

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES



Jan van Eyck, 1436



MARIA C. CID, MD

**Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Instituto de Medicina y Dermatología
Hospital Clínic. Barcelona**

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS LOCALES



SÍNTOMAS A DISTANCIA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS LOCALES

(80-85%)



SÍNTOMAS A DISTANCIA

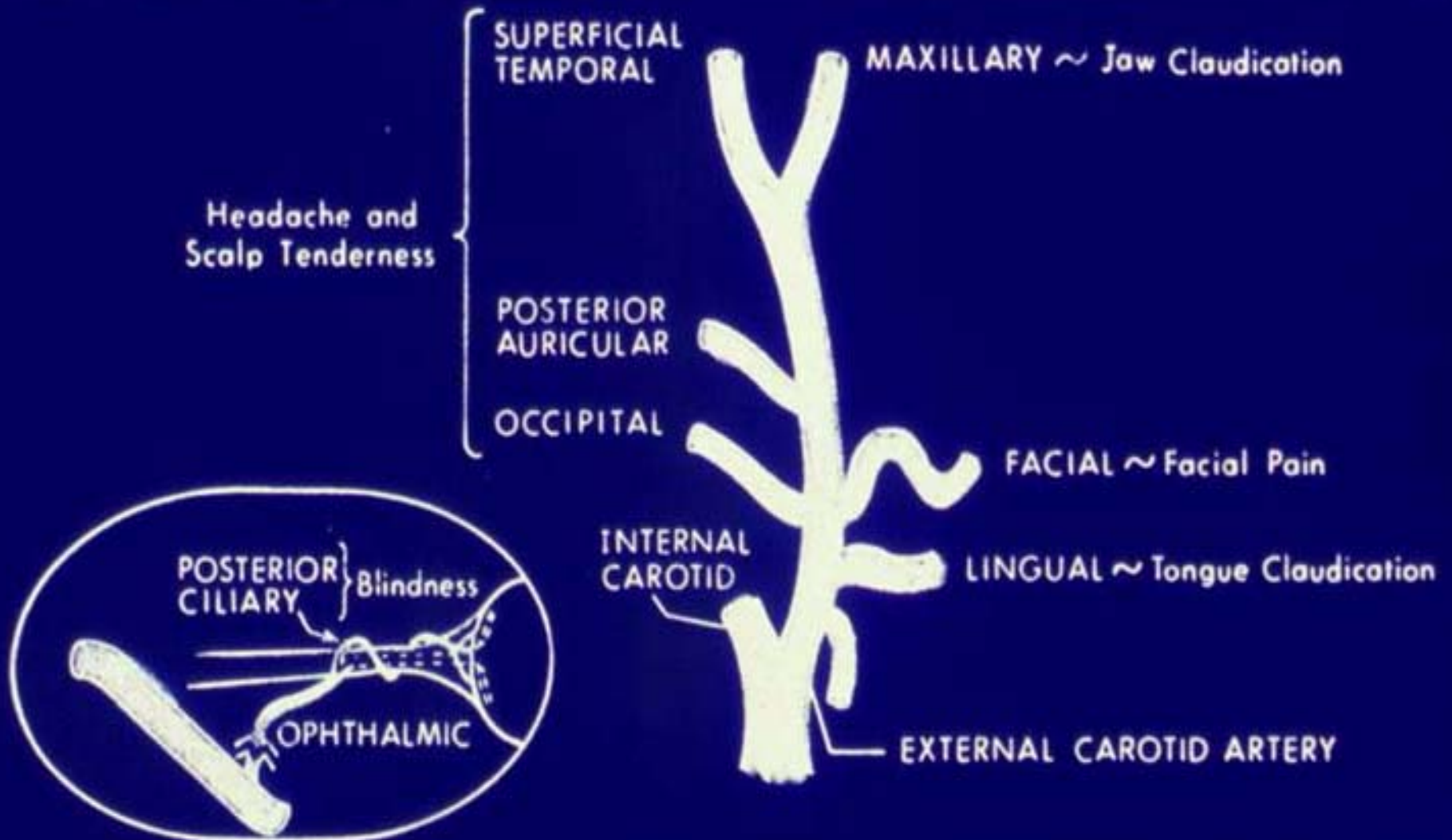
INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS SCALP
AVC

CRANIAL SYMPTOMS IN GCA



ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS LOCALES

(80-85%)

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS SCALP
AVC



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA (80%)

POLIMIALGIA REUMÁTICA (40-50%)

FIEBRE
PÉRDIDA DE PESO
ANEMIA
ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

OFTALMOLOGIA

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS SCALP
AVC



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

POLIMIALGIA REUMÁTICA

FIEBRE
PÉRDIDA DE PESO
ANEMIA
ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

POLIMIALGIA REUMÁTICA

OFTALMOLOGIA

REUMATOLOGIA

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS SCALP
AVC

FIEBRE
PÉRDIDA DE PESO
ANEMIA
ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

POLIMIALGIA REUMÁTICA

OFTALMOLOGIA

REUMATOLOGIA

NEUROLOGÍA

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA

DOLOR CUERO CABELLUDO

DOLOR FACIAL

OTALGIA

ODONTALGIA

ODINOFAGIA

DOLOR LINGUAL

CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR

PÉRDIDA DE VISIÓN

ISQUEMIA LINGUAL

NECROSIS SCALP

AVC

FIEBRE

PÉRDIDA DE PESO

ANEMIA

ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

POLIMIALGIA REUMÁTICA

OFTALMOLOGIA

REUMATOLOGIA

NEUROLOGÍA

ORL

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA

DOLOR CUERO CABELLUDO

DOLOR FACIAL

OTALGIA

ODONTALGIA

ODINOFAGIA

DOLOR LINGUAL

CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR

PÉRDIDA DE VISIÓN

ISQUEMIA LINGUAL

NECROSIS SCALP

AVC

FIEBRE

PÉRDIDA DE PESO

ANEMIA

ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

POLIMIALGIA REUMÁTICA

OFTALMOLOGIA

REUMATOLOGIA

NEUROLOGÍA

ORL

ESTOMATOLOGÍA

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS SCALP
AVC

FIEBRE
PÉRDIDA DE PESO
ANEMIA
ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

POLIMIALGIA REUMÁTICA

OFTALMOLOGIA

REUMATOLOGIA

NEUROLOGÍA

ORL

ESTOMATOLOGÍA

PSIQUIATRÍA

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS CUTÁNEA
AVC

FIEBRE
PÉRDIDA DE PESO
ANEMIA
ASTENIA, MALESTAR, **DEPRESIÓN**
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS A DISTANCIA

REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

POLIMIALGIA REUMÁTICA

OFTALMOLOGIA

REUMATOLOGIA

NEUROLOGÍA

ORL

ESTOMATOLOGÍA

PSIQUIATRÍA

DERMATOLOGÍA

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS SCALP
AVC

FIEBRE
PÉRDIDA DE PESO
ANEMIA
ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ACG: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



SÍNTOMAS A DISTANCIA

OFTALMOLOGIA
REUMATOLOGIA
NEUROLOGÍA
ORL
ESTOMATOLOGÍA
PSIQUIATRÍA
DERMATOLOGÍA

INFLAMACIÓN VASCULAR

CEFALEA
DOLOR CUERO CABELLUDO
DOLOR FACIAL
OTALGIA
ODONTALGIA
ODINOFAGIA
DOLOR LINGUAL
CAROTODINIA

OCCLUSIÓN VASCULAR

CLAUDIC MANDIBULAR
PÉRDIDA DE VISIÓN
ISQUEMIA LINGUAL
NECROSIS CUTÁNEA
AVC

MULTIPLES EXPLORACIONES PARA
DESCARTAR INFECCIÓN O NEOPLASIA

FIEBRE
PÉRDIDA DE PESO
ANEMIA
ASTENIA, MALESTAR, DEPRESIÓN
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

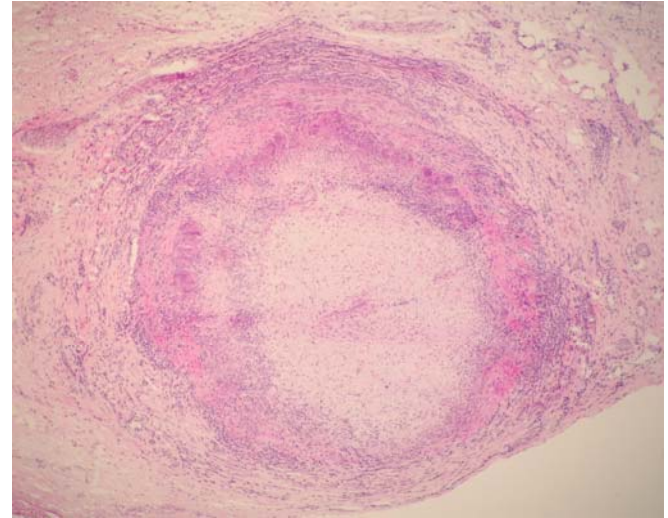
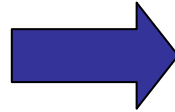
DIAGNÓSTICO DE LA ACG

BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



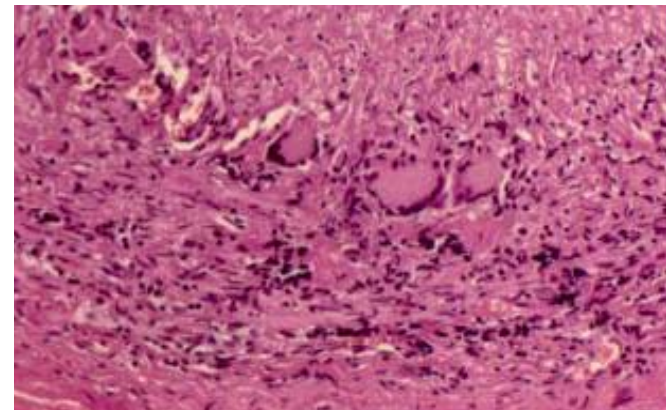
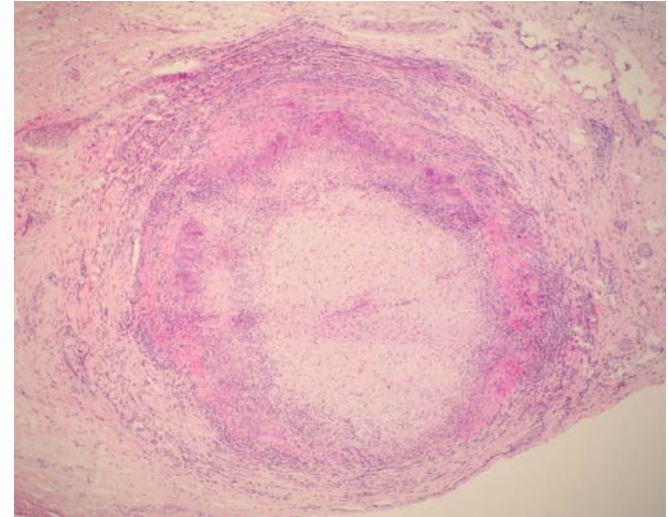
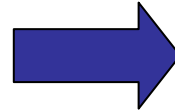
DIAGNÓSTICO DE LA ACG

BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



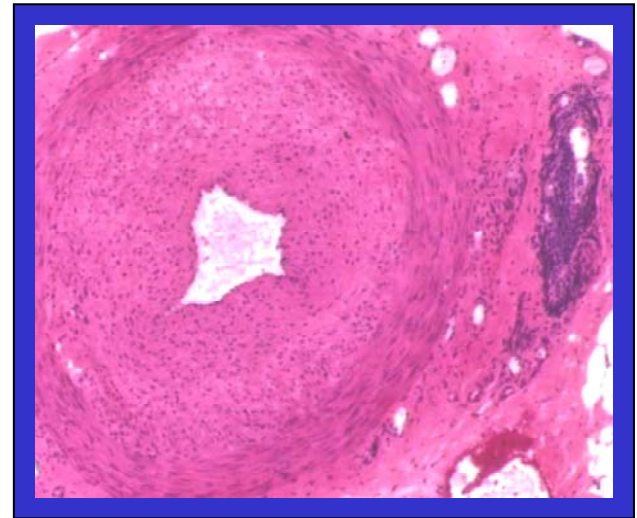
DIAGNÓSTICO DE LA ACG

BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



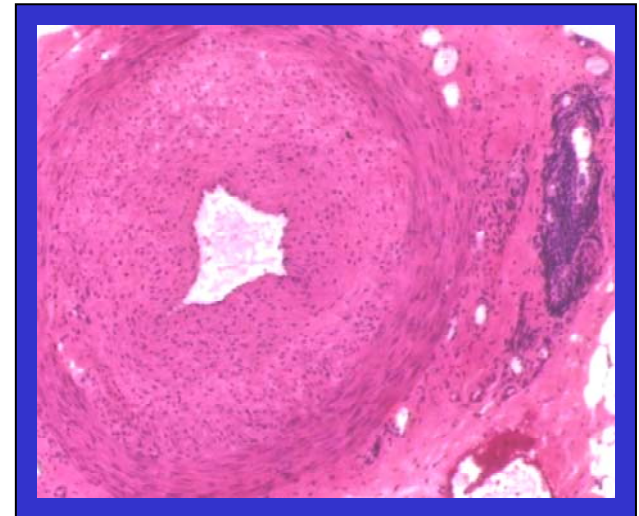
DIAGNÓSTICO DE LA ACG

BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



DIAGNÓSTICO DE LA ACG

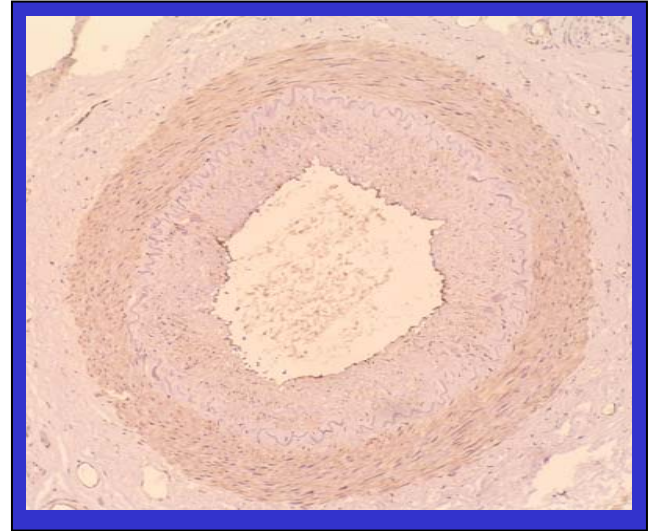
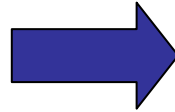
BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



11% VASCULITIS NECROSANTE SISTÉMICA

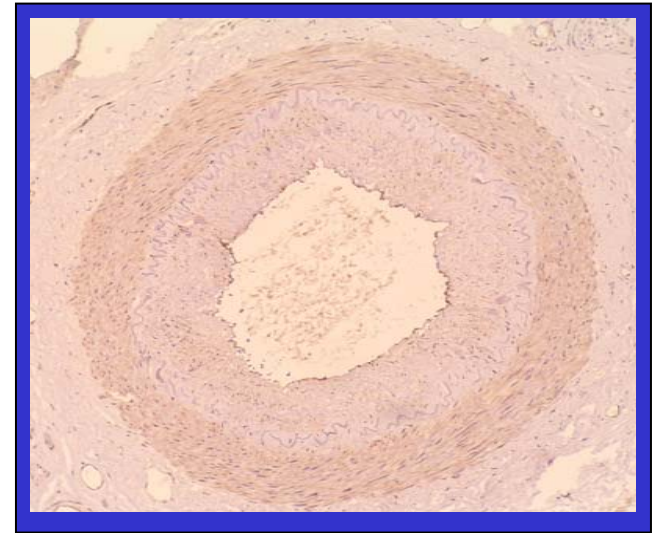
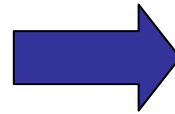
DIAGNÓSTICO DE LA ACG

BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



DIAGNÓSTICO DE LA ACG

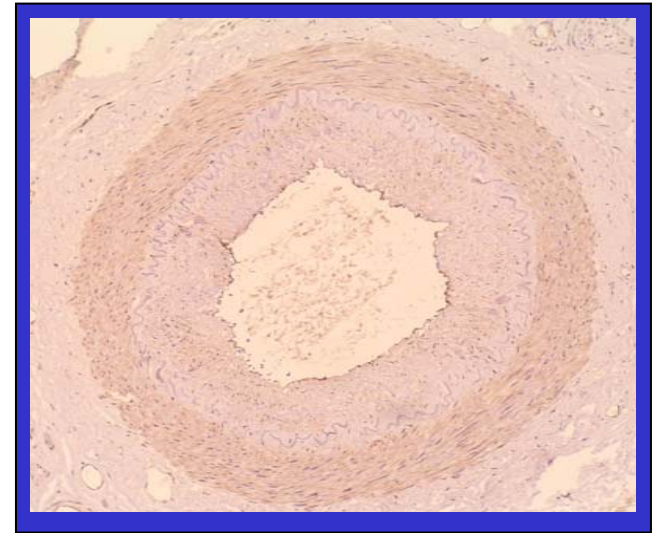
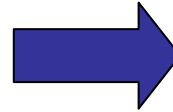
BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO

DIAGNÓSTICO DE LA ACG

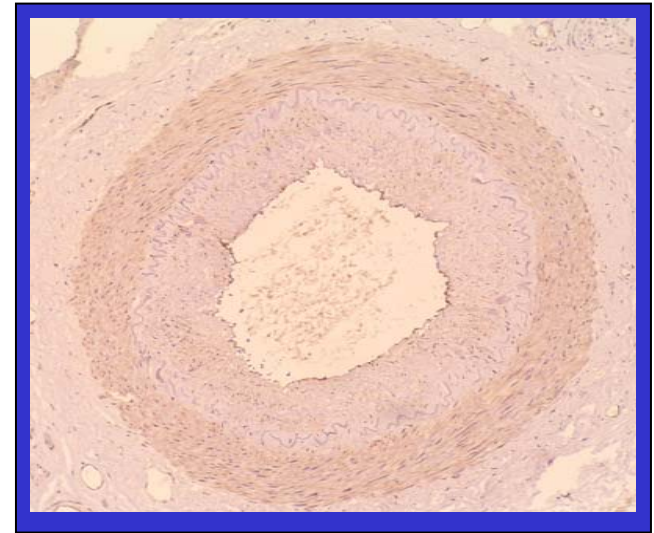
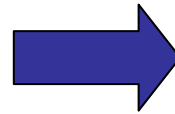
BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
ECOGRAFÍA/RNM

DIAGNÓSTICO DE LA ACG

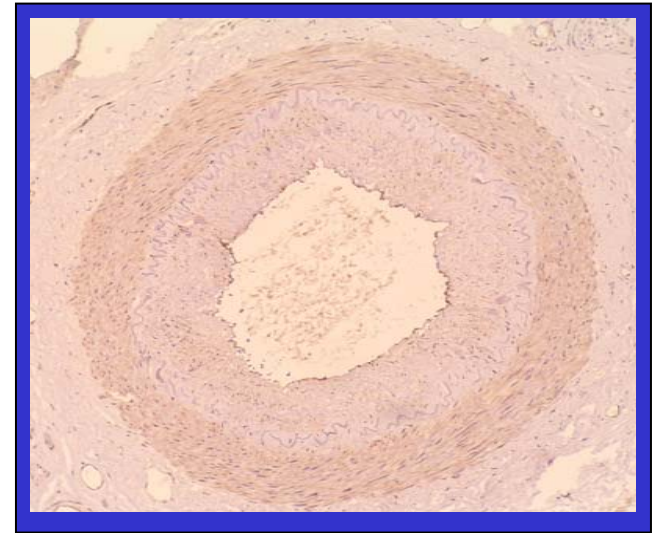
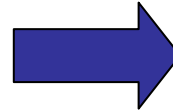
BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
ECOGRAFÍA/RNM
AFECTACIÓN AÓRTICA

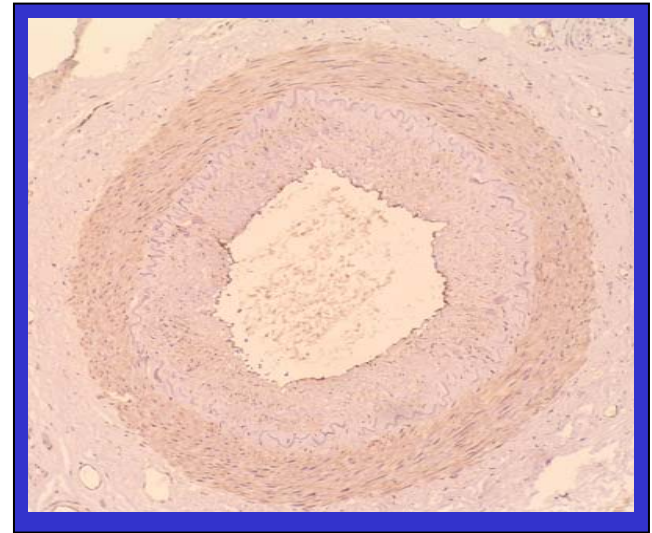
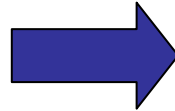
DIAGNÓSTICO DE LA ACG

BIOPSIA DE LA ARTERIA TEMPORAL



DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
ECOGRAFÍA/RNM
AFECTACIÓN AÓRTICA
DIAGNÓSTICO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO DE LA ACG



CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Edad > 50 años

ACR

Cefalea de aparición reciente

Anomalías a la exploración de la AT

VSG elevada

Biopsia demostrando inflamación mononuclear

DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO

ECOGRAFÍA/RNM

AFECTACIÓN AÓRTICA

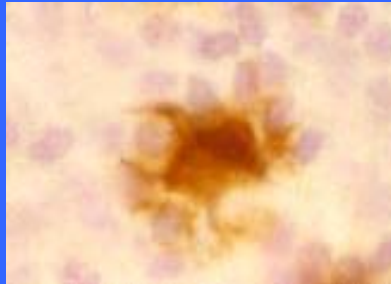
DIAGNÓSTICO CLÍNICO



AGENTES DESENCADENANTES



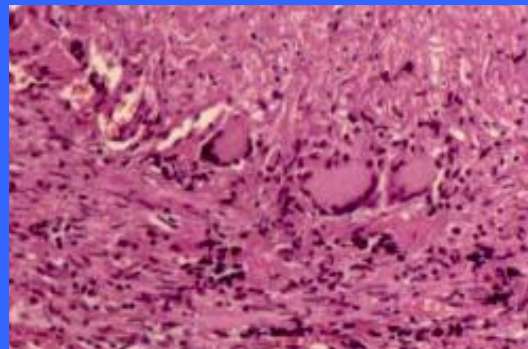
ACTIVACION CÉLULAS DENDRÍTICAS



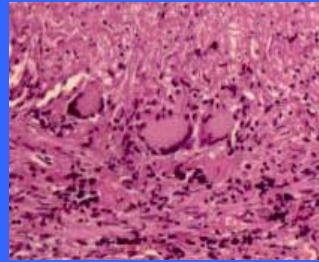
PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA Y ACTIVACION LINFOCITARIA CD4



RESPUESTA Th1



MECANISMOS EFECTORES

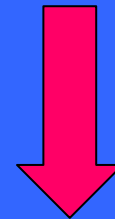
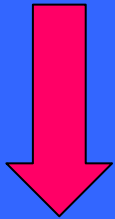


**CITOCINAS
PRO-INFLAMATORIAS
&
FACTORES ANGIOGENICOS
(IL-1 β , TNF α , IL-6, VEGF)**

**FACTORES DE CRECIMIENTO
(PDGF, TGF β)**



**PROTEASAS
ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO**

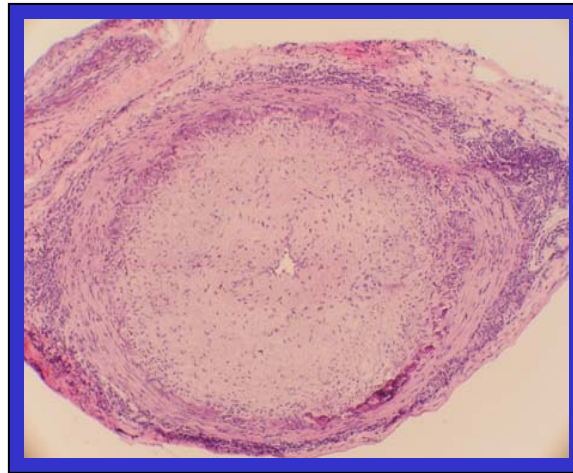


DESTRUCCION DE LA PARED

CASCADAS DE AMPLIFICACIÓN

OCCLUSIÓN VASCULAR

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES



COMPLICACIONES VASCULARES OCLUSIVAS

DESTRUCCIÓN DE LA PARED VASCULAR

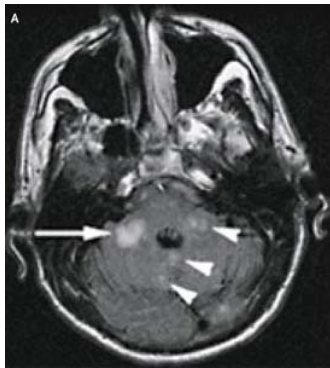
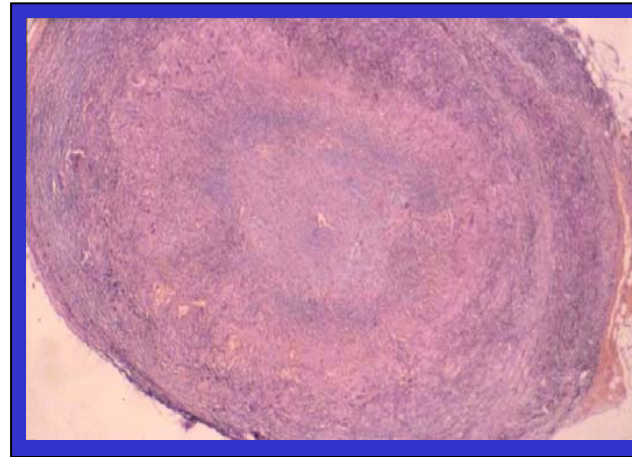
PERSISTENCIA DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA

COMPLICACIONES ISQUÉMICAS EN LA ACG



14%

0.5%



2%

1%

Un 15-20% desarrolla complicaciones isquémicas permanentes
Suelen ser complicaciones precoces y se acumulan en ciertos pacientes
Son más frecuentes en pacientes con respuesta de fase aguda leve

PÉRDIDA DE VISIÓN EN LA ACG

NEURITIS OPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR (60-80%)

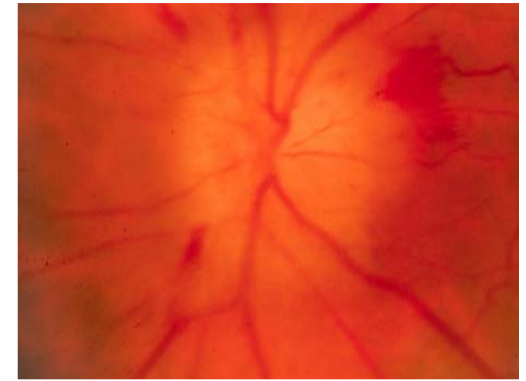
OCLUSIÓN ARTERIA CENTRAL RETINA (12%)

OCLUSIÓN ARTERIAS CILIO-RETINALES (9%)

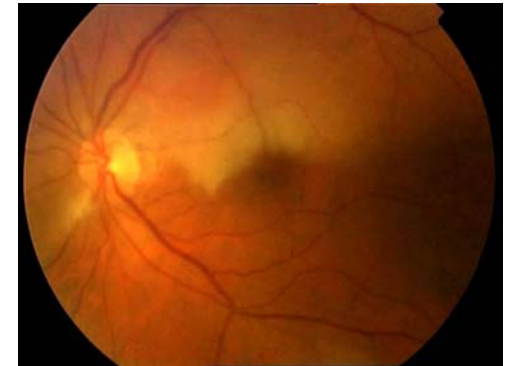
NEURITIS OPTICA ISQUÉMICA POSTERIOR (6%)

ISQUEMIA COROIDEA (1%)

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL (<1%)



NOIA



TACR

NEURITIS ÓPTICA EN LA ACG

Posterior Cerebral Artery

Ophthalmic Artery

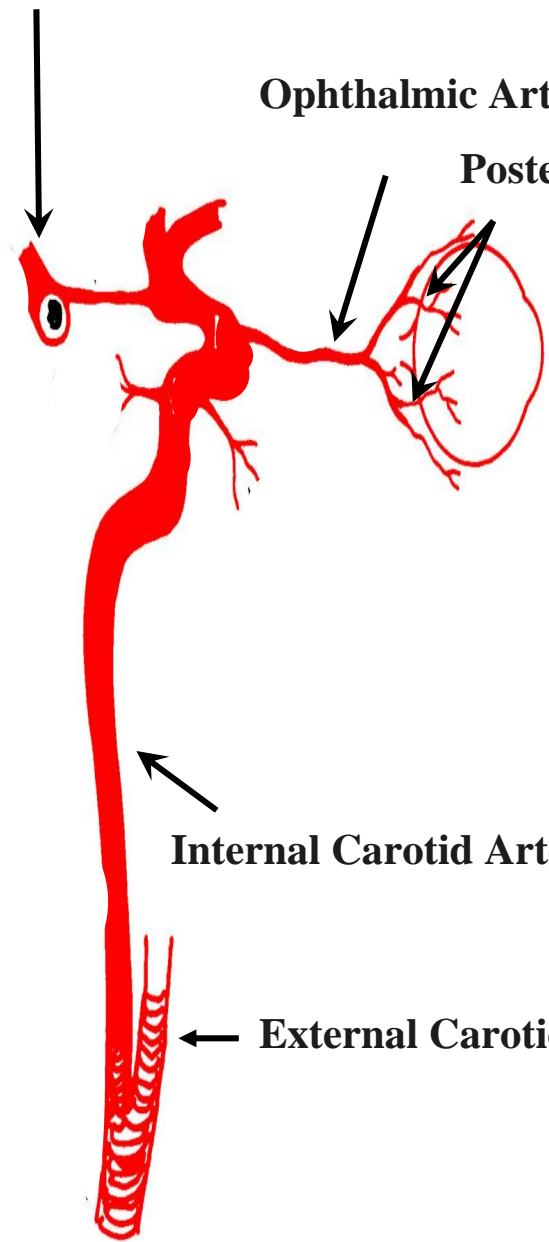
Posterior Ciliary Arteries

Cilio-retinal Arteries

Central Retinal Artery

Internal Carotid Artery

External Carotid Artery



NEURITIS ÓPTICA EN LA ACG

Posterior Cerebral Artery

Ophthalmic Artery

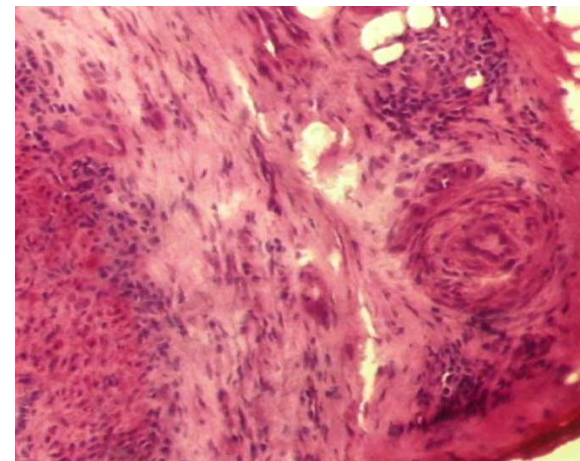
Posterior Ciliary Arteries

Cilio-retinal Arteries

Central Retinal Artery

Internal Carotid Artery

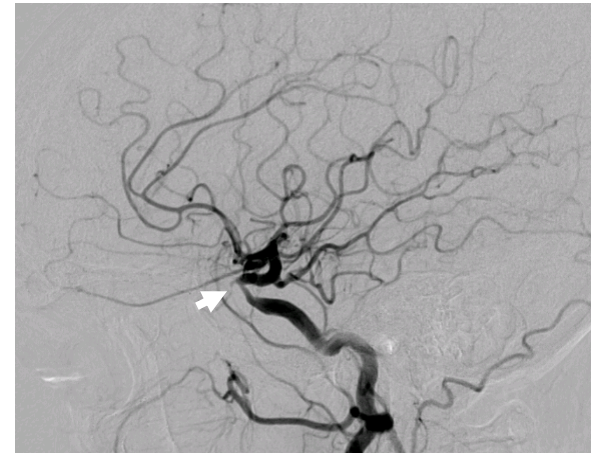
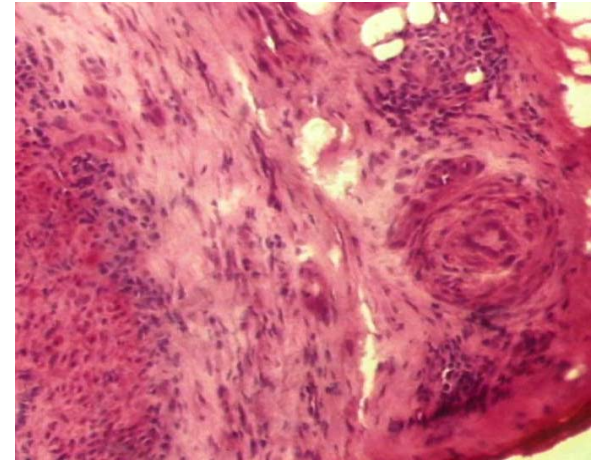
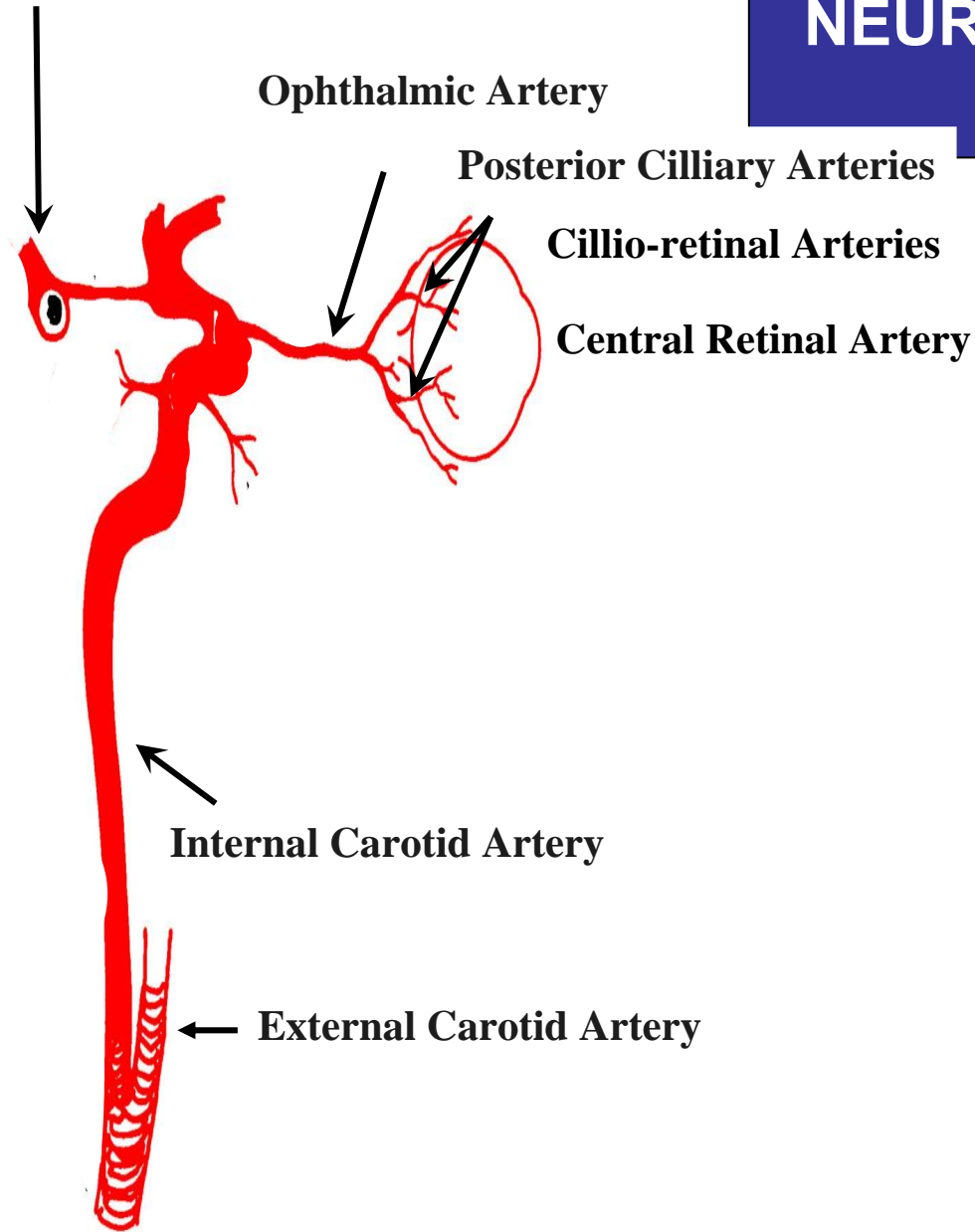
External Carotid Artery



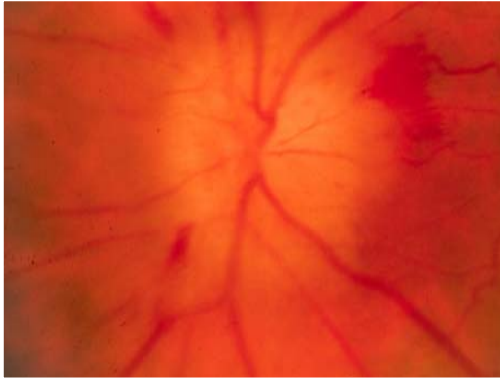
Esteban MJ et al Arthritis Rheum 2001

Posterior Cerebral Artery

NEURITIS ÓPTICA EN LA ACG



TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES ISQUÉMICAS



**Metil-prednisolona ev
Aspirina**

*Hayreh SS et al **Ophthalmology** 2003
Nesher G et al **Arthritis Rheum** 2004
Lee MS et al **Arthritis Rheum** 2006
Salvarani C et al **Arthritis Rheum** 2007*

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES ISQUÉMICAS



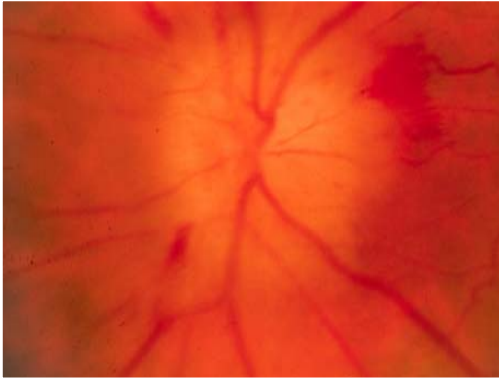
Metil-prednisolona ev
Aspirina



Prevención de deterioro adicional 90%
Mejoría 4%

*Hayreh SS et al **Ophthalmology** 2003*
*Nesher G et al **Arthritis Rheum** 2004*
*Lee MS et al **Arthritis Rheum** 2006*
*Salvarani C et al **Arthritis Rheum** 2007*

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES ISQUÉMICAS



**Metil-prednisolona ev
Aspirina**

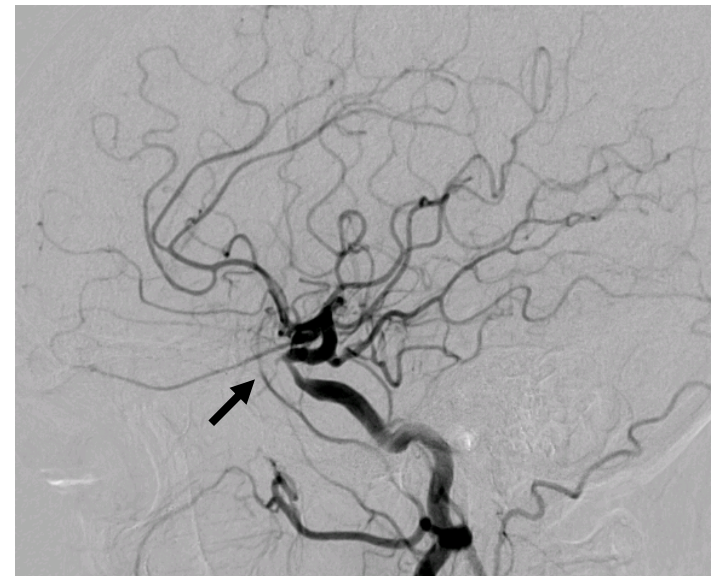
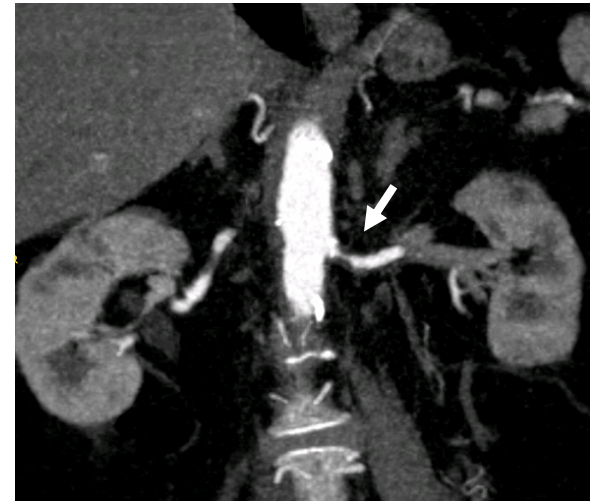
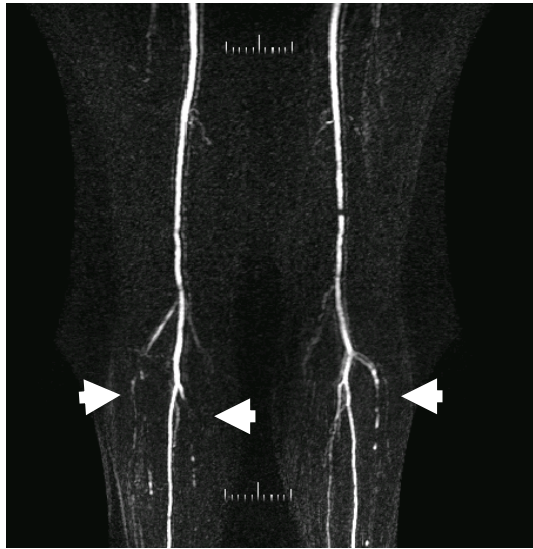


**Prevención de deterioro adicional 90%
Mejoría 4%**

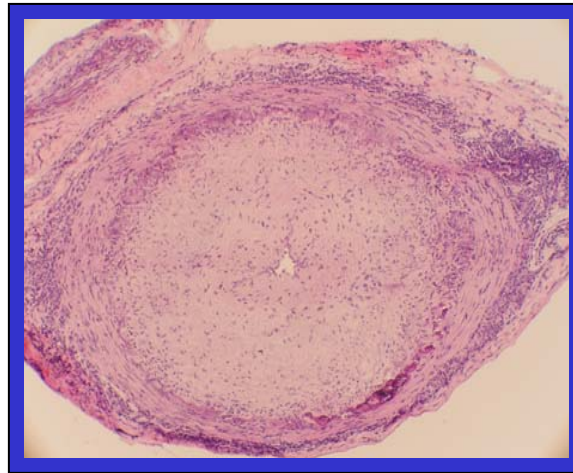
*Hayreh SS et al **Ophthalmology** 2003
Nesher G et al **Arthritis Rheum** 2004
Lee MS et al **Arthritis Rheum** 2006
Salvarani C et al **Arthritis Rheum** 2007*

Progresión 5-10%

ESTENOSIS VASCULARES EN LA ACG



ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

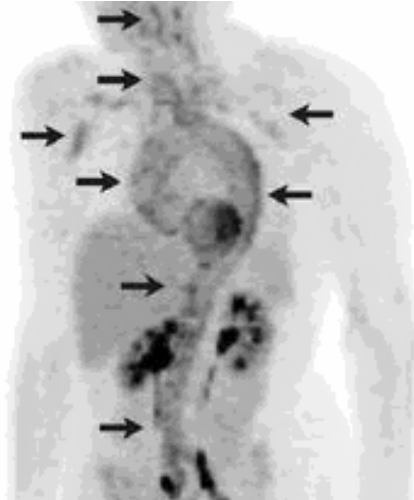


COMPLICACIONES VASCULARES OCLUSIVAS

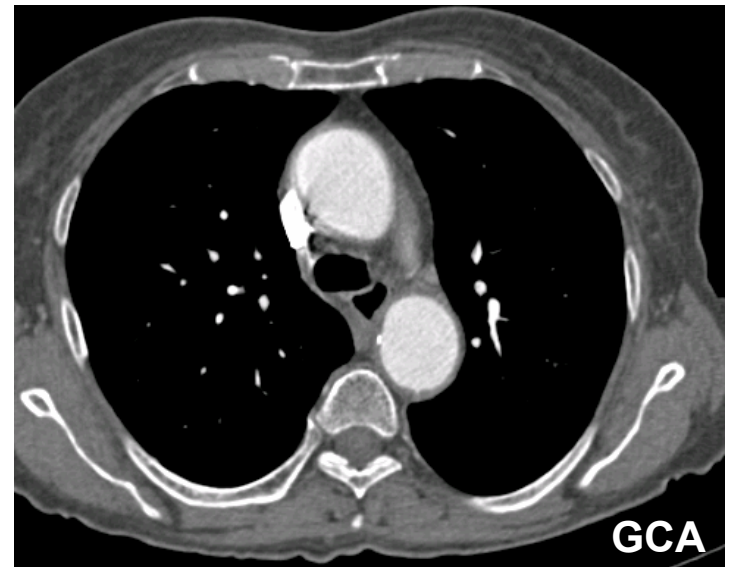
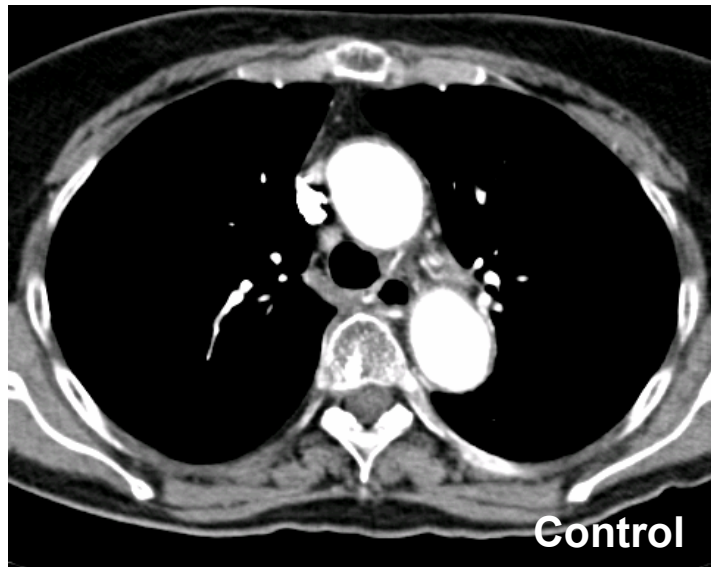
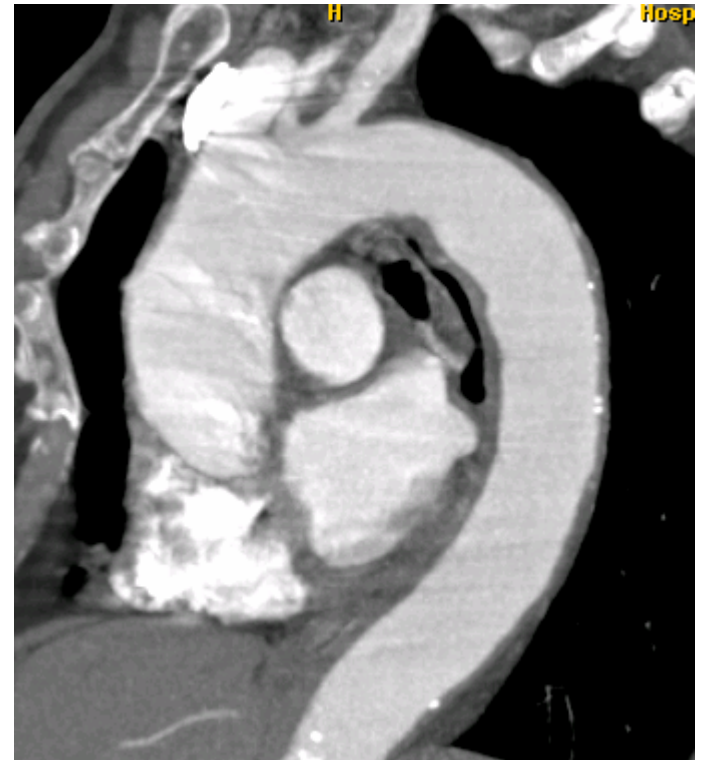
DESTRUCCIÓN DE LA PARED VASCULAR

PERSISTENCIA DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA

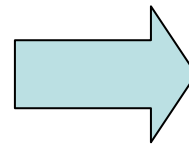
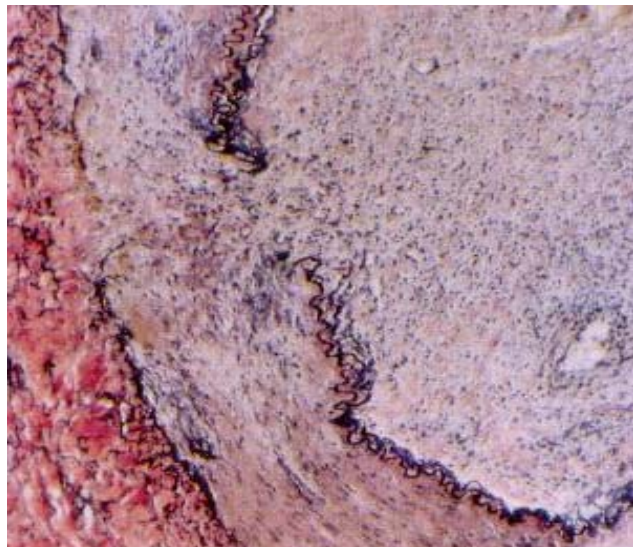
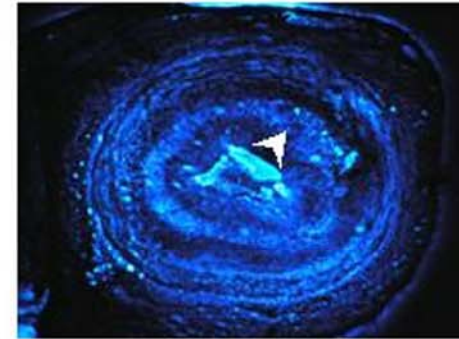
AORTIC INVOLVEMENT IN GCA



Blockmans D et al. Arthritis Rheum 2006



DESTRUCCION VASCULAR



DILATACIÓN ANEURISMÁTICA EN LA ACG

SERIES RETROSPECTIVAS

Evans JM et al Ann Intern Med 1995 → 15% at 4.9 years

Nueninghoff DM et al Arthritis Rheum 2003 → 18% at 7.6 years

Gonzalez-Gay MA et al Medicine 2004 → 9.5% at 38.5 months

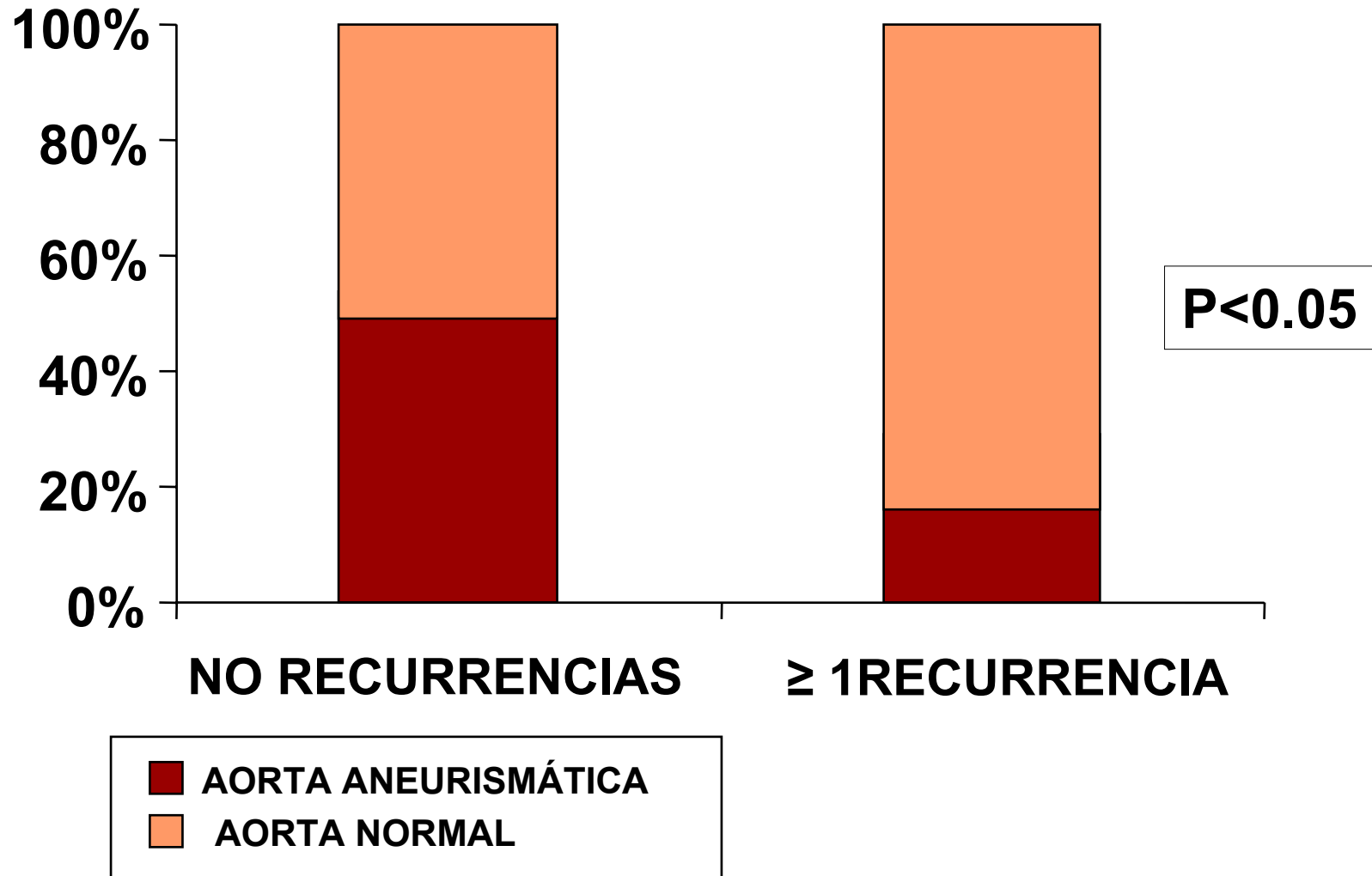
SCREENING PROSPECTIVO (N=54)



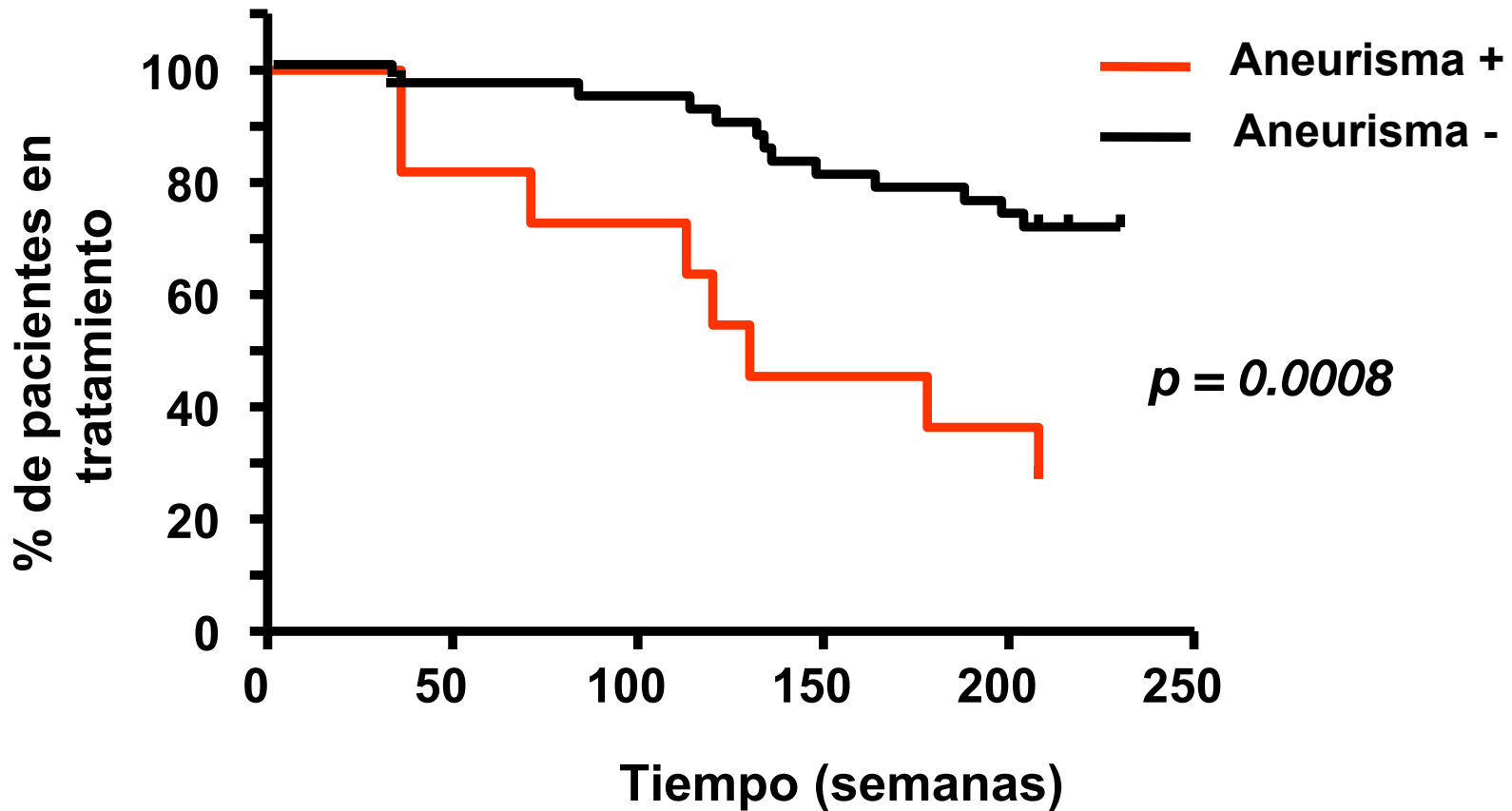
García-Martínez A et al Arthritis Rheum 2008 → 22.2% at 5.4 years

TORÁCICA/ABDOMINAL	11/1
HOMBRE/MUJER	7/5
CANDIDATOS A CIRUGÍA	5/12

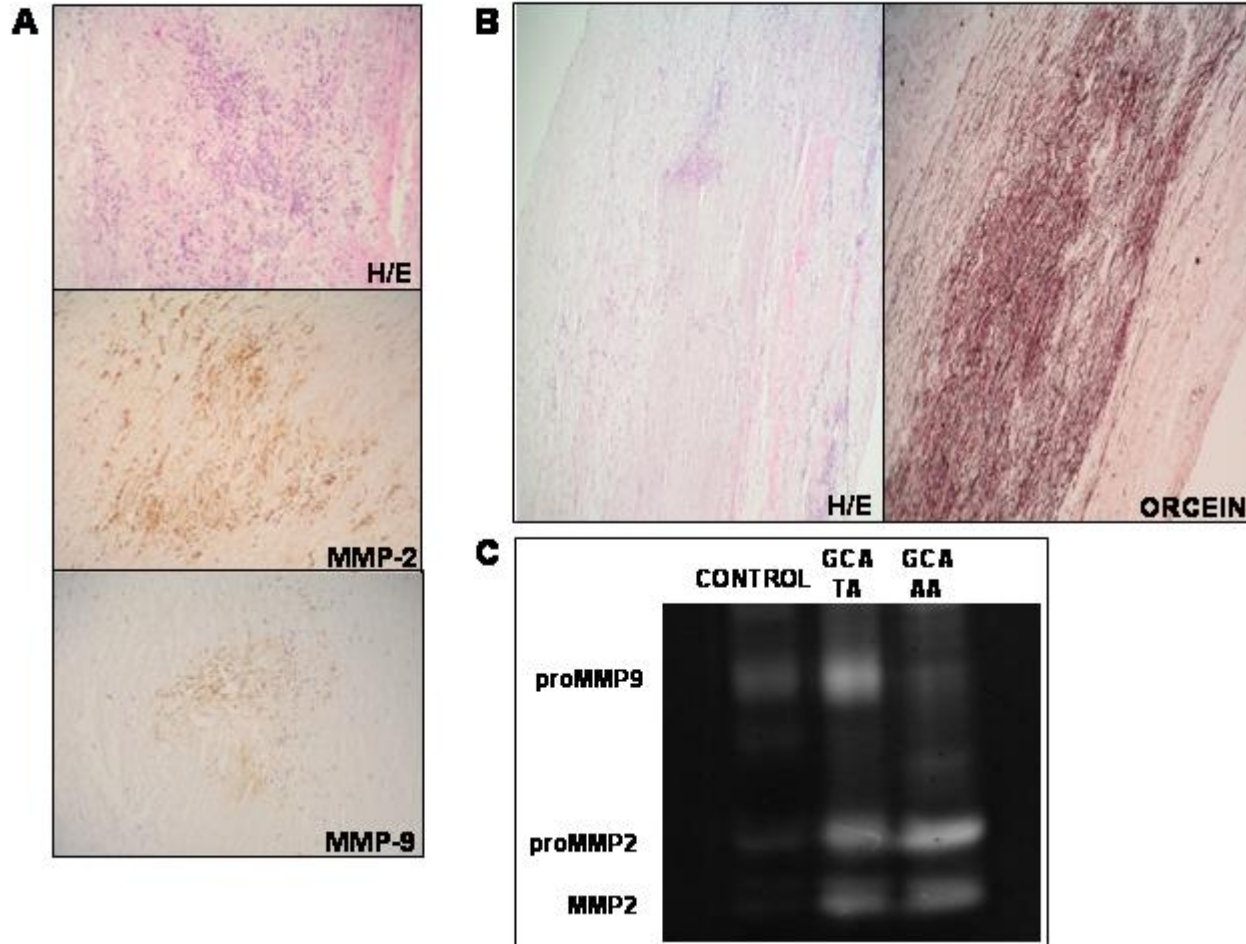
DILATACIÓN AÓRTICA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA



DILATACIÓN AÓRTICA Y REQUERIMIENTOS TERAPÉUTICOS



ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE UN ANEURISMA INTERVENIDO



INTERROGANTES ABIERTOS

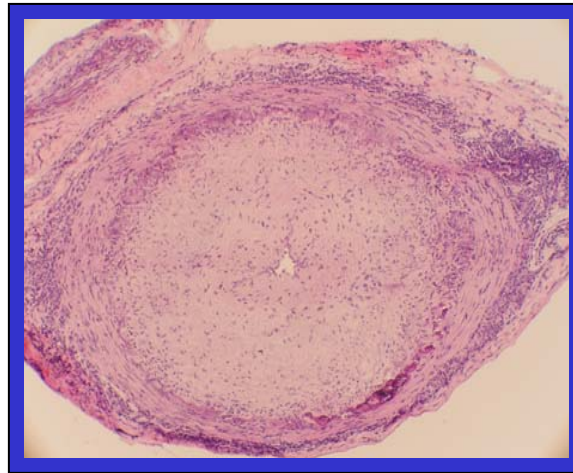
¿Aparecen los aneurismas aórticos a consecuencia de actividad inflamatoria persistente subclínica?

¿Ocurren a consecuencia de la lesión inicial?

El descubrimiento de un aneurisma
¿debe implicar algún cambio terapéutico?

¿Podría algún cambio en las pautas de tratamiento actuales (dosis, duración) modificar la incidencia de aneurisma aórtico?

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

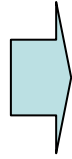


COMPLICACIONES VASCULARES OCLUSIVAS

DESTRUCCIÓN DE LA PARED VASCULAR

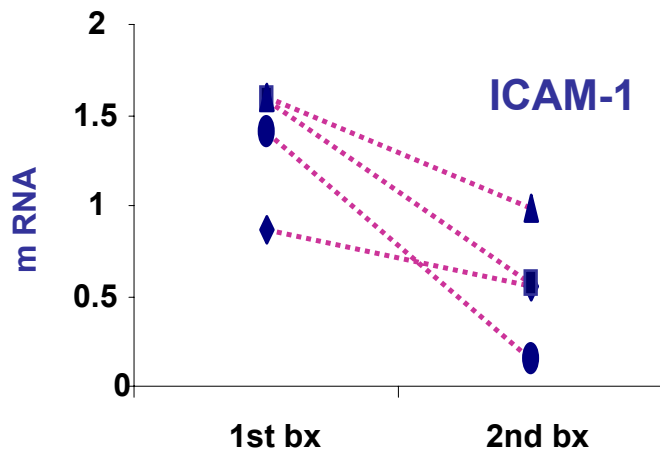
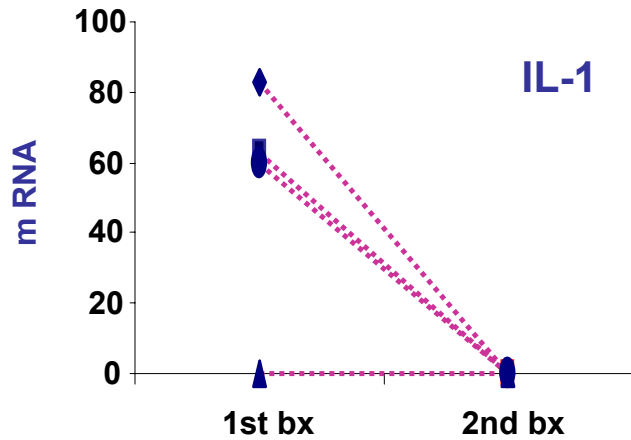
PERSISTENCIA DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA

GLUCOCORTICOIDES

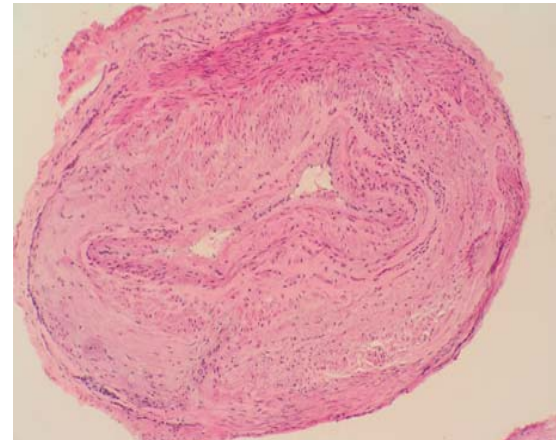
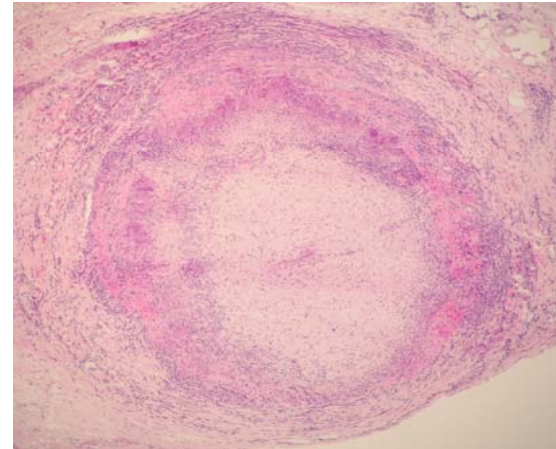


REMISIÓN CLÍNICA

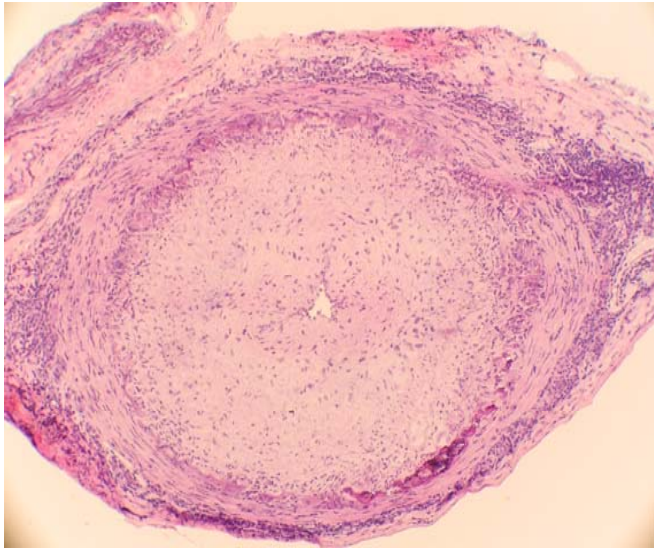
CAMBIOS FUNCIONALES



CAMBIOS MORFOLÓGICOS



ACG: EVOLUCIÓN



REMISIÓN CLÍNICA ESPONTÁNEA

REMISIÓN COMPLETA FÁCIL (10-15%)

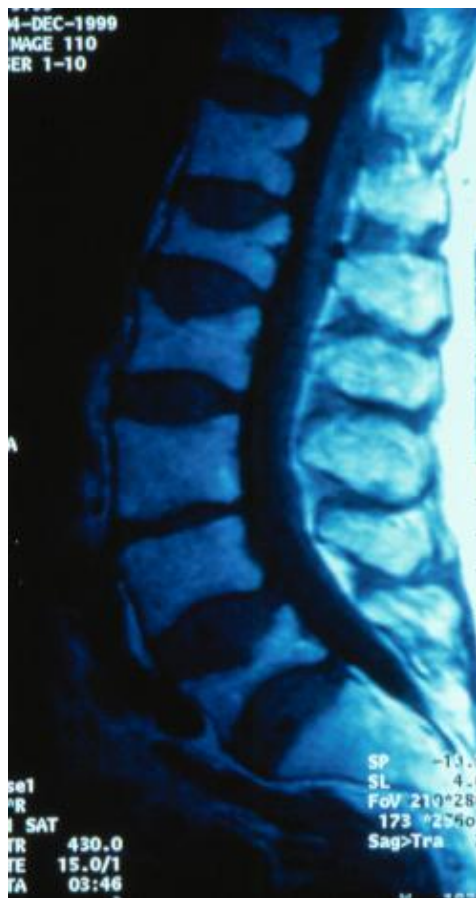
REMISIÓN CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

(40%) PCR, haptoglobina, VSG elevadas
vWFAg elevado
IL-6 elevada

ENFERMEDAD RECIDIVANTE (40%)

ENFERMEDAD RESISTENTE (10-15%)

YATROGENIA POR GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON ACG

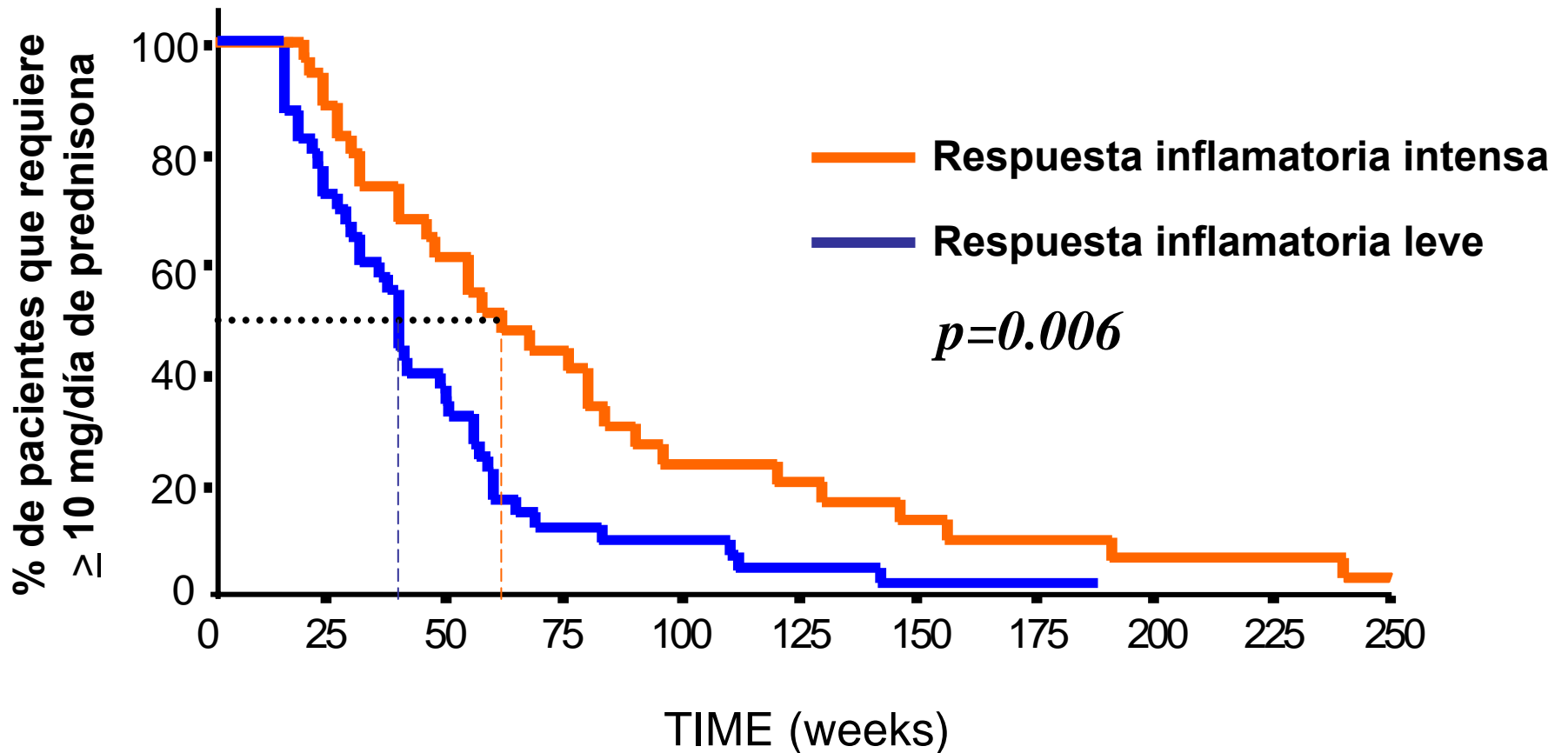


Hipertensión	38 %
Hipercolesterolemia	29 %
Fracturas	29 %
Cushing y aumento de peso	17 %
Cataratas	17 %
Infección grave	13 %
Hemorragia digestiva	8 %
Micosis cutánea o ungueal	8 %
Miopatía	8 %
Glaucoma	4 %

86% desarrolla algún efecto adverso
70% ≥ 2 efectos secundarios

**¿QUÉ FACTORES SE HALLAN INVOLUCRADOS EN LA
PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA
CLÍNICAMENTE RELEVANTE?**





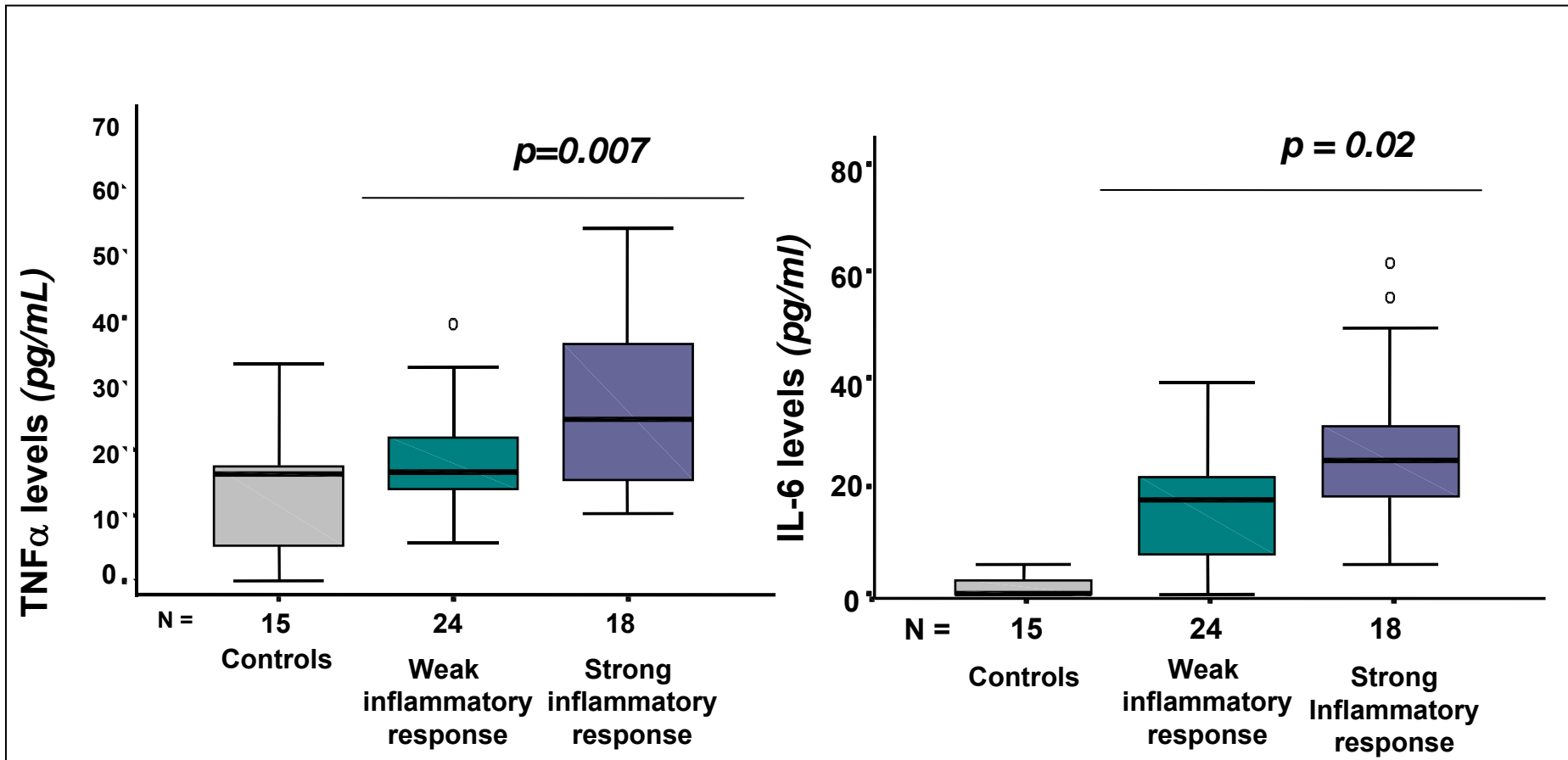
-MAYORES DOSIS DE PREDNISONA ACUMULADAS
-MÁS RECURRENCIAS

Hernández-Rodríguez J et al *Arthritis Rheum* 2002

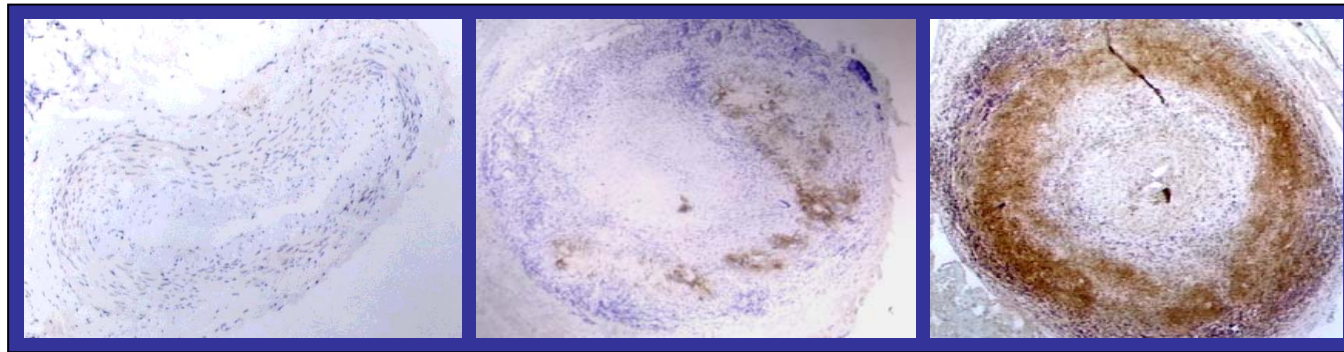
Weyand CM et al *Arch Intern Med* 1999
Salvarani C *Arthritis Rheum* 2005

PMR

TNF α e IL-6 CIRCULANTES en la ACG



TNF α EXPRESSION IN GCA

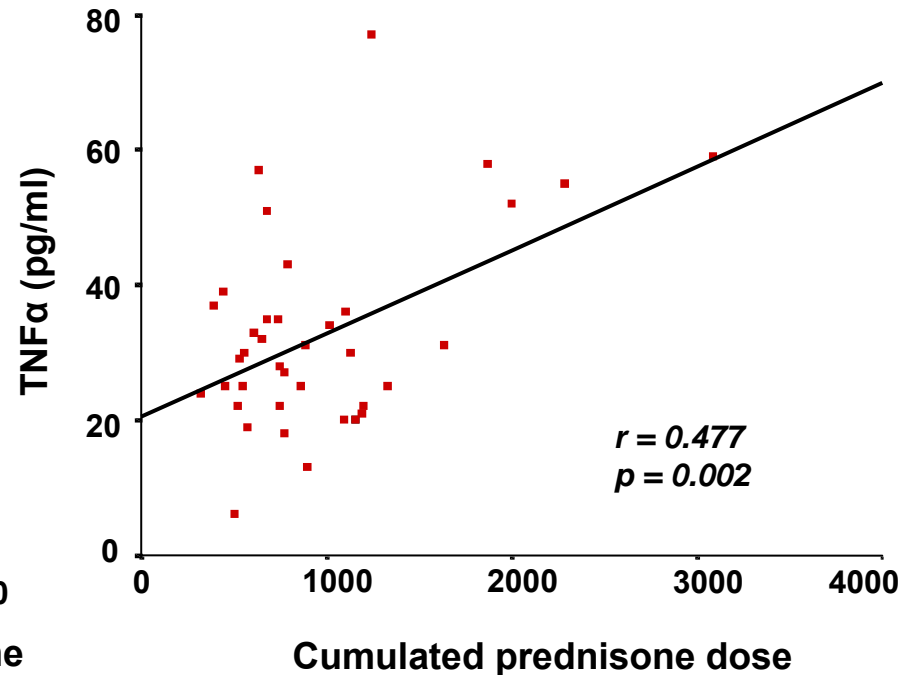
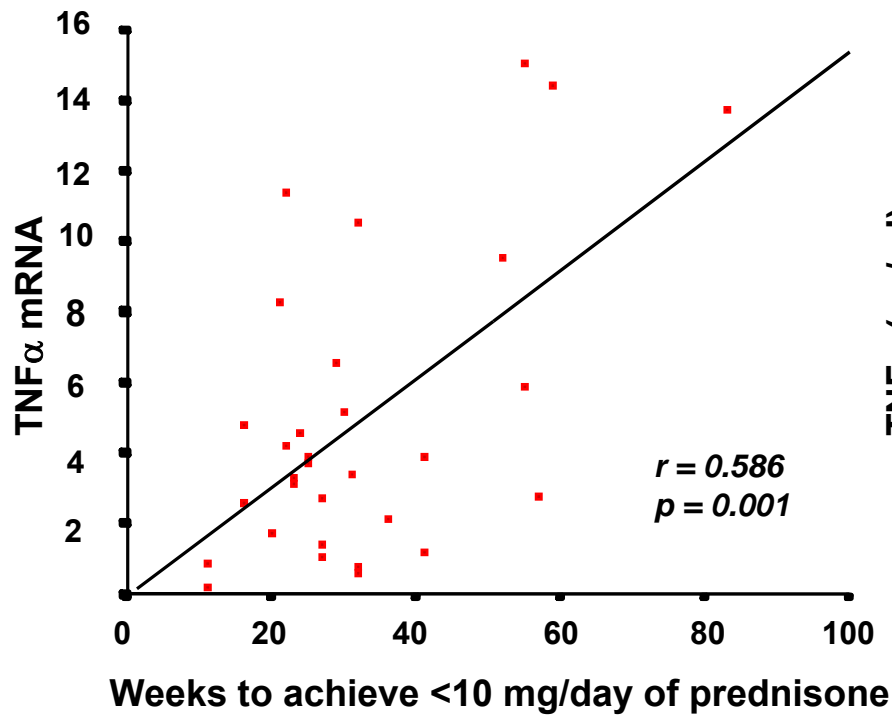


CONTROL

WEAK

STRONG

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE



Proinflammatory cytokines

IL-1 and IL-6

Endothelial adhesion molecules

E-selectin, ICAM-1, VCAM-1)

MMPs
MMP-1, MMP-3

TNF α

PG E2, iNOS

Chemokines

IL-8, MCP-1

Angiogenic factors & receptors

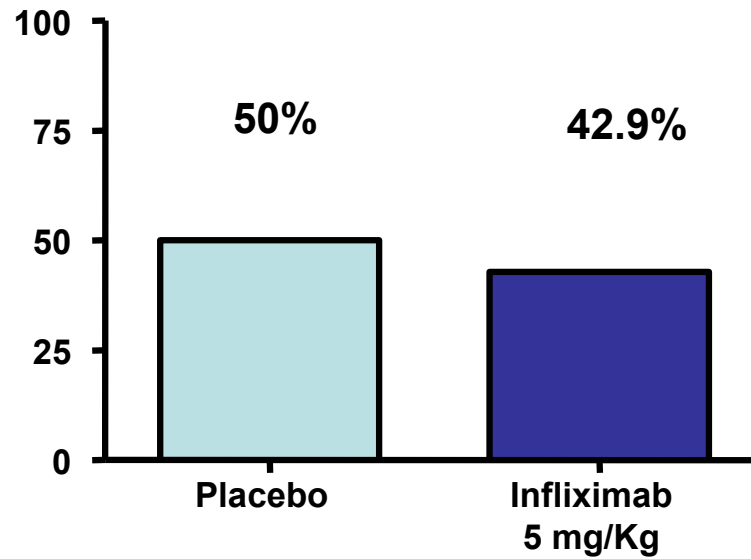
VEGF, Tie-1

IS TNF α INVOLVED IN DISEASE PERSISTENCE ?



Multicenter Clinical Trial (INSSYS / Centocor)

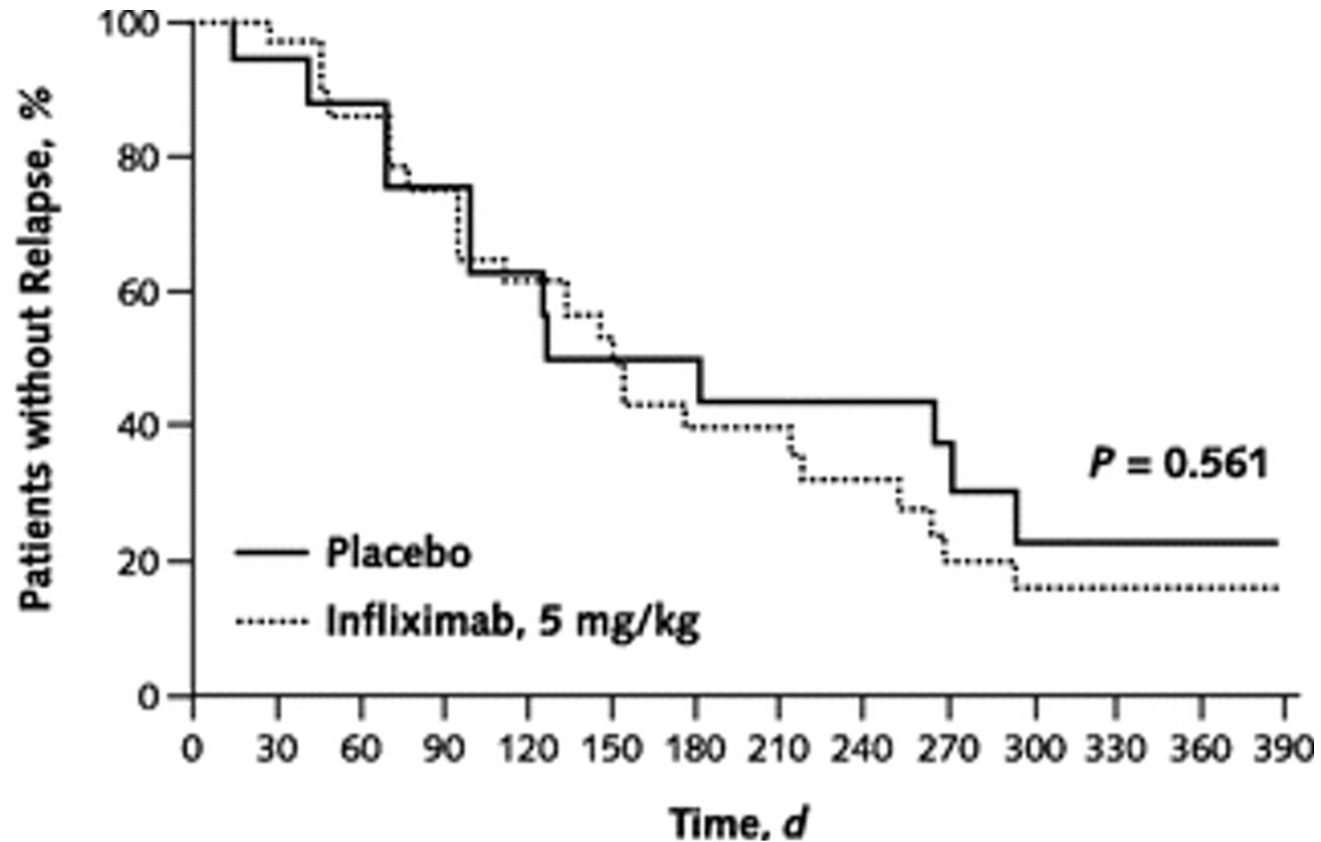
PROPORTION OF RELAPSE-FREE SUBJECTS AT WEEK 22



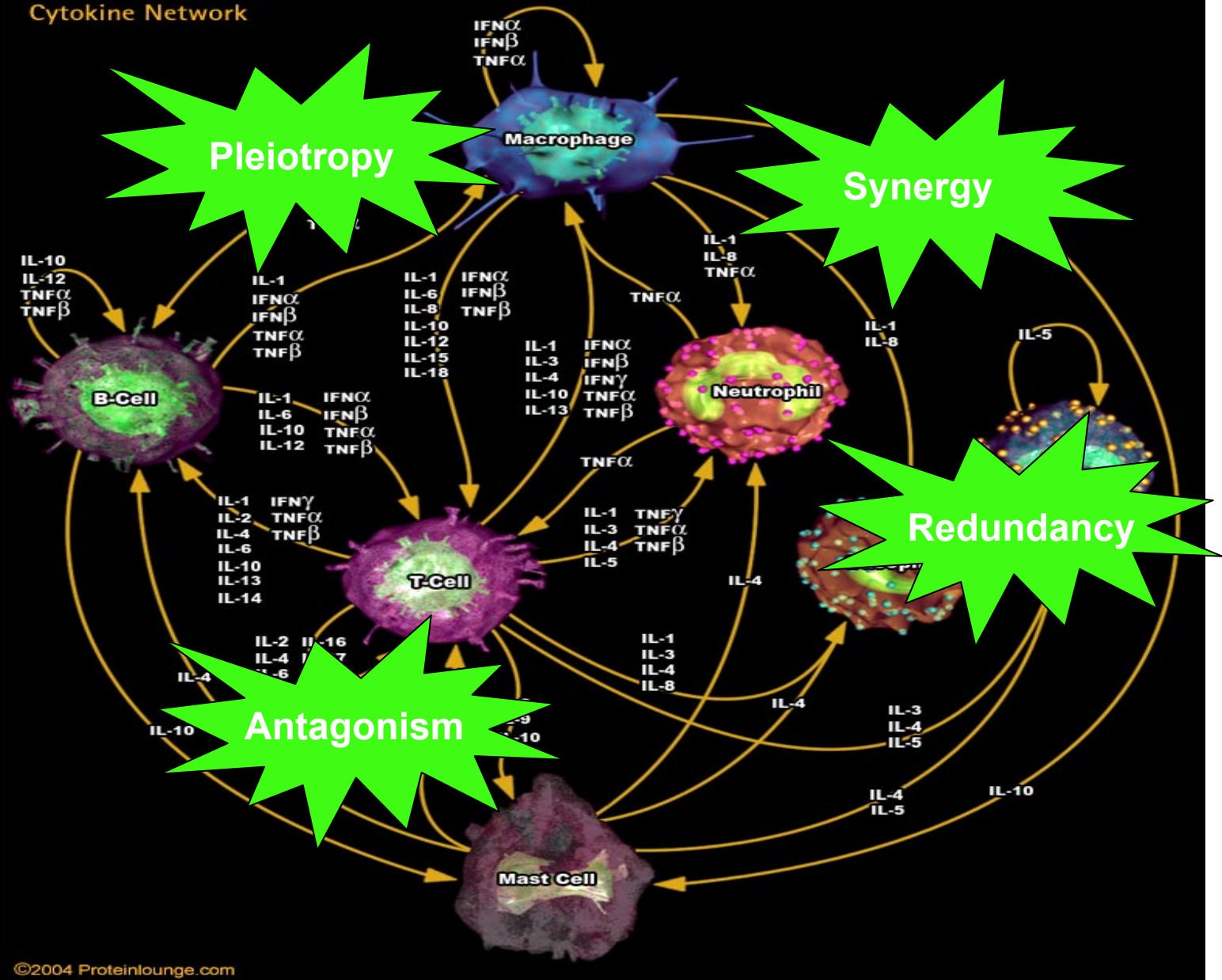
NO DIFFERENCES IN PROPORTION OF RELAPSE-FREE SUBJECTS OVER TIME

NO DIFFERENCES IN CUMULATIVE CORTICOSTEROID DOSES

Kaplan-Meier estimate of the proportion of patients who remained relapse-free through the end of the study



Cytokine Network



CORTICOSTEROID-SPARING AGENTS

OPCIONES ENSAYADAS

Methotrexate (1A)
Azatioprina (1B) ?
Etanercept (1B) ?

OPCIONES EN INVESTIGACIÓN

Abatacept

De Silva M et al Ann Rheum Dis 1986

Mahr A et al Arthritis Rheum 2007

Hoffman GS, Cid MC et al Arthritis Rheum 2002

Jover JA et al Ann Intern Med 2001

Hoffman GS et al Arthritis Rheum 2004

Martínez-Taboada VM et al Ann Rheum Dis 2008

J Hernández-Rodríguez



A García-Martínez



E Lozano García



S Prieto

G Espígol Frigolé



M Segarra Blasco