulos et al,(62)	75	Μόνιμη απώλεια όρασης (n,%)	1 (1.3%)	6 (8%)	0.01*

n:αριθμός, FTA: fast-track approach, SoC: Standard of care, * Relative risk 0.12 (95%CI, 0.01-0.97)

Συζήτηση/Discussion

Η εργασία αυτή υπογραμμίζει την χρησιμότητα του υπερήχου για την διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι παρόμοια με το εδώ και δεκαετίες gold standard που είναι η βιοψία κροταφικής αρτηρίας.(18, 19) Ειδικότερα, η ύπαρξη του φαινομένου της άλω, αν και μη παθογνωμονική, είναι ένα εύρημα υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, που στο κατάλληλο κλινικό και εργαστηριακό πλαίσιο μπορεί να θέσει την διάγνωση, ειδικά αν πρόκειται για αμφοτερόπλευρο σημείο της άλω με ειδικότητα που κυμαίνεται άνω του 95%. Η αξιοπιστία του φαινομένου της άλω για την διάγνωση της ΓΚΑ αντικατοπτρίζεται και στις υψηλές θετικές και αρνητικές προγνωστικές αξίες, 79.3% και 84.1% αντίστοιχα. Επιπλέον, η χρήση των υπερήχων για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου οδήγησε στην μείωση της επίπτωσης της μόνιμης απώλειας όρασης λόγω της γρήγορης έναρξης ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε 2 fast-track κλινικές της βόρειας Ευρώπης.(61, 62)

Η ΓΚΑ προσβάλλει τις αρτηρίες εστιακά και τμηματικά, με αποτέλεσμα υγιές τμήμα αγγείου να παρεμβάλλεται μεταξύ παθολογικών τμημάτων. Η ιδιότητα αυτή της νόσου αυξάνει την πιθανότητα λήψης μη αντιπροσωπευτικής βιοψίας από το υγιές τμήμα της πάσχουσας αρτηρίας και κατά συνέπεια αυξάνει την πιθανότητα ψευδούς αρνητικού αποτελέσματος. (63, 64) Αυτό είναι ένα σημείο που η υπερηχογραφία υπερτερεί έναντι της βιοψίας καθώς επιτρέπει την αξιολόγηση του αγγείου σε όλο τους το μήκος. Επιπρόσθετα, η βιοψία αποτελεί επεμβατική μέθοδο, που αν και διαδεδομένη, εμπεριέχει το ρίσκο πιθανών επιπλοκών (πάρεση, νέκρωση κρανίου κτλ.).(65-68) Ο υπέρηχος από την άλλη αποτελεί μια αναίμακτη τεχνική, που γίνεται παρά τη κλίνη του ασθενούς, χωρίς τις καθυστερήσεις που απαιτεί ο προγραμματισμός έστω και μιας χειρουργικής επέμβασης ρουτίνας.

Η βιοψία κροταφικής αρτηρίας αποτελεί ένα εξαιρετικό και δοκιμασμένο εργαλείο για την διάγνωση της ΓΚΑ. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ένα τρίτο των ασθενών με ΓΚΑ μπορεί να μην παρουσιάσουν κρανιακή προσβολή αλλά μόνο προσβολή των μεγάλων αγγείων με ή χωρίς συνοδό ρευματική πολυμυαλγία.(21, 69) Αν και σε αυτή την μελέτη συμπεριλήφθηκαν κυρίως μελέτες που συνέκριναν την διαγνωστική ικανότητα της υπερηχογραφικής απεικόνισης των κροταφικών αρτηριών, ένα πολύ σημαντικό πλεονέκτημα της υπερηχογραφίας είναι ότι επιτρέπει την εκτίμηση των καρωτίδων, υποκλείδιων, σπονδυλικών και

μασχαλιαίων αρτηριών που μπορεί να προσβληθούν από τη νόσο. Επιπρόσθετα, με την χρήση μυοσκελετικού ρευματολογικού υπερήχου μπορεί να εντοπισθεί η ορογονοθυλακίτιδα του ορογόνου θυλάκου του δελτοειδούς (subdeltoid bursitis) που είναι αμφοτερόπλευρη στις περιπτώσεις συνοδού ρευματικής πολυμυαλγίας.(70)

Στα αρνητικά του υπερήχου από την ρευματολογική οπτική γωνία είναι η καμπύλη εκμάθησης της χρήσης των υπερήχων. Η γνώση των βασικών αρχών των υπερήχων και η εμπειρία στην χρήση του μυοσκελετικού υπερήχου μειώνει τον χρόνο που απαιτείται για την εξοικειώσει με τον αγγειακό υπέρηχο. Πρόσφατα, σε μια προοπτική μη επεμβατική μελέτη παρατήρησης από την Δανία, ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για ρευματολόγους εξοικειωμένους στον μυοσκελετικό υπέρηχο, έδειξε εξαιρετική συμφωνία στα υπερηχογραφικά ευρήματα των εκπαιδευομένων στον αγγειακό υπέρηχο ρευματολόγων σε σύγκριση με τα ευρήματα ρευματολόγων ειδικών στον αγγειακό υπέρηχο με πάνω από 8 χρόνια εμπειρία.(71) Ένα ακόμη μειονέκτημα του υπερήχου είναι ότι τα υπερηχογραφικά ευρήματα της αγγειίτιδας είναι ευαίσθητα στην ανοσοκατασταλτική αγωγή και μπορεί να εξαφανιστούν μέσα σε μερικές ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και την υποχώρηση της φλεγμονής.(31) Αντίθετα, τα παθολογοανατομικά ευρήματα στην βιοψία, ιδιαίτερα αν τα κλινικά συμπτώματα παραμένουν, μπορεί να είναι εμφανή και μετά από μήνες έως ένα χρόνο στην βιοψία κροταφικής.(72-74)

Στα μειονεκτήματα του υπερήχου, και ειδικά για τον αγγειακό υπέρηχο των κροταφικών αρτηριών, είναι η εξάρτηση από την ποιότητα των μηχανημάτων, που απαιτεί την χρήση υπερήχων υψηλών συχνοτήτων με μικρού μεγέθους ηχοβολέα (hockey stick) για να μπορεί να ακολουθεί ο χειριστής την πορεία αυτών των αγγείων. Επιπλέον, δεν μπορεί να απεικονίσει την αορτή σε όλο της το μήκος, ένα σημαντικό μειονέκτημα σε σχέση με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του υπερήχου σε σχέση με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους.

Η ποιότητα των περισσότερων μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την εργασία κρίθηκε ως υψηλή λόγω του γεγονότος ότι ήταν προοπτικές μελέτες και σύγκριναν την υπερηχογραφική διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας σε σχέση με την βιοψία κροταφικής. Παρόλα αυτά, σχεδόν όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν σαν κριτήρια ένταξης στις μελέτες τα κριτήρια ταξινόμησης του αμερικανικού κολλεγίου

ρευματολογίας και το γεγονός αυτό οδήγησε στην μειωμένη αντιπροσώπευση άλλων κλινικών φαινοτύπων της ΓΚΑ εκτός του κρανιακού φαινοτύπου. Σε πολλές από τις μελέτες οι βιοψίες ήταν κατευθυνόμενες με την βοήθεια υπερήχων ενώ σε άλλες ο κύριος ερευνητής δεν ήταν τυφλός στα κλινικά δεδομένα.

Όσο αφορά την μεθοδολογία αυτής της εργασίας στα μειονεκτήματα περιλαμβάνεται το ότι η ανασκόπηση δεν ήταν συστηματική, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν εντοπίστηκαν μόνο από μια βάση δεδομένων (PubMed), συναφείς εργασίες στα γερμανικά και στα ισπανικά αποκλείστηκαν και η αναζήτηση των άρθρων δεν έγινε από βιβλιοθηκάριο με σχετική εμπειρία.

Συμπεράσματα/Conclusions

Συμπερασματικά θα μπορούσε να πει κανείς ότι η ευαισθησία και ειδικότητα του υπερήχου είναι εφάμιλλη αυτή της βιοψίας για την διάγνωση της νόσου.(18, 19, 22) Ο υπέρηχος υπερτερεί στην διάγνωση ασθενών με προσβολή των μεγάλων αγγείων.(22) Λόγω της μη επεμβατικής φύσης και του άμεσου αποτελέσματος της εξέτασης παρά τη κλίνη του ασθενούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πρώτο απεικονιστικό τεστ.(22) Σε έμπειρα χέρια, η παρουσία φαινομένου της άλω, και ειδικά αμφοτερόπλευρα, είναι ένα πολύ ειδικό σημείο για την διάγνωση της νόσου. Η δημιουργία fast-track κλινικών βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με ΓΚΑ και ειδικά τον κίνδυνο για μόνιμη απώλεια όρασης.(75) Επί αρνητικού αποτελέσματος και εμμένουσας κλινικής υποψίας, και λόγω της ετερογένειας των κλινικών φαινοτύπων, η διερεύνηση μπορεί να συνεχιστεί με εναλλακτική μέθοδο απεικόνισης (CTA, MRA, PET-CT) είτε με βιοψία είτε και με τις 2 προαναφερθείσες επιλογές.(22)

Βιβλιογραφία

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Muratore F, Restuccia G, Cavazza A, et al. Incidence, Prevalence, and Survival of Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Northern Italy During a 26-Year Period. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(3):430-8.
3. Stamatias P, Turkiewicz A, Englund M, Turesson C, Mohammad AJ. Epidemiology of biopsy-confirmed giant cell arteritis in southern Sweden - an update on incidence and first prevalence estimate. *Rheumatology (Oxford, England).* 2021.
4. Therkildsen P, de Thurah A, Hansen IT, Nørgaard M, Nielsen BD, Hauge EM. Giant cell arteritis: A nationwide, population-based cohort study on incidence, diagnostic imaging, and glucocorticoid treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(2):360-6.
5. Stamatias P. *Clinical and Epidemiological Studies on Giant Cell Arteritis.* Lund: Lund University; 2021.
6. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum.* 2004;51(2):264-8.
7. Gribbons KB, Ponte C, Carette S, Craven A, Cuthbertson D, Hoffman GS, et al. Patterns of Arterial Disease in Takayasu's Arteritis and Giant Cell Arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019.
8. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6):985-9.
9. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford, England).* 2017;56(4):506-15.
10. Koduri G, Dasgupta B, Mason C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In: EULAR, editor. *Eular online course on connective tissue disease 2017.* p. 16.
11. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(2):293-7.
12. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Branas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(5):283-92.
13. Soriano A, Muratore F, Pipitone N, Boiardi L, Cimino L, Salvarani C. Visual loss and other cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(8):476-84.
14. Singh AG, Kermani TA, Crowson CS, Weyand CM, Matteson EL, Warrington KJ. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *The Journal of rheumatology.* 2015;42(2):309-15.
15. Saleh M, Turesson C, Englund M, Merkel PA, Mohammad AJ. Visual Complications in Patients with Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1559-65.
16. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2012;71(8):1329-34.

17. Muratore F, Boiardi L, Mancuso P, Restuccia G, Galli E, Marvisi C, et al. Incidence and prevalence of large vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) in northern Italy: a population-based study: *Epidemiology of LVV in northern Italy*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021.
18. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(5):1011-20.
19. Oiwa H, Ichimura K, Hosokawa Y, Araki K, Funaki M, Kawashima M, et al. Diagnostic Performance of a Temporal Artery Biopsy for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis in Japan-A Single-center Retrospective Cohort Study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2019;58(17):2451-8.
20. 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(8):1122-8.
21. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(3):463-70.
22. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(5):636-43.
23. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD open*. 2018;4(1):e000612.
24. Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S, Haraldsen A, Hjorthaug K, Bogsrud TV, et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):184-93.
25. Hommada M, Mekinian A, Brillet PY, Abad S, Larroche C, Dhôte R, et al. Aortitis in giant cell arteritis: diagnosis with FDG PET/CT and agreement with CT angiography. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(11):1131-7.
26. Slart R. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1250-69.
27. Lariviere D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine*. 2016;95(30):e4146.
28. Dussik KT, Fritch DJ, Kyriazidou M, Sear RS. Measurements of articular tissues with ultrasound. *Am J Phys Med*. 1958;37(3):160-5.
29. Möller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):1974-9.
30. Vinh J, Torralba KD, Choi KS, Fairchild RM, Cannella A, Salto L, et al. North American musculoskeletal ultrasound scanning protocol of the hip, knee, ankle, and foot: update of a Delphi consensus study. *Clinical rheumatology*. 2021;40(10):4233-42.
31. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *The New England journal of medicine*. 1997;337(19):1336-42.

32. Andel PM, Chrysidis S, Geiger J, Haaversen ACB, Haugeberg G, Myklebust G, et al. Diagnosing giant cell arteritis: a comprehensive practical guide for the practicing rheumatologist. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021;60(11):4958-71.
33. Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C, Schäfer VS, Ramiro S, Carrara G, et al. 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-e.
34. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2021.
35. Hernández-Rodríguez J, Murgia G, Villar I, Campo E, Mackie SL, Chakrabarty A, et al. Description and Validation of Histological Patterns and Proposal of a Dynamic Model of Inflammatory Infiltration in Giant-cell Arteritis. *Medicine*. 2016;95(8):e2368.
36. Cavazza A, Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Pipitone N, Pazzola G, et al. Inflamed temporal artery: histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(10):1360-70.
37. Putman MS, Gribbons KB, Ponte C, Robson J, Suppiah R, Craven A, et al. Clinicopathologic Associations in a Large International Cohort of Patients with Giant Cell Arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020.
38. Monti S, Floris A, Ponte C, Schmidt WA, Diamantopoulos AP, Pereira C, et al. The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. *Rheumatology*. 2018;57(2):227-35.
39. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Annals of internal medicine*. 2005;142(5):359-69.
40. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfrikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:44.
41. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, Gohil R, Clarke JM. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *Br J Surg*. 2010;97(12):1765-71.
42. Rinagel M, Chatelus E, Jousse-Joulin S, Sibilía J, Gottenberg JE, Chasset F, et al. Diagnostic performance of temporal artery ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(1):56-61.
43. Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Macchioni P, Pazzola G, Nicolini A, et al. Comparison between colour duplex sonography findings and different histological patterns of temporal artery. *Rheumatology*. 2013;52(12):2268-74.
44. Germanò G, Muratore F, Cimino L, Lo Gullo A, Possemato N, Macchioni P, et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(3):400-4.
45. Venz S, Hosten N, Nordwald K, Lemke AJ, Schröder R, Böck JC, et al. [Use of high resolution color Doppler sonography in diagnosis of temporal arteritis]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1998;169(6):605-8.
46. Schmid R, Hermann M, Yannar A, Baumgartner RW. [Color duplex ultrasound of the temporal artery: replacement for biopsy in temporal arteritis]. *Ophthalmologica*. 2002;216(1):16-21.

47. LeSar CJ, Meier GH, DeMasi RJ, Sood J, Nelms CR, Carter KA, et al. The utility of color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *J Vasc Surg.* 2002;36(6):1154-60.
48. Nesher G, Shemesh D, Mates M, Sonnenblick M, Abramowitz HB. The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2002;29(6):1224-6.
49. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, Lo Scocco G, Macchioni P, Bajocchi G, et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Annals of internal medicine.* 2002;137(4):232-8.
50. Murgatroyd H, Nimmo M, Evans A, MacEwen C. The use of ultrasound as an aid in the diagnosis of giant cell arteritis: a pilot study comparing histological features with ultrasound findings. *Eye.* 2003;17(3):415-9.
51. Reinhard M, Schmidt D, Hetzel A. Color-coded sonography in suspected temporal arteritis-experiences after 83 cases. *Rheumatology international.* 2004;24(6):340-6.
52. Romera-Villegas A, Vila-Coll R, Poca-Dias V, Cairols-Castellote MA. The role of color duplex sonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *J Ultrasound Med.* 2004;23(11):1493-8.
53. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Pappaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R116.
54. Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K, Hetzel A, et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2574-8.
55. Ghinoi A, Zuccoli G, Nicolini A, Pipitone N, Macchioni L, Bajocchi GL, et al. 1T magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell arteritis: comparison with ultrasonography and physical examination of temporal arteries. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S76-80.
56. Habib HM, Essa AA, Hassan AA. Color duplex ultrasonography of temporal arteries: role in diagnosis and follow-up of suspected cases of temporal arteritis. *Clinical rheumatology.* 2012;31(2):231-7.
57. Aschwanden M, Daikeler T, Kesten F, Baldi T, Benz D, Tyndall A, et al. Temporal artery compression sign--a novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis. *Ultraschall Med.* 2013;34(1):47-50.
58. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, Soldal DM, Bie R, Myklebust G. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(1):113-9.
59. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess.* 2016;20(90):1-238.
60. González Porto SA, Silva Díaz MT, Reguera Arias A, Pombo Otero J, González Rodríguez A, Valero Gasalla J, et al. A Comparative Study of Doppler Ultrasound against Temporal Artery Biopsy in the Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020;16(5 Pt 1):313-8.
61. Patil P, Williams M, Maw WW, Achilleos K, Elsideeg S, Dejaco C, et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S-103-6.

62. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(1):66-70.
63. Ypsilantis E, Courtney ED, Chopra N, Karthikesalingam A, Eltayab M, Katsoulas N, et al. Importance of specimen length during temporal artery biopsy. *Br J Surg*. 2011;98(11):1556-60.
64. Muratore F, Boiardi L, Cavazza A, Tiengo G, Galli E, Aldigeri R, et al. Association Between Specimen Length and Number of Sections and Diagnostic Yield of Temporal Artery Biopsy for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(3):402-8.
65. Ikard RW. Clinical efficacy of temporal artery biopsy in Nashville, Tennessee. *South Med J*. 1988;81(10):1222-4.
66. Murchison AP, Bilyk JR. Brow ptosis after temporal artery biopsy: incidence and associations. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2637-42.
67. Yoon MK, Horton JC, McCulley TJ. Facial nerve injury: a complication of superficial temporal artery biopsy. *American journal of ophthalmology*. 2011;152(2):251-5.e1.
68. Siemssen SJ. On the occurrence of necrotising lesions in arteritis temporalis: review of the literature with a note on the potential risk of a biopsy. *Br J Plast Surg*. 1987;40(1):73-82.
69. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(12):1989-94.
70. Falsetti P, Acciai C, Volpe A, Lenzi L. Ultrasonography in early assessment of elderly patients with polymyalgic symptoms: a role in predicting diagnostic outcome? *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(1):57-63.
71. Chrysidis S, Terslev L, Christensen R, Fredberg U, Larsen K, Lorenzen T, et al. Vascular ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis: a reliability and agreement study based on a standardised training programme. *RMD open*. 2020;6(3):e001337.
72. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzen JT, Hunder GG, Goronzy JJ, Warrington KJ, et al. Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. *Modern Pathology*. 2017;30(6):788-96.
73. Jakobsson K, Jacobsson L, Mohammad AJ, Nilsson J, Warrington K, Matteson EL, et al. The effect of clinical features and glucocorticoids on biopsy findings in giant cell arteritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):363.
74. Guevara RA, Newman NJ, Grossniklaus HE. Positive Temporal Artery Biopsy 6 Months After Prednisone Treatment. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(9):1252-3.
75. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dejaco C, et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD open*. 2019;5(2):e001003.