

Trabajo Fin de
Grado



ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Revisión bibliográfica

Grado en Medicina
2010-2016

María Zarza Arribas
Tutor: Dr. Juan E. Alonso Santor

Resumen

En el contexto de las vasculitis es importante conocer la arteritis de células gigantes (ACG), dado que es la más prevalente en mayores de 50 años y porque su abordaje terapéutico con corticoide debe ser inmediato a la sospecha clínica, a fin de evitar las complicaciones. La sintomatología con la que puede presentarse es diversa.

El diagnóstico definitivo lo establece la biopsia de arteria temporal, pudiendo complementarse con pruebas de imagen. El tratamiento se basa en la terapia corticoidea, pero en la actualidad se están estudiando otros fármacos biológicos, específicos para su patofisiología, siendo relevante establecer su pauta más adecuada para mejorar la terapéutica de esta patología.

Introducción

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis primaria más frecuente en el adulto (3), cuyo diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Afecta a grandes vasos (la aorta y sus ramas principales y venas análogas). El conocimiento de su patofisiología es importante para desarrollar estrategias terapéuticas, más específicas con el fin de prevenir la morbimortalidad. A continuación, se realiza una revisión bibliográfica, profundizando en los métodos diagnósticos y el tratamiento, según el abordaje clásico y los nuevos fármacos que están actualmente desarrollándose.

Material y métodos

Revisión bibliográfica en PubMed acerca de “Arteritis de células gigantes”, centrando la búsqueda a los artículos publicados en los últimos 10 años, y con especial atención en aquellos textos con datos relevantes en cuanto a métodos diagnósticos y de tratamiento de esta patología.

De esta manera, se ha trabajado sobre unos 45 artículos así seleccionados, pero sólo se incluyen en la bibliografía aquellos que aportaban datos más relevantes para la elaboración de este trabajo, por contener datos de mayor importancia o por mencionar un abordaje para el diagnóstico o terapéutica con un enfoque diferente o de mayor relevancia para la aplicación clínica, debido a la limitación de espacio para mostrar todos los artículos revisados.

Revisión (Discusión)

* Concepto. Definición

En términos generales, las vasculitis se definen (1) como un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de vasos sanguíneos. Estos procesos pueden causar una amplia y heterogénea variedad de signos y síntomas, en función del tipo de vasos que se afecte, así como de la distribución de éstos. Finalmente, las vasculitis y sus consecuencias pueden presentarse de forma aislada (primarias), o aparecer en el contexto de otras enfermedades de naturaleza variopinta (secundarias).

La arteritis de células gigantes (ACG), también conocida como ‘arteritis de la temporal’, es una vasculitis granulomatosa que afecta a vasos de mediano y gran calibre (la aorta, sus ramas principales y venas análogas) (2).

La Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) de 1994 propuso clasificar las vasculitis basándose en el tamaño de vasos afectados, rasgos histopatológicos y hallazgos clínicos (3). Por consenso, las definiciones se propusieron para las patologías individuales, sin propósito de desarrollar criterios de clasificación. Sin embargo, estas definiciones sí se han empleado para establecer categorías específicas de vasculitis, nombrando las principales formas y su definición específica. Así, se incluye la ACG y arteritis de Takayasu (TAK) como subtipos de arteritis de gran vaso, por afectar a los de 5-30mm de diámetro (4), y definidas como afectación granulomatosa crónica idiopática. Mientras que ACG tiene predilección por mayores de 50 años, TAK es típica de menores de 40 años; presentando paralelismo en sus manifestaciones clínicas, radiográficas e histológicas, por lo que se sugiere que podrían ser fenotipos diferentes del espectro de manifestaciones de una única enfermedad.

De forma reciente, se ha revisado la nomenclatura de las vasculitis, incluyendo varias condiciones que no se mencionaban en la nomenclatura CHCC original y siendo un intento de clasificarlas también según su condición subyacente y etiología probable.

La ACG se describió por primera vez por Hutchison en 1890 y posteriormente por Horton (5), y en años siguientes se definió como asiento de inflamación por células gigantes granulomatosas y se estableció implicación vascular (6), relacionando arterias y músculos inflamados y los síntomas visuales, y proponiendo como tratamiento la escisión de las arterias temporales (7).

En la actualidad se define ACG como *arteritis, frecuentemente granulomatosa, normalmente afectando la aorta y/o sus grandes ramas, con predilección por las ramas de las arterias carótida y arteria vertebral. Con frecuencia implica la arteria temporal.*

Habitualmente en pacientes mayores de 50 años y suele asociarse con polimialgia reumática; siguiendo la definición de CHCC de 2012, perteneciendo al grupo de vasculitis de gran vaso (LVV, por las siglas en inglés) (3). Se ha descartado el término 'arteritis de la temporal' puesto que no todos los pacientes presentan afectación de esta arteria, y además pudiera estar implicada en otras categorías de vasculitis. (Ver anexo 1)

Por otra parte, en 1990 el Colegio Americano de Reumatología establece 5 criterios, siendo necesaria la presencia de 3 o más, para establecer el diagnóstico (5, 7):

- edad mayor o igual a 50 años en el momento del diagnóstico,
- cefalea localizada de reciente aparición,
- anormalidades en arteria temporal (dolor a la palpación o disminución/ausencia de pulso),
- velocidad de sedimentación eritrocitaria/globular (ESR/VSG) superior a 50mm/1ª hora,
- biopsia de arteria temporal con vasculitis necrotizante, con predominio de infiltrado inflamatorio mononuclear, con formación de granulomas con células gigantes multinucleadas.

Estos criterios son los mismos que se atribuían de forma tradicional, exceptuando que se excluía la elevación de VSG e incluía dos variables más: sensibilidad/dolor en cuero cabelludo y claudicación de mandíbula o lengua o en la deglución (3).

*** Tipos y rasgos clínicos:**

La ACG es una patología infrecuente, con una incidencia de 10-20 casos/100.000 personas/año. La mayoría de los estudios son retrospectivos y pequeños ensayos clínicos, según los que la mayoría de autores establecen subgrupos en la ACG en base a manifestaciones clínicas, pudiendo presentarse éstas aisladas o en diversas combinaciones. Dicha variedad de presentación puede deberse a factores endógenos y exógenos, influenciando la severidad y respuesta inmunopatogénica, así como la localización de la arteritis (a pesar de que el tropismo no se ha explicado completamente), estableciendo tres tipos básicos según su perfil clínico y patrón de citocinas (8, 9, 10). (Ver anexo 2)

- **Arteritis craneal (temporal):** ACG focal más estudiada, con inflamación limitada a las ramas de arterias carótidas, causando vasculitis localizada y sintomática por isquemia tisular. La arteria temporal suele estar engrosada, tortuosa, sensible, nodular o con pulso disminuido.

La sintomatología suele ser cefalea, normalmente en zona temporo-occipital, y dolor facial, de predominio en áreas periorbitarias, incluso alodinia, disestesia, hiperestesia o dolor de cuero cabelludo, claudicación mandibular (casi patognomónico, por aporte sanguíneo insuficiente a los músculos masetero y pterigoideo) y/o lingual, disfagia dolorosa, ronquera (por isquemia a nivel faríngeo)... Puede incluso producir necrosis del cuero cabelludo o lengua que, aunque dramáticas son muy infrecuentes y de mal pronóstico (según algunos autores se asocia a mortalidad por ictus cerebral o infarto coronario y pérdida visual irreversible).

La sintomatología visual es indolora y generalmente como amaurosis fugax, siendo la complicación principal la neuropatía óptica isquémica anterior 'arterítica' (NOIA-A), por inflamación y oclusión de los vasos sanguíneos que nutren el nervio óptico (arterias ciliares posteriores y/o arteria oftálmica), lo que causa pérdida de visión unilateral, brusca, casi completa y, con frecuencia, permanente. Sin instauración inmediata de tratamiento podría afectarse el otro ojo en poco tiempo. También es habitual la oftalmoplejia por implicación del III par craneal. En el examen oftalmológico se puede apreciar una papila pálida, por la isquemia del nervio óptico.

Por otra parte, las lesiones estenóticas en arterias vertebrales y basilar causan la isquemia del troncoencéfalo y cerebelo, produciendo insuficiencia vertebrobasilar, ataques isquémicos transitorios e ictus; manifestándose por mareo, problemas de equilibrio o vértigo; y de forma infrecuente, por mononeuropatías y neuropatías periféricas.

La biopsia arterial en este subtipo clínico muestra células gigantes, intensa hiperplasia de la íntima, estenosis u obstrucción luminal, niveles elevados de Interferón- γ y IL-1 β y PDGF.

- **Síndrome inflamatorio sistémico:** existen predominantemente síntomas constitucionales (comunes con polimialgia reumática) e inespecíficos, por inflamación sistémica, pero sin clínica por isquemia focal, apareciendo fiebre (suele ser la manifestación inicial más frecuente), malestar general, fatiga, pérdida de peso, anorexia, sudoración nocturna, astenia, artralgias, mialgias, depresión...

Los síntomas pulmonares no son muy habituales, pero se manifestarían como tos seca, no productiva, debido a isquemia del árbol bronquial.

En la analítica están elevados los reactantes de fase aguda (proteína C-reactiva, haptoglobina y fibrinógeno), la velocidad de sedimentación globular (VSG), marcadores de función hepática; así como trombocitosis, y anemia normocrómica

normocítica. Entre las citocinas, IL-6 está elevada, como marcador sensible de respuesta inflamatoria sistémica excesiva; e IL-12 suele estar también incrementada. En la histopatología hay evidencia de arteritis sin hiperplasia de la íntima y sin producir estenosis luminal.

En ocasiones se ha denominado a este cuadro ACG “silente o enmascarada”, debiendo plantearse en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido (FOD).

- **Enfermedad extracraneal manifestada como LVV:** manifestación común, en más del 30% de los pacientes por afectación de grandes arterias. Predomina la implicación de arterias subclavias o axilares y/o la aorta, aunque suele ser asintomática. Puede causar estenosis arterial, de afectación local y predominio en las ramas superiores del arco aórtico, oclusiones o ectasias. La sintomatología más habitual es por compromiso vascular en extremidades superiores: claudicación de brazo, parestesias/disestesias periféricas, fenómenos de Raynaud, palidez o cianosis de manos y, muy infrecuente, gangrena tisular. Se puede encontrar pulso disminuido o ausente, medida de presión arterial asimétrica y ruidos a la auscultación de arterias carótidas, axilar, braquial o subclavia. Este subtipo puede evolucionar más lentamente que la forma craneal, sin marcadores asociados a la inflamación sistémica.

En cambio, es infrecuente la afectación de grandes arterias hacia extremidades inferiores, aunque podrían plantearse como diagnóstico diferencial de claudicación intermitente, en casos en que es un síntoma aislado con valores de VSG elevados (11).

La afectación aórtica suele causar dilatación, no estenosis, por pérdida de la capa media, destrucción de la membrana elástica y dilatación luminal, lo que conduce a formar un aneurisma, que habitualmente es asintomático y de localización torácica, o menos frecuentemente en la aorta abdominal. Es un cuadro susceptible de complicaciones, que pueden ser el debut de la enfermedad, como ruptura o disección aórtica, de muy alta mortalidad.

El diagnóstico diferencial de esta entidad debe plantearse con la arteritis de Takayasu (de mayor engrosamiento de la pared arterial) y enfermedad aterosclerótica. La biopsia de arteria temporal con frecuencia es negativa, pero ante la sospecha de implicación aórtica debe monitorizarse al paciente y realizar técnicas de imagen (TC o RM y PET) para estudiar el diámetro aórtico y grosor de la pared, y si presenta irregularidades o disección.

- **Polimialgia reumática (PMR):** ambas entidades podrían ser distintas expresiones de una patología subyacente común, que produjera síndromes clínicamente diferentes (6). Aproximadamente, el 40-50% de los pacientes con ACG tienen PMR asociada, y sobre el 15% de los pacientes con PMR desarrollan ACG.

La PMR se presenta como dolor severo, bilateral, y significativa rigidez matutina de músculos proximales en cuello, hombros y cinturón pélvico, y de forma más infrecuente, aparece como artritis periférica inflamatoria. La PMR es más común que ACG, siendo típica en pacientes menores de 50 años. Se suele caracterizar por manifestaciones isquémicas y vasooclusivas también propias de ACG, pero la biopsia es negativa e IFN- γ tampoco está aumentado, como ocurría en el subtipo ACG craneal.

* **Variedad “oculta” de ACG:** (12) (13)

La **ACG “oculta”** presenta síntomas de isquemia local, en ausencia de inflamación sistémica, causando manifestaciones oftalmológicas (pérdida visual masiva brusca, o secuencial en semanas, con edema pálido de papila), por afectación ocular de la ACG, pero sin síntomas ni signos sistémicos. Además, los valores de VSG y PCR están significativamente menos elevados que en el resto de tipos de ACG, pero aumentados sobre el rango de normalidad.

* **Etiopatogenia**

La ACG es una enfermedad en la que están alterados tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo, pero sin que haya un único desencadenante de la respuesta inmunológica anómala que origina esta enfermedad (9, 14). Dentro de los factores de riesgo implicados encontramos la edad y determinados genes.

- **Edad:** mayor factor de riesgo de esta enfermedad, pero hasta la fecha se desconoce la forma en la que el envejecimiento del sistema inmunitario está implicado. La edad se asocia a una pérdida de diversidad en los receptores de células NK, que son TCR, perdiéndose la coestimulación por CD28+ que es reemplazada por los receptores NK como mecanismo de autorreactividad; habiéndose demostrado estas células CD4+CD28+ en pacientes con ACG, tanto en la biopsia de la arteria de la temporal como en sangre periférica (15).

- **Genética:** la ACG se asocia a determinados antígenos de histocompatibilidad leucocitaria de clase II, más específicamente con el haplotipo HLA-DR4 (16), hecho que sugiere una implicación de los genes ligados a dicho haplotipo en el desarrollo de

esta enfermedad. Estos genes también se asocian con la polimialgia reumática y otros síndromes inflamatorios sistémicos.

*** Patofisiología**

La patofisiología de ACG, no está plenamente definida, pero se considera que debe iniciarse como una respuesta a un antígeno aún no identificado (14).

- **Factores celulares:** las células implicadas más importantes en la patofisiología, son las células dendríticas, que serían activadas por un antígeno desconocido. Éstas desencadenan la activación de linfocitos Th CD4+; teniendo también importancia el papel local a nivel del microambiente inmunitario de la pared vascular; y los antígenos de diferenciación leucocitaria (CD-cluster of differentiation) de la superficie celular. En esta enfermedad pueden determinar qué vasos sanguíneos tienen mayor propensión a la afectación por ACG y explicar su distribución parcheada. De este modo, se distinguen los ligandos TLR4 que son propios del patrón de panarteritis y TLR5 relacionados con perivasculitis; lo que podría causar dos patrones inflamatorios o subtipos de ACG, distintos en sus manifestaciones clínicas (15).

◦ **Linfocitos T:** las células Th17 son fundamentales en la patogenia de la ACG al ser parte del infiltrado celular de las arterias. Un estudio ha comparado la respuesta de linfocitos T en el infiltrado vasculítico en relación con el tratamiento corticoideo, mostrando como, antes del tratamiento, los granulomas están formados por células T productoras de IL17 y células Th1 productoras de IFN γ , y, sin embargo, en los pacientes tratados apenas aparecen células Th17, pero sí amplia cantidad de Th1.

◦ **Linfocitos B:** los hallazgos de la biopsia arterial muestran con alta frecuencia depósito de inmunoglobulina. En pacientes con ACG activa los linfocitos B efectoras se encuentran más frecuentemente fuera de la sangre periférica, con mayor capacidad para producir IL6; pero al instaurar la terapia corticoide este porcentaje de células B efectoras desciende, acercándose a la normalidad.

◦ **Fagocitos y neutrófilos:** los monocitos y los macrófagos son responsables de la activación de células endoteliales, mediante su expresión y sección de proteínas pro-inflamatorias como S100, de expresión aumentada en la ACG (15).

◦ **Interacción plaqueta-leucocito:** tiene importancia demostrada en la oclusión luminal de los pacientes con ACG la interacción plaqueta-neutrófilo.

◦ **Interacción celular:** importante para la propagación y amplificación de la respuesta inflamatoria, demostrándose una expresión incrementada del receptor

NOTCH (9) y sus ligandos Jagged1 y Delta1 en análisis de expresión genética de ACG de la biopsia de arteria temporal.

- **Factores humorales:** la respuesta predominante de ThCD4+ se ve amplificada por las citocinas IL-12 y IFN- γ , que favorecen la expansión clonal de las células T CD4+, pero también la respuesta de Th1 para reclutar fagocitos y facilitar su activación, implicando a neutrófilos y macrófagos. Además, participan otras citocinas, como IL1 β , IL23, IL6, tratando de favorecer la respuesta Th17 y el incremento de la actividad fagocítica. Esta liberación de citocinas pro-inflamatorias a la circulación sistémica, incluyendo IL1 β , TNF α e IL6, explica la sintomatología sistémica propia de la ACG (4). Las citocinas, por relación entre IFN γ e IL12, amplifican y perpetúan este proceso, ya que IFN γ promueve la formación de células gigantes multinucleadas, que a su vez producen citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento.

◦ **Actividad ROCK:** la biopsia de arteria temporal demuestra actividad aumentada de Rho kinasa, asociada con la diferenciación Th17 y la producción de las citocinas asociadas a Th17: IL17 y IL2, mediante la acción de la transcripción del factor IFN. Esta vía de señalización puede ser relevante para la comprensión completa de la enfermedad, así como el estudio de las opciones diagnósticas y terapéuticas (15). Estos patrones de citocinas se reflejan en la clínica, puesto que niveles muy elevados de IFN γ causan hiperplasia intensa de la íntima, produciendo isquemia tisular (responsable de los síntomas visuales o claudicación mandibular), pero si predomina IL2 es más relevante la inflamación sistémica. Así, hay dos tipos de citocinas dominantes, relacionadas con actividad patogénica: una centrada en el eje IL6/IL17, que favorece el mantener la terapia corticoide; y la otra en el eje IL12/IFN γ , resistente a la inmunosupresión mediada por esteroides.

- **Factores angiogénicos:** promueven la neovascularización y expresión de metaloproteasas de matriz MMP9 y MMP2, de actividad proteolítica y elastinolítica, contribuyendo a la disrupción de fibras elásticas, lo que conduce a una revascularización vascular anormal. En la ACG estos nuevos vasos aparecen sobretodo en la íntima y la media, relacionándose el grado de neovascularización con el grado de hiperplasia de la íntima y de estenosis luminal. A nivel local (vascular), los factores de crecimiento vascular incluyen PDGF y VEGF, para estimular la neoangiogénesis en la capa media, lo que favorece el reclutamiento de células inmunitarias.

El daño vascular se produce por la activación de macrófagos y fibroblastos, debido a la participación del microambiente por las citocinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α , para el daño de la microarquitectura local, causando el remodelado vascular debido a las células musculares lisas, que proliferan y migran a través de la lámina elástica interna dañada, y también interaccionan con el endotelio, siendo el principal promotor el factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF; produciendo hiperplasia de la íntima, lo que conduce a estenosis luminal, siendo un proceso común también con la aterosclerosis (16). (Ver anexo 3)

* Diagnóstico

Para el diagnóstico de sospecha de ACG es fundamental una cuidadosa anamnesis, pero también son relevantes los estudios de laboratorio y las pruebas de imagen vascular, que en las últimas dos décadas han tenido un desarrollo importante. La biopsia de la arteria temporal, se considera la prueba de referencia para el diagnóstico.

- Estudio histológico: histológicamente, la ACG es una panarteritis, en la que se aprecia la lámina elástica interna fragmentada y un infiltrado celular polimórfico, incluyendo células T, macrófagos y células gigantes multinucleadas (8). La morfología más característica se define por engrosamiento nodular de la capa íntima, afectando las arterias de forma segmentaria, pero puede causar su estenosis por reducción de la luz y ocasionalmente, producir trombosis. Aunque de forma más clásica, se definía como infiltración granulomatosa, de tipo linfocitario, con predominio de CD4+, y macrófagos, con múltiples células nucleadas y fragmentación de lámina elástica interna. En algunas ocasiones puede encontrarse tan solo una panarteritis inespecífica, con infiltrado mixto, y aunque predominan linfocitos y macrófagos, también se encuentran neutrófilos y eosinófilos de forma dispersa.

La curación se refleja con el engrosamiento colágeno a nivel vascular, pero la organización de los trombos de la luz podría transformar la arteria en un cordón fibroso. De esta manera, puede ser difícil diferenciar entre la cicatrización final y los cambios asociados con la edad.

- Estudios de laboratorio: actualmente no existen parámetros de laboratorio específicos (6), siendo la **velocidad de sedimentación glomerular (VSG)** uno de los principales parámetros empleados ante la sospecha clínica de ACG. En la mayoría de los pacientes está significativamente elevada (>50mm/1ªhora), pero en algunas ocasiones sólo es ligera elevación o normal, antes incluso del inicio del tratamiento.

Si VSG es normal, disminuye la probabilidad de que la biopsia de arteria temporal muestre un resultado positivo; y cuando es menor de 40mm/h, también es menos probable la sintomatología sistémica, con respuesta inflamatoria general más tenue, mientras que los síntomas de pérdida visual no difieren de los pacientes que muestran un VSG elevado.

En pacientes con VSG aumentada, los niveles presentan una buena correlación con la actividad de la enfermedad, facilitando la monitorización de la enfermedad. Sin embargo, estos valores no tienen implicaciones pronósticas.

La **proteína C reactiva (PCR)** representa otro marcador sensible e inespecífico de inflamación sistémica, por lo que su determinación añade apoyo clínico al diagnóstico. Algunas de las ventajas que aporta PCR sobre VSG es que no varía según la edad ni el sexo, ni se afecta según la composición plasmática o la morfología eritrocitaria. Además, PCR se normaliza más rápidamente, por lo que para predecir las reagudizaciones podría ser más efectivo el valor de VSG. Ambos parámetros son buenos predictores de obtener biopsia temporal positiva, en el marco de sospecha clínica adecuado (17).

Otros hallazgos de laboratorio menos típicos incluyen el descenso de la albúmina sérica y el incremento de las transaminasas y fosfatasa alcalina. La interleucina 6 (IL-6) plasmática está aumentada en estos pacientes, antes de recibir tratamiento y se reduce con la terapia inmunosupresora; no obstante, no se recomienda su detección de forma rutinaria, puesto que no hay evidencias de que sea más útil que PCR y VSG para guiar las decisiones clínicas (18).

- Biopsia de la arteria temporal: tradicionalmente se considera como prueba de referencia (7) para el diagnóstico de ACG, presenta en algunos estudios, una sensibilidad tan sólo del 40%, siendo de mayor utilidad para los casos con manifestaciones craneales de la enfermedad; pero debería ser realizada en todos los casos de sospecha de ACG.

Es un procedimiento de bajo riesgo, sin contraindicaciones y de complicaciones muy infrecuentes por sangrado o daño de la rama frontal del nervio facial; que se realiza bajo anestesia local. Se prefiere realizar de forma temprana, aunque esto no hace que el inicio con corticoesteroides no deba ser inmediato tras llegar a la sospecha de ACG, ni deba posponer en espera de los resultados de esta prueba, puesto que la biopsia puede llegar a ser específica incluso hasta 4 semanas después de la iniciación de la terapia.

Entre los principales indicadores de rentabilidad diagnóstica en la biopsia para este diagnóstico con mayor probabilidad cabe mencionar: VSG<40mm/h, ausencia de claudicación mandibular y dolorimiento en la zona de la arteria temporal, y la presencia de sinovitis.

La biopsia unilateral puede ser negativa en el 25% de los pacientes, debiendo elegirse según los rasgos lateralizantes (dolor, molestias visuales, modularidad de la arteria temporal o mayor sensibilidad), si aparecen clínicamente. Para que la muestra sea adecuada, debe ser de al menos 2cm de longitud (19). Pese a ser la prueba más sensible y específica para esta patología, puede ser negativa con sospecha clínica alta de ACG (12), lo que permite pensar en alternativas diagnósticas, error de muestras (o que no estuviese afectada por la distribución parcheada de esta vasculitis), o forma de ACG sin afectación de arteritis craneal; que no impide el inicio del tratamiento empírico corticoideo, y apoyándose entonces de forma indirecta en una prueba de imagen.

Por otra parte, si la exploración de ambas arterias temporales es normal, pero se sospecha afectación de las arterias faciales y occipitales, son éstas las que deben biopsiarse, como también en el caso de que la biopsia bilateral de arteria temporal sea negativa, pero se continúe considerando el diagnóstico de ACG. Sin embargo, el rendimiento de la biopsia de arteria temporal para las formas de ACG extracraneales es muy bajo.

- Pruebas de imagen: se deben utilizar como apoyo ante una sospecha diagnóstica establecida, siendo útiles también para el seguimiento (21). Suelen tener las siguientes indicaciones:

- diagnóstico de las vasculitis de grandes vasos, en el paciente con clínica sistémica.
- diferenciación de otras posibles causas de vasculitis de grandes vasos, como fibrosis retroperitoneal, enfermedad IgG4, aortitis aislada, aneurisma aórtico inflamatorio...
- evaluación de la actividad de la enfermedad y del resultado en la respuesta a tratamiento.

Entre las arterias que suelen estudiarse con estas técnicas por ser las más afectadas, destacan la subclavia, axilar, femoral, poplítea, tibial y peronea; e infrecuentemente arterias coronarias.

° **Angiografía dirigida por catéter:** es la mejor prueba para visualizar el daño vascular (10), es útil para el diagnóstico de vasculitis de gran vaso extracraneal y definir la extensión de los vasos afectados. Permite medir la presión sanguínea central en el nivel lesionado y realizar procedimientos intravasculares; pero solo aporta

información del lumen (demostrando áreas de estenosis y dilatación), y asocia los riesgos derivados de la radiación y exposición al contraste; además de las desventajas de los procedimientos invasivos, como infección, hemorragia o daño vascular. Por ello, se ha sustituido por pruebas no invasivos.

◦ **Ecografía-Doppler:** técnica por ultrasonidos que puede estudiar la arteria temporal superficial e identificar anomalías estructurales perivasculares, descritos como “signo del halo”, hipoeoico, alrededor del lumen vascular; el edema inflamatorio y la neovascularización; identificando lesiones de estenosis y oclusión. Tiene utilidad para valorar la relación íntima-media, y diferencia las lesiones de la aterosclerosis, que se normalmente se caracterizan por un patrón más focal y localizado a nivel de la íntima-media. No requiere radiación ni exposición al contraste; pero es una técnica explorador-dependiente, y en ocasiones, no tiene gran disponibilidad. La sensibilidad puede ser mayor en los pacientes con vasculitis de pequeño vaso periadventicia o vasculitis de vasa vasorum. Esta técnica permite examinar otras arterias craneales, siendo especialmente inadecuada para ACG de vaso largo al no visualizar la aorta torácica.

◦ **AngioRM:** permite obtener imágenes del lumen y detectar complicaciones, como estenosis, oclusión y aneurismas, al identificar el engrosamiento de la pared. Es una técnica no invasiva y no hay exposición a radiación, pero tiene elevado coste, baja disponibilidad y puede causar toxicidad por contraste. Es una técnica inespecífica en la interpretación del resultado, pero al detectar edema en la pared vascular, refleja la actividad de la patología.

Además, esta técnica permite localizar segmentos arteriales con afectación para localizar el lugar más idóneo para realizar la biopsia de arteria de la temporal.

◦ **AngioTC:** técnica útil en vasculitis de gran vaso. Está más fácilmente disponible y de mejor tolerada por el paciente, pero asocia riesgo por la radiación y la toxicidad al contraste. Permite identificar anomalías estructurales en la pared vascular (20), así como el engrosamiento y la calcificación (que debe plantear el diagnóstico diferencial con ateromatosis concomitante); se ha usado para la evaluación del lumen y permite detectar las lesiones estenóticas y aneurismáticas propias de las complicaciones de ACG: si se identifica lesión aneurismática de forma temprana al diagnóstico implica peor pronóstico vascular y enfermedad resistente al tratamiento. El TC torácico con contraste puede usarse como prueba rutinaria ocasional para el diagnóstico en

pacientes con inflamación de origen desconocido, encontrando de forma incidental engrosamiento mural de la aorta y/o sus ramas mayores.

El empleo de angioRM o angioTC del arco aórtico y sus ramas principales es útil en pacientes con ACG confirmada por biopsia, para evaluar la extensión de la afectación arterial y para monitorizar la progresión o remisión de la afectación vascular en relación con el tratamiento. Aunque no es tan frecuente, puede usarse también para identificar afectación de grandes vasos en pacientes con sospecha de ACG no confirmada por biopsia y evidencia de enfermedad isquémica periférica.

◦ **PET:** técnica basada en la captación de 18F-fluorodeoxiglucosa (22) según la absorción vascular, detectando células hipermetabólicas, lo que podría cuantificar la carga inflamatoria. Es una prueba no invasiva que puede valorar globalmente el cuerpo. Sin embargo, requiere un estudio PET-TC para estudiar el lumen, si es una imagen dudosa por captación de bajo grado, dificultando diferenciarlo de la aterosclerosis. Además, tiene inconvenientes por exposición a la radiación y el empleo de isótopos, con elevado coste y baja disponibilidad.

Junto con la angioRM, es la técnica más adecuada para valoración de la inflamación mural, recomendándose para el diagnóstico no invasivo de arteritis de largo vaso, aunque se solicitan raramente si el paciente no presenta síntomas sistémicos; pero hay que tener en cuenta que su sensibilidad es tan solo buena para la vasculitis extracraneal y mejora su sensibilidad si aún no se ha iniciado el tratamiento con corticoides. Por otra parte, el grado de captación de FDG parece correlacionarse con la PCR, implicando la validez del TC-PET para el diagnóstico y confirma la ACG como patología sistémica de frecuente afectación extracraneal.

En cuanto al seguimiento de la enfermedad, aunque las pruebas de imagen podrían tener utilidad, aun no se ha establecido la frecuencia con la que deben ser repetidas, aunque sí que hay cierta indicación para los casos de sospecha de recaída ante los hallazgos clínicos y de respuesta de fase aguda.

Con el tratamiento, los resultados de estas pruebas de imagen tienden a desaparecer progresivamente, por lo que estas pruebas complementarias deberían realizarse de forma temprana en el proceso de evaluación, para que sean discriminativos, como ocurre con el “signo del halo”, que puede desaparecer a los dos días de iniciarse el tratamiento. En cambio, los hallazgos en la RM craneal pueden persistir hasta 16 meses. Del mismo modo, la captación de FDG en PET se va reduciendo también hasta

los 3 meses del tratamiento, aunque puede llegar a persistir una captación residual de hasta 6 meses, lo que sugiere que las lesiones vasculares podrían permanecer metabólicamente activas pese al tratamiento.

* Tratamiento

En aproximadamente un 20% de los casos de ACG, la proliferación de la íntima y la consecuente oclusión vascular, ocurren de forma precipitada, considerándose una emergencia médica, ya que puede traer como consecuencia un daño neurológico irreversible.

El tratamiento clásico desde el descubrimiento de la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, han sido los corticoides a dosis altas. Es un tratamiento tan efectivo, que en la actualidad sigue siendo la base. Por ello, debe iniciarse lo antes posible a fin de prevenir las complicaciones isquémicas (pérdida visual, isquemia cerebral...) que, si no se tratan precozmente, pueden ser irreversibles.

En cuanto a la duración adecuada del tratamiento glucocorticoideo y las dosis deben ser individualizadas, así como la necesidad de añadir otros agentes inmunosupresores para el control de la actividad inflamatoria, pues no son infrecuentes las recidivas durante su disminución de dosis, y, de este modo, minimizar los efectos secundarios y complicaciones que puede traer la corticoterapia crónica, tales como la formación de catarata subcapsular posterior, fracturas óseas, infecciones, hipertensión, diabetes mellitus y sangrado gastrointestinal; que aparecen más frecuente en pacientes ancianos (hasta el 80% de los tratados).

Las recomendaciones de este trabajo (23) se basan en las guías EULAR y BSR (fundamentadas en una revisión de la literatura con evidencia de validez comprobada).

- Tratamiento de inducción: los **glucocorticoides** (24) son el tratamiento de inducción por su rapidez de acción y su eficacia. Su administración debe prescribirse de forma inmediata ante la sospecha diagnóstica de esta enfermedad, sin esperar a la confirmación histológica en los casos graves. Suelen obtenerse un alivio sintomático en las primeras 24-48 horas.

La dosis de inicio de prednisona recomendada es de 1mg/kg/día (máximo de 60 mg/día; en la guía BSR la recomendación es de dosis de prednisona entre 40-60mg/día, con un mínimo de 0.75mg/kg), durante 4 semanas o hasta el control sintomático o de anormalidades analíticas; valorando que, si la reducción de las dosis es rápida, la frecuencia de recidivas aumenta.

En pacientes con ACG complicada (con pérdida visual y/o isquemia) se recomienda administrar pulsos intravenosos de altas dosis de metilprednisolona, (500mg-1gr/día durante 3-5 días), continuando con la dosis oral indicada de prednisona. Algún estudio sugiere que aplicar este tratamiento de inducción podría ser de utilidad para todos los pacientes con ACG, con el fundamento de conseguir una disminución más rápida de la dosis de esteroides, así como una menor dosis acumulativa.

A pesar del tratamiento, algunos pacientes pueden desarrollar pérdida visual, lo que algunos autores postulan que puede deberse al efecto procoagulante de los glucocorticoides; o por un periodo de latencia entre el inicio del tratamiento y el control del proceso arterítico sobre las arterias ciliares posteriores.

- **Tratamiento de mantenimiento:** una vez alcanzada la remisión clínica, la reducción de dosis de corticoides debe realizarse tras un período de, generalmente, 4 semanas. Posteriormente, se reduciría paulatinamente la dosis: disminuyendo 10 mg cada 2 semanas hasta la dosis de 20mg/día; después se reducen 2.5mg cada 2-4 semanas hasta la dosis de 10mg/día y finalmente se reduce 1mg cada 1-2meses, siempre que no haya recidivas.

Hay que valorar también que se puede producir exacerbación clínica en más de la mitad de los pacientes durante el tratamiento esteroideo, ante lo que debe incrementarse la dosis de glucocorticoides y la prolongación del curso de tratamiento, siendo habitualmente suficiente aumentar 5-10mg/día de prednisona ante una recaída común; pero puede llegar a ser necesario subir 0.75-1mg/kg/día de la dosis de inducción original si están presentes síntomas oculares, amaurosis fugax o sintomatología neurológica.

Aunque no existe una pauta definitiva para la duración del tratamiento, generalmente se suele mantener durante más de 12 meses hasta la retirada completa, aunque la tendencia actual, es de que sea un período más corto con la introducción temprana de otros inmunosupresores

- **Terapias inmunosupresoras:** se utilizan con dos fines, para actuar en los mecanismos patogénicos que condicionan la inflamación vascular, y para disminuir la dosis necesaria de corticoides para alcanzar la remisión completa. Por lo tanto, se emplean, sobre todo, en casos de pacientes con riesgo de sufrir efectos secundarios graves por corticoides, y en aquellos casos refractarios al tratamiento de inducción (25, 26).

◦ **Metotrexato**: se postula como el fármaco con más experiencia y evidencia, para el uso en estos pacientes, usándose generalmente dosis de entre 7,5 y 15 mg/semanales. Es necesario vigilar la toxicidad hepática, pulmonar y hematológica.

◦ **Azatioprina**: se suele considerar, con poca evidencia de uso, como un agente potencial ahorrador de corticoides.

◦ **Ciclofosfamida**: se ha usado para pacientes con dificultad para la remisión. Además, la ciclofosfamida también se ha empleado en pacientes con corticorresistencia, corticodependencia o toxicidad o aquellos en los que no ha sido efectivo el tratamiento con metotrexato ni azatioprina.

◦ **Fármacos biológicos anti-TNF (indliximab, etanercept y adalimumab)**: no han demostrado en estudios recientes que, tengan un efecto beneficioso en la ACG, a pesar de que, inicialmente, se consideraba al factor de necrosis tumoral (TNF) una molécula clave en la patofisiología de esta enfermedad.

◦ **Rituximab**: es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (2) que causa la lisis de los linfocitos B y que podría tener utilidad para las vasculitis de grandes vasos en los casos refractarios a todos los demás tratamientos inmunosupresores, pero requiere más estudios para poder establecer su posible indicación.

◦ **Tocilizumab**: es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de IL-6, y se postula como una terapia prometedora para el control sintomático de los pacientes con vasculitis de grandes vasos (27). Su administración conlleva a una reducción rápida de los marcadores de inflamación siendo, en los estudios más recientes, beneficioso para pacientes con ACG refractaria o en recaída, logrando una remisión rápida y mantenida. Entre sus efectos adversos se encuentran la neutropenia moderada e infecciones severas. Se trata de un fármaco muy útil por su eficacia clínica, pero existe el temor de que la oclusión vascular persista de forma silente. En el momento actual hay estudios multicéntricos y aleatorizados en marcha, con el fin de establecer la seguridad de este fármaco y sus indicaciones más adecuadas.

◦ **Terapias futuras**: (16) la línea que más investigaciones está generando es la inhibición de IL-1, mediante **Anakinra**, que ha mostrado resultados muy favorables en los casos de ACG refractarios; y **Gevokizumab**, que actualmente se encuentra en estudio para la ACG recidivante. Además de la inhibición de las citocinas, se están estudiando otras dianas terapéuticas, tales como la señalización e interacción celular, por ejemplo mediante Rho quinasa y la expresión de genes para el receptor NOCTH, implicado en la diferenciación de Th17; o el planteamiento teórico de inhibición de IL-17 para las vasculitis de gran vaso. El **Abatacept** impide la señal coestimuladora para

los linfocitos T y así su inhibición; y en lo referente al tratamiento con este inmunosupresor para ACG, se ha comprobado que favorece la remisión, aunque aún debe completarse estudios a largo plazo para poder concluir que su efectividad.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe las rutas moleculares tanto Th1 como Th17, que se ha estudiado como opción terapéutica en ACG refractaria a glucocorticoides, reduciendo su dosis y las recidivas de la sintomatología durante el tiempo de administración, por lo que se plantea como una nueva alternativa. (Ver anexo 4)

- Terapias adyuvantes: (23)

° **Agentes antiplaquetarios:** no se han avalado por estudios randomizados controlados, pero el ácido acetilsalicílico posee el efecto antiplaquetario y modificador de la enfermedad al suprimir la producción de IFN γ por los linfocitos T, cuando se administra en dosis altas. Pero otros estudios señalan que se relaciona con mayor incidencia de eventos isquémicos. Por ello, si no hay otras contraindicaciones asociadas, se recomienda AAS a dosis de 75-100mg/día, a fin de disminuir el riesgo de las complicaciones visuales e ictus isquémico que asocia la ACG.

° **Estatinas:** no se recomienda de forma clara, pero algunos estudios señalan que además de su efecto en el descenso de niveles lipídicos, pudiera tener efectos pleiotrópicos con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras: al suprimir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, y así disminuye la activación de células T, descendiendo las moléculas de adhesión endotelial y previene la hiperplasia de la íntima.

° **Protección ósea:** la dosis >5mg/día de prednisona oral y el tratamiento esteroideo a largo plazo puede causar la disminución de la densidad mineral ósea, así como el incremento dosis-dependiente del riesgo de fractura. El tratamiento más indicado sería la vitamina D, que pudiera asociarse a calcio (de poco efecto en forma aislada); la indicación de bifosfonatos depende de las guías locales.

° **Protección gastrointestinal:** por la terapia de glucocorticoides a dosis altas y tiempo prolongado, se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si hay factores de riesgo concomitantes.

- Tratamiento quirúrgico: (28) es infrecuente su indicación, pues en la mayoría de los casos la afectación extracraneal de la ACG o como vasculitis de gran vaso, se resuelve sólo con el tratamiento médico. Si bien es cierto que estos pacientes presentan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y que suele ocurrir de forma tardía

durante el curso de enfermedad. A pesar de que las guías no se refieren a esta indicación, se aplican las recomendaciones de reparación quirúrgica de forma similar a la aterosclerosis, para aneurismas localizados en aorta ascendente >6cm, aneurismas en aorta abdominal >5.5cm y para un aneurisma de crecimiento > 0.5cm en 6 meses.

Los procedimientos de revascularización (ej.: angioplastia percutánea transluminal, colocación de stent o cirugía bypass) por estenosis arterial no se requieren habitualmente. A consecuencia del estrechamiento de arterias importantes, como la subclavia, que podría tener repercusiones sobre la viabilidad del tejido distal, es frecuente el desarrollo de circulación colateral, que suele ser extensa y suficiente para mantener el lecho distal de forma adecuada para conservar la viabilidad del tejido, incluso a pesar de síntomas isquémicos, como la claudicación de miembros o la pérdida de pulso en grandes vasos. Aunque algunos casos de revascularización quirúrgica resultan exitosos, lo más frecuente es la reestenosis. Cuando es necesario, el tratamiento quirúrgico se indicaría en la fase quiescente de la enfermedad; pudiendo plantearse también ante la afectación carotídea o vertebral.

Otras técnicas que pudieran emplearse son los stent para los casos con disección aórtica de flujo limitado o en ancianos con enfermedad ateromatosa concomitante; el balón autoexpandible...

*** Pronóstico**

En los pacientes con ACG, en los que se instaura precozmente un tratamiento apropiado, la mortalidad es similar a la población general. Sin embargo, la morbilidad se incrementa por complicaciones potencialmente graves como pérdida visual permanente, aneurisma y disección aórtica, ictus isquémicos e isquemia arterial de extremidades, en los casos graves con demora en el diagnóstico.

La recuperación de la visión una vez establecida la ceguera es infrecuente (6), y puede deteriorarse más a pesar del tratamiento intravenoso con metilprednisona. El riesgo es mayor por presencia de trombocitosis y baja respuesta inflamatoria (7). Sin embargo, cuando se instaura el tratamiento con corticoides la pérdida de visión de nueva aparición es muy infrecuente.

La complicación más grave de la ACG es la disección aórtica o la rotura de aneurisma aórtico (10), lo que sumado a que al diagnóstico de ACG el 15% de los pacientes presentan dilatación aórtica, pudiera plantearse el cribado periódico por radiografía de tórax y ecografía abdominal (o TAC) de aneurismas de aorta torácica y abdominal.

Por otra parte, la ACG asocia mayor riesgo de ictus, infarto de miocardio y arteriopatía periférica; incrementándose este riesgo en los casos con hipertensión arterial y dislipemia, siendo más frecuentes los ictus en el territorio vertebrobasilar, pero la estenosis de arterias vertebrales puede revertir con el tratamiento con corticoides.

Conclusiones

- La ACG es una vasculitis de grandes vasos, que típicamente afecta a mayores de 50 años.
- La patofisiología gira en torno a células dendríticas, la respuesta linfocitaria Th1 y Th17 y las interleucinas IL6, IL1... todo lo cual tiene importancia para establecer dianas terapéuticas.
- La clínica de esta enfermedad es heterogénea, con cuadros más insidiosos y sintomatología más leve, y otros más graves, que implican pérdida de visión o aneurismas aórticos.
- Para el diagnóstico es importante tener presente los distintos patrones clínicos, para hacer un diagnóstico precoz y así poder prevenir las complicaciones.
- La biopsia de arteria temporal supone el estudio definitivo, aunque no siempre es concluyente. Se debe repetir la biopsia de forma contralateral en los casos de una alta sospecha clínica con una primera biopsia negativa o en los casos de una longitud subóptima (menor de 2cm) de la muestra.
- Se han desarrollado en los últimos años técnicas de imagen para aproximarse al diagnóstico y realizar el seguimiento: ecografía-Doppler, RMN, TC y PET.
- El tratamiento con corticoides debe ser iniciado precozmente, en ocasiones debe iniciarse sin el resultado histopatológico. Los fármacos biológicos suponen nuevos tratamientos dirigidos frente a dianas terapéuticas más concretas, pero se necesitan estudios clínicos diseñados adecuadamente para establecer las futuras recomendaciones terapéuticas.

Bibliografía

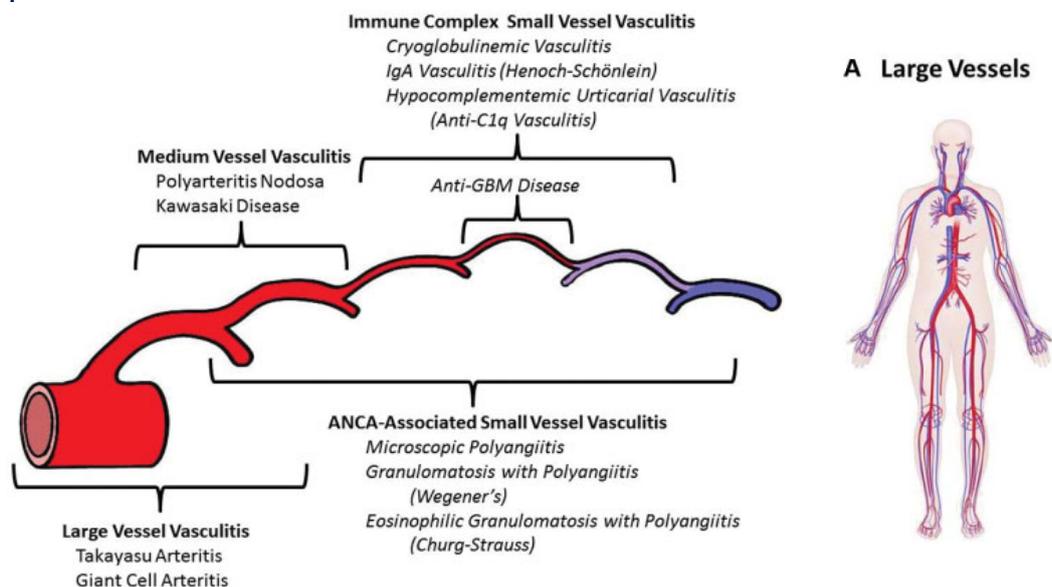
- (1) Langford A.C., Fauci A.S.: "The Vasculitis Syndromes" Cap. 319. p. 2126-2017; Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L. et al.; "Harrison's: Principles of Internal Medicine"; 18º Edition; McGraw-Hill (2012).
- (2) Unizony S., Stone J.H., Stone J.R.; "New Treatment Strategies in Large-Vessel Vasculitis"; Current Opinion in Rheumatology. 2013; 25(1); 3-9.

- (3) Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al: "2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides"; *Arthritis and Rheumatism*; Vol 65, N° 1; 2013, pp 1-11.
- (4) Weyand C.M., Goronzy J.J.; "Immune Mechanisms in Medium and Large Vessel Vasculitis"; *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(12); 731-740.
- (5) Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B. A. et al: "The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Giant Cell Arteritis". *Arthritis and Rheumatism*. 1990; 33(8); 1122-1128.
- (6) Carroll S.C., Gaskin B.J. and Danesh-Meyer H.V.: "Giant Cell Arteritis. Perspective". *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34; 159-173.
- (7) Smith J.H., Swanson J.W.; "Giant Cell Arteritis"; *Review Articles, Headache (American Headache Society)*, 2014; 54; 1273-1289.
- (8) Kawasaki A., Purvin V.: "Giant cell arteritis: an updated review". *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 13-32.
- (9) Weyand C.M.; Goronzy J.J. et al; "Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis". In: Hochberg M.C.; Silman A.J. et al, edited by. *Rheumatology*. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2015.
- (10) Chatterjee S., Flamm S.D., Tan C.D., Rodríguez E.R.; "Clinical Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: Giant Cell Arteritis"; *Current Cardiol Reports*, 2014; 16(7); 498.
- (11) Berti A., Campochiaro C. et al; "Giant cell arteritis restricted to the limb arteries: An overlooked clinical entity"; *Autoimmunity Reviews*; Elsevier, 2015; 14; 352-357.
- (12) Borchers A.T., Gershwin M.E.; "Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoeidemiology and treatment. Review" Elsevier, *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) A544-A554.
- (13) Chacko J.G., Chacko J.A., Salter M.W.; "Review of Giant Cell Arteritis"; *Saudi Journal of Ophthalmology* (2015) 29, 48-52.
- (14) Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Mitchell R.N.; "Robbins Patología Humana" Cap. 10 p. 374-376.
- (15) Steel L., Khan A., Dasgupta B.; "Giant Cell Arteritis: Beyond Corticosteroids", *Drug Aging* (2015) 32; 591-599.
- (16) Carmona F.D., Mackie S.L., Martín J.E.; "A Large-Scale Genetic Analysis Reveals a Strong Contribution of the HLA Class II Region to Giant Cell Arteritis Susceptibility", *The American Journal of Human Genetics*. 2015; 96(565-580).

- (17) Kermani, T.A., Schmidt J., Crowson C.S. et al; "Utility of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis", *Semin Arthritis Rheumatology*, Elsevier. 2012; 41(6): 866-871.
- (18) Weyand C.M., Goronzy J.J.; "Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica"; *New England Journal of Medicine* 2014; 371:50-7.
- (19) Durling B., Toren A., Patel V., et al; "Incidence of discordant temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis"; *Canadian Journal of Ophthalmology*; 2014;49(2):157-161.
- (20) Litmanovich D.E., Yildirim A., Bankier A.A.; "Insights into Imaging of Aortitis"; Springer, *Insights Imaging* (2012) 3:545-560.
- (21) Khan A., Dasgupta B.; "Imaging in Giant Cell Arteritis"; *Curr Rheumatol Rep* (2015) 17:52.
- (22) Dellavedova L., Carletto M., Faggioli P. et al; "The prognostic value of baseline 18F-FDG PET/CT in steroid-naïve large-vessel vasculitis: introduction of volume-based parameters"; *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2015;43(2):340-348.
- (23) Ponte C., Rodrigues A.F., O'Neill L., Luqmani R.A.; "Giant Cell Arteritis: Current treatment and management"; *World Journal of Clinical Cases* (2015) 3(6):484-494.
- (24) Calvo Romero J.M.; "Actualización clínica. Arteritis de células gigantes: diagnóstico y tratamiento". *Revista Clínica Española* 2015;215(6):331-337.
- (25) Koster M.J., Matteson E.L, Warrington K.J.; "Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis"; *Current Opinion-Rheumatology*. 2016; 28(3); 211-217.
- (26) Pazzola G., Muratore F., Pipitone N., Salvarani C.: "Biotherapies in large vessel vasculitis. Review"; *La Revue de Médecin Interne* (2015) [Http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.08.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.08.012)
- (27) Unizony S., Arias-Urdaneta L., Miloslavsky E. et al; "Tocilizumab for the Treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and Polymyalgia Rheumatica"; *Arthritis Care Res*. 2012;64(11):1720-1729.
- (28) Fritz Angle J., Nida B.A.; Matsumoto A.H.; "Endovascular treatment of large vessel arteritis"; *Techniques in vascular and interventional radiology*, Elsevier (2014); 17; 252-257.

Anexos

1-



Referencias: (3) Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al: "2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides"; Arthritis and Rheumatism; Vol 65, Nº 1; 2013, pp 1-11

2-

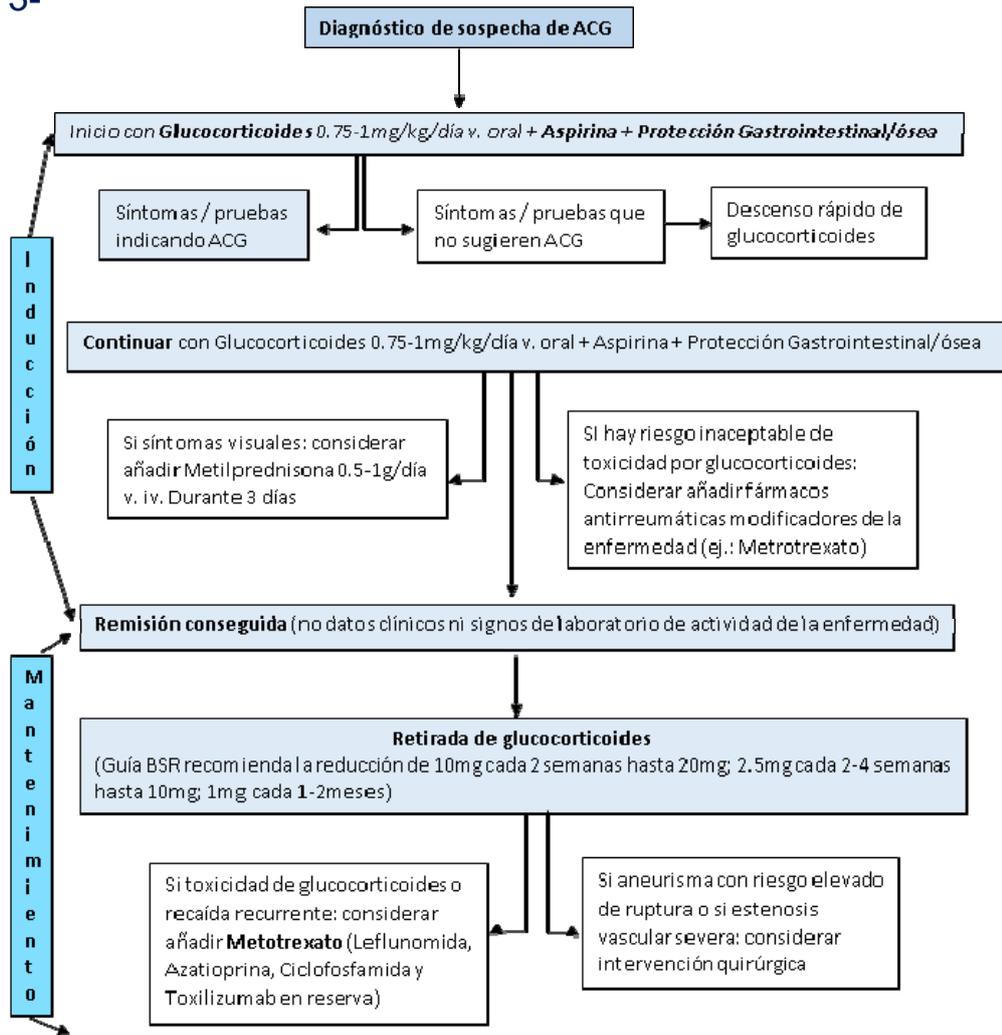
Patrones de citocinas en la arteria temporal y heterogeneidad de la enfermedad:

Fenotipo de la enfermedad	Interleukina-2	Interferón- γ	Interleukina-1b	PDGF	VEGF
Vasculitis de grandes vasos (síndrome de arco aórtico, aortitis)	++	+	+		?
Síndrome inflamatorio sistémico (fiebre, pérdida de peso)	++	+	+		-
Arteritis craneal (claudicación mandibular, pérdida visual)	+	+++	+++		+++

PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial.
 - indica que las copias de la citocina no son detectadas en la reacción en cadena de polimerasa (PCR).
 De + a +++ indica que las copias de citocinas estaban presentes en diferentes niveles.

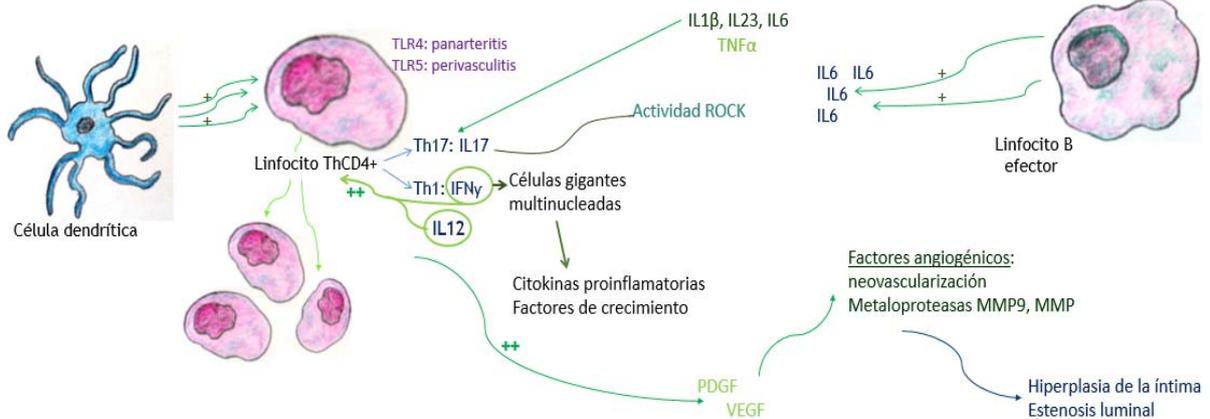
Referencias: elaborado a partir de (8) Kawasaki A., Purvin V.: "Giant cell arteritis: an updated review". Acta Ophthalmologica 2009; 87: 13-32.

3-



Referencias: elaborado a partir de (23) Ponte C., Rodrigues A.F., O'Neill L., Luqmani R.A.; "Giant Cell Arteritis: Current treatment and management"; World Journal of Clinical Cases (2015) 3(6):484-494.

4-



Referencias: elaboración propia.



REVISIÓN: ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Maria Zarza Arribas
Tutor: Dr. Juan E. Alonso Santor

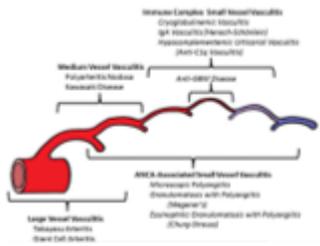
Introducción: ACG: vasculitis primaria más frecuente en el adulto. El diagnóstico requiere alto índice de sospecha, afectando a grandes vasos (aorta, sus ramas principales y vasos análogos). Se debe conocer su fisiopatología para desarrollar estrategias terapéuticas específicas y prevenir la morbilidad. Así, se revisa la bibliografía orientada a los métodos diagnósticos tras la sospecha clínica y al tratamiento, según el abordaje clásico y los nuevos fármacos actualmente desarrollándose.

Material y métodos: Revisión bibliográfica en PubMed acerca de Arteritis de células gigantes, centrado en artículos publicados en los últimos 10 años, en textos con datos relevantes en cuanto a métodos diagnósticos y de tratamiento; seleccionando unos 45 artículos. (La bibliografía solo incluye aquellos de datos más relevantes en el abordaje diagnóstico o terapéutico, por la limitación de espacio para mostrar todos los artículos revisados).

ACG: arteritis, frecuentemente granulomatosa, normalmente afectando la aorta y/o sus grandes ramas, con predilección por las ramas de las arterias carótida y arteria vertebral. Con frecuencia implica la arteria temporal. Habitualmente en pacientes mayores de 50 años y suele asociarse con polimialgia reumática. (CHCC 2012)

Criterios diagnósticos (American College of Rheumatology, 1990):

- 3 de 5
- Edad igual/superior a 50 años al diagnóstico
 - Cefalea localizada de reciente aparición
 - Anormalidades en arterias temporales (dolor, pulso disminuido)
 - VSG superior a 50mm/1h
 - Biopsia de arteria temporal con infiltrado inflamatorio mononuclear o granulomas con células gigantes multinucleadas



- * **Arteritis craneal (temporal):** ACG focal en ramas de arterias carótidas.
 - Síntomas: amnesia, cefalea temporo-occipital, dolor periorbitario, disestesia cuero cabelludo, clasificación mandibular y/o lingual, necrosis del cuero cabelludo o lengua; isquemia del SNC, insuficiencia vertebrobasilar, ictus.
 - Biopsia: células gigantes, intensa hiperplasia de la íntima, estenosis luminal.
- * **Síndrome inflamatorio sistémico:** ACG "silente o enmascarada"
 - Síntomas constitucionales inespecíficos, afectación pulmonar infrecuente
 - Histopatología: arteritis sin hiperplasia de la íntima, y sin estenosis luminal.
- * **Enfermedad extracranial manifestada como LVM:** arterias subclerivas, axilares y/o la aorta.
 - Síntomatología: claudicación de brazo, parestias/disestesias periféricas, fenómenos de Raynaud, palidez/cianosis de mano, gangrena lúdica.
 - Afectación aórtica: pérdida de la capa media, destrucción de la membrana elástica, dilatación luminal; aneurisma. Alta mortalidad.
 - Evolución lenta, asintomática.
 - Biopsia de arteria temporal: negativa. Técnicas de imagen: TC o RM.
- * **Polimialgia reumática (PMR):** distintas expresiones de una patología subyacente común; menores de 50 años.
 - PMR: dolor severo, bilateral, y rigidez matutina de músculos proximales en cuello, brazos y cintura pélvica.
 - Biopsia: negativa, sin infiltrado inflamatorio, e IFN+ normal.

Patrones de citocinas en la arteria temporal y heterogeneidad de la enfermedad:

Patrón de la enfermedad	Interleukina-2	Interleukina-7	Interleukina-1b	PDGF	VEGF
Vasculitis de grandes vasos (sistémica de uno aletas, aortitis)	++	+	+	+	?
Síndrome inflamatorio sistémico (fiebre, pérdida de peso)	++	+	+	+	-
Arteritis craneal (clasificación mandibular, pérdida visual)	+	+++	+++	+++	+++

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial. - indica que los niveles de la citocina no son detectados ni la presencia ni ausencia de polimialgia (PCR). De + a +++ indica que los niveles de citocinas estaban presentes en diferentes niveles.

* **Variantes "ocultas" de ACG:** síntomas de isquemia local, pero sin inflamación sistémica, manifestaciones oftalmológicas por afectación ocular de la ACG, pero sin síntomas ni signos sistémicos.

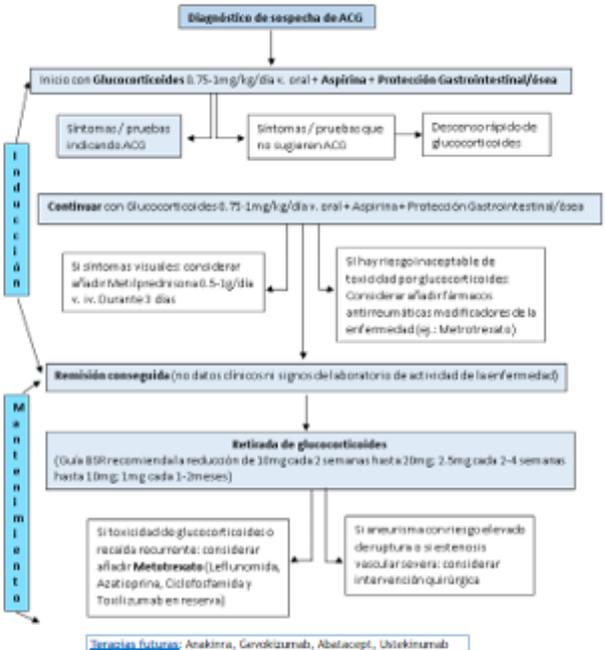
- Valores de VSG y PCR menos elevados, pero aumentados sobre el rango de normalidad.

Fisiopatología

- Factores: **Celulas:** +50 años, células CD4+CD8+
Genéticas: HLA tipo II- haplotipo DR4



- Pruebas complementarias:**
- **Patología histológica:** biopsia de arteria temporal: engrosamiento nodular de la íntima, afectación segmentaria, con infiltrado celular polimórfico: linfocitos T, macrófagos y células gigantes multinucleadas
 - **Laboratorio:** VSG >50mm/1hora, PCR, IL6
 - **Pruebas de imagen:** Angiografía, Ecografía-Doppler, AngioRM, AngioTC, PET



- Conclusiones:**
- **ACG:** vasculitis de grandes vasos, típicamente en mayores de 50 años.
 - **Patofisiología:** células dendríticas, respuesta linfocitaria Th1 y Th17 e interleucinas IL6, IL1... importante para establecer dianas terapéuticas.
 - **Clínica:** heterogénea, con cuadros más insidiosos y sintomatología más leve, y otros más graves, con pérdida de visión o aneurismas aórticos.
 - **Diagnóstico:** sospechar según patrón clínico, para diagnóstico precozmente y prevención de complicaciones.
 - **Biopsia de arteria temporal:** estudio definitivo, no siempre concluyente y repetir la biopsia de forma contrastada si: alta sospecha clínica con una primera biopsia negativa o muestra de longitud subóptima (<2cm).
 - **Técnicas de imagen:** aproximación diagnóstica y seguimiento. Ecografía, RMN, TC y PET.
 - **Tratamiento:**
 - **Corticoides:** de inicio precoz ante la sospecha, en ocasiones sin resultado histopatológico.
 - **Fármacos biológicos:** nuevos tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas concretas.
- Se necesitan estudios clínicos de diseño adecuado para establecer las futuras recomendaciones terapéuticas.