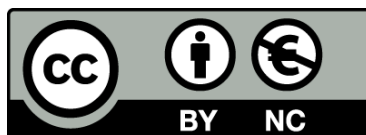




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Papel de la ecografía vascular y el 18F-FDG PET-TC en el diagnóstico y evaluación de la arteritis de células gigantes

Paula Valentina Estrada Alarcón



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 4.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 4.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0. Spain License**.

PAPEL DE LA ECOGRAFÍA VASCULAR Y EL 18F-FDG PET-TC EN EL DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Memoria de tesis doctoral presentada por Paula Valentina Estrada Alarcón para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Tutor y codirector:

Francisco Javier Narváez García. Profesor agregado permanente del Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad de Barcelona

Codirector:

Hèctor Corominas i Macias. Profesor asociado del Departamento de Medicina. Universidad Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina e Investigación Traslacional. Facultad de Medicina y Ciencia de la Salud. Universidad de Barcelona

“Es extraña nuestra situación aquí en la Tierra. Todos venimos para una corta visita, sin saber el porqué, aunque a veces parece que tengamos que adivinar un propósito. Pero, sin embargo, desde el punto de vista de la vida cotidiana, solo sabemos una cosa: que el hombre está aquí en beneficio de los demás hombres, sobre todo de aquellos de cuya sonrisa y bienestar depende nuestra felicidad”

Albert Einstein

A mi padre, que se estaría orgulloso de compartir este logro conmigo

A Juan Carlos, por la compañía incansable

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de este proyecto, muchas personas me han acompañado y aconsejado. Quiero agradecerles por su apoyo, sin duda son parte del motor para que todo esto sea posible:

Mis directores Javier Narváez y Hèctor Corominas, grandes médicos y personas que me han estimulado para llegar aquí.

A Javi, por la paciencia y no abandonar el barco en todos estos años. Me despertó el gusto por esta enfermedad. Vivimos muchas etapas de esta tesis durante el recorrido, es una fuente incansable de información, pero sobre todo, de sentido común.

A Hèctor, por transmitir siempre energía positiva y ser ejemplo de persistencia y buen hacer. Ha sido un gran maestro en ecografía, siempre generoso, animando a poner en valor lo que hacemos.

A mis compañeros del Servicio de Reumatología, cada uno, a su manera, aportó en este trabajo: al darme el empujón necesario y reconducirme a seguir trabajando; al entenderme y ayudarme en todo lo que estaba a su alcance; al asistirme con las bases de datos y la estadística.

A mi madre y a mis hijas, Lucía e Inés, por entender este trabajo, desde la perspectiva del esfuerzo y dedicación, a lo largo de estos años.

Agradezco y reconozco la contribución desde el Servicio de Reumatología, Hospital Moisès Broggi, por la ayuda a la investigación desde fondos propios del Servicio. A la Societat Catalana de Reumatologia, al otorgarnos, junto con la Dra. Patricia Moya, una beca que nos ayudó a llevar a cabo el proyecto del algoritmo diagnóstico en la arteritis de células gigantes. La obtención de fondos ha sido fundamental para llevar a cabo los

diversos aspectos de esta tesis, incluidos la recopilación de datos, el análisis estadístico y la redacción final.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	9
INTRODUCCIÓN	11
1. Historia	12
2. Incidencia y prevalencia	15
3. Inmunopatogénesis	17
4. Genética, epigenética y proteómica	23
5. Evaluación clínica	24
6. Biomarcadores	39
7. Diagnóstico de la ACG	41
8. Tratamiento	65
9. Pronóstico.....	68
JUSTIFICACIÓN	72
HIPÓTESIS.....	75
OBJETIVOS	77
MÉTODOS Y RESULTADOS	79
DISCUSIÓN	110
CONCLUSIONES	125
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACG: arteritis de células gigantes

ACR: *American College of Rheumatology*

Angio RM: angio-resonancia magnética

ARTESER: Registro de arteritis de células gigantes de la Sociedad Española de Reumatología

AUC: área bajo la curva

BAT: biopsia de arteria temporal

DCVAS: *Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis*

EAA: ecografía de arteria axilar

EANM: Asociación Europea de Medicina Nuclear

EAT: ecografía de arteria temporal

EATax: ecografía de arteria temporal y axilar

EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*

EV: endovenoso

FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

GC: glucocorticoides

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

IFN-g: interferón gamma

IL-6: interleucina 6

IC: intervalo de confianza

MMPs: metaloproteasas de matriz

NOIA-A: neuropatía óptica isquémica anterior arterítica

OR: odds ratio

PCR: proteína C reactiva

¹⁸F-FDG PET-TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa

PET VAS: *PET Vascular Activity Score*

PIG: grupo de Interés por el PET

PMR: polimialgia reumática

RFA: reactantes de fase aguda
RR: riesgo relativo
SNMMI: Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular
SSA: proteína sérica amiloide A
TC: tomografía computarizada
TCZ: tocilizumab
TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasas
US: ecografía
vasCD: células dendríticas específicas del tejido vascular
VB: vertebro-basilar
VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial
VGV: vasculitis de grandes vasos
VPP: valor predictivo positivo
VPN: valor predictivo negativo
VSG: velocidad de eritrosedimentación
YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa-3

INTRODUCCIÓN

1. Historia de la enfermedad

La arteritis de células gigantes (ACG) constituye la forma más prevalente de vasculitis sistémica primaria en la población adulta mayor de 50 años, destacando su frecuencia y relevancia clínica en este grupo etario (1). El primer caso documentado de ACG fue descrito por Jonathan Hutchinson en 1890, marcando el inicio del reconocimiento clínico de esta enfermedad. Sin embargo, no fue sino hasta 1930 que Bayard Horton expuso con mayor detalle esta condición, mediante la descripción de una serie de pacientes que presentaban malestar general y sintomatología craneal, incluyendo cefalea y sensibilidad palpable en la arteria temporal. Adicionalmente, en 1938, Jennings reportó la asociación de esta enfermedad con la pérdida de visión, un síntoma crítico que subraya la importancia de su diagnóstico y manejo temprano (2). Horton no solo contribuyó con la caracterización clínica de la ACG, sino que realizó la primera biopsia de la arteria temporal, que permitió la observación directa de los hallazgos anatomopatológicos característicos de la vasculitis. Asimismo, Horton introdujo el uso de los glucocorticoides (GC) en el tratamiento de la ACG, estableciendo así un estándar de cuidado que persiste hasta la actualidad por su eficacia en la reducción de la sintomatología y en la prevención de complicaciones severas como la pérdida de visión (2).

La inflamación de la aorta y sus principales ramas en pacientes diagnosticados con ACG fue identificada por primera vez en estudios de necropsia realizados entre 1930 y 1940 (3). Estos hallazgos pioneros abrieron la puerta a una comprensión más amplia del espectro de la enfermedad, revelando que la ACG no solo se limita a las arterias craneales, sino que también puede involucrar estructuras vasculares mayores, configurando un cuadro sistémico más complejo. Posteriormente, la acumulación de descripciones de casos ha enriquecido nuestro entendimiento de la enfermedad y la implicación de la afectación extracraneal, con implicación de vasculitis de grandes vasos (VGV)(4). Este avance en la caracterización de la ACG subraya la importancia de considerar una evaluación integral en pacientes mayores de 50 años que presenten

síntomas que podrían sugerir una vasculitis sistémica, incluso en ausencia de los clásicos síntomas craneales (3,4).

Al igual que ha ocurrido con otras vasculitis sistémicas, la ausencia de términos diagnósticos específicos durante largos períodos históricos resultó en el uso de diversos nombres para referirse a la misma enfermedad. La ACG, por ejemplo, ha sido denominada de múltiples maneras, incluyendo "arteritis temporal", "enfermedad de Horton", "granulomatosis de células gigantes" y "arteritis gigantocelular". En un esfuerzo por estandarizar la terminología, el primer Consenso Internacional de Chapel Hill en 1994 estableció definiciones claras para diez síndromes vasculíticos, basándose en características clínicas e histológicas y agrupando las enfermedades según el tamaño predominante del vaso afectado (5). La ACG, junto con la arteritis de Takayasu, fue clasificada dentro de las vasculitis de grandes vasos. Se la definió como una arteritis granulomatosa que afecta la aorta y sus ramas principales, con una predilección por las ramas extracraneales de la carótida, y se diferenció de la arteritis de Takayasu principalmente por su prevalencia en pacientes mayores de 50 años (5).

A partir de la nomenclatura establecida en 1994, y con los avances continuos en el conocimiento y comprensión de las vasculitis, se han realizado esfuerzos para depurar la terminología y eliminar el uso de epónimos. En la actualidad, la nomenclatura empleada es la adoptada durante el segundo Consenso Internacional de Chapel Hill, celebrado en 2012. Por ende, la ACG continúa clasificada dentro del grupo de las vasculitis de grandes vasos (6).

Diversos sistemas de clasificación han sido desarrollados para categorizar los diferentes síndromes vasculíticos, basándose en una variedad de características incluyendo hallazgos histopatológicos, la asociación con agentes etiológicos (clasificándolas como primarias o secundarias), la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), y el tamaño de los vasos afectados (7). Sin embargo, no fue hasta 1990 que el American College of Rheumatology (ACR) desarrolló criterios de clasificación específicos para las vasculitis sistémicas, incluyendo la ACG (8).

Finalmente, en 2022 surgen los actuales criterios de clasificación, en donde la ACG es reconocida no solo por presentar un cuadro clínico de síntomas craneales, sino también por la afectación de grandes vasos(9). Es importante destacar que estos criterios fueron diseñados específicamente para ser utilizados en la clasificación de los síndromes vasculíticos con propósitos de investigación y no están destinados para el diagnóstico clínico (8,9). Este enfoque ha permitido una mayor uniformidad y precisión en la investigación de estas enfermedades, aunque en la práctica clínica el diagnóstico sigue dependiendo de la evaluación integral del paciente.

A lo largo de casi un siglo de investigación y documentación sobre la ACG, se ha profundizado considerablemente en la descripción clínica de esta enfermedad; no obstante, esta sigue manteniendo muchas de sus características originales identificadas en las primeras descripciones. Históricamente, el diagnóstico de la ACG ha enfrentado numerosos desafíos para su estandarización. Durante muchos años, la comunidad médica se ha apoyado en la biopsia histopatológica como el patrón oro para su diagnóstico, debido a su capacidad para confirmar la presencia de la inflamación característica en las arterias afectadas.

Sin embargo, a medida que se ha expandido nuestro entendimiento de la ACG, también hemos descubierto su considerable heterogeneidad clínica y patológica. Este reconocimiento ha subrayado la importancia de no depender exclusivamente de la histología, sino también de prestar atención a una gama más amplia de síntomas y signos clínicos, así como de valorar las exploraciones complementarias disponibles. Estos aspectos son cruciales para captar la diversidad de presentaciones de la enfermedad y mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento. Estos temas serán explorados y discutidos en detalle a lo largo de esta tesis, con el objetivo de proporcionar una comprensión más completa y actualizada de la ACG.

2. Incidencia y prevalencia

La incidencia global de la ACG se estima en 10 casos por 100,000 personas, mientras que la prevalencia alcanza los 51.7 casos por 100,000 entre la población mayor de 50 años. Notablemente, se observa una mayor incidencia en poblaciones de origen escandinavo, lo que sugiere una predisposición étnica o genética en estos grupos (10). Además, se ha documentado un gradiente significativo en la incidencia de la ACG de norte a sur en Europa, reflejando posibles factores ambientales o de estilo de vida que podrían influir en la distribución geográfica de esta enfermedad (10).

En el noreste de Estados Unidos, los datos específicos reportan una incidencia anual de 10.24 casos por 100,000 habitantes (11). Esta cifra está en línea con la incidencia global, pero el seguimiento detallado y la comparación entre diferentes regiones son esenciales para entender mejor las dinámicas de la enfermedad.

La variabilidad en los datos epidemiológicos sobre la ACG puede ser atribuida a múltiples factores, que reflejan la complejidad y los desafíos inherentes en el estudio de esta enfermedad. Factores como el enfoque metodológico del estudio, ya sea prospectivo o retrospectivo; la procedencia de los datos, que pueden ser derivados de bases de datos hospitalarias o de registros regionales; las condiciones del entorno, que incluyen la disponibilidad de herramientas diagnósticas especializadas para la ACG; y las metodologías empleadas para la validación de los casos, como la realización de biopsias o la aplicación de criterios de diagnóstico específicos, juegan un papel crucial en la interpretación de la incidencia y prevalencia de la enfermedad. Además, la ACG extracraneal a menudo puede estar infrarepresentada en estas cohortes debido a desafíos diagnósticos particulares asociados con su identificación (10,12).

Con la implementación de los nuevos criterios de clasificación en 2022 y la incorporación de herramientas diagnósticas avanzadas en estos criterios, se refleja una comprensión más completa de la ACG. Esta actualización permite reconocer la diversidad de manifestaciones de la enfermedad y asegura una identificación más precisa de los pacientes afectados por esta forma de vasculitis. Estos avances destacan

la importancia de las mejoras metodológicas en la evaluación epidemiológica de la ACG, facilitando una mejor caracterización del alcance y las variaciones de la enfermedad, lo que resulta esencial para optimizar las estrategias de tratamiento y manejo de los pacientes (9).

En un esfuerzo por proporcionar datos más precisos, el registro de Arteritis de la Sociedad Española de Reumatología (ARTESER) ha realizado una aproximación a la incidencia de la ACG a nivel nacional en España, reportando una incidencia anual estimada de 7.42 por 100,000 personas mayores de 50 años, con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 6.57 y 8.27 (13).

Los cambios en los criterios de clasificación pueden influir significativamente en la incidencia reportada de enfermedades como la ACG. El análisis de Mukhtyar *et al.*, utilizando la cohorte de Norfolk en el Reino Unido, destaca la importancia de los criterios de clasificación en la incidencia reportada de la ACG (14). Específicamente, muestran que el uso de los criterios de clasificación de 2022 conduce a una mayor incidencia de ACG en comparación con los criterios de 1990 (8,9,14). La incidencia anual de ACG se reportó en 91.6 por millón de personas-año (con un IC 95% de 80,0 - 104,3) entre individuos de 50 años o más utilizando los criterios de clasificación de 1990. En contraste, con la adopción de los criterios de 2022, la incidencia aumentó a 98.4 por millón de personas-año (IC 95% de 86,4 – 111,6). Este aumento refleja la mayor inclusividad o el enfoque diagnóstico diferente de los nuevos criterios (14).

Estos hallazgos subrayan el impacto que los criterios de clasificación pueden tener en la comprensión epidemiológica de una enfermedad. Esto también destaca la evolución continua en la comprensión de las presentaciones clínicas de la ACG y la importancia de actualizar los criterios de clasificación para alinearlos con los avances científicos y las prácticas clínicas emergentes. Estas actualizaciones son cruciales para asegurar un diagnóstico preciso, mejorar la atención al paciente y aumentar la precisión de los datos epidemiológicos que, a su vez, informan la planificación de la atención sanitaria y la asignación de recursos.

En términos de distribución por sexo, la ACG afecta predominantemente a mujeres en una proporción de 2-3:1, con una edad de presentación similar entre hombres y mujeres (13,15–17).

Finalmente, el análisis por grupos de edad confirma que la incidencia de la ACG aumenta con la edad. En el registro español ARTESER, se observó un pico de incidencia en los pacientes de 80-84 años (23.06; IC 95% 20.89-25.4) (13), mientras que en el registro danés, la incidencia fue de 58-62 por 1,000,000 en adultos de 78-80 años (18). Estos datos evidencian cómo la edad es un factor determinante en la frecuencia de esta enfermedad vasculítica.

Estos datos epidemiológicos no solo son cruciales para el diagnóstico y manejo de la ACG, sino también para la planificación de recursos sanitarios y la elaboración de estrategias de intervención específicas.

3. Inmunopatogenia

A pesar de numerosos estudios, la etiología exacta de la ACG sigue siendo elusiva, pero se comprende que es una enfermedad inflamatoria granulomatosa con una base inmunológica compleja donde varios mecanismos son responsables de la respuesta inflamatoria en las paredes de los vasos, la formación de granulomas y lesión de las células endotelial en los vasos afectados (7,19,20).

La estructura de la pared vascular de la aorta y sus principales ramificaciones se compone de tejidos que disfrutan de un "privilegio inmunológico". Esto implica que, bajo condiciones normales, estos tejidos son generalmente inaccesibles para las células del sistema inmunológico, ofreciéndoles protección contra ataques inflamatorios. Sin embargo, cambios en el equilibrio habitual de estas estructuras de la pared vascular pueden propiciar la infiltración de células inflamatorias (21).

Histológicamente, la ACG se distingue por un patrón inflamatorio caracterizado por un infiltrado compuesto principalmente de linfocitos y macrófagos, que se organizan en una estructura granulomatosa. Esta inflamación tiene una distribución focal y segmentaria dentro de la pared arterial. Es común encontrar células gigantes multinucleadas como parte de este infiltrado, lo que contribuye al nombre de la enfermedad (19,20).

Una característica distintiva de la ACG es la fragmentación de la lámina elástica interna de las arterias afectadas. Este daño a la lámina elástica interna no solo afecta la integridad estructural de la arteria, sino que también favorece la progresión de la inflamación y la formación de lesiones más severas (19,20).

En cuanto a la fisiopatología de la ACG, se identifican dos mecanismos principales que explican los síntomas clínicos observados en los pacientes. Primero, la respuesta inflamatoria sistémica, que puede manifestarse con síntomas generales como fiebre, fatiga y pérdida de peso, reflejando el impacto sistémico de la inflamación. Segundo, la oclusión vascular, que resulta de la progresiva estenosis o incluso la oclusión completa de las arterias afectadas. Esta oclusión compromete el flujo sanguíneo hacia los tejidos y órganos dependientes de las arterias afectadas, pudiendo llevar a complicaciones graves como la pérdida de visión en el caso de la afectación de las arterias que irrigan el ojo. Ambos mecanismos son cruciales para comprender tanto el desarrollo como el tratamiento de la ACG (19,20).

La *respuesta inflamatoria sistémica* involucra tanto el sistema inmune innato como el adaptativo. Dentro del sistema inmune innato, las células dendríticas vasculares y los monocitos secretan citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6), que contribuyen a la producción de reactantes de fase aguda hepáticos. En el sistema inmune adaptativo, los linfocitos T juegan un papel clave en fomentar la inflamación vascular mural. (**FIGURA 1**).

3.1 Sistema inmune innato:

3.1.1 Células dendríticas específicas del tejido vascular

(vasCD): estas células actúan como centinelas que inician

y mantienen el proceso inflamatorio vascular. Están presentes en las arterias sanas, cerca de la adventicia, funcionando como guardianes ante señales potenciales que puedan desencadenar una cascada inflamatoria y desequilibrar su función. Presentan una distribución y firma molecular específica, lo que resulta en que cada arteria posea un patrón único de expresión del vasCD. La exposición a posibles activadores de lesión tisular, como productos bacterianos o virales, altera esta tolerancia. Junto con monocitos, macrófagos y linfocitos T, se inicia un proceso de formación de granulomas y amplificación de la señal inflamatoria.

3.1.2 **Macrófagos:** los macrófagos son imprescindibles para la formación de granulomas y células gigantes multinucleadas. Además, son necesarios para secretar IL-6, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y diversas citoquinas que activan a los linfocitos. Estos últimos son esenciales para inducir la hiperplasia de la íntima.

En la ACG, las células de la inmunidad innata juegan un papel crucial al coordinar una respuesta vascular disfuncional y al contribuir a la respuesta inflamatoria sistémica a través de la liberación de citocinas proinflamatorias. Estas células incluyen macrófagos y células dendríticas, que son esenciales en el mantenimiento y la amplificación de la respuesta inflamatoria en la pared de los vasos afectados (19,22,23).

Los glucocorticoides (GC) son el pilar del tratamiento en la ACG, y su efectividad se debe principalmente a su capacidad para suprimir la actividad de estas células de la inmunidad innata. La acción de los GC modula la actividad de las células dendríticas y los macrófagos, reduciendo así su capacidad para actuar como células presentadoras de

antígenos y para liberar citocinas proinflamatorias que perpetúan la respuesta inflamatoria (19,22,23).

La supresión de estas funciones celulares clave es esencial para la efectividad terapéutica de los GC, especialmente durante la fase de inducción del tratamiento, donde se busca una respuesta rápida y eficaz para controlar la actividad de la enfermedad. Esta rápida supresión de la inflamación ayuda a prevenir o minimizar las complicaciones a largo plazo de la enfermedad, como la estenosis de los vasos y las pérdidas funcionales asociadas, incluyendo la ceguera en casos donde las arterias que irrigan el ojo están involucradas (19,22,23).

3.2 Sistema inmune adaptativo:

3.2.1 **Linfocitos B:** no tienen un papel relevante en la patogénesis de la ACG.

3.2.2 **Linfocitos T:** La ACG se considera el prototipo de vasculitis mediada por linfocitos T CD4, los cuales adoptan una diferenciación funcional preferentemente a Th1 y Th17.

3.2.2.1 *Células Th1:* están presentes en microambientes ricos en IL-12 y se diferencian en células efectoras. Estas células secretan interferón gamma (IFN- γ), el cual juega un papel regulatorio crucial en los macrófagos. Los macrófagos activados por el IFN- γ liberan quimocinas y metaloproteasas, y se convierten en productores de factores angiogénicos y de crecimiento. La producción persistente de IFN- γ es un mecanismo clave para la cronicidad de la inflamación vascular mural.

3.2.2.2 Células Th17: la sobreproducción de IL-6, característica de la actividad de la enfermedad, induce la diferenciación de los linfocitos T en células Th17. Estas células Th17 son capaces de producir varias interleucinas, como IL-17, IL-21, IL-22, IL-8 e IL-26; sin embargo, no pueden producir IL-2, con lo que no pueden autoexpandirse.

La *oclusión vascular* que conduce a la isquemia es consecuencia de la respuesta de la pared del vaso a la inflamación. Esta respuesta incluye neovascularización, expresión endotelial de moléculas de adhesión para los leucocitos e hiperplasia de la íntima, inducida principalmente por la endotelina-1. Además, los macrófagos activados y las células vasculares lesionadas del músculo liso del vaso producen factores de crecimiento que desencadenan la remodelación vascular y la diferenciación de miofibroblastos a partir de estas células. Estos miofibroblastos migran hacia la capa íntima, lo que resulta en hiperplasia intimal y, eventualmente, en oclusión vascular. Los mecanismos implicados en la remodelación vascular no responden a los glucocorticoides (GC) ni a la terapia anti-IL-6.

FIGURA 1. Patogénesis de la arteritis de células gigantes.

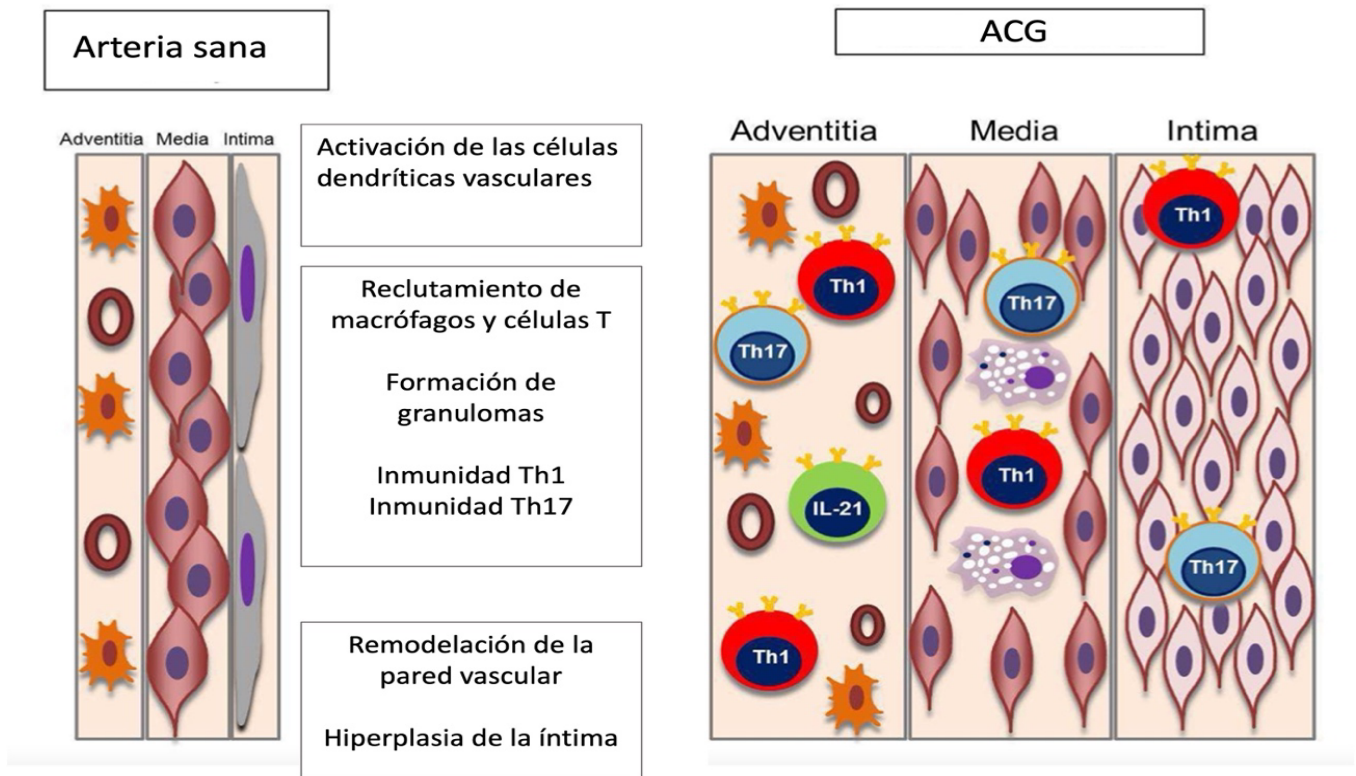


Figura 1: Patogenia de la ACG. Las arterias sanas están compuestas por tres capas: 1) la capa íntima, con una barrera de células endoteliales; 2) la capa media, con láminas de células musculares vasculares lisas, y 3) la capa de soporte adventicia con células dendríticas vasculares (vasCD) y redes de *vasa vasorum*. En las fases iniciales de la ACG, la respuesta inflamatoria se inicia tras una alteración del privilegio inmunológico en la adventicia, desencadenada por la activación e inmovilización de las vasCD. La producción resultante de quimocinas recluta diversa subpoblaciones de células T y macrófagos. Se han identificado linfocitos T comprometidos con al menos 4 linajes funcionales por sus citocinas marcadores: IFN-g, IL-17, IL-19, IL-21. Las células T y los macrófagos reclutados se agrupan en granulomas, estructuras que estabilizan la microestructura linfoide y promueven una respuesta inflamatoria eficaz. La arteria inflamada, responde con un proceso de reparación que incluye una hiperplasia de la íntima, provocando la reducción u oclusión de la luz vascular. *Figura adaptada de Watanabe et al (19).*

4. Genética, epigenética y proteómica

La edad es un factor de riesgo indudable para la ACG, probablemente debido a la inmunosenescencia, con cambios en la función inmunológica. Los cambios relacionados con la edad en la metilación del ADN en células T CD4+ sugieren una

arquitectura epigenética proinflamatoria asociada con la edad (24). MicroRNAs identificados por Croci *et al.* expresados en arterias de pacientes con ACG, también han sido implicados en la inmunosenescencia y su expresión aumentada podría reflejar una edad biológica acelerada (25).

Prieto-Peña *et al.*, describe la influencia genética en la susceptibilidad a diferentes formas clínicas de ACG, destacando la importancia de considerar las variaciones genéticas en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Estos autores, analizan cómo los alelos HLA-DRB104:01 y HLA-DRB15:01 influyen en la susceptibilidad en la ACG, tanto en su forma craneal como extracraneal. La combinación de HLA-B15:01 y HLA-DRB104:01 eleva el riesgo de estos fenotipos clínicos, lo que apoya que la susceptibilidad de la ACG está estrechamente vinculada a esta región HLA y la idea que la ACG craneal y la extracraneal con afectación predominante de VGV, son manifestaciones de un mismo espectro de enfermedad (26,27).

También se puede analizar la expresión, genómica y no genómica, de proteínas en respuesta al tratamiento en ACG de reciente diagnóstico. En un estudio reciente, Christ *et al.*, observan que el tratamiento con pulsos de GC, afecta significativamente la expresión proteica en ACG, estos cambios ocurren después del inicio del tratamiento y son reversibles tras 10 días a 4 semanas sin tratamiento. Existen proteínas diferencialmente expresadas (PDE), relacionadas al tratamiento con tocilizumab (TCZ), y a la remisión de la enfermedad, sugiriendo su utilidad potencial en la monitorización de la actividad de la ACG. Entre estas proteínas, destaca el receptor soluble de IL-6. La remisión de la ACG tiene un impacto más amplio en la expresión de proteínas séricas y se mantienen durante más tiempo. Estos hallazgos subrayan la complejidad de la respuesta inmunológica y proteómica en la ACG, así como la importancia de considerar las dinámicas genómicas y epigenéticas en su monitorización y tratamiento (28).

5. Evaluación clínica

Clásicamente, la ACG se caracteriza como una vasculitis que muestra un tropismo particular por las ramas extracraneales de la arteria carótida. Entre sus manifestaciones clínicas más reconocibles se encuentran la cefalea, la claudicación mandibular y diversos síntomas visuales. La cefalea es típicamente severa y localizada, reflejando la inflamación de las arterias temporales y otras ramas cercanas a la superficie del cráneo. La claudicación mandibular, que implica dolor y fatiga al masticar, resulta de la afectación vascular de los músculos maseteros y temporales (29–31).

Los síntomas visuales, tales como visión borrosa o pérdida de visión temporal, se deben a la afectación de las arterias que irrigan el nervio óptico y la retina. En los casos más graves, estos síntomas pueden progresar rápidamente hacia la ceguera permanente si no se realiza un diagnóstico y tratamiento adecuados. Esta severidad de las manifestaciones visuales se debe a la oclusión de la arteria oftálmica o sus ramas, un evento que requiere atención médica urgente para prevenir daños irreversibles. La ACG es una enfermedad grave que, debido a su potencial para causar complicaciones severas y rápidas, necesita un reconocimiento y manejo clínicos tempranos y efectivos (29–31).

Investigaciones más recientes han revelado que la ACG es una enfermedad más heterogénea de lo previamente reconocido. Con el avance de las técnicas de imagen, ahora es posible detectar la afectación de vasos extracraneales en pacientes con ACG, incluyendo la aorta torácica y los troncos supraaórticos, áreas que antes podrían haber sido subdiagnosticadas (32–35).

Estos hallazgos han ampliado considerablemente nuestra comprensión de la enfermedad, mostrando que la ACG puede afectar un rango más amplio de vasos sanguíneos y presentar síntomas más variados y difusos. En algunos casos, la enfermedad puede manifestarse predominantemente, o incluso exclusivamente, con síntomas constitucionales como fiebre, astenia y pérdida de peso. Adicionalmente, pueden presentarse síntomas atípicos que no son comúnmente asociados con la ACG, como lumbalgia inflamatoria y claudicación en miembros superiores y/o inferiores, lo

que puede confundir el diagnóstico y requerir un análisis más exhaustivo para su correcta identificación (32–35).

Además, es común que la ACG se asocie con PMR. Aproximadamente la mitad de los pacientes con ACG experimentan PMR en algún momento de su trayectoria clínica. Ambas condiciones pueden presentarse simultáneamente, que es la circunstancia más habitual, o bien separadas en el tiempo. En este último caso, cualquiera de las dos enfermedades puede preceder a la otra, típicamente en un plazo que varía desde varios meses hasta uno o dos años. No obstante, también se han descrito intervalos de hasta 9 años entre la aparición de una y otra (36,37).

Cuando la PMR y la ACG no se presentan de forma simultánea, lo más habitual es que la PMR se manifieste después del diagnóstico de ACG, generalmente durante una recidiva de la enfermedad. Aunque menos frecuente, también es posible que pacientes inicialmente diagnosticados con PMR desarrollen ACG, una situación conocida como recidiva arterítica. Este escenario se ha descrito en un 5-21% de los casos (36,37).

De hecho, en la práctica clínica actual se reconoce que la PMR puede ser la única manifestación de una ACG. Estudios recientes utilizando técnicas avanzadas de imagen han demostrado la presencia de vasculitis subclínica de grandes vasos en hasta un 22-23% de los pacientes con PMR que aparentemente no presentan otras complicaciones (38,39). Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar la posibilidad de vasculitis en pacientes con PMR, incluso en ausencia de síntomas típicos de ACG.

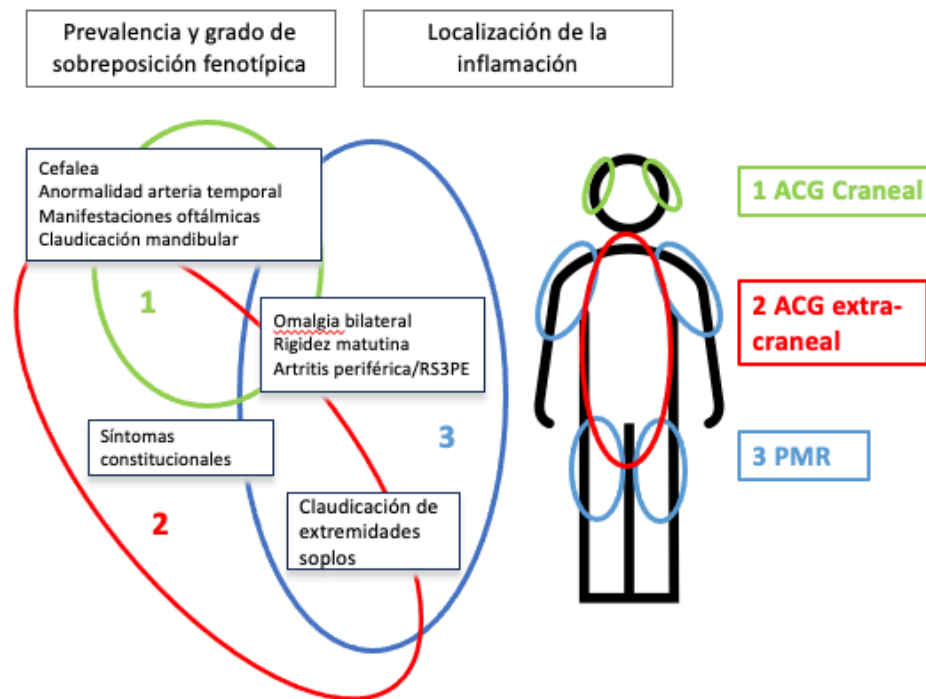
Por lo tanto, en pacientes con PMR, especialmente aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento estándar o que presentan recidivas frecuentes, se recomienda realizar evaluaciones mediante técnicas de imagen para descartar la presencia de una vasculitis de grandes vasos. Estas prácticas no solo mejoran el manejo del paciente sino que también proporcionan una comprensión más profunda de la interrelación entre PMR y ACG (38,39).

La inclusión de ambas condiciones dentro de un mismo espectro de enfermedad ayuda a explicar las superposiciones clínicas y patológicas observadas entre la ACG y la PMR, así como la presencia ocasional de vasculitis subclínica en pacientes con PMR. Este entendimiento también promueve un enfoque más integrado en el diagnóstico y manejo de estos pacientes, sugiriendo que las estrategias de tratamiento podrían necesitar ser ajustadas para abordar de manera adecuada la naturaleza sistémica y multifacética del espectro ACG-PMR (FIGURA 2) (30,31,40).

Este marco conceptual es crucial para guiar las investigaciones futuras y mejorar las intervenciones clínicas, asegurando que los pacientes reciban un diagnóstico preciso y un tratamiento efectivo que considere todas las posibles manifestaciones de su condición dentro de este espectro (30,31,40).

La elevación de parámetros inflamatorios, como la velocidad de eritrosedimentación (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), es un hallazgo común tanto en la arteritis de células gigantes (ACG) como en la polimialgia reumática (PMR). Estos indicadores son marcadores sensibles de inflamación sistémica y suelen utilizarse para ayudar en el diagnóstico y monitoreo de la actividad de estas enfermedades. En el contexto del espectro ACG-PMR, la VSG y la PCR pueden estar significativamente elevadas, reflejando la intensidad del proceso inflamatorio en curso (8,32,40).

FIGURA 2. Espectro de la enfermedad ACG-PMR



Izquierda: prevalencia y superposición fenotípica. El tamaño de los círculos refleja la incidencia estimada de cada condición (en relación con las demás, no indicando valores absolutos), y las áreas de superposición corresponden a la proporción de la superposición fenotípica. En la intersección de las curvas, se representan los síntomas clínicos característicos de las respectivas enfermedades. Derecha: principal localización de la inflamación en cada enfermedad. *Figura adaptada de DeJaco et al (41)*

5.1. Fenotipos

En Reumatología, el término "fenotipo" se utiliza para describir el conjunto de signos y síntomas que comparten un subgrupo de pacientes dentro de una enfermedad, reflejando una expresión particular del genotipo en un ambiente específico. Esta definición se amplía con la incorporación de tecnologías avanzadas en el campo de la evaluación diagnóstica y la investigación. Con la mayor disponibilidad de técnicas de imagen vasculares y los avances en las ciencias ómicas —como la genómica, proteómica, transcriptómica, y epigenómica— apoyadas por la bioinformática, se espera facilitar la integración de grandes volúmenes de datos de pacientes. Este enfoque multidisciplinario tiene el potencial de revolucionar el diagnóstico y tratamiento, permitiendo la implementación de estrategias de medicina personalizada de precisión y predicción.

Dentro de la ACG, los "subconjuntos clínicos" se refieren a grupos de pacientes que exhiben diferentes manifestaciones clínicas, progresiones de la enfermedad y respuestas a tratamientos. La identificación de estos subconjuntos es fundamental para optimizar la atención médica, aunque es complicada debido a la superposición de síntomas y a la falta de consenso en la actualidad sobre cómo deben definirse.

Hace dos décadas, González-Gay et al., avanzaron significativamente en nuestra comprensión de la ACG al describir diferentes patrones clínicos de la enfermedad y enfatizar la importancia de ciertos aspectos clínicos y analíticos para prevenir y monitorear la aparición de complicaciones isquémicas severas. Este trabajo ayudó a delinear la diversidad de presentaciones que puede tener la ACG, identificando fenotipos específicos como el craneal, PMR isquémicos severos, y fenotipos silentes, cada uno con distintas implicaciones clínicas y de tratamiento(42).

Recientemente, la investigación en este campo ha continuado expandiéndose. Tomelleri *et al.*, en una revisión narrativa, ha profundizado en el entendimiento de la ACG, reforzando el concepto del espectro de la enfermedad que vincula estrechamente la ACG con la PMR. Esta revisión identificó cuatro fenotipos clínicamente relevantes que son críticos para orientar la aproximación diagnóstica y terapéutica: pacientes con síntomas craneales, síntomas isquémicos visuales, síntomas constitucionales y PMR aislada (40).

La identificación de las características clínicas presentes debe formar siempre parte de la evaluación inicial de nuevos pacientes, ya que estas características podrían predecir la evolución de la enfermedad y, por tanto, orientar la monitorización a corto y largo plazo. En este aspecto, el fenotipo craneal e isquémico, requieren dosis iniciales más elevadas de GC, pero posteriormente muestran una menor necesidad de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), y presentan un mejor pronóstico en cuanto a la remodelación vascular (40). Por el contrario, el fenotipo extracraneal se asocia con un mayor riesgo de recaídas, una necesidad incrementada de FAME y un mayor riesgo de remodelación vascular (40).

En la **TABLA 1**, se enumeran los síntomas más frecuentemente descritos y su frecuencia.

A continuación, se enumeran los fenotipos comúnmente descritos:

5.1.1 Craneal: Los signos y síntomas clásicos de la ACG están asociados con la afectación de las arterias craneales, especialmente la arteria temporal, siendo la cefalea temporal el síntoma más común y la claudicación mandibular un signo muy específico (43). La cefalea puede ser temporal, frontal, occipital o generalizada (32,42,44). La afectación de arterias craneales puede asociarse a hiperalgesia de cuero cabelludo, disfagia, claudicación mandibular y de la lengua (31,42,45). Excepcionalmente, la oclusión de arterias temporales, o sus ramas, puede presentarse como necrosis cutánea o de la lengua (46). Las arterias temporales pueden engrosarse y presentar un pulso disminuido o ausente (42).

Es importante destacar que la normalidad en la morfología de las arterias temporales no elimina la posibilidad de un diagnóstico de ACG, y por el contrario, una expansión de las arterias temporales, que podría semejar al engrosamiento de las arteritis, puede ser secundario a una obstrucción de la arteria carótida interna, en relación a la presencia de aterosclerosis (47). **IMAGEN 1.**

La afectación craneal relacionada con la ACG suele ser el fenotipo más serio, debido a su alto riesgo de eventos isquémicos, incluida la ceguera, generalmente debida a NOIA-A y accidentes cerebrovasculares, por la afectación vasculítica, que comprende oclusión de la luz del vaso en las arterias extradurales o carótidas (48), así como accidentes isquémicos transitorios y eventos de parálisis de pares craneales (49).

TABLA 1. Características clínicas del diagnóstico de la arteritis de células gigantes

Característica clínica	Frecuencia (%)	Referencia(s)
------------------------	----------------	---------------

Cefalea	70-90	(31,40,42)
Manifestaciones audiovestibulares (pérdida de la audición, tinnitus, vértigo, etc.)	1,5-30 ~ 90*	(31,50,51) (52)*
Polimialgia reumática	40-60	(31,39,53,54)
Síntomas constitucionales (febrícula, fatiga o pérdida de peso)	30-60	(31)
Palpación anormal de la arteria temporal (dolor, disminución o ausencia de pulso)	30-60	(31,55)
Claudicación mandibular	40-50	(31,51)
Hiperalgnesia del cuero cabelludo	33-79	(31,42)
Alteraciones visuales (transitorias o permanentes)	20-50	(31,42,53)
Pérdida visual debido a:		
1. Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica	45-91	(31,56,57)
2. Oclusión de la arteria central de la retina	11-15	(31,56)
3. Oclusión de la arteria cilioretinal	10	(31)
4. Neuropatía óptica isquémica posterior	4	(31)
Síntomas respiratorios (tos, malestar faríngeo, afonía)	~10	(31,42,51,58)
Accidente cerebrovascular (transitorio o ictus)	3-9	(31,39,49,53,55)
Necrosis cuero cabelludo o necrosis de la lengua	<5	(31,46)
Claudicación de extremidades superiores y/o inferiores	5-30%	(31)(39)
Fiebre de origen desconocido (exclusivamente)	<1	(31,42)

La claudicación mandibular o afectación de la lengua y los síntomas visuales se consideran como signos isquémicos que nos han de mantener alerta ante esta posible manifestación (55).

5.1.1.1.NOIA-A: Hasta un 20% de los pacientes pueden presentar pérdida permanente de visión (56). Recientemente Molina-Collado et al., ha hecho un análisis sobre las manifestaciones visuales en pacientes del registro ARTESER, en donde recoge una incidencia de NOIA-A del 45,7%; los factores de riesgo asociados que encontró fueron una edad más avanzada (OR 1,027; IC 95% 1,009-1,045) y presentar claudicación mandibular al diagnóstico (OR 1,724; IC 95% 1,325-2,243)(57). Variables asociadas a un riesgo reducido fueron la presencia de PMR, fiebre, mayor duración de los síntomas y una VSG más elevada (56,57). Datos controversiales existen sobre los pulsos de GC, apuntando a que no disminuyen el riesgo de la pérdida de visión permanente (56). **IMAGEN 2**

5.1.1.2 Ictus: Los accidentes cerebrovasculares isquémicos relacionados con ACG, son menos frecuentes que los visuales, reportados en 3-9% de pacientes (31,39,53,55). La zona mayormente afectada es el sistema vertebro-basilar (VB) (53). Los ictus suelen ocurrir en la fase clínicamente activa de la enfermedad, entre el inicio de los síntomas y el primer mes de tratamiento con GC (53,59). La HTA, la presencia de pérdida visual permanente por afectación arterítica, y ser fumador al momento del diagnóstico pueden ser predictores de ictus (53,55), OR 5,06 [IC 95% 1,02-25,12], 5,42 [IC 95% 1,26-23,39] y 5,22 [IC 95% 0,88-30,89], respectivamente (53). Existen variables clínicas de la ACG, que presentan una asociación negativa para desarrollar un ictus, tales como la PMR, síntomas constitucionales o fiebre, respuesta inflamatoria sistémica (valores elevados de RFA, anemia)(53,55,59).

5.1.2. Extracraneal: La ACG también puede presentar síntomas extracraneales, y se confirma cuando la aorta, especialmente su porción torácica y grandes vasos están involucrados. Los síntomas, están

mayoritariamente caracterizados por fiebre de bajo grado, pérdida de peso, fatiga, sudoración profusa y dolor de espalda (30,31,40,43). Algunos pacientes con afectación de grandes vasos presentan sobre todo síntomas de PMR (30,31,40,43). Algunos pacientes presentan síntomas isquémicos como claudicación de miembros superiores o inferiores, debido a estenosis aguda de las arterias subclavias y axilares o las arterias ilíacas y femorales (40). Una exploración física, puede poner de manifiesto la existencia de soplos o pulsos disminuidos (58).

5.1.3. PMR aislada: La prevalencia es entre un 25-60% (39,54) y suele ir acompañado de manifestaciones atípicas de la PMR, tales como dolor lumbar inflamatorio y dolor bilateral en extremidades inferiores y síntomas constitucionales (astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre) (54). Antes del extenso uso de las pruebas de imagen, la PMR aislada dentro del espectro de la ACG, se detectaba debido a una evolución tórpida de la PMR a pesar de GC (39) o por una recaída inflamatoria, arterítica (59). Los estudios en los que se lleva a cabo una biopsia de arteria temporal (BAT) de manera sistemática a los pacientes con PMR, presentan resultados con una amplia variabilidad, siendo positivos para ACG entre 0-41% (59). Actualmente, las pruebas de imagen precoces nos ayudan a detectar afectación vasculítica y mejorar la monitorización de este fenotipo. Recientemente, un metaanálisis de Hemmig *et al.*, pone de relevancia la prevalencia de GCA subclínica en el momento del diagnóstico de PMR y previo al inicio de GC (13 estudio, 566 pacientes), con una prevalencia entre el 23 -29% según el método de imagen utilizado para la detección. (39). Predictores potenciales de ACG subclínica, en un análisis univariante fueron: el ser mujer, la pérdida de peso, la trombocitosis, anemia y febrícula; mientras el análisis multivariado únicamente detectó como predictor, el dolor en extremidades inferiores (39).

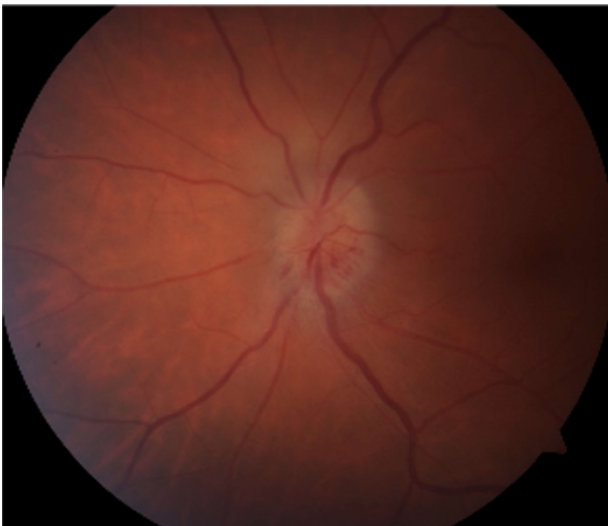
5.1.4. Oculta o sistémica: Pacientes que no manifiestan síntomas isquémicos evidentes ni síntomas craneales. El diagnóstico diferencial, podría ser de fiebre de origen desconocido (con notable mejoría a los pocos días del inicio de tratamiento con GC) o síntomas inespecíficos de debilidad, falta de apetito, pérdida de peso y/o anemia, habiendo de descartar procesos neoplásicos (42). En un grupo de pacientes con ACG confirmada por biopsia, un 7.5% (18, de 240 pacientes) se ajustaron a las definiciones de un patrón de presentación subclínica de la enfermedad. Este grupo de pacientes suele tener un retraso diagnóstico mayor (16.3 ± 15.0 semanas frente a 9.9 ± 10.7 semanas; $p = 0.018$) respecto a los pacientes con ACG craneal (42). Al comparar características clínicas y de laboratorio se observó que aquellos con ACG no manifiesta tenían niveles más bajos de hemoglobina (11.0 ± 1.5 frente a 11.8 ± 1.6 g/dL; $p = 0.030$) y mostraban una tendencia levemente mayor a tener PMR, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido a la pequeña cantidad de pacientes con ACG confirmada por biopsia que presentaron este fenotipo silente (42). Los avances en técnicas de imagen vascular, como la resonancia magnética angiográfica (MRI)/tomografía computarizada (CT), la ecografía (US) y la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con fluorodeoxiglucosa (PET/CT), han mejorado nuestra capacidad para identificar la VGV en pacientes con síntomas típicos y atípicos (33,40).

IMAGEN 1. Arteria temporal izquierda en paciente con arteritis de células gigantes



En pacientes con arteritis de células gigantes, los síntomas craneales son los más frecuentes. En la imagen se observa, engrosamiento y eritema que produce dolor de la arteria temporal. *Imagen propia.*

IMAGEN 2. Retinografía de neuropatía óptica isquémica anterior, arterítica



Paciente con neuropatía óptica isquémica aguda y arteritis de células gigantes. El disco óptico (cabeza del nervio óptico) parece edematoso, con borrosidad en los márgenes del disco óptico. Esta retinografía refleja el impacto de la reducción del flujo sanguíneo al nervio óptico debido al proceso inflamatorio asociado con la ACG. *Imagen propia.*

5.2 Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación ACR 1990 (**TABLA 2**) fueron desarrollados al comparar Los criterios de clasificación de la ACR de 1990 para la ACG se desarrollaron a partir de un estudio que incluyó 214 pacientes con ACG y 593 pacientes con otros tipos de vasculitis. La intención era establecer un marco diagnóstico eficaz que diferenciara la ACG de otras vasculitis similares. Según este estudio, la presencia de tres de los cinco criterios establecidos ofrece una sensibilidad del 93.5% y una especificidad del 91.2% para el diagnóstico de ACG (60). Sin embargo, es importante señalar que estos criterios están orientados principalmente al fenotipo craneal de la enfermedad, específicamente al concepto de arteritis temporal. Esto significa que los criterios se centran en síntomas como alteraciones de la arteria temporal, claudicación mandibular o de la lengua, y la presencia de inflamación granulomatosa o células mononucleadas en la arteria temporal. Como resultado, estos criterios pueden excluir a pacientes que no presentan estos síntomas específicos pero que podrían tener ACG afectando otros vasos grandes, lo que limita su aplicabilidad a casos que no muestran el espectro completo de la enfermedad.

TABLA 2. Criterios 1990 de clasificación de arteritis de células gigantes.

Adaptada de Hunder et al (60)

Criterio	Definición
Edad mayor de 50 años	Desarrollo de los síntomas o hallazgos en mayores de 50 años
Cefalea nueva	Cefalea nueva o nuevo tipo de cefalea
Anormalidad de la arteria temporal	Dolor a la palpación, disminución del pulso de la arteria temporal, no relacionado a aterosclerosis de arterias cervicales
Elevación de la VSG	VSG: velocidad de eritrosedimentación globular, mayor de 50 mm/h por método Westerngreen
Anormalidad en la biopsia de arteria temporal	Biopsia de arteria temporal con vasculitis, caracterizada por predominio de infiltrado de células mononucleares o inflamación granulomatosa, usualmente con células gigantes

En la actualidad, existen nuevos criterios de clasificación 2022 aprobados por ACR y la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) ampliando las consideraciones a otros síntomas clínicos y criterios de imagen, **TABLA 3**. A destacar, que el signo del halo en arterias temporales, pondera tanto como la biopsia, así como otras pruebas de imagen se consideran en los estándares de diagnóstico (12,61).

Los nuevos criterios ACR/EULAR de 2022 para la clasificación de la ACG representan un avance significativo en comparación con los estándares previamente establecidos en 1990. Estos cambios no solo reflejan avances en la metodología de investigación y un entendimiento más profundo de la enfermedad, sino que también

buscan proporcionar un marco diagnóstico más preciso y útil para la práctica clínica actual. A diferencia de los criterios de 1990, que se basaban principalmente en una población norteamericana y carecían de validación externa, los criterios de 2022 se apoyan en el análisis de datos de una amplia cohorte internacional. Esto permite una generalización más amplia de los criterios a diversas poblaciones y mejora su aplicabilidad en un contexto global. Los nuevos criterios diferencian de los de 1990 al introducir dominios que asignan un peso específico a ciertos elementos clínicos y de laboratorio. Esto refleja una evaluación más detallada y matizada de los signos y síntomas de la enfermedad, permitiendo una clasificación más precisa de los pacientes según la severidad y las características específicas de su condición. Comparativamente muestran una sensibilidad (S) y especificidad (E) de: ACR (1990): S 93.5%, E 91.2%; ACR/EULAR 2022: 87.0% (Intervalo de confianza 95%; 82,0-91) y E 94,8% (IC 95%; 91,0-97,4). Estos cambios en la sensibilidad y especificidad reflejan un ajuste en los criterios para mejorar la precisión en la identificación de la enfermedad, equilibrando la necesidad de detectar la mayoría de los casos reales de la enfermedad (sensibilidad) mientras se minimiza la inclusión de casos no afectados (especificidad) (9,12).

TABLA 3. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2022 para arteritis de células gigantes.

Adaptada de Ponte et al., (61)

Consideraciones para aplicar estos criterios:

- Estos criterios de clasificación deben ser aplicados para clasificar a los pacientes con arteritis de células gigantes cuando un diagnóstico de vasculitis de mediano o gran vaso está hecho.
- Diagnósticos alternativos que semejen vasculitis deben ser excluidos previo a aplicar estos criterios.

CRITERIO ABSOLUTO Edad mayor de 50 años en el momento del diagnóstico

CRITERIOS ADICIONALES

- Rigidez matutina en hombros	+2
- y/o cervicales	
- Pérdida súbita de visión	+3
- Claudicación mandibular y de la lengua	+2
- Hiperalgia de cuero cabelludo	+2
- Exploración anormal de la arteria temporal ¹	+2

CRITERIO DE LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA

- Velocidad de eritrosedimentación \geq 50 mm/h o proteína C reactiva \geq 10mg/L ²	+3
- Biopsia de arteria temporal positiva o signo del halo en ecografía de arteria temporal ³	+5
- Afectación bilateral de arterias axilares ⁴	+2
- Actividad de FDG-PET en la aorta ⁵	+2

¹ Exploración de la arteria temporal con pulso ausente o disminuido, dolor o apariencia acordonada

² Valores previo al inicio de tratamiento para la vasculitis

³ No existen criterios histopatológicos específicos para definir vasculitis definitiva en la biopsia de arteria temporal. La presencia de células gigantes, infiltración mononuclear y fragmentación de la lámina elástica interna fueron independientemente asociado con interpretación histopatológica de vasculitis definitiva en la cohorte DCVAS. El signo del halo es definido como la presencia de un engrosamiento hipoecóico, homogéneo de la pared vascular.

⁴ Daño de su luz (estenosis, oclusión o aneurisma) en una angiografía, ecografía o PET-TC

⁵ Captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la pared arterial (e.g. mayor de la captación hepática por inspección visual) a lo largo de la aorta torácica y abdominal

6. Biomarcadores

Los avances en la calidad de la atención para pacientes con vasculitis continuarán dependiendo de una combinación de ensayos clínicos, registros, análisis de grandes cohortes de registros electrónicos de salud, investigaciones de laboratorio y documentos de consenso nacionales e internacionales (62). La búsqueda de biomarcadores, bien de actividad, de pronóstico o de remisión, continúa siendo un objetivo complicado de alcanzar. Varios biomarcadores se han puesto a prueba en situaciones de práctica clínica. A continuación, enumero los que hasta el momento parecen ser los más prometedores para el diagnóstico.

6.1. Reactantes de fase aguda (RFA): La sensibilidad de la **PCR y la ESR** para diagnosticar ACG es alta (96.2% y 91.5%, respectivamente), pero su especificidad es baja (41.3% y 37.4% respectivamente). El área bajo la curva (AUC) de la PCR, para el rendimiento diagnóstico, es de 0.63, indicando una limitada capacidad para validar su diagnóstico. Por tanto, la PCR y la VSG son útiles para descartar ACG, pero no son concluyentes para confirmar la enfermedad, especialmente en casos con síntomas muy característicos (63). A pesar de que el **suero amiloide A (SAA)** se ha encontrado elevado en pacientes con ACG, los resultados no son concluyentes para ser utilizado como biomarcador diagnóstico (63).

6.1.1. Hemograma: El recuento de **plaquetas**, alterado por la inflamación, presenta un AUC de 0.66 a 0.75. Aunque la presencia de trombocitosis sugiere una mayor probabilidad de ACG, su especificidad limitada impide su uso como único indicador diagnóstico, siendo útil un recuento bajo para explorar otros posibles diagnósticos. El recuento de plaquetas es actualmente el mejor biomarcador complementario a la PCR y la VSG. El umbral a considerar debe estar entre 350 y 400 x 10⁹/l (63).

6.1.2. Proteína quimiotáctica de monocitos 3 (MCP-3): El papel de los monocitos en la fisiopatología de la ACG podría preceder la aparición de síntomas clínicos. Por lo tanto, la identificación temprana de alteraciones

en los monocitos podría ayudar a diagnosticar la ACG precozmente (63). Un estudio prospectivo, caso-control, sobre una cohorte de 30.447 pacientes de registro (Malmö Diet Cancer Study) en el que se identificaron 94 casos incidentes, la MCP-3 se asoció con un riesgo incrementado de ACG en el subconjunto muestreado <8.5 años antes del diagnóstico (OR 4.27; [IC del 95% 1.26, 14.53]) (64).

6.2. Citoquinas y otras proteínas: La **proteína 1 similar a la quitinasa-3 (YKL-40)**, producida por subconjunto de macrófagos, se encuentran aumentados en pacientes con ACG en comparación con controles ni en comparación con pacientes con patologías que imitan a la ACG, siendo un potencial biomarcador diagnóstico (63,65). Datos recientes sugieren que YKL-40 es fuertemente expresado por macrófagos proinflamatorios estimulados por el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) en las arterias temporales de pacientes con GCA, y positivos para metaloproteinasas de la matriz (MMP), y facilitar la destrucción del tejido y la angiogénesis (28,63).

6.3. Osteopontina: Es una glicoproteína involucrada en la diferenciación de células T tipo 1 (Th1) y tipo 17 (Th17), así como en la inflamación y remodelación del tejido. La osteopontina no parece ser un marcador útil para el diagnóstico de ACG. Más allá de la evaluación patológica de las biopsias de arteria temporal, se ha evaluado como una posible herramienta para distinguir entre pacientes con y sin vasculitis en casos de biopsias de arteria temporal negativas. Sin embargo, su utilidad diagnóstica parece limitada, ya que solo se encontró en un pequeño subconjunto de pacientes con biopsias negativas, pero con vasculitis (63). Dado que la osteopontina no depende exclusivamente de IL-6, la forma soluble de OPN (sOPN) podría ser un biomarcador adecuado de la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con tocilizumab (66).

Ante la falta de un biomarcador confiable debido al efecto del bloqueo de la IL-6 en los marcadores inflamatorios sistémicos convencionales como la PCR y la VSG, las

imágenes parecen las mejores herramientas a día de hoy para evaluar la actividad de la enfermedad, siempre y cuando los resultados sean clínicamente relevantes, fiables y reproducibles.

7. DIAGNOSTICO DE LA ACG

El diagnóstico de ACG es un reto diagnóstico en muchas ocasiones con complicaciones isquémicas irreversibles y en otras ocasiones con comorbilidad asociada a la propia enfermedad y al tratamiento. Ningún síntoma único, signo físico o prueba de laboratorio es suficiente para confirmar o descartar completamente la ACG. Generalmente, se necesita una prueba de imagen adicional o una biopsia de la arteria temporal (BAT) para hacer un diagnóstico seguro de ACG (67).

Varios factores influyen en el desenlace, tales como el retraso en el diagnóstico dependiente de las rutas asistenciales, la disponibilidad de hacer una biopsia, y la interferencia de la rentabilidad de la biopsia con el inicio del tratamiento con GC. Dos factores parecen jugar un papel clave en mejorar el pronóstico de la enfermedad:

- **Tiempo hasta el diagnóstico e inicio de tratamiento:** La literatura sugiere que cuanto más rápido se diagnostica y se inicia el tratamiento para la ACG, mejor es el pronóstico para el paciente (35). Un diagnóstico y tratamiento tempranos están fuertemente asociados con una mejor respuesta al tratamiento y una menor incidencia de efectos adversos a largo plazo.
- **Interpretación de los datos que valoramos:** La capacidad para interpretar adecuadamente los datos clínicos, de laboratorio y de imagen es crucial (68). Una interpretación precisa puede influir significativamente en la toma de decisiones clínicas, asegurando que los pacientes reciban el tratamiento más apropiado basado en una evaluación integral de su condición.

La ACG ha experimentado un cambio significativo de paradigma en cuanto a su tratamiento y diagnóstico. Este avance ha sido impulsado en gran medida por el progreso tecnológico y la acumulación de experiencia en técnicas de imagen a lo largo de los últimos 25 años. Estos desarrollos han enriquecido profundamente nuestra comprensión de la enfermedad, permitiendo una mejor evaluación de su extensión y afectación, identificación de distintos fenotipos y mejorando la capacidad de monitorización (69).

En esta tesis, se pone un especial enfoque en analizar y evaluar la contribución de la ecografía de arterias temporales (EAT) y grandes vasos, así como el uso de la tomografía con emisión de positrones (18F-FDG-PET/TC). Estas técnicas de imagen representan herramientas diagnósticas cruciales para la detección y seguimiento de la ACG, y se dedicarán las siguientes páginas a profundizar en su utilidad y eficacia. En las siguientes páginas, se realizará una comparación detallada entre estas técnicas y la BAT, evaluando su sensibilidad, especificidad, ventajas y limitaciones. Además, se analizará cómo estas técnicas pueden complementarse entre sí para mejorar la precisión diagnóstica y la eficacia del tratamiento en pacientes con ACG, ofreciendo una visión integral de cómo estas modalidades pueden cambiar el paradigma del diagnóstico y manejo de la enfermedad. Este análisis también abordará cómo la incorporación de estas tecnologías en la práctica clínica podría reducir la dependencia de procedimientos invasivos.

7.1 Biopsia de arteria temporal

La biopsia de arteria temporal (BAT), ha sido considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de ACG (**IMAGEN 3**). La sensibilidad real de una única BAT no puede ser cuantificada directamente, ya que no existe un verdadero patrón de oro diagnóstico. A continuación, repasamos consideraciones para tener en cuenta.

Recientemente, ACR ha publicado guías de tratamiento donde expresan su preferencia por la BAT, por encima de la ecografía, la resonancia magnética de arterias craneales o el 18F-FDG-PET/TC (70). ACR, aclara que estas recomendaciones, en parte

están asociadas a falta de experiencia técnica de los clínicos en Estados Unidos con estas técnicas de imagen (70). Los pacientes que presentan alteraciones en la exploración física de la arteria temporal, engrosamiento, o disminución/ausencia del pulso, están asociados con una BAT positiva, y una ratio de verosimilitud positiva de 4,70; (95% CI, 2,65-8,33) y 3,25; (95% CI, 2.49-4,23), respectivamente (67).

IMAGEN 3. Exposición de arteria temporal en paciente con sospecha de arteritis de células gigantes.



La sensibilidad de la biopsia de arteria temporal es entre 39-80% (71,72). Diferentes factores tales como los días de tratamiento previo a la biopsia, la longitud de la muestra, el carácter segmentario de la patología, el sesgo de inclusión, la falta de protocolización para recoger datos es la causa de la heterogeneidad de los datos, y esta alta variabilidad (I^2 90-92%) hace que un metaanálisis no sea posible (73,74).

Por este motivo, los datos suelen ser controvertidos. En una revisión sistemática de la literatura, que incluyó publicaciones que reportaran al menos 30 casos de GCA que cumplieran con los criterios de clasificación 1990 ACR, se calculó la proporción agrupada utilizando un metaanálisis de datos agregados. De 3.820 publicaciones examinadas, se

analizaron 32 estudios (3092 pacientes) publicados entre 1993 y 2017. Los datos agrupados de casos de ACG positivos por BAT fue del 77,3% (IC del 95%: 71,8, 81,9%), con una alta heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 90\%$) (73). En otra revisión sistemática, se recuperaron todos los artículos sobre la BAT para la sospecha de ACG con resúmenes en inglés desde 1998 hasta 2017. Ciento trece artículos cumplieron los criterios de elegibilidad. El I^2 fue del 92%. El rendimiento mediano de la BAT fue de 0,25 (IC del 95% 0,21 a 0,27), con un rango intercuartílico de 0,17 a 0,34. La tasa de utilidad mediana del 25% y su rango intercuartílico proporcionan un punto de referencia para decisiones sobre la subutilización/sobreutilización de la BAT y ayuda en la evaluación de alternativas no invasivas para la investigación de la ACG (74).

7.2 Ecografía de arterias temporales y grandes vasos

En el año 2018, EULAR presentó una serie de recomendaciones respaldadas por evidencia, proponiendo que la ecografía de arterias temporales es una herramienta de imagen temprana valiosa como enfoque inicial para respaldar los criterios clínicos (69). El propósito de esta recomendación es agilizar el tiempo hasta el diagnóstico, reducir la incidencia de complicaciones y prevenir tratamientos innecesarios (69). Recientemente, el mismo grupo de trabajo EULAR ha actualizado estas recomendaciones (75). En relación con la ecografía, destaca una modificación significativa: el uso de la ecografía de arterias temporales y axilares debe ser considerado como la primera modalidad de imagen para evaluar la inflamación mural en pacientes con sospecha de ACG. A diferencia de la recomendación de 2018, donde se hacía una distinción entre fenotipos craneales y extracraneales, y se recomendaba la ecografía solo para el primer fenotipo, el grupo de trabajo de EULAR reconoce que la ACG representa una única enfermedad dentro de un espectro con fenotipos que se superponen. La evaluación de las arterias axilares se sugiere para todos los pacientes con sospecha de ACG, ya que mejora el rendimiento diagnóstico y puede servir como punto de referencia para la comparación con posibles exámenes futuros (75).

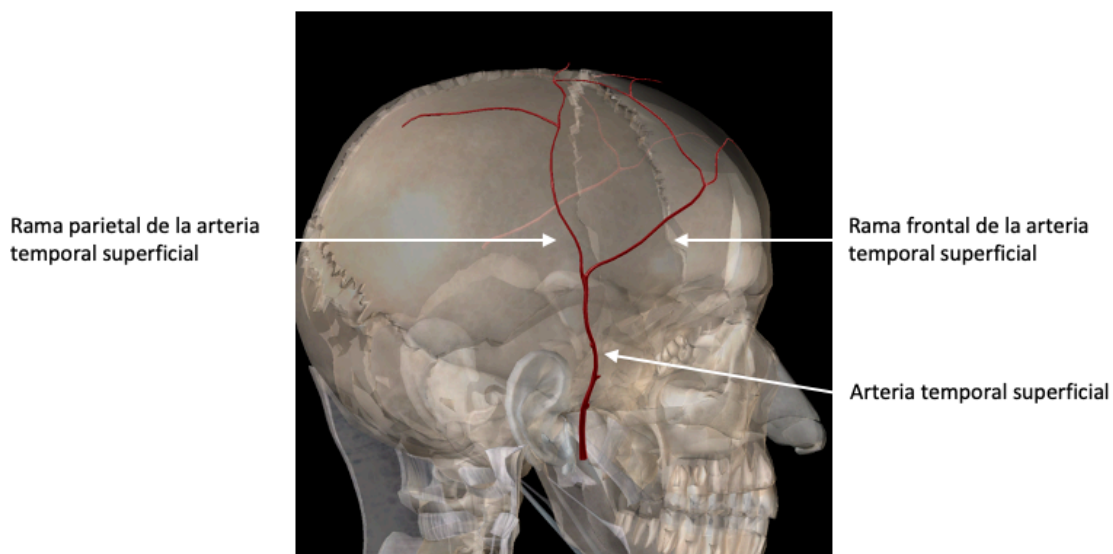
7.2.1. Aspectos anatómicos y técnicos sobre la ecografía de arterias temporales y grandes vasos

La exploración siempre debe incluir (75):

- Las arterias temporales superficiales comunes con sus ramas frontal y parietal, en total de 6 vasos (**IMAGEN 4**).
- Las arterias axilares (AA), un 50% de los pacientes con ACG podrían tener afectación de la arteria axilar (76–78).

En situaciones en las que la ecografía de arterias temporales y axilares no sea diagnóstica, y la sospecha clínica de ACG continúe siendo elevada, otras arterias, tales como la facial, occipital, carótida, vertebrales, subclavias, pueden ser valoradas (75).

IMAGEN 4. Anatomía vascular de la arteria temporal



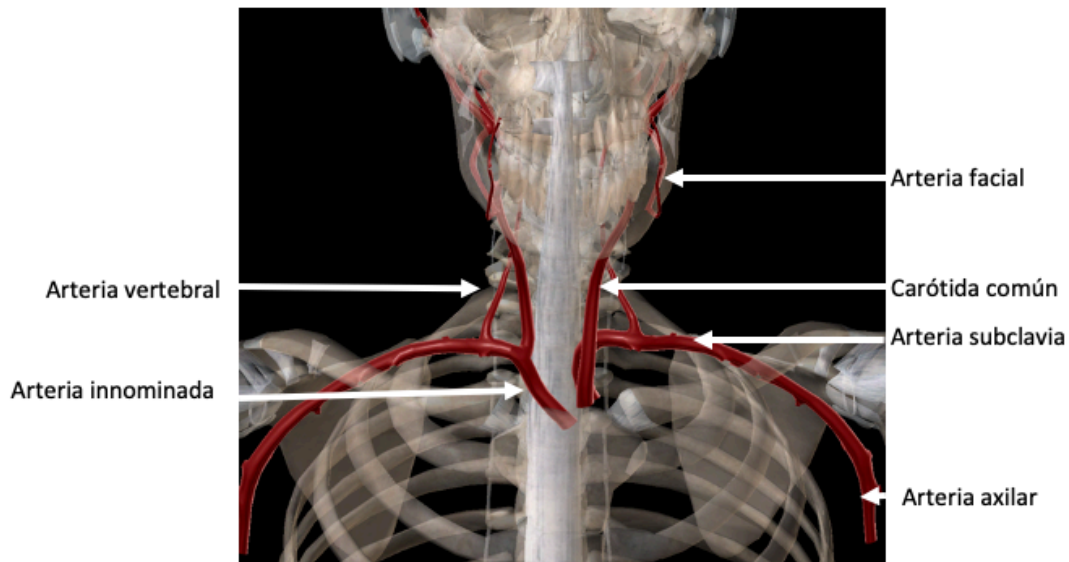
La afectación extracraneal en la ACG es muy frecuente, entre el 35-80% de pacientes con síntomas craneales, presentan afectación de grandes vasos por pruebas de imagen (75,79). Aproximadamente un 12% afectación aislada de grandes vasos. La inclusión de un ecografía de grandes vasos, al menos axilar y subclavias, junto con AT bilateralmente, aumenta la sensibilidad del 83.9 al 96.6% y el valor predictivo negativo del 88.5 al 98.2% para el diagnóstico de ACG (80).

En los últimos años, gracias a nuevas herramientas diagnósticas, se ha descrito una alta frecuencia de afectación de la enfermedad extracraneal en pacientes con ACG, motivando a diferentes equipos de investigación a estudiar los hallazgos de ultrasonido en territorios extracraneales aparte de las arterias axilares, como las arterias subclavias, occipital, facial, carótida y vertebral en pacientes con ACG (76–78,81) (**IMAGEN 5**)

- **Arterias subclavias:** a nivel medio y distal. La parte proximal de la arteria subclavia y la arteria carótida común izquierda solo pueden verse a una resolución más baja porque están ubicadas más profundamente (80).
- **Carótidas:** Diamantopoulos *et al.*, en 2014 describió que añadir la exploración de la arteria carótida común tenía una excelente sensibilidad y alta especificidad para diagnosticar ACG (82). Cuando se trata de las carótidas y la ACG, se deben tener en cuenta dos aspectos:
 - o las arterias carótidas comunes están involucradas más a menudo que las arterias carótidas internas y externas proximales en ACG
 - o la arteriosclerosis de las arterias carótidas es común entre el grupo de edad de pacientes con sospecha de ACG.
- **Arterias occipitales:** están ubicadas superficialmente detrás del pabellón auricular. Estas arterias se ven afectadas con menos frecuencia que las arterias temporales o axilares, pero específicamente en algunos pacientes, particularmente si presentan dolor retroauricular (83).
- **Arterias faciales:** rodean el cuerpo de la mandíbula. La ecografía detecta la afectación de la arteria facial en el 31% de los pacientes con ACG, pero este porcentaje puede aumentar en pacientes con deterioro visual o claudicación mandibular (84,85).
- **Arterias vertebrales:** la sonda nos permite objetivar segmentos de las arterias entre los procesos transversos vertebrales. Se debe sospechar la afectación de

vasculitis de las arterias cerebrales en pacientes con infartos cerebrales y reactantes de fase aguda elevados porque la afectación de las arterias vertebrales generalmente ocurre con infartos en el territorio afectado (86–88).

IMAGEN 5. Anatomía vascular de grandes vasos suparaaórticos.



7.2.2 Definiciones OMERACT de las lesiones elementales ecográficas

El Grupo de Trabajo de Ecografía en Vasculitis de Grandes Vasos de Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) se constituyó para estandarizar las definiciones de las lesiones elementales detectadas por ecografía sugerentes de ACG (89). Su intención fue alcanzar un consenso para las definiciones de características vasculares normales y patológicas que aparecen en las arterias temporales y grandes arterias extracraneales, detectadas por ecografía.

Definiciones OMERACT de las lesiones elementales ecográficas (90)

- **Arterias temporales y grandes vasos no patológicas:** se caracterizan por imágenes pulsátiles, arteria compresible con lumen anecoico rodeado por tejido de eco medio a hipoeicoico.

<ul style="list-style-type: none"> • El complejo íntima-media es una ecoestructura homogénea, hipoeoica o anecoica, delimitada por dos márgenes hiperecóticos paralelos (descrito como "patrón de doble línea").
<ul style="list-style-type: none"> • Signo del 'Halo': El signo del halo es el hallazgo de ultrasonido más característico de la ACG. Fue descrito por primera vez en 1995 (91). La inflamación de la pared vascular se traduce sonográficamente en un engrosamiento homogéneo hipoeoico de la pared, es una imagen bien delimitada hacia el lado luminal, y debe ser visible tanto en planos longitudinales como transversales, aunque se observa más comúnmente en planos transversales concéntricos (89,92) (Imagen 6,7). El papel de las mediciones de IMT para el diagnóstico y seguimiento de la ACG aún es incierto, varios estudios han propuesto diferentes valores de corte, pero ninguno ha sido validado, por lo tanto, la definición del signo del halo propuesta por el grupo OMERACT no incluye la medición de IMT.
<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis: Según la definición de OMERACT (89), la estenosis en las arterias temporales se caracteriza por <i>aliasing</i>, el cual indica una zona de aceleración de la sangre donde la velocidad del flujo al menos duplica la frecuencia de emisión de pulsos del transductor observada proximal o distal de la zona de estenosis. En arterias extracraneales, el engrosamiento de la pared vascular con curvas de Doppler característica mostrando turbulencia y aumento de velocidad de flujo sistólica y diastólica (89).
<ul style="list-style-type: none"> • Oclusión: La oclusión se define como la ausencia de señales Doppler color en una arteria visible llenada con material hipoeoico, incluso con baja frecuencia de repetición de pulso y alta ganancia de color (89).
<ul style="list-style-type: none"> • Signo de compresión: A diferencia de la arteria saludable, la pared arterial engrosada permanece visible al comprimir; el engrosamiento hipoecogénico de la pared del vaso vasculítico contrasta con el tejido circundante de eco medio a hipoeoico. El signo de compresión debe evaluarse aplicando presión a través del transductor hasta que el lumen de la arteria temporal se ocluya y no quede visible ninguna pulsación arterial (89,93).

Requisitos técnicos para ecografía de arteria temporal y grandes vasos

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Todos los exámenes deben realizarse en sección <i>longitudinal y transversal</i>. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Se recomiendan sondas lineales de <i>alta frecuencia</i> |

<ul style="list-style-type: none"> • Dependiendo de la profundidad del territorio vascular a explorar, se aplicarán diferentes <i>frecuencias en modo B</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Para arterias superficiales, se requieren frecuencias altas de ≥ 15 MHz para detectar engrosamientos menores de la pared y una mayor resolución. La profundidad de la imagen debe ser de 10–20 mm para las arterias temporales. - Para explorar arterias más profundas como las arterias supraaórticas extracraneales se requieren frecuencias bajas de 7–15 MHz para obtener más penetración. La profundidad de la imagen debe ser de 30–40 mm para las arterias supraaórticas extracraneales.
<ul style="list-style-type: none"> • El <i>enfoque</i> debe estar al nivel de la arteria que estamos explorando. Para evitar la apariencia anecoica de la pared arterial y el llenado insuficiente o excesivo del lumen del vaso, se deben ajustar la ganancia en modo B y la ganancia Doppler color.
<ul style="list-style-type: none"> • La aplicación de <i>Doppler</i> es muy diferente de la utilizada para condiciones artríticas. Para las arterias temporales, las frecuencias de Doppler deberían ser de 7–12 MHz y para las arterias supraaórticas extracraneales de 4–8 MHz. Hay artefactos de Doppler que debemos conocer para reconocerlos, como los artefactos de espejo y reverberación.
<ul style="list-style-type: none"> • La <i>frecuencia de repetición de pulso (PRF)</i> debería ser de 2–3.5 kHz y 3–4 kHz, respectivamente. El ajuste correcto de la PRF es crucial para evitar el <i>aliasing</i> y los artefactos de movimiento.
<ul style="list-style-type: none"> • El <i>ángulo</i> entre las ondas sonoras y la arteria debe ser $\leq 60^\circ$.

7.2.3. Evidencia sobre el uso de ecografía para el diagnóstico de ACG

Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas han jugado un papel crucial en la validación de la ecografía como herramienta diagnóstica en la ACG. Estos estudios han proporcionado un nivel de evidencia sólido, destacando la capacidad de la ecografía para identificar signos patológicos característicos de la ACG con alta precisión. Los metaanálisis han demostrado que la ecografía tiene una sensibilidad agrupada del 88% y una especificidad del 96% en estudios con bajo riesgo de sesgo (75,94).

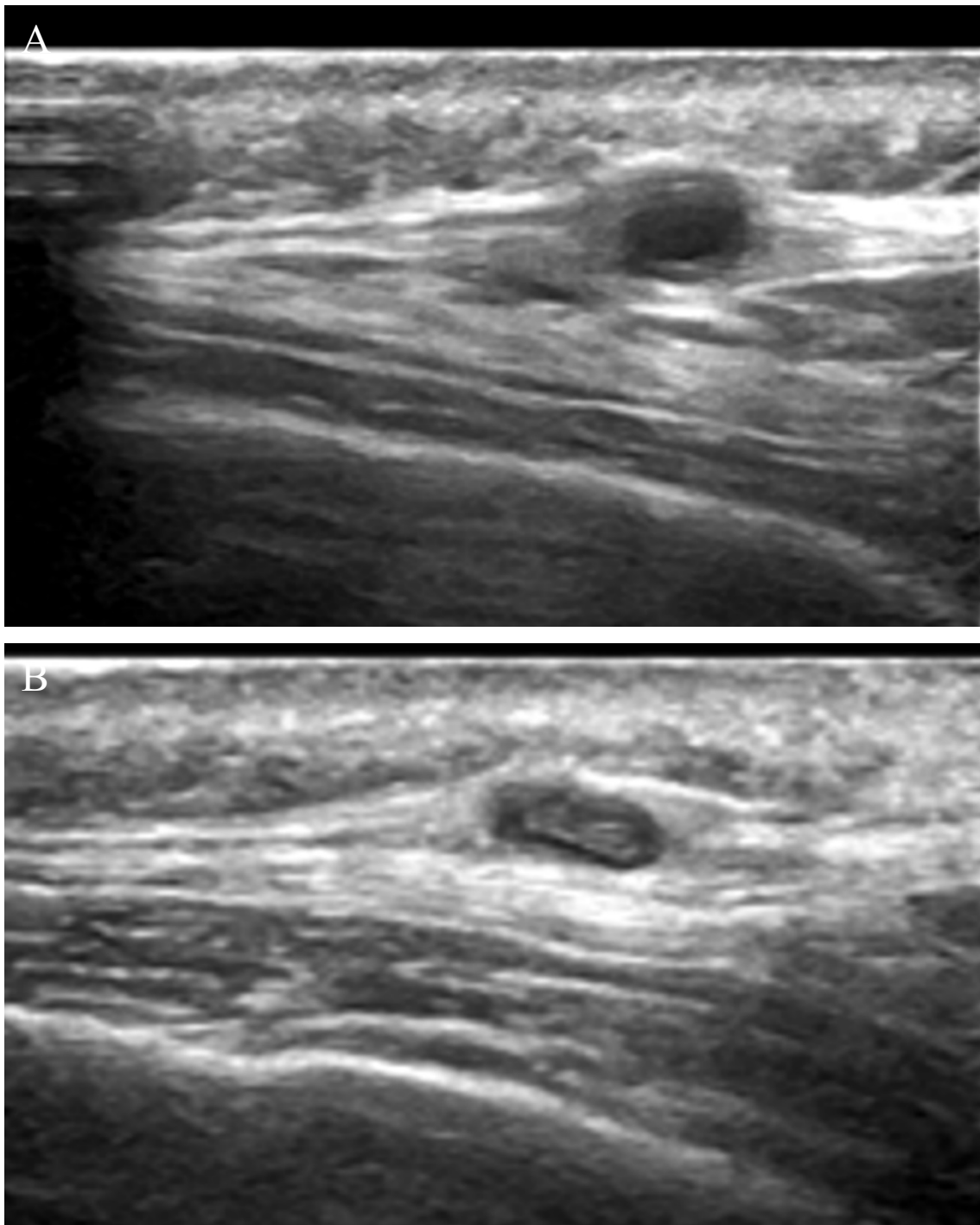
El *signo del halo (IMAGEN 6A)* en la ecografía comparado con los criterios ACR 1990, presentan una sensibilidad es del 43-77% y la especificidad alcanza el 89-100%

(95–98). La sensibilidad y especificidad de la prueba pueden aumentar si el signo del halo está presente en más de una arteria, hasta el 100% si es bilateral (99,100).

El *signo de la compresión (IMAGEN 6B)* ha mostrado un buen rendimiento diagnóstico, no solo por su simplicidad y alto acuerdo interobservador (K 0,92), sino porque es comparable al signo del halo en la práctica diaria con un valor predictivo positivo de hasta el 100% para el diagnóstico de ACG (93,101).

El estudio TABUL ofrece una perspectiva valiosa sobre el uso de la ecografía en comparación con la BAT para el diagnóstico de la ACG. Este estudio prospectivo, multicéntrico de casos incidentes ha brindado datos cruciales sobre la eficacia y la eficiencia de estas técnicas de diagnóstico. La ecografía mostró una sensibilidad del 54% y una especificidad del 81% comparada con el diagnóstico de referencia. Aunque la sensibilidad parece relativamente baja, la especificidad es bastante alta, lo que indica que la ecografía es efectiva para excluir la ACG en pacientes que no la padecen. La BAT mostró una sensibilidad mucho menor del 39%, pero una especificidad perfecta del 100%. Utilizar ambas modalidades, inicialmente realizando una ecografía y siguiendo con una BAT en aquellos pacientes con resultados negativos en la ecografía, aumentó la sensibilidad al 65%. Este enfoque combinado mejora la capacidad de detectar ACG, asegurando que menos casos pasen desapercibidos. La evaluación de coste-efectividad favoreció a la ecografía sobre la BAT. Dado que la ecografía es menos invasiva y puede realizarse más rápidamente y a menudo a menor costo que la BAT, esta puede ser una opción más viable económicamente (71).

IMAGEN 6. Signo ecográfico del halo (A) y compresión (B).



A. Corte transversal de arteria temporal con signo del halo en paciente con ACG. B. Mismo corte transversal al ejercer presión sobre la arteria, con presencia del signo del halo. *Imágenes propias*

El diagnóstico oportuno y el manejo adecuado de la ACG son cruciales para prevenir complicaciones graves, como la pérdida de visión, que aún afecta aproximadamente al 25% de los pacientes según estudios recientes (57,102). La implementación de vías de diagnóstico y manejo rápidos, especialmente aquellas

lideradas por reumatólogos, ha mostrado ser efectiva en reducir la incidencia de pérdida de visión y otros resultados adversos asociados con esta enfermedad (35,103).

Establecer protocolos de acción rápida para el diagnóstico y tratamiento de la ACG puede marcar una diferencia significativa en los resultados del paciente. Requiere de comunicación efectiva con el médico general y los colegas de urgencias para asegurar que los pacientes con síntomas sospechosos de ACG sean referidos y tratados de manera prioritaria, coordinación con otros especialistas según sea necesario, dependiendo de la presentación clínica del paciente y de las complicaciones asociadas. La creación de estas vías no solo mejora la velocidad y la eficacia del diagnóstico y del tratamiento inicial sino que también organiza el seguimiento a largo plazo, crucial para monitorizar la respuesta al tratamiento y manejar cualquier efecto secundario o complicación. Implementar estas estrategias a nivel de sistemas de salud puede ser desafiante, pero es esencial para mejorar significativamente la calidad de vida y los desenlaces en pacientes con ACG.

7.2.4. Dificultades y consideraciones

La ecografía debe realizarse lo antes posible, idealmente antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides o tan pronto como sea posible tras su inicio, preferiblemente dentro de la primera semana. El tratamiento con glucocorticoides, que es el estándar en el manejo de la ACG, tiene un efecto antiinflamatorio potente y rápido. Esto puede reducir significativamente las señales de inflamación que la ecografía busca detectar, como el "signo del halo", que es indicativo de la inflamación de la pared arterial. Dada la urgencia en prevenir complicaciones graves de la ACG, como la pérdida de visión, el tratamiento con glucocorticoides no debe retrasarse en espera de pruebas diagnósticas, incluida la ecografía. La rapidez en iniciar el tratamiento puede ser decisiva para el pronóstico del paciente (69,75).

La ecografía es altamente operador-dependiente, lo que significa que la calidad y la precisión de los resultados pueden variar considerablemente según la experiencia y el entrenamiento del técnico o médico que realiza la exploración. Se recomienda una

curva de aprendizaje de alrededor de 300 exploraciones para que los operadores adquieran la competencia necesaria para proporcionar resultados confiables (31,104). Este número subraya la necesidad de un entrenamiento extenso y práctica regular antes de que un clínico pueda usar la ecografía de manera efectiva en un entorno clínico, especialmente para diagnósticos complejos como la ACG. Es importante recordar que pueden aparecer pruebas falsas positivas o falsas negativas (Tabla 5).

La aterosclerosis puede imitar el signo del halo (89), y otras enfermedades pueden presentar un signo del halo debido a infiltrados inflamatorios que llevan al engrosamiento de la pared y se traducen en un halo hipoecogénico alrededor del lumen arterial (104). El signo del halo se ha encontrado en el 4.6% de las pruebas como un falso positivo para ACG en otras enfermedades como vasculitis sistémica (vasculitis asociada a ANCA, panarteritis nodosa), vasculitis secundaria infecciosa o vasculitis como (osteomielitis de base del cráneo, neurosífilis), condiciones hematológicas (linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple). Debemos recordar que el rendimiento de la ecografía depende de la situación clínica en la que se aplique y mostrará la mayor rentabilidad en aquellos que presenten datos clínicos concordantes. Hay evidencia de que el rendimiento diagnóstico de la ecografía mejora con el aumento en el número de ramas vasculares afectadas. Esto se debe a que la afectación de múltiples arterias puede hacer más evidentes los patrones de inflamación, como el signo del halo, que es más fácilmente detectable en múltiples sitios (71,96,104,105).

7.2.5. Biopsia de arteria temporal vs. ecografía para ACG

Existe un debate abierto sobre si la ecografía es mejor que la BAT, y hasta la fecha, no existe un consenso claro ya que existen diferentes variables en sentidos contrarios. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la BAT tiene algunas limitaciones en ACG ya que se han encontrado diferentes patrones histológicos de infiltrados inflamatorios en la BAT (106). La heterogeneidad de la enfermedad, las lesiones salteadas, sus distintos fenotipos, la influencia de tratamientos previos y el muestreo, todo influye en este tema controvertido. Así pues, se han de valorar las exploraciones

por su sensibilidad y especificidad con el objetivo de seleccionar la opción más eficaz para mejorar la atención al paciente con sospecha de ACG (**TABLA 4**).

El estudio TABUL y la revisión sistemática realizada por Rinagel et al., ofrecen perspectivas importantes sobre la variabilidad y la eficacia en el diagnóstico de la ACG utilizando tanto la BAT como la ecografía de la arteria temporal. El estudio TABUL destacó una variabilidad considerable entre patólogos en la interpretación de las biopsias, con un coeficiente de correlación kappa de 0.62 (IC 95% 0.49-0.76). Esto sugiere una concordancia moderada, indicando que, aunque útil, la interpretación de las biopsias puede ser subjetiva y variar entre los diferentes observadores. La BAT demostró tener una sensibilidad del 39% y una especificidad del 100% (71). El metanálisis de Rinagel et al., evaluó la sensibilidad y especificidad de la ecografía, enfocándose en el "signo del halo" como un indicador de inflamación en la arteria temporal. El análisis agregado de 20 estudios relevantes mostró que la ecografía, cuando detecta un halo hipoecoico, tiene una sensibilidad del 68% (IC 95% entre 57% y 78%) y una especificidad del 81% (IC 95% entre 75% y 86%) (98).

El uso de la ecografía de la arteria temporal en el diagnóstico de la ACG es un tema de debate continuo en la comunidad médica, como lo destacan el metaálisis de Pouncey *et al.*, que encuentra evidencia limitada sobre su precisión (107). Subraya algunos de los desafíos metodológicos y de estandarización que pueden influir en la interpretación de los resultados de la ecografía en diferentes contextos clínicos. En este metaanálisis, se extrajeron datos utilizando formularios estandarizados, los estudios emplearon la herramienta QUADAS-2, un estándar reconocido para evaluar la calidad de los estudios de precisión diagnóstica. La certeza de la evidencia fue calificada utilizando el enfoque GRADE, que considera factores como la consistencia de los datos, la precisión de los resultados, y la directividad de la evidencia. En este caso, la ecografía mostró una sensibilidad moderada y una buena especificidad, pero la certeza de la evidencia fue limitada. Los datos de los estudios fueron heterogéneos, lo cual puede ser resultado de diferencias en los diseños de estudio, las poblaciones estudiadas, y las técnicas de ecografía utilizadas. Un factor crítico en la evaluación de la ecografía es el

umbral utilizado para definir un "halo significativo." La falta de estandarización en este criterio o la falta de reporte sobre el mismo pueden afectar significativamente la interpretación de la sensibilidad y especificidad del método (107).

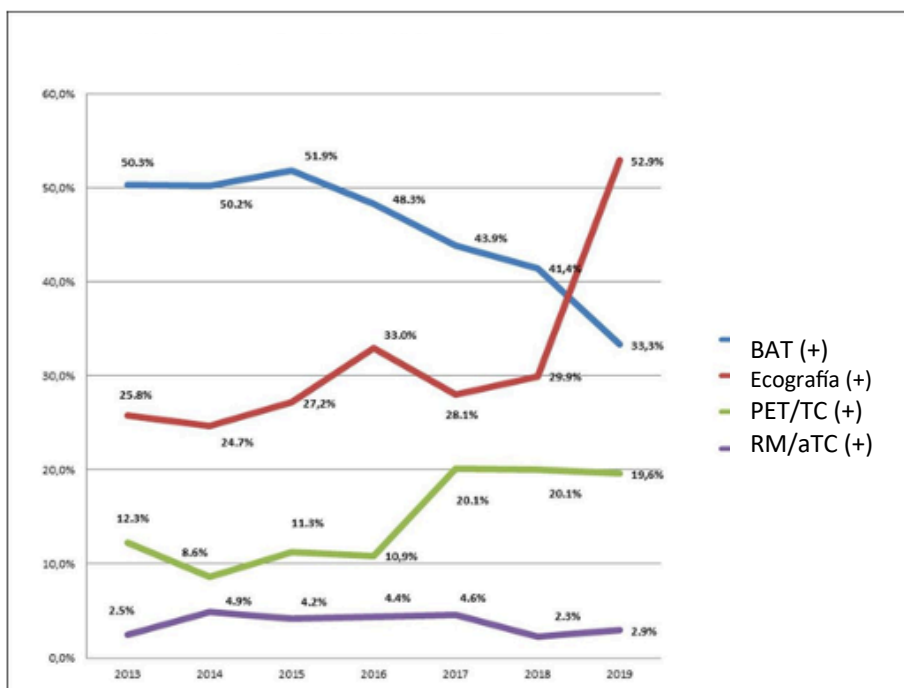
TABLA 4. Ventajas y desventajas de la ecografía de arteria temporal y grandes vasos.

Ventaja	Desventaja
En el mismo punto de atención con un resultado inmediato	Dependiente del operador
No invasiva, no radiación	
Costo efectivo	Curva de aprendizaje
Alta sensibilidad y especificidad	Aorta no valorable

Tabla propia

La influencia de las directrices y recomendaciones de EULAR ha sido significativa en la práctica médica, como se ha demostrado con el aumento en el uso del ultrasonido en el diagnóstico y manejo de la ACG (69). De Miguel *et al.*, reporta el uso del ultrasonido ha aumentado hasta un 20.3% en un año. Este aumento refleja una mayor aceptación del ultrasonido como una herramienta de diagnóstico principal debido a su eficacia, inmediatez en la obtención de resultados, y su naturaleza no invasiva (108) (**FIGURA 3**).

FIGURA 3. Evolución temporal del uso de diferentes pruebas para el diagnóstico de ACG (2013-2019). *Imagen de De Miguel et al.* (108)



7.3 18F-FDG-PET/TC

En los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2022, se han integrado las pruebas de imagen, donde la detección de la captación de 18F-FDG en la pared arterial de la aorta mediante PET-TC representa un avance diagnóstico (61) (**IMAGEN 7**). Esta modificación, refleja la acumulación de evidencia que respalda la idoneidad de un diagnóstico de ACG basado en pruebas de imágenes, en contraste con la BAT convencional (109). Además, un factor determinante para la aceptación de las pruebas de imagen como herramienta diagnóstica es el creciente reconocimiento de la forma extracraneal de la ACG (109).

Recientemente, las recomendaciones EULAR/ACR, consideran que el 18F-FDG-PET/TC debe ser la primera alternativa en pruebas de imagen para valoración de vasculitis extracraneal debido a su alto valor diagnóstico, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 95%, tomando el diagnóstico clínico como estándar de referencia, y la posibilidad de detectar otras patologías graves como infecciones o neoplasias, particularmente en pacientes con síntomas atípicos (75).

IMAGEN 7. Tomografía de cuerpo entero por emisión de positrones con 18F-FDG. Afectación extracraneal de arterias carótidas, subclavias, aorta torácica y abdominal, ilíacas y femorales. *Imagen cedida por Dra. Patricia Moya.*



Es pertinente destacar que las modalidades de imágenes también proporcionan una oportunidad para la vigilancia continua ante la posible evolución de complicaciones vasculares a largo plazo, algunas de las cuales podrían tener implicaciones potencialmente graves. Además, estas modalidades resultan instrumentales para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento (109). Tras la revolución terapéutica desencadenada por el influyente ensayo clínico GIIACTA en la ACG, la monitorización de la actividad de la enfermedad durante el tratamiento ha adquirido una importancia clínica fundamental (110).

7.3.1. Evidencia sobre el uso de PET/TC para el diagnóstico de ACG

Hasta hace pocos años, la resolución de la imagen y la cercanía del cerebro, que naturalmente tiene alta actividad metabólica y una gran avidéz por la glucosa (o

análogos de glucosa como la FDG), puede interferir con la detección precisa de la inflamación en las arterias craneales. Esto se debe a que la emisión radiactiva del cerebro puede enmascarar o hacer menos discernibles las señales provenientes de las arterias inflamadas en el cráneo (69).

No obstante, los avances tecnológicos recientes han posibilitado un examen más minucioso de estos vasos sanguíneos más pequeños, y en la actualidad, el 18F-FDG-PET/TC es reconocido como una prueba de imagen válida para evaluar las arterias craneales (111). El estudio Giant Cell Arteritis and PET Scan (GAPS) representa un avance significativo en la evaluación de la utilidad del PET/TC con 18F-FDG para el diagnóstico de la ACG. Este estudio prospectivo, doble ciego y transversal, ha contribuido datos valiosos sobre la efectividad de esta modalidad de imagen en la detección de la ACG en comparación tanto con la BAT como con el diagnóstico clínico. Incluyó la evaluación de 18 segmentos arteriales, que abarcaron arterias temporales, occipitales, maxilares, vertebrales, carótidas, subclavias, axilares bilaterales, la arteria braquiocefálica, y la aorta en sus segmentos ascendente, arco y descendente. El estudio demostró una sensibilidad del 92% y una especificidad del 85% cuando se comparó con la BAT. Cuando se comparó con el diagnóstico clínico, el PET/TC mostró una sensibilidad del 71% y una especificidad del 91%, lo que indica que el PET/TC es también efectivo en un contexto clínico más amplio. Mostró un VPN elevado del 98%, y ventajas sobre la BAT, no solo en la detección de la ACG sino también en la identificación de condiciones que imitan la vasculitis y la aortitis. Estas ventajas incluyen la capacidad de visualizar la actividad inflamatoria a lo largo de múltiples segmentos arteriales y detectar inflamación en áreas no accesibles mediante biopsia (111).

El PET/TC de cuerpo entero presenta una ventaja adicional sobre otras modalidades de imágenes en casos de sospecha de VGV, ya que tiene la capacidad de descartar diagnósticos diferenciales relevantes, como malignidad e infección (75,112,113). Adicionalmente, el PET/TC está siendo reconocida cada vez más como el estándar de oro en la investigación de la PMR. Esto se debe a los excelentes valores de sensibilidad y especificidad cuando se detectan combinaciones de anormalidades en

sitios correspondientes a inflamación musculotendinosa (114). Dada la superposición de patologías, el reconocimiento de este subconjunto de enfermedad podría resultar igualmente útil en situaciones de incertidumbre diagnóstica (109).

Duftner *et al.*, abarca en un metaanálisis y revisión sistemática de la literatura estudios prospectivos desde 2017 hasta 2022 ofrece una perspectiva valiosa sobre la eficacia del 18F-FDG-PET/TC en el diagnóstico de la ACG (94). Se examinaron 4 estudios relacionados con el uso de 18F-FDG-PET/TC en el diagnóstico de ACG, que incluyeron un total de 259 pacientes. La sensibilidad agrupada del 18F-FDG-PET/TC fue del 80% (IC 95%, 70-97%) y la especificidad agrupada fue del 91% (IC 95%, 67-98%), demostrando que la PET/TC también es efectiva en identificar correctamente a aquellos que no tienen la enfermedad, minimizando así los falsos positivos. La razón de verosimilitud positiva de 14,5 (IC 95%, 2,21-94,96) sugiere que los pacientes con ACG tienen aproximadamente 14 veces más probabilidades de tener un resultado positivo en la PET/TC comparado con los pacientes que no tienen ACG, lo que refuerza la fuerza de un resultado positivo de la prueba. La razón de verosimilitud negativa de 0,26 (IC 95%, 0,18-0,37) indica que si la PET/TC es negativa, la probabilidad de que el paciente tenga ACG se reduce significativamente (94).

7.3.2. Consideraciones y dificultades

7.3.2.1. Definiciones y criterios de interpretación:

La principal limitación para establecer el 18F-FDG-PET/TC como una herramienta de diagnóstico estandarizada enfrenta desafíos significativos, principalmente debido a la falta de definiciones uniformes y aceptadas internacionalmente para la interpretación de los hallazgos relacionados con la inflamación vascular y PMR en función de la intensidad y el patrón de captación de la fructosa (113).

Para mejorar la precisión y la utilidad de la 18F-FDG-PET/TC en el diagnóstico de ACG, se han propuesto varios métodos de interpretación:

- 7.3.2.1.1. Análisis Visual:** Evaluar visualmente la presencia de captación anormal de FDG en las arterias sospechosas. Este método requiere considerable experiencia y habilidad por parte del radiólogo.
- 7.3.2.1.2. Patrón de Captación:** Observar los patrones específicos de captación que pueden indicar ACG, como la captación lineal a lo largo de las arterias.
- 7.3.2.1.3. Grado de Captación:** Clasificar la intensidad de la captación de FDG, lo cual puede ayudar a distinguir entre actividad inflamatoria leve, moderada o severa.
- 7.3.2.1.4. Puntuación Vascular Total:** Desarrollar una puntuación compuesta basada en la captación en varias arterias, lo que podría proporcionar una medida más sistemática y cuantitativa de la actividad de la enfermedad.
- 7.3.2.1.5. SUV Semicuantitativo (*Standard Uptake Value*):** Utilizar valores de captación estandarizados para proporcionar una medida objetiva y cuantificable de la inflamación vascular. Este método ayuda a reducir la subjetividad en la interpretación de los resultados de PET/TC.

El consenso de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI), la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) y el Grupo de Interés por el PET (PIG), recomiendan para uso clínico (113):

Una gradación de la captación FDG, que se compara típicamente con el hígado mediante la evaluación visual utilizando la puntuación de Meller (115). Se considera un grado 2 como posiblemente positivo y un grado 3 como positivo para VGV activa (nivel de evidencia II, grado B). (**IMAGEN 8**)

Grado 0: sin captación presente, menor que el mediastino

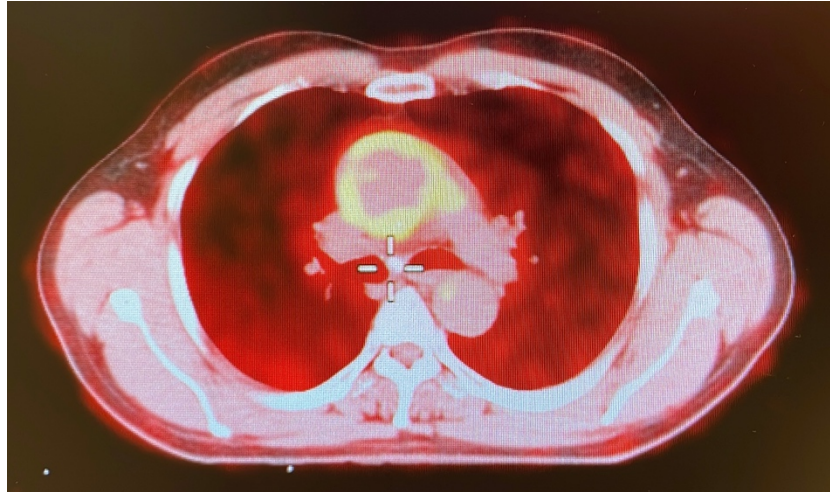
Grado 1: captación de bajo grado, presente pero menor que la del hígado

Grado 2: captación de grado intermedio, similar a la del hígado

Grado 3: captación de alto grado, entre la captación del hígado y la captación cerebral o SUVmax

- Captación articular típica de FDG en la cintura escapular y pélvica, regiones interespinosas de la columna cervical y lumbar, o las rodillas (bursa o cápsula), bursa trocantérea o isquiática, debe de evaluarse y reportarse si está presente (nivel de evidencia II, grado B)
- Normalización de la captación de la pared arterial respecto la actividad del fondo del pool venoso de sangre, es una buena referencia para asesorar la presencia de inflamación vascular (nivel de evidencia II, grado B)
- Graduar la inflamación arterial contra el hígado debe ser el método establecido (nivel de evidencia II, grado B)

IMAGEN 8. Corte axial a la altura de la aorta torácica, con captación grado 3 de 18F-FDG en paciente con arteritis de células gigantes extracraneal.



La elección entre métodos visuales y semicuantitativos puede depender de varios factores, incluyendo la disponibilidad de tecnología y experiencia, la necesidad de precisión diagnóstica versus rapidez y facilidad de uso, y el contexto clínico específico. Hoy en día, existe evidencia insuficiente para concluir si los criterios de interpretación semicuantitativos son mejores que los visuales en la práctica clínica diaria (116).

Para fines de investigación, se han desarrollado 'scores' que abarcan territorios arteriales específicos, incluyendo las carótidas, subclavias, axilares, vertebrales, la aorta ascendente, el arco aórtico, las arterias pulmonares, la aorta descendente y la aorta abdominal. El PETVAS (PET Vascular Activity Score) es una puntuación compuesta que se basa en la gradación visual de varios segmentos arteriales, típicamente entre 7 y 15 segmentos. Este enfoque proporciona una evaluación general de la carga de la enfermedad y ha demostrado ser robusto con poca variabilidad entre observadores, lo que lo hace adecuado para la evaluación de la respuesta al tratamiento en la práctica clínica. La ventaja de PETVAS sobre otros métodos es que combina la facilidad de uso de la evaluación visual con la estructura de un enfoque semicuantitativo, facilitando la comparación longitudinal de los pacientes y la evaluación de la efectividad del tratamiento (113,116).

La interpretación de los resultados debe ser cuidadosa, ya que los cambios metabólicos en la pared arterial usualmente preceden a los anatómicos. La captación de FDG se aprecia en procesos activos, y la información de estados avanzados, con calcificaciones por inflamación pasada o crónica, es aportado por la morfología de la

imagen. Finalmente, el proceso inflamatorio ha disminuido, y dejado estenosis residual o aneurismas aórticos el FDG-PET no es la mejor opción de imagen (75,113).

Para la PMR, también se han propuesto diversas puntuaciones, la mejor validada es la de Leuven, que proporciona una sensibilidad acumulada de 89,6% y una especificidad del 93,3%. La puntuación de Leuven es la suma de la puntuación visual de la captación del 18F-FDG en las bolsas interespinosas cervicales, lumbares, articulaciones esternoclaviculares, tuberosidades isquiáticas, trocánters mayores, caderas, y hombros(116,117).

Grado 0: sin captación

Grado 1: captación menor que el hígado

Grado 2: captación similar o mayor que el hígado

7.3.2.2. Preparación:

Se recomienda un ayuno de más de 6 horas, previo a la administración del 18F-FDG. Los niveles de glucosa deben ser lo más bajos posibles, preferiblemente por debajo de 7 mmol/L (<11 mmol/L para pacientes diabéticos), ya que se ha encontrado una correlación negativa entre los niveles de glicemia y la captación del 18F-FDG a la pared arterial (116,118,119).

7.3.2.3. Uso de glucocorticoides:

Una vez iniciados los GC, existe una ventana de diagnósticos de 3-10 días, si la terapia es oral, sin afectar de manera significativa su sensibilidad (120). No existen datos prospectivos, por lo que se continúa recomendando esta ventana de oportunidad. Además, los GC aumentan la captación por el hígado del 18F-FDG, afectando por tanto la puntuación visual e incurriendo en un posible infradiagnóstico (116).

7.3.2.4. Aterosclerosis:

La captación de las arterias ateroscleróticas, especialmente en los pacientes mayores, y las arterias iliofemorales, puede reducir la especificidad del diagnóstico de VGV por 18F-FDG-PET/TC (121).

Se ha de tener en cuenta hallazgos que puedan categorizar a estos pacientes, tales como: la presencia de calcificaciones en el CT, lo que decantaría hacia aterosclerosis; el patrón de la captación, en donde la VGV, presentará una captación lineal, difusa, circunferencial, a diferencia de la aterosclerosis, que presentará un patrón parcheado y con una captación de menor intensidad (122).

Por otro lado, se ha evaluado si el uso previo y concomitante al diagnóstico de ACG, con estatinas, puede reducir la inflamación en FDG-PET/TC en este grupo de pacientes. Los resultados preliminares en pacientes con fenotipo craneal, mixto, PMR 'aislada' o FOD (N= 129) sugieren que las estatinas pueden ejercer un papel potencialmente protector en la inflamación vascular de los pacientes con ACG y PMR y que el uso de estatinas, podría reducir la captación de FDG de las paredes vasculares (123).

7.3.3. Otros factores pronósticos de un 18F-FDG-PET/TC positivo:

A un lado de los factores técnicos y el uso de glucocorticoides antes comentados, existen posibles factores clínicos, biológicos que podrían sugerir un perfil de paciente en el que encontremos con mayor probabilidad una prueba positiva. Se ha visto cierta correlación positiva en pacientes jóvenes (124,125), con menor hemoglobina, recuento plaquetario elevado y síntomas sistémicos (126).

8. Tratamiento

8.1. Recomendaciones EULAR sobre el manejo de las vasculitis de gran vaso

La gestión de la ACG requiere un enfoque cuidadoso y decidido, especialmente en casos donde existe un riesgo significativo de complicaciones graves como la pérdida de visión. La administración precoz y adecuada de GC juega un papel crucial en el

tratamiento y puede tener un impacto dramático en el pronóstico del paciente. El tratamiento temprano no solo busca controlar la inflamación sistémica, sino también prevenir la progresión de la pérdida de visión y otras complicaciones isquémicas (32,127).

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de ACG suele ser de aproximadamente 40-60 mg al día de prednisona (32,127). Esta dosis alta es esencial para inducir rápidamente la remisión y controlar los síntomas. La respuesta a los glucocorticoides en pacientes con ACG es generalmente rápida y notable, tanto que la mejora sintomática puede considerarse un indicativo de diagnóstico. Esto es especialmente relevante en el contexto de la PMR, donde los síntomas de inflamación sistémica pueden mejorar en tan solo 2 a 3 días. Mientras los síntomas relacionados con el flujo sanguíneo alterado, como la claudicación mandibular y los trastornos visuales en ACG, pueden tomar más tiempo en mejorar y resolverse completamente (127).

El efecto genómico máximo de los GC es alrededor de 100 mg de prednisona o equivalente, no hay evidencia clara de que las dosis iniciales superiores a 60 mg al día sean más efectivas que 60 mg al día en la prevención de eventos isquémicos u otros puntos finales relevantes (128). Cabe destacar que los efectos genómicos de los GC dependen de ciertos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos específicos del paciente. Estos incluyen, por ejemplo, el número total de células (cuantificado indirectamente por el peso), el número de receptores de glucocorticoides por célula y la afinidad de unión del receptor de glucocorticoides (129). La relativamente alta variabilidad de estos factores explica por qué no se puede predecir de manera absolutamente correcta la eficacia dependiente de la dosis de la terapia con glucocorticoides, ni se recomienda una terapia adaptada al peso con glucocorticoides (32). Como consecuencia, y dado que las diferencias entre ciertas dosis o dosis adaptadas al peso de glucocorticoides no se han probado rigurosamente en ensayos clínicos, las recomendaciones actuales proporcionan rangos de dosis (32,127).

En pacientes con ACG con pérdida visual aguda o amaurosis *fugax*, se debe considerar la administración de metilprednisolona intravenosa de 0,25 a 1 g durante hasta 3 días, ya que estas dosis altas tienen efectos tanto genómicos como no genómicos rápidos (32,128,129). Sin embargo, solo hay datos clínicos retrospectivos de baja calidad que respaldan esta recomendación (130,131). Dada la limitada calidad de la evidencia, EULAR recomienda limitar el uso de la terapia intravenosa con dosis altas de pulso de GC en pulsos endovenosos a pacientes con ACG complicada, como aquellos con síntomas visuales relacionados con la ACG (32).

Se recomienda reducir la dosis de GC una vez alcanzada la remisión. Un régimen de reducción de GC debe sopesar el riesgo de recaída frente al riesgo de eventos adversos relacionados con los GC. Varios estudios observacionales de cohortes grandes han demostrado tasas de recaída del 34% al 75% en pacientes con ACG tratados con terapia con GC (32). La gran variación en el riesgo de recaída en esos estudios se debió probablemente a diferentes definiciones de recaída y diferentes protocolos de reducción. Cada recaída requiere la reinstauración o el aumento de la dosis de los GC, lo que resulta en una exposición acumulativa alta a los GC en una proporción sustancial de pacientes y aumenta el riesgo de eventos adversos relacionados con los GC.

8.2.1. Tocilizumab en ACG

El ensayo GiACTA (GCA Actemra) cambió fundamentalmente la aproximación al tratamiento de los clínicos que tratan la ACG. Este ensayo controlado aleatorio de fase 3 comparó una reducción gradual de prednisona de 26 semanas y tocilizumab (TCZ) subcutáneo en intervalos semanales o quincenales con una reducción gradual de prednisona de 26 o 52 semanas, ambas combinadas con inyecciones de placebo (110). Los pacientes asignados aleatoriamente a cualquiera de los regímenes de TCZ tenían significativamente más probabilidades de estar en remisión sostenida a la semana 52 en comparación con cualquiera de los grupos de placebo, recibieron significativamente menos prednisona e informaron mejoras significativas en la calidad de vida relacionada con la salud (132). Las pautas de práctica clínica de la EULAR y de la ACR han recomendado su uso, aunque con algunas diferencias (32,70). Mientras que la ACR

recomienda TCZ desde el principio para todos los pacientes elegibles, la EULAR lo recomienda como terapia inicial para pacientes con alto riesgo de eventos adversos relacionados con los GC y para pacientes con recaídas (32,70).

8.3. Metaanálisis y revisiones sistemáticas acerca de tratamientos en ACG

Recientemente, Dua *et al.*, llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis sobre los beneficios y daños de tratamientos frecuentemente utilizados en ACG. Se revisaron 399 artículos de texto completo que abordaban preguntas sobre la ACG para informar 27 preguntas sobre Población, Intervención, Comparación y Resultado. No se encontró beneficio con los GC intravenosos en comparación con los GC orales de alta dosis en pacientes con síntomas isquémicos craneales (27,4% vs 12,3%; odds ratio [OR] 2,39 [IC del 95% (IC) 0,75-7,62], [evidencia de certeza muy baja]). El TCZ semanal con reducción gradual de GC a las 26 semanas fue superior a la reducción gradual a las 52 semanas en pacientes que lograron la remisión (riesgo relativo [RR] 4,00 [IC del 95% 1,97-8,12], [evidencia de certeza baja]). Las terapias inmunosupresoras no con GC en comparación con los GC solos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la recaída a 1 año (OR 0,87 [IC del 95% 0,73-1,04], [evidencia de certeza moderada]) o en eventos adversos graves (OR 0,81 [IC del 95% 0,54-1,20]; [evidencia de certeza moderada]) (133).

Para evaluar la eficacia y seguridad de la leflunomida en las vasculitis de grandes vasos, una reciente revisión sistemática y metaanálisis, por Narvaez, *et al.*, identificó siete estudios que evaluaron el uso de leflunomida en ACG. Todos fueron estudios observacionales no controlados con un alto riesgo de sesgo, lo que implica una certeza de evidencia baja o muy baja. En ACG, la proporción agrupada de pacientes que lograron al menos una remisión parcial fue del 60% (0,17-0,95). La reducción media de la dosis de prednisona después del tratamiento con leflunomida fue de 15,63 mg/día (1,29-32,55) y el 53% de los pacientes pudieron suspender los glucocorticoides (0,25 - 0,80). Se observaron recaídas en el 21% de los casos (0,14-0,28) y eventos adversos en el 28% (0,12-0,46). La comparación de leflunomida con metotrexato mostró una eficacia y tolerancia similares (134).

Gérard et al., aborda la eficacia y seguridad de las terapias adyuvantes, ahorradoras de GC en ACG de reciente diagnóstico o recaída y su impacto en el régimen de reducción gradual de GC en la efectividad adyuvante. La calidad de la evidencia se resumió con GRADE. De 680 publicaciones, se incluyeron 16 estudios (1,068 participantes) que evaluaron varias terapias adyuvantes en comparación con solo GC. Ningún estudio comparó adyuvantes entre sí. El riesgo de sesgo fue alto en 5/7 ensayos. Este metaanálisis no mostró un beneficio significativo para el metotrexato. Concluyen que el TCZ, parece reducir la tasa de recaída en la ACG a la semana 52, pero la calidad de la evidencia fue moderada. Ninguna otra molécula ha demostrado eficacia. No se encontró una interacción significativa en la tasa de recaída según el régimen de reducción gradual de GC (135).

9. Pronóstico

9.1 Complicaciones

En trabajos previos publicados (59), definimos a los pacientes según presentan :

9.1.1. Complicaciones agudas: como complicaciones isquémicas graves y/o enfermedad oclusiva "verdadera"

9.1.1.1. Complicaciones isquémicas graves: cuando experimentan manifestaciones visuales (como pérdida visual transitoria, incluyendo amaurosis *fugax*, pérdida visual permanente o diplopía), accidentes cerebrovasculares (como accidente cerebrovascular y/o ataques isquémicos transitorios), claudicación mandibular o estenosis de grandes arterias en las extremidades que resultaban en signos de manifestaciones oclusivas (como claudicación de miembros) de inicio reciente. Las complicaciones isquémicas, se consideraron relacionadas con la ACG si ocurren en el período entre el inicio de los síntomas de la ACG y un mes después del inicio del tratamiento con corticosteroides.

9.1.1.2. *Enfermedad oclusiva "verdadera"*: si presentan pérdida visual permanente, accidente cerebrovascular y/o enfermedad oclusiva de miembros asociada con ACG, excluyendo pérdida visual transitoria, diplopía, ataques isquémicos transitorios y claudicación mandibular.

9.1.2. *Complicaciones tardías* como un aneurisma aórtico (**IMAGEN 8**) o estenosis arterial. La relación entre la aortitis y el posterior aneurisma aórtico sigue siendo incierta (127). En un estudio transversal que utilizó tomografía computarizada, 12 (22,2%) de 54 pacientes con ACG desarrollaron aneurismas aórticos después de 4,0 a 10,5 años con riesgos relativos que oscilan entre 3,0 y 17,3 (136). Las lesiones estenóticas distales de las arterias subclavias, axilares y braquiales ocurren en un 3% a 15% de los pacientes. Las arterias de las extremidades inferiores rara vez se ven afectadas; sin embargo, la identificación de claudicación y ruidos vasculares es importante de determinar antes de iniciar GC empíricos porque estos hallazgos, que refuerzan el diagnóstico formal de ACG, pueden resolverse con un tratamiento eficaz (127).

IMAGEN 8. Paciente con arteritis de células gigantes con aneurisma de aorta torácica. Corte axial y coronal, respectivamente. *Imágenes propias.*



9.2 Supervivencia

Los datos sobre la supervivencia de los pacientes con ACG son objeto de debate. En una revisión reciente realizada por Breuer *et al.*, se concluyó que la supervivencia y los resultados en pacientes con ACG varían considerablemente según el subtipo clínico (137). Algunos estudios han informado tasas de supervivencia similares a las de la población general (138), mientras que otros han encontrado tasas de mortalidad general más altas, especialmente entre pacientes más jóvenes o aquellos con compromiso aórtico durante el primer o segundo año desde el diagnóstico (139). Por otro lado, una revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo por Hill *et al.*, examinó el riesgo de mortalidad en pacientes con ACG, y se encontró que la mortalidad global y a largo plazo no está aumentada. Sin embargo, el grupo de pacientes con ACG reclutados a través de ingreso hospitalario presenta una tasa de mortalidad mucho más alta (140).

Permanece incierto cuál es el pronóstico para los pacientes con ACG y aortitis. La prevalencia de aortitis en la ACG se estima entre el 33% y el 65%, con aproximadamente el 10-15% de los pacientes diagnosticados con ACG que también experimentan aneurisma o ectasia aórtica. La gravedad potencial de la afectación aórtica en la ACG no debe subestimarse, ya que estudios han demostrado un aumento en la incidencia de aneurisma o disección aórtica cinco años después del diagnóstico de ACG (141).

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La ACG es una entidad que requiere un diagnóstico rápido y tratamiento precoz con GC para prevenir complicaciones potencialmente graves. De acuerdo con las últimas recomendaciones del ACR y de EULAR, en todo paciente con sospecha clínica de ACG debe obtenerse confirmación objetiva de la presencia de vasculitis mediante BAT o pruebas de imagen (33, 66, 67, 72).

Las evidencias sobre la utilidad de la ecografía para el diagnóstico de la ACG han llevado a que, en las recomendaciones de EULAR para el uso de técnicas de imagen en la vasculitis de grandes vasos en la práctica clínica, la EATAx se sitúe como la primera modalidad de imagen recomendada en pacientes con sospecha de ACG, considerándose el «*signo del halo*» no compresible como el hallazgo más sugestivo. La detección de este signo en pacientes con alta sospecha clínica permite establecer el diagnóstico sin necesidad de realizar más pruebas diagnósticas.

No obstante, el diagnóstico de la ACG continúa siendo en muchos casos un desafío en la práctica clínica, especialmente en los pacientes con un fenotipo predominantemente extracraneal, en las formas ocultas o enmascaradas, y cuando la enfermedad se manifiesta únicamente como PMR aislada, situaciones en las cuales los criterios ACR de 1990 no permiten establecer su diagnóstico.

Para mejorar su aplicabilidad, se han formulado los nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR de 2022 que incorporan el uso de técnicas de imagen (como la ecografía, la angio-RM, la angio-TC o el 18F-FDG PET-TC) y también tienen en cuenta el compromiso de grandes vasos, aunque su rendimiento aún no ha sido testado en la práctica clínica asistencial.

El escenario ideal sería utilizar la prueba de imagen diagnóstica con la que cada centro de referencia en vasculitis se encuentra más familiarizado y le sea más accesible, buscando siempre aquella que ofrezca la mayor rentabilidad diagnóstica. No obstante, en la actualización de 2023 de las recomendaciones de EULAR para el uso de técnicas de imagen en la vasculitis de grandes vasos en la práctica clínica, se prioriza el uso de la 18F-FDG PET-TC para la detección de VGV (66,72). Los GC pueden reducir la captación de 18-FDG en las paredes vasculares mientras incrementan su absorción en el hígado,

lo que puede llevar a infraestimar la presencia vasculitis. Por este motivo, se recomienda realizar la exploración idealmente dentro de los primeros 3 a 10 días después del inicio del tratamiento.

Este proyecto de investigación se centra en contrastar la utilidad de las pruebas de imagen, específicamente la ecografía vascular Doppler y el 18F-FDG PET-TC, como alternativas a la BAT para el diagnóstico de la ACG en la práctica clínica diaria, evaluando su rendimiento diagnóstico en los distintos fenotipos clínicos de la enfermedad.

HIPÓTESIS

La ecografía vascular color Doppler y la tomografía por emisión de positrones con flurodesoxiglucosa aportan datos útiles para el diagnóstico de la arteritis de células gigantes en los diferentes escenarios clínicos y en ocasiones pueden ser suficiente, pudiendo prescindir de la biopsia de arteria temporal.

OBJETIVOS

- 1) Desarrollar una propuesta de algoritmo diagnóstico para la ACG utilizando pruebas de imagen y evaluar su aplicabilidad dentro de un circuito de derivación rápida ("*Fast track*").
- 2) Evaluar la utilidad del 18F-FDG PET-TC para confirmar el diagnóstico en pacientes con alta sospecha clínica de ACG y BAT negativa
- 3) En el contexto de la ACG como una "urgencia médica", examinar cómo influye el tratamiento previo con GC en el rendimiento diagnóstico del 18F-FDG PET-TC.
- 4) Confirmar la superioridad en la práctica clínica diaria de los nuevos criterios de clasificación ACR-EULAR de 2022, que incorporan las técnicas de imagen, con los criterios ACR 1990 para la clasificación de la ACG.

MÉTODO Y RESULTADOS

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DEL PROYECTO

Este proyecto de investigación ha dado lugar a los siguientes artículos originales:

1. Estrada P, Moya P, Narváez J, Moragues C, Navarro V, Camacho O, Roig D, Cerdà D, Heredia S, Reina D, Corominas H. *Utility of applying a diagnostic algorithm in giant cell arteritis based on the level of clinical suspicion*. Med Clin (Barc) 2024 Jan 25: S0025-7753(23)00755-8. doi: 10.1016/j.medcli.2023.11.021. Online ahead of print. PMID: 38278759 **(Factor de impacto 2022: 3.9)**.
2. Narváez J, Estrada P, Vidal-Montal P, Sánchez-Rodríguez I, Sabaté-Llobera A, Nolla JM, Cortés-Romera M. *Usefulness of ¹⁸F-FDG PET-CT for assessing large-vessel involvement in patients with suspected giant cell arteritis and negative temporal artery biopsy*. Arthritis Res Ther 2024; 26:13. doi: 10.1186/s13075-023-03254-w. PMID: 38172907 **(Factor de impacto 2022: 4.9)**.
3. Narváez J, Estrada P, Vidal-Montal P, Sánchez-Rodríguez I, Sabaté-Llobera A, Nolla JM, Cortés-Romera M. *Impact of previous glucocorticoid therapy on diagnostic accuracy of [18F] FDG PET-CT in giant cell arteritis*. Semin Arthritis Rheum 2023; 60:152183. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152183. PMID: 36841055 **(Factor de impacto 2022: 5)**.
4. Narváez J, Estrada P, Vidal-Montal P, Nolla JM. *Performance of the new 2022 ACR/EULAR classification criteria for giant cell arteritis in clinical practice in relation to its clinical phenotypes*. Autoimmun Rev 2023;22:103413. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103413. PMID: 37598876 **(Factor de impacto 2022: 13.6)**.



Original

Utilidad de la aplicación de un algoritmo diagnóstico en la arteritis de células gigantes en función del grado de sospecha clínica

Paula Estrada^{a,*}, Patricia Moya^{b,1}, Javier Narváez^c, Carmen Moragues^c, Vanessa Navarro^a, Oscar Camacho^a, Daniel Roig^a, Dacia Cerdà^a, Sergi Heredia^a, Delia Reina^a y Hèctor Corominas^b

^a Servicio de Reumatología, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de septiembre de 2023

Aceptado el 18 de noviembre de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Arteritis de células gigantes

Diagnóstico

Pruebas de imagen

Ecografía

18F-FDG-PET/TC

RESUMEN

Introducción: Para llegar al diagnóstico de arteritis de células gigantes (ACG) se evalúan signos, síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos de pruebas de imagen y, en ocasiones, los resultados anatomopatológicos de la biopsia de arteria temporal (BAT). El presente estudio describe los resultados del análisis de un algoritmo basado en la clínica y la ecografía de los pacientes con sospecha de ACG, destacando su utilidad diagnóstica, al contrastar su utilización en diferentes escenarios de sospecha clínica.

Método: Estudio prospectivo multicéntrico que evalúa mediante un circuito preferente (*fast track*) a los pacientes derivados con sospecha de ACG para la realización de una ecografía de arterias temporales y axilares, agrupándose según baja o alta sospecha clínica de ACG. Cada uno de estos supuestos es evaluado por ecografía, y el resultado puede ser positiva, indeterminada o negativa, obteniendo seis posibles grupos diferentes. Se exploran las posibles áreas de mejora, tras una ecografía negativa o indeterminada. En algunos pacientes se realiza una 18F-FDG-PET/TC. Analizamos los resultados y la aplicación de un algoritmo diagnóstico, confirmando su eficiencia y su aplicabilidad según si hay una alta o baja sospecha clínica.

Resultados: Sesenta y nueve pacientes (41 en el grupo de alta sospecha y 28 en el de baja sospecha clínica). Hubo un total de 41 diagnósticos nuevos de ACG: 35 en el grupo de alta sospecha y 6 en el de baja sospecha. El algoritmo inicial tiene una eficiencia global de diagnóstico del 72,5%, si solamente se utiliza la ecografía, que al incluir a la 18F-FDG-PET/TC, mejora al 80,5%. El valor predictivo negativo de la ecografía en los pacientes que presentan una baja sospecha clínica es del 84,6%, y el valor predictivo positivo de la ecografía en los pacientes con una sospecha alta es del 100%, mejorando en este escenario la sensibilidad del 57,1% al 80,8% si hacemos una 18F-FDG-PET/TC. La BAT se realizó a todos los pacientes, sin encontrar diferencias en la sensibilidad o la especificidad respecto a la ecografía. En el caso de tener las tres pruebas realizadas (ecografía, biopsia y 18F-FDG-PET/TC), la sensibilidad aumenta al 92,3% en los pacientes que presentan una alta sospecha clínica.

Conclusión: En situaciones de alta sospecha clínica, el algoritmo proporciona suficiente información para el diagnóstico de ACG si la ecografía es positiva. En el contexto de baja sospecha clínica, una ecografía negativa es suficiente para descartar el diagnóstico. El 18-FDG-PET-TC puede ser de utilidad en aquellos pacientes con alta sospecha y ecografía negativa o indeterminada.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulavestradaa@gmail.com (P. Estrada).

¹ Estas autoras han contribuido por igual en la elaboración de este artículo.

Utility of applying a diagnostic algorithm in giant cell arteritis based on the level of clinical suspicion

A B S T R A C T

Keywords:
Giant cell arteritis
Diagnosis
Imaging tests
Ultrasound
18F-FDG-PET/CT

Introduction: To reach the diagnosis of giant cell arteritis (GCA), signs, symptoms, laboratory tests, imaging findings, and occasionally anatomopathological results from temporal artery biopsy are evaluated. This study describes the results of an algorithm analysis based on clinical and ultrasound evaluation of patients with suspected GCA, highlighting its diagnostic utility by contrasting its use in different clinical suspicion scenarios.

Method: Prospective multicenter study evaluating patients referred with suspected GCA through a preferential circuit (fast track), grouping them according to low or high clinical suspicion of GCA. Each of these scenarios is evaluated by biopsy and ultrasound for all patients, resulting in positive, indeterminate, or negative outcomes, yielding six possible groups. Potential areas of improvement are explored, emphasizing that, following a negative or indeterminate ultrasound, 18F-FDG-PET-CT could be recommended. We analyze the results and application of a diagnostic algorithm, confirming its efficiency and applicability based on whether there is high or low clinical suspicion.

Results: Sixty-nine patients (41 in the high suspicion group and 28 in the low suspicion group). There were 41 new diagnoses of GCA: 35 in the high suspicion group and 6 in the low suspicion group. Using ultrasound alone, the initial algorithm has an overall diagnostic efficiency of 72.5%, which improves to 80.5% when including 18F-FDG-PET/CT. The negative predictive value of ultrasound in patients with low clinical suspicion is 84.6%, and the positive predictive value of ultrasound in patients with high suspicion is 100%, improving sensitivity from 57.1% to 80.8% with 18F-FDG-PET/CT in this scenario. Temporal artery biopsy was performed on all patients, with no differences in sensitivity or specificity compared to ultrasound. In cases where all three tests – ultrasound, biopsy, and 18F-FDG-PET/CT – are performed, sensitivity increases to 92.3% in patients with high clinical suspicion.

Conclusion: In situations of high clinical suspicion, the algorithm provides sufficient information for the diagnosis of GCA if ultrasound is positive. A negative ultrasound is sufficient to rule out the diagnosis in the context of low clinical suspicion. 18F-FDG-PET-CT may be useful in patients with high suspicion and negative or indeterminate ultrasound results.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis más frecuente en la edad adulta. La evolución en técnicas de imagen agiliza el diagnóstico, evitando el requisito obligado de antaño de un resultado de biopsia de arteria temporal (BAT) positiva ampliamente aceptado. Asimismo, facilita un mayor conocimiento acerca de las diferentes formas clínicas de presentación y la extensión de la enfermedad^{1,2}.

Para llegar a un diagnóstico preciso de la ACG, la evaluación se basa en síntomas, signos, pruebas de laboratorio, hallazgos de imagen o histopatología del paciente³⁻⁵. El abordaje diagnóstico clásico incluye la BAT superficial, considerada el patrón oro, y otras pruebas de imagen; asimismo, realizar un score clínico pre-test en un contexto de sospecha clínica ayuda y aumenta la rentabilidad en el proceso diagnóstico⁶.

La utilidad, la reproducibilidad y la sensibilidad al cambio de la ecografía vascular en modo Doppler en manos expertas, de arterias temporales y axilares (EATAx) como herramienta diagnóstica para evitar la BAT temporal, está ampliamente aceptada⁷⁻⁹. Sin embargo, la tomografía computarizada con emisión de positrones, marcada con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG-PET/TC), puede ayudar en los casos en que la clínica o la EATAx son negativas o indeterminadas¹⁰⁻¹².

Los criterios recientes de clasificación ACR/EULAR 2022 apuestan decididamente por la relevancia de las pruebas de imagen en la clasificación de la ACG dentro del grupo de vasculitis¹³. Los criterios de clasificación en muchas ocasiones se consideran como criterios diagnósticos, pero, dependiendo del perfil clínico, pueden complicar su cumplimiento estricto, dado que la ACG es una enfermedad muy heterogénea. Por otro lado, se debe destacar que, en la práctica clínica, para alcanzar un diagnóstico de certeza, en pacientes individuales, se requiere la incorporación de

criterios clínicos adicionales más allá de los de clasificación, y la interpretación se basa, en ocasiones, en la experiencia clínica del profesional.

El presente estudio describe los resultados del análisis de un algoritmo previamente publicado (fig. 1)¹⁴, destacando su utilidad diagnóstica, al contrastar su utilización en diferentes escenarios de sospecha clínica y explorar áreas de mejora, clasificando aquellos pacientes con EATAx negativa o indeterminada que pueden beneficiarse de un 18F-FDG-PET/TC posterior.

Pacientes y método

Estudio prospectivo, realizado entre septiembre de 2019 y enero de 2023, en tres centros hospitalarios del área metropolitana de Barcelona.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del centro con código: PR313/19; CSI 19/66. El estudio fue llevado a cabo siguiendo los estándares de Buena Práctica Clínica y sujeto a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Población

Se incluyó a pacientes consecutivos que accedían a participar, derivados por sospecha de ACG. Los pacientes podían provenir de consultas de atención especializada ambulatoria, de consultas externas hospitalarias o ingresados. Los diferentes servicios implicados en la derivación fueron medicina de familia, medicina interna, reumatología, neurología y oftalmología. Se activó el circuito de diagnóstico rápido (*fast-track*), a partir del cual se les hizo una EATAx en 24-48 horas hábiles.

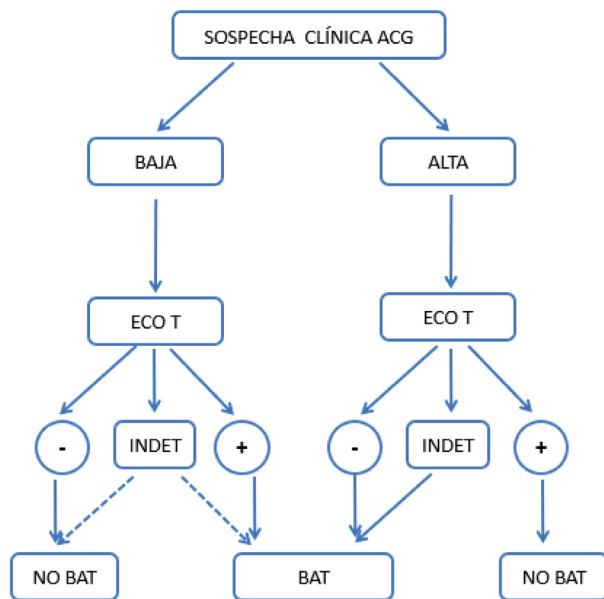


Figura 1. Algoritmo original propuesto para el diagnóstico de ACG en la práctica clínica diaria. Se define como sospecha alta: presencia de cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas: 1) síntomas cefálicos exclusivos (cefalea de instauración reciente, claudicación mandibular o alteraciones visuales); 2) con polimialgia reumática, según criterios EULAR/ACR 2012; 3) síndrome febril inespecífico, una vez descartadas causas infecciosas y siendo negativo el cribado por neoplasias; 4) ictus, sin antecedentes cardiovasculares relevantes ni hallazgos de etiología aterogénica después de estudio dirigido. Sospecha baja: pacientes con sospecha por síntomas distintos a los comentados en el punto anterior (p.ej., cribado de estudio de cefalea, anemia, elevación de los reactantes de fase aguda)¹⁴. ACG: arteritis de células gigantes; ECO: ecografía de arterias temporales y axilares; INDET: resultado de la ecografía «indeterminado», definido como signo del halo en 1 o 2 o menos de las 8 arterias exploradas; NO BAT: no realizar biopsia de arteria temporal; PET-TC: 18F-FDG-PET/TC; -: resultado negativo; +: resultado positivo.

Variables

Los datos fueron recogidos en un cuaderno de recogida electrónica para su posterior análisis. A todos se les realizó una anamnesis estructurada, analítica con reactantes de fase aguda, VSG, PCR, y hemograma, EATAx en escala de grises y modo Doppler, y BAT superficial. Se recogieron las dosis y los días de tratamiento con glucocorticoides (GC) antes de las diferentes exploraciones complementarias, y se realizó una revisión a los 6 meses para confirmar el diagnóstico definitivo. Se solicitó 18F-FDG-PET/TC a criterio médico, en casos de duda diagnóstica o como estudio de extensión de la afectación vascular de la ACG. El resultado de la 18F-FDG-PET/TC se interpretó según el criterio visual semicuantitativo (0-3) de captación en relación al hígado¹⁵.

El patrón oro para el diagnóstico de ACG fue el criterio médico, tomando en cuenta el resultado de la BAT o la presencia de vasculitis de grandes vasos en la 18F-FDG-PET/TC.

La ecografía Doppler vascular se realizó de manera protocolizada en las arterias temporales común, sus ramas parietal, frontal y en arterias axilares bilateralmente (total 8 arterias), por parte de exploradores expertos con más de 10 años de experiencia y certificación acreditada mediante ecógrafos de alta gama, P.E., P.M., C.M. y H.C. El diagnóstico definitivo se hizo en base al criterio médico; los médicos que participaron en la toma de decisiones fueron P.E., P.M., J.N. y H.C.

A los pacientes se les agrupó en dos grandes grupos, de baja o alta sospecha clínica de ACG, y dentro de estos dos grupos, se les agrupó según el resultado de la EATAx Doppler (positiva, indeterminada o negativa), conformando un total de 6 grupos diagnósticos. Se

utilizaron las siguientes definiciones para clasificar a los pacientes en los grupos correspondientes.

- *Alta sospecha clínica.* Presencia de cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas: 1) síntomas cefálicos exclusivos (cefalea de instauración reciente, claudicación mandibular o alteraciones visuales); 2) con polimialgia reumática, según criterios EULAR/ACR 2012¹⁶; 3) síndrome febril inespecífico, una vez descartadas causas infecciosas y siendo negativo el cribado por neoplasias, y 4) ictus, sin antecedentes cardiovasculares relevantes, ni hallazgos de etiología aterogénica después de estudio dirigido.
- *Baja sospecha clínica.* Pacientes con sospecha por síntomas distintos a los comentados en el punto anterior (p.ej., cribado de estudio de cefalea, anemia, elevación de los reactantes de fase aguda).
- *EATAx positiva.* Presencia de signo del halo, establecida por OME-RACT, en 3 o más de las 8 arterias exploradas⁴.
- *EATAx indeterminada.* Signo del halo en 1 o 2 de las 8 arterias exploradas.
- *EATAx negativa.* Sin hallazgos patológicos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, los resultados de las variables descriptivas se presentan con medidas de tendencia central. Se calcularon la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y la eficiencia global de las pruebas, razón de verosimilitud positiva (LHR+) y negativa (LHR-) de la EATAx Doppler y la 18F-FDG-PET/TC, con respecto al diagnóstico definitivo. Asimismo, de manera complementaria, *post hoc*, se calculó el *Southend Probability Pretest Score* de nuestra cohorte. Este índice se basa en la probabilidad bayesiana, y ha demostrado ser efectivo en la estratificación de las referencias a clínicas *fast-track*. Inicialmente se calcula una puntuación (*Pre-Test Probability Score* [PTPS]), en donde el paciente puede presentar un bajo (LR), intermedio (IR) o alto riesgo (HR) de probabilidad de ACG, al tiempo que descarta diagnósticos que puedan ser confundidos con el diagnóstico de ACG⁶. Posteriormente se interpretan los resultados de las ecografías en su contexto clínico. La EATAx puede ser positiva o negativa, llegando a un diagnóstico como probable, posible, dudoso o improbable para ACG⁶.

Resultados

Las características clínico-demográficas de los 69 pacientes se describen en la [tabla 1](#). La cefalea fue el síntoma de derivación más frecuente (59%). Mientras la BAT fue positiva en 21 (30,43%) de los pacientes, el diagnóstico definitivo de ACG se hizo en 41 pacientes (59,42%). La media de edad fue de 75,9 (DE: 7,2) años, sin diferencia significativa entre los diferentes grupos de estudio. Se inició GC en el 36,2% de los casos, sin haber diferencia significativa entre los grupos de EATAx positiva, indeterminada o negativa.

Entre los grupos de alta y baja sospecha clínica de ACG hubo diferencia significativa ($p < 0,05$), siendo la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipemia mayor en el grupo de baja sospecha clínica de ACG, no así para los antecedentes de evento cardiovascular mayor ([tabla 2](#)).

En el grupo de baja sospecha clínica ($n = 28$) se encontraron 6 pacientes con ACG (21,43%), a los cuales se llegó al diagnóstico por BAT ($n = 2$), 18F-PET/TC positiva para vasculitis de grandes vasos ($n = 2$) y criterio clínico, debido a su buena respuesta a GC ($n = 2$) ([tabla 3](#)). En el grupo de alta sospecha clínica ($n = 41$), el 85,36% presentaron un diagnóstico definitivo de ACG ($n = 35$). Los pacientes con alta sospecha de ACG y otro diagnóstico en el seguimiento se distribuyeron de la siguiente manera: neuropatía óptica isquémica

Tabla 1
Características generales de los pacientes

n = 69	
<i>Demográficos</i>	
Edad, años (DE)	75,9 (7,18)
Sexo femenino, n (%)	47(68,11)
<i>Manifestaciones clínicas</i>	
Cumplen criterios clasificación ACR 1990, n (%)	33 (47,82)
Cefalea, n (%)	41 (59,42)
Polimialgia reumática, n (%)	18 (26,09)
Eventos isquémicos ^a , n (%)	22 (31,88)
Claudicación de extremidades superiores, inferiores, n (%)	5 (7,25)
Fiebre de origen desconocido, n (%)	12 (17,39)
<i>Parámetros analíticos</i>	
VSG, mm/h (DE)	72,23 (36,43)
Proteína C reactiva mg/l, mediana [RIC Q1-Q3]	30,5 [10-109]
Hemoglobina, g/l (DE)	11,86 (1,57)
<i>Pruebas complementarias</i>	
Biopsia de arteria temporal positiva (BAT), n (%)	22 (31,88)
Días transcurridos desde la primera visita hasta la BAT, mediana [Q1-Q3]	14 [7-32,5]
Dosis de glucocorticoides (mg) previo a la BAT, mediana [Q1-Q3]	460 [0-1500]
Ecografía de arterias temporales y axilares, n (%)	Positiva 22 (32,84)
	Indeterminada 18 (26,87)
	Negativa 27 (40,30)
Dosis de glucocorticoides (mg) previo al PET-TC (n, % de pacientes que recibieron GC); media (DE)	680 (582,7)
Ecografía positiva (n = 7, 31,8%)	430 (455,7)
Ecografía indeterminada (n = 12, 33%)	725 (596,6)
Ecografía negativa (n = 11, 40,7%)	
18-FDG-PET-TC ^b , n (%)	Positivo 15 (36,59)
	Negativo 26 (63,41)
Días transcurridos desde la primera visita hasta el PET-TC, mediana [Q1-Q3]	13 [6-63]
Dosis de glucocorticoides (mg) previo al PET-TC, mediana [Q1-Q3]	900 [55-1350]
Diagnóstico definitivo ACG, n = 41	Alta sospecha 35/41
	Baja sospecha 6/28

^a Se consideró evento isquémico presentar una neuritis óptica isquémica arterítica o un accidente cerebrovascular (transitorio, territorio arteria vertebral o cerebral media).

^b Se realizó 18F-FDG-PET/TC a 41 pacientes.

Tabla 2
Factores de riesgo cardiovascular presentes en la visita basal

	Edad, años (DE)	Comorbilidades, n (%)			
		DM2	HTA	DLP	MACE
<i>Baja sospecha clínica</i>	77,92 (10,26)	17 (62,96)	25 (92,59)	19 (70,37)	4 (14,81)
Grupo 1, n = 5	78,80 (9,50)	2 (40)	5 (100)	3 (60)	0
Grupo 2, n = 10	80,80 (8,01)	7 (70)	9 (90)	8 (80)	3 (30)
Grupo 3, n = 13	74,15 (11,23)	8 (61,54)	11 (84,62)	8 (61,54)	1 (7,69)
<i>Alta sospecha clínica</i>	74,06 (8,41)	12 (29,27)	23 (50,10)	15 (36,59)	7 (17,07)
Grupo 4, n = 20	76,00 (7,30)	9 (45)	11 (55)	6 (30)	5 (25)
Grupo 5, n = 6	71,00 (10,68)	2 (33,33)	4 (66,67)	2 (33,33)	0
Grupo 6, n = 15	75,18 (7,92)	1 (6,67)	8 (53,33)	7 (46,67)	2 (13,33)
Total, n = 69	75,99 (9,18)	13 (18,84)	48 (69,57)	20 (28,99)	11 (15,94)

DLP: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; MACE: evento cardiovascular mayor.

Tabla 3
Resultados de biopsia, 18F-FDG-PET/TC y diagnóstico de ACG, por grupos

	Edad, años (DE)	Biopsia+	PET-TC+	Diagnóstico definitivo ACG
<i>Baja sospecha</i>				
Grupo 1, n = 5	78,80 (9,50)	1 (20%)	1/3	2
Grupo 2, n = 10	80,80 (8,01)	1 (10%)	0/4	2
Grupo 3, n = 13	74,15 (11,23)	0	1/3	2
<i>Alta sospecha</i>				
Grupo 4, n = 20	76,00 (7,30)	14 (70%)	5/14	20
Grupo 5, n = 6	71,00 (10,68)	3 (50%)	1/4	3
Grupo 6, n = 15	75,18 (7,92)	3 (20%)	7/13	12

Grupo 1: baja sospecha/eco positiva. Grupo 2: baja sospecha/ecografía indeterminada. Grupo 3: baja sospecha/ecografía negativa. Grupo 4: alta sospecha/ecografía positiva. Grupo 5: alta sospecha/ecografía indeterminada. Grupo 6: alta sospecha/ecografía negativa.

Tabla 4

Resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en los diferentes escenarios de baja y alta sospecha clínica de ACG

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<i>Baja sospecha clínica</i>				
Ecografía, n = 28	33,3% ^a	100% ^a	40% ^a	84,6% ^a
Biopsia, n = 28	33,3% ^a	100% ^a	40% ^a	84,6% ^a
18F-PET/TC, n = 10	40%	100%	100%	62,5%
Ecografía + 18F-PET/TC, n = 10	60%	80%	75%	66,7%
Ecografía + biopsia + 18F-PET/TC, n = 10	80%	100%	100%	83,3%
<i>Alta sospecha clínica</i>				
Ecografía, n = 41	57,1% ^b	100% ^b	100% ^b	28,6% ^b
Biopsia, n = 41	57,1% ^b	100% ^b	100% ^b	28,6% ^b
18F-PET/TC, n = 31	50%	100%	100%	27,8%
Ecografía + 18F-PET/TC, n = 31	80%	100%	100%	50%
Ecografía + biopsia + 18F-PET/TC, n = 31	92,3%	100%	100%	71,4%

^a Todo y que los valores para la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) son iguales, los pacientes no lo fueron: los positivos para la ecografía (2), 1 se confirmó por BAT y 1 por 18F-FDG-PET/TC; los pacientes que fueron positivos para la BAT (2), 1 tenía ecografía positiva y 1 indeterminada.

^b Los pacientes con ecografía positiva fueron 20 (todos del grupo 4) y los que tuvieron biopsia positiva fueron 20: 14 con ecografía positiva, 3 con ecografía indeterminada y 3 con ecografía negativa.

no arterítica (n = 1), retinopatía hipertensiva/diabética (n = 1), condrocalcinosis (n = 1), polimialgia reumática corticorresistente (n = 1), cefalea post-COVID (n = 1), sepsis (n = 1), y ninguno de ellos presentó una EATAx positiva (EATAx indeterminada n = 2, EATAx negativa n = 4).

De los pacientes con un diagnóstico definitivo de ACG, pero EATAx negativa o indeterminada (n = 18), la BAT fue positiva en 7 pacientes (38,9%). A los pacientes con EATAx negativa o indeterminada y BAT negativa (n = 11) se les hizo una 18F-FDG-PET/TC, confirmando la afectación por la presencia de vasculitis de grandes vasos en el 72,73% (n = 8).

El diseño de nuestro estudio, en el cual incluimos pacientes con baja sospecha clínica y EATAx positiva (grupo 1, n = 5) y pacientes con alta sospecha clínica y EATAx negativa (grupo 6, n = 15), obliga a aceptar, *a priori*, falsos positivos (n = 3) y falsos negativos (n = 12), respectivamente (tablas 3 y 4). Sin embargo, analizando los resultados, nuestro nuevo algoritmo (fig. 2) presenta, globalmente, una sensibilidad del 77,4% y una especificidad del 90%, con una eficiencia diagnóstica para la EATAx del 72,5% y para la PET-TC del 69,98% (verdaderos positivos + verdaderos negativos / total de pacientes). Al centrarnos en los grupos 3 y 4, que representan una baja sospecha y EATAx negativa (n = 13) y alta sospecha y EATAx positiva (n = 20), respectivamente, la especificidad de nuestro algoritmo sube al 100% y la sensibilidad sube al 86,36%. De los pacientes con una alta sospecha clínica y una EATAx negativa (n = 15), a 13 se les realizó una 18F-FDG-PET/TC, siendo positivo para vasculitis de grandes vasos en 7 casos (53,85%), lo cual llevó a un diagnóstico de ACG, fenotipo extracranial.

En la tabla 4 se describe la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de nuestra cohorte. Se compara la EATAx en los diferentes escenarios clínicos; en los pacientes a los que se hizo una PET/TC, se compara la combinación de esta prueba con la EATAx, y finalmente se analizan los resultados aplicando las tres técnicas: ecografía, BAT y PET/TC. La razón de verosimilitud negativa para la EATAx en el diagnóstico de ACG en los pacientes de baja sospecha clínica es del 67%.

En el grupo de baja sospecha clínica no se encontraron diferencias para el VPN entre la EATAx de arterias temporales y axilar y la BAT. El combinar las técnicas de imagen en este grupo, mejoró la sensibilidad para el diagnóstico (33% vs 60%). El VPN fue más bajo, por un falso positivo (fiebre de origen desconocida, con EATAx positiva).

En el grupo de alta sospecha clínica, la EATAx mostró un VPP del 100%, al igual que la BAT o la PET-TC positiva. El combinar técnicas de imagen en este grupo mejoró la sensibilidad para el diagnóstico

(57,1% vs 80%), ayudando a detectar aquellos pacientes con una ACG de predominio extracranial.

Al aplicar el PTPS a nuestra población encontramos que 19 (27,53%) presentaban un LR, 21 (30,43%) un IR y 29 (42,03%) un HR, de los cuales se llega al diagnóstico de ACG en el 4,35% (3), el 17,39% (12) y el 36,23% (25), respectivamente, en cada grupo. Mientras que, con el algoritmo propuesto, se clasificó a 28 (40,58%) en baja sospecha y a 41 (59,42%) en alta sospecha clínica de ACG, diagnosticando de ACG al 8,69% (6) y al 50,72% (35), respectivamente.

Discusión

La EATAx Doppler de alta resolución está ampliamente extendida y se considera una herramienta imprescindible en aquellas unidades que atienden pacientes con la sospecha diagnóstica de ACG¹⁰. Un resultado favorable permite, según los nuevos criterios ACR/EULAR 2022, clasificar a un paciente con ACG¹³. Recientemente, Molina-Collada et al.¹⁷ describen el primer estudio externo de validación de estos criterios de clasificación para el diagnóstico de pacientes con sospecha de ACG y demuestran un rendimiento adecuado en el respaldo del diagnóstico clínico y mejora en la precisión diagnóstica en comparación con los criterios de clasificación de la ACG de ACR de 1990. Además, Narváez et al.¹⁸ han publicado datos en que los nuevos criterios de clasificación son más sensibles en entornos de la vida real que los antiguos criterios ACR en los diferentes fenotipos clínicos, en donde incluye a pacientes con ACG craneal y extracranial.

En este trabajo mostramos los resultados tanto de la EATAx como de la BAT para el abordaje diagnóstico inicial y la PET/TC a criterio del médico para ampliar estudio o confirmar la presencia de vasculitis de grandes vasos. Podemos observar que nuestro algoritmo, que parte de la sospecha clínica y el resultado de la EATAx, en una clínica *fast track*, refuerza la importancia de una EATAx positiva para el diagnóstico de ACG, haciendo énfasis en una interpretación cautelosa y un análisis crítico, recordando los siguientes principios: a) la importancia de tener en cuenta el contexto clínico del paciente^{6,10,19}; b) realizar un recuento del número de arterias afectadas²⁰, y c) por último, la curva de aprendizaje del examinador²¹⁻²³. En aquellos casos en que la EATAx resulte indeterminada o negativa, se debe extender el estudio a otras pruebas de diagnóstico, como una 18F-FDG-PET/TC o la BAT.

En la misma línea que las recomendaciones EULAR/ACR recientes, que aconsejan el uso de las pruebas de imagen en pacientes con sospecha de ACG¹⁰, el algoritmo propuesto, en el contexto de

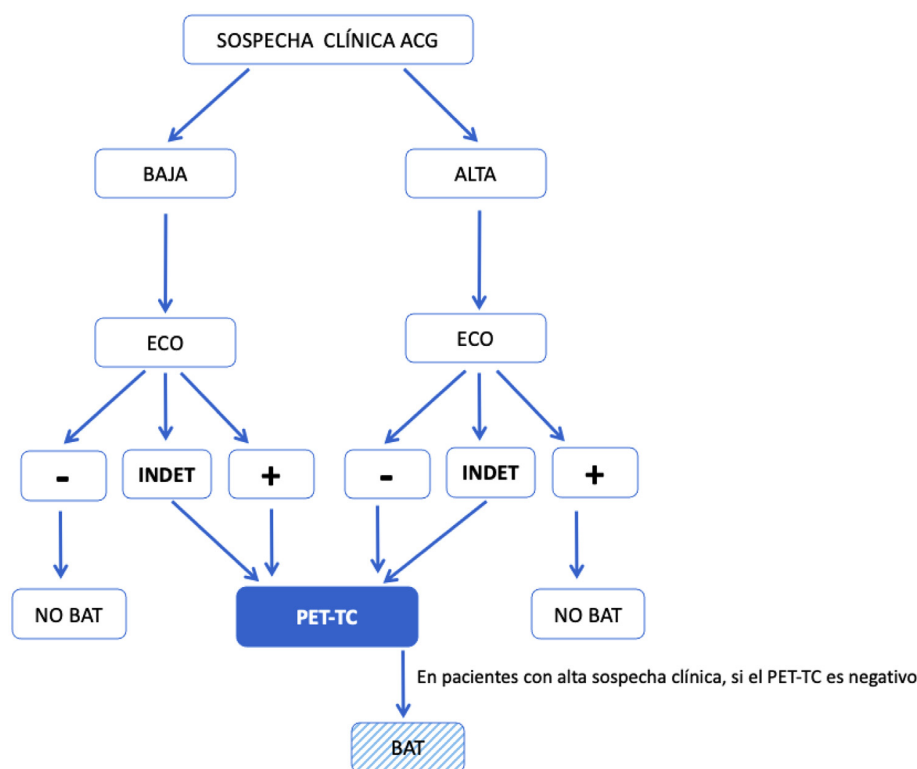


Figura 2. Algoritmo modificado propuesto para el diagnóstico de ACG en práctica clínica diaria. Se define como sospecha alta: presencia de cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas: 1) síntomas cefálicos exclusivos (cefalea de instauración reciente, claudicación mandibular o alteraciones visuales); 2) con polimialgia reumática, según criterios EULAR/ACR 2012; 3) síndrome febril inespecífico, una vez descartadas causas infecciosas y siendo negativo el cribado por neoplasias; 4) ictus, sin antecedentes cardiovasculares relevantes ni hallazgos de etiología aterogénica después de estudio dirigido. Sospecha baja: pacientes con sospecha por síntomas distintos a los comentados en el punto anterior (p.ej., cribado de estudio de cefalea, anemia, elevación de los reactantes de fase aguda). ACG: arteritis de células gigantes; ECO: ecografía de arterias temporales y axilares; INDET: resultado de la ecografía «indeterminado», definido como signo del halo en 1 o 2 o menos de las 8 arterias exploradas; NO BAT: no realizar biopsia de arteria temporal; PET-TC: 18F-FDG-PET/TC; -: resultado negativo; +: resultado positivo.

una sospecha alta y una EATAx positiva, la BAT no es imprescindible para confirmar el diagnóstico. En nuestros resultados (tabla 4) vemos que la BAT aporta poco de forma independiente, dado que tanto en el grupo de baja como en el de alta sospecha clínica el VPN y el VPP son idénticos a los de la EATAx (84,6% y 100%, respectivamente), evitando así un procedimiento invasivo con las connotaciones ampliamente conocidas de la BAT, así como la naturaleza segmentaria de la enfermedad, responsable de resultados falsos negativos²⁴, en vez de una prueba en el punto de cuidado del paciente en menos de 24-28 horas.

Por otro lado, los síntomas propuestos por nuestro algoritmo original, de alta y baja sospecha clínica, tan solo cumplieron parcialmente el objetivo en el resto de los grupos, y ante la duda de una EATAx indeterminada se debe tratar con glucocorticoides, mientras se llega a confirmar o bien a descartar el diagnóstico, y es aquí donde la 18F-FDG-PET/TC tiene especial interés, pudiendo ser de utilidad en aquellos pacientes, como se ha comentado, con alta sospecha y ecografía negativa o indeterminada.

Moreel et al.²⁵ recientemente han publicado una revisión sistemática y metaanálisis sobre el rendimiento diagnóstico de la combinación de PET/TC, EATAx y resonancia magnética en ACG. Sus resultados avalan que la combinación de EATAx de arterias temporales y de grandes vasos, junto con PET/TC, demuestra una precisión sobresaliente en el diagnóstico de la ACG. La ecográfica de grandes vasos, además de las arterias temporales, y la evaluación PET/TC de las arterias craneales, además de los grandes vasos, aumentaron la sensibilidad (91% frente al 80% para la EATAx [$p < 0,0001$] y 82% frente al 68% para PET/TC [$p = 0,07$], respectivamente), sin disminuir la especificidad. Los autores destacan

que la elección entre PET/TC y EATAx depende del contexto, de la experiencia y de la situación clínica y de los recursos hospitalarios.

A pesar que el algoritmo inicial propuesto por el grupo investigador¹⁴ no tuvo un mal rendimiento, hemos aprendido y comprobado que, ante datos ecográficos no esperables, tales como baja sospecha y EATAx positiva, o bien alta sospecha y EATAx negativa, se ha de solicitar una PET-TC y valorar la confirmación histopatológica con una BAT, por lo que proponemos el algoritmo diagnóstico de la figura 2.

Sebastian et al.⁶ publicaron un algoritmo que ha demostrado ser efectivo en la estratificación de las referencias a clínicas *fast-track*. Este enfoque presenta una sensibilidad, una especificidad, un VPP y un VPN de la EATAx en general y en todas las categorías mucho más altos que los informados hasta la fecha, presentando, en la población total, una sensibilidad del 97%, una especificidad del 97% y una precisión del 97%, respecto a trabajos previos con sensibilidad entre el 81,8 y el 91,6% y especificidad entre el 77 y el 95,83%^{7,19,22}. Al aplicar el PTPS a nuestra población se llega al diagnóstico de ACG en el 4,35% para el grupo de LR, en el 17,39% en el de IR y en el 36,23% en el de HR. Mientras que, con el algoritmo propuesto, se diagnosticó de ACG al 8,69% en el grupo de baja sospecha y al 50,72% en el grupo de alto riesgo. Ambos abordajes, PTPS y el algoritmo propuesto, estratifican a algunos pacientes como claros positivos y descartan a claros negativos, dejando a un número de pacientes con una clínica intermedia (PTPS) o una EATAx indeterminada (algoritmo propuesto) en necesidad de pruebas complementarias y revaloración clínica. Los dominios del PTPS, tales como los demográficos, analíticos y clínicos, en los que cada variable pondera de manera distinta (por

ejemplo: ser mujer, de mayor edad y con menor tiempo de evolución de la sintomatología), aumenta la probabilidad del diagnóstico.

Nuestro algoritmo y proyecto de clínica *fast track* presentado en este estudio prospectivo muestra ciertas fortalezas. Una de ellas es dibujar dos escenarios opuestos de sospecha clínica contrapuestos, con BAT y conducta terapéutica en función de la clínica y resultados de ecografía, en la que puntualmente se incluye una 18F-FDG-PET/TC como prueba complementaria para confirmar o descartar el diagnóstico. En segundo lugar, el trabajo permite escenificar la práctica clínica diaria real, describiendo los diferentes motivos de derivación según el fenotipo clínico de una enfermedad muy heterogénea, y que en casos de afectación exclusiva de grandes vasos era hasta hace muy poco infradiagnosticada. Esto ha permitido evolucionar en el perfil y el algoritmo de diagnóstico con un uso más extendido de la PET/TC. Por último, queremos destacar que se trata de un estudio multicéntrico, representativo de nuestra área geográfica, en el cual los exploradores de EATAx Doppler son expertos acreditados con una muy larga experiencia en la exploración en escala de grises y modo Doppler.

El proyecto asimismo presenta algunas limitaciones, entre ellas la falta de homogeneidad de los 6 diferentes grupos de diagnóstico, factor debido al ser la ACG una patología poco frecuente. Asimismo, este proyecto fue realizado durante la fase crítica de la pandemia por COVID-19, motivo por el cual algunos pacientes con baja sospecha rechazaron participar en el estudio para evitar desplazamientos y la BAT. Para resolver esta limitación se decidió poner un mínimo de 5 por grupo, y luego se continuó como en la práctica clínica habitual.

En una cohorte de baja sospecha clínica recomendamos el uso de la EATAx como suficiente si el resultado es negativo. Si la EATAx es positiva, recomendamos iniciar tratamiento y valorar individualmente cada caso a la hora de solicitar una PET-TC y/o una BAT, decantándonos más por la PET/TC, dada su mayor sensibilidad.

En una cohorte de alta sospecha clínica, el uso de la EATAx y su resultado positivo son suficientes para el diagnóstico de ACG. Teniendo en cuenta que un grupo de pacientes con alta sospecha clínica pueden presentar una EATAx indeterminada o negativa ($n=21$) y encontrar ACG ($n=15$), recomendamos el uso de la PET-TC como segunda prueba de imagen, para rescatar diagnósticos de ACG extracranial.

La BAT siempre nos confirmará el diagnóstico, pero una EATAx dentro del contexto clínico correcto también parece ser suficiente. La PET-TC es útil tanto en baja como en alta sospecha clínica, pero se ha de ser consciente de que, por el coste, la radiación y la posible disponibilidad, en casos de baja sospecha clínica su VPN es moderado (62,5%), y en el caso de alta sospecha lo recomendamos cuando en la EATAx se encuentran pocas¹⁻² o ninguna arteria afectada.

Como conclusión, queremos destacar que el diseño del algoritmo y su aplicación no va en contra del *gold standard* clásico de esta enfermedad, como es la BAT. El objetivo final es validar este algoritmo y reforzar el papel de la EATAx Doppler como técnica de imagen poco invasiva, accesible y que permite una amplia evaluación de la actividad de la enfermedad en diferentes vasos con una sensibilidad mejorada y una tasa menor de falsos negativos respecto a la BAT.

El diagnóstico definitivo de ACG precisa de un enfoque integral multidisciplinar con implicación de diferentes especialidades debido a los variados fenotipos de presentación, y en los últimos años debemos reconocer la mejora en las nuevas técnicas de diagnóstico. La combinación de todas ellas (pruebas de imagen, como la EATAx Doppler vascular y la PET/CT), junto con la evaluación clínica, nos ha llevado hoy en día a una mejora en la precisión diagnóstica y a poder iniciar un tratamiento de manera rápida, evitando complicaciones cardiovasculares graves e irreversibles.

Consideraciones éticas

El trabajo descrito se ha llevado a cabo de conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial, Declaración de Helsinki.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente y se realizaron todos los procedimientos éticos.

Se han respetado los derechos de privacidad de los sujetos humanos. Se obtuvo aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (PR313/19; CSI 19/66).

Financiación

Este trabajo recibió apoyo financiero de la Societat Catalana de Reumatologia a través de la beca Kern 2018-2019, para proyectos de investigación individual y colaborativa: «Prueba de concepto del algoritmo de aplicación de la ecografía en el diagnóstico de la artritis de células gigantes», presentado por las Dras. Patricia Moya y Paula Estrada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Societat Catalana de Reumatologia, por otorgar una beca competitiva a PE y PM para realizar este proyecto. Al Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona y la Universidad Autónoma de Barcelona.

Bibliografía

1. De Miguel E, Sánchez-Costa J, Narvaez J, Gonzalez-Gay M, Garrido-Puñal N, Estrada-Alarcon P, et al. Diagnosis of giant cell arteritis in Spain: Data from the ARTESER Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73 Suppl 10, abstract 0163.
2. De Miguel E, Sanchez-Costa JT, Estrada P, Muñoz A, Valero Martínez C, Moya Alvarado P, et al. Influence of the EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in the diagnosis of giant cell arteritis: Results of the ARTESER register. *RMD Open*. 2022;8:e002507.
3. Pradeep S, Smith JH. Giant cell arteritis: Practical pearls and updates. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:2.
4. 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:E000598.
5. 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. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:636-43.
6. Sebastian A, Tomelleri A, Kayani A, Prieto-Pena D, Ranasinghe C, Dasgupta B. Probability-based algorithm using ultrasound and additional tests for suspected GCA in a fast-track clinic. *RMD Open*. 2020;6:e001297.
7. 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;20:1-238.
8. Prieto-González S, Villarreal-Compagny M, Cid MC. Usefulness of imaging techniques in the management of giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:495-501.
9. Schmidt WA. Vascular ultrasound in rheumatology practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37:101847. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2023.101847>. PMID: 37419758.
10. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;7. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-224543>. PMID: 37550004. ard-2023-224543.
11. Christoph BT, Gregor S, Markus A, Daniel S, Christof R, Thomas D. The clinical benefit of imaging in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:148:w14661.
12. Clifford AH, Murphy EM, Burrell SC, Bligh MP, MacDougall RF, Heathcote JG, et al. Positron emission tomography/computerized tomography in newly diagnosed patients with giant cell arteritis who are taking glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2017;44:1859-66.
13. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:1881-9.



14. Corominas H, Estrada P, Moya P, Reina D. Comparativa entre ecografía Doppler frente a la biopsia de arteria temporal en el diagnóstico de la arteritis de células gigantes. Debate abierto. *Reumatol Clin*. 2021;17:121–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2019.03.008>.
15. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:674–81.
16. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvareni C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:484–92.
17. Molina-Collada J, Castrejón I, Monjo I, Fernández-Fernández E, Torres Ortiz G, Álvaro-Gracia JM, et al. Performance of the 2022 ACR/EULAR giant cell arteritis classification criteria for diagnosis in patients with suspected giant cell arteritis in routine clinical care. *RMD Open*. 2023;9:e002970.
18. Narváez J, Estrada P, Vidal-Montal P, Nolla JM. Performance of the new 2022 ACR/EULAR classification criteria for giant cell arteritis in clinical practice in relation to its clinical phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103413.
19. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Atienza-Mateo B, Castañeda S. Giant cell arteritis: More than a cranial disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124:15–7.
20. Aranda-Valera IC, García Carazo S, Monjo Henry I, de Miguel Mendieta E. Diagnostic validity of Doppler ultrasound in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103:123–7.
21. Fernández-Fernández E, Monjo-Henry I, Bonilla G, Plasencia C, Miranda-Carús M-E, Balsa A, et al. False positives in the ultrasound diagnosis of giant cell arteritis: some diseases can also show the halo sign. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2443–7.
22. Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2017;56:1479–83.
23. Estrada Alarcón P, Reina D, Navarro Ángeles V, Cerdà D, Roig-Vilaseca D, Corominas H. Doppler ultrasonography of superficial temporal artery in a cohort of patients with strong clinical suspicion of giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:151–3.
24. Rinagel M, Chatelus E, Jousse-Joulin S, Sibilia J, Gottenberg J-E, 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. *Autoimmun Rev*. 2019;18:56–61.
25. Moreel L, Betrains A, Doumen M, Molenberghs G, Vanderschueren S, Blockmans D. Diagnostic yield of combined cranial and large vessel PET/CT, ultrasound and MRI in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103355.

RESEARCH

Open Access



Usefulness of ^{18}F -FDG PET-CT for assessing large-vessel involvement in patients with suspected giant cell arteritis and negative temporal artery biopsy

Javier Narváez^{1*} , Paula Estrada^{2†}, Paola Vidal-Montal¹, Iván Sánchez-Rodríguez³, Aida Sabaté-Llobera³, Joan Miquel Nolla¹  and Montserrat Cortés-Romera³

Abstract

Objective To investigate the usefulness of ^{18}F -FDG PET-CT for assessing large-vessel (LV) involvement in patients with suspected giant cell arteritis (GCA) and a negative temporal artery biopsy (TAB).

Methods A retrospective review of our hospital databases was conducted to identify patients with suspected GCA and negative TAB who underwent an ^{18}F -FDG PET-CT in an attempt to confirm the diagnosis. The gold standard for GCA diagnosis was clinical confirmation after a follow-up period of at least 12 months.

Results Out of the 127 patients included in the study, 73 were diagnosed with GCA after a detailed review of their medical records.

Of the 73 patients finally diagnosed with GCA, ^{18}F -FDG PET-CT was considered positive in 61 cases (83.5%). Among the 54 patients without GCA, ^{18}F -FDG PET-CT was considered positive in only eight cases (14.8%), which included 1 case of Erdheim-Chester disease, 3 cases of IgG4-related disease, 1 case of sarcoidosis, and 3 cases of isolated aortitis.

Overall, the diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET-CT for assessing LV involvement in patients finally diagnosed with GCA and negative TAB yielded a sensitivity of 83.5%, specificity of 85.1%, and a diagnostic accuracy of 84% with an area under the ROC curve of 0.844 (95% CI: 0.752 to 0.936). The sensitivity was 89% in occult systemic GCA and 100% in extracranial LV-GCA.

Conclusion Our study confirms the utility of ^{18}F -FDG PET-CT in patients presenting with suspected GCA and a negative TAB by demonstrating the presence of LV involvement across different subsets of the disease.

Keywords Giant cell arteritis, ^{18}F -FDG PET-CT, Negative temporal artery biopsy, Large-vessel involvement

[†]Javier Narváez and Paula Estrada contributed equally to this work.

*Correspondence:

Javier Narváez

fjnarvaez@bellvitgehospital.cat

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Current evidence shows that giant cell arteritis (GCA) is much more than a cranial disease, as it has a much broader and heterogeneous clinical spectrum than previously thought. Generally, it exhibits a typical clinical picture consisting of classic cranial ischemic manifestations but sometimes prevail non-specific clinical features related to the general inflammatory state (occult systemic GCA presenting as fever of unknown origin and/or constitutional symptoms) or the extracranial large-vessel (LV) involvement (aorta, supra-aortic trunks, and large peripheral arteries) [1–3]. There has been an increasing knowledge of the occurrence of the disease without the typical cranial symptoms [1–6] and its close relationship and overlap with polymyalgia rheumatica (PMR), which may also be the only clinical presentation of vasculitis [7, 8]. This evidence has led to the emerging view that these diseases should be approached as linked conditions, unified under the term GCA–PMR spectrum disease (GPSD) [9].

Every effort should be made to confirm a suspected diagnosis of GCA. According to the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of LV vasculitis, objective confirmation of the presence of vasculitis should always be obtained by imaging, with color Doppler ultrasound (CDUS) of the temporal arteries being the most commonly used imaging method, or histology (temporal artery biopsy [TAB]) [10, 11].

However, in clinical practice, it is not uncommon to encounter patients with negative cranial studies, and this subgroup remains the most challenging to diagnosis. Therefore, for patients with suspected GCA and a negative TAB or CDUS of the temporal arteries, the latest ACR guidelines recommend noninvasive vascular imaging of the large vessels in tandem with clinical assessment to aid in diagnosis versus clinical assessment alone [12]. Potential diagnostic imaging modalities include magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) angiography of the neck/chest/abdomen/pelvis and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG PET-CT). In the 2023 update of the EULAR recommendations for the use of imaging in LV vasculitis in clinical practice [13], FDG-PET is prioritized for the detection of mural inflammation or luminal changes of extracranial arteries in patients with suspected GCA (alternatively MRI or CT).

In the present study, we review the usefulness of ^{18}F -FDG PET-CT in routine clinical care as an aid to confirm the diagnosis in patients with suspected GCA and negative TAB, by demonstrating aortic and/or LV involvement.

Methods

Study population

The study was performed under routine clinical practice conditions. We retrospectively reviewed our hospital databases to identify all patients with suspected GCA and negative TAB who underwent an ^{18}F -FDG PET-CT to try to confirm the diagnosis between January 2005 and January 2022.

After thorough examination of the medical records, two experienced rheumatologists independently validated or ruled out the diagnosis of GCA. Given the absence of formal diagnostic criteria for GCA, a reliable diagnosis was consistently established in all cases by evaluating the presence of the following six features: (1) age at disease onset ≥ 50 years; (2) the presence of compatible clinical symptoms: craniofacial ischemic symptoms (headache, scalp tenderness, abnormal temporal artery examination, jaw claudication, visual symptoms), PMR, constitutional symptoms or fever, and manifestations related to extracranial LV involvement (arm/leg claudication, pulse discrepancy, bruits of extra-cranial arteries unrelated to atherosclerosis, tenderness to palpation or decreased pulsation, inflammatory lower back pain); (3) raised acute-phase reactants (erythrocyte sedimentation rate [ESR] > 30 mm/h measured by the Westergren method or C reactive protein [CRP] > 5 mg/L); (4) objective evidence of LV vasculitis on ^{18}F -FDG PET-CT (EULAR recommends confirming the presence of medium- or large-vessel vasculitis) [10, 11]; (5) prompt and persistent response to corticosteroid therapy; and (6) no change of diagnosis during a follow-up of at least 1 year.

Since our study was performed retrospectively, we were exempted by the ethics committee from obtaining informed consent. Patient information were pseudonymized prior to analysis.

^{18}F -FDG PET/CT imaging technique and protocol

PET/CT studies were performed in a Discovery ST scanner (GE Healthcare, Milwaukee, USA), according to the specific procedural recommendation of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the Cardiovascular Council of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), and the PET Interest Group (PIG), which was endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) [14].

Patients fasted for at least 6 h and had blood glucose levels under 11 mmol/L prior to intravenous injection of FDG (185–370 MBq). Until 2020, imaging was performed 60 min after intravenous administration of the radiotracer. When it was proven that delayed image acquisition protocols beyond 60 min increased FDG-PET sensitivity when trying to detect vasculitis [15], the start

of image capture was delayed to 90 min. Scans were performed in the supine position from the base of the skull to the proximal thigh; the scan region was enlarged in those case involving clinical suspicion of distal involvement. PET images were obtained at 3 min per bed position, in 3-dimensional mode, using a matrix size of 128×128, with a pixel size of 5.4 mm and a spatial resolution of 5.2 mm. A low-dose CT (140 kV and 80 mA) was acquired prior to the PET-emission scan for attenuation correction and anatomic localization. CT images were used for attenuation correction of the PET emission data, using the image reconstruction algorithm OSEM (ordered subset expectation maximization).

¹⁸F-FDG PET/CT imaging interpretation

Positron emission tomography/CT image scans were independently evaluated by nuclear medicine physicians with ≥7 years of experience in PET/CT. Each study was interpreted as active or inactive vasculitis based on an overall subjective assessment by the reader. In cases of doubt, a joint rereview of the PET/CT images was performed in a clinical session to reach a consensus.

PET images were evaluated visually and semi-quantitatively. The degree of FDG uptake in the arteries was assessed using the visual 0-to-3 vascular to liver ¹⁸F-FDG uptake grading scale: 0=no uptake (≤mediastinum); 1=low-grade, but not negligible FDG diffuse homogeneous uptake (<liver); 2=intermediate-grade uptake (=liver); and 3=high-grade uptake (>liver), with grade 2 indicative of a questionable active vasculitis and grade 3 considered positive for active vasculitis [14, 16–19]. In addition to the uptake intensity, the uptake pattern was also taken into account when establishing the diagnosis of vasculitis, being indicative of wall inflammation those with a circumferential uptake and smooth linear or long segmental pattern, without wall microcalcifications [19].

For the semiquantitative analysis, automatic volumes of interest were placed and adjusted over the selected arterial region in order to obtain the maximum standardized uptake value (SUVmax).

Statistical analysis

Results are expressed as the mean or median with standard deviation (SD), while categorical variables are presented as the number of cases and as percentages. The diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET-CT in detecting LV involvement in patients finally diagnosed with GCA and a negative TAB was assessed by calculating its sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-), predictive positive value (PPV), negative predictive value (NPV), accuracy, and the area under the ROC curve (AUC) with 95% confidence intervals (95% CI).

Results

A total of 127 patients with a high clinical suspicion of GCA, negative unilateral TAB, and an ¹⁸F-FDG PET-CT were included. Of these patients, 40 were men and 87 were women, with a mean age of 77±9 years. All subjects were initially addressed for general symptoms with a new-onset headache at some point, a girdle syndrome, or isolated persistent or severe constitutional syndrome, with raised acute phase reactants in all cases.

After a detailed review of the medical records, 73 patients were finally diagnosed as having GCA. Their main clinical features and laboratory data are summarized in Table 1. Based on their initial clinical presentation, 19 (26%) presented with isolated fever and/or constitutional syndrome (*occult systemic GCA*), 22 (30.1%) with predominantly extracranial LV involvement (*extracranial LV-GCA*), 20 (27.3%) exhibited isolated craniofacial ischemic symptoms (*isolated cranial GCA*), and 12 (16.6%) had an overlapping pattern (cranial and extracranial manifestations).

Of the 73 patients finally diagnosed with GCA, ¹⁸F-FDG PET-CT was considered positive in 61 cases (83.5%). The topography of vessel involvement in patients with positive PET-CT is shown in Table 2. The most commonly affected vessel segments were the aorta (100%),

Table 1 Main clinical and laboratory data of the 73 patients ultimately diagnosed with GCA

Number of patients	73
Age (mean y±SD)	76±7
Women/men (ratio)	51 (70%)/22 (30%)
Clinical features	
Headache	44 (60.2%)
Temporal artery abnormality or scalp tenderness	26 (35.6%)
Jaw claudication	10 (13.6%)
Visual manifestations	15 (20.5%)
Cerebrovascular accidents	6 (8.2%)
Systemic symptoms ^a	60 (82.2%)
Polymyalgia rheumatica	39 (53.4%)
Limb claudication	2 (2.7%)
Laboratory data	
ESR (mm/h)	63±27
CRP (mg/L; ref. value ≤5)	66.5±33
Anemia (≤11 g/dl)	46 (63%)
Platelets (×10 ³ cells/mm ³)	356±121
Raised ALT/AST ^b	4 (5.4%)
Raised alkaline phosphatase ^b	20 (27.3%)

Results are presented as mean ± standard deviation (SD) or number of cases with frequencies

^a Malaise/anorexia/weight loss/fever

^b Increased ALT/AST and alkaline phosphatase were considered if values at diagnosis were ≥1.5 times normal

Table 2 Topography of vessel involvement in patients with positive ¹⁸F-FDG PET-CT

	Patients finally diagnosed with GCA N=61	Patients without GCA N=8
Aorta	55 (90.1%)	4 (50%)
Thoracic aorta	55 (90.1%)	4 (50%)
Ascending	50 (81.9%)	3 (37.5%)
Arch	52 (85.2%)	4 (50%)
Descending	44 (72.1%)	4 (50%)
Abdominal aorta	34 (55.7%)	4 (50%)
Supra-aortic trunks	47 (77%)	0 (0%)
Carotid arteries	27 (44.2%)	
Subclavian arteries or brachiocephalic trunk	41 (67.2%)	
Vertebral arteries	16 (26.2%)	
Large peripheral arteries	31 (50.8%)	0 (0%)
Iliac arteries	21 (34.4%)	
Femoral arteries	28 (45.9%)	
Axillary arteries	19 (31.1%)	
Brachial arteries (proximal third)	6 (9.8%)	

Table 3 ¹⁸F-FDG PET-CT results in patients with and without prior glucocorticoid treatment

GCA patients (N=73)	
<i>Positive ¹⁸F-FDG PET-CT (N=61)</i>	
Prior treatment with GC	29 (47.5%)
No	32 (52.5%)
<i>Negative ¹⁸F-FDG PET-CT (N=12)</i>	
Prior treatment with GC	9 (75%)
No	3 (25%)
Non GCA patients (N=54)	
<i>Positive ¹⁸F-FDG PET-CT (N=8)</i>	
Prior treatment with GC	6 (75%)
No	2 (25%)
<i>Negative ¹⁸F-FDG PET-CT (N=46)</i>	
Prior treatment with GC	14 (30.4%)
No	32 (69.6%)

followed by the supra-aortic trunks (92%) and the large peripheral arteries (iliofemoral, axillary, and brachial arteries; 85%). Of note, PET-CT revealed shoulder, hip/greater trochanters/ischial tuberosities, or inter-spinal uptake suggestive of PMR in 39 (64%) patients.

Thirty-eight patients (52%) received glucocorticoid (GC) treatment before undergoing PET-TC (refer to Table 3): 29 (47.5%) of the patients with a positive PET-TC result and 9 (75%) with a negative scan. Among the latter group, seven out of the nine received intravenous methylprednisolone boluses (at doses of 125 mg to 1 g per day for 3 days)

followed by 30 to 60 mg/day of prednisone due to severe ischemic complications (visual manifestations or stroke). The median duration of treatment prior to the PET-CT was 3 days (range, 3–13).

The remaining 54 patients had other final diagnoses: other forms of vasculitis (N=3), non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, pure PMR, cases of non-specific or tensional headache with only imaging evidence of atherosclerosis (most of these patients had chronic kidney disease), amyloidosis, Erdheim-Chester disease, IgG4-related disease, sarcoidosis, infections, and malignancies. Their main clinical features and laboratory data are summarized in Table 4.

Of the 54 patients without GCA, ¹⁸F-FDG PET-CT was considered positive in only 8 (14.8%) patients: 1 case of Erdheim-Chester disease, 3 IgG4-related diseases, 1 case of sarcoidosis, and 3 cases with Isolated aortitis [20]. In these eight patients, only the aorta was affected (see Table 2).

Twenty of these 54 patients (37%) had previously been treated with GC at 30 to 60 mg/day of prednisone (see Table 3): 6 (75%) of the patients with a positive PET-TC result and 14 (30.4%) with a negative scan. The median duration of treatment before the PET-TC was 4 days (range, 2–16).

Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET-CT for assessing large-vessel involvement in patients finally diagnosed with GCA

Overall, PET-CT had a sensitivity of 83.5% (95% CI: 73% to 91.2%), a specificity of 85.1% (72.8% to 93.3%),

Table 4 Main clinical and laboratory data of the 54 patients without GCA ("controls")

Number of patients	54
Age (mean \bar{y} \pm SD)	73 \pm 6
Women/men (ratio)	35 (66%)/19 (34%)
Clinical features	
Headache	41 (76%)
Temporal artery abnormality or scalp tenderness	5 (9%)
Visual symptoms	8 (15%)
Systemic symptoms ^a	46 (85%)
Girdle syndrome	24 (44%)
Vascular bruit	2 (3.7%)
Laboratory data	
ESR (mm/h)	59 \pm 26
CRP (mg/L; ref. value \leq 5)	26 \pm 15
Anemia (\leq 11 g/dl)	46 (63%)
Platelets ($\times 10^3$ cells/mm ³)	331 \pm 149
Raised ALT/AST ^b	7 (13%)
Raised alkaline phosphatase ^b	6 (11%)

Results are presented as mean \pm standard deviation (SD) or number of cases with frequencies

^a Malaise/anorexia/weight loss/fever

^b Increased ALT/AST and alkaline phosphatase were considered if values at diagnosis were \geq 1.5 times normal

a LR+ of 5.6 (2.95 to 10.78), a LR− of 0.19 (0.11 to 0.33), a PPV of 88.3% (79.9% to 93.5%), a NPV of 79.3% (69.3% to 86.7%), and a diagnostic accuracy of 84% (76.7% to 90.1%) with an AUC of 0.844 (0.752 to 0.936).

According to the clinical phenotypes at presentation, the sensitivity was 89% (66.8% to 98.7%) in occult systemic GCA, 100% (84.5% to 100%) in extracranial LV-GCA, and 68.7% (49.9% to 83.8%) in patients with isolated cranial GCA or with an overlapping pattern (cranial and extracranial) with negative TAB.

Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET-CT in assessing large-vessel involvement

When evaluating the utility of ¹⁸F-FDG PET-CT in detecting LV involvement across the entire sample, encompassing patients with a final diagnosis of GCA and those with other conditions associated with aortitis (Erdheim-Chester disease, IgG4-related diseases, sarcoidosis, and isolated aortitis), the PET-CT demonstrated a sensitivity of 85.2% (95% CI: 75.5% to 92.1%), a specificity of 100% (92.3% to 100%), a LR− of 0.15 (0.09 to 0.25), a PPV of 100%, a NPV of 83.3% (74.8% to 89.4%), and an overall diagnostic accuracy of 91.5% (85.2% to 95.7%).

Discussion

Diagnosing GCA remains challenging in patients with a negative TAB, particularly in those with exclusively LV involvement. Many factors may affect TAB yield, such as the biopsy length, the duration of previous corticosteroid therapy, or the absence of temporal artery involvement in GCA [21, 22]. In this sense, current evidence shows that GCA is much more than a cranial disease, as it has a much broader and heterogeneous clinical spectrum than previously thought [1–9].

Generally, it typically presents with classic cranial ischemic manifestations. However, non-specific clinical features related to the general inflammatory state (occult systemic GCA) or the extracranial LV involvement can also occur, without the involvement of the external carotid arterial branches. Patients with extracranial LV-GCA often present with a girdle syndrome, which usually occurs at an earlier age and can be associated with constitutional symptoms, as well as atypical symptoms such as inflammatory lower back pain or claudication of the upper and lower limb [3–9]. These patients have an increased risk of aortic complications (such as aortic aneurysm and dissection, aortic arch syndrome, and limb arterial stenosis) and/or cardiovascular events, and a greater risk of relapse during the follow-up [4–8].

Although the advent of new imaging techniques has proven to help identify patients with occult systemic GCA or extracranial LV-GCA (including those with refractory or atypical PMR) without the classic cranial manifestations of the disease, there is no uniform consensus on the best imaging techniques to use, which depends on the experience and availability of each center [11].

According to our study, ¹⁸F-FDG PET-CT is a useful imaging technique for diagnosing patients with suspected GCA and a negative TAB. It identified LV involvement in most GCA patients across different disease subsets and helped in therapeutic decision-making. The overall sensitivity for the total sample was 83.5%, with varying sensitivity for different clinical phenotypes: 89% in occult systemic GCA, 100% in extracranial LV-GCA, and 68.7% in patients with isolated cranial GCA or with an overlapping pattern (cranial and extracranial).

Its sensitivity in real-life clinical practice is in accordance with data reported in 3 meta-analyses that analyzed the diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET-CT for LV vasculitis (sensitivity ranged from 80 to 90%) [23–25]. In another retrospective study of 63 patients with suspected GCA and negative TAB, ¹⁸F-FDG PET-CT showed LV involvement in 22 patients, 14 of whom were finally diagnosed with GCA; overall, ¹⁸F-FDG uptake by LV yielded a sensitivity of 61% and a specificity of 80% [26]. In this study, many patients were treated with corticosteroids before PET-CT.

^{18}F -FDG PET-CT can also distinguish vasculitis from atherosclerotic lesions and detect inflammation of the periarticular and extra-articular synovial structures in PMR. In addition, from our point of view, this imaging technique offers the advantage of ruling out other diseases that can also present with headache and/or girdle and constitutional syndrome mimicking GCA, such as infections, malignancies, or other systemic inflammatory diseases.

Although ^{18}F -FDG PET-CT is one of the most sensitive exams to detect vascular involvement in GCA, this imaging modality is still not readily available in many centers. The inclusion of FDG-PET in the new 2022 ACR/EULAR classification criteria [27] may potentially increase its relevance to GCA, ultimately facilitating future widespread access to this test. However, further steps should be taken to define which patients with suspected GCA would benefit from undergoing PET-CT or other imaging modalities. Thus, our study confirms its usefulness when the diagnosis is uncertain following a negative TAB across all clinical phenotypes, including those patients with non-classic disease presentations, such as extracranial LV-GCA or occult systemic GCA.

When interpreting the study results, several potential limitations must be considered. These encompass (1) the study's observational and retrospective design; (2) the relatively small sample size; (3) potential selection bias, as the indication for PET was likely influenced by specific clinical features indicative of a high pre-test probability for the condition; (4) the challenge of "circular testing," where the investigated imaging method was part of the diagnostic criteria for GCA; and (5) the awareness of PET results by physicians confirming the diagnosis. All of these factors may inflate the diagnostic properties of PET-CT.

However, it is important to note that there is currently no gold standard for non-cranial GCA diagnosis, as obtaining an aortic or large-artery biopsy is not feasible unless surgery is required. Therefore, testing ^{18}F -FDG PET-CT against a pragmatic reference diagnosis becomes crucial. Our study specifically addresses a common scenario encountered in clinical practice: patients with suspected GCA and negative cranial studies, assessing the utility of PET-CT for obtaining objective confirmation of the presence of medium- or large-vessel vasculitis. It is important to recognize that our results may not be generalizable to other clinical scenarios with a lower pre-test probability.

The data presented in this study reflect outcomes observed in realistic clinical practice settings. In all instances, the conclusive diagnosis of GCA was established by considering both typical clinical symptoms and the confirmation of medium- or large-vessel vasculitis

through imaging. The approach employed aligns with recommendations from EULAR on imaging [11] and management [10] of LV vasculitis, as well as the most recent guidelines from ACR [12], advocating for the application of this integrated diagnostic strategy.

An additional limitation involves the prior administration of glucocorticoids (GC) before ^{18}F -FDG PET-CT in 45.6% (58/127) of patients. GC treatment may diminish the vascular wall uptake of ^{18}F -FDG while increasing FDG uptake in the liver, potentially leading to underestimated vasculitis [14]. To mitigate this effect, it is recommended that ^{18}F -FDG PET-CT be conducted promptly, ideally within the initial 3 to 10 days following the initiation of high-dose steroid treatment. When this is not feasible, a recent study conducted under routine clinical practice conditions demonstrates that its diagnostic yield can be valuable in a non-negligible percentage of patients with new onset GCA within the first 6 weeks of treatment, except when IV boluses are administered at MP doses > 125 mg [19].

Supporting this observation, a prospective study revealed that PET-CT identified LV disease in the majority (71.4%) of GCA patients, even after the initiation of glucocorticoid therapy, with comparable uptake [28]. Similarly, in the previously mentioned study by Hay et al. [26], corticosteroid therapy did not significantly affect diagnostic performance, although there was a trend toward lower sensitivity in patients receiving corticosteroid therapy for more than 3 days.

Conclusions

In summary, our study confirms the usefulness of ^{18}F -FDG PET-CT in patients with suspected GCA and negative TAB, by demonstrating the presence of LV involvement across different subsets of the disease under routine care. This study is the largest conducted to date that explicitly addresses this question.

However, it is important to note that our results should not be extrapolated to other clinical scenarios with a lower pre-test probability. Further investigations in other populations are needed to validate our findings.

Abbreviations

ASNC	American Society of Nuclear Cardiology
AUC	Area under the ROC curve
CDUS	Color Doppler ultrasound
CI	Confidence interval
CRP	C reactive protein
CT	Computed tomography
^{18}F -FDG PET-CT	^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
GCA	Giant cell arteritis
GPSD	GCA-PMR spectrum disease
LR+	Positive likelihood ratio

LR-	Negative likelihood ratio
LV	Large vessel
MRI	Magnetic resonance imaging
NVR	Negative predictive value
PIG	PET Interest Group
PMR	Polymyalgia rheumatica
PPV	Predictive positive value
SD	Standard deviation
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SUVmax	Maximum standardized uptake value
TAB	Temporal artery biopsy

Acknowledgements

The authors thank the Spanish Foundation of Rheumatology for providing medical writing/editorial assistance during the manuscript preparation (FERBT2022).

Additionally, we extend our thanks to the CERCA Programme of the Generalitat de Catalunya and the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) for their valuable institutional support.

Authors' contributions

All authors have critically reviewed and approved the final manuscript to be published. 1a. Substantial contributions to study conception and design. 1b. Substantial contributions to acquisition of data. 1c. Substantial contributions to analysis and interpretation of data. 2. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content. 3. Final approval of the version of the article to be published. JN: 1a,1b,1c, 2 and 3. PE, PVM, JMN: 1c, 2 and 3. IRR, JMN, MCR: 1b, 2 and 3.

Funding

None. This study is not a part of corporate-sponsored research effort.

Availability of data and materials

All relevant data generated or analyzed during this study are included in this published article and supplementary information files.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by our institutional ethics committee (Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge University Hospital-IDIBELL). The local ethics committee has confirmed that the findings in this report were based on normal clinical practice and are therefore suitable for dissemination. Since our study was performed retrospectively, we were exempted by the ethics committee from obtaining informed consent. While informed consent was not obtained from the patients, their clinical records and information were pseudonymized prior to analysis. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference for Harmonization.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Author details

¹Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Bellvitge - Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona 08907, Spain. ²Department of Rheumatology, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona, Spain. ³Department of Nuclear Medicine – PET IDI, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain.

Received: 31 August 2023 Accepted: 27 December 2023

Published online: 04 January 2024

References

- Bond M, Tomelleri A, Buttgerit F, Matteson EL, Dejaco C. Looking ahead: giant-cell arteritis in 10 years' time. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221096366.
- González-Gay MA, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Atienza-Mateo B, Castañeda S. Giant cell arteritis: more than a cranial disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(Suppl 124):15–7.
- Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:506–15.
- Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24:422–31.
- Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(suppl_2):ii32–42.
- Lyne SA, Ruediger C, Lester S, Kaur G, Stamp L, Shanahan EM, et al. Clinical phenotype and complications of large vessel giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2023;90:105558.
- Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica. A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152017.
- Narváez J, Estrada P, López-Vives L, Ricse M, Zacarías A, Heredia S, et al. Prevalence of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:328–33.
- Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00976-8>. Online ahead of print.
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Booysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:19–30.
- 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. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:636–43.
- 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 Rheumatol*. 2021;73:1349–65.
- Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in LV vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2023;ard-2023–224543. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224543>. Online ahead of print.
- Slart RHJA; Writing group; Reviewer group; Members of EANM Cardiovascular; Members of EANM Infection & Inflammation; Members of Committees, SNMMI Cardiovascular; Members of Council, PET Interest Group; Members of ASNC; EANM Committee Coordinator. 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; 45:1250–69.
- Quinn KA, Rosenblum JS, Rimland CA, Gribbons KB, Ahlman MA, Grayson PC. Imaging acquisition technique influences interpretation of positron emission tomography vascular activity in large-vessel vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:71–6.
- Lensen KD, Comans EF, Voskuyl AE, van der Laken CJ, Brouwer E, Zwijnenburg AT, et al. Large-vessel vasculitis: interobserver agreement and diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT. *Biomed Res Int*. 2015;2015:914692.
- Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e622.
- Narváez J, Estrada P, Vidal-Montal P, Sánchez-Rodríguez I, Sabaté-Llobera A, Nolla JM, et al. Impact of previous glucocorticoid therapy on diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET-CT in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;60:152183.
- Casali M, Lauri C, Altini C, Bertagna F, Cassarino G, Cistaro A, et al. State of the art of ¹⁸F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging*. 2021;9:299–339.

20. Kermani TA, Byram K. Isolated aortitis: workup and management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2022;48:705–24.
21. Narváez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, García-Gómez C, Gómez-Vaquero C, Juanola X, et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:13–9.
22. Ruediger C, Ninan J, Dyer K, Lyne S, Tieu J, Black RJ, et al. Diagnosis of giant cell arteritis by temporal artery biopsy is associated with biopsy length. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1055178.
23. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis: a meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2016;75:924–31.
24. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1764–72.
25. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, Mekinian A. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e622.
26. Hay B, Mariano-Goulart D, Bourdon A, Benkiran M, Vauchot F, De Verbizier D, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET-CT for large vessel involvement assessment in patients with suspected giant cell arteritis and negative temporal artery biopsy. *Ann Nucl Med.* 2019;33:512–20.
27. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:1881–9.
28. Clifford AH, Murphy EM, Burrell SC, Bligh MP, MacDougall RF, Heathcote JG, et al. Positron emission tomography/computerized tomography in newly diagnosed patients with giant cell arteritis who are taking glucocorticoids. *J Rheumatol.* 2017;44:1859–66.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

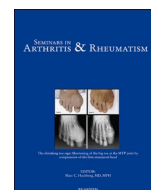
Learn more biomedcentral.com/submissions





Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Impact of previous glucocorticoid therapy on diagnostic accuracy of [18F] FDG PET-CT in giant cell arteritis

J. Narváez^{a,1,*}, P. Estrada^{b,1}, P. Vidal-Montal^a, I. Sánchez-Rodríguez^c, A. Sabaté-Llobera^c, J.M. Nolla^a, M. Cortés-Romera^c^a Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain^b Department of Rheumatology, Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Barcelona, Spain^c Department of Nuclear Medicine – PET IDI, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Giant cell arteritis
18F-FDG PET-CT
Glucocorticoid therapy
Diagnostic accuracy
Vascular wall uptake of FD**Objective:** To evaluate the impact of prior glucocorticoid (GC) treatment on the diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET-CT in giant cell arteritis (GCA).**Methods:** Retrospective study of a consecutive cohort of 85 patients with proven GCA who received high-dose GC before PET-CT.**Results:** Thirty-nine patients previously treated with methylprednisolone (MP) boluses, of whom 37% were PET-CT (uptakes grade 3 or 2) positive. The positivity rate was 80% with MP doses of 125 mg, 33% with 250 or 500 mg, and 0% with doses of 1 g. If we also classify as positive those cases with a grade 1 uptake (with a circumferential uptake and smooth linear or long segmental pattern, possibly indicative of “apparently inactive” vasculitis), the positivity rate increases to 62% (100%, 50–60%, and 33% for the different MP doses, respectively).

In patients with new-onset GCA treated with high-dose oral GC, PET-CT positivity was 54.5% in patients treated for less than two weeks, 38.5% in those treated for 2 to 4 weeks, and 25% in those treated for 4 to 6 weeks (increasing to 91%, 77%, and 50%, respectively, if we include cases with grade 1 uptake and these characteristics).

In patients with relapsing/refractory GCA, or who developed GCA having a prior history of PMR, PET-CT positivity reached 54% despite long-term treatment with low-to-moderate doses of GC (68% including cases with a grade 1 uptake).

Conclusion: A late ¹⁸F-FDG PET-CT (beyond the first 10 days of treatment) can also be informative in a considerable percentage of cases.

Introduction

Giant cell arteritis (GCA) is a non-necrotizing granulomatous vasculitis of large and middle-sized arteries that affects patients over 50 years of age. It is classically described as vasculitis with a particular tropism for the external carotid arterial branches and whose most recognizable manifestations are craniofacial ischemic symptoms. However, current evidence shows that it is much more than a cranial disease, as it has a much broader and heterogeneous clinical spectrum than previously thought [1–3].

Generally, it exhibits a typical clinical picture consisting of classic

cranial ischemic manifestations, but sometimes prevail non-specific clinical features related to the general inflammatory state (occult GCA presenting as fever of unknown origin) and/or the large-vessel involvement (aorta, supra-aortic trunks, and large peripheral arteries) [1–3]. There has been an increasing knowledge on the occurrence of the disease without the typical cranial symptoms [1–5] and its close relationship and overlap with polymyalgia rheumatica (PMR), which may be also the only clinical presentation of vasculitis (there are no well-defined clinical tools that can help identify “occult” vasculitis in those patients presenting an apparently isolated or “pure” PMR) [6,7].

Prompt diagnosis and treatment are essential to avoid irreversible

* Corresponding author at: Department of Rheumatology (Planta 10-2), Hospital Universitario de Bellvitge, Feixa Llargà, s/n, Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.

E-mail address: fjnarvaez@bellvitgehospital.cat (J. Narváez).

¹ Javier Narváez and Paula Estrada contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152183>

Available online 18 February 2023

0049-0172/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

damage in GCA. Although temporal artery biopsy (TAB) remains the gold standard, and color doppler ultrasound (CDUS) of the temporal arteries is being widely used, newer imaging techniques such as ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG PET-CT), CT angiography (CTA), or magnetic resonance angiography (MRA) are of valuable help to identify GCA, in particular in those cases with a predominance of extracranial large-vessel manifestations [8–12].

In this sense, ^{18}F -FDG PET-CT has become increasingly recognized as an essential tool for rheumatologists in assessing large-vessel vasculitis (LVV) in GCA. Based on the ability to detect enhanced glucose uptake from high glycolytic activity, it can support the diagnosis of GCA identifying mural inflammation and/or luminal changes in extracranial arteries. Moreover, it can distinguish vasculitis from atherosclerotic lesions, as well as inflammation of the periarticular and extra-articular synovial structures in PMR [8]. The prevalence of LVV at GCA diagnosis, when systematically investigated with this technique, runs as high as 86% [13].

Glucocorticoids (GC) may reduce vascular wall uptake of ^{18}F -FDG and increase FDG uptake in the liver, thereby leading to an underestimation of vasculitis. Imfeld et al. showed ^{18}F -FDG PET-CT to be significantly impactful as early as 3 days after treatment initiation in the abdominal aorta, and 10 days in the other examined arteries [14]. This is also exactly in line with the findings of Nielsen et al., who reported that the diagnostic accuracy of LVV with FDG-PET remained valid for 3 days following initiation of GC, after which the signal decreased significantly [15]. Thus, it appears that there may be a diagnostic window of opportunity within 3 days of initiating GC. After 10 days of treatment, FDG PET/CT sensitivity decreased significantly [15]. For this reason, it is recommended to perform the ^{18}F -FDG PET-CT scan within the first 10 days of treatment using high-dose GC, and whenever possible within the first 3 days. However, due to waiting lists, this deadline is not always possible.

To further ascertain the impact of previous high-dose GC treatment, including the administration of intravenous (IV) methylprednisolone (MP) boluses, on the likelihood of obtaining a positive ^{18}F -FDG PET-CT in patients with GCA, we reviewed our clinical experience in a consecutive cohort of 85 patients who received GC before PET/CT.

Methods

Study population

All GCA patients who underwent an ^{18}F -FDG PET-CT scan between January 2005 and June 2021 were retrospectively selected from our hospital databases. After reviewing the medical records, we identified 85 cases in which the test was performed after high-dose GC therapy had been initiated.

The diagnosis of GCA was made in all cases based on the presence of: 1) age at disease onset ≥ 50 years; 2) compatible cranial symptoms or PMR; 3) increased concentrations of serum acute-phase reactants (ESR >30 mm/hour or CRP >1 mg/dL); 4) objective evidence of vasculitis based on the results of a temporal-artery biopsy (TAB) showing features of GCA arteritis, the presence of a non-compressible “halo” sign on ultrasounds of the temporal and/or axillary arteries, or based on evidence of large-vessel vasculitis on angiography, CT angiography, magnetic resonance angiography or ^{18}F -FDG PET-CT; 5) prompt and persistent response to corticosteroid therapy; and 6) no differential diagnosis after a follow-up of at least 1 year.

The dose and duration of corticosteroid treatment received before ^{18}F -FDG PET-CT and detailed clinical, laboratory and topographic evaluations of arterial affection were extracted from the clinical records according to a specifically designed protocol. We calculated the approximate total dose and the average daily dose of prednisone received (average daily dose = total dose of prednisone/number of days of treatment).

^{18}F -FDG PET/CT imaging technique and protocol

PET/CT studies were performed in a Discovery ST scanner (GE Healthcare, Milwaukee, USA), according to the specific procedural recommendation of the EANM, SNMMI and the PET Interest Group (PIG), which was endorsed by the ASNCs [8].

Patients fasted for at least 6 h and had blood glucose levels under 11 mmol/L before intravenous injection of FDG (185–370 MBq). Before 2020, imaging was performed 60 min after intravenous administration of the radiotracer. When it was proven that delayed image acquisition protocols beyond 60 min increase FDG-PET sensitivity to detect vasculitis [16], the start of image capture was delayed to 90 min. Scans were performed in supine position from skull base to proximal thigh; scan region was enlarged in case of clinical suspicion of distal involvement. PET images were obtained at 3 min per bed position, 3-dimensional mode, using a matrix size of 128×128 , with a pixel size of 5.4 mm and a spatial resolution of 5.2 mm. A low-dose CT (140 kV and 80 mA) was acquired prior to the PET-emission scan for attenuation correction and anatomic localization. CT images were used for attenuation correction of the PET emission data, using the image reconstruction algorithm OSEM (ordered subset expectation maximization).

^{18}F -FDG PET/CT imaging interpretation

Positron emission tomography/CT image scans were independently evaluated by nuclear medicine physicians with ≥ 7 years of experience in PET/CT. Each study was interpreted as active or inactive vasculitis based on overall subjective assessment by the reader with good inter-reader reliability ($\kappa = 0.92$). In cases of doubts, a joint rereview of the PET/CT images was performed in a clinical session to reach a consensus.

PET images were evaluated visually and semi-quantitatively. The degree of FDG uptake in the arteries was assessed using the visual 0-to-3 vascular to liver ^{18}F -FDG uptake grading scale: 0 = no uptake (\leq mediastinum); 1 = low-grade but not negligible FDG diffuse homogeneous uptake ($<$ liver); 2 = intermediate-grade uptake (= liver); and 3 = high-grade uptake ($>$ liver), with grade 2 possibly indicative and grade 3 considered positive for active vasculitis [8,17–19]. In addition to the uptake intensity, the uptake pattern was also taken into account when establishing the diagnosis of vasculitis, being indicative of wall inflammation those cases with a circumferential uptake and smooth linear or long segmental pattern, without wall microcalcifications [20].

For the semiquantitative analysis, automatic volumes of interest were placed and adjusted over the selected arterial region to obtain the maximum standardized uptake value (SUVmax).

Statistical analysis

Results are expressed as the mean or as the median with standard deviation or interquartile range [IQR] 25th–75th as appropriate for continuous data, while categorical variables are presented as the number of cases and percentages. Comparisons between groups were made using the Student's *t*-test for independent continuous variables or the Mann-Whitney *U* test when the assumption of normality was not achieved. To analyze categorical data, we performed the *chi*-square (χ^2) test. Correlations were tested by the Pearson test or the Spearman test when the assumption of normality was not realized. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results

STUDY sample and overall ^{18}F -FDG PET-CT scan results

The main clinical features and laboratory data of the 85 patients included in the study are summarized in Table 1. Temporal artery biopsy (TAB) was performed in 60 of the 85 patients (70.5%), being positive in 36 (42%) cases. CDUS of the temporal arteries was performed in 44

Table 1
Main clinical and laboratory data of the study cohort.

Number of patients	85
Age (mean \pm SD)	76 \pm 7
Women/men (ratio)	62 (73%) / 23 (27%)
Clinical features	
Headache	63 (74%)
Temporal artery abnormality or scalp tenderness	46 (54%)
Jaw claudication	28 (33%)
Visual manifestations	35 (41%)
Cerebrovascular accidents	3 (3,5%)
Systemic symptoms*	62 (73%)
Polymyalgia rheumatica	42 (49,5%)
Limb claudication	3 (3,5%)
Laboratory data	
ESR (mm/h)	72 \pm 30
CRP (mg/L; Ref. value \leq 5)	73 \pm 62
Anemia (\leq 11g/dl)	45 (53%)
Platelets ($\times 10^3$ cells/mm ³)	344 \pm 123
Raised ALT/AST [†]	7 (8%)
Raised alkaline phosphatase [‡]	22 (26%)

Results are presented as mean \pm standard deviation (SD) or number of cases with frequencies.

* Malaise/anorexia/weight loss/ low grade fever.

[†] Increased ALT/AST and alkaline phosphatase were considered if values at diagnosis were \geq 1.5 times normal.

patients (52%), being positive (evidence of a non-compressible halo sign) in 14 (16.5%).

The principal reasons for initiating GC treatment before the ¹⁸F-FDG PET-CT scan were as follows: the presence of visual manifestations or cerebrovascular accidents at diagnosis (43.5%); patients with unrecognized “occult” GCA (9%) or extracranial GCA phenotype in the first instance (13%); relapse or recurrence of GCA (13%); delay in performing diagnostic tests due to waiting lists (12%); and patients initially diagnosed with isolated or “pure” PMR who later developed symptoms of GCA (9.5%). These last ones were diagnosed as having apparently isolated PMR because they did not have clinical evidence of GCA at diagnosis and exhibited a prompt and complete response to low-dose steroid therapy. However, during the course of treatment, they experienced an arteritic relapse with the development of typical craniofacial symptoms.

Despite previous GC treatment, ¹⁸F-FDG PET-CT showed the presence of different degrees of vascular uptake involving the aorta, supra-aortic trunks, and/or large peripheral arteries in a considerable number of patients: a grade 3 uptake indicative of active vasculitis in 13 patients (15.3%); a grade 2 uptake indicative of a “questionable active” vasculitis in 24 (28.2%); and a grade 1 uptake, with a circumferential uptake and smooth linear or long segmental pattern without wall microcalcifications, in 29 cases (34.1%). Thus, PET-positivity (including only those cases with a grade 2 or 3 FDG uptakes) was found in 43.5% of patients (37/85), maintaining a remarkable diagnostic value.

It should also be noted that scans showing a grade 1 uptake of these characteristics raises the possibility of an “apparently inactive” vasculitis stemming from previous GC treatment (i.e., a footprint of active GCA that has been treated), especially in those cases that also involved concomitant typical PMR joint uptake patterns (22 of the 29 cases). Therefore, if we also consider as positive those cases with a grade 1 uptake and possessing these features, the ¹⁸F-FDG PET-CT positivity rate increases to 77.6% (66/85).

The topography of vessel involvement in patients with positive ¹⁸F-FDG PET-CT is shown in Table 2. The most commonly affected vessel segments were the central arteries (aorta, followed by the supra-aortic trunks), while involvement of large peripheral arteries (iliofemoral, axillary, and brachial arteries) was less frequently observed.

Table 2
Topography of vessel involvement in patients with positive ¹⁸F-FDG PET-CT.

	FDG uptake grade 3 N=13	FDG uptake grade 2+3 N=37	FDG uptake grade 1+2+3 N=66
Aorta	13 (100%)	30 (81%)	52 (79%)
Thoracic aorta	13 (100%)	30 (81%)	52 (79%)
Ascending	12 (92%)	25 (67,6%)	43 (65%)
Arch	13 (100%)	27 (73%)	45 (68%)
Descending	11 (84,6%)	25 (67,6)	38 (57,5%)
Abdominal aorta	11 (85%)	26 (70%)	34 (51%)
Supra-aortic trunks	12 (92%)	33 (89%)	53 (80%)
Carotid arteries	8 (61,5%)	20 (54%)	25 (38%)
Subclavian arteries or brachiocephalic trunk	10 (77%)	27 (73%)	37 (56%)
Vertebral arteries	7 (54%)	21 (57%)	30 (45,5%)
Large peripheral arteries	11 (85%)	26 (70%)	35 (53%)
Iliac arteries	11 (85%)	20 (54%)	25 (38%)
Femoral arteries	10 (77%)	22 (59,5%)	29 (44%)
Axillary arteries	7 (54%)	10 (27%)	11 (17%)
Brachial arteries (proximal third)	6 (46%)	6 (16%)	7 (11%)

FDG uptakes:

Grade 3 = high-grade uptake (> liver)

Grade 2 = intermediate-grade uptake (= liver)

Grade 1 = low-grade but not negligible FDG diffuse (homogeneous) (< liver) uptake with a smooth linear or long segmental pattern.

Relation between previous corticosteroid treatment and ¹⁸F-FDG PET-CT scan results

We grouped patients according to the duration of glucocorticoid treatment, considering six weeks as the cut-off point to define new onset GCA based on the GIACATA study [21].

Duration of GC treatment lower than or equal to six weeks: new onset GCA

In 52 patients (61%), PET-CT was performed within six weeks after the initiation of GC therapy.

Patients treated with IV pulse glucocorticoids. Twenty-four (28%) patients were previously treated with MP boluses (at doses of 125 mg to 1 g per day for three days) followed by 30 to 60 mg/d of prednisone due to severe ischemic complications (visual manifestations or stroke). In these 24 patients, ¹⁸F-FDG PET-CT was considered positive (uptakes grade 3 or 2) in 33% (8/24) of cases. The positivity rate based on the methylprednisolone doses employed were as follows (see Table 3): 67% with 125 mg, 33% with 250 mg, 31% with 500 mg, and 0% with doses of 1 g. Patients with negative scans (67%; 16/24) had received a higher total dose (mean 2028 mg [IQR 25%–75%: 1105–2040] versus 1396 mg [IQR 25%–75%: 653–1991]; $p = 0.192$) and a higher average daily dose of prednisone (mean 407 [IQR 25%–75%: 227–594] vs. 273 mg/d [IQR 25%–75%: 136–376]; $p = 0.177$). The median duration of treatment before the PET-CT was 5.5 days [IQR 25%–75%: 4,25–6] in patients with negative scans and 4 days [IQR 25%–75%: 3–5,75] in those with positive scans ($p = 0.510$). If we also consider positive those cases with a grade 1 uptake and possessing above-mentioned features (compatible with apparently inactive vasculitis in an appropriate clinical scenario), the PET-CT yield increases to 58% (14/24) [Table 3].

Patients treated with high-dose oral glucocorticoids. Of the remaining 28 patients with new onset GCA who were treated with oral GC alone, ¹⁸F-FDG PET-CT was considered positive (uptakes grade 3 or 2) in 43% (12/28) of them. Six patients presented a grade 2 uptake, and six a grade 3. Based on the duration of therapy (see Table 4), the result was positive in 54.5% (6/11) of patients treated for less than two weeks, in 38.5% (5/13) of those treated for 2 to 4 weeks, and in 25% (1/4) of those treated for 4 to 6 weeks. Patients with negative scans (57%; 16/28) had a longer duration of treatment before the PET-CT examination (median: 18 vs. 12

Table 3
18F-FDG PET-CT results in patients treated with intravenous pulse glucocorticoids.

FDG UPTAKE GRADE 2+3				
Methylprednisolone bolus doses	125 mg	250 mg	500 mg	1 g
18F-FDG PET-TC performed within 6 weeks of starting GC (N=24)				
	Positive: 2 (grade 2 and grade 3) Negative: 1 Positivity: 67%	Positive: 2 (both grade 2) Negative: 4 Positivity: 33%	Positive: 4 (three grade 2 and one grade 3) Negative: 9 Positivity: 31%	Positive: 0 Negative: 2 Positivity: 0%
18F-FDG PET-TC performed beyond 6 weeks of starting GC (N=5)				
	Positive: 2 (grade 2 and grade 3) Negative: 0 Positivity: 100%	None	Positive: 1 (grade 2) Negative: 1 Positivity: 50%	Positive: 0 Negative: 1 Positivity: 0%
Total	Positivity: 80% (4/5)	Positivity: 33% (2/6)	Positivity: 33% (5/15)	Positivity: 0% (0/3)
FDG UPTAKE GRADE 1+2+3				
18F-FDG PET-TC performed within 6 weeks of starting GC (N=24)				
	Positive: 3 (one grade 1, one grade 2 and one grade 3) Negative: 0 Positivity: 100%	Positive: 3 (one grade 1 and two grade 2) Negative: 3 Positivity: 50%	Positive: 7 (four grade 1, three grade 2 and one grade 3) Negative: 6 Positivity: 54%	Positive: 1 (grade 1) Negative: 1 Positivity: 50%
18F-FDG PET-TC performed beyond 6 weeks of starting GC (N=5)				
	Positive: 2 (grade 2 and grade 3) Negative: 0 Positivity: 100%	None	Positive: 2 (grade 2 and grade 1) Negative: 1 Positivity: 100%	Negative: 1 Positivity: 0%
Total	Positivity: 100% (5/5)	Positivity: 50% (3/6)	Positivity: 60% (9/15)	Positivity: 33% (1/3)

Table 4
Corticosteroid treatment before 18F-FDG PET-CT and scans results in patients treated with high-dose oral glucocorticoids.

Patients treated for less than 6 weeks N=28		
	PET-TC POSITIVE (FDG uptake grade 2+3)	PET-TC NEGATIVE
1 to 14 days N=11		
	6 (54,5%)	5 (45,5%)
Total dose of prednisone, mg (mean; IQR 25–75%)	399 (180–510)	412 (255–577,5)
Duration of treatment, days (median; IQR 25–75%)	5,5 (3–8,5)	8 (4,5–12,2)
15 to 28 days N=13		
	5 (38,5%)	8 (61,5%)
Total dose of prednisone, mg (mean; IQR 25–75%)	946 (720–800)	1083 (630–1380)
Duration of treatment, days (median; IQR 25–75%)	21 (16–21)	21 (18–26)
> 28 to 42 days N=4		
	1 (25%)	3 (75%)
Total dose of prednisone, mg (mean; IQR 25–75%)	1061 (260–1890)	1700 (1600–1980)
Duration of treatment, days (median; IQR 25–75%)	33,5 (30–37)	35 (32–40)
Patients treated beyond 6 weeks N=28		
	PET-TC POSITIVE (FDG uptake grade 2+3)	PET-TC NEGATIVE
Total sample	15 (53,6%)	13 (46,4%)
Total dose of prednisone, mg (mean; IQR 25–75%)	6619 (2940–7390)	8095 (3030 – 13,638)
Duration of treatment, days (median; IQR 25–75%)	386 (159–975)	544 (322–1021)

days; $p = 0.565$) and had also received a higher total dose of prednisone (mean 877 mg [IQR 25%–75%: 405–1460] vs. 723.5 mg [IQR 25%–75%: 200–1310]; $p = 0.263$).

If we also consider as positive those patients with an FDG uptake grade 1 who had the aforementioned characteristics, the PET-CT yield increases to 78.6% (22/28). After including ten patients with a grade 1 uptake, the result was positive in 91% (10/11) of patients treated for less than two weeks, in 77% of those treated for 2 to 4 weeks (10/13), and in

50% (2/4) of those treated for 4 to 6 weeks.

Treatment duration beyond six weeks: patients with established or advanced GCA

In 33 patients (39%), the ¹⁸F-FDG PET-CT was performed after six or more weeks of GC treatment. This group included patients with relapsing/refractory GCA (11); those initially diagnosed with isolated or “pure” PMR who later experienced an arteritic relapse with the

development of typical craniofacial symptoms (8); patients with unrecognized “occult” GCA in the first instance (3), and those who were finally found to have an extracranial GCA phenotype (11), which was investigated due to the unexplained persistence of raised acute-phase reactants or the development of limb claudication.

Patients treated with intravenous pulse glucocorticoids. Five patients had previously been treated with MP boluses followed by 30 to 60 mg/d of prednisone due to severe ischemic complications (visual manifestations or stroke). In these patients, ^{18}F -FDG PET-CT was considered positive (uptake grade 3 or 2) in 60% (3/5). If we also consider as positive those patients with an FDG uptake grade 1, the PET-CT yield increases to 80% (4/5) [see Table 3].

Patients treated with high-dose oral glucocorticoids. In the remaining 28 patients treated with oral GC alone, the median duration of treatment was 476 days (IQR 25%–75%: 169.5 – 982). ^{18}F -FDG PET-CT was considered positive (uptake grade 3 or 2) in 53.6% (15/28). Ten patients presented a grade 2 uptake and five a grade 3.

Patients with negative scans (46.4%; 13/28) had a longer treatment duration before the PET-CT examination (median: 544 vs. 386 days; $p = 0.486$) and had also received a higher total dose of prednisone (mean 8095 mg [IQR 25%–75%: 3030–13638] vs. 6619 mg [IQR 25%–75%: 2940–7390]; $p = 0.755$). If we also consider as positive those cases with a grade 1 uptake and having the above-mentioned features (compatible with apparently inactive vasculitis in an appropriate clinical setting), the PET-CT yield increases to 68% (19/28).

Factors affecting the accuracy of 18F-FDG PET-CT

We found a significant correlation between the score of the FDG uptake (0 to 3) and the duration of GC treatment before PET-CT (Spearman’s Rho value: -0.324 ; 95% Confidence Interval $-0.507 - -0.113$, $p = 0.003$), as well as with the average daily dose of prednisone (Rho value: -0.288 ; 95% CI $0.070 - 0.479$, $p = 0.008$). When we explored the correlation between the total dose of prednisone received before PET-CT and its yield, we also found a negative correlation, although the results failed to reach statistical significance (Rho value: -0.105 ; 95% CI $-0.317 - 0.117$, $p = 0.337$).

These data suggest a trend that, with increased corticosteroid exposure, the likelihood of confirming a diagnosis by ^{18}F -FDG PET-CT diminishes. Except when IV boluses are administered at MP doses > 125 mg, the cumulative glucocorticoid (GC) dose and not the single GC dose on the day of imaging, seems strongly associated with a fast reduction of wall inflammation.

We did not find any other clinical factor that influenced the rate of PET-CT positivity beyond steroid use: neither disease duration ($p = 0.644$), cranial vs. large-vessel GCA phenotype ($p = 0.849$), level of acute phase reactants at the time of imaging ($p = 0.289$ for CRP and $p = 0.086$ for ESR), or new vs. relapsing disease ($p = 0.758$).

Discussion

The two key messages from the new EULAR and ACR recommendations for the management of GCA are 1) always obtain objective confirmation of the presence of vasculitis (by imaging or histology with TAB) and 2) start therapy as soon as the diagnosis is suspected [11,12,22]. As a result, initiation of GC upon clinical suspicion of GCA has become common practice, generally before scheduling a TAB or an imaging test.

The imaging techniques recommended in the latest EULAR guidelines for diagnosing extracranial GCA include CDUS, MRA, CTA, and ^{18}F -FDG PET-CT [11]. As corroborated by the EULAR guidelines, which we fully support based on our own experience, the ideal is to use the diagnostic test that each particular hospital is most familiar with and

which is most accessible at each location, always seeking to use that which offers the greatest diagnostic yield. Another fundamental aspect to consider when deciding which diagnostic test to use is knowing how previous GC treatment might influence its diagnostic accuracy.

In the case of ^{18}F -FDG PET-CT, previous studies recommended performing the ^{18}F -FDG PET-CT scan within the first 10 days of treatment with high-dose GC, and whenever possible in the first 3 days [14,15], a deadline that is not always possible to meet due to waiting lists.

According to our data, the diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET-CT in patients treated with IV pulses of GC seems strongly influenced by the MP dose employed before PET/CT. Considering as indicative of active vasculitis only those cases with an uptake grade of 3 or 2, PET-CT was positive in 38% of patients, progressively decreasing in yield as higher doses were employed: the positivity rate was 80% with MP doses of 125 mg, 33% with 250 or 500 mg, and 0% with doses of 1 g.

By contrast, in patients treated with high-dose oral GC, our data support the contention that the duration of GC treatment before PET-CT, and indirectly the cumulative GC dose received (and not the single GC dose before PET/CT), is associated with a reduced diagnostic PET-CT yield.

Although GC reduces vascular wall uptake of FDG, we found that a late ^{18}F -FDG PET-CT beyond the first 10 days of treatment can also be informative in a considerable percentage of cases. In our experience, in patients with new-onset GCA treated with high-dose oral GC, PET-CT was positive in 54.5% of those treated for less than two weeks, in 38.5% of those treated for 2 to 4 weeks, and in 25% of those treated for 4 to 6 weeks.

In patients with established or advanced disease, mainly cases with relapsing/refractory GCA or that developed GCA on a background of a prior history of PMR, PET-CT positivity reached 54% despite long-term treatment with low to moderate doses of GC (the median duration of treatment averaging 476 days).

The diagnostic yield of ^{18}F -FDG PET-CT significantly increases if we also consider as positive those cases with a grade 1 uptake involving the aorta, supra-aortic trunks, and/or large peripheral arteries, with a smooth linear or long segmental pattern without calcifications and concomitant typical PMR joint uptake pattern in most of them. These cases raised the possibility of an “apparently inactive” vasculitis due to previous GC treatment (a footprint of active GCA that had been treated). Considering as positive those PET-CT cases with a grade 3, 2 or 1 and having these characteristics, the positivity rate increased to 62% in patients treated with IV pulse glucocorticoids (100%, 50–60%, and 33% for the different MP doses, respectively), to 91% (< 2 wk.), 77% (2–4 wk.), and 50% (4–6 wk.) in patients with new-onset GCA treated with high-dose oral GC, and to 68% in patients with established or advanced disease.

Apart from the reference studies mentioned above [14,15], the available data regarding the effect of GC on FDG uptake in daily clinical practice are scarce. Malich et al. recently reported an ^{18}F -FDG PET-CT positivity rate of 50% in sixteen GC-treated patients who had received a mean cumulative prednisone dose of 465.1 ± 538.5 mg [23]. These authors also observe that cumulative GC dose and not the single GC dose is associated with a fast reduction of inflammation.

The relatively limited ability of GC to completely suppress mural inflammation in ACG could explain our findings. It has been well established that the response to corticosteroid therapy in GCA is frequently discordant. While clinical manifestations can be readily suppressed, they only alleviate vascular inflammation. In this sense, in a prospective follow-up study examining temporal artery biopsies in patients treated with GCA, Maleszewski et al. demonstrated that even if sensitivity decreases during GC treatment, up to 44% of GCA patients may still have a positive TAB result 1 year after beginning GS therapy [24]. Two large studies comparing results in patients treated with steroids for variable periods of time prior to TAB found that 14 days or more of steroid therapy did not affect the positivity rate, although the pathological findings were more likely to be atypical [25,26]. The

positivity rate of TAB after 2 to 4 weeks reached 65%, but then fell to 40% when the duration was longer than 4 weeks [26]. A logical consequence of prebiopsy treatment is marked improvement in vascular inflammation. As a result, some biopsy specimens are characteristic of a healed arteritis [25,26].

Steroid treatment also affects the presence of the halo sign, the most clinically diagnostic feature of cranial GCA on CDUS. Indeed, it disappears within 2–4 weeks of starting GC [27]. Some authors have documented the persistence of ultrasonographic changes in a small cohorts of individuals thought to be in clinical remission [28,29]. However, these changes are usually observed in the axillary artery rather than in the superficial temporal artery or its branches.

When interpreting the results of our study, one must consider the potential limitations inherent to its observational and retrospective nature, and the small sample size. However, our data represent outcomes from realistic clinical practice settings and our series, although quite small, is the largest published to date that specifically analyzes this question.

In summary, the available data regarding the effect of GC withdrawal on FDG uptake are scarce. GC may reduce vascular wall uptake of 18-FDG while increasing FDG uptake in the liver, leading to underestimations of vasculitis [8]. For this reason, ¹⁸F-FDG PET-CT should be performed as soon as possible, preferably within the first 3 to 10 days after the start of high-dose steroid treatment. When this is not possible, our experience demonstrates that its diagnostic yield can be valuable in a non-negligible percentage of patients with new onset GCA within the first 6 weeks of treatment, except when IV boluses are administered at MP doses > 125 mg. In patients with relapsing/refractory GCA or who developed GCA against a background of prior history of PMR, a late ¹⁸F-FDG PET-CT is also generally informative. Further studies with large sample sizes are required to confirm these data.

Funding statement

This study is not a part of corporate-sponsored research effort.

Author's contributors

All authors had access to the data and it meets the ICMJE criteria.

Ethics approval

The study has been approved by of our institutional ethics committee (Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge University Hospital-IDIBELL). The local ethics committee confirm that the findings in this report were based on normal clinical practice and were therefore suitable for dissemination. Since our study was performed retrospectively, we were relieved by the ethics committee of our hospital from obtaining informed consent. Informed consent was not obtained from the patients, but their clinical records and information were anonymized prior to analysis. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference for Harmonization.

Data availability

The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are included in the paper.

Declaration of Competing Interests

The authors declare that there are no competing interests.

Acknowledgement

The authors thank the Spanish Foundation of Rheumatology for

providing medical writing/editorial assistance during the preparation of the manuscript (FERBT2022).

References

- [1] Bond M, Tomelleri A, Buttgerit F, Matteson EL, Dejaco C. Looking ahead: giant-cell arteritis in 10 years' time. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720X221096366.
- [2] González-Gay MA, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Atienza-Mateo B, Castaneda S. Giant cell arteritis: more than a cranial disease. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(Suppl 124):15–7.
- [3] Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:506–15.
- [4] Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:422–31.
- [5] Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(suppl 2):ii32–42.
- [6] Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica. A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Semin Arthritis Rheum* 2022;55:152017.
- [7] Narváez J, Estrada P, López-Vives L, Ricse M, Zacarías A, Heredia S, et al. Prevalence of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:328–33.
- [8] Slart RHJA, Writing group, Reviewer group, Members of EANM Cardiovascular, Members of EANM Infection & Inflammation, Members of Committees, SNMMI Cardiovascular, Members of Council, PET Interest Group, Members of ASNC, EANM Committee Coordinator. 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;45:1250–69.
- [9] Narváez J, Narváez JA, Nolla JM, Sirvent E, Reina D, Valverde J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:479–83.
- [10] Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Butjosa M, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1170–6.
- [11] 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. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636–43.
- [12] 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 Rheumatol* 2021;73:1349–65.
- [13] Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131–7.
- [14] Imfeld S, Aschwanden M, Rottenburger C, Schegg E, Berger CT, Staub D, et al. [18F] FDG positron emission tomography and ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis: congruent or complementary imaging methods? *Rheumatology* 2020;59:772–8.
- [15] Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge EM. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1119–28.
- [16] Quinn KA, Rosenblum JS, Rimland CA, Gribbons KB, Ahlman MA, Grayson PC. Imaging acquisition technique influences interpretation of positron emission tomography vascular activity in large-vessel vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:71–6.
- [17] Lensen KD, Comans EF, Voskuyl AE, van der Laken CJ, Brouwer E, Zwijsenburg AT, et al. Large-vessel vasculitis: interobserver agreement and diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT. *Biomed Res Int* 2015;2015:914692.
- [18] Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e622.
- [19] Schönau V, Roth J, Tascilar K, Corte G, Manger B, Rech J, Schmidt D, et al. Resolution of vascular inflammation in patients with new-onset giant cell arteritis: data from the RIGA study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:3851–61.
- [20] Casali M, Lauri C, Altini C, Bertagna F, Cassarino G, Cistaro A, et al. State of the art of ¹⁸F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging* 2021;9:299–39.
- [21] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317–28.
- [22] Hellmich B, Aguada A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30.
- [23] Malich L, Gühne F, Hoffmann T, Malich A, Weise T, Oelzner P, et al. Distribution patterns of arterial affection and the influence of glucocorticoids on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in patients with giant cell arteritis. *RMD Open* 2022;8:e002464.
- [24] 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. *Mod Pathol* 2017;30:788–96.
- [25] Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O’Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 1994;120:987–92.
- [26] Narváez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, García-Gómez C, Gómez-Vaquero C, Juanola X, et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:13–9.
- [27] Coath FL, Mukhtyar C. Ultrasonography in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:2528–36.
- [28] Pérez López J, Solans Laqué R, Bosch Gil JA, Molina Cateriano C, Huguet Redecilla P, Vilardell Tarrés M. Colour-duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S77–82.
- [29] Monti S, Floris A, Ponte CB, Schmidt WA, Diamantopoulos AP, Pereira C, et al. The proposed role of ultrasound in the management of giant cell arteritis in routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:112–9.



Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Performance of the new 2022 ACR/EULAR classification criteria for giant cell arteritis in clinical practice in relation to its clinical phenotypes

Javier Narváez^{a,*}, Paula Estrada^{b,1}, Paola Vidal-Montal^a, Joan Miquel Nolla^a

^a Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain

^b Department of Rheumatology, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Giant cell arteritis
Classification criteria
Clinical phenotypes
Validation study
Sensitivity and specificity

ABSTRACT

Background: To examine the performance of the new 2022 American College of Rheumatology (ACR)/EULAR classification criteria for giant cell arteritis (GCA) in routine clinical care, compared with the 1990 ACR GCA classification criteria.

Methods: The fulfilment of 2022 ACR/EULAR and 1990 ACR criteria was tested in our real-life cohort of GCA patients with proven vasculitis by temporal artery biopsy or imaging (a necessary pre-requisite to apply the new criteria is the presence of a confirmed diagnosis of medium- or large-vessel vasculitis). The performance of classification criteria was evaluated in all patients with GCA across different subsets of the disease. Patients with GCA were compared with unselected controls with suspected GCA.

Results: A total of 136 patients with proven GCA were identified. The new criteria had a sensitivity of 92.6% and a specificity of 85.2%. According to the clinical phenotypes, the sensitivity was 98.8% in cranial GCA, 92% in extracranial large vessel (LV) GCA and 75% in occult systemic GCA. These data are much better than those observed with the 1990 ACR classification criteria, which showed a sensitivity of 66.1% and a specificity of 85.1% for the total sample, with a sensitivity of 89.1% in cranial GCA, 24% in extracranial LV-GCA and 35.7% in occult systemic GCA.

Ten (7.4%) patients in our cohort did not fulfil either of the criteria sets (8 with occult systemic GCA and 2 with extracranial LV-GCA). The sensitivity of the new criteria in patients with occult systemic and extracranial LV-GCA could be greatly improved assigning more weight (3 points) to some imaging findings (axillary involvement and FDG-PET activity throughout the aorta).

Conclusion: Our study confirms that the new classification criteria are more sensitive in real-life settings than the old ACR criteria across all clinical phenotypes.

1. Introduction

Current evidence shows that giant cell arteritis (GCA) is much more than a cranial disease, as it has a much broader and heterogeneous clinical spectrum than previously thought. Generally, it exhibits a typical clinical picture consisting of classic cranial ischemic manifestations, though non-specific clinical features related to the general inflammatory state (occult systemic GCA) and/or the extracranial large-vessel (LV) involvement sometimes prevail [1–3]. There has been an increasing knowledge on the occurrence of the disease without the typical cranial symptoms [1–6] and its close relationship and overlap

with polymyalgia rheumatica (PMR), which may be also the only clinical presentation of vasculitis [7,8].

In clinical practice, the diagnosis of GCA is made by typical clinical symptoms confirmed by histology or imaging. Also, EULAR recommendations on imaging [9] and on management [10] of LV vasculitis, as well as the latest ACR guidelines [11], recommend applying this combined approach. This is also the case for pharmaceutical trials on GCA. In 1990, the American College of Rheumatology (ACR) endorsed classification criteria for GCA for use in research settings [12]. These criteria were established before the widespread use of non-invasive and advanced vascular imaging modalities, which have become increasingly

* Corresponding author at: Department of Rheumatology (Planta 10-2), Hospital Universitario de Bellvitge, Feixa Llarga, s/n, Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.

E-mail address: fjnarvaez@bellvitgehospital.cat (J. Narváez).

¹ Javier Narváez and Paula Estrada contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103413>

Received 3 August 2023; Accepted 17 August 2023

Available online 19 August 2023

1568-9972/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

incorporated in the clinical assessment of GCA. Notably, the 1990 ACR criteria focused mainly on the cranial features of GCA and did not perform well when classifying patients with occult systemic GCA and extracranial LV-GCA.

The new 2022 ACR/EULAR GCA classification criteria were developed to improve its classification by incorporating vascular imaging modalities and potential LV involvement; as clearly specified in the document, they are not appropriate for use to establish a diagnosis of GCA [13]. It is essential to highlight that the document specifies the presence of an established diagnosis of medium- or large-vessel vasculitis as a necessary pre-requisite for applying these criteria. These new criteria have been validated in an independent set of patients and controls from the DCVAS (*Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis*) cohort, with a sensitivity of 87% and a specificity of 94.8%, though they have barely been tested in clinical practice [13,14].

Our objective was to test the performance of the new 2022 ACR/EULAR criteria compared with the 1990 ACR criteria for classification (not for the diagnosis) in our real-life cohort of GCA patients with proven vasculitis by histology (temporal artery biopsy [TAB]) or imaging (as a necessary precondition for their application), with a particular focus on occult systemic and extracranial LV GCA phenotypes.

2. Methods

The study was performed under routine clinical practice conditions. We retrospectively reviewed our hospital databases to identify all patients with a new proven GCA diagnosis between January 2005 and January 2022.

After reviewing the medical records, two experienced rheumatologists confirmed or rejected the diagnosis of GCA. In the absence of formal diagnostic criteria for GCA, the diagnosis was made in all cases based on the presence of these six features: 1) age at disease onset ≥ 50 years; 2) the presence of compatible clinical symptoms: craniofacial ischemic symptoms (headache, scalp tenderness, abnormal temporal artery examination, jaw claudication, visual symptoms), PMR, constitutional symptoms or fever, and manifestations related to extracranial LV involvement (arm/leg claudication, pulse discrepancy, bruits of extra-cranial arteries unrelated to atherosclerosis, tenderness to palpation or decreased pulsation, inflammatory lower back pain); 3) raised acute-phase reactants (erythrocyte sedimentation rate [ESR] > 30 mm/h measured by the Westergren method or C reactive protein [CRP] > 5 mg/L); 4) objective evidence of vasculitis based on the results of a TAB (vasculitis characterised by a predominance of mononuclear cell infiltration or granulomatous inflammation, with or without the presence of multinucleated giant cells), the presence of a “halo sign” and/or “compression sign” in the absence of atherosclerosis on a color Doppler ultrasound (CDUS) of the temporal and/or axillary arteries, or based on evidence of LV vasculitis on computed tomography (CT) angiography, magnetic resonance angiography, or ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET)/CT; 5) prompt and persistent response to corticosteroid therapy; and 6) no change of diagnosis during a follow-up of at least 1 year.

The same two rheumatologists assigned patients with confirmed GCA to one of the three widely used clinical phenotypes based on their initial clinical presentation:

- 1) *Occult systemic GCA*, whose predominant complaint was isolated fever and constitutional syndrome. Some of these patients do not spontaneously explain the presence of headache; only when specifically asked about this symptom do they acknowledge having some pain that was not the main feature of the clinical picture.
- 2) *Extracranial LV-GCA*, in which the predominant clinical presentation was girdle syndrome associated with constitutional symptoms and atypical symptoms such as inflammatory lower back pain or claudication of the upper and lower limbs.

- 3) *Cranial GCA*, including patients who presented isolated craniofacial ischemic symptoms and those with an overlapping pattern (cranial and extracranial manifestations).

Since our study was performed retrospectively, we were exempted by the ethics committee from obtaining informed consent. Patient information was pseudonymized prior to analysis.

Inpatient and outpatient charts were comprehensively reviewed by one or more of the study investigators to obtain clinical, laboratory, imaging and disease course data. Although the study is retrospective in design, these data were prospectively recorded according to a specifically designed protocol as part of other studies performed in our department. Definitions of items and data collection in this cohort were highly standardized. For the purpose of this study, visual manifestations were attributed to GCA if they occurred within the time period falling between the onset of GCA symptoms and 1 mo. after the onset of corticosteroid therapy.

FDG-PET/CT was conducted per clinician criteria. PET/CT studies were performed in a Discovery ST scanner (GE Healthcare, Milwaukee, USA), according to the specific procedural recommendation of the EANM, SNMMI and the PET Interest Group (PIG), which was endorsed by the ASNCs [15]. Images were evaluated by nuclear medicine physicians with ≥ 7 years of experience in PET/CT.

All included patients were evaluated according to the 1990 ACR classification criteria and the new 2022 ACR/EULAR classification criteria. The first set requires any three of the five criteria to be fulfilled in order to be classified as GCA [12], while the proposed revision requires a total score of ≥ 6 after evaluating the presence of 10 items [13]. The performance of these criteria was evaluated in all GCA patients across different subsets of the disease.

As controls, we included 54 consecutive non-selected controls with initial clinical suspicion of GCA, in which this possibility was ruled out by TAB or CDUS of the temporal arteries and ^{18}F -FDG PET-CT, thus leading to other diagnoses.

Statistical analysis. Results are presented as the number of cases and percentages. The Chi-squared test was used to compare proportions. The performance of the 2022 ACR/EULAR GCA classification criteria and the previous 1990 ACR criteria for the total sample and the different phenotypes was assessed by calculating their sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratios, accuracy, and the area under the ROC curve (AUC) with 95% confidence intervals (95% CI).

3. Results

3.1. Study population

The study included 136 patients with proven GCA (63% women; mean age \pm SD: 75 ± 8 years) and 54 consecutive non-selected controls with suspected GCA (66% women; 73 ± 6 yrs.). Controls had the following final diagnoses: other forms of vasculitis, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, pure PMR, cases of non-specific or tensional headache with only imaging evidence of atherosclerosis, amyloidosis, Erdheim Chester disease, IgG4-related disease, sarcoidosis, infections and malignancies.

The percentage of inpatients in the cohort of patients with proven GCA was 16% (22/136), while in the control group, it was 37% (20/54).

Among the 136 patients with GCA, TAB was performed in 100 cases (73.5%), with 55% (55/100) proving positive. CDUS of the temporal and/or axillary arteries was conducted in 36 patients (26.4%), with 14% (19/36) being positive. ^{18}F -FDG PET-CT was performed in 131 of the 136 patients (97%); 79.4% (108/131) were positive for LV involvement including the aorta, supra-aortic trunks (carotid arteries, subclavian arteries or brachiocephalic trunk, and vertebral arteries) and/or large peripheral arteries (iliac, femoral, axillary and proximal third of brachial arteries). According to their initial clinical presentation, 28 patients (20.5%) had an occult systemic GCA, 25 (18%) an extracranial LV-GCA, and 83 (61.5%) a cranial GCA.

3.2. Performance of the two classification criteria

Table 1 shows the percentage of patients with GCA who meet each criterion from the 1990 ACR and the 2022 ACR/EULAR criteria. Only 66.1% of patients with proven GCA met the 1990 ACR classification criteria. As expected, the fulfilment of these criteria was much higher in patients with cranial GCA (89%), compared to the other two phenotypes (24% in extracranial LV-GCA and 36% in occult systemic GCA).

In contrast, the percentage of patients who met the new 2022 ACR/EULAR criteria was significantly higher, both in the total sample (92.6% versus 66.1%; $p < 0.0001$) and in the different phenotypes: 99% in patients with cranial GCA (vs. 89%; $p = 0.0005$), 92% in extracranial LV-

GCA (vs. 24%; $p < 0.0001$), and 75% in occult systemic GCA (vs. 36%; $p < 0.0001$), respectively.

Ten (7.4%) patients in our cohort did not fulfil either of the criteria sets. Of these, 8 had an occult systemic GCA and 2 had an extracranial LV-GCA. Their main clinical, laboratory, imaging data and scores are presented in Supplementary Table S1.

The performance for GCA classification of the 2022 ACR/EULAR criteria and the previous 1990 ACR criteria for the total sample and in different subsets of patients is shown in Table 2. Individual performance of all the variables of the new 2022 ACR/EULAR classification criteria for GCA is shown in Table 3.

Overall, the new criteria had a sensitivity of 92.6%, a specificity of

Table 1

Fulfilment of the 1990 ACR and the 2022 ACR/EULAR classification criteria in the 136 patients diagnosed with giant cell arteritis.

	Total sample N = 136	Cranial GCA N = 83	Extracranial LV-GCA N = 25	Occult systemic GCA N = 28
Fulfilment of 1990 ACR Classification criteria for GCA	66.1% (90)	89% (74)	24% (6)	36% (10)
Age at disease onset ≥ 50 years	100% (136)	100% (83)	100% (25)	100% (28)
New-onset headache	67% (91)	95% (79)	32% (8)	14% (4)
Temporal artery abnormality (tenderness to palpation or decreased pulsation, unrelated to arteriosclerosis)	51.5% (70)	70% (58)	24% (6)	21% (6)
ESR ≥ 50 mm/h	75% (102)	78% (65)	56% (14)	86% (24)
Abnormal (positive) TAB	55% (55/100)	TAB was performed in 67 patients, 43 (52%) of whom were positive	TAB was performed in 11 patients, with 3 (12%) proving positive	TAB was performed in 22 patients, 9 (32%) of whom were positive
Fulfilment of 2022 ACR/EULAR Classification criteria for GCA	92.6% (126)	99% (82)	92% (23)	75% (21)
Age ≥ 50 years at time of diagnosis	100% (136)	100% (83)	100% (25)	100% (28)
Morning stiffness in shoulders/neck	40.5% (55)	35% (29)	96% (24)	7% (2)
Sudden visual loss	26% (35)	30% (25)	16% (4)	21% (6)
Jaw or tongue claudication	27% (37)	39% (32)	12% (3)	7% (2)
New temporal headache	67% (91)	95% (79)	32% (8)	14% (4)
Scalp tenderness	15.5% (21)	23% (19)	8% (2)	0% (0)
Abnormal examination of the temporal artery	36% (49)	47% (39)	16% (4)	21% (6)
Maximum ESR ≥ 50 mm/h or maximum CRP ≥ 10 mg/L	96% (130)	95% (79)	96% (24)	96% (27)
Positive TAB or halo sign on CDUS	54% (74)	71% (59)	16% (4)	39% (11)
Bilateral axillary involvement on imaging techniques	17% (23)	13% (11)	20% (5)	25% (7)
18 F-FDG PET-CT activity throughout aorta	66% (90)	59% (49)	92% (23)	64% (18)

CDUS = color doppler ultrasound; CRP = C-reactive protein; 18 F-FDG PET-CT = 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography; ESR = erythrocyte sedimentation rate; TAB = Temporal artery biopsy.

Table 2

Performance of the new 2022 ACR/EULAR and the 1990 ACR classification criteria for giant cell arteritis.

2022 ACR/EULAR GCA classification criteria*				
	Total sample	Cranial GCA	Extracranial LV-GCA	Occult systemic GCA
Sensitivity (95% CI)	92,6% (86,9 to 96,4)	98,8% (93,4 to 99,9)	92% (73,9 to 99)	75% (55.1 to 89,3)
Specificity (95% CI)	85,2% (72,8 to 93,3)	85,1% (72,8 to 93,3)	85,1% (72,8 to 93,3)	85,1% (72,8 to 93,3)
Positive likelihood ratio (95% CI)	6,25 (3,29 to 11,88)	6,67 (3,52 to 12,6)	6,21 (3,24 to 11,89)	5,06 (2,58 to 9,94)
Negative likelihood ratio (95% CI)	0,09 (0,05 to 0,16)	0,01 (0,00 to 0,10)	0,09 (0,02 to 0,36)	0,29 (0,15 to 0,56)
Positive predictive value (95% CI)	94% (89,2 to 96,7)	94,3% (89,8 to 96,9)	93,9% (89 to 96,7)	92,7% (86,1 to 96,1)
Negative predictive value (95% CI)	82,2% (71,5 to 89,4)	96,5% (80 to 99,5)	80,9% (52,7 to 94,1)	57,5% (41,6 to 72,2)
Accuracy (95% CI)	90,5% (85,4 to 94,2)	94,9% (89,7 to 97,9)	90% (81,2 to 95,6)	77,9% (67,3 to 86,3)
1990 ACR GCA classification criteria*				
Sensitivity (95% CI)	66,1% (57,5 to 74)	89,1% (80,4 to 94,9)	24% (9,3 to 45,1)	35,7% (18,6 to 55,9)
Specificity (95% CI)	85,1% (72,8 to 93,3)	85,1% (72,8 to 93,3%)	85,1% (72,8 to 93,3)	85,1% (72,8 to 93,3)
Positive likelihood ratio (95% CI)	4,47 (2,33 to 8,56)	6,02 (3,16 to 11,46)	1,62 (0,63 to 4,17)	2,41 (1,07 to 5,42)
Negative likelihood ratio (95% CI)	0,40 (0,31 to 0,51)	0,13 (0,07 to 0,24)	0,89 (0,7 to 1,14)	0,75 (0,56 to 1,02)
Positive predictive value (95% CI)	91,8% (85,3 to 95,5)	93,7% (88,8 to 96,6)	80,2% (61,2 to 91,2)	85,8% (72,9 to 93,1)
Negative predictive value (95% CI)	50,1% (43,6 to 56,5)	75,8% (62,5 to 85,4)	30,8% (25,8 to 36,3)	34,5% (28,1 to 41,5)
Accuracy (95% CI)	71,5% (64,6 to 77,8)	88% (81,3 to 92,9)	41,4% (30,4 to 53%)	49,8% (38,5 to 61%)

* All GCA (n = 136) vs unselected controls with suspected GCA (n = 54).

Table 3
Individual performance of all the variables of the new 2022 ACR/EULAR classification criteria for giant cell arteritis.*

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Age \geq 50 years at time of diagnosis	100% (97,3 to 100)	85,1% (72,8 to 93,3)	6,75 (3,56 to 12,80)	0,00	94,4% (89,3 to 97,5)	100% (92,3 to 100)	95,8% (91,8 to 98,2)
Morning stiffness in shoulders/neck	40,4% (32,1 to 49,1)	85,1% (72,8 to 93,3)	2,73 (1,40 to 5,34)	0,70 (0,59 to 0,84)	87,2% (76,4 to 94,3)	36,3% (27,9 to 45,3)	53,1% (45,8 to 60,4)
Sudden visual loss	25,7% (18,6 to 33,9)	85,1% (72,8 to 93,3)	1,74 (0,86 to 3,50)	0,87 (0,75 to 1,01)	81,3% (66,5 to 91,5)	31,3% (23,9 to 39,5)	42,6% (35,5 to 50,1)
Jaw or tongue claudication	27,2% (19,9 to 35,5)	85,1% (72,8 to 93,3)	1,84 (0,92 to 3,68)	0,85 (0,73 to 0,99)	82,1% (67,8 to 91,9)	31,8% (24,3 to 40)	43,3% (36,5 to 51,1)
New temporal headache	66,9% (58,3 to 74,7)	85,1% (72,8 to 93,3)	4,52 (2,36 to 8,66)	0,39 (0,30 to 0,51)	91,8% (84,6 to 96,4)	50,6% (39,9 to 61,2)	72,1% (65,1 to 78,3)
Scalp tenderness	15,4% (9,8 to 22,6)	85,1% (72,8 to 93,3)	1,04 (0,49 to 2,21)	0,99 (0,87 to 1,13)	72,3% (52,6 to 87,2)	28,6% (21,8 to 36,3)	35,3% (28,5 to 42,5)
Abnormal examination of the temporal artery	36,03% (27,9 to 44,7)	85,1% (72,8 to 93,3)	2,43 (1,23 to 4,79)	0,75 (0,63 to 0,89)	85,9% (74,1 to 93,7)	34,6% (26,6 to 43,4)	50% (42,7 to 57,3)
Maximum ESR \geq 50 mm/h or maximum CRP \geq 10 mg/L	95,6% (90,6 to 98,3)	85,1% (72,8 to 93,3)	6,45 (3,40 to 9,3)	0,05 (0,02 to 0,11)	94,1% (88,8 to 97,4)	88,5% (76,6 to 95,6)	92,6% (87,9 to 95,9)
Positive TAB or halo sign on CDUS	54,4% (45,6 to 62,9)	85,1% (72,8 to 93,3)	3,67 (1,90 to 7,09)	0,54 (0,43 to 0,66)	90,2% (81,6 to 95,6)	42,6% (32,2 to 52,5)	63,1% (55,9 to 70)
Bilateral axillary involvement on imaging techniques	16,9% (11,03 to 24,2)	85,1% (72,8 to 93,3)	1,14 (0,54 to 2,39)	0,98 (0,85 to 1,12)	74,1% (55,3 to 88)	29% (22,1 to 36,7%)	36,3% (29,5 to 43,6)
18 F-FDG PET-CT activity throughout aorta	66,1% (57,5 to 74%)	85,1% (72,8 to 93,3)	4,47 (2,33 to 8,56)	0,40 (0,31 to 0,51)	91,8% (84,5 to 93,3)	50,1% (39,4 to 66,7)	71,5% (64,6 to 77,8)

PPV = Positive predictive value; NPV = Negative predictive value.

* All GCA (n = 136) vs unselected controls with suspected GCA (n = 54).

85.2%, and an accuracy of 90.5% with an AUC of 0.922 (95% CI 0.869–0.975). According to the clinical phenotypes, the sensitivity was 98.8% in cranial GCA, 92% in extracranial LV-GCA, and 75% in occult systemic GCA.

These data are much better than those observed with the previous 1990 ACR criteria: for the total sample sensitivity measured 66.1%, specificity 85.1%, and accuracy 71.5% with an AUC of 0.770 (0.702–0.838). Sensitivity was 89.1% in cranial GCA, 24% in extracranial LV-GCA, and 35.7% in occult systemic GCA.

4. Discussion

The new 2022 ACR/EULAR GCA classification criteria were developed to improve upon the performance of the previous 1990 ACR criteria. Key developments in the field of GCA have now been incorporated, including advancements in ultrasound and 18 F-FDG PET-CT imaging. A necessary pre-requisite to apply these criteria is the presence of an established diagnosis of medium- or large-vessel vasculitis. These criteria have been validated and are explicitly intended for use as inclusion criteria in clinical research, not as diagnostic tools in a clinical setting [13]. However, in the absence of formal diagnostic criteria for GCA, many clinicians inappropriately use them as a guideline for diagnostic and therapeutic purposes.

According to our data, the new 2022 ACR/EULAR GCA classification criteria are applicable in clinical practice and have increased sensitivity compared with the previous 1990 ACR criteria across all patient subsets.

Our study results are consistent with a recent investigation by Molina-Collada et al. [14], which examined the performance of the 2022 ACR/EULAR GCA classification criteria for diagnosing patients with suspected GCA in routine clinical care. In this case, expert clinical judgment was the gold standard for establishing the final diagnosis. Not all patients finally diagnosed with GCA had objective confirmation of medium- or large-vessel vasculitis. In this study, the 2022 EULAR/ACR GCA classification criteria demonstrated a sensitivity of 92.6% and a specificity of 71.8% using GCA clinical diagnosis as an external criterion, with an AUC of 0.928. Our analysis yielded similar results, with a sensitivity of 92.6%, specificity of 85.2%, and AUC of 0.922.

In contrast, the 1990 ACR criteria exhibited an overall sensitivity of 53.2% and a specificity of 80.2% [14] (in our study, they were 66.1%

and 85.1%, respectively). Biopsy-proven GCA showed a sensitivity of 100% and a specificity of 71.8%, while isolated LV-GCA showed a sensitivity of 62.2% and a specificity of 71.8%. It is important to note that the authors acknowledged a bias due to the low percentage of PET-CT scans performed, which was 31% of cases. This data highlights the importance of considering large-vessel involvement in the assessment of suspected GCA.

One of the main concerns regarding the new GCA classification criteria is their ability to identify patients with non-classic disease presentations, such as extracranial LV-GCA or occult systemic GCA.

In our study, we found that the sensitivity of the new criteria in patients with extracranial LV-GCA was 92%, which is higher than the 55.7% reported in the DCVAS cohort and the 62.2% reported by Molina-Collada et al. [14]. This difference can be explained by the fact that not all patients with LV-GCA in the DCVAS cohort and the study of Molina-Collada et al. underwent assessment of the aorta by PET, potentially resulting in the loss of 2 additional points for classification. In contrast, 97% of our patients were studied with an 18 F-FDG PET-CT, which was positive for aortic involvement in 94% of cases. PET-CT also revealed concomitant inflammation of the periarticular and extra-articular synovial structures suggestive of PMR in 96% of these patients, which was subclinical in several cases.

In this sense, our group has effectively implemented the concomitant use of PET-TC along with TAB or CDUS of the temporal arteries as part of the diagnostic approach for patients with suspected GCA, thereby improving diagnostic accuracy and facilitating the identification of LV involvement. Additionally, we believe that screening for LV involvement is important since it can result in complications such as aortic aneurysm and dissection, aortic arch syndrome, and limb arterial stenosis [5,6].

The 2021 ACR/Vasculitis Foundation guidelines for the management of GCA conditionally recommend that patients with newly diagnosed GCA undergo non-invasive vascular imaging to evaluate LV involvement and facilitate long-term surveillance of potential disease sequelae [11], although it remains to be shown that such screening programs improve outcomes. A recent review has demonstrated that LV-GCA patients were 3.6 times more likely to develop an aortic aneurysm, and that 12% of deaths in this subgroup were directly attributable to large vessel complications [6,16]. Furthermore, these patients seem to have a greater

risk of relapse during follow-up [17,18].

Given that LV-GCA is associated with poorer outcomes, especially with regards to aortic complications and associated mortality, in our opinion, comprehensive assessment of LV at diagnosis and correct classification of GCA patients has practical implications and raises the question of whether more aggressive treatment is required in these patients, as well as stringent surveillance of potential disease sequelae.

Identification of aortic aneurysm/dilatation may ameliorate potential adverse outcomes, with strict blood pressure control and appropriate management of other cardiovascular risk factors [19].

The greatest weakness of the new criteria is their ability to identify patients with occult systemic GCA, where sensitivity drops to 70%. This low sensitivity could be significantly improved if the score given to the FDG-PET activity in the entire aorta were higher. Just by raising the score to 3 (as in the draft criteria presented at the 2018 ACR/ARHP annual meeting [20]), all our patients with occult systemic GCA would have been identified (see Supplementary Table S1). The same would have happened with all our patients with extracranial LV-GCA if the involvement of the axillary arteries had also been maintained at a score of 3 (Table S1).

When interpreting the results of our study, one must consider the potential limitations inherent to its observational and retrospective nature and the relatively small number of patients included. Another limitation of our study is that all patients were diagnosed based on histology or imaging (as a necessary precondition to applying the new criteria) at a tertiary center. Therefore, the results may not apply to all patients diagnosed with GCA in clinical practice. In this sense, the high sensitivity of the new criteria in our cohort is likely partly due to the requirement of a confirmed diagnosis of medium- or large-vessel vasculitis for applying them. If we had included other patients with a clinical diagnosis of GCA, the results might have been slightly different. In addition, in our study, we included as controls other forms of vasculitis as well as other GCA mimics not included in the index paper. To be more consistent, the controls should have been only patients with vasculitis. However, two similar studies recently published, the previously mentioned study by Molina-Collada et al. [14] and a recent validation study of the 2022 ACR/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis [21], have also used a control group similar to ours, demonstrating its validity. Assuming this limitation, the makeup of this type of control group (GCA simulators) reflects better the differential diagnosis that we face in routine clinical care.

5. Conclusions

In summary, our study demonstrates that the new ACR/EULAR classification criteria for GCA are applicable in clinical practice improving the sensitivity of the previous ACR classification criteria across all clinical phenotypes. A final consideration should be whether to give more weight to some imaging findings (3 points to FDG-PET activity throughout the aorta and probably also to axillary involvement) [17] to improve their sensitivity to identify LV-GCA and occult systemic GCA. In this sense, the regression analysis that was performed when developing the criteria suggests that aortic involvement on FDG-PET (OR:8.84) and bilateral axillary involvement (OR:9.04) appear to be stronger predictors for GCA than TA abnormality on vascular exam (OR:3.71) [13]. This should be considered in future revisions of the classification criteria. Further studies in other populations are needed to confirm our results.

Funding statement

None. This study is not a part of corporate-sponsored research effort.

Authors' contributors

All authors had access to the data and it meets the ICMJE criteria.

Ethics approval

The study was approved by our institutional ethics committee (Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge University Hospital-IDIBELL). The local ethics committee has confirmed that the findings in this report were based on normal clinical practice and are therefore suitable for dissemination. Since our study was performed retrospectively, we were exempted by the ethics committee from obtaining informed consent. While informed consent was not obtained from the patients, their clinical records and information were anonymized prior to analysis. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference for Harmonization.

Use of AI and AI-assisted technologies in the writing process

No.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that there are no competing interests.

Data availability

The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are included in the paper.

Acknowledgments

The authors thank the Spanish Foundation of Rheumatology for providing medical writing/editorial assistance during the preparation of the manuscript (FERBT2022).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103413>.

References

- [1] Bond M, Tomelleri A, Buttgerit F, Matteson EL, DeJaco C. Looking ahead: giant cell arteritis in 10 years' time. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14. <https://doi.org/10.1177/1759720X221096366>. 1759720X221096366.
- [2] González-Gay MA, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Atienza-Mateo B, Castañeda S. Giant cell arteritis: more than a cranial disease. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(Suppl. 124):15–7.
- [3] DeJaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:506–15.
- [4] Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:422–31.
- [5] Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(suppl. 2):ii32–42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex424>.
- [6] Lyne SA, Ruediger C, Lester S, Kaur G, Stamp L, Shanahan EM, et al. Clinical phenotype and complications of large vessel giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2023;90:105558. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105558>.
- [7] Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica. A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Semin Arthritis Rheum* 2022;55:152017.
- [8] Narváez J, Estrada P, López-Vives L, Ricse M, Zacarías A, Heredia S, et al. Prevalence of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:328–33.
- [9] 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. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636–43.
- [10] Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boissson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020 Jan;79(1):19–30.

- [11] 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 Rheumatol* 2021;73:1349–65.
- [12] 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.
- [13] Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1647–53.
- [14] Molina-Collada J, Castrejón I, Monjo I, Fernández-Fernández E, Torres Ortiz G, Álvaro-Gracia JM, et al. Performance of the 2022 ACR/EULAR giant cell arteritis classification criteria for diagnosis in patients with suspected giant cell arteritis in routine clinical care. *RMD Open* 2023;9(2):e002970. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002970>.
- [15] Slart RHJA, Writing group; Reviewer group; Members of EANM Cardiovascular; Members of EANM Infection & Inflammation; Members of Committees, SNMMI Cardiovascular; Members of Council, PET Interest Group; Members of ASNC; EANM Committee Coordinator. 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;45:1250–69. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3973-8>.
- [16] 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. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1989–94.
- [17] de Mornac D, Espitia O, Néel A, Connault J, Masseur A, Espitia-Thibault A, et al. Large-vessel involvement is predictive of multiple relapses in giant cell arteritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021;13. 1759720X211009029.
- [18] Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, et al. Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther* 2020;22:72.
- [19] Espitia O, Blonz G, Urbanski G, Landron C, Connault J, Lavigne C, et al. Symptomatic aortitis at giant cell arteritis diagnosis: a prognostic factor of aortic event. *Arthritis Res Ther* 2021;23:14.
- [20] Merkel PA, Unizony S, Ponte C, Grayson PC, Suppiah P. ACR: Updated classification criteria for large-vessel vasculitis. In: Presented at: 2018 ACR/AHP annual meeting; October 19-24, 2018. Chicago. Session 5T116.
- [21] Tomelleri A, Padoan R, Kavadihanda CG, Jose A, Singh K, Iorio L, et al. Validation of the 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2023 Apr 5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead161>. kead161. Online ahead of print.

DISCUSIÓN

Como ocurre en muchos campos de la Medicina, en la ACG se tiende a priorizar el diagnóstico no invasivo sobre la BAT debido a las posibles complicaciones y molestias que puede ocasionar al paciente (66, 69–72). Además, la rentabilidad diagnóstica de la BAT se ve afectada por el tratamiento previo con GC y el tamaño del segmento arterial biopsiado, dado que el infiltrado inflamatorio mural en esta enfermedad presenta una distribución focal y segmentaria (32,58).

Como se ha comentado, esta opción ya se contempla en las recientes recomendaciones de EULAR sobre el uso de la imagen en las vasculitis de grandes vasos en la práctica clínica (66,72). De acuerdo con las mismas, la EATAx se sitúa como la primera modalidad de imagen recomendada en pacientes con sospecha de ACG predominantemente craneal, y su resultado positivo permite clasificar al paciente como ACG según los nuevos criterios ACR/EULAR 2022 (9). La preferencia por la ecografía frente a la BAT, siempre que esté disponible de forma precoz y se cuente con la pericia adecuada del operador, se justifica por su menor invasividad, la inmediatez de los resultados, su alta validez probada y su menor coste.

La elección de explorar de manera rutinaria las arterias temporales y axilares ante la sospecha de ACG se justifica porque estas siempre han mostrado un halo, además de los hallazgos vasculíticos en otras áreas vasculares, cuando se han llevado a cabo evaluaciones extensas de los grandes vasos periféricos. Además, al ser el tiempo de exploración más reducido, aumenta su factibilidad en la práctica clínica (78,82,84,89,92). Además, la ventaja de poder llevarlo a cabo durante la consulta aumenta su factibilidad en la práctica clínica. La necesidad de utilizar técnicas diagnósticas adicionales, como la BAT u otras técnicas de imagen avanzadas (RM, TAC y PET-TC), va a venir marcada por el grado de sospecha clínica inicial y el resultado de la EATAx.

En esta línea, proponemos un algoritmo para el diagnóstico de la ACG mediante pruebas de imagen (142) (ver figura adjunta) con el objetivo de acortar el tiempo hasta la confirmación objetiva de la presencia de vasculitis. Según este algoritmo, si la sospecha clínica es alta y la EATAx es positiva, o la sospecha es baja y la imagen es negativa, se podría confirmar o descartar el diagnóstico de ACG, respectivamente, sin necesidad de pruebas adicionales. En las demás situaciones, particularmente si existe sospecha de ACG extracraneal, se recomienda ampliar el estudio con un 18F-FDG PET-TC, reservando la BAT como último recurso para casos muy seleccionados

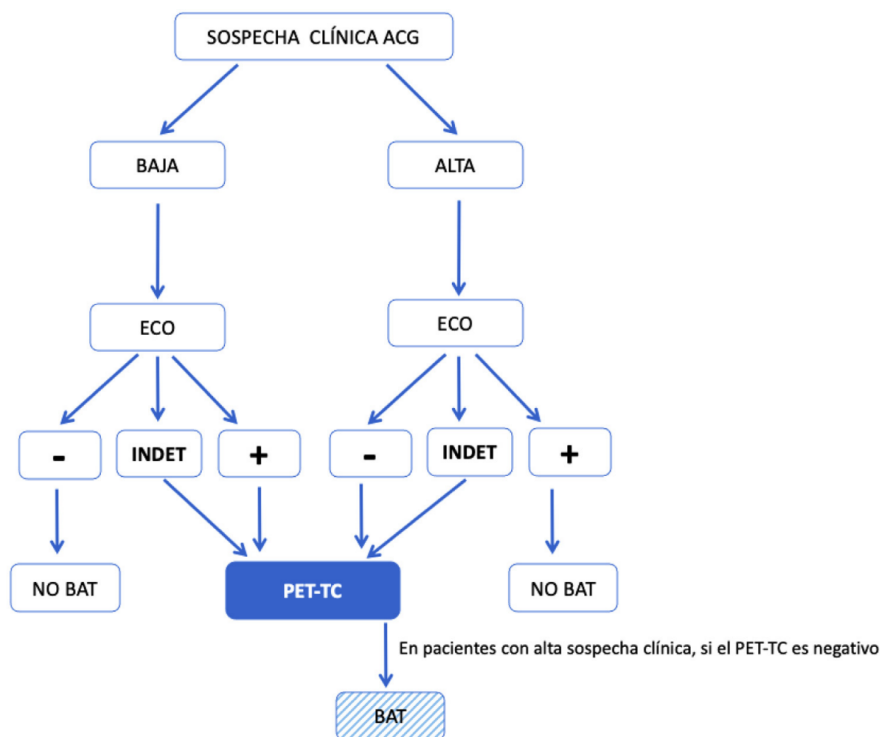


Figura 2. Algoritmo modificado propuesto para el diagnóstico de ACG en práctica clínica diaria. Se define como sospecha alta: presencia de cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas: 1) síntomas cefálicos exclusivos (cefalea de instauración reciente, claudicación mandibular o alteraciones visuales); 2) con polimialgia reumática, según criterios EULAR/ACR 2012; 3) síndrome febril inespecífico, una vez descartadas causas infecciosas y siendo negativo el cribado por neoplasias; 4) ictus, sin antecedentes cardiovasculares relevantes ni hallazgos de etiología aterogénica después de estudio dirigido. Sospecha baja: pacientes con sospecha por síntomas distintos a los comentados en el punto anterior (p.ej., cribado de estudio de cefalea, anemia, elevación de los reactantes de fase aguda). ACG: arteritis de células gigantes; ECO: ecografía de arterias temporales y axilares; INDET: resultado de la ecografía «indeterminado», definido como signo del halo en 1 o 2 o menos de las 8 arterias exploradas; NO BAT: no realizar biopsia de arteria temporal; PET-TC: 18F-FDG-PET/TC; -: resultado negativo; +: resultado positivo.

Para evaluar la validez y aplicabilidad de este algoritmo en un circuito de derivación rápida (*fast track*), llevamos a cabo un estudio prospectivo multicéntrico que contrastó su utilidad en diferentes escenarios de sospecha clínica y que corresponde a nuestra *primera publicación* (142). Incluimos consecutivamente a 69 pacientes: 41 con

alta sospecha clínica y 28 con baja sospecha clínica pre-test de ACG. A todos se les realizó una EATAx y una BAT, y según el criterio médico, un 18F-FDG-PET/TC.

Se consideró alta sospecha clínica la presencia de cualquiera de las siguientes manifestaciones: 1) síntomas craneales típicos, como cefalea de nueva aparición, claudicación mandibular o alteraciones visuales; 2) PMR, según criterios EULAR/ACR 2012 (143); 3) síndrome febril inespecífico, una vez descartadas causas infecciosas y neoplasias; y 4) ictus sin factores de riesgo cardiovascular relevantes ni hallazgos que sugieran una etiología arteriosclerótica tras un estudio dirigido.

La baja sospecha clínica incluyó a pacientes con síntomas distintos a los mencionados anteriormente (por ejemplo, evaluación de cefalea, anemia, elevación de reactantes de fase aguda).

El patrón oro para el diagnóstico de ACG fue el criterio médico, tomando en cuenta el resultado de la BAT o la presencia de vasculitis en las pruebas de imagen. En la tabla siguiente se muestran los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) en los diferentes escenarios de baja y alta sospecha clínica de ACG

Resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en los diferentes escenarios de baja y alta sospecha clínica de ACG

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<i>Baja sospecha clínica</i>				
Ecografía, n = 28	33,3% ^a	100% ^a	40% ^a	84,6% ^a
Biopsia, n = 28	33,3% ^a	100% ^a	40% ^a	84,6% ^a
18F-PET/TC, n = 10	40%	100%	100%	62,5%
Ecografía + 18F-PET/TC, n = 10	60%	80%	75%	66,7%
Ecografía + biopsia + 18F-PET/TC, n = 10	80%	100%	100%	83,3%
<i>Alta sospecha clínica</i>				
Ecografía, n = 41	57,1% ^b	100% ^b	100% ^b	28,6% ^b
Biopsia, n = 41	57,1% ^b	100% ^b	100% ^b	28,6% ^b
18F-PET/TC, n = 31	50%	100%	100%	27,8%
Ecografía + 18F-PET/TC, n = 31	80%	100%	100%	50%
Ecografía + biopsia + 18F-PET/TC, n = 31	92,3%	100%	100%	71,4%

^a Todo y que los valores para la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) son iguales, los pacientes no lo fueron: los positivos para la ecografía (2), 1 se confirmó por BAT y 1 por 18F-FDG-PET/TC; los pacientes que fueron positivos para la BAT (2), 1 tenía ecografía positiva y 1 indeterminada.

^b Los pacientes con ecografía positiva fueron 20 (todos del grupo 4) y los que tuvieron biopsia positiva fueron 20: 14 con ecografía positiva, 3 con ecografía indeterminada y 3 con ecografía negativa.

En el grupo con alta sospecha clínica, el diagnóstico de ACG se confirmó en el 85.4% (35/41) de los casos. La EATAx fue positiva (presencia del signo del halo en 3 o más de las 8 arterias exploradas) en 20 pacientes (48.8%), indeterminada (signo del halo en 1 o 2 arterias) en 6 (14.6%) y negativa en 15 (36.6%). En los pacientes con EATAx negativa (considerados falsos negativos por ecografía), la BAT fue positiva en 3 casos

(20%) y el PET-TC con 18F-FDG en 7 de los 13 a quienes se les realizó la prueba (53.8%). La rentabilidad diagnóstica de la EATAx y de la BAT en el cribado de la ACG fue similar, con una sensibilidad del 57.1%, una especificidad del 100% y un VPP del 100% en ambas técnicas.

Estos resultados demuestran que la EATAx es una alternativa válida a la BAT para el cribado de la enfermedad. Si la prueba de imagen es positiva, es posible confirmar el diagnóstico de la enfermedad sin necesidad de pruebas adicionales. En los casos con alta sospecha clínica y EATAx negativa, se recomienda ampliar el estudio con 18F-FDG-PET/TC y/o BAT para confirmar objetivamente la presencia de vasculitis. Esta última técnica parece ser más útil para este propósito, aumentando la sensibilidad al 80% cuando se combina con la EATAx y al 92.3% cuando se aplican las tres técnicas.

En el grupo de baja sospecha clínica, el diagnóstico de ACG se confirmó en el 21.4% (6/28) de los casos. La EATAx fue positiva en 5 pacientes (17.9%), indeterminada en 10 (35.7%) y negativa en 13 (46.4%). De los 15 pacientes con EATAx positiva o indeterminada, la BAT fue positiva en 2 (13.3%) y el 18F-FDG-PET/TC en uno de los 7 pacientes evaluados (14.2%). En los 13 pacientes con EATAx negativa, la BAT fue negativa en todos los casos; se realizó una 18F-FDG-PET/TC en tres pacientes, resultando positivo en uno. En este escenario, la EATAx y la BAT también mostraron un rendimiento similar para el cribado de la ACG, con una sensibilidad del 33.3%, una especificidad del 100% y un VPN del 84.6%. Con una EATAx negativa, el riesgo de falsos negativos en pacientes con baja sospecha clínica se estima en un máximo del 7.7%. En estos casos, la BAT no parece ser muy rentable para su identificación, y realizar un 18F-FDG-PET/TC tampoco parece incrementar significativamente el VPN (83.3% al realizar EATAx y PET-TC), aunque sí mejora la sensibilidad para el diagnóstico aumentando como mínimo al 60%.

Globalmente, nuestro nuevo algoritmo mostró una sensibilidad del 77.4% y una especificidad del 90%, con una eficiencia diagnóstica para la EATAx del 72.5% y para el PET-TC del 69.98% (calculada como la suma de verdaderos positivos y verdaderos negativos dividida entre el total de pacientes). En los grupos con alta sospecha y EATAx positiva, así como en aquellos con baja sospecha y EATAx negativa, la especificidad de nuestro algoritmo alcanzó el 100%, mientras que la sensibilidad llegó al 86.36%.

Nuestros resultados, en un escenario de práctica asistencial real, confirman la utilidad de la EATax Doppler como técnica de imagen poco invasiva y accesible. Esta permite una evaluación amplia de la actividad de la enfermedad en diferentes vasos, ofreciendo una sensibilidad mejorada y una tasa menor de falsos negativos en comparación con la BAT.

Este algoritmo debe ser considerado únicamente como una herramienta de apoyo en la toma de decisiones médicas. Como corroboran las guías EULAR, lo ideal es utilizar la prueba diagnóstica con la que cada hospital esté más familiarizado y que resulte más accesible, priorizando aquella que ofrezca la mayor rentabilidad diagnóstica. En este sentido, el algoritmo no cuestiona el valor que sigue teniendo la BAT como *gold standard* clásico para establecer el diagnóstico inequívoco de ACG, dado que la afección de la arteria temporal no es patognómica de la enfermedad y esta puede verse afectada por vasculitis no ACG y por otras enfermedades no vasculíticas (amiloidosis primaria, linfoma, sarcoidosis, calcifilaxis, arteriosclerosis, herpes zoster, endocarditis, fiebre Q, sífilis).

Uno de los mensajes más importantes que se desprenden de las últimas recomendaciones del ACR y de la EULAR, es que en todo paciente con sospecha clínica de ACG debe obtenerse una confirmación objetiva de la presencia de vasculitis mediante la BAT o pruebas de imagen (33,66,72).

Históricamente, la ACG se describía como una vasculitis principalmente limitada a las ramas extracraneales de la arteria carótida, motivo por el cual fue denominada durante años como “arteritis de la temporal” (31,33). Sin embargo, las investigaciones más recientes demuestran que la ACG es una enfermedad mucho más heterogénea de lo que anteriormente se pensaba (29,41,42). El uso creciente de nuevas técnicas de imagen ha permitido identificar la afectación de vasos extracraneales en los pacientes con ACG. En este sentido, actualmente se considera que la ACG puede presentarse con dos patrones principales: craneal y extracraneal, que frecuentemente se solapan.

A diferencia de los pacientes con la presentación clásica craneal, los enfermos con ACG extracraneal aislada suelen ser más jóvenes y se presentan con manifestaciones

clínicas inespecíficas, muchas veces sin los síntomas craneales típicos. En estos casos, la clínica predominante suele ser un síndrome de cinturas, síntomas constitucionales (fiebre, astenia y pérdida de peso), y síntomas atípicos como dolor lumbar inflamatorio o claudicación de los miembros superiores e inferiores (32,38). Generalmente, la elevación de los reactantes de fase aguda es menos marcada. Diversos estudios han observado que estos pacientes tienen un menor riesgo de desarrollar complicaciones isquémicas craneales (32,38). Sin embargo, estos pacientes presentan un mayor riesgo de complicaciones aórticas, sus síntomas suelen ser más refractarios al tratamiento con GLC y el riesgo de recaídas parece ser mayor (29,41,81,144–146).

En los pacientes con un fenotipo predominantemente extracraneal de ACG la BAT, a diferencia de la forma clásica, suele ser negativa, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico y puede conducir a graves complicaciones como el desarrollo de aneurismas, estenosis y disección aórtica. Para el diagnóstico de la ACG extracraneal son fundamentales las pruebas de imagen incluyendo la ecografía, la angio-RM, la angio-TC y el 18F-FDG PET-TC. En cuanto al uso de estas pruebas, lo ideal, como hemos mencionado anteriormente, es emplear la técnica diagnóstica con la que cada hospital esté más familiarizado y que sea más accesible en cada centro. No obstante, en la actualización de 2023 de las recomendaciones de EULAR para el uso de técnicas de imagen en la vasculitis de grandes vasos en la práctica clínica, se prioriza el uso del 18F-FDG PET-TC para la detección de VGV (29).

Un problema clínico habitual al que nos enfrentamos es el de los pacientes con sospecha de ACG y resultados negativos de BAT. En este contexto, hemos realizado un estudio para evaluar la utilidad de la 18F-FDG PET-TC en la confirmación del diagnóstico de estos casos, a través de la demostración de VGV. Este estudio dio lugar al segundo artículo (148).

Se incluyeron 127 casos consecutivos con sospecha clínica de ACG y BAT unilateral negativa, a los cuales se les realizó un PET-TC. Se llegó al diagnóstico final de ACG en 73 casos. Basándose en su presentación clínica inicial, 19 (26%) tenían una ACG sistémica oculta (presentándose únicamente con fiebre aislada y/o síntomas constitucionales), 22 (30.1%) una ACG extracraneal aislada, 20 (27.3%) una ACG craneal

aislada, y 12 (16.6%) un fenotipo mixto, con manifestaciones craneales y extracraneales. En estos 73 pacientes con el diagnóstico final de ACG, el 18F-FDG PET-TC fue positivo para vasculitis en 61 casos (83.5%). Los territorios vasculares afectados incluyeron la aorta en un 100% de los casos, seguidos por los troncos supraaórticos en el 92%, y las arterias iliofemorales, axilares y braquiales en el 85%. En 39 pacientes (64%), el PET-TC reveló cambios inflamatorios articulares y periarticulares que sugieren una PMR concomitante.

En los 54 pacientes restantes se llegó a otros diagnósticos finales: otros tipos de vasculitis (N=3), neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, PMR pura, casos de cefalea no específica o tensional con evidencia de arteriosclerosis por imagen (la mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal crónica), amiloidosis, enfermedad de Erdheim-Chester, enfermedad relacionada con IgG4, sarcoidosis, infecciones y neoplasias. De los 54 pacientes sin ACG, el PET-TC fue positivo en solo 8 (14.8%) pacientes: un caso de enfermedad de Erdheim-Chester, tres enfermedades relacionadas con IgG4, un caso de sarcoidosis y tres casos con aortitis aislada. En estos ocho pacientes, la afectación se limitaba exclusivamente a la aorta.

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, el rendimiento diagnóstico del 18F-FDG PET-TC para la detección de VGV en pacientes finalmente diagnosticados de ACG fue bueno. Se registró una sensibilidad del 83.5% (IC 95%: 73% a 91.2%), una especificidad del 85.1% (72.8% a 93.3%), una razón de probabilidad positiva (*likelihood ratio* positivo) de 5.6 (2.95 a 10.78), una razón de probabilidad negativa de 79.3% (69.3% a 86.7%) y una precisión diagnóstica del 84% (76.7% a 90.1%), con un área bajo la curva (AUC) de 0.844 (0.752 a 0.936). Según los fenotipos clínicos presentados, la sensibilidad fue del 89% (66.8% a 98.7%) en la ACG sistémica oculta, del 100% (84.5% a 100%) en la ACG extracraneal, y del 68.7% (49.9% a 83.8%) en pacientes con ACG craneal aislada o con un fenotipo mixto (craneal y extracraneal).

Al evaluar la utilidad del 18F-FDG PET-TC en la detección de la afectación de grandes vasos en toda la muestra, incluidos pacientes con el diagnóstico final de ACG y aquellos con otras condiciones asociadas a aortitis (como la enfermedad de Erdheim-

Chester, enfermedades relacionadas con IgG4, sarcoidosis y aortitis aislada), la sensibilidad fue del 85.2% (IC 95%: 75.5% a 92.1%), con una especificidad del 100% (92.3% a 100%), una razón de probabilidad negativa de 0.15 (0.09 a 0.25), un VPP del 100%, un VPN del 83.3% (74.8% a 89.4%) y una precisión diagnóstica general del 91.5% (85.2% a 95.7%). La sensibilidad del 18F-FDG PET-TC en la práctica clínica real concuerda con los hallazgos de tres metaanálisis que evaluaron su rendimiento diagnóstico en vasculitis de grandes vasos, mostrando una sensibilidad que oscila entre el 80% y el 90% (147–149).

Estos resultados refuerzan nuestra recomendación de posicionar el 18F-FDG PET-TC como la técnica de elección para confirmar el diagnóstico en pacientes con estudios craneales negativos, siendo particularmente útil en los casos de ACG extracraneal y ACG oculta o enmascarada.

Esta técnica de imagen permite diferenciar la vasculitis de las lesiones ateroscleróticas, identificar daño vascular estructural y detectar cambios inflamatorios de PMR concomitante. Además, ofrece la ventaja de descartar en una misma exploración otras enfermedades que pueden simular una ACG-PMR (150).

La ACG debe ser considerada como una “urgencia médica” que exige un diagnóstico rápido y el inicio precoz de tratamiento con GLC para evitar el desarrollo de complicaciones potencialmente graves (33,67).

Aunque es necesario confirmar siempre la presencia de vasculitis, el inicio del tratamiento esteroideo nunca debe retrasarse por ello. Se ha demostrado que el tratamiento no afecta los resultados de la BAT si se realiza en las primeras 2 semanas (152-154). Su positividad después de 2-4 semanas de tratamiento es del 65%, y disminuye al 40% cuando se extiende más allá de 4 semanas (153,154). En este último caso, a veces son los cambios cicatriciales los que permiten confirmar el diagnóstico de manera indirecta (“arteritis curada”) (152,154)

La media de tiempo hasta la resolución del signo del halo en la en la EATAx suele ser de dos a tres semanas, siendo más prolongado a mayor número de ramas afectadas

(151,152). Algunos autores refieren una disminución más rápida de la sensibilidad a partir de los cinco días (66).

La persistencia de los cambios de edema mural en la angio-RM suele durar hasta 2 semanas (153).

Es conocido que el inicio del tratamiento con GLC puede incrementar la captación hepática de 18-FDG y reducir su captación en las paredes vasculares, lo que podría subestimar la presencia de vasculitis cuando se compara la captación vascular mural con la del hígado (113). Por este motivo, se recomienda realizar la exploración idealmente dentro de los primeros 3 a 10 días después del inicio del tratamiento (120,121), aunque esto no siempre es posible por la lista de espera.

Nuestra experiencia en la práctica clínica real difiere de este marco temporal, razón por la cual realizamos un estudio observacional para evaluar cómo influye el tratamiento previo con GC en el rendimiento diagnóstico del 18F-FDG PET-TC y que corresponde a nuestro tercer artículo (158)

Se analizaron 85 pacientes, de los cuales 39 habían recibido bolos endovenosos (EV) de metilprednisolona a dosis de entre 125 mg y 1 gramo al día durante tres días. Considerando como indicativo de vasculitis activa solo aquellos casos con una captación vascular mural de grado 3 o 2, el PET-CT fue positivo en el 38% de los pacientes, disminuyendo progresivamente su sensibilidad diagnóstica a medida que se empleaban dosis más altas: la tasa de positividad fue del 80% con dosis de metilprednisolona de 125 mg, del 33% con 250 o 500 mg, y del 0% con dosis de 1 g.

Cuando se administraron únicamente GLC orales a altas dosis a pacientes con ACG de nuevo diagnóstico, la prueba resultó positiva en el 54.5% de los tratados durante menos de 2 semanas, en el 38.5% de los tratados de 2 a 4 semanas y en el 25% de los tratados de 4 a 6 semanas. En pacientes con enfermedad establecida o avanzada, principalmente casos con ACG recurrente/refractaria o que desarrollaron una recidiva arterítica tras un diagnóstico previo de PMR aparentemente pura o aislada, la

positividad del PET-CT alcanzó el 54% a pesar del tratamiento prolongado con dosis bajas a moderadas de GC orales (la duración media del tratamiento fue de 476 días).

La rentabilidad diagnóstica del PET-CT con 18F-FDG aumenta aún más si también consideramos como positivos a aquellos pacientes con hallazgos que sugieren una vasculitis "aparentemente inactiva", resultado del tratamiento previo con GC (como huella de una ACG activa que ha sido tratada): casos con un patrón de captación mural circunferencial de grado 1 en forma de lesiones lisas lineales ("*smooth linear lesions*") o patrones segmentarios largos ("*long segmental pattern*") en los territorios vasculares típicamente afectados por la enfermedad, en ausencia de calcificaciones y con evidencia de cambios inflamatorios articulares y periarticulares indicativos de PMR concomitante. Al considerar estos casos como positivos, la tasa de positividad aumentó hasta el 62% en pacientes tratados con bolos EV de metilprednisolona. La tasa fue del 100% con dosis de 125 mg, del 50-60% con dosis de 250 o 500 mg, y del 33% con dosis de 1 g. En pacientes con ACG de debut tratados con dosis altas de GC orales, la positividad alcanzó el 91% para aquellos tratados durante menos de dos semanas, disminuyendo al 77% en los tratados de 2 a 4 semanas y al 50% en los de 4 a 6 semanas. En pacientes con enfermedad establecida o avanzada la tasa de positividad aumentó al 68%.

En definitiva, y basándonos en nuestra experiencia, realizar un PET-CT más allá de los primeros diez días de tratamiento con GLC sigue siendo útil para la detección de VGV en los pacientes con ACG de debut si se realiza en las primeras seis semanas, excepto si se administran bolos EV de metilprednisolona en dosis superiores a 125 mg. También demuestra una rentabilidad diagnóstica valorable cuando se realiza en pacientes con ACG recurrente o refractaria, o en pacientes inicialmente diagnosticados de PMR aislada y que acaban desarrollando una recidiva arterítica.

Nuestros resultados son consistentes con los de un estudio prospectivo previamente publicado, en el que el PET-TC demostró la presencia de VGV en el 71.4% de los pacientes con ACG tras iniciar el tratamiento con GC (154). Posteriormente a nuestro estudio, Serrano-Combarro *et al*, recientemente también han demostrado la

utilidad del PET-TC para identificar cambios de VGG y de PMR en el 62.3% de los pacientes en tratamiento con GC (155).

A lo largo de esta tesis hemos hecho referencia a los diferentes fenotipos de la ACG. Si bien existe un consenso general para distinguir entre los fenotipos craneal y extracraneal, también respaldamos la importancia de reconocer y diferenciar el fenotipo sistémico oculto. Estas formas de la enfermedad cursan únicamente con fiebre y síntomas constitucionales, en ausencia de las manifestaciones craneales típicas o, como máximo, anomalías en la exploración de las arterias temporales.

A pesar de disponer actualmente de más herramientas diagnósticas, el diagnóstico de la ACG continúa siendo un reto en la práctica clínica, especialmente en pacientes con un fenotipo predominantemente extracraneal, en formas ocultas o enmascaradas, y cuando la enfermedad se manifiesta únicamente como PMR aislada, situaciones en las que los criterios de la ACR de 1990 no resultan útiles.

Para mejorar su aplicabilidad, se han desarrollado los nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR de 2022, que incorporan el uso de técnicas de imagen avanzadas como la ecografía, la angio-RM, la angio-TC y el 18F-FDG-PET/TC, y también tienen en cuenta el compromiso de grandes vasos (139). Estos criterios solo se aplican a pacientes de ≥ 50 años en los que se haya demostrado de forma objetiva la presencia de vasculitis en vasos de mediano o gran calibre, tras descartar otras enfermedades que puedan simular una ACG. Se evalúan 10 ítems, a cada uno de los cuales se le asigna una puntuación. Es necesaria una puntuación igual o superior a 6 para clasificar a un paciente como ACG. Específicamente, la presencia del signo del halo en las arterias temporales, identificado por ecografía, recibe la misma ponderación (5 puntos) que la BAT. Además, se otorgan 2 puntos a la afección axilar bilateral demostrada por pruebas de imagen, y 2 puntos a la presencia de aortitis en el 18F-FDG-PET/TC. Estos criterios han sido validados y están diseñados específicamente para ser utilizados como criterios de inclusión en estudios de investigación clínica, no como herramientas de diagnóstico en la práctica clínica regular, y su efectividad aún no ha sido comprobada en la práctica clínica asistencial (9).

Partiendo de esta base, realizamos un estudio para demostrar la supuesta superioridad de los nuevos criterios de clasificación ACR-EULAR de 2022 en la práctica clínica diaria, comparándolos con los criterios ACR de 1990 para la clasificación de la ACG. Este estudio dio lugar al cuarto artículo (160).

En una cohorte de 136 pacientes con ACG confirmada, los nuevos criterios tuvieron una sensibilidad del 92.6% y una especificidad del 85.2%, con una AUC de 0.922. En los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad, la sensibilidad fue del 98.8% en el fenotipo craneal, del 92% en la ACG de predominio extracraneal y del 75% en la ACG sistémica oculta. Estos datos son mucho mejores que los observados con los criterios de clasificación ACR de 1990, que mostraron una sensibilidad del 66.1% y una especificidad del 85.1% para la muestra total, con una sensibilidad del 89.1% en el fenotipo craneal, del 24% en la ACG de predominio extracraneal y del 35.7% en ACG sistémica oculta. Diez (7.4%) pacientes en nuestra cohorte no cumplieron con ninguno de los dos de criterios (8 con ACG sistémica oculta y 2 con ACG extracraneal).

Uno de los hallazgos más destacados de nuestro estudio es que la sensibilidad observada de los nuevos criterios en pacientes con ACG extracraneal fue significativamente más alta (92%) que la documentada en el estudio original (55.7% en la cohorte del *Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis* o DCVAS) o en otro estudio reciente de Molina-Collada y colaboradores (62.2%), quienes investigaron esta misma cuestión (9,156). Esta diferencia podría explicarse por el hecho de que en las cohortes de DCVAS y en el estudio de Molina-Collada *et al.* no se investigó de manera sistemática la afección aórtica en todos los pacientes con ACG extracraneal, lo cual podría haber resultado en la pérdida de 2 puntos adicionales en la clasificación. En cambio, al 97% de nuestros pacientes se les realizó un 18F-FDG-PET/TC que demostró la presencia de aortitis en el 94% de los casos. Además, se observaron cambios inflamatorios de PMR concomitante en el 96% de estos pacientes, muchas veces subclínica.

Aunque es un tema aún en discusión, nuestro grupo ha comenzado a implementar una estrategia diagnóstica que incluye la realización de un 18F-FDG-PET/TC junto con una técnica de exploración craneal, EATAx o BAT, en pacientes con sospecha de ACG. El objetivo de esta estrategia es mejorar la precisión diagnóstica en todos los fenotipos clínicos de la enfermedad. Además, consideramos importante identificar la afectación de grandes vasos por sus posibles implicaciones pronósticas, ya que puede condicionar el desarrollo de complicaciones graves, incluyendo aneurismas y disección aórtica, síndrome del arco aórtico, o claudicación isquémica intermitente de extremidades.

Las guías de 2021 de la *ACR/Vasculitis Foundation* para el manejo de la ACG recomiendan, de manera condicional, realizar un cribado mediante pruebas de imagen para detectar la afección de la aorta y de los grandes vasos de las extremidades tanto al diagnóstico, como durante el seguimiento, de forma anual o bianual (70).

Aunque aún está por demostrar que estos programas de detección mejoren los resultados, una revisión reciente ha demostrado que los pacientes con ACG tienen 3.6 veces más probabilidades de desarrollar un aneurisma aórtico que la población general, y que el 12% de las muertes por la enfermedad son directamente atribuibles a la afectación de grandes vasos (70,157). Además, algunos estudios sugieren que los pacientes con un fenotipo extracraneal presentan un mayor riesgo de recaídas durante el seguimiento (158). La decisión de si estos pacientes deben ser tratados con estrategias de tratamiento inmunosupresor diferentes deberá aclararse en futuros estudios. No obstante, está demostrado que un buen control de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente de la tensión arterial, mejora el pronóstico en pacientes con aneurisma o dilatación aórtica (9).

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, la principal debilidad de los nuevos criterios ACR-EULAR de 2022 radica en su capacidad para identificar a los pacientes con ACG sistémica oculta, donde la sensibilidad se reduce al 70%. Esta baja sensibilidad se podría mejorar significativamente si se incrementara la puntuación

asignada a la afección aórtica evidenciada en el 18F-FDG-PET/TC. Aumentando la puntuación a 3, como se propuso en los criterios provisionales presentados en la reunión anual de ACR/ARHP de 2018 (159), todos nuestros pacientes con ACG sistémica oculta habrían sido identificados. Lo mismo habría ocurrido con todos nuestros pacientes con ACG extracraneal si el compromiso de las arterias axilares también hubiera recibido una puntuación de 3. En este sentido, el análisis de regresión realizado durante el desarrollo de los criterios demuestra que la afección aórtica en el 18F-FDG-PET/TC (OR: 8,84) y la afección axilar bilateral (OR: 9,04) fueron los predictores más fuertes para la clasificación a ACG, lo que apoyaría indirectamente este aumento en su ponderación. Estas consideraciones deberían tenerse en cuenta en futuras revisiones de los criterios de clasificación (9).

Al interpretar los resultados y conclusiones de nuestros cuatro estudios, es necesario considerar ciertas limitaciones potenciales. Las más destacadas, además de las específicas mencionadas en la discusión de cada artículo, incluyen: (1) el diseño observacional y el carácter retrospectivo de tres de los estudios, que pueden limitar la generalización de los resultados; (2) el tamaño muestral relativamente pequeño, que podría afectar la robustez de las conclusiones, y (3) el posible sesgo de selección, dado que la indicación para realizar el 18F-FDG PET-CT estuvo influenciada por características clínicas específicas que indicaban una alta probabilidad pre-test, lo que podría hacer que algunos de nuestros resultados no sean generalizables a otros escenarios clínicos con una probabilidad pre-test más baja. A pesar de estas limitaciones, nuestros datos representan resultados obtenidos en entornos de práctica clínica real.

CONCLUSIONES

1. La ecografía de arterias temporales y axilares es una alternativa validada a la biopsia de arteria temporal para el diagnóstico de la arteritis de células gigantes. La preferencia de la ecografía sobre la biopsia de arteria temporal se debe a su menor invasividad, la inmediatez de los resultados, los altos niveles de evidencia de su validez y su menor coste.

2. La tomografía computarizada con emisión de positrones marcados con 18F-fluorodesoxiglucosa de cuerpo entero se consolida como la técnica de elección para investigar la afección de grandes vasos, ofreciendo una imagen global de su extensión y gravedad.

3. La implementación de un algoritmo diagnóstico de la arteritis de células gigantes mediante pruebas de imagen en circuitos de derivación rápida reduce el tiempo hasta la confirmación objetiva de la presencia de vasculitis, con una alta rentabilidad diagnóstica.

4. En los pacientes con alta sospecha clínica pre-test y ecografía de arterias temporales y axilares positiva, así como en aquellos con sospecha clínica baja y ecografía negativa, se puede confirmar o excluir el diagnóstico de arteritis de células gigantes, respectivamente, sin necesidad de pruebas adicionales.

5. En el resto de las situaciones, se recomienda ampliar el estudio con una tomografía computarizada con emisión de positrones marcada con 18F-fluoro desoxiglucosa, reservando la BAT para casos muy seleccionados

6. El algoritmo es aplicable en centros donde la ecografía de arterias temporales y axilares pueda realizarse precozmente y se garantice la pericia del explorador.

7. La tomografía computarizada con emisión de positrones marcados con 18F-fluoro desoxiglucosa es una técnica de imagen útil para confirmar el diagnóstico en los pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes y biopsia de arteria temporal negativa, mediante la demostración de vasculitis de grandes vasos.

8. La tomografía computarizada con emisión de positrones marcados con 18F-fluoro desoxiglucosa tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de vasculitis de grandes vasos en los distintos fenotipos de la enfermedad, siendo especialmente rentable en los casos de arteritis de células gigantes extracraneal y arteritis de células gigantes oculta o enmascarada.

9. La tomografía computarizada con emisión de positrones marcados con 18F-fluoro desoxiglucosa permite diferenciar la vasculitis de las lesiones ateroscleróticas,

identificar daño vascular estructural y detectar cambios inflamatorios de polimialgia reumática concomitante. Además, ofrece la ventaja de descartar en una misma exploración otras enfermedades que pueden simular una arteritis de células gigantes o polimialgia reumática.

10. Cuando no es posible realizar una tomografía computarizada con emisión de positrones marcados con 18F-fluoro desoxiglucosa en los primeros 3 a 10 días después del inicio de la corticoterapia, nuestra experiencia demuestra que esta prueba continúa siendo útil para el diagnóstico de vasculitis de grandes vasos en un porcentaje significativo de pacientes con arteritis de células gigantes de debut si se realiza durante las primeras 6 semanas de tratamiento, excepto cuando se administran bolos intravenosos de metilprednisolona en dosis superiores a 125 mg

11. La tomografía computarizada con emisión de positrones marcados con 18F-fluoro desoxiglucosa también muestra una rentabilidad diagnóstica valorable cuando se realiza en pacientes con arteritis de células gigantes recurrente o refractaria, o en pacientes inicialmente diagnosticados de polimialgia reumática aislada y que acaban desarrollando una recidiva arterítica.

12. Los nuevos criterios de clasificación ACR-EULAR de 2022, que incorporan las técnicas de imagen, son aplicables en la práctica clínica y tienen una sensibilidad superior a la de los criterios de clasificación ACR 1990 en todos los fenotipos clínicos de la arteritis de células gigantes.

13. Si se incrementara a 3 la puntuación asignada a ciertos hallazgos en las pruebas de imagen (como la afectación vasculítica de la aorta y la vasculitis de las arterias axilares), mejoraría la sensibilidad de los nuevos criterios para identificar los fenotipos de arteritis de células gigantes extracraneal y oculta o enmascarada.

BIBLIOGRAFIA

1. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther.* 2021 Mar;23(1):82.
2. Boes CJ. Bayard Horton's clinicopathological description of giant cell (temporal) arteritis. *Cephalalgia.* 2007 Jan;27(1):68–75.

3. Cid MC, Prieto-González S, Arguis P, Espígol-Frigolé G, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, et al. The spectrum of vascular involvement in giant-cell arteritis: clinical consequences of detrimental vascular remodelling at different sites. *APMIS Suppl.* 2009 Jun;(127):10–20.
4. Hunder GG, Ward LE, Burbank MK. Giant-cell arteritis producing an aortic arch syndrome. *Ann Intern Med.* 1967 Mar;66(3):578–82.
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb;37(2):187–92.
6. 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 Jan;65(1):1–11.
7. Santos AB, Gomes Ochrop ML de SA. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. In: Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R, editors. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013.
8. Hunder GG, Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of vasculitis Introduction. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1065–7.
9. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology / EULAR classification criteria for giant cell arteritis. 2022;1647–53.
10. Ozguler Y, Esatoglu SN, Hatemi G. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2024 Jan;36(1):21–6.
11. González-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Rivas MJ, Rodríguez-Ledo P, Llorca J. Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis in northwestern Spain: trend over an 18 year period. *Ann Rheum Dis.* 2001 Apr;60(4):367–71.
12. Ecclestone T, Watts RA. Classification and epidemiology of vasculitis: Emerging concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 Mar;37(1):101845.
13. Fernández-Lozano D, Hernández-Rodríguez I, Narvaez J, Domínguez-Álvaro M, De Miguel E, Silva-Díaz M, et al. Incidence and clinical manifestations of giant cell arteritis in Spain: results of the ARTESER register. *RMD open.* 2024

- Mar;10(1).
14. Mukhtyar CB, Beadsmoore C, Coath FL, Ducker G, Fordham S, Sisson K, et al. Incidence of primary large vessel vasculitis in Norfolk, UK from 2011 to 2020. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct;82(10):1341–7.
 15. Sánchez-Costa J, Melero-González R, Fernández-Fernández E, Silva-Diaz M, Belzunegui J, Moriano C et al. Incidence and General Clinical Features of Giant Cell Arteritis in the ARTESER Multicenter Study [Internet]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 9) [Abstract 1406]. [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/incidence-and-general-clinical-features-of-giant-cell-arteritis-in-the-arteser-multicenter-study/>.
 16. Fernández-Lozano D, Domínguez M, Narvaez J, Garrido-Puñal N, De Miguel E, Estrada-Alarcón P et al. Sex Differences in Giant Cell Arteritis: Data from the ARTESER Registry [Internet]. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75 (suppl 9) [Abstract 2420]. [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/sex-differences-in-giant-cell-arteritis-data-from-the-arteser-registry/>.
 17. Idowu AB, Khandwala P, Tan IJ. Race and Gender on the Mortality of Giant Cell Arteritis in Hospitalized Patients: A 15-Year National Inpatient Study. *Cureus*. 2023 Sep;15(9):e46165.
 18. Therkildsen P, de Thurah A, Hansen IT, Nørgaard M, Nielsen BD, Hauge E-M. Giant cell arteritis: A nationwide, population-based cohort study on incidence, diagnostic imaging, and glucocorticoid treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Apr;51(2):360–6.
 19. Watanabe R, Goronzy JJ, Berry G, Liao YJ, Weyand CM. Giant Cell Arteritis: From Pathogenesis to Therapeutic Management. *Curr Treat options Rheumatol*. 2016 Jun;2(2):126–37.
 20. Pfeil A, Oelzner P, Hellmann P. The Treatment of Giant Cell Arteritis in Different Clinical Settings. *Front Immunol*. 2018;9:3129.
 21. Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis-Similarities and Differences. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug;22(10):68.
 22. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling

- the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol.* 2019;10:1744.
23. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010 Feb;121(7):906–15.
 24. Coit P, Direskeneli H, Sawalha AH. An update on the role of epigenetics in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Jan;30(1):4–15.
 25. Croci S, Zerbini A, Boiardi L, Muratore F, Bisagni A, Nicoli D, et al. MicroRNA markers of inflammation and remodelling in temporal arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1527–33.
 26. Prieto-Peña D, Remuzgo-Martínez S, Ocejo-Vinyals JG, Atienza-Mateo B, Genre F, Muñoz-Jimenez A, et al. The presence of both HLA-DRB1*04:01 and HLA-B*15:01 increases the susceptibility to cranial and extracranial giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 129(2):21–6.
 27. Prieto-Peña D, Remuzgo-Martínez S, Ocejo-Vinyals JG, Atienza-Mateo B, Muñoz-Jiménez A, Ortiz-Sanjuán F, et al. Cranial and extracranial giant cell arteritis share similar HLA-DRB1 association. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Oct;50(5):897–901.
 28. Christ L, Gloor AD, Kollert F, Gaber T, Buttgereit F, Reichenbach S, et al. Serum proteomics in giant cell arteritis in response to a three-day pulse of glucocorticoid followed by tocilizumab monotherapy (the GUSTO trial). *Front Immunol.* 2023;14:1165758.
 29. Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Jul;19(7):446–59.
 30. González-Gay MÁ, Ortego-Jurado M, Ercole L, Ortego-Centeno N. Giant cell arteritis: is the clinical spectrum of the disease changing? *BMC Geriatr.* 2019 Jul;19(1):200.
 31. Ponte C, Martins-Martinho J, Luqmani RA. Diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May;59(Supplement_3):iii5–16.
 32. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):19–30.

33. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Atienza-Mateo B, Castañeda S. Giant cell arteritis: more than a cranial disease. Vol. 38 Suppl 124, Clinical and experimental rheumatology. Italy; 2020. p. 15–7.
34. Pradeep S, Smith JH. Giant Cell Arteritis: Practical Pearls and Updates. Curr Pain Headache Rep. 2018 Jan;22(1):2.
35. 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.
36. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. JAMA. 2016 Jun;315(22):2442–58.
37. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. Nat Rev Rheumatol. 2017 Oct;13(10):578–92.
38. De Miguel E, Macchioni P, Conticini E, Campochiaro C, Karalilova R, Monti S, et al. Prevalence and characteristics of subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. Rheumatology (Oxford). 2024 Jan;63(1):158–64.
39. Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica A systematic review and meta-analysis of individual patient data. Semin Arthritis Rheum. 2022 Aug;55:152017.
40. Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. Nat Rev Rheumatol. 2023 Jul;19(7):446–59.
41. Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. Rheumatology (Oxford). 2017 Apr;56(4):506–15.
42. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. Medicine (Baltimore). 2005 Sep;84(5):269–76.
43. Prieto-Peña D, González-Gay MA. Giant cell arteritis diagnosis. Vol. 157, Medicina clinica. Spain; 2021. p. 285–7.

44. Pinnell J, Tiivas C, Perkins P, Blake T, Saravana S, Dubey S. Ultrasonography of occipital arteries to diagnose giant cell arteritis: a case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):569–73.
45. Peral-Cagigal B, Pérez-Villar Á, Redondo-González L-M, García-Sierra C, Morante-Silva M, Madrigal-Rubiales B, et al. Temporal headache and jaw claudication may be the key for the diagnosis of giant cell arteritis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 May;23(3):e290–4.
46. Prieto-Peña D, Castañeda S, Atienza-Mateo B, Blanco R, González-Gay MÁ. A Review of the Dermatological Complications of Giant Cell Arteritis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:303–12.
47. González-Gay MA, García-Porrúa C, Brañas F. Carotid occlusion mimicking giant cell arteritis. Vol. 25, *The Journal of rheumatology*. Canada; 1998. p. 1247–8.
48. 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 Aug;13(8):476–84.
49. Coronel L, Rodríguez-Pardo J, Monjo I, de Miguel E. Prevalence and significance of ischemic cerebrovascular events in giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jul;157(2):53–7.
50. Hausch RC, Harrington T. Temporal arteritis and sensorineural hearing loss. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Dec;28(3):206–9.
51. Imran TF, Helfgott S. Respiratory and otolaryngologic manifestations of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S-164-70.
52. Amor-Dorado JC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Costa C, Perez-Fernandez N, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Jan;82(1):13–26.
53. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Jul;88(4):227–35.
54. Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Loricera J, Banzo I, Calderón-Goercke M, Calvo-Río V, et al. Predictors of positive (18)F-FDG PET/CT-scan for large vessel

- vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):720–7.
55. Bonnan M, Debeugny S. Giant-cell arteritis related strokes: scoping review of mechanisms and rethinking treatment strategy? *Front Neurol*. 2023;14:1305093.
 56. Dumont A, Lecannuet A, Boutemy J, Maigné G, Martin-Silva N, Deshayes S, et al. Characteristics and outcomes of patients with ophthalmologic involvement in giant-cell arteritis: A case-control study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Apr;50(2):335–41.
 57. Molina-Collada J, Domínguez-Álvaro M, Melero-González RB, Fernández-Fernández E, Silva-Díaz M, Valero JA, et al. Visual manifestations in giant cell arteritis: identification of risk factors from the ARTESER Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jan;
 58. Farina N, Tomelleri A, Campochiaro C, Dagna L. Giant cell arteritis: Update on clinical manifestations, diagnosis, and management. *Eur J Intern Med*. 2023 Jan;107:17–26.
 59. Narváez J, Estrada P, López-Vives L, Ricse M, Zacarías A, Heredia S, et al. Prevalence of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3).
 60. 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 Aug;33(8):1122–8.
 61. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology / EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis. 2022;0(0):1–9.
 62. Monach PA. The Future of Vasculitis: A Manifesto. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023 Aug;49(3):713–29.
 63. Carvajal Alegria G, Nicolas M, van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: is it possible to replace acute-phase reactants? *Front Immunol*. 2023;14:1202160.

64. Wadström K, Jacobsson LTH, Mohammad AJ, Warrington KJ, Matteson EL, Jakobsson ME, et al. Analyses of plasma inflammatory proteins reveal biomarkers predictive of subsequent development of giant cell arteritis: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun;62(6):2304–11.
65. van Sleen Y, Therkildsen P, Nielsen BD, van der Geest KSM, Hansen I, Heeringa P, et al. Angiotensin-2/-1 ratios and MMP-3 levels as an early warning sign for the presence of giant cell arteritis in patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Res Ther*. 2022 Mar;24(1):65.
66. Prieto-González S, Terrades-García N, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Miyabe C, Alba MA, et al. Serum osteopontin: a biomarker of disease activity and predictor of relapsing course in patients with giant cell arteritis. Potential clinical usefulness in tocilizumab-treated patients. *RMD open*. 2017;3(2):e000570.
67. van der Geest KSM, Sandovici M, Brouwer E, Mackie SL. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Physical Signs, and Laboratory Tests for Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct;180(10):1295–304.
68. 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 (Oxford)*. 2018 Feb;57(2):227–35.
69. 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. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):636–43.
70. 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 Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2021 Aug;73(8):1349–65.
71. 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 (Rockv)*. 2016;20(90):1–270.
72. Niederkoher RD, Levin LA. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Feb;48(2):675–80.
 73. 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)*. 2020 May;59(5):1011–20.
 74. Ing EB, Wang DN, Kirubarajan A, Benard-Seguin E, Ma J, Farmer JP, et al. Systematic Review of the Yield of Temporal Artery Biopsy for Suspected Giant Cell Arteritis. *Neuroophthalmology*. 2019 Feb;43(1):18–25.
 75. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;
 76. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan;47(1):96–101.
 77. Czihal M, Zanker S, Rademacher A, Tatò F, Kuhlencordt PJ, Schulze-Koops H, et al. Sonographic and clinical pattern of extracranial and cranial giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2012 May;41(3):231–6.
 78. Monjo Henry I, Fernández Fernández E, Peiteado D, Balsa A, de Miguel E. Diagnostic validity of ultrasound including extra-cranial arteries in giant cell arteritis. *Clin Rheumatol*. 2023 Apr;42(4):1163–9.
 79. Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, et al. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1388–92.
 80. Molina Collada J, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, Castrejón I, Nieto-González JC, Caballero Motta LR, et al. Subclavian artery involvement in patients with giant cell arteritis: do we need a modified Halo Score? *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2821–7.

81. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2023 Feb;
82. 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 Jan;66(1):113–9.
83. Pfadenhauer K, Weber H. Duplex sonography of the temporal and occipital artery in the diagnosis of temporal arteritis. A prospective study. *J Rheumatol*. 2003 Oct;30(10):2177–81.
84. Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014 Apr;6(2):39–47.
85. Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevár A. The role of colour doppler ultrasonography of facial and occipital arteries in patients with giant cell arteritis: A prospective study. *Eur J Radiol*. 2017 Oct;95:9–12.
86. Agostini F, Burzo ML, Cianci R, Gambassi G, De Matteis G. Vertebral artery halo sign to detect giant cell arteritis causing posterior circulation ischemic stroke. *Intern Emerg Med*. 2020 Jun;15(4):711–3.
87. Lambrechts RA, Uyttenboogaart M, Drost G. A vertebral artery halo sign indicates giant cell arteritis affecting the posterior circulation of the brain. *Lancet (London, England)*. 2021 Feb;397(10274):e6.
88. Guisado-Alonso D, Edo MC, Estrada Alarcón PV, García-Sánchez SM, Font MÀ, Mena Romo L, et al. Progression of Large Vessel Disease in Patients With Giant Cell Arteritis-Associated Ischemic Stroke: The Role of Vascular Imaging: A Case Series. *J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis*. 2021 Dec;27(8):e418–24.
89. 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.
90. 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):1–9.
91. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color Duplex Ultrasonography in the Diagnosis of Temporal Arteritis. *N Engl J Med* [Internet]. 1997;337(19):1336–42. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199711063371902>
 92. Schmidt WA. Vascular ultrasound in rheumatology practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Jul;101847.
 93. Aschwanden M, Imfeld S, Staub D, Baldi T, Walker UA, Berger CT, et al. The ultrasound compression sign to diagnose temporal giant cell arteritis shows an excellent interobserver agreement. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S-113-5.
 94. Bosch P, Bond M, Dejaco C, Ponte C, Mackie SL, Falzon L, et al. Imaging in diagnosis, monitoring and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *RMD open*. 2023 Aug;9(3).
 95. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JPA. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med*. 2005 Mar;142(5):359–69.
 96. 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 Mar;11:44.
 97. 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.
 98. Rinagel M, Chatelus E, Jousse-Joulin S, Sibilia J, Gottenberg J-E, 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. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan;18(1):56–61.

99. Aranda-Valera I, García Carazo S, Monjo Henry I, De Miguel E. Diagnostic validity of Doppler ultrasound in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 1(1):123–7.
100. Prieto-González S, Villarreal-Compagny M, Cid MC. Usefulness of imaging techniques in the management of giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)*. 2019 Jun;152(12):495–501.
101. 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 Feb;34(1):47–50.
102. Chean CS, Prior JA, Helliwell T, Belcher J, Mackie SL, Hider SL, et al. Characteristics of patients with giant cell arteritis who experience visual symptoms. *Rheumatol Int*. 2019 Oct;39(10):1789–96.
103. 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)*. 2016 Jan;55(1):66–70.
104. Fernández-Fernández E, Monjo-Henry I, Bonilla G, Plasencia C, Miranda-Carús M-E, Balsa A, et al. False positives in the ultrasound diagnosis of giant cell arteritis: some diseases can also show the halo sign. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep;59(9):2443–7.
105. IC A-V, S GC, I MH, de Miguel Mendieta E. Diagnostic validity of Doppler Ultrasound in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;103(Supple 35):S123-7.
106. 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. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct;38(10):1360–70.
107. Pouncey AL, Yeldham G, Magan T, Lucenteforte E, Jaffer U, Virgili G. Halo sign on temporal artery ultrasound versus temporal artery biopsy for giant cell arteritis. *Cochrane database Syst Rev*. 2024 Feb;2(2):CD013199.
108. De Miguel E, Sanchez-Costa JT, Estrada P, Muñoz A, Valero Martínez C, Moya

- Alvarado P, et al. Influence of the EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in the diagnosis of giant cell arteritis: results of the ARTESER register. *RMD open*. 2022 Dec;8(2).
109. Owen CE, Yates M, Liew DFL, Poon AMT, Keen HI, Hill CL, et al. Imaging of giant cell arteritis - recent advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Jun;101827.
 110. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017 Jul;377(4):317–28.
 111. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G, Nguyen K, Brewer J, Schrieber L, et al. Diagnostic Accuracy of Positron Emission Tomography / Computed Tomography of the Head , Neck , and Chest for Giant Cell Arteritis : A Prospective , Double- - Sectional Study. 2019;71(8):1319–28.
 112. Bilici Salman R, Gülbahar Ateş S, Satiş H, Tufan A, Akdemir ÜÖ, Yapar D, et al. Diagnostic Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Evaluation of Patients With Inflammation of Unknown Origin. *J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis*. 2021 Sep;27(6):219–25.
 113. Slart RHJA. 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 Jul;45(7):1250–69.
 114. Owen CE, Poon AMT, Yang V, McMaster C, Lee ST, Liew DFL, et al. Abnormalities at three musculoskeletal sites on whole-body positron emission tomography/computed tomography can diagnose polymyalgia rheumatica with high sensitivity and specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Sep;47(10):2461–8.
 115. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 May;30(5):730–6.
 116. Slart RHJA, Nienhuis PH, Glaudemans AWJM, Brouwer E, Gheysens O, van der Geest KSM. Role of (18)F-FDG PET/CT in Large Vessel Vasculitis and Polymyalgia Rheumatica. *J Nucl Med*. 2023 Apr;64(4):515–21.
 117. Henckaerts L, Gheysens O, Vanderschueren S, Goffin K, Blockmans D. Use of

- 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica-A prospective study of 99 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov;57(11):1908–16.
118. Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A Comparative analysis. *J Nucl Med*. 2010 Jul;51(7):1015–20.
119. Bucerius J, Mani V, Moncrieff C, Machac J, Fuster V, Farkouh ME, et al. Optimizing 18F-FDG PET/CT imaging of vessel wall inflammation: the impact of 18F-FDG circulation time, injected dose, uptake parameters, and fasting blood glucose levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Feb;41(2):369–83.
120. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge E-M. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(7):1119–28.
121. Imfeld S, Aschwanden M, Rottenburger C, Schegk E, Berger CT, Staub D, et al. [18F]FDG positron emission tomography and ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis: congruent or complementary imaging methods? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Apr;59(4):772–8.
122. Nienhuis PH, van Praagh GD, Glaudemans AWJM, Brouwer E, Slart RHJA. A Review on the Value of Imaging in Differentiating between Large Vessel Vasculitis and Atherosclerosis. *J Pers Med*. 2021 Mar;11(3).
123. Iannuzzi F, Hysa E, Camellino D, Morbelli S, Bauckneht M, Sambuceti G, et al. Do statins decrease vascular inflammation in patients at risk for large-vessel vasculitis? A retrospective observational study with FDG-PET/CT in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and fever of unknown origin. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Apr;41(4):812–20.
124. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2022 Jan;7(1):93.
125. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Calderon-Goercke M, Banzo I, Blanco R, et al. Early large vessel systemic vasculitis in adults. *Best Pract*

- Res Clin Rheumatol. 2019 Aug;33(4):101424.
126. Clifford AH, Murphy EM, Burrell SC, Bligh MP, MacDougall RF, Heathcote JG, et al. Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Newly Diagnosed Patients with Giant Cell Arteritis Who Are Taking Glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2017 Dec;44(12):1859–66.
 127. Younger DS. Giant Cell Arteritis. *Neurol Clin*. 2019 May;37(2):335–44.
 128. Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):718–22.
 129. Sanden S, Tripmacher R, Weltrich R, Rohde W, Hiepe F, Burmester GR, et al. Glucocorticoid dose dependent downregulation of glucocorticoid receptors in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2000 May;27(5):1265–70.
 130. Chan CC, Paine M, O’Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*. 2001 Sep;85(9):1061–4.
 131. 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 Aug;80(4):355–67.
 132. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, Klearman M, Collinson N, Stone JH. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2019 Feb;21(1):64.
 133. Dua AB, Husainat NM, Kalot MA, Byram K, Springer JM, James KE, et al. Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR open Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):429–41.
 134. Narváez J, Estrada P, Llop D, Vidal-Montal P, Brugarolas E, Maymó-Paituvi P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the management of large vessel vasculitis: A systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Apr;59:152166.
 135. Gérard A-L, Simon-Tillaux N, Yordanov Y, Cacoub P, Tubach F, Saadoun D, et al. Efficacy and safety of steroid-sparing treatments in giant cell arteritis according

- to the glucocorticoids tapering regimen: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021 Jun;88:96–103.
136. Pipitone N, Salvarani C. Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jan;20(1):17–22.
 137. Breuer GS, Poltorak V, Neshet G. Survival of patients with giant cell arteritis: a controversial issue. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):210–3.
 138. Lee YH, Song GG. Overall and cause-specific mortality in giant cell arteritis : A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2018 Dec;77(10):946–51.
 139. Li L, Neogi T, Jick S. Giant cell arteritis and vascular disease-risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May;56(5):753–62.
 140. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan J V, et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4):513–9.
 141. Muratore F, Pazzola G, Pipitone N, Boiardi L, Salvarani C. Large-vessel involvement in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl 82):S106-11.
 142. Estrada P, Moya P, Narváez J, Moragues C, Navarro V, Camacho O, et al. Utility of applying a diagnostic algorithm in giant cell arteritis based on the level of clinical suspicion. *Med Clin (Barc)*. 2024 Jan;
 143. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):484–92.
 144. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Jun;24(6):422–31.
 145. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb;57(suppl_2):ii32–42.
 146. Lyne SA, Ruediger C, Lester S, Kaur G, Stamp L, Shanahan EM, et al. Clinical

- phenotype and complications of large vessel giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Jt bone spine*. 2023 Jul;90(4):105558.
147. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis : A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016 Nov;75(9):924–31.
 148. Besson FL, Parienti J-J, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Sep;38(9):1764–72.
 149. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(14):e622.
 150. Narváez J, Estrada P, Vidal-Montal P, Sánchez-Rodríguez I, Sabaté-Llobera A, Nolla JM, et al. Usefulness of (18)F-FDG PET-CT for assessing large-vessel involvement in patients with suspected giant cell arteritis and negative temporal artery biopsy. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan;26(1):13.
 151. Coath FL, Mukhtyar C. Ultrasonography in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun;60(6):2528–36.
 152. Monti S, Floris A, Ponte CB, Schmidt WA, Diamantopoulos AP, Pereira C, et al. The proposed role of ultrasound in the management of giant cell arteritis in routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan;57(1):112–9.
 153. Klink T, Geiger J, Both M, Ness T, Heinzelmann S, Reinhard M, et al. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis-results from a multicenter trial. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):844–52.
 154. Clifford AH, Murphy EM, Burrell SC, Bligh MP, MacDougall RF, Heathcote JG, et al. Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Newly Diagnosed Patients with Giant Cell Arteritis Who Are Taking Glucocorticoids. *J Rheumatol [Internet]*. 2017;jrheum.170138. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.170138>
 155. Serrano-Combarro A, Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Martínez-Amador N,

- Loricera J, Blanco R. The usefulness of 18F-FDG-PET/CT in detecting musculoskeletal and vascular involvement in patients with polymyalgia rheumatica receiving glucocorticoids. *Eur J Intern Med.* 2024 Jan;
156. Molina-Collada J, Castrejón I, Monjo I, Fernández-Fernández E, Torres Ortiz G, Álvaro-Gracia JM, et al. Performance of the 2022 ACR/EULAR giant cell arteritis classification criteria for diagnosis in patients with suspected giant cell arteritis in routine clinical care. *RMD open.* 2023 Apr;9(2).
 157. Kermani TA, Warrington KJ. Prognosis and monitoring of giant cell arteritis and associated complications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 May;14(5):379–88.
 158. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, et al. Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther.* 2020 Apr;22(1):72.
 159. Merkel PA, Unizony S, Ponte C, Grayson PC SP. Updated classification criteria for large-vessel vasculitis. In: ACR/AHP annual meeting. Chicago, EEUU;

“El tiempo es cambio; medimos su paso por cuánto
se alteran las cosas”

Nadine Gordimer