

Vasculitis de grandes vasos

Luis Felipe Ramos¹, Luis Fernando Pinto P.²

Resumen

La arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes representan el espectro de las vasculitis de grandes vasos que afecta dos grupos etáreos diferentes. Sin embargo comparten algunos hallazgos como la afección del arco aórtico y de sus grandes ramas con compromiso visceral extenso y variable. Esta revisión puntualiza aspectos relevantes de la clínica y diagnóstico de estas entidades.

Palabras clave: Arteritis de Takayasu, arteritis de grandes vasos, arteritis de células gigantes.

Summary

Takayasu and giant cell arteritis conform the group of great vessels arteritis that affect two different age groups. However they have some common manifestations like the involvement of the aortic arch and its branches with extensive and variable visceral involvement. This paper describes important clinical and diagnostic topics of this diseases.

Key words: Takayasu arteritis, great vessels arteritis, giant cell arteritis.

Introducción

Las vasculitis se definen como un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados patológicamente por inflamación de los vasos sanguíneos y clínicamente por un grupo diverso de signos y síntomas.

La clasificación más práctica en la actualidad es la de Chapel Hill, la cual las clasifica de acuerdo con el tamaño del vaso comprometido así:

Grandes vasos

- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu

Medianos vasos

- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki

Pequeños vasos

- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg Strauss
- Poliarteritis microscópica
- Vasculitis crioglobulinémica esencial
- Vasculitis leucocitoclástica cutánea

En esta revisión nos vamos a referir a las vasculitis de grandes vasos.

Arteritis de Células Gigantes (ACG)

Definición

También conocida como arteritis temporal, craneal o granulomatosa. Es un proceso inflamatorio que compromete las ramas craneales de las arterias que se originan del arco aórtico más prominentemente pero pueden ser también más diseminadas.¹

1. Residente de Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana.
2. Internista Reumatólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana.

Enviado para publicación: Enero 5/2003;
Aceptado en forma revisada: Febrero 26/2003

Epidemiología

Parece ser relativamente común en Europa y Estados Unidos. Es reportada como la vasculitis más común en los países occidentales. En Europa es más frecuente en los países escandinavos, y en Estados Unidos se presenta aproximadamente 10 veces más en el norte que en el sur del país.²

La incidencia anual varía entre 0,49-27,3 por 100.000 en personas mayores de 50 años. El 90% de los casos de ACG ocurre en personas mayores de 60 años.³

Estudios en los Estados Unidos han mostrado una incidencia y prevalencia ajustada para edad y sexo que es de 17,8 nuevos casos por 100.000 habitantes para la primera y de 200 casos por cada 100.000 habitantes para la segunda.⁴

En un estudio la incidencia aumentó con el tiempo de 6,2 por 100.000 entre 1950 y 1959 a 19,1 por 100.000 entre 1985 y 1992. Además, la incidencia aumenta con la edad siendo de 2,1 por 100.000 entre los 50 y 59 años y 49 por 100.000 después de los 70 años.⁵

Estudios en autopsia también han demostrado que pueden ser patológicamente más frecuentes de lo que son clínicamente (1,6% de 889 casos estudiados post mortem).

Etiología y patogénesis

La etiología es desconocida, sin embargo existen varias posibilidades, ninguna de las cuales ha sido sustentada.

La aumentada incidencia en personas mayores de 50 años ha llevado a pensar que es una enfermedad del envejecimiento, pero esto no ha sido entendido completamente.¹

El número de reportes en familias y la aparente aumentada frecuencia de estas condiciones en el norte de Europa y Estados Unidos (con antecedentes étnicos familiares similares), sugieren predisposición genética o hereditaria.

El HLA DR4 ha sido asociado con la ACG y la Polimialgia Reumática (PR).

El tabaquismo pesado y la enfermedad ateromatosa previa aumentan el riesgo en el sexo femenino pero no en el masculino.

El hallazgo de ocurrencia cíclica con picos en las ratas de incidencia cada 5-7 años sugiere una posible causa infecciosa o evento desencadenante. Hay reportes que implican infección por el virus de la parainfluenza tipo 1 y el parvo virus B19.³

En la patogénesis están implicadas ambas inmunidades (humoral y celular). La histopatología granulomatosa ha sugerido la presencia de reacción inmune mediada celularmente, dirigida contra antígenos (Ags) dentro o cerca del tejido elástico en las paredes arteriales.

En especímenes de arteria temporal los linfocitos T reclutados de lesiones vasculares parecen ser la fuente de la interleuquina (IL) 2 e interferón (IFN) gama, y la presencia de IL1 beta y factor de crecimiento transformante B1 m RNA indica la activación de macrófagos.³

Una forma soluble de ELAM I está presente en grandes cantidades en suero de pacientes con ACG. También han sido detectadas otras moléculas de adhesión y esto sugiere que éstas tienen un papel en el tránsito de leucocitos a las lesiones vasculares y en la interacción de mediadores celulares, lo que constituye la respuesta granulomatosa.

Se ha logrado demostrar inmunoglobulinas (Igs) y depósitos de complemento intracelularmente y adyacente a la lámina elástica interna de la arteria temporal. Estos depósitos pueden representar anticuerpos (Acs) contra Ags de la pared arterial o complejos inmunes depositados en sangre.

La producción de citoquinas, principalmente la IL 6, tiene una correlación probada con severidad y actividad de la enfermedad.

Se cree que debe haber un factor iniciador desconocido (quizás infección viral) que activa los monocitos circulantes en un huésped susceptible. Este agente puede ser al parecer exógeno o endógeno. Los monocitos subsecuentemente producen citoquinas inflamatorias que resultan en el desencadenamiento de los síntomas sistémicos característicos: aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), e incremento de otras proteínas de fase aguda.

El comportamiento del tránsito de los leucocitos circulantes cambia. Por ejemplo, algunos monocitos infiltran la adventicia de las paredes de las grandes

arterias por la vasa vasorum usando moléculas de adhesión. Dentro de los vasos los macrófagos infiltrados encuentran Ags, esto resulta en una función alterada de los macrófagos, con producción de IFN y reclutamiento de macrófagos adicionales y linfocitos. Esta interacción entre las células reclutadas llevan a producción de mediadores de inflamación, destrucción de tejidos, e inducción de mecanismos de reparación. Las citoquinas subsecuentemente promueven proliferación intimal, trombosis y posiblemente oclusión del vaso. Además, el daño del músculo liso de la media es seguido por fibrosis, cicatrización y estrechamiento u oclusión de las arterias.¹

Patología

El infiltrado inflamatorio es comúnmente observado en aorta torácica, arterias cervicales grandes y ramas de la arteria carótida externa.

Los vasos intracraneanos están raramente comprometidos. Las vasculitis sin embargo pueden ser más diseminadas en casos selectos.

Las lesiones vasculares tienden a comprometerse en una forma desigual (en parches).

Los linfocitos T y macrófagos predominan con un número variable de células gigantes multinucleadas y ocasionalmente células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos. Las células multinucleadas son encontradas en el 50% de las biopsias de arteria temporal, frecuentemente en proximidad a la lámina elástica.¹

La inflamación usualmente se centra alrededor de la media y el fragmento de membrana elástica interna.

Entre algunos segmentos arteriales con compromiso mínimo, se pueden encontrar colecciones de linfocitos confinados a la adventicia o a la lámina elástica interna o externa.⁶

El engrosamiento intimal está usualmente presente y todas las capas arteriales están afectadas.

Puede desarrollarse trombosis en sitios de inflamación activa y la lámina elástica usualmente se encuentra fragmentada.

Clínica

El inicio de los síntomas puede ser abrupto o incidiioso y pueden estar presentes por semanas o meses antes del diagnóstico (Dx).

En un estudio en el cual se revisaron 360 pacientes con ACG retrospectivamente, los signos y síntomas más frecuentemente encontrados al inicio de la enfermedad fueron los siguientes:

Arteria temporal anormal	68,1%
Cefalea	64,4%
Fiebre	45,8%
Baja	43,2%
Alta	2,2%
Pérdida de peso	39,7 %
Polimialgia reumática	39,7%
Claudicación mandibular	33,6%
Desórdenes de visión o dolor ocular	25%
Artralgias o mialgias	16,7%
Dolor de oído	10,6%
Otros	< 10%

Entre estos últimos se incluyen: fatiga, anorexia, angina, infarto, isquemia cerebral transitoria, enfermedad cerebrovascular, dolor de lengua, etc.⁷

Ahora vamos a analizar los más frecuentes:

Síntomas generales

Se presenta fiebre en el 50% de los pacientes, también se manifiesta la enfermedad con: fatiga, pérdida de peso, anorexia.

La fiebre puede ser de bajo grado, pero puede alcanzar 39-40°C en el 15% de los pacientes. Siempre debe tenerse en cuenta la ACG como causa de fiebre de origen desconocido en personas de edad avanzada.⁴

La mayoría de los síntomas son debidos a inflamación, estrechamiento u oclusión de las arterias durante el curso de la enfermedad.

Cefalea

Es el síntoma más común, puede ocurrir en el 66% de los pacientes. Puede ser leve o muy severa, generalmente de ubicación temporal, aunque también puede ser frontal u occipital. Puntos o nódulos dolorosos pueden estar presentes por varios días en cualquier parte del cuero cabelludo antes de llegar al Dx.¹

Claudicación

Puede ocurrir claudicación intermitente en músculos de masticación hasta en el 50% de los pacientes. También se presenta en extremidades y ocasionalmente en músculos de la lengua y deglución.

Hay reportes de gangrena de extremidades, cuero cabelludo o lengua debido a estrechamiento vascular marcado.¹

Síntomas visuales

Son comunes e incluyen diplopía, ptosis y pérdida transitoria o permanente de la visión (15-20%). La pérdida visual es generalmente causada por isquemia del nervio óptico o tractos de éste, secundario a arteritis de las ramas oftálmica o ciliar posterior y menos comúnmente por oclusión de la arteria retinal. Los pacientes típicamente se presentan con defecto parcial en el campo visual de forma abrupta en un ojo, el cual puede progresar a ceguera total. Si no hay tratamiento el ojo contralateral puede comprometerse en 1-2 semanas.

En un estudio con 245 pacientes, el 14% (34 pacientes) tuvieron pérdida permanente de la visión. De éstos, 32 la perdieron previo al tratamiento y 2 luego de iniciarlo.⁸

Otro estudio con 174 pacientes evaluó los posibles factores de riesgo para desarrollar daño visual permanente. Los factores de riesgo encontrados fueron: síntomas visuales transitorios previos (P:0.02), trombocitosis (P:0.001) especialmente cuando el conteo es superior a 600.000. También encontraron que los pacientes con PR (P: 0.02), síntomas constitucionales (P:0.01) y PCR aumentada (P:0.03), tuvieron menor riesgo de presentar pérdida visual permanente.⁹ Otro posible predictor de ausencia de compromiso visual es la elevación de las enzimas hepáticas.⁴

En pacientes asintomáticos el fondo de ojo puede ser normal, puede haber cambios tempranos como palidez leve y edema del disco óptico, con infiltrados algodonosos en parches y pequeñas hemorragias. Tardíamente puede haber atrofia del nervio óptico.

Síntomas neurológicos

Ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes. Son diversos pero son más comúnmente de tipo

neuropatías, isquemia cerebral transitoria y enfermedad cerebrovascular.

Las neuropatías incluyen polineuropatías y pueden afectar extremidades superiores e inferiores. Se cree que se debe a compromiso de arterias nutricias.

Las hemiparesias y síntomas cerebrales son secundarios a estrechamiento u oclusión de las arterias carótidas o vertebro-basilares.

Síntomas respiratorios

Se presentan aproximadamente en el 10% de los pacientes y es predominantemente sintomatología del tracto respiratorio superior: tos crónica seca (es el más frecuente), dolor en faringe, ronquera.

También puede haber compromiso pulmonar con nódulos múltiples y vasculitis.²

La sintomatología respiratoria puede preceder el Dx.

Arteritis de grandes vasos

Ocurre en aproximadamente el 15% de los casos, comprometiendo particularmente ramas del arco aórtico, arteria subclavia y axilar, las cuales se pueden volver lo suficientemente estrechas para producir claudicación, soplos sobre dichas arterias, ausencia de pulsos en cuello, brazos y fenómeno de Raynaud.³

El compromiso de la aorta puede estar presente en el momento del Dx o puede ser posterior a éste. En un estudio retrospectivo con 96 pacientes, a 11 les encontraron compromiso aórtico. De éstos, dos lo tenían al momento del Dx, en los otros nueve el Dx fue realizado en un tiempo medio de 5,8 años luego del Dx. Comparados con la población general de igual edad y sexo los pacientes de este estudio tuvieron una probabilidad 17,3 veces mayor de desarrollar aneurisma de aorta torácico y 2,4 veces de desarrollar aneurisma de aorta abdominal.¹⁰

Aneurisma de aorta torácica y compromiso cardíaco

Es una complicación tardía, potencialmente seria que requiere permanentemente monitorización.

Puede presentarse angina, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio secundario a arteritis. Sin embargo, este tipo de compromiso es raro.

Polimialgia reumática (PR)

En varios reportes de ACG ha sido encontrada la PR hasta en un 40-60% y ha sido el síntoma inicial en el 20-40% de los casos. Contrariamente en series de PR, la ACG ha sido encontrada entre un 0 y 80% de los casos. La causa de esta variabilidad es incierta pero puede ser por la selección de los casos. En algunos de los últimos estudios, las biopsias de arterias temporales no fueron hechas con frecuencia, o sólo se hizo en pequeños segmentos de arterias las cuales pudieran no haber tenido proceso inflamatorio. En otros estudios las biopsias fueron hechas sólo cuando se sospechaba por síntomas vasculares la ACG. En general, se acepta que de los pacientes con PR entre el 10-15% tendrán ACG.

La PR puede aparecer antes durante o después de la sintomatología de la vasculitis. No se han encontrado diferencias claras entre los pacientes con PR con o sin vasculitis.

Generalmente estos pacientes se encuentran en buen estado, con manifestaciones sistémicas hasta en el 50% de los pacientes consistentes en fiebre de bajo grado (raro) y pérdida de peso. También puede haber artralgiás de evolución aguda, subaguda o crónica; malestar, fatiga, depresión junto con dolor y rigidez. Los síntomas pueden estar por meses antes del Dx. Normalmente la cintura escapular es la primera comprometida, el compromiso puede ser unilateral y luego bilateral (en semanas), y puede comprometer miembros a nivel proximal, musculatura axial y tendones. Puede haber rigidez matinal. Los movimientos de las articulaciones empeoran el dolor y pueden despertar al paciente. Así mismo no hay compromiso de la fuerza muscular. La sinovitis es indudablemente la causa de muchos de los hallazgos en la PR. Un examen físico cuidadoso puede revelar la sinovitis transitoria de rodillas, muñecas y articulación esternoclavicular.¹⁻³

Se acepta que las manifestaciones músculo-esqueléticas pueden ser distales en un porcentaje importante de pacientes que tienen PR y ACG simultáneamente, pero en el paciente que tiene sólo ACG esta manifestación es mucho menos frecuente, sugiriendo mecanismos diferentes de la enfermedad entre PR y ACG. El síntoma músculo-esquelético más encontrado es la artritis.¹¹⁻¹²

Laboratorio

Hematológico

Puede encontrarse anemia de leve a moderada, normocrómica. El recuento de leucocitos es normal y las plaquetas se encuentran aumentadas.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un parámetro muy importante para el Dx de ACG. El criterio Dx es una VSG mayor de 50 mm/H.

Sin embargo, en un porcentaje no despreciable de pacientes la VSG puede ser normal. En un estudio con 167 pacientes, evaluaron a los que tenían baja VSG. Encontraron que el 10,8% tenía VSG < 50, el 5,4% VSG < 40 y sólo el 3,6% VSG < 30. Este grupo tuvo menor incidencia de síntomas sistémicos y compromiso visual. El grupo de pacientes que tuvo VSG > 40 (que fueron en total 158), presentaron una VSG promedio de 85 mm/H con un rango que osciló entre 40 y 139 mm/H.¹³

También se ha encontrado aumento del complejo factor VIII/factor de Von Willebrand, posiblemente secundario a daño vascular.³

Proteínas plasmáticas

La albúmina está disminuida, con aumento de las alfa 2 globulinas, fibrina y otros reactantes de fase aguda como la PCR. Esta última parece ser más sensible en el Dx y en definir qué pacientes requerirán y responderán mejor a los esteroides, comparado con la VSG.⁴ También se encuentran elevados niveles de gammaglobulina y complemento.

La IL 6 en trabajos preliminares parece predecir la respuesta a los esteroides en pacientes con PR y ACG.⁴

Los anticuerpos antinucleares (ANAS) y el factor reumatoide (FR) generalmente son negativos.

Pruebas hepáticas

Puede existir leve anormalidad en una tercera parte de los pacientes. La anormalidad más frecuente es la elevación de la fosfatasa alcalina, pero también puede aumentarse el tiempo de protrombina. La biopsia hepática puede revelar hepatitis granulomatosa.

Pruebas renales y uroanálisis

Son usualmente normales. Pueden encontrarse cilindros eritrocitarios, pero su presencia no se correlaciona con el amplio compromiso de grandes arterias.

Enzimas musculares

Generalmente son normales. La biopsia muscular es normal o muestra leve atrofia de las fibras musculares.

Líquido sinovial

Usualmente es inflamatorio de bajo grado, con recuento celular de leucocitos entre 1.000 y 20.000 células por mm³ (40-50% son polimorfo nucleares neutrófilos).

Diagnóstico

El Dx debe ser sospechado en personas mayores de 50 años que se presenten con cefalea, pérdida abrupta de la visión, síntomas de PR, fiebre o anemia no explicada, con aumento marcado de la VSG.

Estas manifestaciones varían en severidad y pueden ser transitorias, por lo que se debe interrogar por síntomas recientes y actuales. Además se deben palpar arterias de cabeza, cuello, tórax superior y brazo para buscar dolor o trombosis. También se deben auscultar estas áreas en busca de soplos.

La biopsia de arteria temporal (también puede ser occipital o facial cuando son anormales) está recomendada en todos los pacientes en quienes se sospeche la enfermedad y hace parte de los criterios diagnósticos.

Debido a que el compromiso puede ser focal, se debe tomar la muestra de una zona sintomática o clínicamente anormal. La biopsia puede ser negativa en un porcentaje importante de pacientes (hasta un 40%) en algunas series.

La presencia de sinovitis, VSG baja (< 40 mm/h), ausencia de claudicación y ausencia de dolor en arterias temporales predice en un 95% la posibilidad que la biopsia sea negativa.¹

Cuando las arterias son normales es importante biopsiar segmentos grandes (3-5 cm) y si es normal considerar biopsia del lado contralateral, lo cual aumenta la sensibilidad en un 5-10%. La sensibilidad de la biopsia oscila entre 67-97%.²

Cuando se tienen pacientes sólo con PR sin evidencia clínica de ACG, la decisión de realizar biopsia es difícil y debe ser individualizada. Si los síntomas músculo-esqueléticos son leves, de reciente inicio o permanecen estables por períodos prolongados (1 año), podría hacerse seguimiento sin necesidad de biopsia.

De ser posible se debe realizar la biopsia previo al inicio del tratamiento, pero puede ser luego ya que la inflamación puede persistir hasta dos semanas luego del inicio de los esteroides.¹⁻³

La examinación angiográfica del arco aórtico y sus ramas puede mostrar anomalías en aquellos pacientes con síntomas de compromiso de grandes vasos.

La tomografía computarizada y la RMN también pueden detectar compromiso de grandes arterias. Pero la angiografía continúa definiendo con mayor claridad las lesiones.

También se ha intentado utilizar la ultrasonografía (USG) de arteria temporal. En un estudio prospectivo se evaluaron 30 pacientes con arteritis temporal. En 22 de ellos se encontró un halo oscuro alrededor del lumen de la arteria, el cual desapareció luego del tratamiento (un rango entre 7 y 56 días). Otros hallazgos menos específicos fueron: estenosis u oclusiones de las arterias. El grupo control sólo tuvo el hallazgo del halo en el 7% de los casos.¹⁴

Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) son:

1. Edad al inicio mayor de 50 años:
Desarrollo de síntomas o inicio de hallazgos a edad mayor de 50 años.
2. Nueva cefalea:
Nuevo inicio o nuevo tipo de cefalea localizada.
3. Anormalidad en arteria temporal:
Dolor en arteria temporal a la palpación o disminución del pulso, no relacionado con aterosclerosis de arterias cervicales.
4. Aumento de la VSG:
Mayor de 50 mm/H por método de Westergreen.
5. Biopsia arteria anormal.
Vasculitis caracterizada por una predominancia de infiltrado celular mononuclear o inflamación granulomatosa, usualmente con células gigantes multinucleadas.

Se necesitan para el Dx 3 de los 5. De esta forma se obtiene una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 92%.^{1,4}

Diagnóstico diferencial

Los síntomas y hallazgos histológicos de PAN, Granulomatosis de Wegener, arteritis de Takayasu y otras vasculitis pueden sobreponerse a las arterias temporales y confundir el Dx.

Hay generalmente poca dificultad en diferenciar la ACG de poliarteritis, vasculitis de hipersensibilidad y Granulomatosis de Wegener por sus diferentes distribuciones de las lesiones, su histopatología y compromiso de órganos. Sin embargo, en estas formas de vasculitis necrotizantes se ha visto comprometida la arteria temporal en raros casos y se superponen histopatológicamente.

La ACG se diferencia de la angeitis del sistema nervioso central, arteritis de Takayasu y otras arteritis por la edad y las distribuciones de las lesiones.⁴

Desórdenes no vasculíticos como amiloidosis y compromiso vascular por enfermedad de Lyme se deben tener también en cuenta, pero son enfermedades raras en nuestro medio.

Otra característica útil para el Dx diferencial es la rápida respuesta al tratamiento vista en los pacientes con ACG.

Tratamiento

Luego de establecer el Dx se inicia manejo con glucocorticoides. En pacientes con alta sospecha de complicaciones vasculares, el tratamiento se debe iniciar inmediatamente o luego de tomar el laboratorio básico.

El tratamiento con glucocorticoides altera el cuadro histopatológico, pero éste puede persistir por varias semanas luego del inicio de los esteroides.

Si la biopsia fue negativa pero la sospecha clínica es alta, se deben iniciar esteroides.

La dosis más frecuentemente administrada es 40-60 mg de prednisolona o su equivalente. Si no hay respuesta rápida se debe aumentar la dosis.

Se sugiere el uso de pulsos de metilprednisolona si hay pérdida reciente de agudeza visual.⁴ El riesgo de pérdida de visión es del 1% luego de iniciar el manejo con los esteroides por vía oral y del 13% si ya existía daño ocular previo al inicio de los esteroides.⁸

La dosis se debe mantener hasta la remisión de los síntomas y las anormalidades en las pruebas de laboratorio. Esto usualmente ocurre entre las semanas dos y cuatro de tratamiento; luego de esto se inicia una dis-

minución gradual del 10% de la dosis total cada semana o cada 2 semanas. Un problema grande es que hasta en el 60% de los pacientes ocurre una recaída mientras se disminuyen los esteroides.¹⁵

Las dosis interdiarias de prednisolona son menos efectivas que las dosis diarias.

La VSG y la PCR son generalmente las pruebas de mayor utilidad en el seguimiento de los pacientes. La hemoglobina, albúmina y alfa 2 globulina podrían ser también útiles, pero menos sensibles para indicar la actividad de la enfermedad.³

Es posible que en algún momento la VSG se aumente nuevamente y la conducta en este caso es suspender la disminución de los esteroides.

Es también frecuente encontrar pacientes que requieren continuar con una dosis de prednisolona entre 10-20 mg al día por varios meses antes de disminuirla totalmente.

Se han informado recaídas de la enfermedad dentro de los dos primeros años de la enfermedad.

Un estudio placebo controlado encontró que el metotrexate a una dosis de 15 mg/semanales falló en disminuir la dosis de esteroide necesario para controlar la enfermedad. No hay claridad si dosis más altas podrían obtener este beneficio.¹⁶

En otro estudio reciente prospectivo con 42 pacientes se evaluaron la seguridad y la eficacia de adicionar metotrexate al tratamiento convencional con prednisolona. Los pacientes fueron randomizados a recibir prednisolona 60 mg sola y metotrexate 10 mg semanales más la misma dosis de prednisolona. Se encontró que la combinación de prednisolona y metotrexate disminuía la incidencia de recaída única o múltiple con los siguientes valores de p respectivamente: p: 0.02 y p: 0.004. También se encontró que el grupo de terapia combinada requería menos dosis de esteroide (reducción media de 1302 mg con un valor de p: 0.0009). Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.¹⁵

En vista del interés de utilizar medicaciones ahorradoras de esteroides se hizo un estudio prospectivo comparando metilprednisolona de depósito intramuscular contra metilprednisolona oral. A las 96 semanas la dosis requerida en el grupo de metilprednisolona intramuscular era 56% menor que la oral, con menos efectos adversos e igual control de la enfermedad.⁴

La eficacia de otras drogas citotóxicas como dapsona, antimaláricos, penicilamina no ha sido estudiada adecuadamente en trabajos controlados. Sólo han sido útiles en reportes de casos.

Arteritis de Takayasu (AT)

Definición

Es una enfermedad granulomatosa inflamatoria, de etiología desconocida, que afecta grandes arterias y ocurre principalmente en niños y mujeres jóvenes.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia no son exactamente conocidas. Es de distribución mundial con una gran prevalencia en los países asiáticos. En Japón se ha estimado que ocurren aproximadamente 150 nuevos casos cada año. En Estados Unidos y Europa se calcula que ocurren entre uno y tres nuevos casos por millón de habitantes cada año.

Tiene una relación hombre:mujer de 4:1, generalmente la enfermedad ocurre entre los 10 y 40 años.¹

Patogénesis

La patogénesis permanece pobremente entendida.

Algunos reportes han relacionado una variedad de agentes infecciosos con la patogénesis de la enfermedad, entre éstos se encuentran: espiroquetas, bacterias, micobacterias y virus. Sin embargo, ninguna ha mostrado tener un papel convincente en el proceso fisiopatológico.¹

La asociación entre la AT y enfermedades como: artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Still del adulto, lupus eritematoso sistémico, eritema nodoso, enfermedad inflamatoria intestinal y la sarcoidosis han sugerido una base autoinmune de la enfermedad.¹⁷ Algunos reportes han mostrado que el tipo de inmunidad más importantemente comprometida en la AT es la celular. En ésta hay una infiltración de linfocitos T (principalmente) en el arco aórtico. Estas células liberan citoquinas que producen injuria vascular. Hay reportes que demuestran un incremento en el número de linfocitos T CD4, con disminución de los CD8, lo que sugiere un defecto en la autorregulación de los linfocitos.¹

También tienen un papel los anticuerpos antiendoteliales. En un estudio con 19 pacientes se encontra-

ron en 18 de ellos títulos 20 veces mayores que los sujetos control. El papel de estos anticuerpos en la fisiopatología no ha sido completamente aclarado.¹⁸

La presencia de otros autoanticuerpos como: antinucleares, antiDNA, anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS) o antifosfolípido no ha sido demostrada.

Estudios genéticos muestran en pacientes japoneses una relación con el HLA-Bw52 y con el HLA-DR2.¹

Estudios de HLA en Colombia presentan una asociación con el HLA DRB1* 1602 y DRB1*1001.¹⁹

Patología

El cambio más temprano parece ser inflamación granulomatosa en la adventicia y capas externas con progresión a panarteritis.

Histológicamente se observa un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos, células gigantes multinucleadas y ocasionalmente polimorfo nucleares neutrófilos. Con la progresión de la enfermedad la arquitectura del vaso se ve comprometida, incluyendo la lámina elástica interna y externa. El proceso puede llevar a engrosamiento intimal con cicatrización y trombosis secundaria. Debido a este compromiso se pueden formar aneurismas en las paredes arteriales debilitadas y esto llevar a disección.

El compromiso generalmente es aórtico y de sus ramas mayores, este compromiso es en parches con zonas de área normal entre las lesiones, aunque también se ha descrito compromiso de toda la aorta.¹

Clínica

Los pacientes se presentan con una combinación de síntomas relacionados con el vaso comprometido y una variedad de síntomas sistémicos no específicos. Estos últimos son comunes como manifestación inicial de la enfermedad, siendo éstos: fatiga, pérdida de peso y fiebre de bajo grado.

Con el progreso de la enfermedad los síntomas vasculares se hacen más evidentes, debido principalmente a dilatación, estrechamiento u oclusión de las ramas proximales o distales de la aorta. En una serie grande del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: claudicación de extremidades superiores, hipertensión, dolor sobre la arteria carótida, mareo y anomalías visuales. Otras manifestaciones incluyen síntomas más-

culo-esqueléticos en el 50% de los pacientes; entre éstos se incluyen dolor torácico, artralgias, mialgias, la sinovitis es menos frecuente pero también puede presentarse.

Los pacientes pueden llegar con lesiones similares a eritema nodoso o pioderma gangrenoso.¹

Las arterias pulmonares pueden estar también comprometidas hasta en el 50% de los pacientes, sin embargo síntomas relacionados con arteritis de estas arterias como disnea, hemoptisis e hipertensión pulmonar no son frecuentes.

El compromiso de las arterias carótidas y vertebrales causan disminución del flujo sanguíneo cerebral y pueden llevar a sintomatología como vértigo, síncope, cefalea, convulsiones y demencia. El compromiso visual es una manifestación tardía.

Hay también sintomatología del tracto gastrointestinal como: dolor abdominal, diarrea, sangrado y esto es debido a compromiso de ramas de la aorta abdominal.

Se han encontrado anticuerpos contra la mucosa y la aorta en el suero de muchos de estos pacientes.¹⁹

Es posible que los pacientes se quejen también de dolor torácico debido a estrechamiento del ostio de arterias coronarias debido a aortitis o arteritis coronaria.

En el examen físico se deben buscar con sumo cuidado soplos sobre las arterias subclavias (principalmente la izquierda, que es la más frecuentemente comprometida), carótidas, braquiales y en abdomen. Estos soplos se pueden encontrar en la tercera parte de los pacientes.

La ausencia o disminución de los pulsos en una o más arterias grandes también se puede encontrar en estos pacientes.

Se encuentra igualmente en estos pacientes una discrepancia en la presión arterial de aproximadamente 30 mm de Hg entre ambos brazos. Además es frecuente encontrar hasta en un 50% de los pacientes hipertensión arterial debido probablemente a estrechamiento de la arteria renal y disminución de la elasticidad de la aorta.

Existe un estudio realizado en Colombia que evaluó la presentación clínica de la AT en 35 pacientes, encontrando que las cinco manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes fueron: anomalías del pulso el 100%, claudicación de miembros superiores en

el 51,4%, de miembros inferiores en el 37,1%, soplos en el 28,5%, ECV en el 25,7% y cefalea en el 22,8%.²⁰

Laboratorio

Los hallazgos reflejan el proceso inflamatorio y no son específicos.

Es común encontrar anemia normocítica y normocrómica sugiriendo anemia de enfermedad crónica. Los leucocitos pueden estar normales o levemente elevados.¹

Los reactantes de fase aguda como la VSG, la PCR, las alfa 2 globulinas están aumentadas. En el estudio del NIH el 72% de los pacientes tenían aumento de la VSG.

Además puede encontrarse hipoalbuminemia.

Los ANAS, ANCAS, anti DNA y anticuerpos antifosfolípidos son usualmente negativos.

Diagnóstico

Requiere un alto índice de sospecha. Se debe pensar en pacientes con eventos isquémicos mayores y que estén en edad temprana. De igual forma se debe sospechar en pacientes jóvenes con HTA.

El diagnóstico es confirmado por arteriografía encontrando anomalías más frecuentemente en el arco aórtico y sus ramas. Asimismo puede existir compromiso de la aorta abdominal, arterias renales e ilíacas. Las anomalías primarias son paredes lisas, adelgazadas, focales o estrechas con áreas de dilatación.

Puede encontrarse circulación colateral por la naturaleza crónica de la enfermedad.

La arteriografía tiene varias limitaciones: es un método invasivo con una incidencia asociada de complicaciones neurológicas y sistémicas que oscila entre el 1,3 y el 8,5% y no muestra el engrosamiento de la pared. Por esto se ha intentado valorar la enfermedad con otros métodos no invasivos.

El ultrasonido transtorácico es de utilidad en las alteraciones de aorta y sus ramas, particularmente la aorta ascendente. El estudio transesofágico proporciona una mejor visión de la aorta descendente.

De igual manera, se han venido utilizando la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) para el Dx de esta enfermedad.

En un estudio con 25 pacientes que tenían síntomas sugestivos de AT, éstos fueron sometidos a arteriografía convencional y angiografía por TC. Este último estudio tuvo una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de la AT.²¹

En otro estudio reciente se evaluaron los hallazgos en circulación intra y extracraneana de pacientes con AT por medio de estudios no invasivos como la RM, TC y dopler transcraneal. Fueron 21 pacientes y encontraron por lo menos una lesión en 20 de los sujetos estudiados. Con la RM y el dopler se encontraron diversas lesiones como estenosis, aneurismas y oclusiones en vasos supra aórticos y fueron corroborados por arteriografía. (Sensibilidad y especificidad del 95%)²²

También han sido utilizados estos dos métodos para valorar respuesta al tratamiento.

Los criterios de clasificación del ACR tienen una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 97,8%

Los criterios son:

1. Edad de inicio menor o igual a 40 años:

Desarrollo de síntomas o hallazgos relacionados con AT.

2. Claudicación de extremidades:

Desarrollo y empeoramiento de fatiga y molestia en músculos de una o más extremidades con la actividad especialmente en extremidades superiores.

3. Presión de arteria braquial disminuida:

Pulsación disminuida en una o ambas arterias braquiales.

4. Diferencia de presión arterial mayor de 10 mm de Hg:

Diferencia mayor de 10 mm de Hg en la presión arterial sistólica entre ambos brazos.

5. Soplo sobre la arteria subclavia o sobre la aorta:

Soplo audible en la auscultación sobre una o ambas arterias subclavias o aorta abdominal.

6. Arteriografía anormal.

Estrechamiento u obstrucción arteriográfica de la aorta, sus ramas principales, o grandes arterias en

las extremidades superiores o inferiores, no debido a arteriosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares; cambios usualmente focales o segmentarios.

Se necesitan tres de los seis criterios para hacer el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Varios desórdenes incluyendo otras vasculitis deben ser diferenciadas de la AT, entre ellas se encuentran:

- Displasia fibromuscular: se diferencia porque usualmente el compromiso es más focal en su compromiso y no está asociada con sintomatología sistémica.
- Síndrome de Ehlers-Danlos: un grupo de pacientes puede tener compromiso vascular con aneurismas múltiples. El cuadro clínico usualmente hace la diferencia.
- Arteritis de células gigantes: tienen clínica e histología similar, la forma más sencilla de diferenciarlos es por la edad de presentación.

Tratamiento

Los corticosteroides son efectivos suprimiendo los síntomas sistémicos e isquémicos de la enfermedad.

La prednisolona a una dosis de 1 mg/kg/día es usualmente utilizada hasta que se evidencie mejoría, luego se disminuye gradualmente.

Varios agentes han sido utilizados en el tratamiento de la enfermedad como ahorradores de esteroides y en los pacientes que no respondieron a éstos.

Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen enfermedad crónica y los esteroides no proporcionan remisiones sostenidas. En un estudio se evaluó metotrexate en 18 pacientes (dosis media de 17 mg semanales) más prednisolona a dosis estándar: 16 de los pacientes fueron seguidos por tres años, obteniendo remisión en 13 de ellos. Tuvieron recaída siete una vez los esteroides fueron suspendidos o con dosis muy bajas previas a la suspensión. De los pacientes que lograron remisión, 8 la sostuvieron por 18 meses en promedio.²³

Hay menos experiencia con medicaciones como la ciclofosfamida, ciclosporina y mofetil micofenolato. Hay un estudio con tres pacientes en los cuales se usó este

último a una dosis de 2 gr/día. Los tres pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento logrando disminuir o suspender la dosis de esteroides sin efectos adversos de importancia.²⁴

La revascularización debe ser considerada en casos tardíos cuando hay cambios estenóticos irreversibles y existe sintomatología de isquemia. La angioplastia es la primera opción, es simple y efectiva pero infortunadamente sólo es útil en una minoría de los pacientes con lesiones leves; además la tasa de recurrencia es alta y las complicaciones son serias. La otra aproximación es la cirugía siempre previa arteriografía.²⁵

En un estudio se evaluó la efectividad del tratamiento quirúrgico en 49 pacientes con isquemia cerebral causada por lesiones cervicales debidas a AT (resultados preliminares). Los síntomas desaparecieron en 14 casos, hubo reducción marcada en 18 casos, mejoría en 11, no hubo cambios en el 2% y murieron 5 pacientes. En general, hubo resultado positivo en el 88% de los pacientes.²⁵

Referencias

- Hunder, GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Textbook of Rheumatology 6ta Edición, Kelly, Ruddy, Harris, Sledge, et al (Eds) WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Olopade C, Sekosan M, et al. Giant cell arteritis manifesting as chronic cough and fever of unknown origin. Mayo Clinic Proceedings, Vol. 72. Noviembre, 1997.
- Hunder, GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Medical Clinics of North America, 1997; 81(1).
- Evans J, Hunder G. Polymyalgia reumática and Giant cell arteritis. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2000; 26(3).
- Evans J, O'Fallon M, Hunder G. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (Temporal) arteritis. Annals of Internal Medicine 1995; 123: 192-194.
- Grunewald J, Andersson R, Rydberg L, Et al. CD4 + and CD 8 + T cell expansions using selected TCR and J gene segments at onset of giant cell arteritis. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 1221-1227.
- Zhiping H, Qidong Y, Shan Z, et al. Temporal arteritis and fever: report of a case and a clinical reanalysis of 360 cases. Angiology 2000; 51(11): 953-958.
- Aiello P, Trautmann J, McPhee T, et al. Visual prognosis in giant cell arteritis. Ophthalmology 1993; 100(4): 550-555.
- Liozon E, Herrmann F, Ly K, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (Temporal) arteritis: A prospective study of 174 patients. American Journal of Medicine 2001; 111: 211-217.
- Evans JM, O' Fallon W, Hunder C. Increased incidence of aorticaneurysm and dissection in Giant cell (temporal) arteritis: A populatrion based study. Annals of Internal Medicine 1995; 122(7): 502-507.
- Narváez J, Nolla-Sole JM, Narváez JM. Musculoskeletal manifestation in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. Annals of Rheumatic Disease 2001; 60: 1060-1063.
- Salvarani C, Hunder G. Musculoskeletal manifestation in a population-based cohort of patients with giant cell arteritis. Arthritis and Rheumatism 1999; 52(6): 1259-1266.
- Salvarani C, Hunder G. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: Frecuency of occurrence in a population-based study. Arthritis Care and Research 2001; 45(2): 140-145.
- Schmidt W, Kraft H, Vorpahl K, et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of Temporal arteritis. New England Journal of Medicine 1997; 337(19): 1336-1341.
- Jover J, Hernández-García C, Morado I, et al. Combined treatment of Giant cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double blind, placebo controlled trial. Annals of Internal Medicine 2001; 34(2): 106-114.
- Hoffman G, Cid M, Hellman D, et al. A multicenter placebo controlled study of methotrexate in giant cell arteritis. Arthritis and Rheumatism 2000; (43): (suppl) S 115.
- Baily M, Chapin W, Licht H. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. Gastroenterology Clinics 1998; 27: (4).
- Eichorn J, Sima D, Thiele B, et al: Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. Circulation 1996; (93).
- Salazar M, Varela A, Uribe O, et al. Association of HLA-DRB1*1602 and DRB1*1001 with Takayasu arteritis in colombian mestizos as markers of amerindian ancestry. International Journal of Cardiology 2000; 75: S113-S116.
- Cañas C, Jiménez C, Ramírez L, et al. Takayasu arteritis in Colombia. International Journal of Cardiology 1998; 66: Suppl 1: S73-S79.
- Yamada I, Nakagawa T, Himeneo Y, et al. Takayasu arteritis: Evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. Radiology 1998; 209(1).
- Cantú C, Pineda C, Barinagarrementeria F, et al. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. Stroke 2000; 31: 2197-2202.
- Hoffman G, Leavit R, Kerr G, et al. Treatment of glucocorticoid resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. Arthritis and Rheumatism 1994; 37.
- Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: Report of three cases. Annals of Internal Medicine 1999; 130(5): 422-426.
- Quan Y, Gao Wang Z. Surgical treatment of cerebral ischaemia caused by cervical arterial lesions due to Takayasu's arteritis: Preliminary results of 49 cases. ANZ Journal of Surgery 2001; 71: 89-92.