

Arteritis de células gigantes: Clásicos y novedades que vale la pena recordar

Lilian Soto⁽¹⁾, Ximena Gómez⁽²⁾, Erika Astorga⁽²⁾, Francisca Labrego⁽¹⁾, Carolina Llanos⁽¹⁾, Miguel Cudracovich⁽¹⁾, Héctor Gatica⁽¹⁾.

Resumen

La Arteritis de Células Gigantes (ACG) es una vasculitis frecuente que ocurre en personas mayores y que afecta principalmente vasos craneanos. Generalmente se acompaña de síntomas sistémicos, claudicación mandibular y alteraciones visuales. La Polimialgia Reumática (PMR) se caracteriza por dolor y rigidez de cintura escapular y pelviana que presenta síntomas constitucionales y reacciones sistémicas. En los últimos años, ha aparecido evidencia que relaciona ambas entidades como componentes de una misma enfermedad. En este artículo se revisan aspectos nuevos en diagnóstico, terapia y etiopatogenia de la ACG y sus relaciones con PMR.

Summary

The Giant cell arteritis (GCA) is a common vasculitic syndrome occurring in older persons and it preferentially affects cranial arteries. Generally accompanied by constitutional symptoms and typical findings like jaw claudication and vision disorder. Polymyalgia Rheumatica (PMR) is characterized by pain and stiffness involving shoulder and pelvic girdles with constitutional symptoms and findings of a systemic reaction. In recent years, evidence linking both conditions as components of a single disease process has been accumulated. In the present article, we review new aspects of the diagnosis, therapy and pathogenesis of the GCA, and their relationship

⁽¹⁾Sección de Reumatología.
Servicio de Medicina.
Hospital Clínico Universidad
de Chile.

⁽²⁾Alumnas de Medicina,
Universidad de Chile.

Correspondencia: Dra. Lilian Soto. Santos Dumont 999 oficina 2115. Teléfono:
6788236. Independencia. Santiago. Email: lsotos@redclinica.uchile.cl.

with PMR. **KEYWORDS:** Giant Cell Arteritis, Temporal Arteritis, Polymyalgia Rheumatica

Introducción

La Arteritis de Células Gigantes (ACG) es una vasculitis de causa desconocida que afecta grandes y pequeños vasos, preferentemente vasos craneanos, especialmente a los derivados de la carótida externa. Es la vasculitis más frecuente entre personas con ancestros europeos, con una incidencia anual de 15 a 33 casos por 100.000 en mayores de 50 años. Es más frecuente en mujeres que en hombres (4:1)^(1,2).

Clínicamente presenta un complejo de síntomas como anemia, cefalea, fiebre de bajo grado y velocidad de eritrosedimentación (VHS) elevada (Tabla 2). Las características menos observadas son la necrosis de labios, lengua o cuero cabelludo, Síndrome de túnel del carpo, hematuria, tos, síntomas del sistema

nervioso central. Puede afectar la aorta (aortitis) y sus ramas primarias y secundarias, aunque no esta limitada exclusivamente a las arterias craneanas⁽¹⁻⁴⁾.

La Polimialgia Reumática (PMR) es una entidad estrechamente asociada a la ACG, caracterizada por dolor y rigidez de cuello, cintura escapular y pelviana, acompañada de síntomas constitucionales y reacción inflamatoria sistémica como VHS elevada⁽¹⁻⁴⁾.

¿Cuál es la utilidad de la clínica?

Tanto los criterios de clasificación de ACG del American College of Rheumatology (ACR) como los criterios de PMR de Chuang destacan el valor de elementos clínicos básicos como la elevación de VHS la cual puede encontrarse en cifras menores a 40 mm/h sólo en un 0 a 22% para ACG y en un 4 a 7% para PMR (Tabla 1). La asociación de ambas entidades es conocida desde antiguo. La PMR se ha

Tabla 1

Criterios diagnósticos del ACR para la clasificación de ACG y de Chuang para PMR.

Criterios ACR para ACG	Criterios de Chuang para PMR
Edad de inicio > 50 años	Edad mayor a 50 años
VHS > 50 mm/h	VHS > 40 mm/h
Anormalidades de la arteria temporal Dolor a la palpación de la arteria temporal o pulsos disminuidos, no relacionado a aterosclerosis de vasos cervicales	Dolor y rigidez bilateral persistente por > 1 mes en al menos 2 áreas de las siguientes: cuello o dorso; hombros; caderas.
Cefalea: Reciente comienzo o nuevo tipo de dolor localizado en la cabeza	Respuesta rápida y mantenida a corticoterapia.
Biopsia: Espécimen arterial mostrando vasculitis con predominio de infiltración celular mononuclear o inflamación granulomatosa, usualmente con CGM	

El diagnóstico de ACG se realiza con al menos 3 de los 5 criterios. La presencia de 3 criterios tiene una sensibilidad de 93,5 % y una especificidad de 91,2% (1). ACR= American College of Rheumatologist. ACG = Arteritis de Células Gigantes. PMR = Polimialgia Reumática. CGM= Células Gigantes Multinucleadas.

Tabla 2

Frecuencia de aspectos característicos de ACG en tres distintas series de pacientes. Existen espacios en blanco debido a que en dicha serie el síntoma correspondiente no fue consignado^(3,4,5).

Síntomas	Hu 2000 N = 360	Salvarani 2001 N = 167	Narváez 2003 N = 163
Alteraciones AT	245 (68,1)	90 (57%)	64 (88%)
Cefalea	232 (64,4%)	115 (73%)	73 (100%)
Fiebre	165 (45,8%)		9 (12%)
Baja de peso	143 (39,7%)		46 (63%)
PMR	124 (34,4%)	65 (41%)	41 (56%)
Claudicación. mandibular	121 (33,6%)	72 (46%)	25 (34%)
Alteraciones visuales	90 (25%)	46 (29%)	14 (19%)
Artralgias /artritis	60 (16,7%)		8 (11%)
Otalgia	38 (10,6%)		
Astenia/adinamia	28 (7,8%)	90 (57%)	46 (63%)
Angina/IAM	16 (4,4%)		
AVE	12 (3,3%)		
Claudicación intermitente	8 (2,2%)		2 (3%)
Gangrena	4 (1,1)		
Ceguera	0	18 (11%)	0

AT= Arteria Temporal; PMR= Polimialgia Reumática; IAM= Infarto Agudo al Miocardio; AVE= Accidente Vascular Encefálico.

Nota: La cifras expuestas consignan la frecuencia de aspectos característicos de ACG en tres distintas series de pacientes. Existen espacios en blanco debido a que en dicha serie el síntoma correspondiente no fue consignado»

observado en el 40 a 50% de las ACG. Por otro lado un 15 a 20 % de las PMR, incluso sin síntomas clínicos craneanos, tienen biopsia compatible con una ACG. A diferencia de la asociación PMR/ACG, la PMR aislada presenta una menor intensidad de elevación de VHS y de anemia^(3,5,6).

La edad de los pacientes es un dato mayor al plantear el diagnóstico, en una revisión de 1435 biopsias de ACG, sólo 2 provenían de menores de 50 años⁽⁶⁾.

La cefalea biparietal y alteraciones visuales son síntomas de alta frecuencia y su asociación con una palpación dolorosa de la piel circundante a la arteria temporal (AT) aumentan la certeza diagnóstica. Otras manifestaciones comunes son los síntomas neurooftalmo-

lógicos (20 a 30%) y de menor frecuencia son la claudicación de las extremidades inferiores (3 a 5%), pseudotumor orbitario, tos crónica, alveolitis, debilidad diafragmática (Tabla 2)^(1,3,4).

Los diagnósticos diferenciales de una ACG consideran otras vasculitis y la enfermedad aterosclerótica. El compromiso renal o pulmonar hacen pensar habitualmente en la presencia de una vasculitis de vasos medianos o pequeños. La arteritis de Takayasu se distingue por afectar un grupo de menor edad, (sólo el 13 % de los pacientes tiene mas de 40 años) y por comprometer extremidades superiores con mayor frecuencia. La enfermedad aterosclerótica es prevalente en el mismo grupo etario de la ACG, sin embargo el es-

pectro de síntomas sistémicos y los hallazgos histológicos son eficaces en distinguir ambas entidades. Por último deben excluirse enfermedades malignas simuladoras como síndromes mieloproliferativos y otras causas de artritis inflamatorias^(1,7).

¿Qué podemos esperar de la biopsia?

Las características histológicas de la ACG son la presencia de inflamación granulomatosa y disrupción de la elástica. En la aorta se produce un importante engrosamiento de la adventicia. En las arterias musculares de tamaño mediano la injuria característica es por fragmentación de la lámina externa y elástica con ausencia de engrosamiento de la media. Células Gigantes Multinucleadas (CGM) están presentes en aproximadamente la mitad de los casos, pero su presencia no es necesaria para el diagnóstico. A diferencia de otras vasculitis, la ACG no presenta necrosis fibrinoide^(8,9,10,11,12).

La biopsia de arteria temporal (BAT) sigue siendo el patrón de referencia para confirmar el diagnóstico. La posibilidad diagnóstica aumenta en los casos que se acompañan de claudicación mandibular, diplopía, palpación de una AT dolorosa o engrosada. A pesar de esto, solo un 40 a 50% de todas las BAT realizadas por sospecha clínica resultan positivas^(6,8).

La BAT debe tomar muestras de 2 a 3 cm de largo. Se examinan cortes histológicos con intervalos de 2 mm. Se obtienen al menos 10 secciones de cada bloque de parafina, de modo que se analizan por lo menos 100 secciones. Se realiza tinción con hematoxilina eosina. Este método permite un muestreo representativo debido a la característica distribución en parches de la arteritis^(8,13).

La BAT bilateral es un método considerado poco invasivo y evita los errores diagnósticos. Si existe sospecha clínica de ACG con una

biopsia negativa, la biopsia contralateral puede ser positiva en un 15 a 20%. Además hasta un 13% de los pacientes poseen arteritis de un solo lado^(1,6,13).

Si bien una BAT bilateral negativa con síntomas característicos obligan a replantear el diagnóstico, en este caso puede realizarse una prueba terapéutica con esteroides por una semana. Si bien la resolución de los síntomas apoya el diagnóstico, no lo confirma. Por otro lado, dada la necesidad de una terapia precoz, la BAT puede realizarse una vez iniciada ésta. Los estudios reportan una histología positiva, incluso 2 a 6 semanas después de iniciados los corticoides, en un 25 a 85% de los casos⁽⁶⁾.

¿Es reemplazable la BAT?

Otras técnicas diagnósticas han intentado reemplazar el valor de la BAT. La ecografía duplex color puede detectar halos hipoecogénicos alrededor de las arterias temporales comprometidas, lo que se ha atribuido a edema de la pared vascular. Los reportes iniciales fueron muy prometedores, pero con defectos metodológicos. Análisis posteriores han determinado una sensibilidad de un 40% para la presencia de halos, con una especificidad de un 73%. Además la ecografía solamente es positiva en aquellas AT alteradas al examen físico y no es capaz de detectar patología hasta en un 16% de los pacientes que sí tienen ACG. En suma la ecografía duplex no logra reemplazar aún a la BAT en diagnóstico o seguimiento de una ACG⁽¹³⁾.

La Tomografía de Emisión de Positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG) detecta la glicólisis aumentada que caracteriza a los macrófagos y leucocitos activados. Esta técnica no permite evaluar el compromiso de AT debido a la alta captación cerebral del marcador, pero evidencia la afección de grandes vasos

extracraneanos. La captación torácica de FDG posee una sensibilidad de 56% en el diagnóstico de ACG, con una especificidad de 98% y un valor predictivo positivo de 93%^(1,6,13).

Los protagonistas del daño tisular

Del punto de vista etiológico se conoce que la ACG predomina en la población blanca, especialmente del norte de Europa. Uno de los rasgos genéticos más frecuentemente encontrado es el alelo HLA DRB *0401⁽¹⁾. En la patogenia se ha descrito varias alteraciones como un número disminuido de linfocitos T (LT) CD8+. Además los LT CD4+ se expanden oligoclonalmente en la pared de los vasos afectados, aparentemente atraídos por la presencia de un antígeno local, el que no ha sido claramente identificado, aunque se han postulado virus como Hepatitis B, Parainfluenza, Virus de Epstein Barr, Virus Respiratorio Sincicial y Parvovirus B19^(1,6). Los LT atraviesan la pared de los vasos a través de la adventicia lo que estimula la producción

de Interferón gamma (IFN γ) que es un potente activador de macrófagos y que es crucial en la formación de granulomas y CGM. Los macrófagos activados producen IL-1, TGF β e IL-6 en la adventicia, metaloproteinasa 2 en la túnica media y Oxido Nítrico Sintetasa inducible (iNOS) en la íntima. Esta compartimentalización también la experimentan los LT, especialmente los CD4, que producen IFN γ y son casi exclusivos de la adventicia, permitiendo el paso de otros LT a través de los vasa vasorum. El Factor de Transformación Tisular β (TGF β) y la iNOS son responsables de la formación de neointima, que explica las complicaciones oclusivas de la ACG. Ni las células B ni los anticuerpos parecen ser relevantes en el proceso de la enfermedad^(1,12). Los pacientes que presentan ACG y PMR evidencian síntesis in situ de IL-1 β , IL-2 y TGF β . La IL-6 es escasa y ningún paciente con PMR aislada evidencia IFN γ . Así, el IFN γ se considera un importante amplificador, asociado a la presencia de clínica de arteritis craneana y de CGM^(1,3,12,14,15). La presencia de trombosis en los sitios de daño vascular ha mantenido viva la interrogante de la

Tabla 3

Esquemas de tratamiento sugeridos^(1,3,11,13).

	PMR	ACG sin afección ocular	ACG con afección ocular
Prednisona	10-20 mg/día primer mes	20-40 mg/ día primeros 2 meses	40-80 mg/ día primeros 2 meses
Dosis inicial			
Reducción	2,5 mg c/ 2 semanas hasta 10 mg/día	5 mg c/3-4 semanas hasta 10 mg/día	5 mg c/3-4 semanas hasta 20 mg/día
Mantención	Reducir 1 mg/ mes según síntomas	Reducir 1 mg/ mes según síntomas	Reducir 2,5 mg/ mes según síntomas
Duración	2 años antes de intentar suspender	2 años antes de intentar suspender	2 años antes de intentar suspender
Agregar Metotrexato o Azatloprina	Ante efectos adversos o requerimientos de altas dosis de corticoides	Ante efectos adversos o requerimientos de altas dosis de corticoides	Ante efectos adversos o requerimientos de altas dosis de corticoides

PMR: Polimialgia Reumática; ACG: Arteritis de Células Gigantes.

participación de otros factores como los anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, no se ha establecido una relación entre la presencia de estos anticuerpos y los eventos isquémicos y podría tratarse sólo de un epifenómeno debido a la exposición de fosfolípidos endoteliales luego de la injuria vascular⁽¹⁶⁾.

Aliviar con cautela pero sin temor; resolviendo los cuando y cuanto tratar.

Si bien no existen guías algorítmicas de tratamiento, los corticoides siguen siendo de primera elección. Se sugieren esquemas de tratamiento según el grado de compromiso clínico (Tabla 3). Dosis de mantención mayores a 15 a 20 mg/ día, son necesarias en aproximadamente 20% de los pacientes con ACG, por lo cual se hace necesaria la adición de un agente ahorrador de esteroides. Entre los más utilizados están Metotrexato (MTX) y Azatioprina, aunque hay pocos estudios que hayan comparado la eficacia de estos regímenes, las evidencias apoyan ligeramente más a MTX. La presencia de síntomas visuales obliga a un esquema más agresivo para evitar una amaurosis definitiva. Si el tratamiento es instalado en las primeras 24 horas, la mejoría visual alcanza el 58%, comparada con el 6% de respuesta de los casos en que la terapia se retarda. La pérdida de la visión después de haber iniciado los corticoides puede ocurrir en la etapa de retirada esteroideal. Los esquemas de días alternos no han demostrado mantener un buen control de los síntomas y en la mayoría de los casos debe ser reemplazada por un esquema diario. Las megadosis de esteroides endovenosos no han demostrado ser más efectivas en mejorar o prevenir el deterioro de la visión. Aunque la ACG no es una enfermedad naturalmente trombogénica, se ha reportado beneficio con el uso de aspirina en dosis bajas. El uso de terapias biológicas ha sido reportada en series de casos con resultados alentadores, pero estudios diseñados para establecer su utilidad en ACG están aún en desarrollo^(1,3,11,13).

¿Podemos considerar la ACG como una entidad "benigna"?

Desde antiguo se ha considerado a la ceguera como la complicación más seria de la ACG. Esta es causada por el compromiso de las arterias ciliares posteriores o de la arteria retinal llevando a una neuropatía isquémica óptica anterior y potencialmente, amaurosis mono o biocular. Esta puede ser brusca, pero más de la mitad de los pacientes tienen síntomas previos. La incidencia de la ceguera varía entre un 0 a 65 % según las series. Sin embargo, en el último tiempo se ha reportado ceguera en alrededor de un 16% de los casos. Este cambio, probablemente se debe a que hoy en día existe un mayor índice de sospecha y por consiguiente, un tratamiento más precoz^(3,8).

El compromiso de grandes vasos se encuentra en al menos el 15% de las ACG, siendo la aorta torácica la más frecuentemente afectada. La revisión de una cohorte de pacientes con ACG muestra un 27% de compromiso de grandes vasos (incidencia de 30.5 por 1000). Los pacientes con ACG tienen 17,3 veces más posibilidades de desarrollar un aneurisma aórtico torácico y 2,4 veces de uno abdominal^(1,17).

Aunque clásicamente la ACG se considera autolimitada en el curso de 1 a 2 años de tratamiento, la duración promedio de corticoterapia es de 6 años, e incluso indefinida. La mortalidad de la enfermedad sigue estando sujeta a controversias ya que algunos autores reportan larga sobrevida a 5 años pero no a 10 años. Esto se explicaría por una suma de hechos como una mayor incidencia de complicaciones de la terapia esteroideal, incluida una dosis insuficiente y una mayor frecuencia de eventos vasculares^(2,13).

Referencias

1. Mohan N, Kerr G. Spectrum of giant cell vasculitis. *Current Rheumatology Reports* 2000; 2: 390-395.

2. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3532-37.
3. Narváez J, Nolla-Solé JM, Clavaguera MT, Valverde-García J, Roig-Escofet D. Temporal Arteritis and polymyalgia rheumática in north-eastern Spain: clinical spectrum and relationship over a 15 year period. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 33-39.
4. Hu Z, Yang Q, Zheng S, Tang J, Lu W, Xu N et al. Temporal arteritis and fever: report of a case and a clinical reanalysis of 360 cases. *Angiology* 2000; 51:953-58.
5. Salvarani C, Hunder G. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Care and Research* 2001; 45: 140-45.
6. Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:128-39.
7. Le Hello C, Levesque H, Jeanton M, Cailleaux N, Galateau F et al. Lower limb giant cell arteritis and temporal arteritis: followup of 8 cases. *J Rheumatol* 2001; 28: 1407-12.
8. Harris NL, McNelly WF, Shepard JA, Ebeling SH, Ellender SM et al. Case 23-2002. *N Engl J Med* 2002;347:272-78.
9. Gènéraeu T, Lortholary O, Pottier MA, Michon-Pasturel U, Ponge T et al. Temporal Artery Biopsy. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2674-81.
10. Ostberg G. Temporal arteritis in a large necropsy series. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 224-35.
11. Hunder GG. Vasculitis: diagnosis and therapy. *Am J Med* 1996; 100: 37S-45S.
12. Weyand CM, Gorozny JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 844-53.
13. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology* 2004; 16: 25-30.
14. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;121:484-91.
15. Hoffman G. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2406-14.
16. Manna R, Latteri M, Cristiano G, Todaro L, Scuderi F, Gasbarrini G. Anticardiolipin antibodies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a study of 40 cases. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 208-10.
17. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3522-31.