



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Manifestaciones Clínicas y
Susceptibilidad Genética de la
Arteritis de Células Gigantes
Extracraneal

Clinical Manifestations and
Genetic Susceptibility of
Extracranial Giant Cell Arteritis

Autor/a: Javier García García

Director/es: Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Codirector/es: Ricardo Blanco Alonso

Santander, 1 de Junio de 2021

Índice

Resumen:.....	- 2 -
Introducción:	- 2 -
Objetivos:	- 14 -
Metodología:	- 14 -
Resultados y Discusión:.....	- 16 -
Conclusiones:.....	- 22 -
Bibliografía:	- 23 -
Agradecimientos:.....	- 26 -

Resumen:

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis más común en adultos mayores de 50 años en los países occidentales. Además del patrón típico de afectación isquémica craneal, se ha descrito recientemente un patrón de afectación de grandes vasos extracraneales, la ACG extracraneal. Los pacientes con este patrón presentan sintomatología diferente a la descrita para el diagnóstico de la ACG típica craneal: afecta a pacientes más jóvenes y suele caracterizarse por una clínica inespecífica como síndrome constitucional, fiebre, o polimialgia reumática (PMR) atípica refractaria al tratamiento con glucocorticoides. Debido a su clínica inespecífica, la ACG extracraneal suele estar infradiagnosticada, por lo que su incidencia y prevalencia son desconocidas. En este estudio hemos identificado 70 pacientes (48 mujeres/22 hombres; edad media $63,9 \pm 9,8$ años) con ACG extracraneal diagnosticados desde Enero de 2012 a Marzo de 2021 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). La incidencia anual media para el área sanitaria del HUMV es de 9,2 [IC95%: 7,08-11,32] casos por cada 100.000 personas mayores de 50 años. La PMR refractaria fue el síntoma más frecuente. Esta cohorte de pacientes formó parte de un estudio multicéntrico que tenía como objetivo el estudio de la susceptibilidad genética de la ACG extracraneal en el que se ha observado que tanto la ACG craneal como la ACG extracraneal se asocia con *HLA-DRB1*0401* y *HLA-B*15:01*.

Giant cell arteritis is the most common vasculitis in patients over 50 years old in Western countries. In addition to the typical pattern of cranial ischemic manifestations, an extracranial large vessel pattern of GCA, LVV-GCA, has been recently described. Patients with this pattern show different symptoms than those with the typical GCA cranial phenotype: they are usually younger and present with unspecific manifestations such as constitutional syndrome, fever, or atypical PMR refractory to glucocorticoid therapy. Due to its non-specific symptoms, it is usually under-diagnosed, and its incidence and prevalence remains unknown. In the present study we identified 70 patients (48 women/22 men, mean age $63,9 \pm 9,8$ years) diagnosed with LVV-GCA at Marquis of Valdecilla University Hospital between January 2012 and March 2021. The incidence of LVV-GCA was 9,2 per 100.000 population aged 50 years and older (95% confidence interval: 7,08-11,32). Atypical refractory PMR was the most common clinical manifestation. This cohort of patients was part of a multicentric study that studied the genetic susceptibility in LVV-GCA. The presence of both *HLA-DRB1*0401* y *HLA-B*15:01* increases the susceptibility to cranial and LVV-GCA.

Palabras clave: ACG, PMR, HLA e Incidencia

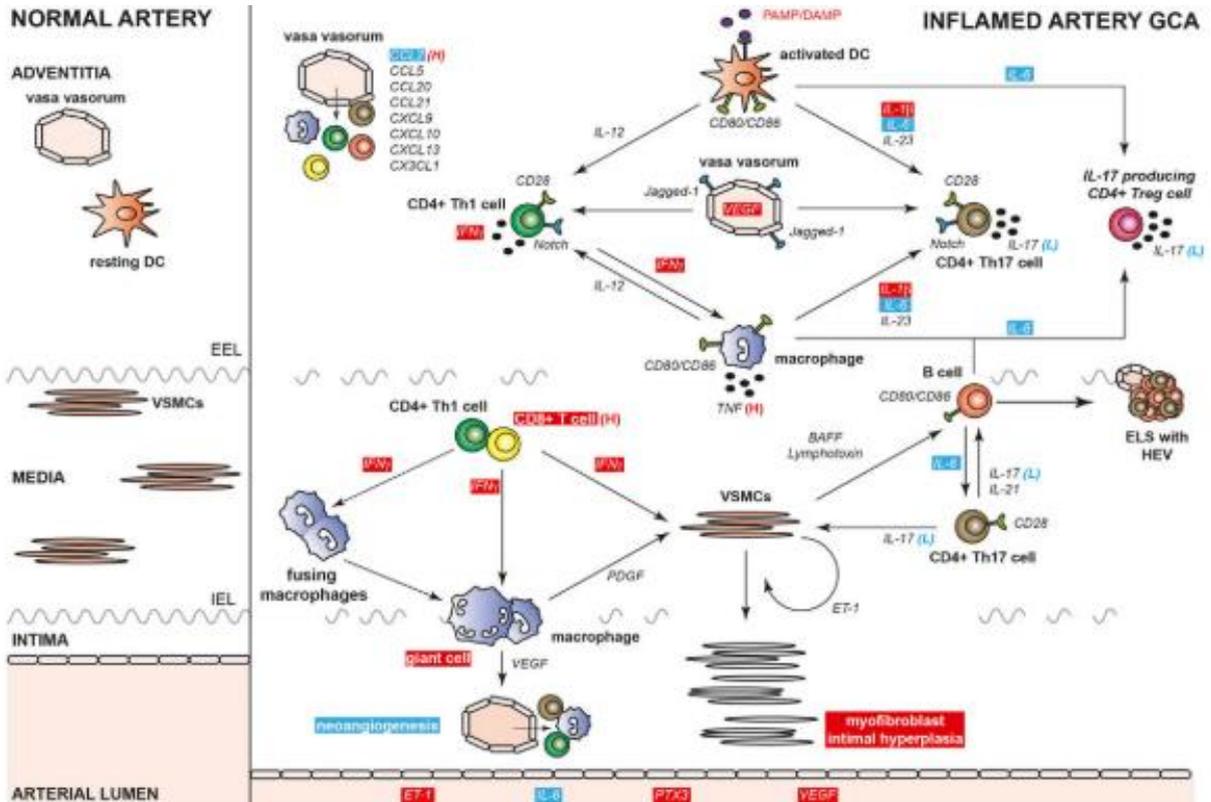
Introducción:

La arteritis de células gigantes (ACG), o arteritis de Horton, ha sido clasificada dentro del grupo de vasculitis de grandes vasos de acuerdo con la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill 2012 (1). La ACG afecta a vasos de mediano y gran calibre, mostrando predilección por la afectación de las ramas de la arteria carótida. Afecta principalmente a individuos mayores de 50 años (2) y cuya afectación en mujeres es cerca del doble que en hombres. Es la vasculitis más común en adultos procedentes de Europa y Norte América con una incidencia entre 1/3.000 – 1/25.000 en individuos mayores de 50 años, aunque la mayoría se diagnostican entorno a los 70-75 años. Muchos artículos confirman que la incidencia de ACG es mayor en individuos de raza blanca, especialmente en aquellos con antecesores de origen escandinavo (2). Su prevalencia se estima en torno a 60-200 casos por 100.000 habitantes, dependiendo de las diferentes áreas geográficas (3,4). Datos epidemiológicos muestran que en España su incidencia es de 12 nuevos casos al año por cada 100,000 personas mayores de 50 años. Este dato se refiere a casos confirmados histológicamente, mediante una biopsia de la arteria temporal. Por ello, se estima que la incidencia puede ser mucho mayor.

Hasta donde sabemos, la ACG es una enfermedad de herencia poligénica en la que los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) parecen jugar un papel crucial. En este sentido, se ha postulado que la ACG se asocia principalmente con los genes HLA de clase II (fundamentalmente con HLA-DRB1*04) (5), aunque parece que los genes HLA de clase I (HLA-B *15) y de clase III (MICA A5) también contribuyen de alguna manera a la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad.

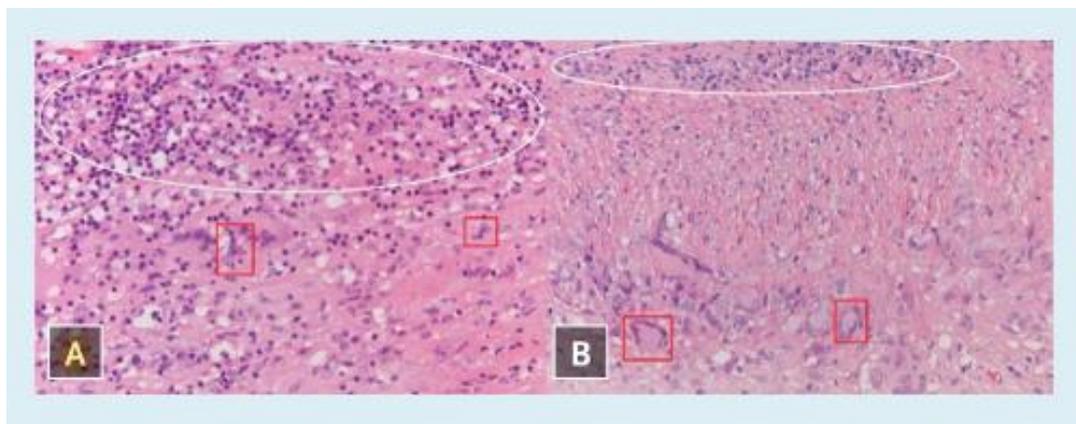
La inmunopatogenia de la ACG no está totalmente esclarecida, pero sí se conoce que la ACG es una vasculitis granulomatosa inmunomediada principalmente por linfocitos T y macrófagos, con afectación transmural (6): En la adventicia de los vasos, las células dendríticas próximas a la *vasa vasorum* son activadas y estimulan a los linfocitos T por medio de las HLA tipo II, citocinas y coestimuladores (p.e.CD8), provocando una activación tanto de los Th1, Th17 como de los Treg. Los linfocitos Th1 y Th17 activarán a las células del músculo liso vascular (CMLV) mediante la liberación de INF- γ e IL-17 respectivamente. Además, se cree que los linfocitos Tc (CD8+) pueden provocar daño vascular mediante la liberación de granzima B. En la capa media vascular, los macrófagos próximos a la lámina elástica interna son activados por los linfocitos Th1 y los CD8+, desarrollándose como células gigantes multinucleadas de manera secundaria al estímulo mediado por INF- γ . Su activación llevará a la liberación de radicales libres por estas, provocando daño oxidativo y la fragmentación de la lámina elástica interna. A su vez liberarán VEGF y PDGF. Finalmente, en la capa íntima del vaso, las CMLV juegan un papel fundamental en la patogénesis. Su activación por los linfocitos Th, mediada por INF- γ , condiciona su desplazamiento desde la media a la íntima, donde se diferencian a miofibroblastos, los cuales tienden a proliferar excesivamente de manera secundaria al estímulo del PDGF liberado por las células gigantes, resultando en una hiperplasia de la

íntima y como consecuencia, disminución de la luz vascular, lo que originará los síntomas isquémicos (7).



(Figura 1) Patología de la ACG: Secuencia de activación de la respuesta inflamatoria vascular. (7) [Fuente: Van der Geest et al. 2018]

El hallazgo histológico más característico en la biopsia de la arteria temporal (BAT), es la presencia de un infiltrado inflamatorio, fundamentalmente formado por linfocitos y células gigantes, en una arteria con fragmentación de la lámina elástica interna e hiperplasia de la íntima formando granulomas, lo que lleva a la disminución de la luz vascular. La inflamación es segmentaria, por lo que podemos tener una biopsia negativa de una arteria afectada (8).



(Figura 2) Tinción de Hematoxina y Eosina a x200 aumentos de la pared de la arteria Aorta (A) y de la arteria Temporal (B). En ambas vemos la presencia de un infiltrado

inflamatorio mediado por linfocitos en la íntima (marcado con círculos blancos) y alguna célula gigante en la media (marcado con cuadrados rojos). Véase también que no se aprecia la lámina elástica interna (8). [Fuente: Lensen et al. 2016]

Clínicamente la ACG ha sido considerada durante muchos años como una vasculitis con manifestaciones típicamente craneales, en la que las arterias más frecuentemente afectadas son las ramas de la arteria carótida externa, así como las arterias derivadas de la oftálmica (rama de la carótida interna). Es por ello por lo que la ACG ha sido denominada tradicionalmente como “arteritis de la temporal”.

Los síntomas clásicos de la ACG incluyen cefalea (generalmente hemicraneal), alteraciones visuales, hipersensibilidad en el cuero cabelludo, claudicación mandibular con la masticación, dolor facial o incluso disfagia. En la exploración física nos podemos encontrar un engrosamiento nodular de la arteria temporal con asimetría y disminución de los pulsos temporales.

La cefalea es el síntoma principal de esta entidad, apareciendo en más de dos tercios de los pacientes, además suele ser el síntoma del debut de la enfermedad. Esta se caracteriza por ser hemicraneal, afectando principalmente al territorio temporal. Sin embargo, también puede darse en los territorios occipital, frontal y parietal, aunque con menos frecuencia. El inicio de una cefalea en un paciente mayor de 50 años, o modificación de su cefalea habitual, deberá ser una señal de alerta para el clínico.

Se ha observado que hasta en un 40-60% de los pacientes con ACG presentan, además, sintomatología de polimialgia reumática (PMR) consistente en dolor y rigidez articular localizado en las cinturas escapular y pelviana.

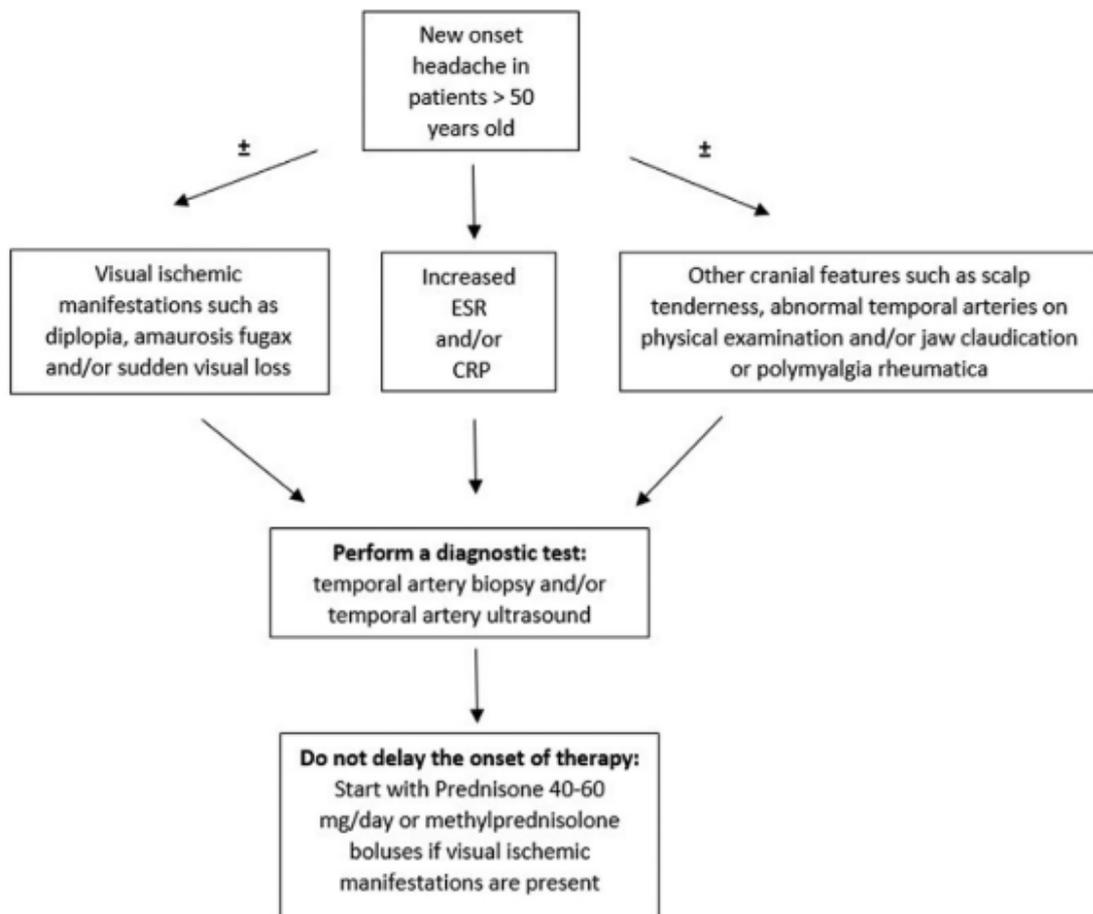
El pronóstico de estos pacientes se encuentra relacionado con las manifestaciones isquémicas, siendo las manifestaciones visuales las más importantes. Ocurren en un 30% de los pacientes, de los que un 15% desarrollarán una pérdida permanente de visión. Pueden presentarse como *amaurosis fugax* (reversible si se trata a tiempo con 40-60 mg Prednisona) o pérdida completa de visión por afectación de las arterias ciliares de la arteria oftálmica, que genera isquemia del nervio óptico. Otras manifestaciones isquémicas graves incluyen los accidentes cerebrovasculares (ACVA) isquémicos, principalmente del territorio vertebro-basilar y claudicación mandibular con la masticación, por afectación de las ramas de la arteria facial (9).

El diagnóstico precoz de esta entidad es muy importante debido al alto riesgo de complicaciones isquémicas graves como la neuritis óptica isquémica aguda (NOIA) y, menos frecuentemente, un ACVA, afectando predominantemente al territorio vertebro-basilar (10). En estos casos se recomienda iniciar tratamiento de forma inmediata con bolos de corticoides endovenosos a dosis de 500mg-1000mg/día, repetidos durante 3 días para evitar la isquemia.

El diagnóstico de la ACG continúa siendo eminentemente clínico. Los actuales criterios de clasificación continúan siendo los criterios de 1990 de la *American College of Rheumatology* (11):

- ❖ Edad > 50 años al comienzo de los síntomas
- ❖ Cefalea de reciente aparición o distinta de la existente
- ❖ Alteraciones en la Arteria Temporal (dolor o hipersensibilidad, ausencia de pulso o alteraciones morfológicas).
- ❖ VSG > 50 mm/h
- ❖ Biopsia Arteria Temporal que demuestra vasculitis con predominio de infiltrado inflamatorio mononuclear con formación de granulomas

La presencia de tres o más de estos criterios se considera suficiente para el diagnóstico de ACG. Actualmente, las últimas guías europeas para el diagnóstico de la vasculitis de grandes vasos proponen que la ecografía de las arterias temporales podría sustituir a la biopsia de la arteria temporal en casos con alta sospecha clínica (12).



(Figura 3) Algoritmo diagnóstico en paciente con sospecha de ACG craneal. La prueba diagnóstica se elegirá en función de la sospecha clínica o el grado de entrenamiento del personal (10). [Fuente: González-Gay et al. 2019]

En los últimos años se ha observado cómo la ACG podría tener un espectro clínico más amplio del que a priori se había descrito. Gracias a la aparición de nuevas técnicas de imagen como la Angio-RM, Angio-TC, ecografía vascular o la PET/TC, se han podido identificar pacientes con afectación de grandes vasos extracraneales que puede ocurrir en ausencia de la afectación clásica craneal de la ACG. Además, estudios histológicos realizados en autopsias y/o en muestras histológicas obtenidas en cirugías cardiovasculares han confirmado la afectación extracraneal de la ACG (13). Las arterias más frecuentemente afectadas son la aorta y sus ramas principales (subclavias, axilares, femorales e ilíacas). Para describir a este tipo de pacientes se ha propuesto el término de ACG extracraneal.

En estos pacientes la clínica predominante es un cuadro polimiálgico que suele debutar a edades más tempranas y que habitualmente asocia síntomas constitucionales tales como fiebre, astenia, pérdida de peso, sudoración nocturna y anemia. En estos pacientes, la elevación de parámetros analíticos de inflamación (PCR y VSG) suelen ser menos marcada que en pacientes con el patrón clásico de ACG craneal.

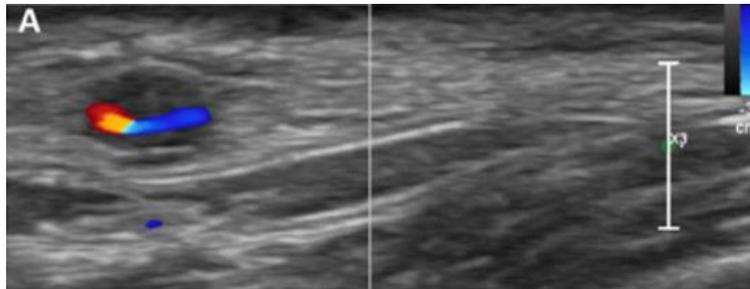
Se ha observado en varios estudios que los pacientes con ACG extracraneal tienen menor riesgo de desarrollo de complicaciones isquémicas craneales (14). Por el contrario, los síntomas suelen ser más refractarios al tratamiento con corticoides y el riesgo de recaída suele ser mayor. Además, pueden desarrollarse graves complicaciones vasculares como estenosis y/o aneurismas en caso de retraso diagnóstico y terapéutico conllevando un importante aumento de la mortalidad en estos pacientes (15).

El desconocimiento de este patrón de la enfermedad, la inespecificidad de los síntomas, así como unos criterios diagnósticos establecidos para ACG clásica "craneal", y la inaccesibilidad de las arterias afectadas para la realización de una biopsia, hacen que de media, la ACG extracraneal presente un retraso diagnóstico de 6 meses (16), lo que supone un aumento de la morbi/mortalidad por aumento del riesgo de complicaciones vasculares importantes.

En la exploración física se recomienda una minuciosa exploración en busca de soplos, asimetría de pulsos, claudicación de miembros, u otros hallazgos similares (10). En cuanto a las pruebas de laboratorio suele observarse elevación de reactantes de fase aguda, anemia y trombocitosis, pero estos hallazgos son inespecíficos (17,18).

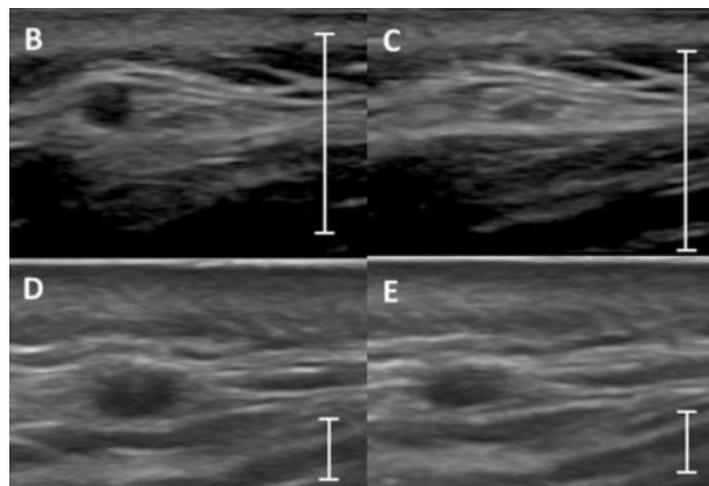
Una vez existe sospecha diagnóstica, las pruebas de imagen son fundamentales para el diagnóstico (12). Existen diferentes técnicas de imagen que han demostrado utilidad para el diagnóstico de la ACG extracraneal: ecografía, angio-TAC, angio-RMN y PET/TAC.

La ecografía es una técnica que presenta varias ventajas como su bajo coste, alta disponibilidad en múltiples centros y ausencia de radiación ionizante. Mediante la ecografía Doppler-color, podemos visualizar el “signo del halo” que consiste en un engrosamiento homogéneo e hipoecogénico de la pared vascular que sugiere inflamación de la misma (19).



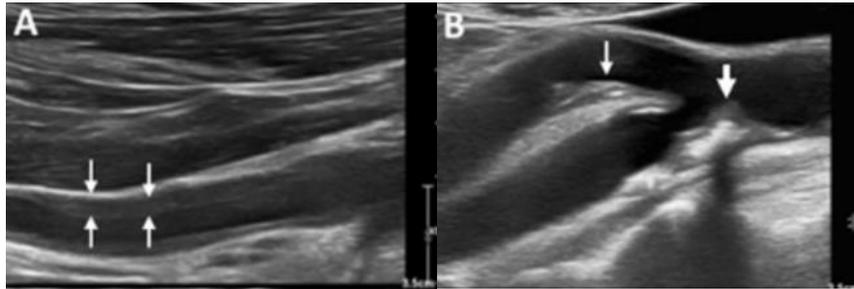
(Figura 4) Ecografía de una arteria temporal en corte transversal en la que se muestra el Signo del Halo (20). [Fuente: Christoph et al. 2018]

A este signo anterior se le añade una maniobra que consiste en la compresión de la arteria con el transductor ecográfico: si la pared del vaso se colapsa, es probable que esa imagen se deba a otra causa diferente de la vasculitis, pero si al comprimirla esta no colapsa completamente, es sugestivo de vasculitis como causa de la afectación vascular. A esto se llama el “signo de compresión” (21).



(Figura 5) Ecografía transversal de una arteria temporal. B y D: vemos el corte transversal de la arteria antes de llevar a cabo el Signo de Compresión. C: Signo de Compresión negativo, excluye la vasculitis. E: Signo de Compresión positivo, inflamación vascular secundaria a vasculitis (20). [Fuente: Christoph et al. 2018]

Para el diagnóstico de afectación vascular extracraneal habitualmente se exploran las arterias axilares, subclavias, vertebrales y carótidas. Actualmente se ha establecido el corte de ≥ 1 mm de grosor íntima-media (IMT) para poder establecer el diagnóstico de vasculitis, presentando muy buena correlación con los hallazgos de otras pruebas más sensibles como la RMN o TC (19) (20). Bien es cierto que las arterias pueden presentar engrosamiento secundario a otras causas, siendo la más típica la aterosclerosis. Sin embargo, la ecografía permite diferenciarla de la vasculitis en que esta suele tener un patrón más heterogéneo, suele ser excéntrica, irregular y suele asociar sombra acústica posterior secundaria a la calcificación de la misma.



(Figura 6) A- Ecografía de Arteria Axilar con vasculitis: véase el engrosamiento homogéneo e hipoeogénico típico de la vasculitis (entre flechas blancas). B- Ecografía de Arteria Carótida con aterosclerosis: véase el engrosamiento heterogéneo e irregular con sombra acústica posterior (flecha de la derecha)(20). [Fuente: Christoph et al. 2018]

La gran desventaja de esta técnica es que, además de ser operador dependiente, no podemos usarla cuando haya aire o hueso, impidiendo el estudio de la aorta torácica y la zona más proximal de las arterias supraaórticas.

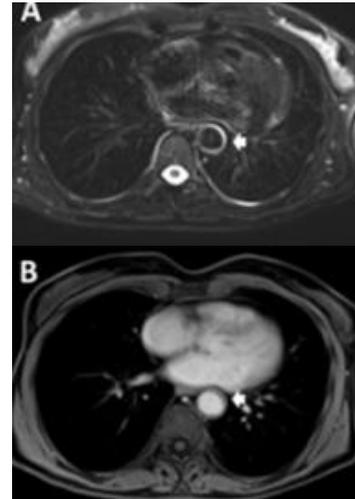
Por otro lado, tenemos técnicas con mayor resolución de imagen, pero no tan accesibles como la ecografía: El TAC y la RMN. Estas detectan muy bien el engrosamiento y edema de las paredes vasculares, así como el aumento en la captación de contraste por estas.

En cuanto al TC, distinguimos el TC con contraste, y el Angio-TC. El angio-TC permite comparar la pared (hipointensa) con la luz vascular que será hiperintensa debido al contraste, por lo que es mejor para detectar alteraciones de la luz vascular como estenosis, o aneurismas. Por otro lado, el TC con contraste permite observar su captación en diferentes fases (fase arterial o fase venosa) por el parénquima. En fase venosa (50 segundos después de la administración de contraste) vemos la captación del contraste por los tejidos, pero en el caso de vasculitis vamos a observar que la pared de la arteria capta contraste, lo que sugiere la presencia de edema parietal secundario a la inflamación de esta. Una pared ≥ 2 mm para la aorta, o > 1 mm para sus ramas principales, son sugestivas de vasculitis (22).

En cuanto a la Angio-RMN, depende de la secuencia en la que se estudie:

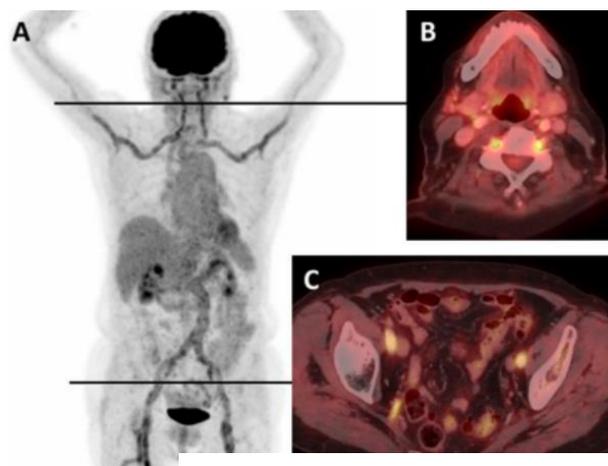
[Fuente: Christoph et al. 2018]

- A. Potenciada en T2: Permite ver el edema de la pared vascular como un anillo hiperintenso. Este método es muy sensible a los cambios inflamatorios, pero también está sujeto a artefactos secundarios al flujo y pulso.
- B. Potenciada en T1 con supresión de grasa: antes y después del contraste con gadolinio, permite detectar el engrosamiento de la pared, por extravasación de contraste secundario al edema propio de la inflamación (20).



Por último, tenemos una prueba de imagen que nos permite, no solo obtener una imagen de la morfología, si no del metabolismo de las células: *Positron Emisión Tomography* (PET). Es una técnica de imagen llevada a cabo por medicina nuclear que permite detectar el comportamiento de determinadas moléculas en el organismo por medio de isótopos radiactivos que actúan como trazadores (radiotrazadores), originándonos una imagen de cuerpo entero en 2D. Esta técnica en concreto (18FDG - PET) permite detectar la captación de glucosa en todo el cuerpo. La glucosa se captará en los tejidos que presenten más necesidades metabólicas, como aquellos en los que se esté llevando a cabo una intensa respuesta inflamatoria (23). El aumento de captación en las paredes vasculares es sinónimo de vasculitis, lo que nos permite llevar a cabo su diagnóstico sin realizar ningún método invasivo. Además, esta técnica permite ser combinada con el TC (18FDG - PET/TC) permitiéndonos obtener una reconstrucción tridimensional de la captación del radiotrazador, lo que nos permite localizar con más precisión el foco inflamatorio.

(Figura 7) En estas imágenes podemos ver cómo de una imagen planar obtenida con el PET (A), podemos obtener imágenes de cortes transversales al asociarlo con el TC (PET/TC), permitiéndonos localizar de manera precisa el foco en profundidad (B, C, D):



[Fuente: Christoph et al. 2018]

- A. 18FDG-PET: Vemos que existe captación en la región axilar, cervical, inguinal y mediastino, pero no podemos precisar a qué nivel.
- B. 18FDG-PET/TC cervical: Vemos que la captación se localiza en las arterias vertebrales.
- C. 18FDG-PET/TC: Captación en las ramas ilíacas, tanto internas como externas.(20)

Una ventaja fundamental que ofrece el 18FDG-PET/TC sobre el resto de pruebas es que permite monitorizar la actividad inflamatoria después de tratamiento para ver la respuesta al mismo (24) . Por otro lado, su resultado puede verse alterado si el paciente se encuentra bajo el efecto de glucocorticoides que limiten dicha inflamación.

La decisión sobre qué prueba elegir dependerá de la preferencia del profesional, la experiencia local y el capital disponible en el centro. Las recomendaciones EULAR de 2018 proponen como válidas todas las pruebas de imagen anteriormente citadas para el diagnóstico de la vasculitis de grandes vasos, aunque hay claras ventajas y desventajas en las diferentes modalidades a usar (TABLA 2). En las recomendaciones EULAR, se recomienda comenzar con la Ecografía Doppler de Color en una primera aproximación del diagnóstico, como *screening* de las arterias supraaórticas o axilares en pacientes con

Tabla 1: Ventajas y desventajas de las diferentes pruebas de imagen para el diagnóstico de ACG. [Fuente: Christoph et al. 2018]

Modalidad	Hallazgos Típicos	Ventajas	Desventajas
Ecografía Doppler	<ul style="list-style-type: none"> - Engrosamiento Hipoecogénico de la pared vascular. - Signo del Halo. - Signo de Compresión. 	<ul style="list-style-type: none"> - Buena disponibilidad. - Alta resolución. - Sin radiación. - Sin contrastes nefrotóxicos. - Bajo coste. - Exploración dinámica (flujo sanguíneo). 	<ul style="list-style-type: none"> - Operador-dependiente. - Imposibilidad de observar la aorta y la raíz de sus ramas. - Información limitada de la actividad inflamatoria.
18FDG-PET/TC	<ul style="list-style-type: none"> - Captación homogénea de 18-FDG en la pared vascular. - Signos de PMR. - Médula ósea activada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra la actividad metabólica (permite valorar respuesta al tratamiento). - Gran detección de diagnósticos diferenciales (tumores, infecciones, PMR). 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilidad. - Coste. - Tiempo de Prueba. - Radiación.
RMN/angio-RMN	<ul style="list-style-type: none"> - Engrosamiento de la pared vascular. - Captación de contraste. - Ectasia de la aorta, estenosis de las ramas aórticas. 	<ul style="list-style-type: none"> - No radiación. - Valoración conjunta de la inflamación y de los cambios morfológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicaciones (implantes, claustrofobia, etc.). - Tiempo de Prueba.
TC/angio-TC	<ul style="list-style-type: none"> - Engrosamiento de la pared arteria. - Captación de contraste. - Ectasia de la aorta, estenosis de las ramas aórticas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rápida. - Valoración conjunta de la inflamación y de los cambios morfológicos. - Buen diagnóstico diferencial. 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiación. - Contraste nefrotóxico.

sospecha de ACG (12)(20) y posteriormente completar el estudio con otras pruebas de imagen en función de la sospecha clínica.

El reconocimiento y la descripción de los diferentes fenotipos de la ACG podría ser fundamental en un futuro próximo a la hora de realizar un diagnóstico precoz y poder ofrecer tratamientos dirigidos individualizados. Actualmente se desconoce la incidencia de los pacientes que presentan patrón de ACG extracraneal en ausencia de manifestaciones craneales. En este estudio, nuestro objetivo es describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de ACG extracraneal en el área sanitaria perteneciente al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). Por otro lado, las diferencias descritas en cuanto a la presentación clínica y patrón de afectación vascular entre la ACG clásica craneal y la ACG extracraneal sugieren que podría existir una susceptibilidad genética diferente que explique estas diferencias. Los datos obtenidos del estudio de esta cohorte de pacientes forman parte de un estudio multicéntrico en el que se estudió el patrón de susceptibilidad genética de la ACG extracraneal.

Objetivos:

- Describir la incidencia de la ACG extracraneal en el área sanitaria perteneciente al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).
- Describir las características clínicas, patrón de afectación vascular y complicaciones vasculares de los pacientes con ACG extracraneal.
- Estudiar la asociación con genes HLA clase I y clase II de los pacientes con ACG extracraneal.

Metodología:

Pacientes

Se identificaron 70 pacientes diagnosticados con ACG extracraneal en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre Enero de 2012 y Marzo de 2021. El diagnóstico de ACG extracraneal fue realizado por reumatólogos experimentados en el tratamiento de la ACG y confirmado mediante técnicas de imagen: 18-fluorodesoxiglucosa PET/TC, angio-RMN y/o angio-TC. Para poder establecer una cohorte bien definida de este tipo de pacientes se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaron alguna sintomatología de ACG craneal, así como aquellos que presentaban otro proceso inflamatorio subyacente/concomitante tales como infecciones, neoplasias u otras enfermedades autoinmunes.

Se revisó la bibliografía actual en busca de los hallazgos clínicos descritos para esta entidad, posteriormente de los 70 pacientes estudiados se obtuvieron datos similares; características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, manifestaciones clínicas, complicaciones vasculares, parámetros analíticos, realización de BAT, patrón de captación vascular por PET/TAC y tratamiento recibido.

Estudio estadístico

Se calculó la incidencia de la ACG extracraneal en el área sanitaria de Santander y los municipios colindantes que pertenecen al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (aproximadamente 300.000 pacientes) teniendo en cuenta los datos del censo del ayuntamiento de Santander (según los datos del Instituto Nacional de Estadística). Para el cálculo hemos tenido en cuenta la población mayor de 50 años (aproximadamente 84000 personas), dado que la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en ACG han reportado los datos de incidencia sobre población en mayores de 50 años. Teniendo en cuenta la situación epidémica debida a la pandemia del SARS-CoV-2, en la que hubo una reducción de las consultas para evitar contagios, hemos calculado la incidencia de la ACG extracraneal en el periodo comprendido entre el 2012 y 2019.

Estudio de la susceptibilidad genética:

Los datos de los pacientes reclutados para este trabajo formaron parte del estudio realizado por Prieto-Peña D et al. (25).

Resultados:

Estudio Epidemiológico

La incidencia anual media de ACG extracraneal entre 2012 y 2019 ha sido de 9,2 [Intervalo de confianza (IC) 95%: 7,08-11,32] casos por cada 100.000 personas mayores de 50 años.

Características Demográficas y Clínicas de la ACG Extracraneal

La Tabla 2 muestra los datos demográficos y clínicos de los 70 pacientes con ACG extracraneal incluidos en este estudio.

La edad media de los pacientes con ACG extracraneal en el momento del diagnóstico fue de $63,9 \pm 9,8$ años con un predominio de mujeres (68,6%). En cuanto a factores de riesgo cardiovascular (FRCDV), el 38,6% de los pacientes eran hipertensos y el 31,4% dislipémicos. Respecto al hábito tabáquico, el 27,1% de los pacientes fueron fumadores o eran fumadores activos. La manifestación clínica principal fue la PMR (95%), con afectación predominante de la cintura pelviana (88,6%), frecuentemente asociada a síntomas constitucionales, especialmente astenia (44,3%), y otros síntomas atípicos como dolor lumbar inflamatorio (41,3%) y claudicación en extremidades (14,3%).

El 8,6% de los pacientes habían desarrollado ya complicaciones vasculares en el momento del diagnóstico. Dos pacientes presentaron aneurismas en aorta torácica y otro paciente en aorta abdominal que requirió intervención quirúrgica urgente por rotura del aneurisma.

Respecto a los parámetros analíticos, en el momento del diagnóstico se observó una elevación de reactantes de fase aguda con una mediana de PCR de 3,2 [1,4-6,7] mg/dL y VSG 52,0 [41,0-79,0] mm/1ªhora.

En cuanto al patrón de afectación vascular valorado por 18-FDG PET/TAC, los territorios más frecuentemente afectados fueron la aorta torácica (97,1%) y los troncos supraaórticos (68,6%). Se realizó biopsia de arteria temporal en 22 pacientes, siendo en todos ellos negativa.

Todos los pacientes fueron tratados con corticoides con una dosis inicial media de prednisona de $19,9 \pm 9,9$ mg/día. El 70% de los pacientes requirió tratamiento con metotrexato y el 41,4% con Tocilizumab (Tabla 2).

Tabla 2: Descripción estadística de los pacientes diagnosticados de ACG extracraneal en el HUMV

	Pacientes con diagnóstico de ACG extracraneal (n=70)
Datos demográficos	
Edad en el diagnóstico (años), media ± DE	63.9 ± 9.8
Sexo (mujeres), n (%)	48 (68.6)
Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión, n (%)	27 (38.6)
Dislipemia, n (%)	22 (31.4)
Diabetes, n (%)	10 (14.3)
Fumadores, n (%)	8 (11.4)
Exfumadores, n(%)	11 (15.7)
Manifestaciones clínicas	
Síntomas craneales, n(%)	0 (0)
Polimialgia reumática, n(%)	67 (95.7)
<i>Cintura cervical, n(%)</i>	26 (37.1)
<i>Cintura escapular, n(%)</i>	52 (74.3)
<i>Cintura pelviana, n(%)</i>	62 (88.6)
Dolor lumbar inflamatorio, n(%)	29 (41.4)
Claudicación en extremidades, n(%)	10 (14.3)
Astenia, n(%)	31 (44.3)
Hiporexia, n(%)	11 (15.7)
Pérdida de peso, n(%)	14 (20.0)
Febrícula o fiebre, n(%)	6 (8.6)
Dolor torácico, n(%)	3 (4.3)
Dolor abdominal anginoso, n(%)	1 (1.4)
Complicaciones vasculares	6 (8.6)
Aneurismas, n(%)	3 (4.3)
Arteriopatía periférica, n(%)	3 (4.3)
Parámetros analíticos	
Hemoglobina (g/dL), media ± DE	12.9 ± 1.5
Plaquetas (x10 ⁹ /L), mediana [IQR]	300.0 [236.0-361.8]
VSG (mm/1 ^a h), mediana [IQR]	52.0 [41.0-79.0]
PCR (mg/dL), mediana [IQR]	3.2 [1.4-6.7]
Biopsia de arteria temporal	
Biopsia positivas/biopsias realizadas	0/22
Captación vascular en PET/TAC	
Troncos supraaórticos	48 (68.6)
Aorta torácica	68 (97.1)
Aorta abdominal	37 (52.9)
Arterias iliacas	31 (44.3)
Arterias femoropoplíteas	28 (40.0)
Tratamiento recibido	
Corticoides, n(%)	70 (100)
Dosis de prednisona inicial (mg/día), media ± DE	19.9 +/-9.9
Metotrexato, n(%)	49 (70)
Tocilizumab, n (%)	29 (41.4)

Estudio de la Susceptibilidad Genética

Como se ha mencionado previamente, la cohorte de pacientes del presente estudio formó parte de un estudio multicentro recientemente publicado en el que se estudió la susceptibilidad genética de pacientes con ACG extracraneal comparándola con pacientes con ACG craneal y con controles sanos (25).

En este estudio en primer lugar se compararon las frecuencias de los alelos de HLA tipo I entre los pacientes con ACG clásica craneal y los controles sanos. La frecuencia del alelo HLA-B*15 estaba significativamente aumentada en los pacientes con ACG craneal respecto a los controles. Esta asociación se debió principalmente al alelo HLA-B*15:01 (12,5% versus 4,0%, respectivamente; $p < 0,01$; OR [95% CI] =3,51 [1,77-6,99]). En cuanto a la comparación del fenotipo extracraneal con los controles sanos, se encontraron diferencias similares. Cuando se compararon las poblaciones de ACG craneal y ACG extracraneal, no se observaron diferencias estadísticas.

TABLA 3. HLA-B*15:01 y HLA-DRB1*04:01 se asocian con un aumento de la susceptibilidad a desarrollar ACG. [Fuente: Prieto-Peña D. et al (2021)]

ACG clásica craneal					
HLA-B*15:01	HLA-DRB1*04:01	ACG craneal % (n)	Controles sanos % (n)	P	OR [95% IC]
-	-	73.4 (135)	91.4 (444)	-	Ref.
+	-	5.4 (10)	3.3 (16)	0.08	2.06 [0.81-4.94]
-	+	14.1 (26)	4.7 (23)	< 0.001	3.72 [1.96-7.04]
+	+	7.1 (13)	0.6 (3)	< 0.001	14.25 [3.82-78.67]
ACG extracraneal					
HLA-B*15:01	HLA-DRB1*04:01	ACG extracraneal % (n)	Controles Sanos % (n)	P	OR
-	-	75.2 (79)	91.4 (444)	-	Ref.
+	-	6.7 (7)	3.3 (16)	0.05	2.46 [0.98-6.17]
-	+	14.3 (15)	4.7 (23)	< 0.001	3.67 [1.69-7.69]
+	+	3.8 (4)	0.6 (3)	0.002	7.49 [1.23-51.81]
Todos los pacientes con ACG					
HLA-B*15:01	HLA-DRB1*04:01	Todas ACG % (n)	Controles sanos % (n)	P	OR [95% IC]
-	-	74.0 (214)	91.4 (444)	-	Ref.
+	-	5.9 (17)	3.3 (16)	0.02	2.20 [1.02-4.76]
-	+	14.2 (41)	4.7 (23)	< 0.001	3.70 [2.10-6.62]
+	+	5.9 (17)	0.6 (3)	< 0.001	11.76 [3.34-63.06]
HLA: antígeno humano leucocitario; ACG: arteritis de células gigantes; OR: odds ratio, IC: Intervalo de confianza.					

En base a estos resultados, junto con los obtenidos en un estudio previo en el que se estudió la asociación con HLA tipo II (26) , podemos concluir que tanto en la ACG extracraneal como en la ACG craneal existe una asociación con HLA-DRB1*0401 y HLA-B*15:01. Además, se observó que la presencia de ambos alelos incrementa el riesgo de padecer tanto ACG de fenotipo craneal como extracraneal (Tabla 3).

Conclusiones:

La ACG es una enfermedad más heterogénea de lo que se pensaba. La ACG extracraneal, tanto por su bajo grado de sospecha, como por su clínica inespecífica, supone un nuevo reto para los profesionales sanitarios.

Hasta ahora se desconocían la incidencia y prevalencia real de la ACG extracraneal. En un estudio *post mortem* llevado a cabo en la población de Escandinavia, se estudió prevalencia de la ACG extracraneal en una cohorte de 889 pacientes fallecidos. En este estudio se determinó una prevalencia entre el 1,4 – 1,7%. Por otro lado, se llevaron a cabo estudios con el mismo objetivo realizados durante cirugías determinando una prevalencia mucho mayor (entre 1 y 8,4%), aunque hay que tener en cuenta que se basan en estudios no realizados en la población general (8). En este estudio hemos observado una incidencia anual media de 9,2 [IC95%: 7,08-11,32] casos por cada 100.000 personas mayores de 50 años entre los años 2012-2019. Aunque no son cifras alarmantes, no son para nada desdeñables, con lo que es importante un reconocimiento precoz de estos pacientes para evitar posibles complicaciones tardías que supongan un aumento de la morbi-/mortalidad de estos, así como un aumento del gasto sanitario.

En cuanto al fenotipo clínico de los pacientes con ACG extracraneal hemos encontrado datos similares a los reportados previamente en la literatura (7,10,17,25,28). Los pacientes con ACG extracraneal suelen ser más jóvenes al diagnóstico que los pacientes con ACG de fenotipo craneal. La polimialgia reumática refractaria a corticoides acompañada de síntomas atípicos, como síndrome general, dolor lumbar inflamatorio y dolor de tipo claudicación en miembros son las principales manifestaciones clínicas. Las pruebas de imagen, especialmente el 18-FDG PET/TAC (29), son fundamentales en el diagnóstico de esta entidad. Hemos observado que la aorta torácica y los troncos supra-aórticos son los territorios vasculares más comúnmente afectados. El desarrollo de complicaciones vasculares graves ha sido previamente descrito en pacientes con ACG, tanto de fenotipo craneal como extracraneal (15,16,22,30), observando en nuestra cohorte el desarrollo de aneurismas en un 4.3% de los pacientes y de arteriopatía periférica en otro 4.3%.

En nuestro centro todos los pacientes fueron tratados inicialmente con corticoides. Cabe destacar que el 70% de los pacientes requirió tratamiento inmunosupresor adyuvante con metotrexato y el 41.4% terapia biológica con Tocilizumab, lo que es un reflejo de la refractariedad de esta entidad al tratamiento convencional con corticoides.

Respecto al estudio de susceptibilidad genética se ha observado que la ACG de fenotipo craneal y extracraneal comparten una misma susceptibilidad genética en cuanto a genes HLA de clase I y II. La presencia conjunta de HLA*15:01 y HLA-DRB1*04:01 aumenta el riesgo de desarrollar ACG tanto craneal como extracraneal.

La ACG de fenotipo extracraneal es una entidad poco frecuente en nuestro medio, pero con potenciales complicaciones vasculares graves en ausencia de tratamiento. La inespecificidad de sus síntomas dificulta su diagnóstico, por lo que una alta sospecha por parte de los clínicos es fundamental para su diagnóstico y tratamiento precoz. Se requieren más estudios para contribuir al conocimiento de los diferentes fenotipos clínicos de la ACG lo que será fundamental en un futuro próximo a la hora de mejorar el diagnóstico precoz y el desarrollo de tratamientos dirigidos.

Bibliografía:

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
2. Gonzalez-Gay MA, Martinez-Dubois C, Agudo M, Pompei O, Blanco R, Llorca J. Giant cell arteritis: Epidemiology, diagnosis, and management. Vol. 12, *Current Rheumatology Reports.* 2010. p. 436–42.
3. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res.* 2009;61(10):1454–61.
4. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloy JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: A 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(2):61–8.
5. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. Mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule. *J Clin Invest.* 1992;90(6):2355–61.
6. Cornelia M. Weyand, M.D., Ph.D. and Jörg J. Goronzy, M.D. PD, Department of Medicine, Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, CCSR Building Room 2225, Mail Code 5166, 269 Campus Drive West, Stanford C 94305-5166. *Paraninfo Digital. Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2013;9(12):731–40. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/116125/pdf>
7. van der Geest KSM, Sandovici M, van Sleen Y, Sanders JS, Bos NA, Abdulahad WH, et al. Review: What Is the Current Evidence for Disease Subsets in Giant Cell Arteritis? *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1366–76.
8. Lensen KDF, Voskuyl AE, Comans EFI, van der Laken CJ, Smulders YM. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. *Neth J Med.* 2016;74(5):182–92.
9. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: Disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):269–76.
10. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Calderon-Goercke M, Banzo I, Blanco R, et al. Early large vessel systemic vasculitis in adults. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(4).
11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72.

12. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636–43.
13. Kerr LD, Chang YJ, Spiera H, Fallon JT. Occult active giant cell aortitis necessitating surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(4):813–5.
14. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: Angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation*. 2003;107(19):2428–34.
15. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):335–41.
16. Uddhammar A, Eriksson AL, Nyström L, Stenling R, Rantapää-Dahlqvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*. 2002;29(4):737–42.
17. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. Vol. 42, *Arthritis and Rheumatism*. 1999. p. 311–7.
18. Ghinoi A, Pipitone N, Nicolini A, Boiardi L, Silingardi M, Germanò G, et al. Large-vessel involvement in recent-onset giant cell arteritis: A case-control colour-doppler sonography study. *Rheumatology*. 2012;51(4):730–4.
19. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2008;47(1):96–101.
20. Christoph BT, Gregor S, Markus A, Daniel S, Christof R, Thomas D. The clinical benefit of imaging in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Swiss Med Wkly*. 2018;148(33–34).
21. Aschwanden M, Daikeler T, Kesten F, Baldi T, Benz D, Tyndall A, et al. Temporal artery compression sign - A novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis. *Ultraschall der Medizin*. 2013;34(1):47–50.
22. Berthod PE, Aho-Glélé S, Ornetti P, Chevallier O, Devilliers H, Ricolfi F, et al. CT analysis of the aorta in giant-cell arteritis: a case-control study. *Eur Radiol*. 2018;28(9):3676–84.
23. Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology*. 2004;43(2):241–2.

24. Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Loricera J, Banzo I, Calderón-Goercke M, Calvo-Río V, et al. Predictors of positive 18F-FDG PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2019 Feb;48(4):720–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017218302154>
25. D. Prieto-Peña, S. Remuzgo-Martínez2, J.G. Ocejo-Vinyals, B. Atienza-Mateo, F. Genre, A. Muñoz Jiménez FO-S, Romero-Yuste S, Moriano C, E. Galíndez-Agirregoikoa, I. Calvo, N. Ortego-Centeno NÁ-R, J.A. Miranda-Fillooy, I. Llorente, J. García-García, R. Blanco, O. Gualillo, Martín J., S. Castañeda, R. López-Mejías MAG-G. The presence of both HLA-DRB1*04:01 and HLA-B*15:01 increases the susceptibility to cranial and extracranial giant cell arteritis. 2021;01(16):21–6.
26. Prieto-Peña D, Remuzgo-Martínez S, Ocejo-Vinyals JG, Atienza-Mateo B, Muñoz-Jiménez A, Ortiz-Sanjuán F, et al. Cranial and extracranial giant cell arteritis share similar HLA-DRB1 association. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Oct 1;50(5):897–901.
27. González-Gay MA, Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Atienza-Mateo B, Castañeda S. Giant cell arteritis: more than a cranial disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):15–7.
28. Nicolescu M, Logee K, Pacheco RA, Mandhadi R. Extracranial giant cell arteritis - A distinctive subtype. *Conn Med*. 2016;80(9):553–7.
29. Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Loricera J, Banzo I, Calderón-Goercke M, Calvo-Río V, et al. Predictors of positive 18 F-FDG PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2019;48(4):720–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.007>
30. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, 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: A Population-Based Study over 50 Years. Vol. 48, *Arthritis and Rheumatism*. 2003. p. 3522–31.

Agradecimientos:

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Miguel Ángel González-Gay y a la Dra. Diana Prieto Peña por enseñarme la realidad y el encanto de la reumatología, así como por acogerme en el servicio haciéndome sentir como uno más. También quiero agradecer toda la preocupación volcada sobre mi formación; todas las explicaciones, consejos y ayudas. Os agradezco de corazón todo lo recibido por vuestra parte.

Al Dr. Javier Perales Bolado dedico mi más sincero agradecimiento por acogerme e integrarme en su consulta. Quiero agradecerle que me hayas enseñado la auténtica cara de la atención primaria; ese lado humano en el que un médico no solo trata las patologías de libros y apuntes, si no que aporta alivio a los pacientes con tan solo una conversación. Gracias por darme el primer contacto real cara a cara con la medicina.

Se lo agradezco a mi familia por haber sido un bloque constante de apoyo, no solo durante la carrera, si no durante toda mi vida, académica y social. Sin vosotros no hubiera llegado a donde siempre había querido, muchas gracias.

A Marta Rodríguez Díaz (ahora ya Dra.) por los largos paseos por la bahía despejando nuestras mentes, por cada cena juntos, cada sonrisa y momento que has hecho que esta carrera haya sido mil veces más amena a tu lado. Tras seis años, juntos hemos conseguido un logro que llevábamos ansiando desde pequeñitos, gracias por dejarme lograrlo a tu lado.

A Pedro e Ibón por todos los días con vosotros, por la convivencia más amena jamás soñada. Agradezco esos momentos de descanso y desconexión de medicina, que, aunque para alguno hubieran sido demasiados, para mi fueron sencillamente perfectos. Siempre os consideraré como mis nuevos hermanos, os llevaré siempre conmigo.

A los “Shuworman” y las “Shuworwoman” por estar siempre ahí, para cada descanso, cada partido y cada cervecita, cada charla... por cada uno de los momentos que hemos pasado en estos 6 años.

Por último, y no menos importante, se lo agradezco a todos los médicos/as y residentes que me prestaron la mejor de sus atenciones a lo largo de todos los rotatorios.