

Ecografía vascular para el diagnóstico de arteritis de células gigantes, ¿un cambio del paradigma?

Vascular ultrasound for giant cell arteritis diagnosis, a change of paradigm?

P. Estrada¹, D. Reina¹, O. Camacho¹, V. Navarro¹, D. Roig¹, D. Cerdà¹, S. Heredia¹, J. Narváez², H. Corominas³

¹Servicio de Reumatología. Hospital Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral. Sant Joan Despí. Barcelona. ²Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ³Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Correspondencia:

Paula Valentina Estrada

E-mail: paulavestradaa@gmail.com

Resumen

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis sistémica primaria más frecuente en adultos mayores de 50 años. Puede presentarse con sintomatología craneal, afectando la circulación ocular y cerebral, o extracraneal, con inflamación de grandes vasos, especialmente la aorta y sus ramas principales. Debido a la gran variabilidad de síntomas y, ocasionalmente, a la escasez de manifestaciones clínicas de la enfermedad, el diagnóstico puede ser difícil, pero crítico, para prevenir complicaciones isquémicas devastadoras como la ceguera y los accidentes cerebrovasculares. La biopsia de arteria temporal (BAT) sigue siendo el "gold-standard" para el diagnóstico de la ACG. Sin embargo, aunque es muy específico, carece de la sensibilidad adecuada y puede producir resultados falsos negativos en un 39-91% de los casos. La ecografía de las arterias temporales y de grandes vasos es una modalidad de diagnóstico en la ACG que puede identificar la presencia de cambios de la pared de los vasos a lo largo de su longitud. La ecografía es una técnica no intervencionista, rápida de interpretar y de un coste reducido en comparación a otras técnicas.

Palabras clave: Arteritis de células gigantes. Vasculitis de grandes vasos. Ecografía arteria temporal.

Resum

L'arteritis de cèl·lules gegants (ACG) és la vasculitis sistèmica primària més freqüent en adults majors de 50 anys. Pot presentar-se amb simptomatologia cranial, afectant la circulació ocular i cerebral o extracrània amb inflamació de grans vasos, especialment l'aorta i les seves branques principals. A causa de la gran variabilitat de símptomes i, ocasionalment, a l'escassetat de manifestacions clíniques de la malaltia, el diagnòstic pot ser difícil, però crític, per prevenir complicacions isquèmiques devastadores com la ceguera i els accidents cerebrovasculars. La biòpsia d'artèria temporal (BAT) segueix sent el "gold-standard" per al diagnòstic de l'ACG, però, tot i que és molt específic, no té la sensibilitat adequada i pot produir resultats falsos negatius en un 39-91% dels casos. L'ecografia de les artèries temporals i de grans vasos és una modalitat de diagnòstic en l'ACG que pot identificar la presència de canvis de la paret dels vasos al llarg de la seva longitud. L'ecografia és una tècnica no intervencionista, ràpida d'interpretar i d'un cost molt més reduït comparat amb altres tècniques.

Paraules clau: Arteritis de cèl·lules gegants. Vasculitis de grans vasos. Ecografia artèria temporal.

Abstract

Giant cell arteritis (GCA) is the most frequent primary systemic vasculitis in adults over 50 years. It may cause cranial vasculitis, affecting vascular territories of the eye or brain or extracranial involvement of large vessels, especially the aorta and its main branches. Due to the great variability of symptoms and, occasionally, due to the scarcity of clinical manifestations of the disease, diagnosis may be difficult, but critical, to prevent devastating ischemic complications such as blindness and stroke. Temporal artery biopsy (BAT) remains the "gold-standard" for the diagnosis of GCA. Although it is very specific, it lacks adequate sensitivity and may have a false negative rate in 39-91% of cases. Ultrasonography (US) of the temporal artery and large vessels is a diagnostic procedure in GCA able to identify vessel wall changes. US is a non-interventionist technique, quick to interpret and more affordable compared to other techniques.

Key words: Giant cell arteritis. Large vessel vasculitis. Temporal artery ultrasonography.

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis sistémica primaria más frecuente en adultos mayores de 50 años. Su incidencia estimada es de 10/100.000 habitantes año y se espera que vaya en aumento a medida que aumenta la expectativa de vida. Puede presentarse con sintomatología craneal, afectando la circulación ocular y cerebral, o extracraneal, atacando a grandes vasos, especialmente la aorta torácica y sus ramas principales¹.

Histológicamente, la ACG se caracteriza por una infiltración de linfocitos, macrófagos y células gigantes. La génesis de la enfermedad es desconocida². La fisiopatología de ACG se puede diferenciar en dos ejes que explican los síntomas clínicos: la respuesta inflamatoria sistémica y la oclusión vascular. La respuesta inflamatoria sistémica está asociada con el sistema inmune innato. Las células del sistema inmunitario innato (células dendríticas vasculares y monocitos) secretan citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 6 que están asociadas con la producción de proteínas de fase aguda en el hígado (principalmente proteína C reactiva). La reacción inflamatoria sistémica responde a glucocorticoides y anti-IL-6, mejorando la sintomatología de la ACG. La oclusión vascular es la complicación isquémica basada en la remodelación vascular. Los macrófagos activados o las células vasculares lesionadas del músculo liso del vaso producen factores de crecimiento que desencadenan la remodelación vascular y la diferenciación de miofibroblastos de las células vasculares del músculo liso, que migran hacia la capa íntima, lo que resulta en hiperplasia intimal y oclusión vascular en la ACG. Estas remodelaciones vasculares no se ven afectadas por los glucocorticoides y la terapia anti-IL-6². En gran parte, la importancia de obtener lo antes posible el diagnóstico para no retrasar el tratamiento va encaminada a frenar esta cascada de eventos inflamatorios e isquémicos.

Debido a la gran variabilidad y, ocasionalmente, a la escasez de manifestaciones de la enfermedad, el diagnóstico clínico puede ser difícil, pero crítico para prevenir complicaciones isquémicas potencialmente irreversibles como la ceguera y los accidentes cerebrovasculares. Según los criterios de 1990 del *American College of Rheumatology* (ACR)³ el diagnóstico de ACG se basa en 4 criterios clínicos y un quinto criterio que es la biopsia de arteria temporal (BAT).

Para el diagnóstico son necesarios la presencia de tres o más de los siguientes criterios: (1), edad mayor de 50 años (2), nueva aparición de cefalea localizada (3), dolor a la palpación o disminución del pulso de la arteria temporal (4), velocidad de eritrosedimentación

(VSG) > de 50 mm/h (5), biopsia anormal de la arteria temporal con células gigantes multinucleadas.

Estos criterios se desarrollaron con objetivos de investigación y han sido criticados debido a que fueron validados en una cohorte de pacientes con vasculitis para clasificarlos, y no para el diagnóstico individual de ACG dentro de la población general. En este escenario, los criterios presentan una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2% para el diagnóstico de ACG. En una cohorte de población general, estos mismos criterios cuentan con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 93%, con un valor predictivo positivo de 29%. Además, estos criterios no incluyen modalidades de imagen, técnicas que han mostrado gran utilidad en el estudio de esta patología durante los últimos años⁴. En el 2016, Salehi-Abari propuso unos nuevos criterios para el diagnóstico temprano de la ACG, donde no incluye la biopsia de arteria temporal y se basa en dos dominios clínicos y exclusión de otras posibles etiologías que expliquen cualquiera de los criterios⁵. En nuestro medio, continuamos utilizando los criterios de clasificación clásicos de Hunder y la ecografía de arteria temporal va ganando territorio.

Las manifestaciones visuales contemplan un 30% de los casos, pero sin duda son en su mayoría devastadoras e irreversibles y se consideran una emergencia. Requieren de una valoración inmediata para no retrasar el diagnóstico. Clásicamente se habla de afectación tipo neuropatía óptica isquémica arterítica (NOIA) por afectación vascular de la arteria ciliar posterior. Se debe recordar que es una enfermedad heterogénea y que las manifestaciones visuales, en algunos casos, pueden ser en forma de amaurosis fugax, diplopía, parálisis del III nervio u oclusión de la arteria central de la retina en menor porcentaje⁶. Otros síntomas que pueden ser relevantes para el diagnóstico, además de los comentados previamente, son hipersensibilidad del cuero cabelludo, claudicación mandibular o lingual, palpación de una arteria temporal nodular, claudicación de las extremidades, polimialgia reumática (dolor y rigidez en las cinturas escapulares y/o pélvica), fiebre, sudoración o pérdida de peso. Con menos frecuencia pueden presentar síntomas audiovestibulares, tos seca, o zonas de necrosis en la lengua o el cuero cabelludo⁷. Como ninguno de estos síntomas es completamente específico para ACG, se debe tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial y si la sospecha existe, una prueba de imagen, en concreto la ecografía de arterias temporales +/- axilares, está recomendada como primera

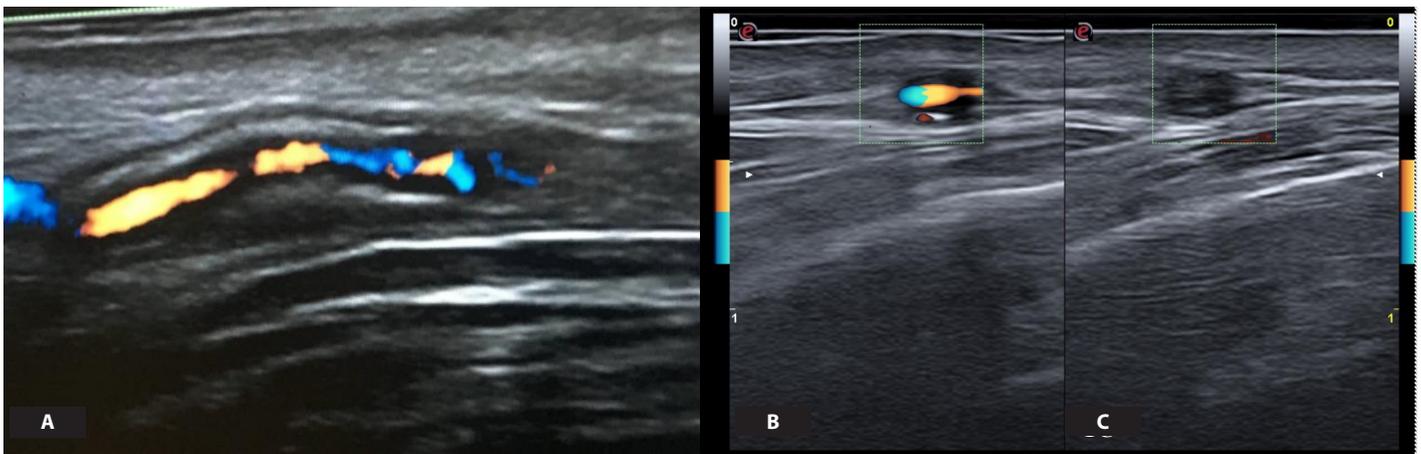


Figura 1. Ecografía de arteria temporal. **A.** Corte longitudinal, arteria temporal con signo del halo. **B.** Corte transversal, arteria temporal con signo del halo. **C.** Persistencia de zona hipoeicoica con la maniobra de compresión.

modalidad en pacientes con sospecha de ACG con síntomas craneales, asumiendo que el operador tiene experiencia y está disponible con rapidez. En ningún caso se debe retrasar el inicio de tratamiento a esperas del resultado⁴.

La biopsia de arteria temporal (BAT) sigue siendo el *gold-standard* para el diagnóstico de la ACG. Sin embargo, la BAT es un procedimiento invasivo y, aunque es muy específico, no cuenta con la sensibilidad adecuada y puede producir resultados falsos negativos en un 39-91% de los casos¹.

La creciente disponibilidad y mejora de las técnicas de imagen está repercutiendo profundamente en la evaluación de pacientes con vasculitis, especialmente para aquellos con vasculitis de gran vaso. Se han dirigido esfuerzos para encontrar herramientas de diagnóstico más accesibles, rápidas y repetibles. Habría que destacar que las estrategias de diagnóstico y manejo rápido (*fast-track*) de la ACG, con la ecografía, entre otros, han supuesto un avance y una reducción de las complicaciones ya comentadas⁴. Las pruebas de imagen como la ecografía, la tomografía y la resonancia magnética aportan información morfológica del vaso y algunas, como el PET-TC, datos metabólicos que se relacionan con inflamación vascular⁴.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) es útil para examinar la aorta y otros grandes vasos y, para hacer un diagnóstico precoz en pacientes no tratados. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico disminuye después de comenzar el tratamiento con corticoesteroides, es

costosa y no siempre está disponible de forma rápida. Además, el PET es poco sensible para arterias temporales, por su calibre y proximidad al cerebro, en donde la actividad metabólica por fluorodeoxiglucosa es alta.

En 1997, Schmidt *et al.* fueron los primeros en examinar el uso de la ecografía de las arterias temporales en el diagnóstico de ACG sugiriendo que la ecografía es útil para el diagnóstico de esta patología⁸. Durante las últimas dos décadas, la ecografía ha atraído un interés considerable como herramienta de diagnóstico no invasiva para pacientes con sospecha de ACG. La mayoría de los trabajos que han estudiado la ecografía como herramienta diagnóstica se centran en la arteria temporal superficial, en sus ramas frontal y parietal⁹⁻¹¹. La ecografía ha mostrado ser sensible para mostrar cambios en la pared del vaso secundarios a la inflamación y engrosamiento de esta¹. Entre los signos descritos, destaca el signo conocido como "halo" en el que se aprecia una imagen hipoeicoica alrededor de la luz del vaso, que traduce la presencia de edema inflamatorio. Más recientemente también se ha descrito el signo de la "compresión" que hace referencia a la persistencia del halo con la compresión de la sonda¹² (Figura 1).

De hecho, se han llegado a definir medidas de normalidad y puntos del corte para el 'halo' a partir del cual se considera patológica la exploración¹². En los últimos años, además, diferentes grupos han descrito los hallazgos en otros vasos accesibles como la arteria subclavia, axilar y vertebrales en los pacientes con ACG. Se ha descrito que la presencia de un halo unilateral tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 91% para el estudio

de ACG, mientras que la especificidad llega al 100% cuando se presenta de forma bilateral^{18,13}.

En los últimos años, se han propuesto algoritmos basados en estudios prospectivos y metaanálisis en los que figura la ecografía de arterias temporales como una herramienta firme para la toma de decisiones^{1,14-17}. Así mismo se ha considerado incluir a la ecografía vascular, de arterias temporales y arterias axilares, como un criterio diagnóstico de ACG, teniendo el mismo peso que una biopsia positiva en el sistema de puntos que se propone¹⁸, y evitar así la biopsia⁴. En las recomendaciones recientes de EULAR (*European League Against Rheumatism*) la revisión sistemática de la literatura resalta la importancia de un diagnóstico temprano y las ventajas de un abordaje de *fast-track* para reducir las complicaciones isquémicas¹⁸.

Pero no todo son ventajas, hay que tener en consideración que la ecografía vascular tiene una curva de aprendizaje y los diferentes grupos tienen distintos resultados en cuanto a su sensibilidad y especificidad. La mejora progresiva del procedimiento y un entrenamiento pueden mejorar dichos parámetros^{19,20}. También se debe disponer de un ecógrafo con sonda lineal multifrecuencia en escala de grises de al menos 15 MHz y color Doppler ganancia de 60% y PRF de 1,5-3,5 kHz según el vaso valorado^{9,14}. EULAR ha publicado 12 recomendaciones sobre el posicionamiento de las técnicas de imagen para el diagnóstico de vasculitis de grandes vasos. La primera es contundente, con un nivel de evidencia 1 y 90% de acuerdo: “[...] suponiendo una alta experiencia y disponibilidad inmediata de la técnica de imagen.”⁴. También se resalta que la ecografía tiene un margen de error explorador-dependiente y que no todo halo que se ve es una ACG. Aunque es poco frecuente, el signo del halo se puede ver en otras patologías, por ejemplo en polimialgia reumática, aterosclerosis, vasculitis secundaria, condiciones hematológicas, entre otros, por lo que los hallazgos de la ecografía siempre se han de contemplar dentro de un escenario clínico compatible²¹.

En cuanto al tratamiento, si se sospecha de una ACG, se debe iniciar tratamiento con glucocorticoides (GC) y derivar de forma urgente al especialista de reumatología o medicina interna con experiencia en ACG para confirmar el diagnóstico. En caso de síntomas oftalmológicos, es imprescindible una buena comunicación con el Equipo de Oftalmología. Es importante registrar los síntomas relevantes y analizar una muestra de sangre para hemograma, proteína C reactiva y/o VSG antes o inmediatamente

después del inicio de GC⁷. El inicio precoz del tratamiento con glucocorticoides es fundamental, y continúa siendo la piedra angular del tratamiento inicial y de mantenimiento. Los pacientes tratados por ACG deben ser evaluados por las características de la enfermedad relevantes para el pronóstico, como las características clínicas y de laboratorio de una respuesta inflamatoria marcada en el momento del diagnóstico, manifestaciones isquémicas como pérdida visual transitoria o claudicación de la mandíbula/lengua y signos o síntomas, indicando si existe afectación de la aorta y sus ramas proximales y de comorbilidades relevantes para el tratamiento, como diabetes mellitus, hipertensión y riesgo de fractura ósea. La dosis inicial recomendada es de 40-60 mg de prednisona o equivalente y continuarla hasta que resuelvan los síntomas y se normalicen los reactantes de fase aguda. La pauta descendente de glucocorticoides difiere en las diferentes guías, pero coinciden en que se debe personalizar el tratamiento sopeando comorbilidades, complicaciones propias de la enfermedad o bien del tratamiento, por lo que recomendamos que se derive al paciente a un especialista con experiencia en el manejo de ACG. La adyuvancia de tratamientos inmunomoduladores tales como el metotrexato o el tocilizumab (inhibidor de IL-6) pueden contribuir en reducir la incidencia de recidivas o la dosis acumulada de glucocorticoides, respectivamente¹⁹.

Conclusiones

Por lo tanto, la ecografía de las arterias temporales y de grandes vasos es una modalidad de diagnóstico para la ACG que puede identificar la presencia de cambios de la pared de los vasos a lo largo de la longitud del vaso, superando potencialmente el problema de las lesiones segmentarias y discontinuas en la histología que pueden afectar los resultados. Además, se trata de una técnica no intervencionista, rápida de interpretar y de un coste muy inferior respecto al resto de las exploraciones complementarias comentadas. Se ha de tener en cuenta que la ecografía vascular para el diagnóstico de ACG es operador dependiente y tiene una curva de aprendizaje, pero que aplicada en escenarios concretos puede confirmar o descartar el diagnóstico.

Bibliografía

1. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, *et al*. The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the

- diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): A diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(90):1–270.
2. Pfeil A, Oelzner P, Hellmann P. The Treatment of Giant Cell Arteritis in Different Clinical Settings. *Front Immunol*. 2019;24(9):3129. doi: 10.3389/fimmu.2018.03129. eCollection 2018.
 3. Hunder GG, Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of vasculitis Introduction. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1065–7.
 4. 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.
 5. Salehi-Abaria, I. ACR revised criteria for early diagnosis of Giant Cell (Temporal) Arteritis. *Autoimmune Dis Ther Approaches*. 2016;3:1. <http://doi.org/10.14437/2378-6337-3-119>
 6. Pula JH, Kwan K, Yuen CA, Kattah JC. Update on the evaluation of transient vision loss. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:297–303. doi: 10.2147/OPHT.S94971. eCollection 2016. Review.
 7. Mackie S, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. *Rheumatology*. 2020;59:487–94. Doi: 10.1093/rheumatology/kez664
 8. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color Duplex Ultrasonography in the Diagnosis of Temporal Arteritis. *N Engl J Med [Internet]*. 1997;337(19):1336–42. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199711063371902>
 9. Aranda-Valera IC, García Carazo S, Monjo Henry I, De Miguel Mendieta E. Diagnostic validity of Doppler Ultrasound in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;103(Suppl 35):S123–7.
 10. Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(9):1479–83.
 11. Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57:ii22–31.
 12. Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C, Schäfer VS, Ramiro S, Carrara G, et al. Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: A study from the OMERACT large vessel vasculitis ultrasound working group. *RMD Open*. 2018;4(1):1–9.
 13. Estrada Alarcón P, Reina D, Navarro Ángeles V, Cerdà D, Roig-Vilaseca D, Corominas H. Doppler ultrasonography of superficial temporal artery in a cohort of patients with strong clinical suspicion of giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):151–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.04.016>
 14. Corominas H, Estrada P, Moya P, Reina D. Comparativa entre ecografía Doppler frente a la biopsia de arteria temporal en el diagnóstico de la arteritis de células gigantes. Debate abierto. 2019; Available from: <https://10.0.3.248/j.reuma.2019.03.008>
 15. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med*. 2005;142:359–69
 16. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:44.
 17. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2018;4(1):e000612. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000612. eCollection 2018.
 18. Cristina Ponte, Peter C. Grayson, Ravi Suppiah. ACR: Update classification criteria for large-vessel vasculitis. Presented at: 2018 ACR/ARHP Annual Meeting; Oct 19-24, 2018. Chicago, IL. Session 5T116
 19. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgerit F, et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001003. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001003. eCollection 2019.
 20. González Porto SA, Silva Díaz MT, A. Reguera Arias J, Pombo Otero A, González Rodríguez J, Valero Gasalla, et al. Estudio comparativo de la ecografía Doppler frente a la biopsia de arteria temporal en el diagnóstico de la arteritis de células gigantes. *Reumatol Clin*. (2018), <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.08.007>
 21. Fernández-Fernández E, Monjo-Henry I, Bonilla G, Plasencia C, Miranda-Carús ME, Balsa A, De Miguel E. False positives in the ultrasound diagnosis of giant cell arteritis: some diseases can also show the halo sign. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jan 18. pii: kez641. doi: 10.1093/rheumatology/kez641. [Epub ahead of print]