






Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona

**FACTORS PRONÒSTICS EN LA PÈRDUA VISUAL EN  
L'ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS**

**Jaume Mestre Torres**

# **Tesi doctoral: Factors pronòstics en la pèrdua visual en l'arteritis de cèl·lules gegants**

Tesi presentada per optar al grau de Doctor

**Autor:** Jaume Mestre Torres

**Directors:**

Dra. R. Solans Laqué

Dr. F. Martínez Valle

**Tutor:**

Dr. V. Fonollosa i Pla

**Programa de Doctorat en Medicina,  
Departament de Medicina.**

**Facultat de Medicina. Universitat  
Autònoma de Barcelona**

**Any dipòsit: 2019.**

L'únic veritable viatge de descobriment no consisteix a buscar nous paisatges,

sinó a mirar amb nous ulls.

Marcel Proust

## **AGRAÏMENTS:**

*Possiblement aquesta part de sa tesi sigui de ses més complexes a ses que m'he pogut enfrontar. És evident que jo tot sol no hauria pogut fer res del que llegireu a continuació. De fet, qui som avui en dia com a metge no se pot entendre sense tots vosaltres, de qui tant he après. Esper fer-ho bé.*

*Per començar es meus agraïments són per na Roser i en Ferran. Segurament en un context acadèmic vos hauria d'anomenar com a Dra Solans i Dr Martínez però d'ençà que vareu confiar amb jo per dur a terme aquest projecte hem passat moltes hores plegats i vos consider més que uns mestres. Sou algú a qui puc recórrer quan tenc un problema com a metge però també a nivell personal. He d'agrair que m'hagueu ensenyat a fer de metge i també he d'agrair que me transmetéssiu aquesta passió per ses malalties sistèmiques i en concret per ses vasculitis. Gràcies per sa paciència i per perdre temps en ajudar-me a créixer com a metge i, de retruc, com a persona. Ha estat un luxe arribar fins aquí tan ben acompanyat.*

*Vull agrair a sa resta d'adjunts des servei de Medicina Interna – Malalties Sistèmiques de Vall d'Hebron tot allò que m'heu ensenyat. És tot un privilegi haver-se format com a internista en aquest centre. Carme, Segundo i Albert per haver-me acompanyat de resident. Maria i Carmen Pilar per haver-me acompanyat d'adjunt.*

*Es vostre suport va fer que sigui aquí on som ara.*

*Amb sa realització d'aquesta tesi doctoral no només he après a explorar bé una artèria temporal sinó que m'he iniciat en s'interpretació de ses biòpsies d'aquesta artèria. Gràcies Dra Gabaldón, Dra Salcedo i Dra Sansano.*

*Veureu, també, que no hauríem fet res de tot això si el Dr Simó i el Dr Navales no hi haguessin estat sempre, a cop de WhatsApp o de correu electrònic, a punt per programar un PET. Gràcies per aguantar ses meves disquisicions quan feim una revisió d'unes imatges.*

*Vull agrair a tots els residents i MAUs que m'han avisat cada vegada que es diagnosticava un nou Horton a urgències.*

*Un agraïment especial als meus coR, amb qui he pogut conèixer món d'una forma molt fàcil, però també per haver-me donat un cop de mà amb s'estadística o a l'hospital quan ha estat necessari. Valeu aquest món que descobrim plegats.*

*Sortint a sopar o anant a ballar heu fet que aquest camí fos més fàcil. He d'agrair a na Mar, na Meri, n'Alfredo, n'Olga i na Yuri que hagin compartit estones de lleure però també mals de caps amb jo.*

*Yaiza, has viscut com progressava la inclusió, l'anàlisi i la redacció de la tesi. Assegut al teu costat m'has ensenyat moltes coses.*

*Els Jinetes també han tengut el seu paper, facilitant-me sa vida tant a urgències com fora. Seguirem anant a sopar i xerrarem de moltes coses. Tenim corda encara.*

*Cali, tu has fet el teu grau mentre jo feia sa tesi. Gràcies per acompanyar-me a Barcelona tot aquest temps nina.*

*Madri, Conco i Margalideta, gràcies per haver-hi estat tots aquests anys. Gràcies pel vostre suport sempre que ha fet falta.*

*Padrí, ara ja no hi ha sa padrina, però segur que la sents a prop. Jo també ho faig i sé que està contenta de tot lo que has aconseguit. Gràcies per fer-me de model per s'artèria temporal.*

*Per acabar he de donar ses gràcies a mon pare i ma mare, que des que era jovenet me varen ensenyar que sa feina duu els seus fruits. Gràcies per haver-me acompanyat fins aquí i per ser qui sempre se n'ha dut sa pitjor part. Cata, t'incloc dins tot lo que he escrit abans però a més, t'he de donar ses gràcies per ser a ca nostra quan jo no hi he estat. Estic més tranquil sabent que hi ets.*

*Som qui som per voltros.*

## **ABREVIATURES:**

ACG: Arteritis de cèl·lules gegants.

AUC: *Area under the curve*.

BAT: Biòpsia de l'artèria temporal.

CD: Cèl·lules dendrítiques.

DE: Desvació estàndard.

EULAR: *European League Against Rheumatism*.

FDG: Fluorodesoxiglucosa.

GEFA: French Study Group for Large-Vessel Vasculitis.

GWAS: *Genome-wide Association study*.

HLA: Antigen humà leucocitari.

IL-6: Interleucina 6.

IL-17: Interleucina 17.

IQR: Rang interquartílic.

LTh: Limfòcit T helper.

LTc: Limfòcit T citotòxic.

NOIA: Neuritis òptica isquèmica d'etiologia arterítica.

OR: *Odds ratio*.

PET/TC: Tomografia per emissió de positrons amb tomografia computeritzada.

PCR: Proteïna C reactiva.

PMR: Polimiàlgia reumàtica.

RMN: Ressonància magnètica nuclear.

RR: risc relatiu.

SUVmax: *maximum Standardized Uptake Value*.

TC: Tomografia computeritzada.

TBR: Target-to-backgroud ratio.

TLR: *Toll-like receptor*.

TNF $\alpha$ : Factor de necrosi tumoral alfa.

Treg: Limfòcits T reguladors.

VPN: Valor predictiu negatiu.

VPP: Valor predictiu positiu.

VSG: Velocitat de sedimentació globular.

VVZ: Virus de la varicel·la – zòster.



## ÍNDIX:

1) RESUM.....	1
1. Català .....	2
2. Anglès .....	4
2) INTRODUCCIÓ.....	6
1. Arteritis de cèl·lules gegants.....	7
2. Exploracions complementàries en el diagnòstic de l'arteritis de cèl·lules gegants .....	16
3. Fenotips clínics i la seva correlació histològica .....	28
4. Fenotips clínics i la seva correlació radiològica .....	29
5. Tractament i pronòstic de l'arteritis de cèl·lules gegants .....	32
3) JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI .....	35
4) OBJECTIUS.....	38
5) MATERIALS, MÈTODES .....	40
6) RESULTATS .....	45
1. Estudi 1: Anàlisi del risc de presentar clínica isquèmica i/o afectació ocular en funció dels resultats del PET/TC en pacients amb arteritis de cèl·lules gegants de nous diagnòstic .....	46
2. Estudi 2: Associació fenotípica de les variables clíniques, histològiques i d'imatge en els pacients amb arteritis de cèl·lules gegants en relació a la presència d'aortitis en el PET/TC .....	59
7) DISCUSSIÓ .....	70
8) CONCLUSIONS .....	80
9) LÍNIES DE FUTUR .....	82
10) BIBLIOGRAFIA .....	84
11) ANNEXES .....	98

# 1. RESUM

## RESUM:

L'arteritis de cèl·lules gegants és la vasculitis més freqüent en persones majors de 50 anys. Es classifica segons els criteris de Hunder (1990), essent la cefalea el símptoma més freqüent. L'afectació vascular s'ha estudiat de forma extensa amb diferents proves d'imatge i amb la biòpsia de l'artèria temporal, havent-se suggerit que existeixen dos subtipus de la malaltia. Es coneix que una proporció elevada de pacients presenta aortitis i que aquesta s'associa a una major dosi acumulada de corticoides i a un major risc d'aneurisma d'aorta toràcica. Per altra banda, l'afectació ocular constitueix la complicació més temuda en l'actualitat, ja que un cop instaurada no és reversible.

L'objectiu d'aquest treball va ser identificar quins són els patrons de captació per PET/TC en el moment del diagnòstic de l'ACG d'acord amb la presència o absència de clínica isquèmica, incloent l'afectació ocular. A més, s'estudià quins eren els patrons clínics i histològics en aquesta cohort de pacients d'acord a la presència o absència d'aortitis en el PET/TC.

En el primer estudi, realitzat amb una cohort de pacients amb ACG de nou diagnòstic, s'inclogueren 30 pacients i s'objectivà que els pacients amb clínica isquèmica presentaven una major proporció d'afectació d'artèries vertebrals (OR 5.0, IC 95%: 0.99 – 24.86,  $p=0.051$ ). Aquests pacients, en canvi, presentaven una menor proporció d'afectació d'artèries de gran cabal, essent l'aortitis un factor protector tant per la clínica isquèmica, en global (OR 19.0, IC 95%: 2.79 – 127.97,  $p=0.001$ ), com per la pèrdua de visió permanent (OR 10.67, IC 95%: 1.12 – 101.34,  $p=0.04$ ). En aquesta cohort, la presència de símptomes isquèmics s'associà a patrons de PET/TC diferenciats ( $p=0.001$ ).

En el segon estudi es demostrà que els pacients amb aortitis eren més joves (69.9 anys vs. 83.7 anys,  $p=0.04$ ) i presentaven menys freqüentment clínica

isquèmica, incloent clínica ocular (25.0% en els pacients amb aortitis vs. 84.2% en els pacients sense aortitis,  $p=0.006$ ). La presència de cèl·lules gegants multinucleades en la biòpsia de l'artèria temporal s'associà de forma independent a la presència d'aortitis en el PET/TC (OR 12.23,  $p=0.046$ ). En el grup de pacients amb aortitis no s'objectivà halo en el Doppler d'artèria temporal en cap cas

Així, podem concloure que el PET/TC és una eina útil en el diagnòstic de l'ACG, que permet identificar dos patrons de captació vascular diferents d'acord a la presència o absència de clínica isquèmica al diagnòstic de l'ACG. Així mateix, la presència d'aortitis en el PET/TC s'associa amb la presència de cèl·lules gegants multinucleades en la biòpsia.

## **SUMMARY:**

Giant cell arteritis is the most frequently diagnose vasculitis among patients older than 50 years. Classification is done by Hunder criteria (1990). Headache is the most frequent symptom. Vascular involvement has been extensively studied by imaging techniques, including temporal artery biopsy, suggesting the existence of two different clinical subsets of the disease. Evidence suggests that a high proportion of patients present with aortitis and that this situation is associated to a higher corticosteroid dose requirement and a higher risk of developing aortic aneurisms. Moreover, ocular involvement is the most feared complication nowadays as it is usually irreversible.

The objective of this study was to identify different patterns of vascular involvement on PET/CT at GCA diagnosis according to the presence or absence of ischaemic manifestations at disease onset, including ocular involvement. Furthermore, we sought to describe clinical and histological patterns on TAB according to the presence or absence of aortitis in PET/CT.

In the first study, performed with a cohort that comprised 30 patients with a newly diagnosed GCA, patients with ischaemic symptoms showed a higher proportion of vertebral involvement when compared to those patients without these symptoms (OR 5.0, CI 95%: 0.99 – 24.86,  $p=0.051$ ). Patients with ischaemic manifestations showed a lower proportion of large vessel vasculitis, being aortitis a protector factor against ischaemic manifestations (OR 19.0, CI 95%: 2.79 – 127.97,  $p=0.001$ ) and against permanent visual loss (OR 10.67, CI 95%: 1.12 – 101.34,  $p=0.04$ ). In this cohort, the presence or absence of ischaemic symptoms was associated to different vascular patterns of PET/TC ( $p=0.001$ ).

In the second study we showed that patients with aortitis were younger (69.9 years vs. 83.7 years,  $p=0.04$ ) and had less frequently ischaemic manifestations,

including ocular involvement (25.0% of patients with aortitis vs. 84.2% of patients without aortitis,  $p=0.006$ ). The presence of giant multinucleated cells on TAB was an independent risk factor for the presence of aortitis on PET/CT (OR 12.23,  $p=0.046$ ). The halo sign was absent in patients with aortitis.

We can conclude that PET/CT is a useful technique at GCA diagnosis that allows identifying two patterns of vascular involvement according to the presence or absence of ischaemic symptoms. When we compared PET/CT and TAB findings, we identified that aortitis was related to the presence of giant multinucleated cells.

## 2. INTRODUCCIÓ

## **ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS:**

### 1) Història i epidemiologia.

L'arteritis de cèl·lules gegants (ACG) fou descrita fa més de 100 anys pel Dr. Hutchinson com una "arteritis trombòtica de la vellesa" i posteriorment fou més ben caracteritzada clínica i histològicament pel Dr. Horton l'any 1932. Aquest va descriure dos pacients amb clínica de 4 a 6 setmanes de febre, debilitat, anèmia i engruiximent dolorós de les àrees superficials a l'artèria temporal. Una biòpsia de l'artèria temporal (BAT) feta en aquests pacients mostrà una "periarteritis extremadament crònica amb arteritis" (1).

En l'actualitat aquesta entitat rep el nom d'arteritis de cèl·lules gegants per les seves troballes histològiques i és la vasculitis més freqüent en persones majors de 50 anys. Té una incidència entre 14.1 i 19.6 casos per any i 100.000 persones (2). Aquesta és major en dones que en homes i ha anat en increment en els últims anys, fet probablement associat amb l'envelliment de la societat ja que és ben sabut que la incidència d'aquesta malaltia augmenta progressivament en les successives dècades de la vida (3). S'ha estimat que la incidència de la malaltia varia segons la latitud. En estudis epidemiològics realitzats a Espanya s'ha evidenciat una incidència entre 12.9 – 15.9 per cada 100.000 persones majors de 50 anys d'edat i any (4).

La prevalença varia segons els grups d'edat i, d'acord a la distribució geogràfica, segons l'origen dels estudis. Als Estats Units d'Amèrica s'han reportat entre 204 i 228 casos per cada 100.000 persones majors de 50 anys. A Itàlia i a Espanya, en canvi, la prevalença és menor (entre 60 i 87.9 casos per cada 100.000 persones majors de 50 anys) (5). En la població japonesa un únic estudi ha mostrat una prevalença d'1.5 casos per cada 100.000 persones majors de 50 anys (5). En aquesta població, però, s'ha demostrat una incidència major d'arteritis de Takayasu, una entitat clínico-patològica similar, però d'inici en persones menors de 40 anys (6).



## 2) Etiologia i patogènia.

L'etiologia de la malaltia i la seva patogènia són desconegudes i es postula que tenen un origen multifactorial. Tenint en compte les dades que mostren diferències epidemiològiques segons l'origen dels estudis s'ha intentat correlacionar amb factors genètics i amb factors ambientals tals com les infeccions. Els diferents actors que han estat objecte d'estudi en aquest context són:

### a. Factors ambientals.

La infecció per *Mycobacterium tuberculosis*, per *Treponema pallidum* o per gèrmens atípics (*Coxiella* o *Mycoplasma*) han estat descrits com a causa d'aortitis infecciosa (7). En estudis *in vitro* s'ha demostrat que el virus de la varicel·la-zòster (VVZ) és capaç d'induir una resposta inflamatòria similar a la que es produeix en els pacients amb ACG (8). A més, s'han demostrat inclusions virals en la paret arterial de les BAT de pacients amb sospita clínica d'ACG però amb una histologia no compatible amb aquest diagnòstic (9). Tot i aquests resultats, no hi ha una evidència clara que aquesta infecció sigui la causant de la malaltia (10). En tot cas, tal i com suggereixen Rondaan *et al.*, hi hauria d'haver una disfunció immunològica subjacent que predisposés a una reacció inflamatòria anòmla en aquest context (11).

### b. Genètica.

S'han realitzat múltiples estudis genètics que han mostrat que la malaltia té un origen poligènic. S'han implicat els gens de NOS2, VEGF, IL-6, CCL2 o IL1RN, entre d'altres (12). Estudis genòmics portats a terme mitjançant tècniques de Genome-Wide Association Study (GWAS) han mostrat que l'ACG té un origen mediat per un antígen ja que s'ha relacionat amb l'HLA de classe II (HLA-DRB\*1) (13,14). En aquest mateix estudi, es va mostrar la implicació de gens que codifiquen per la proteïna *Tyrosine phosphatase non-receptor type* (PTPN22) implicada en el desenvolupament de la funció del limfòcit T (14). A més, s'ha pogut objectivar una correlació en la que al·lels

del plasminogen i de la proteïna *Prolyl 4-hydroxylase subunit alpha2* (P4HA2) confereixen un risc en l'aparició de l'ACG (13). Tant el plasminogen com la P4HA2 han estat relacionades amb la neoangiogènesi i amb els fenòmens anòmals de reparació, que condueixen a l'aparició de fibrosi, inflamació, destrucció de la làmina elàstica interna, remodelació vascular i migració dels miofibroblasts en la paret vascular.

c. Immunopatologia i mecanismes de reparació vascular.

*Eix IL-6 / interleucina 17 (IL-17)*: La IL-6 és una citocina pleiotròpica que modifica la resposta immunològica entre les cèl·lules estromals i les cèl·lules del sistema immune. S'ha vist implicada majorment en el procés agut de la malaltia. És produïda per cèl·lules endotelials, cèl·lules musculars llises vasculares i per fibroblasts, presents en la paret del vas. Una de les funcions més importants és la diferenciació dels limfòcits T helper (LTh) en limfòcits Th17 responsables de la resposta inflamatòria. A més, s'ha vist implicada en la regulació de la resposta per part dels limfòcits T reguladors (Treg). Clínicament s'ha correlacionat la presència d'IL-6 amb la presència de reactants de fase aguda tals com increment en la velocitat de sedimentació globular (VSG) o proteïna C reactiva (PCR) i amb simptomatologia sistèmica tal com astènia, anorèxia o febre (15,16).

*Eix interleucina 12 (IL-12) / interferó gamma (IFN $\gamma$ )*: La disfunció en l'homeòstasi dels LTh1 s'ha relacionat amb la perpetuació de forma subaguda/crònica dels mecanismes lesionals en l'ACG. Les troballes histològiques suggereixen la implicació de l'IFN $\gamma$ , que és la citocina encarregada de reclutar i activar els macròfags i de promoure la diferenciació dels Treg i de les cèl·lules estromals (17). Aquesta resposta no està inhibida per l'ús de corticoides, essent aquest fet una possible explicació a la persistència, en alguns pacients, dels mecanismes inflamatoris a llarg termini i dels danys crònics en aquesta malaltia (15,16) tot i un tractament correcte amb corticoides.

*Cèl·lules dendrítiques (CD)*: La propietat principal és actuar com sensors de senyals de dany en la paret vascular i ser cèl·lules presentadores d'antigen. La distribució dels diferents *Toll-like receptors (TLR)* en aquest tipus cel·lular varia segons la localització anatòmica de les CD, tenint en compte que TLR 2 i TLR4 es distribueixen de forma més o menys homogènia per tot el llit vascular (18,19). Estudis genètics han mostrat que certs polimorfismes de TLR-4 (TLR4 Asp299Gly) confereixen susceptibilitat per l'ACG (20). L'estimulació d'aquest TLR amb lipopolisacàrids promou la producció de CCL20 i de limfòcits T CCR6+, responsables de la invasió per part de les cèl·lules del sistema immune de la paret vascular. La inflamació lligada a TLR-4, doncs, ha mostrat una afectació profunda en la paret arterial. Per contra, quan aquesta està lligada a TLR-5 ha evidenciat una infiltració cel·lular de predomini perivascular. Així, s'ha emfasitzat que segons quin sigui l'estímul que indueix la cascada inflamatòria hi ha una resposta histològica diferent (21). Tot i haver-hi una resposta inflamatòria mediada pel sistema immune innat, aquesta és modificada per les CD. Aquestes defineixen l'arquitectura i l'organització de la resposta immune. La correlació entre el patró histològic i la resposta inflamatòria de les CD podria ser útil en la identificació dels factors precipitants per l'aparició de l'ACG (22).

#### d. Immunosenescència.

El fet que aquesta malaltia presenti una incidència progressiva amb l'edat fa pensar que el propi envelliment ha de tenir un paper important. La regulació del sistema immune adaptatiu no és estàtica i es coneix que amb l'envelliment hi ha una alteració en el balanç dels Treg, que comporta un increment en la susceptibilitat per l'aparició de neoplàsies i d'infeccions, però també a la vegada per l'aparició de malalties autoimmunes (23).

### 3) Manifestacions clíniques.

El símptoma prínceps que porta al diagnòstic d'una ACG és la cefalea. La cefalea està present entre el 67% i el 92% dels pacients i és, freqüentment, el primer símptoma que apareix amb la malaltia (24,25). Típicament es localitza en la zona frontal i temporal, és de nova aparició o de característiques diferents de la cefalea habitual del pacient, en cas que presentés antecedents d'aquesta simptomatologia, i no respon al tractament amb analgèsics habituals.

La hiperestèsia cranial està present en aproximadament el 65% dels pacients i es caracteritza per una hipersensibilitat al tacte en la zona temporal, impeding el contacte fins i tot de poca intensitat (a l'hora de pentinar-se, la higiene, ...). En l'exploració física destaquen com a troballes més freqüents l'engruiximent arterial i/o disminució del pols de les artèries temporals, troballes que poden ser asimètriques (26). Ocasionalment en la zona temporal apareix una lesió ulcerada (*scalp*) (27).

Un altre símptoma freqüent és la claudicació mandibular, atribuïda a fenòmens d'isquèmia local a nivell de la musculatura masticatòria, i que es caracteritza per la impossibilitat de mastegar de forma ininterrompuda, apareixent dolor local. És present en un 60% dels pacients amb ACG, tot i que possiblement és un símptoma infradiagnosticat (26). De forma anecdòtica, s'ha proposat un test de mastegar un xiclet per objectivar la claudicació de la funció masticatòria (28). Així mateix, s'han descrit símptomes suggestius d'isquèmia en altres localitzacions (extremitats superiors, extremitats inferiors, ...) (26,29).

L'afectació ocular isquèmica és una de les complicacions més greus. Apareix en una proporció menor de pacients (10-20%) si bé les seves conseqüències devastadores fan que aquesta proporció sigui clínicament molt rellevant. La incidència ha presentat una tendència decreixent, possiblement en relació a una identificació més precoç dels pacients en risc, però el pronòstic un cop la pèrdua visual ha estat

instaurada no ha canviat en les últimes cinc dècades. A nivell oftalmològic es pot presentar com visió borrosa, diplopia, *amaurosi fugax* (pèrdua transitòria de la visió de segons de duració amb recuperació *ad íntegram*) o com una amaurosi permanent. Aquesta última representa, només, una part de tots els casos d'ACG amb afectació ocular. Les troballes en l'exploració física relacionades amb l'afectació ocular són les pròpies d'una neuritis òptica isquèmica anterior (NOIA), si bé també s'ha evidenciat oclusió de l'artèria central de la retina, hemorràgia retiniana o congestió venosa (30).

De forma menys freqüent s'ha relacionat l'afectació del sistema nerviós central amb aquest tipus de vasculitis. S'han publicat sèries de casos amb clínica focal neurològica en forma d'ictus que afecten de forma predominant la circulació cerebral posterior o que han debutat en forma de deteriorament cognitiu (31).

La febre constitueix el símptoma sistèmic per excel·lència en aquesta malaltia. La proporció de pacients afectes d'aquest símptoma és poc homogènia segons els diferents estudis (24). La gran variabilitat clínica en la forma de presentació de l'ACG pot fer que aquestes proporcions variïn segons el disseny de l'estudi. Així, s'ha suggerit que està present en una proporció entre el 15 i el 50% de pacients (26). De fet, aquest tipus de vasculitis constitueix el diagnòstic final en una proporció no menyspreable de pacients que presenten una febre d'origen desconegut (32). Les modificacions en l'algoritme diagnòstic d'aquesta entitat i l'ús del PET/TC han facilitat el diagnòstic de les vasculitis de gran vas (33).

La constel·lació simptomàtica d'astènia, anorèxia i pèrdua de pes també coneguda com síndrome constitucional és un altre símptoma que pot conduir al diagnòstic d'ACG. De fet, s'ha descrit una prevalença d'aquesta síndrome entre el 60 i el 75% en els pacients amb aquesta patologia (24).

La polimiàlgia reumàtica (PMR) constitueix una entitat reumatològica pròpia que es caracteritza per aparició de dolor en cintura escapular i/o pelviana en persones

majors de 50 anys i en les quals s'objectiva una elevació reactants de fase aguda. L'any 2012 es van modificar els seus criteris classificatoris (Taula 2.1), aconseguint-se una sensibilitat del 66% i una especificitat del 81% (34). Els pacients han de complir obligatòriament ser majors de 50 anys i presentar elevació de PCR o VSG a més de tenir dolor en la cintura escapular. Globalment han de sumar 4 o 5 punts tenint en compte l'ús d'ultrasons en el moment del diagnòstic. Tot i ser una entitat clínica diferenciada, s'ha vist que una proporció no menyspreable de pacients amb ACG presenten simptomatologia compatible amb PMR de forma concomitant. Aquesta proporció està al voltant del 30 a 50% dels pacients (24).

Taula 2.1. Criteris classificatoris PMR (2012)\*.

	Pacients sense ultrasons	Pacients amb ultrasons
Rigidesa matutina >45min.	2	2
Dolor en maluc o disminució mobilitat en aquesta articulació.	1	1
Absència de factor reumatoide i anticossos anti-pèptid C citrulinat	2	2
Absència d'afectació d'altres articulacions	1	1
Com a mínim una cintura amb bursitis subdeltoïdal i/o tenosinovitis de bíceps i/o sinovitis glenohumeral i com a mínim un maluc amb sinovitis o bursitis trocantèrica.	N/A**	1
Ambdues cintures escapulars amb bursitis subdeltoïdal, tenosinovitis de bíceps o sinovitis glenohumeral.	N/A	1

\* És obligatori que tots els pacients presentin més de 50 anys, tinguin dolor en cintura escapular bilateral i una elevació de PCR o VSG.

\*\* N/A: no es pot aplicar.

Independentment dels símptomes descrits prèviament, també s'han reportat, tot i que de forma més anecdòtica, altres símptomes (Taula 2.2). A nivell de sistema nerviós s'ha descrit afectació de parells cranials i de sistema nerviós perifèric en forma de polineuropatia (25). En relació a l'afectació vascular s'han descrit casos de debut en forma de dissecció aòrtica, isquèmia mesentèrica o claudicació intermitent (26).

Taula 2.2. Signes i símptomes de l'arteritis de cèl·lules gegants i la seva freqüència (adaptat) (35).

	Signe o símptoma	Freqüència
Símptomes isquèmics	Ictus transitori o permanent. Alteracions psiquiàtriques.	<15%
	Manifestacions vestibulo-auditives: pèrdua auditiva, tinnitus, vertigen.	5-25%
Símptomes extracranials	Síndrome aòrtica, insuficiència aòrtica valvular, aneurisma aòrtic o dissecció aòrtica.	5-20%
	Afectació arterial d'altres territoris clínicament significativa.	5-20%
	Neuropatia perifèrica.	<15%
	Símptomes respiratoris (tos, dolor en àrea ORL, ...).	<15%
Símptomes sistèmics	Febre, astènia, anorèxia i pèrdua de pes	30-60%
PMR	Dolor cintura escapulars associats a rigidesa d'aquestes.	20-65%

#### 4) Diagnòstic i classificació.

L'arteritis de cèl·lules gegants es diagnostica en un context clínic adequat, essent el més important la clínica referida pel pacient i les troballes en l'exploració física. Una histologia compatible confirma el diagnòstic però la normalitat d'aquesta exploració complementària no el descarta.

Els criteris classificatoris de l'ACG foren proposats l'any 1990 per un grup d'estudi de l'*American College of Rheumatology*, liderat per Hunder (36), i no s'han modificat fins l'actualitat (Taula 2.3). Presentar una puntuació igual o superior a 3 en aquests criteris, atorga una sensibilitat i especificitat del 95.3% i del 90.7% respectivament. Un punt feble d'aquests criteris és que el disseny fou realitzat per diferenciar l'ACG d'altres vasculitis pel que probablement a l'hora de fer un diagnòstic són, probablement, menys sensibles i específics (35).

Taula 2.3. Criteris classificatoris d'ACG (1990).

Criteri	Definició
Edat d'inici > 50 anys.	Aparició de la simptomatologia o de les troballes més enllà dels 50 anys.
Cefalea de nova aparició	Simptomatologia de nova aparició o de nova localització.
Alteració en l'exploració física de l'artèria temporal	Hiperestèsia de l'artèria temporal en la palpació o disminució del pols en aquesta localització no relacionat amb arteriosclerosi.
Elevació de VSG	≥ 50mm/hora pel mètode de Westergren.
BAT anòmala	Infiltrat mononuclear o granulomatós, usualment amb cèl·lules gegants multinucleades.



L'aparició de noves tècniques diagnòstiques tals com els ultrasons (Doppler d'artèries temporals), TC o PET/TC ha representat un canvi en el model d'estudi i avaluació dels pacients amb sospita i / o confirmació d'ACG. En l'actualitat, però, no hi ha uns nous criteris classificatoris que incloguin l'avaluació per tècniques d'imatge. Tot i així, l'any 2018 l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) ha publicat unes guies per l'estudi de pacients amb vasculitis de gran vas en les quals recomana acompanyar l'avaluació clínica i de laboratori amb una prova d'imatge quan hi ha una sospita de vasculitis de gran vas (incloent ACG i arteritis de Takayasu) (37).

L'any 2016, el Grup d'experts francès per l'estudi de vasculitis (GEFA) recomanà que no es pot fer el diagnòstic d'alta sospita d'una ACG només en troballes clíniques i que s'ha de completar amb una prova d'imatge o una biòpsia d'artèria temporal (38).

## **EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES EN EL DIAGNÒSTIC DE L'ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS.**

### 1) Histologia.

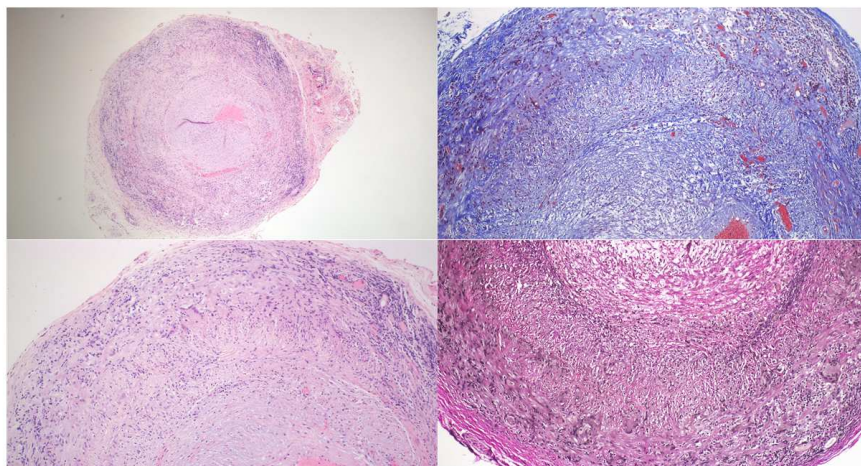
La BAT continua essent en l'actualitat l'estàndard d'or en el diagnòstic de l'arteritis de cèl·lules gegants i forma part dels criteris classificatoris de 1990. Es definiren com troballes suggestives d'ACG la presència d'un infiltrat mononuclear o granulomatós, usualment amb cèl·lules gegants multinucleades (36).

Es sap que l'afectació de l'artèria temporal és clapejada (39) pel que les guies britàniques pel diagnòstic i seguiment de l'ACG recomanen una mostra d'artèria temporal major de 10mm per poder emetre un informe vàlid per part del patòleg (40). Aquesta afirmació ha estat discutida posteriorment per altres grups, evidenciant-se bon rendiment diagnòstic amb mostres d'una longitud d'artèria temporal d'entre 5 i 10mm quan hi ha una sospita clínica d'ACG (39).

Les alteracions histològiques en la BAT no estan presents en el 100% de les biòpsies, essent la seva sensibilitat d'entre el 70% i el 90% (41). Una revisió de 888 BAT realitzades en la cohort de Cavazza *et al.* mostrà alteracions en 354 casos (39.86%). D'aquests, el diagnòstic final fou ACG en el 88.4% dels pacients (42). En 5 pacients es van diagnosticar malalties diferents d'ACG: 3 pacients amb vasculitis associada a ANCA, un pacient amb una panarteritis nodosa i un pacient amb una amiloïdosi amb infiltrat periadventicial.

Les troballes histològiques identificades en la BAT dels pacients amb ACG són la presència d'un infiltrat inflamatori, que pot ser lleu, moderat o intens; una hiperplàsia intimal amb duplicació i disrupció de la làmina elàstica, presència de cèl·lules gegants, necrosi laminar, calcificacions i necrosi fibrinoide (43) (Taula 2.4). La presència d'aquesta última si bé es característica de la panarteritis nodosa, no exclou el diagnòstic d'ACG (42). La freqüència relativa de les diferents troballes histològiques és difícil de precisar ja que molts estudis clínics estan basats únicament en pacients amb ACG confirmada histològicament.

Figura 2.2 Biòpsia d'una artèria temporal (secció) que mostra signes d'afectació per arteritis de cèl·lules gegants (infiltrat inflamatori amb cèl·lules gegants multinucleades, disrupció de la làmina elàstica i hiperplàsia intimal). Imatge cedida per Dra Gabaldón.



Taula 2.4. Troballes histològiques en una cohort de pacients amb ACG confirmada histològicament (adaptat de Muratore *et al.*) (43).

Variabls	Proporció
Inflamació	
Lleu	28.5%
Moderada	30.0%
Intensa	41.5%
Hiperplàsia intimal	
Lleu	17.9%
Moderada	34.7%
Intensa	47.4%
Trombosi intraluminal aguda	8.8%
Calcificacions	20.1%
Cèl·lules gegants multinucleades	70.8%
Necrosi laminar	23.7%
Necrosi fibrinoide	0.0%

En un estudi realitzat per Cavazza *et al.* (42), les BAT positives mostraren la presència d'un infiltrat inflamatori crònic (limfòcits i macròfags amb cèl·lules plasmàtiques ocasionals) en el 100% dels casos. Aquest infiltrat estava present al voltant de la làmina elàstica externa i amb un segon anell inflamatori més endoluminal i proper a la làmina elàstica interna. Un 74.8% de les biòpsies mostrà cèl·lules gegants multinucleades en la làmina elàstica interna i un 100% dels casos mostrà un engruiximent intimal. En el 25.2% dels casos es va evidenciar la presència de necrosi laminar en la làmina elàstica interna si bé aquestes troballes només s'han reportat per aquest grup. Menys freqüentment s'ha objectivat un infiltrat eosinofílic (8% dels casos) que té una localització variable segons els estudis o una trombosi aguda

intimal/endoluminal (9.5%). La presència de necrosi fibrinoide fou anecdòtica (0.7%) i sempre en artèries de petit cabal.

A més de tenir un caire diagnòstic, la BAT ha aportat informació sobre la patogènia i la patocrònia de la malaltia. Estudis histològics i amb immunohistoquímica han permès dividir l'afectació vasculítica en l'artèria temporal en 4 fases. Una primera fase on hi ha un pèrdua de tolerància amb activació de les cèl·lules dendrítiques de l'adventícia, seguida del reclutament, activació i polarització dels limfòcits T CD4+. Posteriorment hi ha un reclutament dels limfòcits T CD8+ i, finalment, apareixen fenòmens de remodelació vascular (44). En teixit d'artèria temporal s'ha demostrat una expressió de la IL-17A, que remet sota tractament amb corticoides (45). L'eix de l'endotel·lina també s'ha vist implicat en aquest procés havent-se evidenciat una major concentració d'ET-1 en la paret de l'artèria temporal dels pacients amb ACG respecte a controls (46).

L'afectació d'artèries diferents de l'artèria temporal en l'ACG és freqüent però el seu diagnòstic es fa habitualment de forma indirecta amb proves d'imatge (TC, PET/TC o RMN) (37) ja que aconseguir una mostra histològica de teixit arterial en altres territoris condicionaria una morbiditat no acceptable amb les tècniques quirúrgiques actuals. Tot i així, en estudis realitzats sobre teixit aòrtic provinent de necròpsies o de pacients amb cirurgia aòrtica que mostren infiltrat inflamatori (47). Les troballes histològiques en l'aortitis poden facilitar una orientació diagnòstica, tenint en compte les diferents etiologies i els seus mecanismes patogènics. Aquestes troballes es divideixen en tres grups:

- a) presència d'arterioesclerosi
- b) arterioesclerosi amb inflamació excessiva
- c) aortitis/periaortitis.

L'arterioesclerosi es defineix per la presència de plaques de depòsit lipídic extracel·lular associat, en aquells casos més greus, a fibrosi, destrucció de la capa mitja i un trombus superficial o calcificacions (47). L'infiltrat inflamatori presenta:

- Afectació granulomatosa amb macròfags epitelioides amb o sense cèl·lules gegants multinucleades.
- Patró limfo-plasmocític on hi ha un infiltrat de limfòcits i cèl·lules plasmàtiques amb o sense component granulomatós.
- Patró inflamatori mixt on s'objectiva la majoria de cèl·lules inflamatòries sense granulomes.
- Patró supuratiu on es pot objectivar la presència d'abscessos neutrofílics i necrosi.

## 2) Ultrasonografia.

L'ús de l'ultrasonografia Doppler per l'estudi de l'artèria temporal s'ha incorporat de forma progressiva a la pràctica clínica des del seu inici els anys noranta. La troballa ecogràfica més rellevant és la visualització d'un *halo hipoecogènic* al voltant de l'artèria temporal inflamada (37) que es pot visualitzar quan s'utilitza una sonda lineal d'alta freqüència (18-22MHz) (48). Aquest halo es defineix com la presència d'una ombra hipoecogènica homogènia i concèntrica visible tant en el pla longitudinal com transversal de la paret arterial. Quan s'aplica pressió sobre la llum del vas aquesta desapareix però no ho fa l'halo. Ocasionalment també es pot objectivar una estenosi o una oclusió arterial (48). Un estudi realitzat pel nostre grup mostrà una sensibilitat i especificitat del 80% en aquells pacients amb una ACG (diagnòstic clínic, independentment de la biòpsia) quan s'objectivava la presència d'un halo o d'una estenosi de l'artèria temporal. A més, en aquest mateix estudi es va demostrar un valor predictiu positiu del 95% de mostrar una BAT compatible amb ACG en aquells pacients amb halo a ambdues artèries temporals (49). Els resultats d'aquesta exploració varien amb el temps en relació a l'inici del tractament però no s'ha pogut

establir quin és el patró temporal de remissió, recomanant-se per aquest motiu la realització d'aquesta exploració de forma precoç.

L'ús del Doppler d'artèries temporals per guiar la realització de BAT ha mostrat dades disperses. Un estudi realitzat per Karahaliou *et al.* (50) proposà un algoritme diagnòstic en el que la BAT s'havia de realitzar posteriorment a la realització del Doppler d'artèries temporals però en canvi el grup de Germanò *et al.* (51) no pogué demostrar un increment de la sensibilitat de la BAT quan es feia de forma eco-guiada.

Més recentment s'han anat ampliant els territoris vasculars on es realitza la ultrasonografia Doppler a la recerca de l'halo. La realització d'aquesta tècnica en altres artèries cranials (facials i occipitals) pot incrementar la sensibilitat de la prova ja que fins un 20% dels pacients amb halo en l'artèria occipital no presentava halo en l'artèria temporal (52). Aquest halo no només s'ha objectivat en el territori cranial sinó que també s'ha objectivat en altres territoris, incloent artèries de gran cabal tals com l'artèria axil·lar (53) o les artèries de les extremitats inferiors (29). Així, la presència d'aquest halo quan s'estudien territoris arterials per altres motius ha de fer pensar en una ACG (54). L'EULAR recomana la realització del Doppler d'artèria axil·lar sobretot en aquells casos en els que no s'hagi objectivat la presència d'halo en les artèries temporals. Amb això es pot aconseguir un increment de la sensibilitat i, a més, demostrar afectació extracranial (37).

### 3) Tomografia computeritzada.

L'estudi anatòmic de grans vasos es pot realitzar a través d'una TC amb estudi angiogràfic, requerint l'administració de contrast. Aquesta prova no és útil per l'avaluació de les artèries cranials però sí en canvi en l'avaluació dels grans vasos (37). És útil per l'estudi morfològic però no metabòlic dels territoris possiblement afectes, pel que és menys útil que el PET/TC. S'ha definit com suggestiu de vasculitis la presència d'un engruiximent concèntric que sigui major de 2mm i que no s'associï a

plaques d'ateroma en paret aòrtica o un engruiximent major d'1mm en branques d'aquesta (55).

L'afectació aòrtica de pacients amb ACG ha estat estudiada per diferents grups (55–58). Marie *et al.* estudiaren la presència d'afectació aòrtica (56) en una cohort de 48 pacients amb ACG. Un total de 41 (85.4%) pacients presentaren una aortitis aïllada, que en 6 (12.6%) dels casos s'associava a dilatació aòrtica. Vint-i-quatre (50%) pacients presentaren afectació de l'aorta toràcica i abdominal. L'afectació aòrtica precedí el diagnòstic en un cas i fou diagnosticada de forma concomitant en 40 pacients. Només en 7 pacients el diagnòstic d'afectació aòrtica fou posterior al diagnòstic d'ACG. Als 3-6 mesos després d'iniciar el tractament amb corticoides es va fer una TC de control on s'objectivà la remissió de l'aortitis en una proporció baixa de pacients (3 pacients) si bé es va observar una millora en 25 pacients. En 18 pacients el patró radiològic no s'havia modificat i un pacient havia presentat una dilatació aòrtica progressiva que requerí cirurgia.

Prieto-González *et al.* (55) realitzaren un estudi amb 40 pacients afectes d'ACG de recent diagnòstic i trobaren alteracions aòrtiques (dilatació aòrtica, aortitis probable o aortitis definitiva) en el 85% dels pacients, i afectació vascular extra-toràcica en més de la meitat dels pacients. En 27 (67.5%) dels casos hi havia una vasculitis de gran vas i 10 (25%) pacients mostraven una panaortitis. En aquesta cohort de pacients, l'afectació de troncs supra-aòrtics, caròtides o subclàvies era també prevalent (trunc braquio-cefàlic 47.5%, caròtides 35%, subclàvies 42.5%).

El TC amb angiografia també s'ha utilitzat per fer seguiment a llarg termini amb la intenció de detectar dilatació aòrtica en l'evolució de la malaltia. En l'estudi de seguiment de Prieto-González *et al.* (57), que incloïa 40 malalts, i on s'estudià la presència o resolució dels signes inflamatoris per TC amb angiografia a un any de l'inici del tractament per l'ACG, 17 (68.0%) pacients amb afectació aòrtica al diagnòstic

no mostraren una resolució dels signes d'afectació aòrtica. Tot i així, només un pacient presentà un brot de la malaltia. Per tant, tenint en compte l'evidència actual, sembla clar que la TC és útil per definir l'afectació de grans vasos en el diagnòstic però queda per determinar quina és la utilitat d'aquesta prova en el seguiment de la malaltia.

En relació a la dilatació aòrtica, García-Martínez *et al.* mostraren que la incidència de la dilatació és més elevada en els primers cinc anys des del diagnòstic d'ACG si bé pot presentar-se més enllà (58). En aquesta cohort la prevalença de dilatació aòrtica als 10 anys de seguiment fou del 33.3% pel que la realització de proves d'imatge periòdiques es recomana més enllà dels cinc primers anys. Tot i aquests resultats, la freqüència en la realització d'aquests estudis o el tipus d'exploració a realitzar no queden clars (37).

#### 4) Tomografia per emissió de positrons amb tomografia computeritzada (PET/TC).

Aquesta exploració complementària combina dues tècniques diferents. Per un cantó incorpora la TC amb les característiques que hem descrit prèviament però associant-s'hi la possibilitat de fer diagnòstic funcional i metabòlic (59). Es pensa que la distribució de la glucosa marcada amb <sup>18</sup>Fluor (fluoro-deoxi-glucosa, FDG) té un tropisme pels macròfags i per les àrees on hi ha un infiltrat inflamatori (60). En el cas de l'ACG aquest infiltrat inflamatori es troba en les artèries de gran mida pel que s'objectiva una captació de radiofàrmac més elevada en la paret d'aquests vasos. Aquesta malaltia no és l'única que presenta un infiltrat inflamatori en aquest territori, havent-se descrit altres entitats que poden associar-se amb hipermetabolisme vascular arterial, des de patologia inflamatòria no autoimmune (ateromatosis) (61) fins a malaltia sistèmiques o infeccioses (62), si bé el patró de captació de contrast és diferent.

L'avaluació i la interpretació dels resultats s'ha realitzat mitjançant diferents tècniques. Slart *et al.* (63) realitzaren un estudi avaluant sis mètodes diferents. Dues tècniques eren de tipus qualitatiu: en la primera es definia, segons l'experiència del



metge informador, com presència o absència de vasculitis tenint en compte la impressió general quan es visualitzava la imatge; i en la segona es graduava visualment de zero a quatre en relació a la captació vascular respecte al fetge (Taula 2.5). La *maximum Standardized Uptake Value* (SUVmax) relaciona l'activitat del radiofàrmac en un teixit seleccionat amb el radiofàrmac injectat i el pes del subjecte en estudi. Es van estudiar quatre mètodes quantitius en els quals es quantificava el SUVmax de forma absoluta en aorta, com una ràtio del SUVmax d'aorta/fetge, ràtio del SUVmax d'aorta/vena cava superior i ràtio del SUVmax d'aorta/vena cava inferior.

Taula 2.5. Graus visuals de la captació vascular de fluorodesoxiglucosa (FDG).

Grau 0	No captació vascular.
Grau I	Captació vascular de FDG menor que en fetge.
Grau II	Captació vascular de FDG similar al fetge.
Grau III	Captació vascular de FDG major que en fetge.

La sensibilitat i especificitat d'acord al mètode qualitatiu on es graduava de 0-3 fou del 83% i del 91% respectivament quan la captació vascular era grau 3, si bé en els casos on la captació vascular era similar al fetge l'especificitat baixava fins al 51%. Tot i així, hi havia molt bona concordança quan es comparaven els resultats entre dos observadors (coeficient kappa 0.94). En relació als mètodes quantitius, l'estudi mitjançant la determinació de la ràtio vascular/fetge fou el que mostrà una àrea sota la corba major (*area under the curve*, AUC=0.88) quan el valor de la ràtio de SUVmax era d'1.03. Aquest valor determinava una sensibilitat del 72% i una especificitat del 92%. La determinació de la SUVmax com a valor absolut mostrà una superioritat diagnòstica únicament en aquells pacients que no havien rebut tractament corticoideu.

Figura 2.3 Tomografia per emissió de positrons d'un pacient amb arteritis de cèl·lules gegants amb afectació de grans vasos. Imatge cedida per Dr Simó.



Una metanàlisi amb moderada heterogeneïtat (64) ha estudiat la sensibilitat i especificitat d'aquesta prova en l'ACG. Els resultats agrupats han mostrat una sensibilitat del 76%, especificitat del 93%, una raó de verosimilitud positiva i negativa de 7.27 i 0.3 respectivament amb una *odds ratio* (OR) diagnòstica de 32.04.

Les guies d'EULAR de 2018, que es basen en sèries de casos i estudis no aleatoritzats, recomanen l'estudi per PET/TC com una alternativa d'imatge per estudiar les artèries grans extracranials en vista a fer una diagnosi d'ACG amb afectació de grans vasos (37).

Un dels majors inconvenients d'aquesta prova és la modificació dels resultats quan els pacients estan sota tractament amb corticoides, evidenciant-se una sensibilitat i especificitat menors després de l'inici d'aquests (65). Diferents estudis han mostrat una disminució dels valors de SUVmax en aquells pacients tractats amb corticoides més de 10 dies prèviament a la realització de la tècnica, si bé els resultats són discordants. Imfeld *et al.* (66) mostraren una disminució en la sensibilitat del PET/TC després de 10 dies de tractament. Tot i així, en l'estudi de Clifford *et al.* (65) no es demostrà una relació entre la dosi o duració del tractament amb corticoides i

l'hipermetabolisme vascular en el PET/TC. En aquesta cohort la mitjana de duració de tractament amb corticoides fou de 11.9 dies.

La prevalença d'afectació aòrtica per PET/TC és, segons l'estudi realitzat per Hommada *et al.*, del 40% (67). En aquest estudi, a més, es demostrà un hipermetabolisme incrementat en tots els territoris aòrtics o principals artèries originades a partir de l'aorta (subclàvia, caròtida, ilíiaques, vertebrals) respecte a una població control. La prevalença d'afectació en aquests vasos varia àmpliament segons el disseny dels diferents estudis però sembla clar que el SUVmax en els territoris vasculars d'artèries grans està incrementat respecte a controls (66). L'afectació de grans vasos sense afectació aòrtica també està descrita (68), essent l'afectació de les artèries vertebrals una troballa que ens pot suggerir la presència d'aquesta malaltia en un context adequat.

La realització d'un PET/TC durant el seguiment ha mostrat dades molt disperses i no queda clar quina és l'actitud a seguir. La major part d'estudis han mostrat que el metabolisme vascular persisteix en un percentatge de malalts amb ACG tot i que estiguin en remissió clínica i que hi hagi una millora en els paràmetres inflamatoris, després d'un tractament estandarditzat (69). S'ha suggerit que la persistència d'aquest hipermetabolisme pot ser secundària a múltiples factors, que inclouen la presència de vasculitis subclínica, remodelat de la paret vascular, aterosclerosi o una combinació d'ells (70). En aquest sentit, es desconeix quines són les implicacions terapèutiques o pronòstiques d'aquestes troballes (69) però hi ha indicis que suggereixen que l'afectació aòrtica per PET/TC pot predir el risc de complicacions vasculars durant el seguiment en aquesta localització (71).

##### 5) Ressonància magnètica nuclear (RMN).

L'ús d'aquesta tècnica en el nostre medi és escassa, possiblement en relació a factors no mèdics com són el preu i la disponibilitat. Es necessita una RMN d'1.5-3T

per aconseguir una sensibilitat del 88.7% i una especificitat del 75.0% ja que amb RMN 1T la sensibilitat baixa fins al 33% (72) Tècnicament ens permet objectivar un engruiximent de la paret dels vasos i estudiar la presència d'edema en els mateixos. El fet que l'adquisició de les imatges requereixi molt temps i la mala tolerància a la prova en els pacients amb claustrofòbia són factors que condicionen l'ús d'aquesta exploració. A més, hi ha altres factors que limiten la pràctica de la ressonància. Aquests inclouen la necessitat d'administrar contrast amb gadolini (contraïndicat en els pacients amb malaltia renal crònica moderada-greu), que no es pot realitzar si el pacient és portador de certs dispositius mèdics (marcapassos, per exemple) i que la resolució de la imatge és dolenta en els vasos de petit i mig cabal (73,74).

L'estudi de l'artèria temporal mitjançant aquesta prova d'imatge ha mostrat una bona correlació amb els resultats de la BAT. Un estudi realitzat amb 171 pacients (75) als qui es va realitzar una angioRMN d'artèries temporals per sospita d'ACG (un 80.1% dels pacients fou classificat com a afecte d'ACG) mostrà una sensibilitat i especificitat de 93.6% i 77.9% en relació a les troballes de la BAT, essent el valor predictiu positiu (VPP) i el valor predictiu negatiu (VPN) de 98.2% i 48.3% respectivament. Quan es comparen els resultats de la RMN amb l'eventual classificació com a ACG segons els criteris de 1990 (36), aquesta exploració mostra un VPP del 90%. És important remarcar que en aquest estudi s'objectivà que un 78.3% dels pacients tenien alterats múltiples vasos en la RMN (incloent branques de l'artèria temporal, l'artèria occipital i artèries vertebrals). L'avaluació de les artèries intracranials es fa menys freqüentment però algun grup ha mostrat que en l'ACG l'afectació de les artèries intradurals, sobretot l'artèria caròtida interna en aquest territori, és freqüent. La RMN mostra un reforç de la paret del vas en aquest nivell (76).

Una metanàlisi ha estudiat la rendibilitat d'aquesta prova (77) evidenciant-se una sensibilitat i especificitat del 73% i 88% respectivament. En aquest sentit, l'EULAR ha recomanat l'ús de RMN d'artèries temporals únicament quan el Doppler d'artèries

temporals no és conclouent o no està disponible. No hi ha evidència científica en relació a l'ús d'aquesta prova pel diagnòstic de vasculitis de gran vas pel que actualment no es recomana el seu ús de forma rutinària (37).

## **FENOTIPS CLÍNICS I LA SEVA CORRELACIÓ HISTOLÒGICA**

Les troballes histològiques descrites prèviament no tenen una freqüència similar en tots els grups de pacients pel que diversos grups han intentat correlacionar aquestes troballes amb les característiques clíniques dels pacients.

Muratore *et al.* (43) analitzaren la correlació clínica i histològica en relació a la presència o absència de simptomatologia cranial isquèmica (claudicació mandibular, manifestacions visuals, ictus o accident isquèmic transitori) i en relació a la presència o absència de simptomatologia ocular. En els pacients amb clínica isquèmica, l'anàlisi univariada mostrà que hi havia un infiltrat inflamatori més intens i amb una major proporció cèl·lules gegants multinucleades (77.0% vs. 61.9%), calcificacions i necrosi laminar. En l'anàlisi multivariada únicament es va objectivar una correlació amb la presència de cèl·lules gegants multinucleades (OR 1.848, IC: 1.045 – 3.269,  $p=0.036$ ) i amb la presència de necrosi laminar (OR 2.334, IC: 1.187 – 4.587,  $p=0.014$ ). Quan aquestes variables s'analitzaven únicament en relació a la presència o absència de clínica ocular, les alteracions histològiques que mostraren significació estadística en l'anàlisi univariada foren la presència de calcificacions i la necrosi laminar. Aquestes variables també mostraren una associació estadísticament significativa en l'anàlisi multivariada (calcificacions OR 2.232, IC: 1.034 – 4.821,  $p=0.041$ ; necrosi laminar OR 2.483, IC: 1.181 – 5.22,  $p=0.016$ ). Les diferències clíniques i histològiques en ambdós grups es podrien explicar, en part, pel risc cardiovascular inherent del propi pacient i pel risc associat a l'estat proinflamatori vascular propi d'aquesta malaltia.

En la mateixa línia, Ting *et al.* (78) compararen les troballes en la biòpsia d'artèria temporal d'un grup de pacients amb ACG confirmada histològicament en

relació a la presència o no de ceguesa. En el grup de pacients amb afectació visual permanent objectivaren, de forma inesperada, una menor proporció de pacients amb hiperplàsia intimal i amb fragmentació de la làmina elàstica. De forma inversa, el mateix grup analitzà quina correlació clínica i de laboratori hi havia en aquells pacients amb i sense cèl·lules gegants multinucleades en la biòpsia, i observaren que els pacients que les presentaven tenien claudicació mandibular de forma més freqüent (66.7% vs. 40.7%,  $p < 0.05$ ) i reactants inflamatoris més elevats (PCR: 4.6mg/dL vs. 1.2mg/dL,  $p < 0.05$  i plaquetes  $394 \times 10^9/L$  vs.  $262 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.001$ ). A més, van realitzar la mateixa anàlisi en base a la presència o no d'engruiximent intimal. Els pacients amb engruiximent de la capa íntima presentaren en una proporció menor claudicació mandibular (48.5% vs. 73.7%,  $p < 0.01$ ) i ceguesa (20.3% vs. 40.4%,  $p < 0.05$ ) però uns reactants inflamatoris més elevats (plaquetes  $406 \times 10^9/L$  vs.  $323 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.05$ ).

Tenint en compte les troballes histològiques, Cavazza *et al.* (42) compararen quines eren les característiques clíniques dels pacients en relació a la presència d'inflamació transmural, vasculitis de petit vas (inflamació periadventicial), vasculitis de vasa vasorum i inflamació limitada a l'adventícia. La presència d'inflamació transmural s'associà a la presència de simptomatologia cranial (cefalea, claudicació mandibular, hiperestèsia cranial) i a alteracions en l'exploració física de l'artèria temporal. La simptomatologia sistèmica no mostrà, en aquest estudi, diferències entre els quatre grups d'estudi.

## **FENOTIPS CLÍNIC, HISTOLÒGICS I LA SEVA CORRELACIÓ RADIOLÒGICA**

S'han intentat correlacionar els resultats de les exploracions complementàries amb el fenotip clínic i el pronòstic dels pacients amb ACG com a conseqüència de la gran variabilitat clínica d'aquesta malaltia en el moment diagnòstic.

En quant al Doppler, s'ha estudiat la presència d'halo en l'artèria temporal en relació a variables clíniques, objectivant-se el signe de l'halo més freqüentment en els pacients més vells (OR=1.075) i en aquells que tenen un infiltrat inflamatori moderat o intens (OR=4.06 i OR=3.013 respectivament). No es va poder demostrar diferències en quant a la presència de cèl·lules gegants multinucleades (pacients amb halo 78.8% vs. pacients sense halo 63.2%,  $p=0.067$ ) (43). No s'ha pogut correlacionar les troballes per Doppler en les artèries temporals amb la presència de simptomatologia ocular (79). Tot i que sabem que l'ecografia Doppler és l'exploració indicada per estudiar la presència de l'halo a nivell cranial, també pot tenir un paper en el diagnòstic d'arteritis a nivell d'artèria subclàvia com a predictor d'afectació de gran vas (48,53). Aquesta tècnica, realitzada per personal amb experiència, és sensible, barata i accessible.

Estudis comparatius entre PET/TC i Doppler de caròtides amb contrast han evidenciat una bona correlació entre un hipermetabolisme en aquest territori suggestiu de vasculitis i la presència de neovascularització en la capa mitja-íntima d'aquest territori, fet que tradueix de forma indirecta la presència de signes inflamatoris (80). L'ús del PET/TC en relació a TC amb estudi angiogràfic també ha estat objecte d'estudi donades les característiques de cada prova (disponibilitat, preu, radiació). Un estudi comparatiu entre ambdues tècniques mostrarà una bona correlació de les dues proves en quant a la detecció d'aortitis en el moment del diagnòstic però no durant els brots, evidenciant-se una major proporció de pacients amb signes d'activitat quan es realitzava un PET/TC (67). Tot i així, com s'ha comentat prèviament, no queda clar quina és la utilitat del PET/TC en el seguiment de la malaltia pel que no s'han pogut extreure conclusions fermes (69,70).

L'afectació de grans vasos en l'ACG, posada de manifest mitjançant diferents tècniques d'imatge, s'ha intentat correlacionar amb les diferents manifestacions clíniques de la malaltia en múltiples estudis. L'evidència actual mostra que el grup de pacients amb afectació de grans vasos és més jove que el grup amb simptomatologia

cranial (81). A més, el grup de malalts amb afectació de gran vas presentà una expressivitat clínica menor, amb una prevalença més baixa de cefalea, claudicació mandibular i hiperestèsia cranial. L'afectació ocular fou també menor en aquells malalts que presentaven afectació de gran vas. D'altra banda, la proporció de pacients amb vasculitis de grans vasos que complien tres dels cinc criteris classificatoris d'ACG de la ACR fou menor que els que presentaven clínica cranial. En aquesta cohort, a més, els pacients amb afectació de gran vas foren diagnosticats més tard i presentaren una proporció de recaigudes més alta, requerint una major dosi de corticoides respecte el grup de pacients amb afectació predominantment isquèmica.

En quant al tractament i la seva relació amb l'expressió clínica, s'ha vist que la dosi acumulada de corticoides i que la prescripció d'immunosupressors (principalment metotrexat) és menor en els pacients amb afectació cranial, i tot i així tenen una incidència de brot o de dilatació aòrtica menor que els pacients amb afectació de gran vas (82).

Per últim, la mortalitat del subgrup de pacients amb afectació de gran vas és major que la població general, a diferència dels pacients amb ACG sense afectació de gran vas que tenen una esperança de vida similar a la població de la mateixa edat sense aquesta patologia (41).

Sembla, doncs, que hi ha dos subgrups de pacients amb ACG: els que presenten clínica isquèmica o cranial, amb menor afectació de grans vasos, i els que tenen un curs més pauci-simptomàtic amb afectació de grans vasos però que requeriran un tractament més perllongat pel risc de recidiva i de les complicacions a llarg termini. Queda, però, realitzar estudis controlats i prospectius que defineixin millor aquests dos grups (83).



## TRACTAMENT I PRONÒSTIC DE L'ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS

El tractament de l'ACG s'ha basat en l'administració de corticoides i no ha variat de forma substancial fins la publicació de les guies EULAR de tractament de vasculitis de gran vas (inclou ACG i arteritis de Takayasu) (84). Aquestes guies recomanen iniciar el tractament amb esteroides a dosis altes tan bon punt es diagnostiqui la malaltia. Proposen iniciar el tractament amb prednisona entre 40 i 60mg i fer una pauta descendent fins completar dos anys de tractament. En el cas que presentin simptomatologia ocular es recomana fer una infusió inicial de 250 a 1000mg de metilprednisolona durant tres dies i seguidament començar amb prednisona 60mg al dia. Posteriorment s'haurà de fer una pauta descendent similar a aquells pacients sense afectació ocular. En un estudi publicat l'any 2006 es demostrà que l'ús de polsos de 1000mg de metilprednisolona al dia durant tres dies consecutius seguits de prednisona en pauta descendent s'associava a una menor dosi total de corticoides, un descens més ràpid de la dosi d'aquests i a una major proporció de pacients en remissió durant un seguiment perllongat (85). Tot i així, la mostra de l'estudi era reduïda i no s'han tornat a realitzar nous estudis en aquesta línia en vasculitis de grans vasos.

La possibilitat d'utilitzar règims de corticoides de menor duració o amb una menor dosificació és de vital importància tenint en compte els efectes secundaris dels corticoides i l'edat dels pacients en el moment de rebre'ls. S'estima que durant el tractament de l'ACG els pacients rebran més de 5000mg de corticoides. Per cada 1000mg addicionals de prednisona s'incrementa un 3% el risc de presentar un nou efecte advers i s'incrementa en un 5% els pacients que presentaran una diabetis *mellitus* de nou diagnòstic (86). Tot i així, les recomanacions fetes pel GEFA en relació al maneig de l'ACG consideren que no s'ha d'associar un immunosupressor de forma sistemàtica als pacients amb ACG de nou diagnòstic (38).

Els fàrmacs immunosupressors que s'han fet servir en el tractament d'aquesta aquesta malaltia són:

Metotrexat: ha estat el fàrmac immunosupressor més utilitzat de forma tradicional. Sempre s'associa a l'administració de corticoides i ha demostrat, segons una meta-anàlisi realitzada pel *Vasculitis Clinical Research Consortium* (87), que és un fàrmac útil en la disminució de la dosi acumulada de corticoides, així com per mantenir la remissió sostinguda sense corticoteràpia de forma perllongada (>24 setmanes). Aquest estudi mostrà un nombre necessari per tractar d'entre 3.6 – 4.7 individus per prevenir una primera o segona recidiva en les primeres 48 setmanes de tractament. El GEFA recomana iniciar aquest fàrmac en els pacients de nou diagnòstic quan es vulgui reduir ràpidament la dosi de corticoides (38). En canvi, les guies Societat Britànica de Reumatologia recomanen introduir aquest fàrmac quan estem davant una ACG amb múltiples recidives (40). Les guies EULAR 2018 recomanen utilitzar aquest fàrmac com a alternativa a Tocilizumab (84).

Tocilizumab: és un fàrmac biològic amb acció en el receptor d'IL-6 bloquejant la funció d'aquesta molècula. Té una indicació aprovada per l'artritis reumatoide i ha estat recentment aprovat pel tractament de l'ACG, després d'un assaig multicèntric en el que es comparà la proporció de pacients en remissió completa sense corticoides en malalts tractats amb aquest fàrmac en comparació amb placebo, després de 52 setmanes de tractament (Giant-Cell Arteritis Actemra Trial, GiACTA) (88). Aquest estudi demostrà que el tocilizumab és útil per reduir la dosi acumulada de corticoides i que augmenta la proporció de pacients en remissió sense corticoides. Cal esmentar que en aquest estudi la pauta de reducció de corticoides fou més ràpida que la recomanada per les societats científiques. S'ha proposat com a primera línia de tractament immunosupressor (84,89) si bé manquen més estudis per determinar quina és la duració òptima d'aquest tractament, quina és la pauta de corticoides més

adequada associada a tocilizumab i en quins malalts s'hauria d'indicar aquest fàrmac com a tractament inicial.

Fàrmacs bloquejants de factor de necrosi tumoral alfa (TNF $\alpha$ ): S'han estudiat infliximab, adalimumab i etanercept sense poder-se demostrar la seva eficàcia en la inducció de la remissió de la malaltia o en la disminució de proporció de recidives (90–92). En el cas de l'etanercept es va objectivar una reducció de les recidives (22% vs. 50%) encara que aquesta no fou estadísticament significativa. Els tres estudis es van fer amb poblacions petites (menys de 100 pacients).

### **3. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI**

L'arteritis de cèl·lules gegants és la vasculitis sistèmica més freqüent i afecta artèries predominantment de mida gran en pacients d'edat avançada (2,93). Les complicacions inherents a la pròpia malaltia que condicionen més morbiditat i mortalitat són l'afectació ocular (que pot condicionar ceguesa) i l'afectació aòrtica (que pot condicionar un desenvolupament d'un aneurisma o de la dissecció aòrtica) (94,95). El tractament de la malaltia, basat en corticoides i immunosupressors, no ha variat significativament en els últims 10 anys si bé s'espera que la introducció de fàrmacs biològics (tocilizumab) condicioni canvis en la pauta de tractament recomanada en les guies terapèutiques. Aquests canvis poden ser de gran importància ja que el tractament amb corticoides condiciona un increment de morbiditat a mesura que s'incrementa la dosi acumulada d'aquests fàrmacs (86).

En relació als diferents espectres fenotípics de la malaltia es poden definir dos subgrups de malalts: aquells que presenten clínica isquèmica, que inclou afectació ocular tant transitòria com permanent, claudicació mandibular o afectació del sistema nerviós central (ictus vs. accident isquèmic transitori), i aquells que presenten clínica predominantment sistèmica amb febre, anèmia i polimiàlgia reumàtica. Aquests fenotips no només són clínics sinó que presenten uns fenòmens immunològics diferencials, havent-se suggerit que hi ha un substrat fisiopatològic diferent per cada un d'aquests subgrups (83). Així mateix, aquests fenotips s'han associat a diferents troballes en les exploracions complementàries i a una resposta diferent al tractament.

L'ús del PET/TC s'ha anat incorporant progressivament en l'avaluació dels pacients amb ACG tant en el procés diagnòstic com durant el seguiment (37). Tot i que s'ha descrit que els pacients amb afectació aòrtica solen precisar dosis més altes de corticoides (81), encara queda per determinar quina és la seva utilitat en el seguiment de la malaltia i si proporciona informació que pugui modificar les pautes de tractament o de seguiment dels pacients amb ACG en la pràctica clínica diària.

L'objectiu de la present Tesi doctoral és investigar la utilitat del PET/TC per establir relacions entre els diferents patrons de captació vascular descrits amb aquesta exploració complementària i la presència o l'absència de clínica isquèmica, fet que podria modificar el maneig clínic dels pacients amb ACG. A més, pretén analitzar associacions entre la presència d'aortitis en el PET/TC i les característiques fenotípiques de l'ACG, tenint en compte la presentació clínica, les troballes en la biòpsia de l'artèria temporal i les troballes en el Doppler de les artèries temporals.

## 4. OBJECTIUS

**OBJECTIU PRINCIPAL:**

Estudiar mitjançant PET/TC l'afectació vascular en una cohort de pacients amb arteritis de cèl·lules gegants de nou diagnòstic.

**OBJECTIUS SECUNDARIS:**

1. Descriure els patrons de captació vascular d'acord a la presència o absència de clínica isquèmica.
2. Descriure els patrons de captació vascular d'acord a la presència o absència de pèrdua permanent de visió.
3. Descriure les troballes clíniques, histològiques i de proves d'imatge en relació a la presència d'aortitis.
4. Determinar les troballes clíniques, histològiques i de proves d'imatge que poden predir la presència d'aortitis.



## 5. MATERIAL I MÈTODES:

## 1) Subjectes de l'estudi:

En els dos estudis que s'inclouen en la present tesi doctoral s'han inclòs pacients afectes d'ACG diagnosticats de nou a l'Hospital Vall d'Hebron entre Desembre de 2012 i Gener de 2017. La inclusió fou consecutiva i el seguiment prospectiu. La classificació com a ACG es basà en els criteris de Hunder de 1990 (36) després de ser valorats per un especialista en medicina interna i malalties autoimmunes sistèmiques. En tots els casos s'inicià tractament amb prednisona 1mg/kg/d (fins 60mg/d com a dosi màxima) en pauta decreixent. En els pacients amb afectació ocular isquèmica es van administrar tres bolus addicionals de metilprednisolona 500-1000mg/dia i posteriorment s'administrà la mateixa pauta de prednisona que reberen els pacients sense afectació ocular (40). Els pacients amb simptomatologia ocular foren valorats inicialment per l'oftalmòleg de guàrdia i posteriorment pels oftalmòlegs de referència a consultes externes. Es van incloure pacients que disposessin d'un PET/TC abans dels 10 dies d'haver-se iniciat el tractament amb corticoides (65,96).

## 2) Variables clíniques:

Es van recollir variables demogràfiques en el moment del diagnòstic (edat, sexe) i antecedents d'hipertensió arterial, diabetis *mellitus*, dislipèmia. Es va registrar la duració dels símptomes fins el moment diagnòstic (en setmanes) així com els símptomes que havien portat al diagnòstic (cefalea, polimiàlgia reumàtica, hiperestèsia cranial, claudicació mandibular, *amaurosis fugax*, amaurosi permanent, ictus, febre, síndrome constitucional). En quant a l'exploració física, es va incloure la presència d'engruiximent de l'artèria temporal i la disminució del pols.

Per l'anàlisi estadística, es creà una variable combinada anomenada clínica isquèmica, que incloïa la presència de claudicació mandibular, afectació ocular o malaltia cerebrovascular (ictus) (97).

3) Variables analítiques:

Es va recollir la presència d'anèmia, determinada per una hemoglobina menor de 12g/dL, la concentració de plaquetes (elements/litre) i els nivells de fibrinogen (g/L). La VSG es va mesurar en mil·límetres en la primera hora.

4) Biòpsia de l'artèria temporal:

Es va realitzar la biòpsia de l'artèria temporal en tots els pacients com a part de la pràctica clínica habitual.

5) Ultrasonografia Doppler:

La ultrasonografia Doppler es va realitzar a la Unitat de Neurosonologia de l'Hospital Vall d'Hebron. Els metges responsables de realitzar aquesta exploració desconeixien el diagnòstic final i les característiques clíniques del pacient. Aquesta exploració es va realitzar amb un equip d'ultrasons Toshiba Aplio 500 Platinum R.

Es va definir com una prova positiva quan es podia objectivar el signe de l'halo, caracteritzat per la presència d'un rodet hipoecogènic homogeni concèntric que condicionava un engruiximent ben definit i que era visible tant en el pla longitudinal com transversal quan s'explorava l'artèria temporal amb ultrasonografia. Aquest rodet no desapareixia a la compressió amb el transductor de l'ecògraf (98).

6) Tomografia per emissió de positrons amb tomografia computeritzada:

La realització del PET/TC requeria un dejú de mínim 6 hores abans de la infusió de 18-fluoro-deoxi-glucosa (<sup>18</sup>FDG) i un repòs mínim de 60 minuts abans de la realització de l'exploració. La dosi d'infusió era 3.7MBq/Kg (entre 222 i 370MBq). Una glicèmia menor de 140mg/dL era obligatòria per poder realitzar la prova.

Les imatges es van obtenir mitjançant un Siemens Biograph mCT, que combina un TC de 64 corones (210KeV, 120mAS, care dose) amb un PET dedicat. L'adquisició

de les imatges inclogué des del crani fins el terç proximal d'ambdós fèmurs. En cas necessari les imatges s'obtenien amb un retard de 120 minuts respecte la infusió de la FDG. La interpretació de les imatges generades es va fer amb el maquinari Syngovia Siemens Healthcare ® i OsiriX MD de Mac ®.

L'avaluació dels resultats es va realitzar per dos especialistes del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Vall d'Hebron que desconeixien les característiques clíniques dels subjectes i el diagnòstic final.

De cara a realitzar l'anàlisi visual es va establir una escala que dividia les troballes en 4 graus basant-se en la captació de FDG en la paret vascular en comparació amb la captació en parènquima hepàtic, que constituïa la referència. El grau 0 s'atorgava a aquell territori en que la paret arterial presentava una captació similar al pool vascular mediastínic. La classificació dels territoris amb hipermetabolisme categoritzava com a grau 1 aquella paret arterial amb captació menor que fetge, grau 2 les parets arterials amb captació similar a fetge i grau 3 si hi havia una captació major que en el fetge (63). L'anàlisi semi-quantitativa es va realitzar calculant la *SUVmax* obtinguda en la regió d'interès.

Els territoris estudiats foren l'aorta ascendent, l'arc aòrtic, l'aorta toràctica descendent, l'aorta abdominal, les artèries caròtides, el tronc braquio-cefàlic, les artèries vertebrals, les artèries subclàvies, les artèries axil·lars i les artèries ilíaqües (99). Es considerà que un pacient presentava un PET/TC positiu si algun dels territoris enumerats prèviament era considerat com a positiu (grau 3). Es definí com vasculitis de gran vas amb afectació intratoràctica si hi havia afectació d'aorta ascendent, arc aòrtic, aorta toràctica descendent o artèries subclàvies.

#### 7) Anàlisi estadística:

Les variables foren categoritzades com qualitatives dicotòmiques o ordinals i quantitatives, segons les seves característiques. La normalitat de les variables

quantitatives s'estudià mitjançant el test de Shapiro-Wilk. Inicialment es realitzà una anàlisi estadística descriptiva de tota la cohort. Les variables contínues foren expressades com mitjana i desviació estàndard (DE) si presentaven una distribució normal o com mediana i rang interquartílic (IQR: quartil 1, Q1, quartil 3, Q3) en cas contrari. Les variables qualitatives foren expressades com proporcions.

El contrast d'hipòtesi utilitzat en el cas de variables quantitatives contínues de distribució normal fou el t-test de Student-Fisher. En cas contrari s'utilitzà el test de Wilcoxon. En el cas de dades categòriques s'utilitzaren el test de chi quadrat o el test exacte de Fisher. Es van calcular els intervals de confiança del 95% quan fos apropiat. El grau de significació es va establir en un valor de p inferior a 0.05. Els pacients amb pèrdua de dades significativa foren exclosos de l'anàlisi final.

Per analitzar els resultats s'utilitzà el programa estadístic Stata/IC 14.2 (College Station, TX, USA).

## **6. RESULTATS:**

## **ESTUDI 1: ANÀLISI DEL RISC DE PRESENTAR CLÍNICA ISQUÈMICA I/O AFECTACIÓ OCULAR EN FUNCIÓ DELS RESULTATS DEL PET/TC EN PACIENTS AMB ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS DE NOU DIAGNÒSTIC.**

### 1) Objectiu:

Estudiar els diferents patrons de metabolisme vascular per PET/TC en els pacients afectes d'ACG i comparar aquestes troballes segons la presència o absència de clínica isquèmica en el debut de la malaltia.

### 2) Descripció de la metodologia d'estudi:

La metodologia d'aquest estudi és la descrita prèviament a materials i mètodes. La biòpsia de l'artèria temporal es definí com a positiva o negativa i s'incloué com una eina més per classificar els subjectes com a afectes, o no, d'ACG. Es va dividir la cohort de pacients entre aquells que presentaven clínica isquèmica i aquells que no en presentaven, en el moment del diagnòstic. Per la seva importància clínica, es va realitzar una anàlisi en relació a la pèrdua de visió permanent. Es va realitzar el mateix estudi estadístic tenint en compte la presència o absència de la pèrdua de visió permanent.

### 3) Anàlisi estadística:

Inicialment es realitzà un estudi descriptiu i posteriorment es realitzaren estudis de contrast d'hipòtesi. A més, es calculà l'*odds ratio* (OR) amb l'interval de confiança del 95% en aquells paràmetres on aquest estudi fos d'interès. L'afectació concomitant de les artèries vertebrals i de l'aorta segons la presència o absència de clínica isquèmica s'analitzà mitjançant el test exacte de Fisher.

### 4) Resultats:

Durant el període d'estudi es van analitzar 30 pacients que complien tots els criteris d'inclusió i no complien cap criteri d'exclusió.

### Estudi descriptiu de la cohort:

Dels 30 pacients inclosos, 21 (70.0%) eren dones i presentaven una mediana d'edat de 80.8 anys (72.7 – 84.4 anys). Un total de 21 (70.0%) pacients presentaren símptomes isquèmics i 13 (43.3%) una pèrdua de visió permanent. En 4 pacients no hi hagué simptomatologia ocular però sí claudicació mandibular, i un pacient presentà afectació de sistema nerviós central. Aquest pacient també presentà, en el moment del diagnòstic, *amaurosis fugax*. El retard diagnòstic medià fou de 4 setmanes (2.0 – 14.0 setmanes). La simptomatologia en el moment del diagnòstic i les troballes en l'exploració física es recullen en la Taula 5.1.

Taula 5.1. Descripció clínica de la cohort.

Variable d'estudi	Proporció
Cefalea	73.3%
Polimiàlgia reumàtica	26.7%
Hiperestèsia cuir cabellut	36.7%
Claudicació mandibular	50.0%
Amaurosis fugax	23.3%
Amaurosi permanent	43.3%
Afectació sistema nerviós central	3.3%
Febre	13.3%
Síndrome constitucional	36.7%
Clínica isquèmica	70.0%
Afectació ocular	56.7%
Engruiximent de l'artèria temporal	62.1%
Disminució de pols d'artèria temporal	82.8%



Analíticament destacà una VSG mitjana de 95.3mm/h ( $\pm 28.3$ mm/h). Un 76.7% dels pacients presentà anèmia en el moment del diagnòstic. La concentració mediana de plaquetes fou  $374000 \times 10^9$  elements / L (305000 – 471000  $\times 10^9$  elements / L) i la concentració mitjana de fibrinogen fou 5.4g/L (4.2 – 6.3g/L).

Es va detectar la presència del signe de l'halo en el 46.2% dels pacients. La BAT fou positiva en el 89.3% dels pacients.

El PET/TC es va realitzar amb una demora mediana respecte l'inici del tractament amb corticoides de 5.0 dies (2.0 – 7.0 dies) i fou globalment positiu en el 76.7% dels pacients. La positivitat per territoris es descriu en la Taula 5.2.

Taula 5.2. Descripció dels territoris amb hipermetabolisme vascular en la cohort.

Territori arterial estudiat	Proporció
Artèries vertebrals	60.0%
Artèries caròtides	16.7%
Tronc braquio-cefàlic	23.3%
Artèries subclàvies	30.0%
Artèries axil·lars	30.0%
Artèria aorta toràcica ascendent	26.7%
Artèria aorta toràcica descendent	26.7%
Aorta abdominal	20.0%
Artèries ilíaqües	10.0%

El territori més freqüentment afecte foren les artèries vertebrals, que foren positives en 18 (60.0%) pacients. En 8 pacients (26.7%) es va detectar hipermetabolisme a l'aorta toràcica ascendent. Aquests pacients presentaven, també, captació de FDG en aorta toràcica descendent i afectació subclàvia en tots els casos.

En només un pacient es va detectar hipermetabolisme d'artèria subclàvia sense haver-hi afectació aòrtica. El malalt presentava afectació axil·lar de forma concomitant però no es va poder demostrar hipermetabolisme en cap altre territori. Dels 8 pacients amb afectació d'aorta toràctica, 6 pacients presentaren afectació abdominal concomitant. Cap pacient presentà afectació abdominal sense afectació aòrtica. A nivell d'artèries ilíiaques, 3 pacients presentaren hipermetabolisme en aquest territori, sempre de forma acompanyada d'hipermetabolisme a nivell aòrtic i abdominal.

### **Estudi comparatiu de les variables estudiades d'acord a la presència de la clínica isquèmica:**

En els 9 pacients amb clínica isquèmica el retard diagnòstic fou significativament menor que en els pacients sense clínica isquèmica (4.0 vs. 12.0 setmanes,  $p=0.03$ ). A més, aquest grup de malalts presentava una edat mediana significativament major (83.8 vs. 72.4 anys,  $p=0.001$ ), no havent-hi diferències en relació al sexe.

En relació a la presència de factors de risc cardiovascular només es detectaren diferències en la proporció de pacients afectes d'hipertensió arterial, que era més alta en aquells amb símptomes isquèmics (57.1% vs. 11.1%,  $p=0.04$ ). La proporció de pacients amb diabetis *mellitus* i dislipèmia fou similar en els pacients amb i sense clínica isquèmica (19.0% vs. 11.1%,  $p=1.00$ ; i 47.6% vs. 33.3%,  $p=0.69$ ; respectivament).

La constel·lació simptomàtica al diagnòstic segons la presència de símptomes isquèmics està detallada en la Taula 5.3.

Taula 5.3. Troballes clíniques d'acord a la presència o absència de clínica isquèmica (proporció).

Variables	Clínica isquèmica		Significació
	Sí	No	P
Cefalea	18 85.7%	4 44.4%	0.03
Polimiàlgia reumàtica	5 23.8%	3 33.3%	0.67
Hiperestèsia cuir cabellut	9 42.9%	2 22.2%	0.42
Febre	2 9.5%	2 22.2%	0.56
Síndrome constitucional	5 23.8%	6 66.7%	0.04
Engruiximent de l'artèria temporal	13 65.0%	5 55.6%	0.69
Disminució del pols d'artèria temporal	19 95.0%	5 55.6%	0.02

No es van detectar diferències en cap de les variables analítiques estudiades.

Els resultats es detallen a la Taula 5.4.

Taula 5.4. Resultats analítics d'acord a la presència o absència de clínica isquèmica.

Variables	Clínica isquèmica		Significació
	Sí	No	P
Anèmia (proporció)	71.4%	88.9%	0.39
Velocitat de sedimentació globular (mm/h)	94.4 ( $\pm 24.7$ )	97.4 ( $\pm 36.7$ )	0.79
Plaquetes (nombre $\times 10^9$ Elements / L)	372804.8 ( $\pm 120445$ )	425625 ( $\pm 114218$ )	0.29
Fibrinogen (g/L)	5.1 ( $\pm 1.04$ )	5.8 ( $\pm 1.23$ )	0.17

En quant a les proves d'imatge, en els pacients amb clínica isquèmica es va poder demostrar el signe de l'halo en una major proporció (61.1% vs. 12.0%,  $p=0.04$ ). La proporció de pacients amb un PET/TC positiu fou similar en ambdós grups (76.2% en els pacients amb clínica isquèmica vs. 77.8% en aquells sense símptomes isquèmics,  $p=1.00$ ). La demora en la realització del PET/TC fou similar en ambdós grups ( $p=0.38$ ). En el grup amb clínica isquèmica es va realitzar després de 5.0 (2.0 – 6.0) dies de mediana i en el grup sense simptomatologia isquèmica després de 2.0 (0.0 – 7.0) dies de mediana. Les troballes per territoris vasculars es descriuen a la Taula 5.5.

Taula 5.5. Proporció de pacients amb hipermetabolisme de la paret vascular per territoris i comparació entre els pacients amb i sense clínica isquèmica.

Variables	Clínica isquèmica		Significació
	Sí	No	P
Artèries vertebrals	15 71.4%	3 33.3%	0.1
Artèries caròtides	0 0.0%	5 55.6%	0.001
Tronc braquio-cefàlic	2 9.5%	5 55.6%	0.014
Artèries subclàvies	2 9.5%	7 77.8%	0.001
Artèries axil·lars	3 14.3%	6 66.7%	0.008
Aorta toràctica ascendent	2 9.5%	6 66.7%	0.003
Aorta toràctica descendent	2 9.5%	6 66.7%	0.003
Aorta abdominal	1 4.8%	5 55.6%	0.005
Artèries ilíaqües	1 4.8%	2 22.2%	0.21

Quan s'estudià la positivitat en relació a la presència d'afectació aòrtica global (considerada com la presència de mínim un territori amb grau 3) hi hagué diferències, essent menys prevalent l'hipermetabolisme aòrtic en el grup amb simptomatologia isquèmica (9.5% vs. 66.7%,  $p=0.003$ ). Quan es consideraren conjuntament tots els

territoris vasculars de localització en tronc (subclàvia, aorta toràctica i abdominal) la diferència de proporció de pacients amb hipermetabolisme en aquests territoris encara fou més important (9.5% en els pacients sense clínica isquèmica vs. 77.8% en els pacients amb clínica isquèmica,  $p=0.001$ ).

Tenint en compte aquests resultats, es calcularen les *odds ratios* (IC 95%) de la presència d'hipermetabolisme arterial dividits per territoris per estudiar si aquesta troballa constituïa un factor protector o de risc per la presència de clínica isquèmica. De forma global, els resultats mostraren que l'afectació per PET/TC constitueix un factor protector per la presència d'aquesta simptomatologia a excepció d'aquells pacients que presenten hipermetabolisme en artèries vertebrals (Taula 5.6). La troballa de signes d'hipermetabolisme en artèries vertebrals mostrà una tendència no significativa en l'increment de risc per presentar simptomatologia isquèmica amb un OR 5.0 (IC 95%: 0.99 – 24.86,  $p=0.051$ ).

Taula 5.6 *Odds ratios* per la presentació de manifestacions isquèmiques en relació a les troballes del PET/TC.

	OR	IC 95%	P
Artèries vertebrals	5.0	0.99 – 24.86	0.051
Artèries subclàvies	0.03	0.004 – 0.23	< 0.001
Tronc braquio-cefàlic	0.08	0.01 – 0.54	0.006
Artèries caròtides	N/A		
Artèries axil·lars	0.08	0.01 – 0.49	0.004
Aorta toràctica ascendent	0.05	0.008 – 0.36	0.001
Aorta toràctica descendent	0.05	0.008 – 0.36	0.001
Aorta abdominal	N/A		
Aortitis	0.05	0.008 – 0.36	0.001

N/A: no aplicable.

**Estudi de la distribució de l'hipermetabolisme vascular en artèries vertebrals i aorta d'acord a la presència de simptomatologia isquèmica:**

S'estudià la distribució dels pacients tenint en compte la presència de simptomatologia isquèmica i l'afectació d'artèries vertebrals i aorta assumint que l'afectació vertebral pot constituir, aparentment, un risc per l'aparició de simptomatologia isquèmica però que l'afectació aòrtica és un factor protector. Així, es va objectivar que en aquesta cohort els pacients amb afectació aòrtica però no d'artèries vertebrals no presentaven clínica isquèmica en cap cas i que, de forma contrària, si tenien afectació vertebral sense afectació aòrtica tots els pacients presentaven clínica isquèmica. En els casos on no hi havia hipermetabolisme de cap dels dos territoris o en ambdós territoris es diagnosticaren pacients amb i sense clínica isquèmica. La presència de símptomes isquèmics mostrà, d'acord a aquesta comparació, una diferència en la distribució de l'hipermetabolisme vascular ( $p=0.001$ ) (Taula 5.7).

Taula 5.7. Proporció de pacients amb afectació aòrtica i d'artèries vertebrals per PET/TC d'acord a la presència o absència de clínica isquèmica.

Clínica isquèmica	Troballes per PET/TC.			
	Aorta: no AAVV: no	Aorta: sí. AAVV: no.	Aorta: no. AAVV: sí.	Aorta: sí. AAVV: sí.
No	3 10%	3 10%	0 0%	3 10%
Sí	6 20%	0 0%	13 43.3%	2 6.7%

AAVV: Artèries vertebrals.

## **Estudi comparatiu de les variables estudiades d'acord a la presència de pèrdua de visió permanent:**

Quan es compararen les variables demogràfiques i clíniques només es detectaren diferències en la mediana d'edat i en la proporció de pacients amb disminució del pols de l'artèria temporal. Els pacients amb pèrdua de visió permanent eren més vells (84.4 vs. 74.6 anys,  $p < 0.001$ ) i presentaven més freqüentment una disminució del pols de l'AT (100.0% vs. 66.7%,  $p = 0.042$ ). La demora diagnòstica fou similar en ambdós grups ( $p = 0.13$ ). En els pacients amb pèrdua permanent de visió fou de 4.0 (2.0 – 12.0) setmanes de mediana i en els pacients sense pèrdua de visió permanent de 10.0 (3.0 – 16.0) setmanes de mediana. La proporció de dones en ambdós grups també fou similar (62.5% en el grup sense pèrdua visual permanent vs. 78.6% en el grup amb pèrdua visual,  $p = 0.44$ ). Cal destacar que no hi hagué diferències en la proporció de pacients amb claudicació mandibular tenint en compte la presència o absència de pèrdua de visió permanent (64.3% vs. 37.5%,  $p = 0.27$ , respectivament). La descripció de les troballes clíniques s'ha realitzat de forma més completa en la Taula 5.8.



Taula 5.8. Troballes clíniques d'acord a la presència o absència de pèrdua de visió permanent.

Variables	Pèrdua de visió permanent		Significació
	No	Sí	P
Cefalea	62.5%	85.7%	0.23
Claudicació mandibular	64.3%	37.5%	0.27
Polimiàlgia reumàtica	25.0%	28.6%	1.00
Hiperestèsia cuir cabellut	31.3%	42.9%	0.71
Febre	18.8%	7.1%	0.6
Síndrome constitucional	50.0%	21.4%	0.14
Engruiment de l'artèria temporal	56.3%	69.2%	0.7
Disminució del pols d'artèria temporal	66.7%	100.0%	0.042

La prevalença de factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, diabetis *mellitus* i dislipèmia) diagnosticats prèviament a la inclusió en el present estudi fou similar en els pacients amb i sense pèrdua de visió permanent. Els resultats analítics foren similars en ambdós grups. Els resultats estan exposats de forma numèrica en les Taules 5.9 i 5.10.

Taula 5.9. Prevalença de factors de risc cardiovascular prèviament al diagnòstic d'acord a la presència o absència de pèrdua de visió permanent.

Variables	Pèrdua de visió permanent		Significació
	No	Sí	P
Hipertensió arterial	31.3%	57.1%	0.15
Diabetis <i>mellitus</i>	12.5%	21.4%	0.64
Dislipèmia	43.8%	42.9%	0.97

Taula 5.10. Resultats analítics d'acord a la presència o absència de pèrdua de visió permanent.

Variables	Pèrdua de visió permanent		Significació
	No	Sí	P
Anèmia	81.3%	71.4%	0.67
Velocitat de sedimentació globular (mm/h)	92.6 ( $\pm 7.9$ )	98.3 ( $\pm 7.0$ )	0.59
Plaquetes (nombre $\times 10^9$ Elements / L)	409666.7 ( $\pm 33737.6$ )	363492 ( $\pm 28045.9$ )	0.3
Fibrinogen (g/L)	5.3 ( $\pm 0.38$ )	5.25 ( $\pm 0.28$ )	0.92

La presència d'halo fou significativament més freqüent en el grup amb pèrdua de visió permanent (72.7% vs. 26.7%,  $p=0.02$ ).

El PET/TC es va realitzar amb una demora similar en ambdós grups ( $p=1.00$ ). En el grup amb pèrdua de visió permanent la demora mediana fou de 5.0 (2.0 – 5.0) dies i en el grup sense pèrdua de visió permanent de 4.0 (1.0 – 8.0) dies. El PET/TC fou globalment positiu en un 64.3% de pacients amb pèrdua de visió permanent i en un 87.5% de pacients que no presentaren una pèrdua de visió permanent, no havent-hi diferències estadísticament significatives ( $p=1.00$ ). La distribució per territoris es descriu en la Taula 5.11. L'afectació fou significativament menys freqüent en artèries caròtides, subclàvies i aorta en els pacients amb pèrdua de visió permanent. S'objectivà hipermetabolisme de tronc braquio-cefàlic menys freqüentment en els pacients amb pèrdua visual permanent però no es van poder demostrar diferències estadísticament significatives. Les artèries vertebrals mostraren un hipermetabolisme amb una proporció similar en ambdós grups.

Taula 5.11. Proporció de pacients amb hipermetabolisme de la paret vascular per territoris i comparació en relació a la pèrdua de visió permanent.

Variables	Pèrdua de visió permanent		Significació
	Sí	No	P
Artèries vertebrals	64.3%	56.3%	0.72
Artèries caròtides	0.0%	31.25%	0.045
Tronc braquio-cefàlic	7.14%	37.5%	0.086
Artèries subclàvies	7.14%	50.0%	0.017
Artèries axil·lars	7.14%	50.0%	0.017
Aorta toràcica ascendent	7.14%	43.75%	0.039
Aorta toràcica descendent	7.14%	43.75%	0.039
Aorta abdominal	0.0%	37.5%	0.019
Artèries ilíiques	0.0%	18.75%	0.23

## **ESTUDI 2: ASSOCIACIÓ FENOTÍPICA DE LES VARIABLES CLÍNiques, HISTOLÒGIQUES I D'IMATGE EN ELS PACIENTS AMB ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS EN RELACIÓ A LA PRESENCIA O ABSÈNCIA D'AORTITIS EN EL PET/TC.**

### 1) Objectiu:

Identificar patrons clínics i histològics relacionats amb la presència d'aortitis en el PET/TC en pacients amb ACG de nou diagnòstic.

### 2) Descripció de la metodologia d'estudi.

La metodologia d'aquest estudi és la descrita prèviament en l'apartat de materials i mètodes. La cohort avaluada en aquest estudi es va dividir segons el patró d'afectació aòrtica per PET/TC, creant-se dos grups d'acord a la presència o absència d'aortitis en aquesta prova d'imatge. Es van excloure de l'estudi els pacients dels quals no disposàvem d'una BAT i aquells en els que la BAT no tenia unes característiques tècniques suficients per ser avaluades en el context de l'estudi.

### 3) Descripció de la tècnica histològica:

Es va realitzar una biòpsia d'artèria temporal a tots els pacients. Les biòpsies es seccionaren de forma transversal i fixaren en formalina. Les diferents seccions es van tenyir amb hematoxilina & eosina, Verhoeff-van Gieson i tricròmic de Masson amb l'objectiu d'identificar i descriure les característiques de l'infiltrat inflamatori, la disrupció de la làmina elàstica i la presència de fibrosi en la paret del vas. Les variables histològiques incloses en l'anàlisi foren: la llargada de l'artèria obtinguda a la biòpsia, el grau d'oclusió de la llum i la presència o absència d'hiperplàsia intimal, disrupció de la làmina elàstica interna, infiltrat inflamatori, cèl·lules gegants multinucleades, calcificació i necrosi fibrinoide. La llargada de l'artèria fou registrada en centímetres i el grau d'oclusió en forma de percentatge. La resta de variables es van registrar de forma

dicotòmica. La demora en la realització de la BAT després de l'inici dels corticoides fou registrada en dies. No es va exigir una llargada mínima de la BAT sempre i quan la secció permetés un estudi acurat de la paret arterial (39).

#### 4) Anàlisi estadística:

Inicialment es va realitzar un estudi descriptiu global i posteriorment es va realitzar un contrast d'hipòtesi. Es van seleccionar les variables que havien presentat diferències estadísticament significatives en l'anàlisi univariada i es va construir un model multivariat mitjançant un model de regressió logística. Per construir aquest model es va utilitzar el comandament d'usuari *allsets* de Stata IC, que inclou els índexs d'Akaike, Schwarz, l'àrea sota la corba (AUC), la sensibilitat, l'especificitat i el test de Hosmer-Lemeshaw. Es van calcular les OR de les variables incloses en el model multivariat amb els seus intervals de confiança del 95%. Per estudiar la significació estadística es va escollir la raó de versemblança, essent significatiu un valor de  $p < 0.05$  (100).

#### 5) Resultats:

Es van avaluar 30 pacients per la seva potencial inclusió en l'estudi. 3 pacients foren exclosos per no disposar d'una histologia d'artèria temporal de suficient qualitat per estudiar els resultats.

#### **Estudi descriptiu de la cohort:**

Es van incloure un total de 27 pacients (18 dones, 66.7%) amb una edat mediana de 77.6 anys (72.4 – 84.7). El retard diagnòstic medià fou de 4 setmanes (2.0 – 16.0) des de l'inici del primer símptoma, segons referia el pacient. Els símptomes més freqüents foren la cefalea i la claudicació mandibular amb una freqüència de 70.4% i 44.4% respectivament. Les dades clíniques al diagnòstic estan resumides en la Taula 5.12.

Taula 5.12. Descripció clínica de la cohort.

Variable d'estudi	Proporció
Cefalea	70.4%
Polimiàlgia reumàtica	29.6%
Hiperestèsia cuir cabellut	33.3%
Claudicació mandibular	44.4%
<i>Amaurosis fugax</i>	18.5%
Amaurosi permanent	40.7%
Afectació sistema nerviós central	3.7%
Febre	14.8%
Síndrome constitucional	40.7%
Clínica isquèmica	66.7%
Afectació ocular	51.9%
Engruïment de l'artèria temporal	65.4%
Disminució de pols d'artèria temporal	80.8%

Els resultats analítics mostraren una VSG mitjana de 94.2 ( $\pm$  28.9) mm/h i el 74.1% presentava anèmia en el diagnòstic. La concentració de plaquetes fou de 384957.7 ( $\pm$  120821.3)  $\times 10^9$  Elements / L i la concentració de fibrinogen de 5.3 ( $\pm$ 1.2) g/L.

Es va realitzar el Doppler a tots els pacients evidenciant-se el signe de l'halo en el 43.5% dels pacients.

La biòpsia de l'artèria temporal es va realitzar amb una demora mediana de 8.0 (5.0 – 12.0) dies. La llargada mediana de la BAT fou de 0.6 (0.5 – 0.95) centímetres. En tots els casos es va objectivar hiperplàsia intimal. L'oclusió mediana fou del 80%

(40.0% – 90.0%). La descripció de les troballes histològiques es detalla a la Taula 5.13.

Taula 5.13. Descripció de les troballes en la BAT.

Variable d'estudi	Proporció
Hiperplàsia intimal	100.0%
Disrupció de la làmina elàstica	96.0%
Infiltrat inflamatori	92.6%
Cèl·lules gegants multinucleades	32.0%
Calcificació	42.3%
Necrosi fibrinoide	12.0%
Afectació d'artèries col·laterals	37.5%

L'estudi morfo-metabòlic per PET/TC es realitzà amb una demora mediana de 5.0 (2.0 – 7.0) dies. Globalment un 81.5% dels pacients presentà un PET/TC positiu i es detectà afectació aòrtica en 8 pacients (29.6%). L'estudi de la presència d'hipermetabolisme dividit per territoris està descrit en la Taula 5.14.

Taula 5.14. Estudi descriptiu de la proporció de territoris amb hipermetabolisme per PET/TC.

Territori arterial estudiat	Proporció
Artèries vertebrals	63.0%
Artèries caròtides	18.5%
Tronc braquio-cefàlic	26.0%
Artèries subclàvies	33.3%
Artèries axil·lars	33.3%
Artèria aorta toràcica ascendent	29.6%
Artèria aorta toràcica descendent	29.6%
Aorta abdominal	22.2%
Artèries ilíiaques	11.1%

**Estudi comparatiu de les variables estudiades d'acord a la presència o no d'aortitis per PET/TC:**

La realització del PET/TC tingué una demora similar en ambdós grups ( $p=0.83$ ). En els pacients amb aortitis fou de 5.0 (-11.0 – 8.0) dies i en els pacients sense aortitis de 4.0 (2.0 – 7.0) dies. La proporció de pacients amb un PET/TC positiu fou similar en ambdós grups (100.0% en els pacients amb aortitis vs. 73.7% en el grup sense aortitis,  $p=0.28$ ). Tenint en compte els resultats de l'estudi 1, només es va estudiar si hi havia diferències en la proporció de pacients amb afectació d'artèries vertebrals. La proporció de pacients amb afectació vertebral i aortitis fou del 62.5%. Un 63.2% dels pacients sense aortitis mostrà hipermetabolisme a nivell d'artèries vertebrals, no podent-se demostrar una diferència de proporcions amb el grup amb aortitis ( $p=1.00$ ).



Els pacients amb signes d'afectació inflamatòria aòrtica eren significativament més joves que els que no tenien aortitis (69.9 vs. 83.7 anys,  $p=0.04$ ). La distribució per sexes fou similar en ambdós grups, havent-hi una proporció de dones del 75.0% en el grup amb aortitis i un 63.2% en el grup sense aortitis ( $p=0.68$ ). El retard diagnòstic medià en el grup amb aortitis fou de 12 (6.0 – 21.0) setmanes i en el grup sense aortitis de 4.0 (2.0 – 14.0) setmanes, trobant-se aquests resultats en el límit de la significació ( $p=0.05$ ).

La prevalença de factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, diabetis *mellitus* i dislipèmia) prèvia al debut de l'ACG fou similar en ambdós grups (Taula 5.15). No es va estudiar la diferència de proporcions ajustada per l'edat en aquests grups.

Taula 5.15. Prevalença i estudi comparatiu dels factors de risc cardiovascular segons la presència o absència d'aortitis.

Variables	Aortitis		Significació
	No	Sí	P
Hipertensió arterial	47.4%	12.5%	0.2
Diabetis <i>mellitus</i>	21.1%	12.5%	1.00
Dislipèmia	47.4%	25.0%	0.4

La Taula 5.16 detalla els resultats de la simptomatologia i l'exploració física en relació a la presència o absència d'aortitis. Cal destacar que es detectaren diferències en la proporció de pacients afectes de cefalea, essent aquesta menys freqüent en els pacients amb aortitis respecte aquells que no tenien aortitis (37.5% vs. 84.2%,  $p=0.03$ ) i que també es detectaren diferències en la proporció de pacients amb claudicació mandibular, que fou menys freqüent en els pacients amb aortitis respecte els que no tenien aortitis (12.5% vs. 57.9%,  $p=0.04$ ). L'amaurosi permanent fou més freqüent en

els pacients sense aortitis tot i que, probablement degut a la mida de la mostra, no es va arribar a la significació estadística (52.6% vs. 12.5%,  $p=0.09$ ). Quan s'estudià la proporció de pacients que havien presentat qualsevol afectació ocular no es van poder demostrar diferències en aquells amb i sense aortitis (25.0% vs. 63.2%,  $p=0.1$ ). En canvi, quan s'estudià la proporció de pacients amb o sense clínica isquèmica, es detectà que la proporció d'aquests símptomes era més baixa en els pacients amb aortitis (84.2% vs. 25.0%,  $p=0.006$ ), Taula 5.16.

Taula 5.16. Estudi comparatiu de les variables clíniques en el moment diagnòstic de l'ACG d'acord a la presència d'aortitis.

Variables	Aortitis		Significació
	Sí	No	P
Cefalea	37.5%	84.2%	0.03
Polimiàlgia reumàtica	37.5%	26.3%	0.66
Hiperestèsia cuir cabellut	37.5%	31.6%	1.00
Claudicació mandibular	12.5%	57.9%	0.04
<i>Amaurosis fugax</i>	12.5%	21.1%	1.00
Amaurosi permanent	12.5%	52.6%	0.09
Afectació de sistema nerviós central	0.0%	5.3%	1.00
Febre	25.0%	10.5%	0.56
Síndrome constitucional	62.5%	31.6%	0.21
Simptomatologia ocular	25.0%	63.2%	0.1
Clínica isquèmica	25.0%	84.2%	0.006
Engruiximent de l'artèria temporal	75.0%	61.1%	0.67
Disminució del pols d'artèria temporal	57.1%	84.2%	0.1

L'estudi ultrasonogràfic de les artèries temporals no va objectivar el signe de l'halo en cap pacient amb aortitis, a diferència dels pacients sense aortitis on la proporció d'estudis on es demostrà l'halo fou del 58.8% (p=0.02).

Les troballes histològiques mostraren diferències únicament en la freqüència de cèl·lules gegants multinucleades, que foren més freqüents en els pacients amb aortitis respecte els que no presentaven hipermetabolisme aòrtic (71.4% vs. 16.7%, p=0.017). Una tendència no significativa mostrà un menor grau d'oclusió de la llum arterial en els pacients amb aortitis (p=0.06). El percentatge d'oclusió arterial en aquests pacients fou de 62.5% (40.0 – 70.0%) i en els pacients sense aortitis de 85.0% (70.0 – 95.0%). Les troballes histològiques estan descrites en la Taula 5.17.

Taula 5.17. Proporció d'alteracions histològiques en relació a la presència o absència d'aortitis (proporció).

Variables	Aortitis		Significació
	Sí	No	P
Demora en la realització de la biòpsia d'artèria temporal (dies)	6.0 (4.0 – 13.5)	9.0 (5.0 – 12.0)	0.75
Llargada de l'artèria estudiada (cm)	0.6 (0.4 – 0.7)	0.65 (0.5 – 1.0)	0.52
Hiperplàsia intimal	100.0%	100.0%	
Disrupció de la làmina elàstica	100.0%	94.4%	1.00
Infiltrat inflamatori	87.5%	94.7%	0.51
Cèl·lules gegants multinucleades	71.4%	16.7%	0.017
Calcificació	50.0%	38.9%	0.68
Necrosi fibrinoide	0.0%	16.7%	0.53
Afectació artèries col·laterals	33.3%	38.9%	1.00

Els 3 pacients que presentaren necrosi fibrinoide en l'estudi histològic presentaven en tots els casos en el moment del diagnòstic: cefalea, claudicació mandibular i hiperestèsia cranial. Un pacient mostrà pèrdua de visió permanent. A l'exploració física tots tenien engruiximent de l'artèria temporal i en dos casos hi havia disminució del pols en aquest territori. Analíticament presentaren una VSG >70mm/h en tots els casos i el pacient amb afectació ocular presentà halo en el Doppler d'artèries temporals. En aquests tres pacients s'observava un infiltrat inflamatori amb disrupció de la làmina elàstica però no es demostraren cèl·lules gegants multinucleades en cap cas. Tots els casos tenien afectació de col·laterals i el grau d'oclusió fou del 35%, 95% i 100%. El pacient amb afectació ocular presentava una oclusió del 100%.

#### **Creació d'un model multivariat de predicció de risc d'afectació inflamatòria aòrtica:**

Es creà, a través d'una anàlisi de regressió logística, un model per predir el risc d'afectació aòrtica, eliminant els possibles factors de confusió. L'aortitis es categoritzà com la variable independent. El model inicial va incloure les variables que en l'anàlisi univariada havien mostrat diferències estadísticament significatives: edat al diagnòstic, cefalea, claudicació mandibular, clínica isquèmica i presència de cèl·lules gegants multinucleades en la BAT. La claudicació mandibular estava inclosa en la variable clínica isquèmica pel que fou eliminada de l'anàlisi final. La presència o absència d'halo en el Doppler no es va incloure ja que en cap pacient amb aortitis es va poder detectar la presència d'halo. Finalment les variables incloses en l'anàlisi foren l'edat al diagnòstic, cefalea, clínica isquèmica i la presència de cèl·lules gegants multinucleades. L'estudi multivariat es realitzà amb un comandament d'usuari de Stata IC/14 anomenat *allsets*. Els resultats d'aquest estan descrits en la taula 5.18.

Taula 5.18. Descripció dels resultats obtinguts amb el comandament *allsets*.

NV	Variables	AIC	BIC	AUC	Sn	Sp	pfitHL
2	Edat diagnòstica CGMN	22.8	26.4	0.905	71.4	88.9	0.659
3	Edat diagnòstica Clínica isquèmica CGMN	23.1	27.9	0.937	71.4	94.4	0.542
2	Clínica isquèmica CGMN	23.8	27.5	0.857	57.1	100.0	0.238
3	Edat diagnòstica Cefalea CGMN	24.6	29.4	0.905	71.4	88.9	0.706
2	Edat diagnòstica Clínica isquèmica	25.0	28.7	0.889	57.1	88.9	0.338

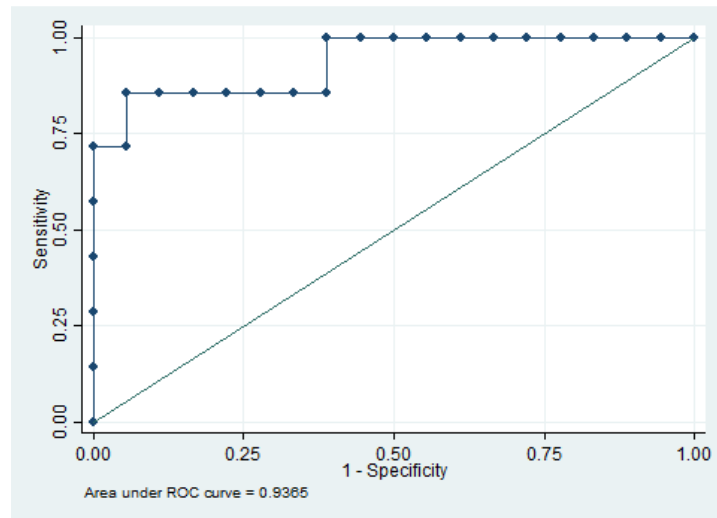
NV: Número de variables. CGMN: Cèl·lules gegants multinucleades. AIC: índex d'Akaike. BIC: índex de Schwarz. AUC: àrea sota la corba. Sn: sensibilitat. Sp: especificitat. pfitHL: prova de conformitat de Hosmer-Lemeshaw.

Amb els resultats obtinguts de l'anàlisi de regressió logística es considerà que la millor combinació de variables era la que incloïa l'edat al diagnòstic, la presència de clínica isquèmica i la presència de cèl·lules gegants multinucleades ja que tenia un índex d'Akaike pròxim al màxim i, a més, tenia una millor àrea sota la corba. La sensibilitat era màxima i l'especificitat era mitja. Les OR d'aquestes variables amb els seus intervals de confiança i la seva significació estan descrits en la Taula 6.19. En relació a aquests resultats, cal destacar que la prova de significació es feu amb un test de raó de versemblança per la seva millor adequació. L'índex R2 de Nagelkerke fou de 0.637.

Taula 5.19. *Odds ratio* de les variables incloses en l'anàlisi estadística multivariada.

Variable	Odds ratio	Interval confiança	p
Cefalea	0.88	(0.73 – 1.05)	0.09
Clínica isquèmica	0.16	(0.01 – 2.64)	0.19
CGMN	12.23	(0.82 – 183.3)	0.046

Figura 5.1 Corba ROC del model amb millor valor predictiu.



## 7. DISCUSSIÓ

La pèrdua de visió permanent i l'afectació aòrtica constitueixen dues situacions d'especial interès en l'arteritis de cèl·lules gegants tant per les seves implicacions terapèutiques com pronòstiques. L'aparició de la primera complicació condiciona un increment de la morbiditat i un declivi funcional en una població que sol presentar una edat avançada. La presència d'aortitis, per altra banda, s'associa a un increment en la resistència al tractament condicionant un major risc de recidiva (81). Per tot això, aquests dos fets poden condicionar en el futur un canvi en la planificació de l'estratègia terapèutica d'aquesta malaltia.

En la present Tesi doctoral s'ha aprofundit en la caracterització clínica dels pacients que presenten clínica isquèmica o aortitis en el moment del diagnòstic mitjançant la utilització d'una nova prova diagnòstica, concretament el PET/TC. A més, s'ha intentat correlacionar aquests resultats amb exploracions complementàries de més llarg recorregut com són el Doppler d'artèries temporals i la biòpsia d'artèria temporal.

Primer es van estudiar els factors que permeten diferenciar l'expressió fenotípica dels pacients afectes d'ACG amb i sense clínica isquèmica, fent una sub-anàlisi d'aquells que presenten pèrdua visual permanent. En aquest primer estudi confirmarem que el PET/TC és útil en el procés diagnòstic de l'ACG i demostrarem que els territoris amb hipermetabolisme vascular són diferents en els pacients amb i sense clínica isquèmica. Aquests resultats donen suport a la teoria que proposa que l'ACG no és una malaltia uniforme, havent-se suggerit l'existència de dos subtipus fenotípics d'acord als símptomes clínics en la presentació de la malaltia (83).

Posteriorment, en el segon estudi, determinarem quins eren els factors que s'associaven a la presència d'aortitis en el PET/TC en el moment diagnòstic i objectivarem que la presència de cèl·lules gegants multinucleades s'associava a la presència d'aquesta troballa per PET/TC.



A continuació es discuteixen de forma més detallada els resultats dels dos estudis, fet que ha permès donar resposta a les preguntes plantejades en els objectius.

## **ANÀLISI DEL RISC DE PRESENTAR CLÍNICA ISQUÈMICA I/O AFECTACIÓ OCULAR EN FUNCIÓ DELS RESULTATS DEL PET/TC EN PACIENTS AMB ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS DE NOU DIAGNÒSTIC.**

L'arteritis de cèl·lules gegants és una malaltia heterogènia amb dos subgrups fenotípics que poden coexistir: una ACG amb afectació predominantment cranial (també dita local) i una ACG amb afectació vascular sistèmica (83).

En aquest estudi s'analitzà la utilitat del PET/TC per al diagnòstic de l'afectació de grans vasos en els pacients amb ACG i la seva capacitat per establir diferències en els pacients que presentaven, o no, al debut de l'ACG, clínica isquèmica. Aquest és el primer estudi en el que es comparen els resultats del PET/TC en una cohort de pacients afectes d'ACG d'acord a la presència o absència de clínica isquèmica. S'evidencià una distribució diferent dels territoris vasculars afectes segons si presentaven o no aquesta simptomatologia. Demostrarem, també, que els pacients amb afectació de grans vasos intra-toràcics presenten afectació ocular amb una menor proporció. A més, objectivarem que els pacients amb afectació aòrtica però sense afectació vertebral no havien presentat clínica isquèmica en cap cas. De forma contrària, també vam evidenciar que tots els pacients amb afectació vertebral sense afectació aòrtica presentaven simptomatologia isquèmica.

En el debut de l'ACG s'ha evidenciat que el PET/TC mostra un increment del SUVmax en múltiples territoris vasculars incloent aorta, artèries subclàvies, caròtides, axil·lars, ilíiaques i femorals (101). La prevalença d'aortitis demostrada per PET/TC en el moment diagnòstic està al voltant del 40% (67) si bé aquesta ha mostrat dades disperses segons la metodologia dels diferents estudis (73). La prevalença d'aortitis en la nostra cohort (29.6%) ha estat quelcom més baixa que en les descrites prèviament. Quan s'estudià la prevalença agrupada per la presència o absència de simptomatologia isquèmica, les dades foren clarament diferents, essent la prevalença

d'aortitis en el subgrup de pacients sense clínica isquèmica més semblant a la reportada per altres autors (67). Aquestes resultats són similars als descrits per Muratore *et al.* (81). L'alta proporció de pacients amb clínica isquèmica inclosos en l'estudi, que constitueixen aproximadament 2/3 de tota la cohort, pot condicionar una proporció falsament baixa de pacients amb aortitis. En relació a les implicacions pronòstiques de l'aortitis, d'acord als resultats exposats prèviament sembla que la presència per PET/TC d'aquesta troballa en el moment diagnòstic constitueix un factor protector contra la presència de clínica isquèmica (OR 19, IC 95%: 2.79 – 127.97,  $p=0.001$ ).

L'anàlisi de les troballes del PET/TC en relació a la presència o absència de pèrdua de visió permanent mostrà resultats similars als obtinguts en la comparació amb clínica isquèmica però es perdia la significació estadística en el tronc braquiocefàlic. En aquesta localització s'objectivava una tendència no significativa. Possiblement la inclusió de pacients amb claudicació mandibular o amb ictus sense pèrdua de visió permanent definia grups menys homogenis.

Tot i que de forma tradicional sempre s'ha donat més importància a l'afectació aòrtica, l'estudi dels territoris supra-aòrtics (incloent caròtides i artèries vertebrals) en els pacients amb ACG és crítica (102). Estudis de rendiment diagnòstic han mostrat que l'estudi dels territoris supra-aòrtics per PET/TC és el que proporciona una millor AUC (0.83) amb una sensibilitat i especificitat del 71% i 91% respectivament (66). L'afectació d'artèries vertebrals en la nostra cohort és més alta que la publicada per altres grups (68). De fet, tot i que les guies recomanen estudiar aquest territori (99) la majoria d'estudis publicats no en presenten els resultats pel que l'evidència en relació a l'hipermetabolisme d'artèries vertebrals és escassa (29,65). Quan analitzàrem l'afectació de les artèries vertebrals en la nostra cohort de pacients objectivàrem que en el grup de pacients amb clínica isquèmica la prevalença d'hipermetabolisme en artèries vertebrals era més alta encara que no poguérem demostrar diferències

estadístiques ( $p=0.051$ ). Quan analitzàrem aquesta variable d'acord a la presència de pèrdua de visió, la proporció d'afectació d'artèries vertebrals era similar en els pacients amb i sense clínica ocular. La presència d'hipermetabolisme vascular en els territoris vertebrals, per tant, constituïa un factor de risc en l'aparició de clínica isquèmica (OR 5.0, IC 95%: 0.99 – 24.86,  $p=0.051$ ). Si, a més, combinem les troballes del PET/TC en les artèries vertebrals amb les troballes del PET/TC en aorta, podem atorgar un risc de clínica isquèmica diferent segons aquestes. Així, tenint en compte els resultats descrits prèviament, pensem que l'avaluació de les artèries vertebrals per PET/TC no és important tan sols pel diagnòstic de l'ACG sinó que també ens ofereix informació pronòstica en quant al risc d'aparició de clínica isquèmica.

Els resultats derivats del nostre estudi mostren que els pacients amb clínica isquèmica tenen una edat més avançada i presenten de forma més prevalent hipertensió arterial essent comparables a les cohorts publicades per Muratore *et al.* (81) i González-Gay *et al.* (103). El pols de l'artèria temporal estava disminuït o absent de forma habitual en els pacients de la nostra cohort amb aquesta clínica. La presència de síndrome constitucional fou més freqüent, de forma contrària, en aquells pacients que no presentaven clínica isquèmica. Aquest fet corrobora les troballes de Salvarani (104) i de Liozon (105).

En relació a la pèrdua visual permanent, només es detectaren diferències en l'edat al debut de la malaltia i la disminució del pols de l'artèria temporal. No es van poder demostrar diferències en quant a la prevalença de síndrome constitucional o d'hipertensió arterial, probablement degut a la mida reduïda de la mostra estudiada.

Cal destacar que en el nostre estudi la proporció de pacients a qui es pogué objectivar el signe de l'halo fou més elevada en els que presentaren clínica isquèmica. De forma anàloga, quan s'estudiaren els pacients d'acord a la pèrdua de visió permanent, també es demostrà una diferència en la proporció de pacients que

mostraven halo en el Doppler d'artèria temporal, essent més alta en aquells que perdien la visió de forma permanent. Els nostres resultats han evidenciat una situació clínica contrària al que publicaren Schmidt *et al.* (106), que no pogueren demostrar una associació entre la presència d'halo i les complicacions oculars. En aquest estudi no es compararen les troballes en relació a la clínica isquèmica. Garcia-Garcia *et al.* (54), d'altra banda, publicaren una sèrie de 5 pacients amb un ictus agut i amb signe de l'halo en l'artèria vertebral que foren diagnosticats d'una ACG, tots ells amb una BAT positiva. Pensem que els resultats obtinguts en la nostra cohort donen suport a la teoria que suggereix l'existència de dos subtipus d'ACG, i que la claudicació mandibular i l'afectació cerebrovascular en l'ACG són dos fenòmens isquèmics. D'aquesta manera, analitzant la clínica isquèmica com un global permet definir dos grups més homogenis i es poden demostrar diferències en la proporció de pacients amb halo.

El nostre estudi presenta limitacions metodològiques. La mida mostral pot ser considerada escassa si bé, tot i que l'ACG és la vasculitis més freqüent en persones majors de 50 anys, no deixa de ser una entitat amb una incidència baixa. La proporció de pacients amb afectació ocular és elevada. Aquest fet és conseqüència de ser un centre de referència amb oftalmòleg de guàrdia diàriament. A més, haver inclòs pacients a qui se'ls hi ha realitzat un PET/TC en els primers 10 dies de tractament amb corticoides podria haver influït en la baixa prevalença d'afectació aòrtica. En aquest context, Nielsen *et al.* (107) han mostrat recentment que la realització d'un PET/TC entre el dia 3 i el dia 10 de l'inici de l'administració de corticoides pot infraestimar la prevalença de l'afectació vascular en alguns pacients. En aquest estudi s'objectivà una disminució del 30% de la ràtio del TBR màxim/mitjà en múltiples territoris, essent el descens d'aquesta ràtio homogènia en els territoris estudiats. Per tant, pensem que la distribució dels territoris s'afectarà de forma similar en tots els territoris estudiats.

## **ASSOCIACIÓ FENOTÍPICA DE LES VARIABLES CLÍNiques, HISTOLÒGiques I PER PROVES D'IMATGE EN ELS PACIENTS AMB ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS EN RELACIÓ A LA PRESENCIA D'AORTITIS EN EL PET/TC.**

L'aortitis en el context del debut de l'arteritis de cèl·lules gegants ha anat guanyant interès de forma progressiva tant per la millora en les proves que ens permeten diagnosticar-la (41,81) com per les seves implicacions pronòstiques (95) i terapèutiques. Tot i així, en l'actualitat encara no disposem de guies clíniques que facin recomanacions terapèutiques en aquest escenari (38,41,108).

En aquest estudi, realitzat amb pacients de nou diagnòstic d'ACG, la demora diagnòstica fou més alta en els pacients amb aortitis, de forma similar al que havia descrit Muratore *et al.* (81). L'afectació aòrtica fou més freqüent en els pacients més joves (81) i la prevalença d'hipertensió arterial fou major en aquells sense aortitis, de forma similar a estudis publicats prèviament (81,109). S'objectivà una tendència a una menor proporció de pèrdua de visió permanent en els pacients amb aortitis, encara que la cohort possiblement era massa petita per poder demostrar diferències estadísticament significatives. De fet, la pèrdua de visió permanent sembla que constitueix un factor protector en relació a la presència d'aortitis (OR 7.78, IC 95%: 0.7 – 385,  $p=0.06$ ). De forma similar als nostres resultats, de Boysson *et al.* (82) mostraren una prevalença d'afectació ocular més baixa en aquells pacients amb ACG i afectació aòrtica que els pacients amb ACG sense afectació en aquesta localització.

En el present estudi evidenciàrem que la presència de cèl·lules gegants multinucleades en la biòpsia de l'artèria temporal és un factor de risc independent per l'aparició d'aortitis (OR 12.23, IC 95%: 0.82 – 183.3,  $p=0.046$ ). La correlació entre les troballes histològiques, els signes i símptomes, i les dades de laboratori s'ha estudiat de forma extensa però no existeixen estudis que correlacionin les troballes per PET/TC amb la histologia de la BAT. Ting *et al.* (78) reportaren una proporció més alta de

claudicació mandibular i reactants inflamatoris en aquells pacients on s'objectivaven cèl·lules gegants multinucleades en la BAT però no pogueren demostrar diferències en relació al risc de ceguesa o a la prevalença de símptomes isquèmics. A més, objectivaren una correlació negativa entre el grau d'engruiximent intimal i el risc de ceguesa, claudicació mandibular i trombocitosi. A diferència d'aquest, Muratore *et al.* (110) trobaren que la hiperplàsia intimal correlacionava positivament amb el risc de ceguesa. En aquesta cohort, a més, els pacients cecs tenien una major proporció de calcificacions en la BAT i els pacients amb clínica isquèmica presentaven un grau d'inflamació més alt. En el nostre estudi compararem les troballes histològiques en relació a la presència o absència d'aortitis en el PET/TC i evidenciarem, tal i com hem esmentat, que la presència de cèl·lules gegants multinucleades s'associava a la presència d'aortitis. Aquest resultat és sorprenent tenint en compte que Muratore *et al.* (110) demostraren cèl·lules gegants multinucleades en els pacients amb clínica isquèmica i sabem que aquesta clínica i la presència d'aortitis correlacionen negativament. A més, trobarem que el grau d'oclusió de la llum de l'artèria temporal era més elevada en el grup de pacients sense aortitis, on la prevalença de la clínica isquèmica era més alta, tal i com evidenciaren prèviament Muratore *et al.* (110).

Quan analitzarem els resultats del Doppler d'artèria temporal en relació a la presència o absència d'aortitis objectivarem que cap pacient amb aortitis presentava signe de l'halo. De forma contrària, el 58.8% dels pacients sense aortitis tenien aquesta troballa en la ultrasonografia de l'artèria temporal. El grup de Schmidt *et al.* (106) demostrà que la troballa del signe de l'halo no s'associava a la presència d'afectació ocular però que la presència del signe de l'halo quan s'exploraven segments arterials proximals d'extremitats superiors era menor en els pacients amb complicacions oculars. Aquests resultats són similars a les nostres troballes, on demostrem una freqüència menor d'afectació ocular en els pacients afectes d'ACG amb hipermetabolisme aòrtic (25.0% vs. 63.2%,  $p=0.1$ ).

La demora de la realització de la BAT fou similar en els malalts amb i sense aortitis en el PET/TC, fet que, en principi, exclou la possibilitat de que les alteracions histològiques observades puguin estar influïdes pel tractament iniciat. No obstant, tenint en compte que el grup de malalts sense aortitis presentava una proporció molt més elevada de pèrdua visual, la menor proporció de cèl·lules gegants multinucleades observades podria estar influïda per la major dosi total de corticoides rebuda en forma de polsos de metilprednisolona intravenosos.

De forma anàloga al que ha succeït en l'estudi 1, la proporció de pacients amb aortitis pot semblar baixa però pensem que està en relació a les característiques de la cohort. Tot i que és cert que el rendiment diagnòstic del PET/TC disminueix més enllà del tercer dia d'administració de corticoides (96) i que hem inclòs pacients fins el dia 10 després d'iniciar el tractament, la demora en la realització del PET/TC fou similar en ambdós grups. El temps medià fou de 5.0 (-11.0 – 8.0) dies en els pacients amb aortitis i de 4.0 (2.0 – 7.0) dies en els pacients sense aortitis. Tot i així, la prevalença d'hipermetabolisme vertebral era similar en ambdós grups (62.5% en pacients amb aortitis vs. 63.2% en pacients sense aortitis,  $p=1.00$ ). No queda clar si la reducció en el metabolisme arterial després de l'administració de corticoides és diferent en els múltiples territoris estudiats encara que l'evidència fins l'actualitat no demostra el contrari (96).

La presència d'aortitis en el PET/TC s'associa una menor edat al diagnòstic de la malaltia, a una menor prevalença de cefalea i una menor proporció de pacients amb clínica isquèmica, incloent l'afectació ocular. A més, hem pogut demostrar que la presència de l'hipermetabolisme aòrtic s'associa a la presència de cèl·lules gegants multinucleades.



## 8. CONCLUSIONS

- 1) El PET/TC és una eina útil per identificar els territoris vasculars afectes en el moment del diagnòstic de l'ACG.
- 2) El patró de captació vascular en el PET/TC és diferent en els pacients amb i sense clínica isquèmica al diagnòstic de la malaltia.
- 3) La captació en les artèries vertebrals condiciona un major risc de presentar clínica isquèmica i pèrdua visual permanent.
- 4) L'aortitis en el debut de l'ACG s'associa a una major probabilitat de presentar cèl·lules gegants multinucleades en la BAT i correlaciona negativament amb l'oclusió de la llum de l'artèria temporal.
- 5) La presència d'hipermetabolisme aòrtic s'associa a una menor prevalença de clínica isquèmica, incloent l'afectació visual.
- 6) Els resultats dels estudis realitzats permeten identificar dos subgrups de pacients amb ACG: aquells que presenten una afectació predominantment cranial vs. aquells que presenten una clínica predominantment sistèmica.

## 9. LÍNIES DE FUTUR

Els resultats d'aquesta Tesi doctoral aporten nova informació que dona suport al concepte que l'arteritis de cèl·lules gegants no és una entitat uniforme sinó que existeixen diferents subtipus en relació a la forma de presentació de la malaltia. L'afectació ocular i l'aortitis són dues situacions clau per la seva complexitat terapèutica i per les seves implicacions pronòstiques.

Les troballes del PET/TC, la biòpsia de l'artèria temporal i el Doppler de l'artèria temporal ens aporten informació en quant a l'afectació de grans vasos i en relació al patró inflamatori en la paret de l'artèria temporal. Identificar si aquestes troballes correlacionen de forma positiva amb una disfunció específica del sistema immunològic podria permetre oferir tractaments diferents segons el subtipus de la malaltia, fet que podria millorar el pronòstic dels pacients.

Poder identificar situacions on predomina una activació de l'eix de la interleucina 6 o situacions on la inflamació responsable del quadre té relació amb la via del TNF ens permetria optimitzar el maneig terapèutic. De forma similar, el descobriment de noves dianes terapèutiques relacionades amb les diferents formes de presentació de la malaltia ens permetria fer un tractament més personalitzat.

Finalment, caldrà fer un seguiment prospectiu dels pacients de qui disposem aquestes exploracions complementàries de cara a intentar definir si en el moment del diagnòstic podem predir quins presentaran complicacions a llarg termini (cortico-dependència, dilatació aòrtica, nous episodis de clínica isquèmica tals com afectació ocular contra lateral, ...).

## **10. BIBLIOGRAFIA**

1. Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: First descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1071–83.
2. Mohammad AJ, Nilsson JA, Jacobsson LT, Merkel PA, Turesson C. Incidence and mortality rates of biopsy-proven giant cell arteritis in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:993–7.
3. Brekke LK, Diamantopoulos AP, Fevang B-T, Aßmus J, Esperø E, Gjesdal CG. Incidence of giant cell arteritis in Western Norway 1972–2012: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:278.
4. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloo 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;86:61–8.
5. Crowson CS, Matteson EL. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:253–6.
6. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Press Medicale.* 2017;46:e197–203.
7. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation.* 2008;117:3039–51.
8. Jones D, Neff CP, Palmer BE, Stenmark K, Nagel MA. Varicella zoster virus–infected cerebrovascular cells produce a proinflammatory environment. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;4:e382.
9. Nagel MA, Bennett JL, Khmeleva N, Choe A, Rempel A, Boyer PJ, et al. Multifocal VZV vasculopathy with temporal artery infection mimics giant cell arteritis. *Neurology.* 2013;80:2017–21.
10. Procop GW, Eng C, Clifford A. Varicella Zoster Virus and Large Vessel Vasculitis, the Absence of an Association. 2017;2:228–38.
11. Rondaan C, van der Geest KSM, Eelsing E, Boots AMH, Bos NA, Westra J, et al. Decreased Immunity to Varicella Zoster Virus in Giant Cell Arteritis. *Front*

- Immunol. 2017;8:1–8.
12. Enjuanes A, Benavente Y, Hernández-rodríguez J, Queralt C, Yagüe J, Jares P, et al. Association of NOS2 and potential effect of VEGF, IL6, CCL2 and IL1RN polymorphisms and haplotypes on susceptibility to GCA-a simultaneous study of 130 potentially functional SNPs in 14 candidate genes. *Rheumatology*. 2012;51:841–51.
  13. Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, Hernández-Rodríguez J, Monach PA, Castañeda S, et al. A Genome-wide Association Study Identifies Risk Alleles in Plasminogen and P4HA2 Associated with Giant Cell Arteritis. *Am J Hum Genet*. 2017;100:64–74.
  14. Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet*. 2015;96:565–80.
  15. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:731–40.
  16. Weyand CM, Liao YJ, Goronzy JJ. The immunopathology of giant cell arteritis: Diagnostic and therapeutic implications. *J Neuro-Ophthalmology [Internet]*. 2012;32:259–65.
  17. Lee YK, Mukasa R, Hatton RD, Weaver CT. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells. *Curr Opin Immunol*. 2009;21:274–80.
  18. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*. 2008;118:1276–84.
  19. O'Neill L, Molloy ES. The role of toll like receptors in giant cell arteritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55:1921–31.
  20. Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: Meta-analysis and systematic review. *Mol Biol Rep*. 2013;40:1315–23.

21. Piggott K, Biousse V, Newman NJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Vascular damage in giant cell arteritis. *Autoimmunity*. 2009;42:596–604.
22. Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis. *Circ Res*. 2009;104:488–95.
23. Jagger A, Shimojima Y, Goronzy JJ, Weyand CM. Regulatory T cells and the immune aging process: A mini-review. *Gerontology*. 2014;60:130–7.
24. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev*. 2012;11:A544–54.
25. Schwedt TJ, Dodick DW CR. Giant cell arteritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:415–20.
26. Boysson H de, Lambert M, Liozon E, Boutemy J, Maigné G, Olivier Y, et al. Giant-cell arteritis without cranial manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3818.
27. Jud P, Hafner F. Bitemporal scalp necrosis in giant-cell arteritis. *J Bone Spine*. 2018;85:635–6.
28. Kuo C-H, McCluskey P, Fraser CL. Chewing gum test for jaw claudication in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2016;374:18.
29. Förster S, Tato F, Weiss M, Czihal M, Rominger A, Bartenstein P, et al. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa*. 2011;40:219–27.
30. Singh AG, Kermani TA, Crowson CS, Weyand CM, Matteson EL, Warrington KJ. Visual manifestations in giant cell arteritis: Trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol*. 2015;42:309–15.
31. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J, Vilardell-Tarres M. Stroke and multi-infarct dementia as presenting



- symptoms of giant cell arteritis: Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:335–44.
32. Beresford RW, Gosbell IB. Pyrexia of unknown origin: causes, investigation and management. *Intern Med J*. 2016;46:1011–6.
  33. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2018;48:100–7.
  34. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2012;64:943–54.
  35. Neshar G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48–49:73–5.
  36. Hunder GG, Bloch D a, Michel B a, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122–8.
  37. 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;77:636–43.
  38. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne*. 2016;37:154–65.
  39. Papadakis M, Kaptanis S, Kokkori-Steinbrecher A, Floros N, Schuster F, Hübner G. Temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: Bigger is not always better. *Am J Surg*. 2018;215:647–50.
  40. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2010;49:1594–7.
  41. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel

- SE, et al. Large-Vessel Involvement in Giant Cell Arteritis: A population-based cohort study of the Incidence-Trends and Prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1989–94.
42. Cavazza A, Muratore F, Boiardi L, Restuccia G, Pipitone N, Pazzola G, et al. Inflamed Temporal Artery. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1360–70.
43. Muratore F, Boiardi L, Cavazza A, Aldigeri R, Pipitone N, Restuccia G, et al. Correlations between histopathological findings and clinical manifestations in biopsy-proven giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2016;69:94–101.
44. Samson M, Corbera-bellalta M, Audia S, Planas-rigol E, Martin L, Cid MC, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2017;16:833–44.
45. Espígol-frigolé G, Corbera-bellalta M, Planas-rigol E, Lozano E, Segarra M, García-martínez A, et al. Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1481–7.
46. Lozano E, Segarra M, Corbera-Bellalta M, Garcia-Martinez A, Espigol-Frigole G, Pla-Campo A, et al. Increased expression of the endothelin system in arterial lesions from patients with giant-cell arteritis: association between elevated plasma endothelin levels and the development of ischaemic events. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:434–42.
47. Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24:267–78.
48. Germanò G, Monti S, Ponte C, Possemato N, Caporali R, Salvarani C, et al. Review The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:S194–8.
49. Pérez López J, Solans Laqué R, Bosch Gil JA, Molina Cateriano C, Huguet

- Redecilla P, Vilardell Tarrés M. Colour-duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:S77–82.
50. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R116.
51. Germanò G, Muratore F, Cimino L, Lo Gullo A, Possemato N, Macchioni P, et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell areteritis? A randomized study. *Rheumatol*. 2015;54:400–4.
52. Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevár A. The role of colour doppler ultrasonography of facial and occipital arteries in patients with giant cell arteritis: A prospective study. *Eur J Radiol*. 2017;95:9–12.
53. Monti S, Floris A, Ponte C, Schmidt WA, Diamantopoulos AP, Pereira C, et al. Review The use of ultrasound to assess giant cell arteritis : review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. *Rheumatology*. 2018;57:227–35.
54. García-garcía J, Ayo-Martín Ó, Argandonña-Palacios L, Segura T. Vertebral Artery Halo Sign in Patients With Stroke A Key Clue for the Prompt Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *Stroke*. 2011;42:3287–90.
55. Prieto-gonzález S, Arguis P, García-martínez A, Espígol-frigolé G, Taverabahillo I, Sánchez M, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1170–6.
56. Marie I, Proux A, Duhaut P, Primard E, Lahaxe L, Girszyn N, et al. Long-Term Follow-Up of Aortic Involvement in Giant Cell Arteritis A Series of 48 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:182–92.

57. Prieto-González S, Garcia-Martínez A, Tavera-bahillo I, Prieto-gonza S, Alba MA, Sa M, et al. Effect of Glucocorticoid Treatment on Computed Tomography Angiography Detected Large-Vessel Inflammation in Giant-Cell Arteritis. A Prospective, Longitudinal Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e486.
58. García-martínez A, Arguis P, Prieto-gonzález S, Espígol-frigolé G, Alba MA, Tavera-bahillo I, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1826–32.
59. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Martínez-rodríguez I, Carril JM, Lavado C, et al. Use of positron emission tomography ( PET ) for the diagnosis of large-vessel vasculitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34:372–7.
60. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med*. 1992;33:1972–80.
61. Johnsrud K, Skagen K, Seierstad T, Skjelland M, Russell D, Revheim ME. 18F-FDG PET/CT for the quantification of inflammation in large carotid artery plaques. *J Nucl Cardiol*. 2017;Epub ahead.
62. Murphy DJ, Keraliya AR, Agrawal MD, Aghayev A, Steigner ML. Cross-sectional imaging of aortic infections. *Insights Imaging*. 2016;7:801–18.
63. Stellingwerff MD, Brouwer E, Lensen KDF, Rutgers A, Arends S, van der Geest KSM, et al. Different scoring methods of FDG PET/CT in Giant cell arteritis Need for standardization. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1542.
64. Lee Y, Choi S, Ji J, Song G. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis A meta-analysis. *Zeitschrift fur Rheumatol*. 2016;75:924–31.
65. Clifford AH, Murphy EM, Burrell SC, Bligh MP, MacDougall RF, Heathcote JG, et al. Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Newly

- Diagnosed Patients with Giant Cell Arteritis Who Are Taking Glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2017;44:1859–66.
66. Imfeld S, Rottenburger C, Schegk E, Aschwanden M, Juengling F, Staub D, et al. [18-F]FDG positron emission tomography in patients presenting with suspicion of giant cell arteritis—lessons from a vasculitis clinic. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2018;19:933–40.
67. Hommada M, Mekinian A, Brillet P, Larroche C, Dhôte R, Fain O. Aortitis in giant cell arteritis: diagnosis with FDG PET/CT and agreement with CT angiography. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1131–7.
68. Pfadenhauer K, Weinerth J, Hrdina C. Vertebral arteries: A target for FDG-PET imaging in giant cell arteritis? Clinical, ultrasonographic and PET study in 46 patients. *NuklearMedizin*. 2011;50:28–32.
69. Martínez-rodríguez I, Jiménez-alonso M, Quirce R, Jiménez-bonilla J, Martínez-Amador N, de Arcocha-torres M, et al. 18F-FDG PET/CT in the follow-up of large-vessel vasculitis: a study of 37 consecutive patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:530–7.
70. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Cahid Civelek A, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. Positron Emission Tomography as an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients with Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:439–49.
71. Salvarani C, Soriano A, Muratore F, Shoenfeld Y, Blockmans D. Is PET/CT essential in the diagnosis and follow-up of temporal arteries? *Autoimmun Rev*. 2017;16:1125–30.
72. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:688–706.
73. Prieto-González S, Arguis P, Cid MC. Imaging in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:53–62.
74. Versari A, Pipitone N, Casali M, Jamar F, Pazzola G. Use of imaging techniques

- in Large Vessel Vasculitis and related conditions. *Q J Nucl Med Mol imaging*. 2018;62:34–9.
75. Rhéaume M, Rebello R, Pagnoux C, Carette S, Clements-baker M, Cohen-Hallaleh V, et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:161–8.
  76. Siemonsen S, Brekenfeld C, Holst B, Kaufmann-Buehler A-K, Fiehler J, Bley TA. 3T MRI Reveals Extra- and Intracranial Involvement in Giant Cell Arteritis. *Am J Neuroradiol*. 2015;36:91–7.
  77. 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:e000612.
  78. Ting K, Lester S, Dunstan E, Hill C. Association between histological features and clinical features of patients with biopsy positive giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S40–3.
  79. Gonzalez-Gay MA, Martinez-Dubois C, Agudo M, Pompei O, Blanco R, Llorca J. Giant cell arteritis: Epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:436–42.
  80. Germanò G, Macchioni P, Possemato N, Boiardi L, Nicolini A, Casali M, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the carotid artery in patients with large vessel vasculitis: correlation with positron emission tomography findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:143–9.
  81. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: A cohort study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54:463–70.
  82. de Boysson H, Daumas A, Vautier M, Parienti JJ, Liozon E, Lambert M, et al. Large-vessel involvement and aortic dilation in giant-cell arteritis. A multicenter

- study of 549 patients. *Autoimmun Rev.* 2018;17:391–8.
83. van der Geest KSM, Sandovici M, van Sleen Y, Sanders J, Bos NA, Abdulahad WH, et al. What is the Current Evidence for Disease Subsets in Giant Cell Arteritis? *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1366–76.
  84. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, Boysson H De, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2019;1–12.
  85. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of Giant Cell Arteritis Using Induction Therapy With High-Dose Glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3310–8.
  86. Broder MS, Sarsour K, Chang E, Collinson N, Tuckwell K, Napalkov P, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 201;46:246–52.
  87. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, LaValley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2789–97.
  88. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *New Engl J Med.* 2017;377:317–28.
  89. Leuchten N, Aringer M. Tocilizumab in the treatment of giant cell arteritis. *Immunotherapy.* 2018;10:465–72.
  90. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2074–81.
  91. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 May;146:621–30.
  92. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of

- etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:625–30.
93. Chandran AK, Udayakumar PD, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. The Incidence of Giant Cell Arteritis in Olmsted County Minnesota, Over a Sixty Year Period 1950 -2009. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:215–8.
  94. Gonzalez-Gay MA, Castañeda S, Llorca J. Giant Cell Arteritis : Visual Loss Is Our Major Concern. *J Rheumatol*. 2016;43:1458–61.
  95. Baslund B, Helleberg M, Faurschou M, Obel N. Mortality in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2015;54:139–43.
  96. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge E-MM. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1119–28.
  97. Grossman C, Barshack I, Koren-Morag N, Ben-Zvi I, Bornstein G. Risk factors for severe cranial ischaemic events in patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 1:88–93.
  98. 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:e000598.
  99. Slart RH. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1250–69.
  100. Jennings DE. Judging inference adequacy in logistic regression. *J Am Stat Assoc*. 1986;81:471–6.
  101. Prieto-gonzález S, Depetris M, García-martínez A, Espígol-frigolé G, Taverabahillo I, Corbera-bellata M, et al. Positron emission tomography assessment of



- large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case–control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1388–92.
102. Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S, Haraldsen A, Hjorthaug K, Bogsrud TV, et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:184-93.
103. Gonzalez-Gay MA, Piñeiro A, Gomez-Gigirey A, Garcia-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Dierssen-Sotos T, et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:342–7.
104. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2009;48:250–3.
105. Liozon E, Dalmay F, Lalloue F, Gondran G, Bezanahary H, Fauchais AL, et al. Risk factors for permanent visual loss in biopsy-proven giant cell arteritis: A study of 339 patients. *J Rheumatol.* 2016;43:1393–9.
106. Schmidt WA, Krause A, Schicke B, Kuchenbecker J, Gromnica-Ihle E. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? *Rheumatology.* 2009;48:383–5.
107. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge EM. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1119–28.
108. Boysson H De, Liozon E, Lambert M, Dumont A, Boutemy J. Giant-Cell Arteritis: Do We Treat Patients with Large-Vessel Involvement Differently? *Am J Med.* 2017;130:992–5.
109. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, et

- al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:250–3.
110. Muratore F, Boiardi L, Cavazza A, Aldigeri R, Pipitone N, Restuccia G, et al. Correlations between histopathological findings and clinical manifestations in biopsy-proven giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2016;69:94–101.

## 11. ANNEXES

**Article 1:**

Mestre-Torres J, Simó-Perdigó M, Martínez-Valle F, Navales I, Loureiro-Amigo J, Solans-Laqué R. Risk of ischaemic events at giant cell arteritis diagnosis according to PET/CT findings. *Eur J Nucl Mol Imaging.* 2019;46:1626-1632. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00259-019-04339-y>