

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

¿algo nuevo?



Norberto Ortego Centeno



www.husc.es [@hospsancecilio](https://twitter.com/hospsancecilio) [@husc.es](https://www.facebook.com/husc.es)



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

- La vasculitis más frecuente > 50 años
- El diagnóstico puede ser difícil:
 - Los criterios clasificatorios de la ACR son poco útiles
 - La biopsia de la arteria temporal es **NEGATIVA** en un alto porcentaje de casos
- Las técnicas de imagen han revolucionado el diagnóstico
- El mejor conocimiento de la fisiopatología permite un tratamiento más dirigido

- Edad > 50 años
- Cefalea de reciente comienzo localizada
- Sensibilidad o ↓ de pulso la AT
- VSG ↑ 50 mmHg
- Biopsia típica

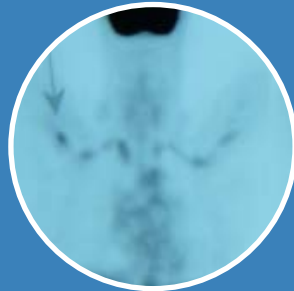
REVISAREMOS



CONCEPTO



PATOGENIA



CLÍNICA



DIAGNÓSTICO



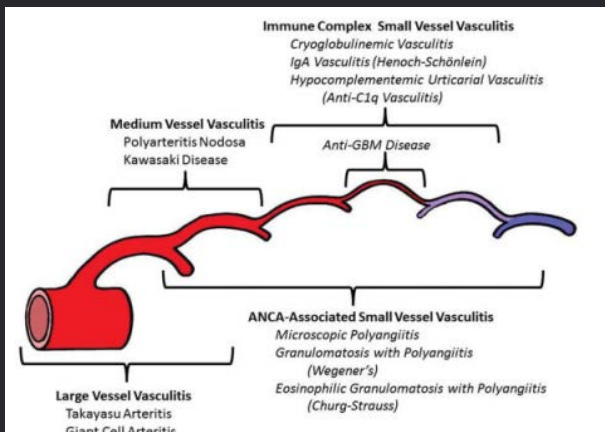
TRATAMIENTO



1. CONCEPTO



CONCEPTO



Arthritis & Rheumatism

An Official Journal of the American College of Rheumatology
www.arthritisrheum.org and wileyonlinelibrary.com

SPECIAL ARTICLE

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

J. C. Jennette,¹ R. J. Falk,¹ P. A. Bacon,² N. Basu,³ M. C. Cid,⁴ F. Ferrario,⁵ L. F. Flores-Suarez,⁶ W. L. Gross,⁷ L. Guillevin,⁸ E. C. Hagen,⁹ G. S. Hoffman,¹⁰ D. R. Jayne,¹¹ C. G. M. Kallenberg,¹² P. Lamprecht,¹³ C. A. Langford,¹⁰ R. A. Luqmani,¹⁴ A. D. Mahr,¹⁵ E. L. Matteson,¹⁶ P. A. Merkel,¹⁷ S. Ozen,¹⁸ C. D. Pusey,¹⁹ N. Rasmussen,²⁰ A. J. Rees,²¹ D. G. I. Scott,²² U. Specks,¹⁶ J. H. Stone,²³ K. Takahashi,²⁴ and R. A. Watts²⁵

Afectación de la aorta y sus ramas principales

SE DESTIERRA EL TÉRMINO ARTERITIS DE LA TEMPORAL:

- No todos los pacientes tienen afectación de la arteria temporal
- Otras vasculitis pueden afectar a la arteria temporal

Arteritis ~~de la~~ temporal

NO solo una cefalea

EPIDEMIOLOGÍA

- Incidencia > edad.
- Pico 70-80 años



2/100.000 50-59 años
52 /100.000 >80 años

- Tasa Mortalidad Estandarizada: 1,15 (1,01- 1,30)

Hill et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67 (Suppl 10). Abstract 1975

2. PATOGENIA





GENÉTICA

A Large-Scale Genetic Analysis Reveals a Strong Contribution of the HLA Class II Region to Giant Cell Arteritis Susceptibility

F. David Carmona,^{1,54,*} Sarah L. Mackie,^{2,54} Jose-Ezequiel Martín,^{1,54} John C. Taylor,³ Augusto Vaglio,⁴ Stephen Eyre,⁵ Lara Bossini-Castillo,¹ Santos Castañeda,⁶ Maria C. Cid,⁷ José Hernández-Rodríguez,⁷ Sergio Prieto-González,⁷ Roser Solans,⁸ Marc Ramentol-Sintas,⁸ M. Francisca González-Escribano,⁹ Lourdes Ortiz-Fernández,⁹ Inmaculada C. Morado,¹⁰ Javier Narváez,¹¹ José A. Miranda-Filloy,¹² Spanish GCA Group, Lorenzo Beretta,¹³ Claudio Lunardi,¹⁴ Marco A. Cimmino,¹⁵ Davide Gianfreda,¹⁶ Daniele Santilli,¹⁷ Giuseppe A. Ramirez,¹⁸ Alessandra Soriano,¹⁹ Francesco Muratore,²⁰ Giulia Pazzola,²⁰ Olga Addimanda,²⁰ Cisca Wijmenga,²¹ Torsten Witte,²² Jan H. Schirmer,²³ Frank Moosig,²³ ...

HLA-I

HLA-B*15

HLA-II

HLA-DRβ1*04

NO HLA

PTPN22

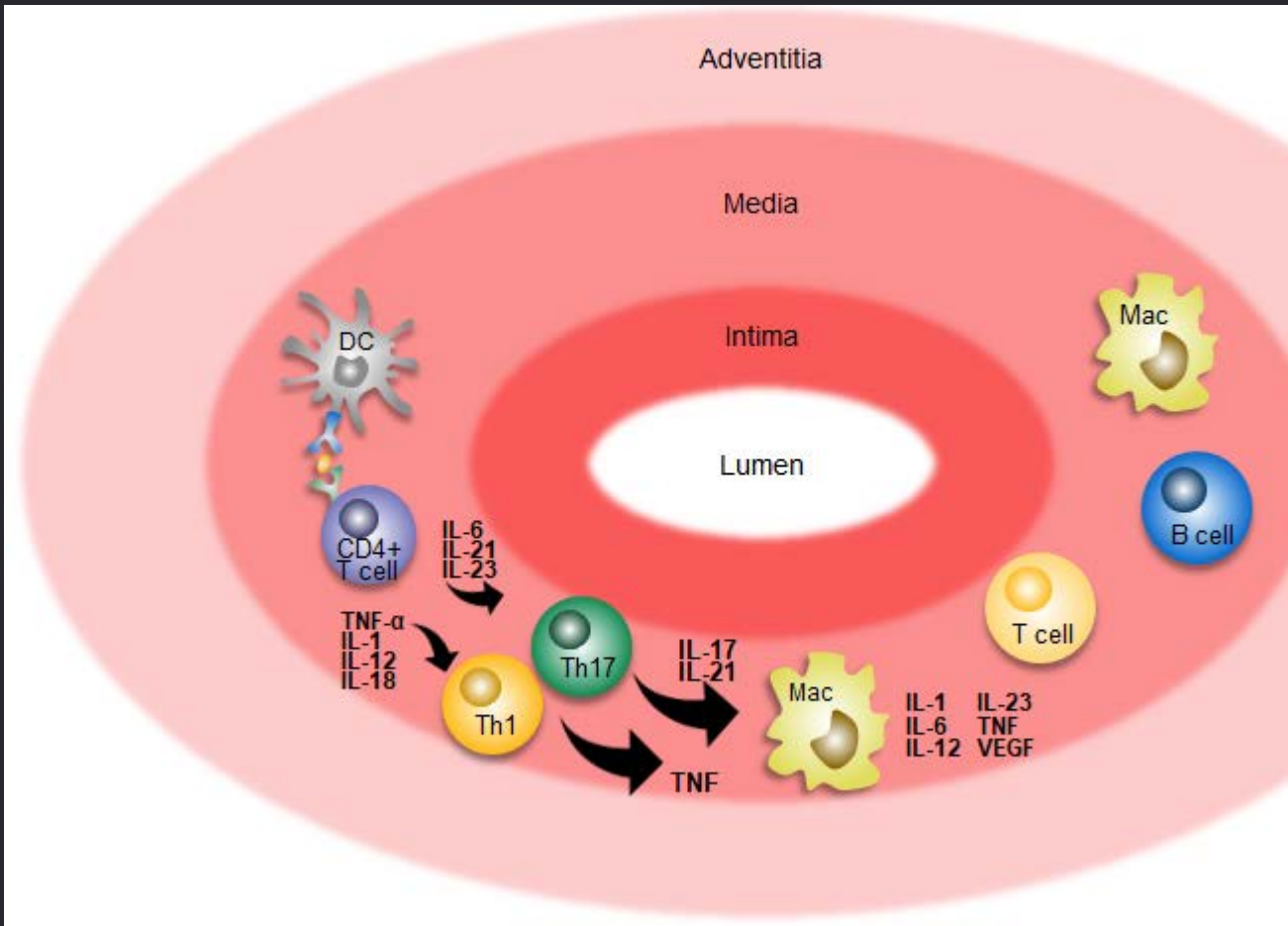
Rs2476601

LRRC32

REL

Proteínas clave en la función de linfocitos T

PATOGENIA



Activación de células dendrítica vía TLR

Las CD presentan Ag a los LT CD4

Se produce la activación de dos ejes:
Il-6/Th17 y γ IF/Th1

Jem Ninan, et al. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 30 (2016) 169e188

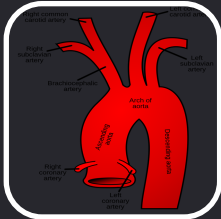
PATOGENIA

Dos procesos independientes



Eje Il-6 - Il17 → Th17

**INFLAMACIÓN
SISTÉMICA**



Eje Il-12 - INF γ → Th1

**ACTIVACIÓN
MACRÓFAGOS,
CÉLULAS
ENDOTELIALES,
MÚSCULO LISO**

**INFLAMACIÓN
VASCULAR
LOCAL**

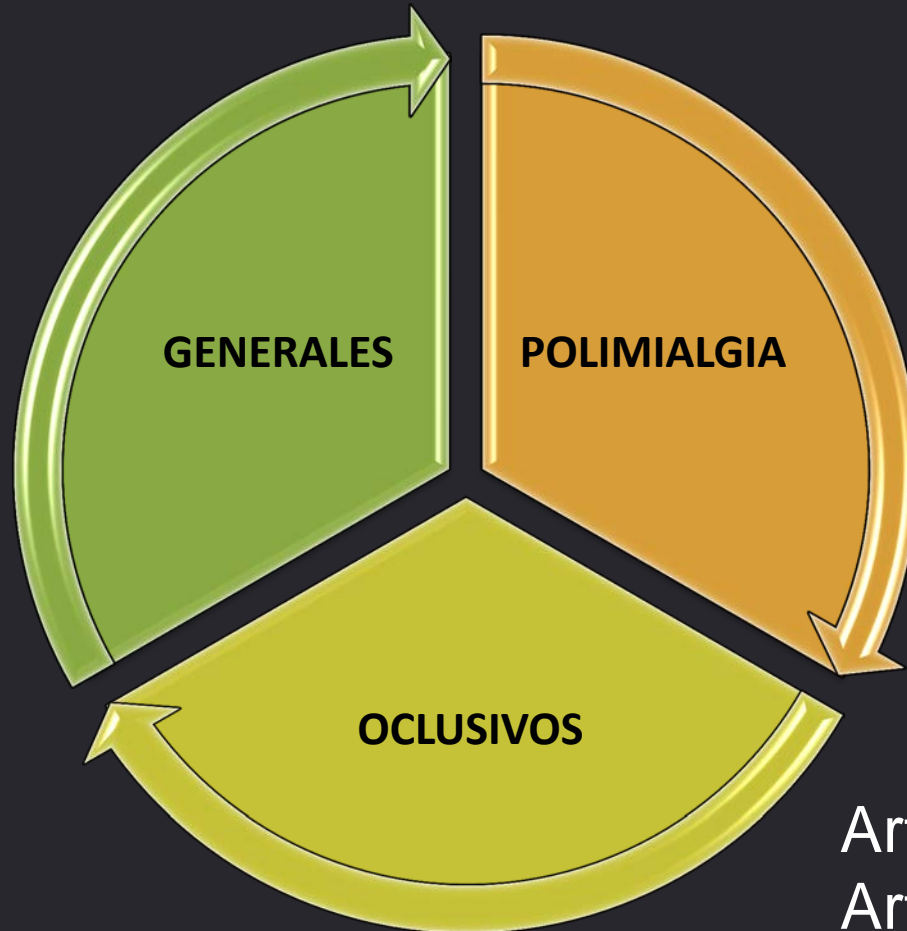
Jem Ninan, et al. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 30 (2016) 169e188



3. CLÍNICA



ENFERMEDAD HETEROGÉNEA



Arterias craneales
Arterias extracraneales



SÍNTOMAS GENERALES

- Responsable de hasta el 16% de las FOD en el anciano
- Fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ en el 15% de los casos

POLIMIALGIA REUMÁTICA

Lancet 2017; 390: 1700-12

Polymyalgia rheumatica

Miguel A González-Gay, Eric L Matteson, Santos Castañeda

- Dolor y rigidez en brazos, cuello, cadera y muslos, habitualmente bilateral
- De inicio en ocasiones súbito
- Predominio matutino de los síntomas con rigidez prolongada

POLIMIALGIA REUMÁTICA

Desde 2012 los hallazgos ecográficos se incluyen en los criterios clasificatorios preliminares (ACR & EULAR):

Pacientes >50 años con dolor bilateral de hombros y VSG o PCR elevada, más 4 de los siguientes ítems si no hay eco o 5 con eco

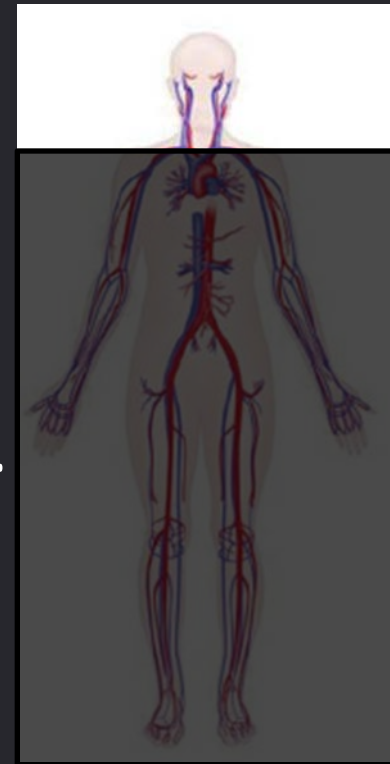
ITEM	PUNTOS
Rigidez matutina > 45 minutos	2
Dolor de cadera o restricción motilidad	1
Ausencia de otra articulación afecta	1
Ausencia de FR y anti-CCP	1
Si eco: uno de bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bíceps o bursitis trocantérea	1
Si eco: afectación bilateral bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bíceps o sinovitis glenohumeral	1

POLIMIALGIA REUMÁTICA

- PR presente en el 50% de ACG
- En pacientes con PR (sin clínica de ACG):
 - al menos 20% biopsia (+) de ACG
 - Hasta 30% de imagen patológica
- Considerar la realización de pruebas de imagen SI CLÍNICA ATÍPICA

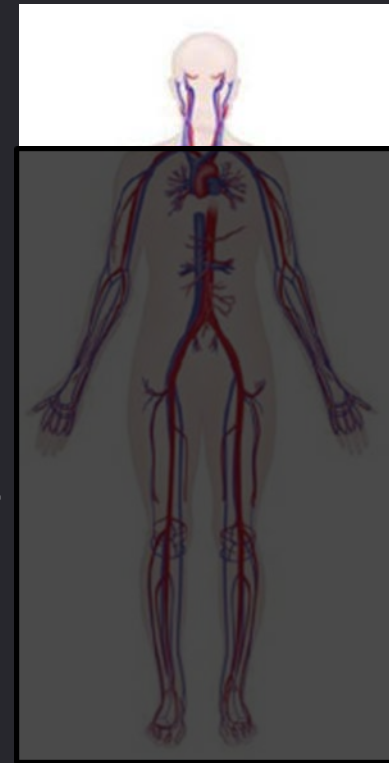
SÍNTOMAS OCLUSIVOS. CRANEALES

- Manifestaciones isquémicas graves en el 50%:
 - Mayor edad
 - VSG más baja
 - Biopsia positiva
- Cefalea de reciente comienzo (>60%):
localización variable (temporal, pero puede ser frontal, occipital o generalizada).
- Claudicación mandibular (54%).
Predictor de biopsia positiva.



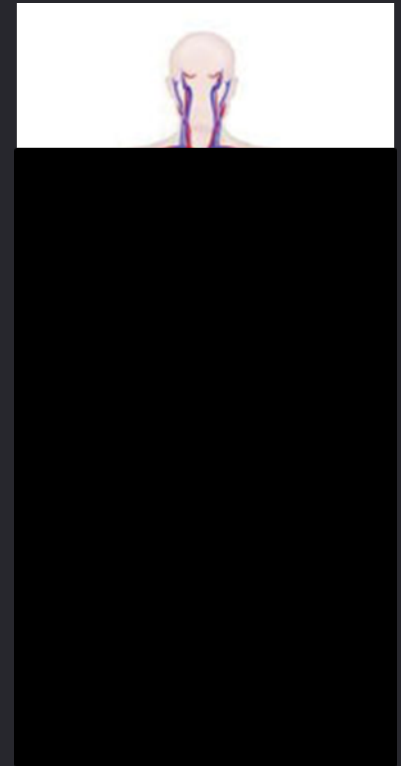
SÍNTOMAS OCLUSIVOS. CRANEALES

- Pérdida de visión (15-30%):
 - Neuropatía óptica anterior isquémica (NOIA)
 - Oclusión arterial retiniana
 - Infarto coroideo
- La amaurosis fugax puede ser la primera manifestación
- La ceguera de un ojo no tratada puede llevar a ceguera bilateral (20%-50%)
- **LA CEGUERA NO ES REVERSIBLE**



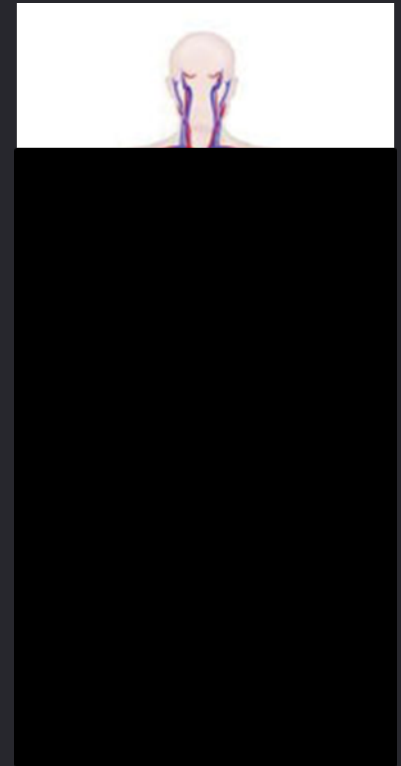
SÍNTOMAS OCLUSIVOS. CRANEALES

- ACV (3%-7%).
 - Varones
 - Sí pérdida de visión
 - Fumadores
 - HTA
- Territorio vertebrobasilar
- En el primer mes



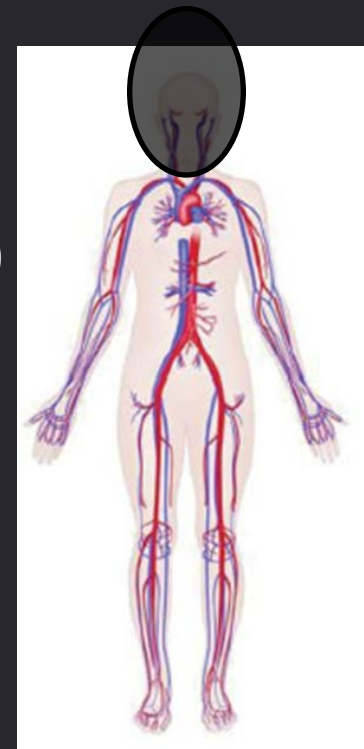
SÍNTOMAS OCLUSIVOS. CRANEALES

- Menos complicaciones isquémicas:
 - Fiebre
 - Pérdida de peso
 - ↑↑↑ VSG (85 mm/h^a)
 - Anemia



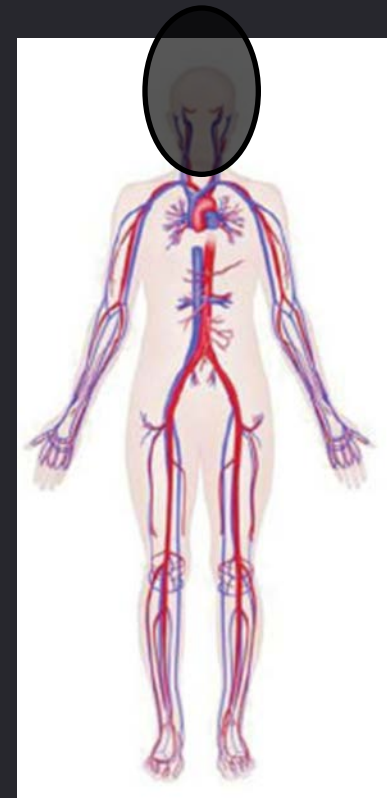
SÍNTOMAS OCLUSIVOS. EXTRACRANEALES

- Arteritis de células gigantes de vaso grande (10%)
- Afectación de vasos extracraneales hasta en el 75%
 - Pacientes más jóvenes
 - Menos cefalea
 - Biopsia de arteria temporal negativa (>50%)
 - Menor riesgo de pérdida de visión
 - Necesitan más corticoides
 - Más riesgo de brotes
- Claudicación de brazos



DESARROLLO DE ANEURISMAS

- Del 10 al 30% desarrollan aneurismas o disecciones de aorta:
 - Varones
 - Mayores
 - Fumadores
- Pueden hacerse sintomáticos de 4-5 años a 6-7 años





4. DIAGNÓSTICO



RETRASO DIAGNÓSTICO

RETRASO DIAGNÓSTICO

9 semanas

ACG CRANEAL

18 semanas

EXTRACRANEAL

INICIO CLÍNICA

Prior J, Ranjbar H, et al. BMC Med. 2017;15:120.

DIAGNÓSTICO

- NO OLVIDAR:

- carotidinia
- tomar la TA en ambos brazos
- auscultar grandes vasos

- VALOR DEL EXAMEN FISICO EN VVG:

- S: 14%-50%; Esp: 71%-98%

Association of Vascular Physical Examination Findings and Arteriographic Lesions in Large Vessel Vasculitis

PETER C. GRAYSON, GUNNAR TOMASSON, DAVID CUTHBERTSON, SIMON CARETTE, GARY S. HOFFMAN, NADER A. KHALIDI, CAROL A. LANGFORD, CAROL A. McALEAR, PAUL A. MONACH, PHILIP SEO, KENNETH J. WARRINGTON, STEVEN R. YTTERBERG, PETER A. MERKEL and the Vasculitis Clinical Research Consortium

J Rheumatol 2012;39:303-309
<http://www.jrheum.org/content/39/2/303>

DIAGNÓSTICO. BIOPSIA

- BIOPSIA:
 - «Prueba oro». NO BIEN ESTANDARIZADA
 - Sensibilidad: 39%. Especificidad: 100%
 - UNILATERAL. Lado más sintomático
 - Al menos 2 cm (1-5)
 - Biopsia guiada por eco no parece aumentar sensibilidad
 - SE MANTIENEN LOS HALLAZGOS HASTA 4 SEMANAS CON CORTICOIDES
 - Si afectación extracraneal biopsia negativa en > 40%
 - Biomarcadores histológicos de actividad rho kinasa

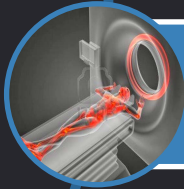
DIAGNÓSTICO. IMAGEN



ECO



Angio-TAC



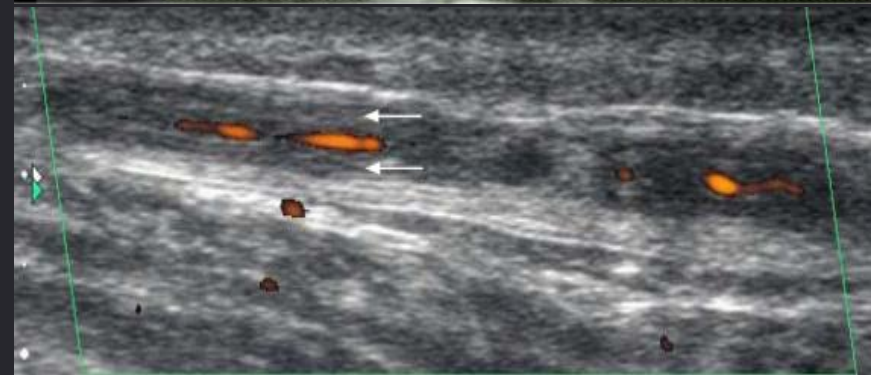
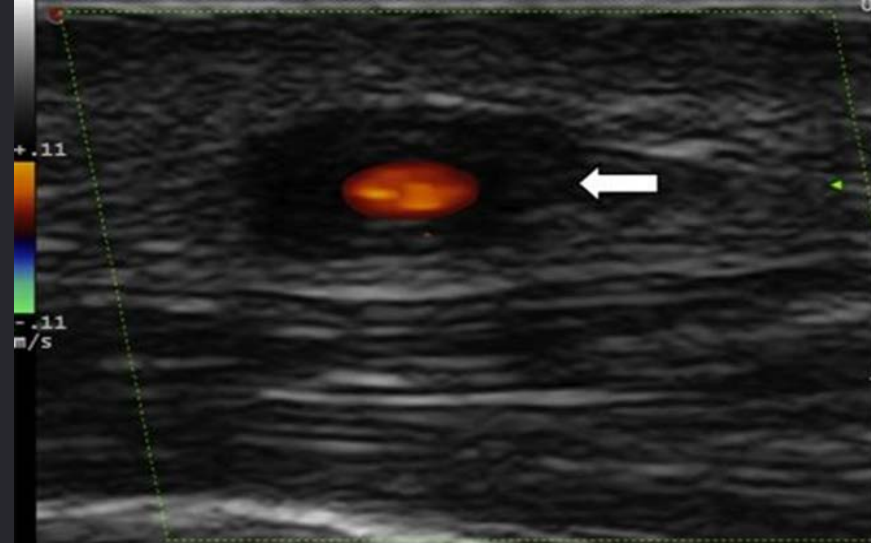
Angio-RMN



TAC/PET

ECOGRAFÍA

- Signo del halo de AT: engrosamiento edematoso de la pared arterial. Hasta 3 semanas tras tratamiento
- Zonas de estenosis y oclusión: arterias axilares (53%), carótida extracraneal
- Explorador dependiente: Sens: 54%. Esp: 81%
- Posibilidad de contraste



Arthritis & Rheumatology. 67(1):2591-2593, OCT 2015

Issn Print: 2326-5191

Publication Date: 2015/10/01

The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis: A Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness Study; Abstract Number: 2160

Raashid Luqmani; Ellen Lee; Surjeet Singh; Michael Gillett; Wolfgang A. Schmidt; Mike Bradburn; Bhaskar Dasgupta; Andreas P Diamantopoulos; Wulf Forrester Barker; William Hamilton; Shauna Masters; Brendan McDonald; Eugene McNally; Colin T. Pease; Jennifer Piper; John Salmon; Allan Wailoo; Konrad Wolfe; Andrew Hutchings

ANGIO-TAC

- Engrosamiento de la pared y resalte de la pared en la fase venosa
- Detección de estenosis y aneurismas
- Permite identificar afectación de vaso grande en 2/3 pacientes con ACG y biopsia (+)
- Los GC disminuyen la sensibilidad



Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1170–1176.

Sergio Prieto-González,^{1*} Pedro Arguis,^{4*} Ana García-Martínez,^{1,3}
Georgina Espígol-Frigolé,¹ Itziar Tavera-Bahillo,¹ Montserrat Butjosa,¹
Marcelo Sánchez,⁴ José Hernández-Rodríguez,¹ Josep M Grau,² Maria C Cid¹

ANGIO-RMN

- Estenosis, dilataciones, engrosamiento de la pared
- Útil en el seguimiento
- RMN de alta resolución en afectación temporal:
S: 78%; Esp: 90%



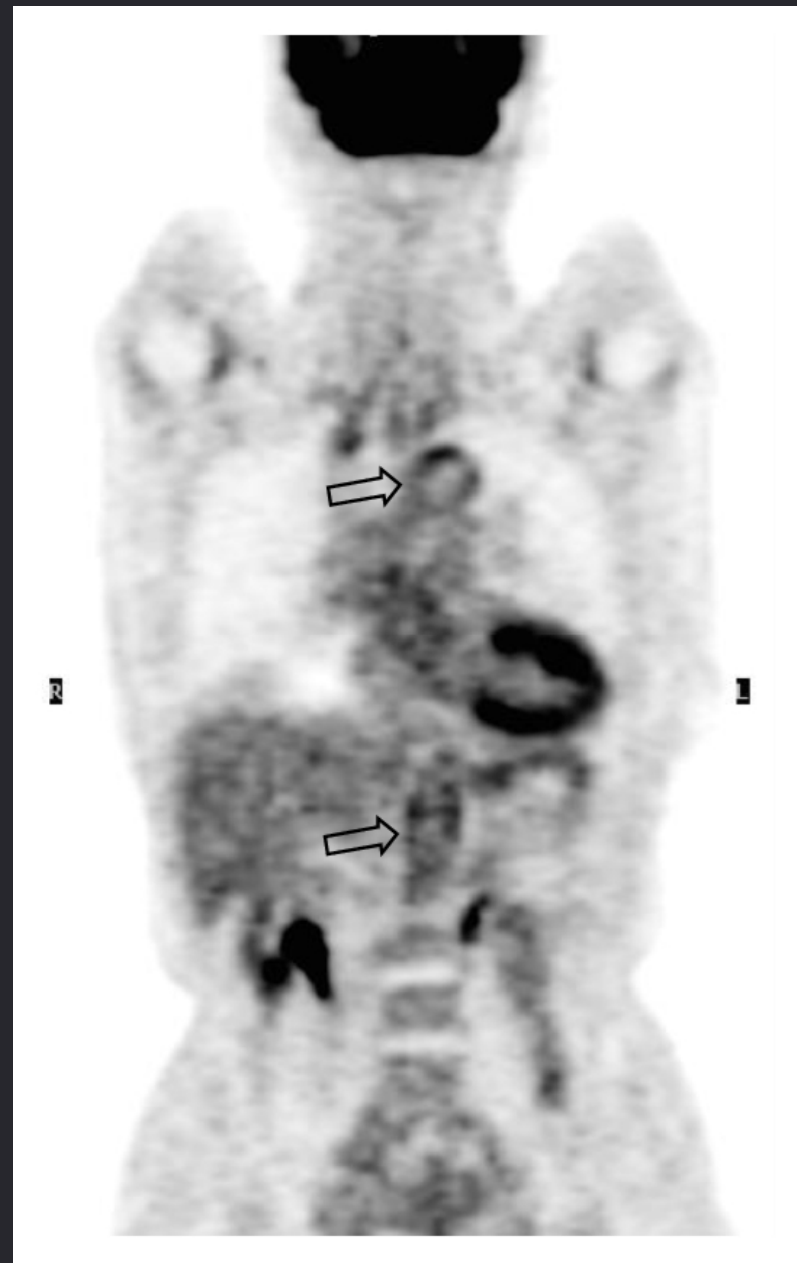
PET-TAC

- Detecta inflamación en vasos de > 4 mm
- Es la técnica de elección en:
 - Vasculitis de vaso grande
 - FOD
 - Cuadro constitucional
 - Claudicación brazos
 - DD neoplasia
- Sensibilidad: 90%; Espec: 98%



PET-TAC

- Los GC modifican resultados
- No definida la mejor forma de valorar
 - Captación vaso > hígado
 - Ratio vaso/pool sangre
- Métodos semicualitativos < sensibles y > específicos que semicuantitativos
- ¿Utilidad en el seguimiento?





IMAGEN

EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice

Dejaco C, et al. *Ann Rheum Dis* 2018;0:1-8.1

Christian Dejaco,^{1,2} Sofia Ramiro,³ Christina Duftner,⁴ Florent L Besson,^{5,6} Thorsten A Bley,⁷ Daniel Blockmans,⁸ Elisabeth Brouwer,⁹ Marco A Cimmino,¹⁰ Eric Clark,¹¹ Bhaskar Dasgupta,^{12,13} Andreas P Diamantopoulos,¹⁴ Haner Direskeneli,¹⁵ Annamaria Iagnocco,¹⁶ Thorsten Klink,⁷ Lorna Neill,¹⁷ Cristina Ponte,^{18,19} Carlo Salvarani,^{20,21} Riemer H J A Slart,^{22,23} Madeline Whitlock,¹² Wolfgang A Schmidt²⁴

	Nivel Ev.	Acuerdo
1. En pacientes con sospecha de ACG es recomendable tener una prueba de imagen inicial. Su consecución no debe retrasar el inicio de tratamiento. Tiempo ideal < 1 semana y antes de iniciar tratamiento	1	9,2
2. Si alta sospecha e imagen (+) se puede establecer el diagnóstico. Si posibilidad baja e imagen negativa probabilidad baja de ACG	2	9,4
3. La eco de temporal/axilar es la técnica de elección si sospecha de ACG con afectación craneal (signo del halo)	1	9,7
4. La RMN de alta resolución puede ser una alternativa a la eco	2	9,2
5. TAC y PET no son útiles para evaluar arterias craneales	5	9,5
6. Las pruebas de imagen pueden utilizarse en el estudio de vasculitis extracraneal. TAC-PET útil para descartar otras patologías	3-5	9,4



IMAGEN

EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice

Christian Dejaco,^{1,2} Sofia Ramiro,³ Christina Duftner,⁴
 Florent L Besson,^{5,6} Thorsten A Bley,⁷ Daniel Blockmans,⁸ Elisabeth Brouwer,⁹
 Marco A Cimmino,¹⁰ Eric Clark,¹¹ Bhaskar Dasgupta,^{12,13} Andreas P Diamantopoulos,¹⁴
 Haner Direskeneli,¹⁵ Annamaria Iagnocco,¹⁶ Thorsten Klink,⁷ Lorna Neill,¹⁷
 Cristina Ponte,^{18,19} Carlo Salvarani,^{20,21} Riemer H J A Slart,^{22,23} Madeline Whitlock,¹²
 Wolfgang A Schmidt²⁴

	Nivel Ev.	Acuerdo
7. En pacientes con sospecha de Takayasu la angio-RMN es la prueba de elección	3	9,1
8. PET, TAC y Eco pueden ser alternativas en el TAK. Limitaciones de la ECO para valorar la aorta torácica	3-5	9,4
9. La angiografía convencional no se recomienda en el diagnóstico de ACG o TAK. Es parte de la radiología intervencionista	5	9,8
10. En pacientes con VVG y sospecha de brote la imagen puede ser útil. No se recomienda como técnica en las revisiones rutinarias	5	9,4
11. En pacientes con VVG la RMN, TAC y ECO pueden ser útiles para valorar el daño estructural a largo plazo: estenosis, dilataciones o aneurismas. No se recomienda una estrategia concreta	5	9,3
12. Las imágenes deben obtenerse por personal experto y entrenado	5	9,8

5. TRATAMIENTO



TRATAMIENTO

Eje Il-6 - Il17 → Th17

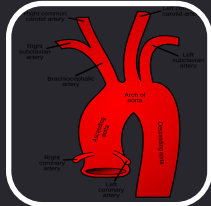
**INFLAMACIÓN
SISTÉMICA**

Corticoides
Tocilizumab
Abatacept

Eje Il-12 - INF γ → Th1

**INFLAMACIÓN
VASCULAR**

¿?
AAS
Estatinas
ARA II



GLUCOCORTICOIDES

¿Bolos de corticoides iniciales?

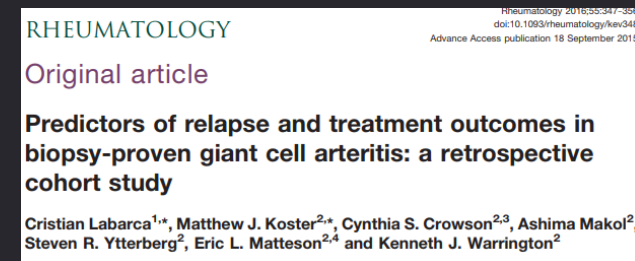
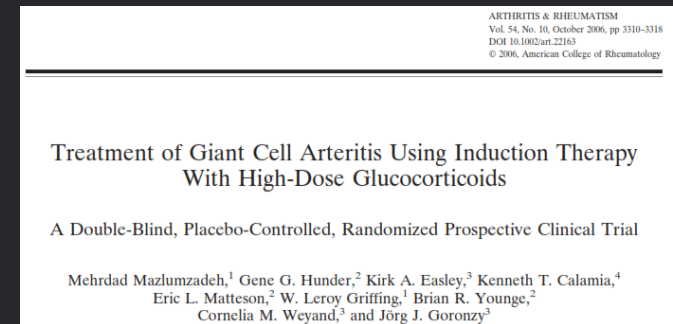
- Se recomiendan sí síntomas visuales
- ¿De forma general?
 - 3 bolos de 15 mg/kg/d, seguidos de 40 mg/d, menores dosis de GC

Dosis posterior

- Dosis de 40 mg/d parecen suficientes

Si afectación visual:

- 1 mg/kg/d





GLUCOCORTICOIDES

- Mantener tratamiento 18-24 meses
- Aproximadamente 50% recidivante:
 - Diabetes
 - HTA
- Efectos adversos >80%



METOTREXATO

Adjunctive Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis

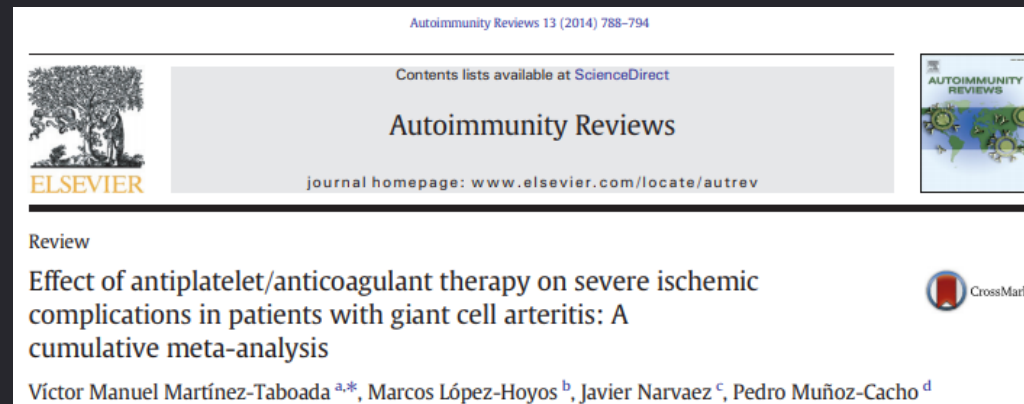
An Individual Patient Data Meta-Analysis

Alfred D. Mahr,¹ Juan A. Jover,² Robert F. Spiera,³ César Hernández-García,²
Benjamin Fernández-Gutiérrez,² Michael P. LaValley,⁴ and Peter A. Merkel¹

- MTX 7,5-15 mg/sem
- Más probabilidad de suspender GC en 24 meses
- Menor dosis de GC en 48 semanas

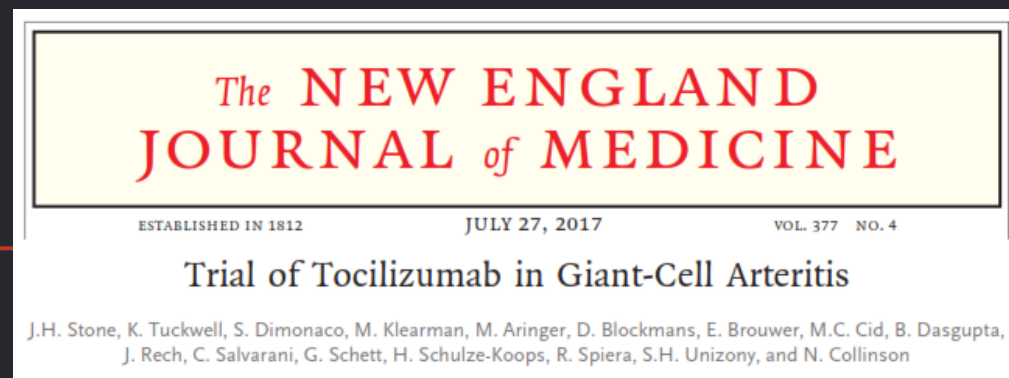
AAS

- Antiagregación/anticoagulación parece proteger frente eventos isquémicos en pacientes tratados con GC (OR: 0,32)
- Si el tratamiento es previo no ejercerían efecto



TOCILIZUMAB

- GiACTA
- ≥ 50 años
- Diagnóstico:
 - Biopsia, o
 - Arteritis de vaso grande (Rx, TAC, RMN, PET)
- Enfermedad activa 6 semanas previas:
- Síntomas craneales propios
- Polimialgia
- PCR \uparrow



Enfermedad recidivante: 131
De novo : 120

Tocilizumab (GiACTA)

Asesor laboratorio



VSG ↑ 30 mm

Asesor eficacia



Ajuste Pd

100

2 162 mg/sem TCZ + 26 sem Pd

50

1 162 mg/2 sem TCZ + 26 sem Pd

50

1 Placebo sem + 26 sem Pd

51

1 Placebo sem + 52 sem Pd

52 semanas

BROTE:

- Síntomas/signos
- VSG >30 mm

↑ Prednisona

REMISIÓN:

- No brote
- PCR < 1mg/dl

REMIS MANTENIDA

- Semana 12 a 52
- Pd según pauta

Tocilizumab (GiACTA)

% PACIENTES EN REMISIÓN MANTENIDA SIN PREDNISONA EN LA SEMANA 52

% PACIENTES EN REMISIÓN MANTENIDA EN CADA GRUPO DE TCZ Y EL GRUPO DE PLACEBO CON Pd DURANTE 52 SEMANAS

DOSIS ACUMULADAS DE Pd

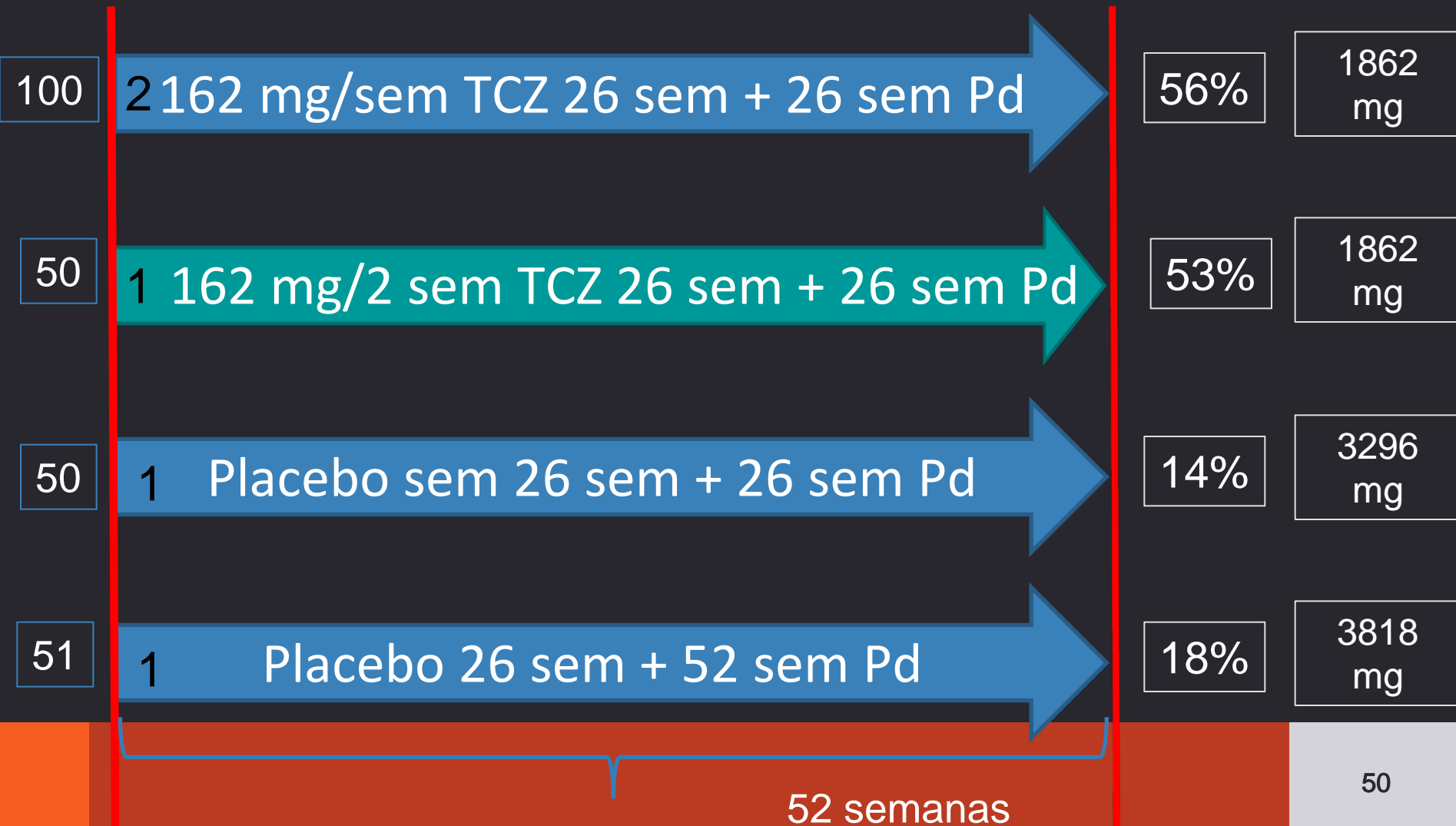
INCIDENCIA DEL PRIMER BROTE TRAS REMISIÓN

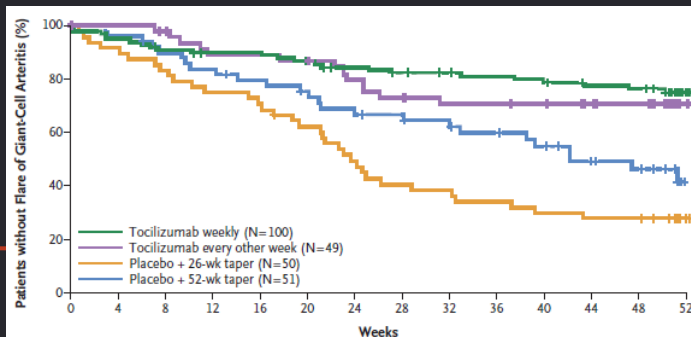
CALIDAD DE VIDA

Tocilizumab (GiACTA)

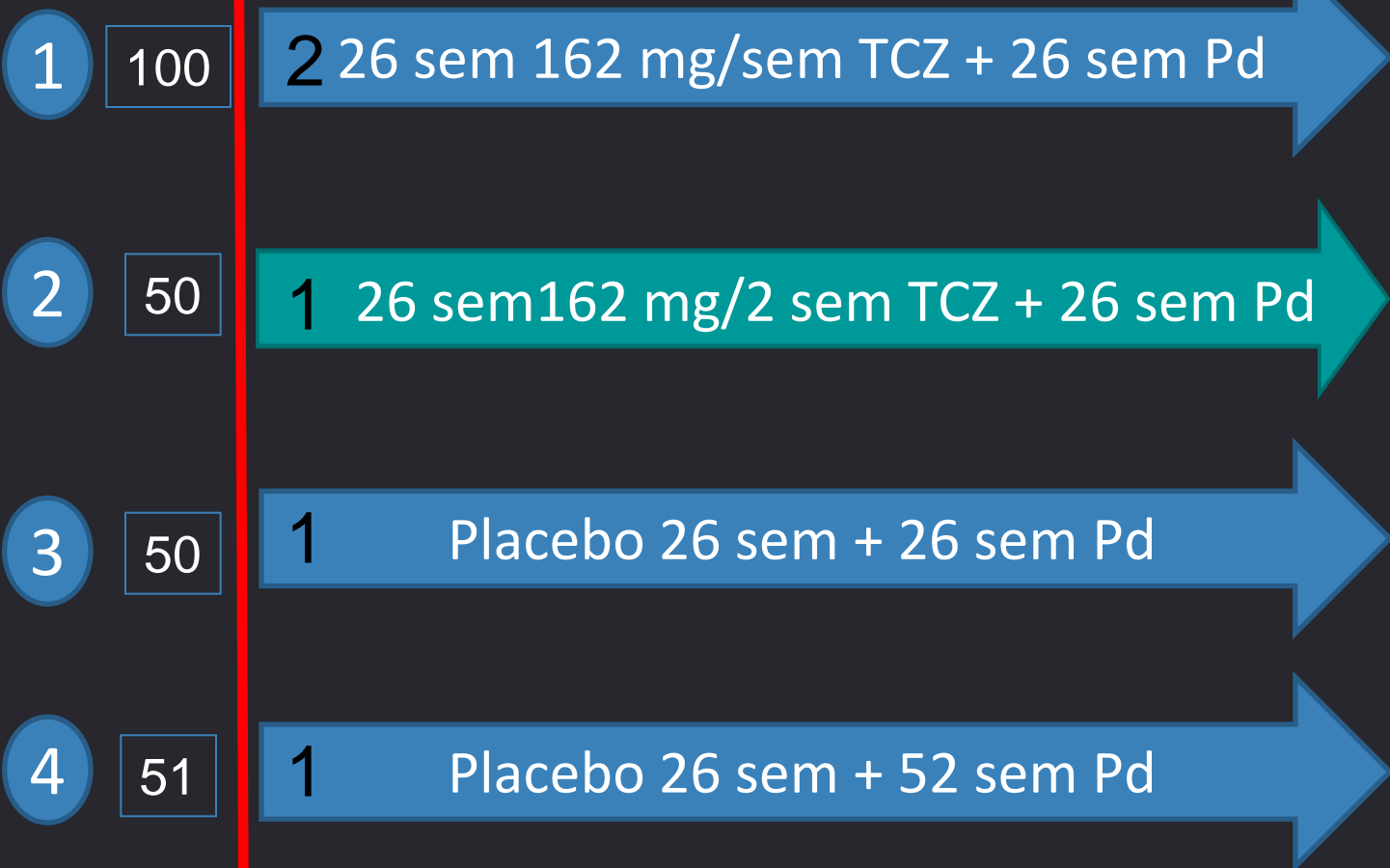
REMISIÓN
MANTENIDA

Pd





Riesgo de brote



23%
HR: 0,23 1 vs 3 y 4

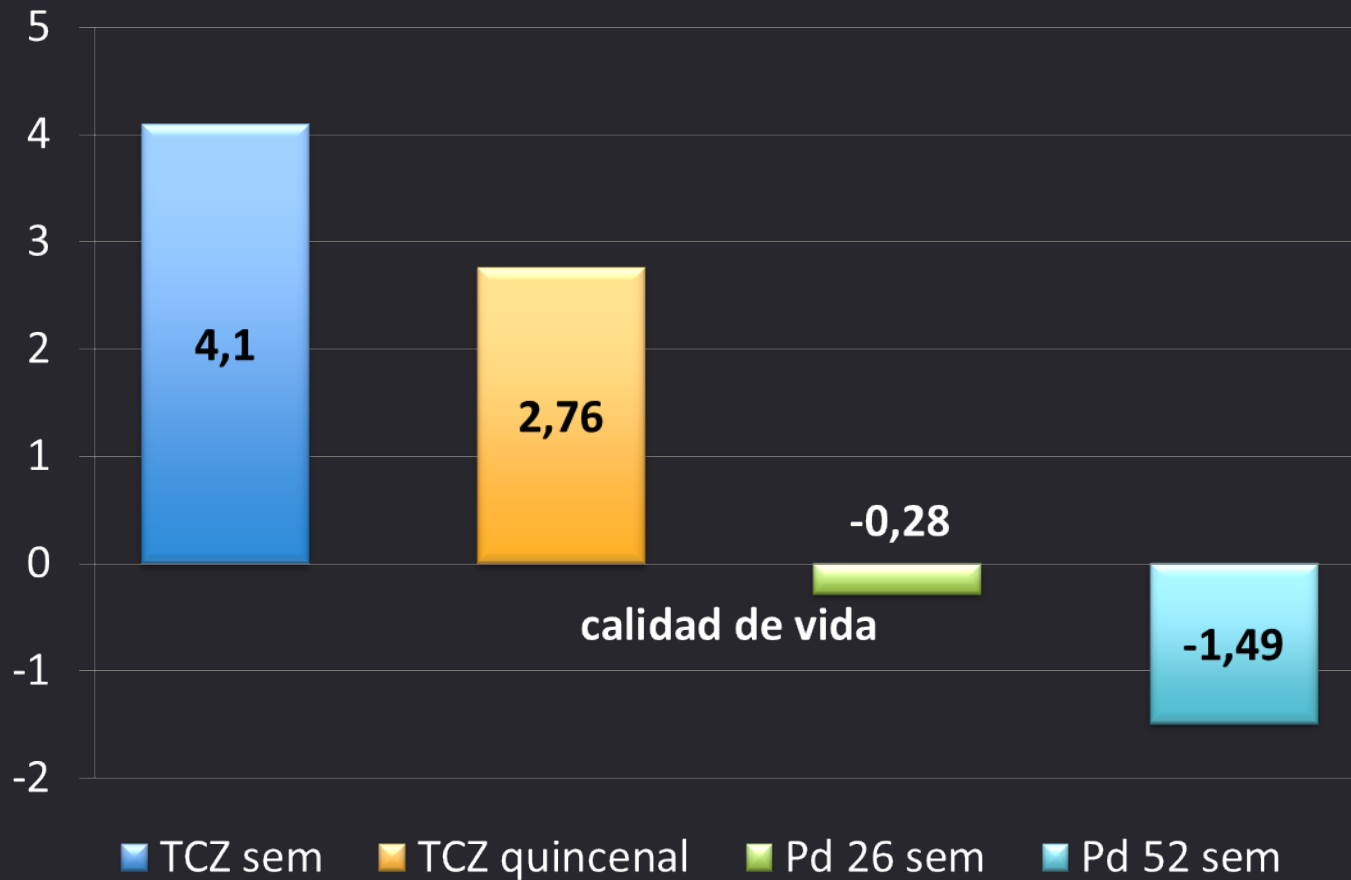
26%
HR: 0,28 vs 3 y 4

68%

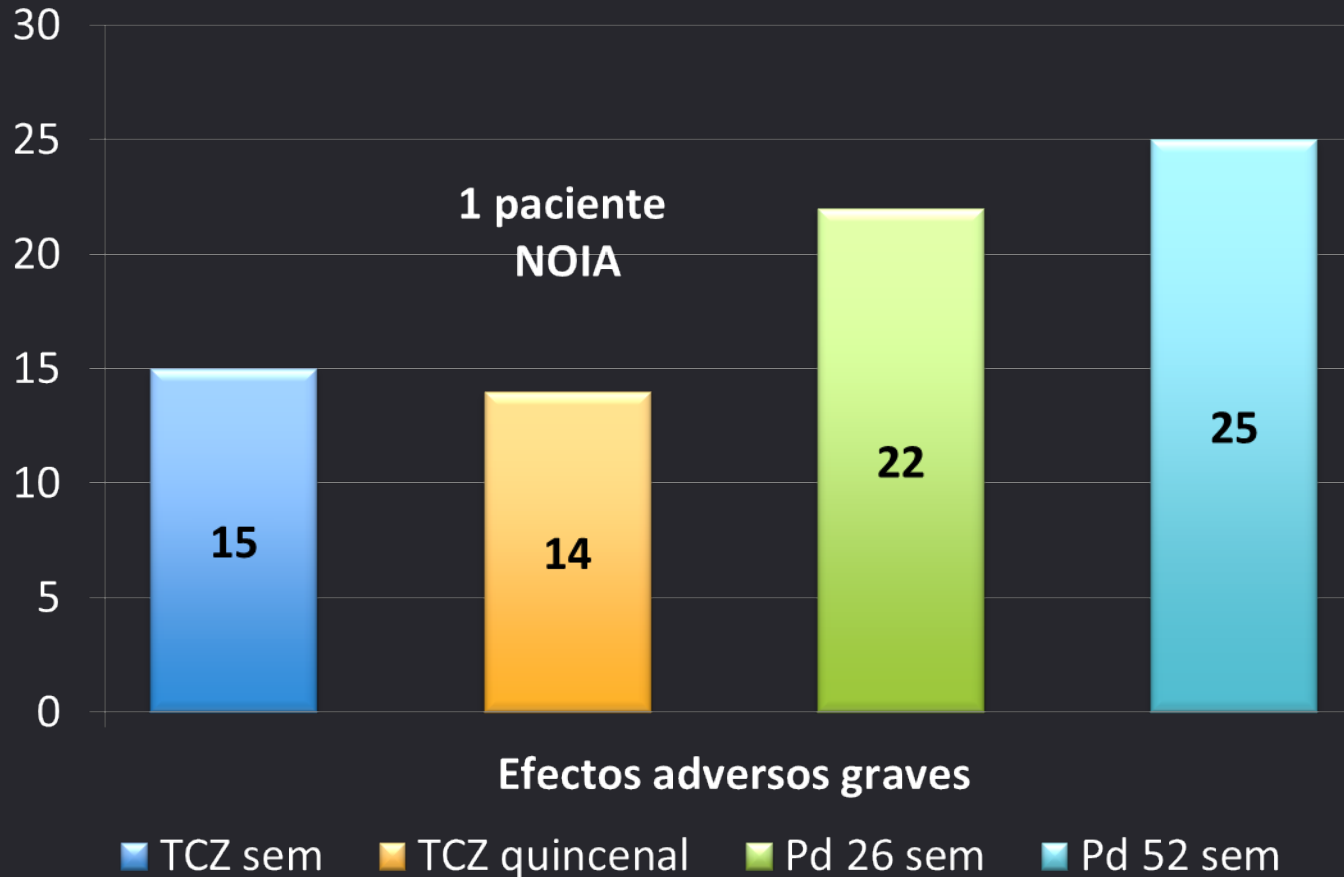
49%

52 semanas

Tocilizumab. Calidad de vida. SF-36



Tocilizumab. Seguridad



PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS

Neutropenia (4%)

↑ transaminasas (2%)

VADEMECUM. Tocilizumab

- Tto de la arteritis de células gigantes en ads.: 162 mg 1 vez/sem en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.
- Se puede usar en monoterapia tras la suspensión de los glucocorticoides.
- En monoterapia no debe ser usado para el tto. de recaídas agudas.

Tocilizumab. Incógnitas

- ¿Cuánto tiempo?
- ¿Ajuste de dosis?
- ¿En qué enfermos?
- ¿Continuar con MTX?
- ...

OTRAS ALTERNATIVAS

- Abatacept (linf T)

Arthritis Rheumatol. 2017 April ; 69(4): 837–845. doi:10.1002/art.40044.

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL OF ABATACEPT (CTLA4-IG) FOR THE TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS

Carol A. Langford, MD MHS¹, David Cuthbertson, MS², Steven R. Ytterberg, MD³, Nader Khalidi, MD⁴, Paul A. Monach, MD PhD⁵, Simon Carette, MD⁶, Philip Seo, MD MHS⁷, Larry W. Moreland, MD⁸, Michael Weisman, MD⁹, Curry L Koenig, MD¹⁰, Antoine Sreih, MD¹¹, Robert Spiera, MD¹², Carol A. McAlear, MA¹¹, Kenneth J. Warrington, MD³, Christian Pagnoux, MD⁶, Kathleen McKinnon, DO⁸, Lindsay J. Forbess, MD⁹, Gary S. Hoffman, MD MS¹, Renée Borchin², Jeffrey P. Krischer, PhD², Peter A. Merkel, MD MPH¹¹, and for the Vasculitis Clinical Research Consortium

- Ustekinumab (IL-17)

ACCEPTED MANUSCRIPT

Ustekinumab for Refractory Giant Cell Arteritis: A Prospective 52-week Trial

Seminars in Arthritis and Rheumatism

Richard Conway PhD¹, Lorraine O'Neill MD¹, Phil Gallagher¹, Geraldine M McCarthy MD², Conor C Murphy PhD³, Douglas J Veale MD¹, Ursula Fearon PhD⁴, Eamonn S Molloy MD¹

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.04.004>

GRACIAS

