



COMPROMISO DE GRANDES VASOS EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

FEDERICO CECCATO Y SERGIO O. PAIRA

Sección Reumatología. Hospital J.M. Cullen. Santa Fe. Argentina.

RESUMEN

La arteritis de células gigantes es la vasculitis más frecuente en ancianos, y afecta predominantemente a arterias de mediano y gran calibre. El espectro clínico de la arteritis de células gigantes es amplio, y abarca desde las manifestaciones clásicamente descritas, como cefalea, claudicación mandibular, alteraciones visuales y polimialgia reumática, hasta un creciente número de manifestaciones denominadas atípicas. En un 10-15%, la arteritis de células gigantes afecta a la aorta y sus ramas; la región del cayado aórtico y la aorta torácica son las zonas más afectadas. Clínicamente puede manifestarse por insuficiencia aórtica, disnea de esfuerzo y dolor torácico, síndrome del arco aórtico o muerte súbita por disección de la aorta. Este subgrupo afecta en mayor medida a mujeres, más jóvenes que los pacientes con arteritis de células gigantes clásica, con menos síntomas craneales y una mayor frecuencia de biopsias de arteria temporal negativas.

Las diferentes técnicas de diagnóstico por imágenes son de gran importancia para el diagnóstico y permitirían evaluar la respuesta al tratamiento.

Si bien el tratamiento de elección son los glucocorticoides, no existe consenso acerca de si estos pacientes deben recibir estos fármacos solos o asociados, ni tampoco sobre la dosis de éstos.

El mejor conocimiento de lo que sucede en la pared de los vasos en los pacientes con arteritis de células gigantes podrá conducirnos a un mejor enfoque terapéutico, donde el único objetivo no sólo sea reducir los riesgos de la terapia a largo plazo de los glucocorticoides sino también poder tratar de forma eficaz la actividad persistente de la enfermedad.

Palabras clave: Arteritis de células gigantes extracraneal. Aneurismas/disección aórtica. Síndrome del arco aórtico.

ABSTRACT

Giant Cell Arteritis (GCA), the most common form of vasculitis in the elderly, preferentially involves large and medium-sized arteries. The classic manifestations are headache, jaw claudication, polymyalgia rheumatica and visual symptoms, but some patients present a wide range of clinical manifestations called occult manifestations.

Published data indicate that 10% to 15% of GCA cases involve large vessels, most commonly the root of the aorta and its branches. The clinical features are chest pain, aortic regurgitation, dyspnea, aortic arch syndrome and sudden death. Large vessel GCA emerges as a different variant of this vasculitis, which is more frequently in women with a lack of cranial symptoms and high rate of negative findings on temporal artery biopsy.

Imaging procedures are playing an increasingly important role in the evaluation of patients with giant-cell arteritis.

Although Giant-cell arteritis can be effectively treated with corticosteroids, there are no established report whether these patients should receive steroids alone or in combination with other drugs.

A better understanding of the events that occur in the blood vessel wall of patient diagnosed with GCA might lead to the design of more sophisticated therapeutic approaches. These new approaches to GCA would have the goal of reducing the feared complications of insufficiently treated disease, while reducing the risk associated with longstanding corticosteroids therapy in elderly patients.

Key words: Extracranial giant cell arteritis. Aortic arch syndrome. Aortic aneurysm/dissection.

La inflamación de grandes arterias, como la aorta y sus ramas, ocurre en diversas enfermedades, como el síndrome de Kawasaki, el síndrome de Behcet, el síndrome de Cogan, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, las espondiloartropatías, la sífilis y la tuberculosis. Sin embargo, la aortitis y la arteritis de grandes vasos son características de 2

entidades: la arteritis de células gigantes (ACG) y la enfermedad de Takayasu¹.

La ACG es una vasculopatía inflamatoria que afecta de forma predominante a vasos de mediano y gran calibre. Las ramas de las arterias carótidas externas e internas son frecuentemente afectadas, lo



que ocasiona las manifestaciones clásicas de la enfermedad. El compromiso de las arterias vertebrales puede dañar la circulación cerebral posterior y causar accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, vértigos y mareos. El síndrome del arco aórtico pone en evidencia la afección de las arterias braquiales proximales, la axilar y la subclavia. La arteritis de células gigantes que compromete a las arterias de tamaño mediano lleva exclusivamente a un estrechamiento y una obstrucción del vaso, mientras que las complicaciones clínicas de la afección aórtica ocasionan la formación de aneurismas, disección, hemorragia y rotura de la arteria².

Sproul y Hawthorne fueron los primeros en describir el compromiso aórtico en la ACG, en 1937, y posteriormente Gilmour lo confirmó en sus estudios patológicos. De aquí en adelante, la afección aórtica y/o de sus ramas comienza a formar parte de las manifestaciones clínicas de la ACG, en muchos casos como hallazgo accidental en las autopsias, y en otros como forma de presentación de ésta. A partir de 1938, Jennings describe el síndrome del arco aórtico asociado a esta entidad y posteriormente se demuestra el compromiso de arterias de los miembros superiores e inferiores³⁻⁶.

Aunque poco tenida en cuenta, cada vez son más frecuentes los datos que sugieren que la afección de la aorta y sus ramas principales no es excepcional⁷.

Algunas diferencias con la enfermedad clásica hacen sospechar que esta entidad es una variante de ACG con características propias. Quizá la clásica y la de grandes vasos sean 2 subtipos imprecisamente relacionados de ACG, con distintos mecanismos patológicos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Aunque su etiología es desconocida, podría ser consecuencia de un proceso infeccioso en una persona con clara predisposición genética. Varios autores han descrito la asociación de ACG con antígenos HLA de clase II, especialmente con el HLA-DRB1*04. El mecanismo lesional de la ACG es el prototipo de una vasculitis mediada por linfocitos T, especialmente CD4⁺ (respuesta celular TH1). También las células del sistema mononuclear fagocítico desempeñan un importante rol como

mediadores de la reacción de fase aguda y como responsables de las lesiones vasculíticas de la arteria temporal^{2,8,9}.

Un estudio mostró que los pacientes con ACG presentaban ARN mensajero (ARNm) de interferón gamma (INF- γ), distintos al de los pacientes con polimialgia reumática (PMR), en los que éste no era detectado. Quizá la ausencia de esta citocina los proteja del desarrollo de una importante vasculitis. Weyand et al intentaron correlacionar las distintas manifestaciones clínicas de los pacientes con ACG con el patrón de secreción de citocinas en el infiltrado inflamatorio vascular. Los pacientes con episodios isquémicos (claudicación mandibular, alteraciones visuales) presentaban mayor cantidad de ARNm de interleucina (IL) 1 β e INF- γ . La presencia de fiebre se asoció con una menor cantidad de copias de ARNm de INF- γ , y los pacientes con PMR o PMR y ACG asociada expresaban un número mayor de copias de ARNm de IL-2. Los pacientes con afección de grandes arterias (subclavia o axilar) también mostraron un patrón distinto de citocinas (aumento de IL-2) en la arteria temporal y una sobreeexpresión del alelo HLA-DRB1*0404 comparados con los pacientes con otras manifestaciones de ACG^{10,11}.

Otro factor que podría influir en las distintas localizaciones de una determinada vasculitis podría ser la anatomía de los vasos. Los aneurismas inflamatorios son más frecuentes en la región torácica, a diferencia de los aneurismas arterioscleróticos, que son más frecuentes en la región abdominal. El porqué de esta preferencia no está claro, aunque la anatomía regional de la aorta podría estar involucrada; parece ser que la aorta es distinta en diferentes localizaciones y a diferentes edades. En la actualidad, se conoce que existen variaciones en la vulnerabilidad dentro del mismo vaso, es decir, que la aorta no es enteramente homogénea. Probablemente este hecho suceda en otros vasos, es decir, que existen diferencias regionales en ésta, a saber: el espesor de la pared del arco aórtico (aprox 1,5 mm) es mayor que el de la aorta abdominal (≤ 1 mm); la concentración de *vasa vasorum* dentro de la pared aórtica disminuye cerca de aprox 9,4 vasos/mm² en la región torácica a aprox 1,9 vasos/mm² en la región abdominal, al igual que la síntesis de colágeno y elastina, el engrosamiento de la membrana elástica y el número de láminas elásticas. Es probable que los cambios producidos adquiridos en la pared de

los vasos desempeñen algún papel en determinar los patrones de enfermedad y es posible, también, que los cambios adquiridos en la función inmune sean importantes en la expresión de la enfermedad. Las influencias de la edad y el sexo pueden estar relacionadas con una variedad de factores, incluyendo cambios en la función hormonal^{1,12,13}.

EPIDEMIOLOGÍA

La ACG es una vasculitis propia de individuos ancianos, ya que casi nunca se presenta en menores de 50 años; en la mayoría de las series la edad media es de 70 años o superior, y su incidencia aumenta con ésta: es casi 5 veces más frecuente en la novena década de la vida. La incidencia anual total de ACG en personas de más de 50 años es de 10/100.000, pero aumenta de 15,4/100.000 en la sexta década a 20,7/100.000 tras los 80 años. Predomina en la raza blanca y en mujeres, sobre todo en países del norte de Europa o en poblaciones de ascendencia escandinava, como sucede en regiones de Estados Unidos. En los países mediterráneos, su incidencia anual es menor de 0,5 a 10/100.000 individuos mayores de 50 años. Es rara en individuos afroamericanos, lo que puede explicarse por la baja prevalencia de genes HLA-DRB1 en esta población. Este alelo se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de ACG^{14,15}.

Si bien el compromiso extracraneal fue descrito hace más de 50 años, datos publicados recientemente indican que un 10-15% de las ACG compromete grandes vasos, con más frecuencia la aorta y sus ramas. Sin embargo, mediante tomografía con emisión de positrones (PET) un 54% de los pacientes con ACG/PMR presentó inflamación subclínica de la aorta. Ostberg, en estudios *post mortem*, demostró la presencia de ACG en el 0,4% de todos los pacientes cuyas aortas fueron examinadas. Rojo Leiva et al, en un estudio retrospectivo de 1.204 piezas quirúrgicas, hallaron un 4,3% de aortitis idiopática, de las cuales el 31% estaban asociadas con la historia previa de ACG o enfermedad de Takayasu así como otras enfermedades sistémicas. Estas observaciones avalan la hipótesis de que el compromiso de grandes vasos puede ser más frecuente de lo que usualmente se ha descrito¹⁶⁻¹⁸.

La incidencia de estenosis de grandes arterias en ACG es del 18-21%, para cualquier complicación de

grandes arterias, del 9-14% y para la isquemia cerebrovascular, del 7%¹⁹⁻²¹.

Nuenninghoff et al, en una cohorte de pacientes con ACG de Olmsted, Minnesota, observados durante un período de 50 años encontraron que un 27% de éstos (46 casos) tenían compromisos de grandes vasos, 30 casos con aneurisma y/o disección y 21 casos con estenosis. González Gay et al, en una población residente en Lugo, España, estudiaron a 210 pacientes con ACG, de los cuales 20 (9,5%) desarrollaron aneurisma de aorta (16 torácica y 6 abdominal). Ambos grupos comunicaron una incidencia similar de disección-aneurisma de aorta en sus respectivas poblaciones (18,9 cada 1.000 personas/año en Lugo; y 18,7 cada 1.000 personas/año en Olmsted)^{21,22}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de ACG es amplio, y abarca desde las manifestaciones clásicamente descritas, como cefalea, claudicación mandibular, alteraciones visuales y PMR, hasta un creciente número de manifestaciones denominadas ocultas o atípicas (tabla 1). Entre ellas se encuentra la enfermedad de grandes vasos. Estas presentaciones atípicas o

Tabla 1> Manifestaciones ocultas de la arteritis de células gigantes³⁵

Fiebre de origen desconocido
Síntomas respiratorios (tos)
Manifestaciones otológicas
Glositis
Necrosis lingual
Dolor de garganta
Aneurisma de aorta
Disección de aorta
Claudicación de miembros
Fenómeno de Raynaud
Neuropatía periférica
Accidente isquémico transitorio
Accidente cerebrovascular
Demencia
Infarto de miocardio
Lesiones símil tumor
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
Anemia hemolítica microangiopática

Tomada de Levine et al³⁵.

inespecíficas en este grupo etario no son infrecuentes. Por tanto, es necesario reconocer estos casos donde faltan las manifestaciones más específicas de insuficiencia vascular de arterias craneales o aquellos que reflejan vasculitis en territorios vasculares menos comprometidos. Las características clínicas de los pacientes con ACG pueden distinguirse de acuerdo con el tipo vascular afectado y su topografía. Estos subgrupos que comparten mecanismos patogénicos no se excluyen mutuamente y pueden superponerse entre sí²³ (tabla 2).

Arteritis craneal

Afecta con más frecuencia a las ramas de arterias de la carótida, temporal, occipital, oftálmica, ciliares posteriores y vertebrales. Clínicamente, los pacientes presentan cefaleas, anormalidades a la palpación y dolor en la arteria temporal, claudicación mandibular, alteraciones visuales que pueden llevar a la ceguera, manifestaciones neurológicas,

como accidente isquémico transitorio y cerebrovascular, por compromiso del territorio vertebral basilar, y compromiso otológico.

Síndrome inflamatorio sistémico con arteritis

Presenta anorexia, pérdida de peso, depresión, anemia y fiebre, que en ocasiones suele ser sin foco aparente. Esta vasculitis es la causa más frecuente de fiebre origen desconocido en ancianos. La biopsia de la arteria temporal puede ser útil para el diagnóstico, incluso en ausencia de anomalías en la arteria temporal.

Polimialgia reumática

Este síndrome puede observarse sólo o en asociación con ACG. Hasta un 40% de los pacientes con ACG tienen síntomas de PMR y, a su vez, aproxi-

Tabla 2>

Características de los diferentes subtipos de arteritis de células gigantes²³

	Arteritis craneal	Síndrome inflamatorio sistémico con arteritis	Arteritis de grandes vasos o aortitis	Polimialgia reumática
<i>Biopsia arteria temporal</i>				
Morfología	Vasculitis granulomatosa	Infiltrado de células T y macrófagos	Negativa (50%)	Negativa
Células gigantes	Frecuente	Infrecuente	Variable	Negativa
Hiperplasia intimal	Pronunciada	Infrecuente	Variable	Negativa
<i>Citocinas tisulares</i>				
IFN-γ	Alta	Baja	Alta	Ausente
IL-2	Baja	Alta	Alta	Presente
IL-6	Alta	Variable	Variable	Presente
IL-1β	Alta	Variable	Variable	Presente
PDGF	Alta	Baja	No conocido	No conocido
VEGF	Alta	Baja	No conocido	No conocido
<i>Radiografía-angiografía</i>				
	-	-	Estenosis u oclusión de ramas primarias y secundarias de la aorta; dilatación o aneurisma de la raíz de la aorta	-
<i>Angiografía digital</i>				
	-	-	Estenosis u oclusión de arteria subclavia y axilar	-
<i>Angiorresonancia</i>				
	-	-	Estenosis u oclusión de ramas primarias y secundarias de aorta; dilatación o aneurisma raíz de aorta Inflamación y edema de pared	-
<i>Tomografía computarizada</i>				
	-	-	Aneurisma de aorta. Irregularidades y engrosamiento de la pared aórtica	-

IFN: interferón; IL: interleucina; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; VEGF: factor de crecimiento endotelial.
Tomada de Weyand et al²³.



madamente un 20% de los pacientes con PMR desarrollan ACG.

Arteritis de grandes vasos o aortitis

La destrucción tisular como consecuencia del proceso inflamatorio y de la posterior remodelación producen una vasculopatía oclusiva, o bien la destrucción de la pared con formación de aneurismas. Este proceso afecta a la aorta y sus ramas mayores. El compromiso de las ramas principales de la aorta (subclavia, axilar, carótidas, vertebrales) parece ser más frecuente que el compromiso aórtico²⁴.

La prevalencia de aneurismas en la aorta torácica es del 11% y en la aorta abdominal, del 5%. Por tanto, los pacientes con ACG tienen una probabilidad de aproximadamente 17 y 2,4 veces más alta de desarrollar aneurismas de aorta torácica y aneurisma de aorta abdominal, respectivamente, que las personas de misma edad y sexo en la población general²⁵.

Aunque tiende a ocurrir tardíamente, a menudo muchos años después de que los síntomas de la ACG se hayan resuelto (promedio de 7 años), puede de haber afección aórtica en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, e incluso puede ser la manifestación inicial (7%) o aparecer en forma simultánea (12%). Quizá esto sea el resultado tardío de una inflamación crónica en pacientes con enfermedad activa persistente. Por tanto, los aneurismas podrían ser el resultado de una debilidad estructural y una degeneración en una aorta previamente dañada por la arteritis²⁴⁻²⁷ (figuras 1 y 2).

Clínicamente puede manifestarse por insuficiencia aórtica, disnea de esfuerzo y dolor torácico. En algunos casos, la única manifestación clínica aparente es una muerte súbita por la rotura de la aorta o cardiopatía isquémica. En otros pacientes puede presentarse únicamente con síndrome del arco aórtico, que fue más frecuente en mujeres y en pacientes más jóvenes que aquellos con ACG clásica. Se manifiesta por claudicación de las extremidades superiores, y el examen físico revela soplos vasculares, y alteraciones en los pulsos y en la medición de la presión arterial. Estos pacientes presentaron una frecuencia menor de síntomas craneales típicos de arteritis y menos de un 50% de los pacientes presentaban una biopsia de arteria temporal positiva.

Mujer de 56 años con diagnóstico de arteritis de células gigantes (criterios ACR 1990), con biopsia unilateral de arteria temporal negativa que presentó aneurisma disecante de aorta como forma de inicio de la enfermedad.



Figura 1>

Tomografía computarizada doble helicoidal con contraste que muestra aneurisma disecante de la aorta, que compromete desde el cayado hasta la raíz de las ilíacas primarias.



Figura 2>

Corte transversal donde se observa un mayor tamaño de la falsa luz.

va. En ocasiones puede haber fenómeno de Raynaud. Estos síntomas también pueden ocurrir con menos frecuencia en los miembros inferiores, donde también se puede observar parestesias y/o gangrena digital^{11,21,22,28-31}.

Recientemente, se ha comunicado el primer caso de ACG en el que coexisten el síndrome del arco aórtico y aneurisma aórtico³².

Es importante tener presente que de un 15 a un 57% de los pacientes con PMR o ACG presentaron soplos vasculares, especialmente en la arteria subclavia; éstos pueden observarse, con menor frecuencia, en los controles con igual edad. Especial atención debe tenerse en pacientes con ACG en los que se está disminuyendo la dosis de corticoides, donde los síntomas se están resolviendo y la velocidad de sedimentación empieza a aumentar o se mantiene persistentemente elevada durante el tratamiento. Esto podría significar que seguimos estando frente a una enfermedad activa, pero silente, lo que nos obligaría a reevaluar al paciente, incluyendo la exploración de los pulsos arteriales, la medición de la presión arterial y la auscultación de la aorta y sus ramas (arterias braquiales y cervicales)^{14,19,26,27,33}.

Distintas circunstancias pueden llevar a una demora en el diagnóstico: la mayoría de estos pacientes son asintomáticos al inicio, carecen de síntomas craneales, no hay datos de laboratorio disponibles para una pesquisa temprana y un 42% de ellos presenta biopsia de la arteria temporal negativa¹¹.

En Olmsted y en Lugo se observó que el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico de ACG fue mayor en los pacientes con aneurismas aórticos que en los pacientes sin compromiso de grandes arterias (11 frente a 6, y 13 frente a 10 semanas, respectivamente)^{21,22}.

Evidentemente es necesario identificar que grupos de pacientes podrían presentar un mayor riesgo de afectación de grandes vasos. Nuenninghoff et al estudiaron los predictores de compromiso de grandes vasos en la ACG, y concluyeron que la presencia de soplito de insuficiencia aórtica, hiperlipemia y enfermedad coronaria fueron predictores de aneurisma y/o disección aórtica, mientras que alteraciones en los pulsos y la presión arterial, claudicación de miembros, accidente isquémico transitorio o accidentes cerebrovasculares y diplopía en el momento del diagnóstico de ACG se asociaron con estenosis de grandes vasos. González Gay et al identificaron la hipertensión, la PMR y alteraciones de laboratorio de respuesta inflamatoria persisten-

te y grave como predictores de desarrollo de aneurisma aórtico^{21,22}.

Hubo una asociación negativa entre la eritrosedimentación alta y la estenosis de grandes arterias; sin embargo, otros estudios no encontraron tal asociación. La asociación negativa de síntomas craneales con una eritrosedimentación alta y síntomas similares a la polimialgia reumática en el momento del diagnóstico de ACG con estenosis de grandes arterias podría ayudar a individualizar a los pacientes con ACG con riesgo de desarrollar afección de grandes arterias^{11,22,24,34}.

La ACG es una enfermedad grave y a veces mortal. Si bien la expectativa global de vida en pacientes con ACG y PMR es normal, comparada con la población de la misma edad y sexo, la posibilidad de complicaciones fatales o vasculares agrava el pronóstico. La rotura de los aneurismas, la disección aórtica, el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares son causa de muerte en pacientes con esta afección. De los pacientes con aneurisma torácico, un 44% muere súbitamente por disección y un 33% desarrolla una regurgitación aórtica. Un estudio comparó la mortalidad de ACG en pacientes con y sin afección de grandes vasos y observó que ésta fue similar en ambos grupos, aunque hubo un marcado incremento en la mortalidad asociada a disección de aorta, situación que por sí misma tiene mayor mortalidad en pacientes sin vasculitis^{26,29,35-40}.

Un 20% de los pacientes con ACG puede tener anticuerpos anticardiolipina. Existen datos contradictorios sobre su posible papel en el desarrollo de fenómenos isquémicos en estos pacientes. En el pasado, se ha sugerido que valores elevados de anticardiolipinas al inicio pueden ser predictivos de desarrollo de ACG en pacientes con PMR, y podrían indicar un mayor riesgo de complicaciones vasculares. Estudios recientes han demostrado que los episodios trombóticos e isquémicos en la ACG no parecen ser debidos a la actividad de los anticuerpos anticardiolipinas, sino posiblemente a la inflamación vascular y a las alteraciones endoteliales en sí mismas^{41,42}.

En resumen, el compromiso de los grandes vasos emerge como un subgrupo diferente de la ACG, donde la falta de síntomas craneales y el alto porcentaje de biopsias de la arteria temporal negativas

pueden ensombrecer el diagnóstico, por lo que las técnicas por imagen han adquirido una gran importancia para el diagnóstico.

Las complicaciones aórticas en pacientes con ACG son preocupantes, porque pueden ser asintomáticas hasta la muerte súbita, y no existe, al menos entre los médicos no reumatólogos, conciencia de esta grave complicación. Por tanto, los pacientes con ACG, aun finalizado el tratamiento, deben tener un estrecho seguimiento clínico, y hasta que no se disponga de recomendaciones al respecto, sería aconsejable realizar evaluaciones ecográficas anuales.

DIAGNÓSTICO

La biopsia de la arteria temporal, aunque no ideal, es el método de elección para el diagnóstico de ACG. Son conocidos los requerimientos para obtener un mayor rédito de ésta. Sin embargo, otros aspectos que se deben tener en cuenta, dado el amplio espectro de las manifestaciones clínicas, son los signos y los síntomas de presentación. Un reciente metaanálisis analizó la sensibilidad y la especificidad de éstos para predecir el resultado de una biopsia de la arteria temporal positiva. La claudicación mandibular y la diplopía son unos poderosos predictores de una biopsia de la arteria temporal positiva. Al contrario, ni la eritrosedimentación elevada ni la cefalea fueron buenos predictores de biopsias positivas. Esta fiabilidad de la biopsia de la arteria temporal puede deberse también a los distintos patrones que pueden ocurrir en la ACG. Así, ésta no sería tan útil en el subgrupo de arteritis de células gigantes y compromiso de grandes vasos. Por tanto, el diagnóstico debe llevarse a cabo mediante un cuidadoso examen físico, con palpación de los pulsos periféricos, auscultación de soplos (particularmente en arterias subclavias y axilares) y estudios por imagen especiales para detectar el compromiso de grandes vasos^{26,32,43}.

En los pacientes con ACG, la radiografía tórax (frente y perfil) no ha perdido vigencia como método simple, accesible y económico en la pesquisa de trastornos aórticos²⁵.

La arteriografía convencional, un método invasivo que requiere material de contraste y que no es útil

para detectar alteraciones tempranas como edema y engrosamiento de la pared arterial, era hasta hace un tiempo el único estudio disponible para evaluar a estos pacientes. Nuevos estudios, como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), cada una de ellas con sus variedades, se han estudiado en diferentes centros. Éstos pueden ser especialmente útiles en los pacientes con compromiso de grandes vasos³⁵.

La ecografía, un método accesible y relativamente económico, permite obtener datos acerca de las características de la pared arterial, el flujo sanguíneo y la presencia de placas. Puede delinear bien la arteria temporal y otros vasos, como carótida primitiva y axilar, y la parte distal de la arteria braquial, pero no puede mostrar vasos localizados detrás de los huesos o los pulmones, como la parte proximal de la arteria subclavia y la aorta torácica descendente. Ésta se puede estudiar a través de la ecocardiografía transesofágica. En pacientes con afección de grandes vasos, la arteria axilar y la parte distal de la braquial son lugares accesibles por ecografía. En pacientes no tratados con enfermedad activa, la inflamación de la pared es hipocoica, como se describió en la arteria temporal. Esta imagen generalmente persiste durante el seguimiento, hasta que tras unos meses de tratamiento se torna más brillante como consecuencia de la fibrosis. El seguimiento de los pacientes con estenosis arterial puede hacerse mediante eco-Doppler^{25,26,30,44}.

La TC y la RM han surgido como métodos rápidos y seguros para valorar la anatomía y la luz vascular, y son de elección para detectar aneurismas o disección. La TC de alta resolución con contraste puede detectar aneurismas y/o disección y engrosamiento de la pared aórtica. Las desventajas de esta técnica son el uso de medios de contraste, potencialmente nefrotóxicos, y la limitación a cortes axiales, coronal y sagital²³.

La PET con 18-fluorodeoxiglucosa radiactiva (FDG) es un estudio que marca procesos metabólicos. La FDG es un análogo de la glucosa transportada a través de la membrana celular en la misma proporción que la velocidad de captación de la glucosa. Este método ha demostrado el compromiso de grandes vasos (aorta, subclavia, axilar, ilíaca y femoral) en pacientes con diagnóstico de ACG o PMR asintomáticos. Tiene la ventaja de

identificar todos los sitios de inflamación vascular en un solo examen. Sin embargo, la presencia de arteriosclerosis podría producir falsos positivos, ya que los componentes celulares de ésta tienen alta actividad del metabolismo de la glucosa. En la ACG se ha visto una captación vascular aumentada para vasculitis en arteria subclavia, menos propensa a la arteriosclerosis que las arterias de los miembros inferiores. Por tanto, la captación de FDG en los vasos torácicos sería confiable para el diagnóstico y la monitorización de la ACG. También la correlación entre la ecografía y la PET con respecto a la vasculitis de grandes arterias es excelente, pero la PET no es apropiada para la evaluación de las arterias temporales. Si bien hasta este momento no se recomienda realizar una PET en cada paciente con diagnóstico de presunción de ACG, es un procedimiento diagnóstico importante en los cuadros clínicos con presentaciones atípicas. Este método se ha utilizado en pacientes con fiebre de origen desconocido y ha mostrado una extensa captación vascular (confirmada luego con biopsia de la arteria temporal positiva), que se redujo y/o desapareció con el tratamiento con esteroides^{46,44,45}.

La RM también es una herramienta de elección para estudiar la aorta y sus ramas. La disponibilidad de cortes multiplanares en RM le otorga una singular utilidad en el estudio de la patología vascular. Secuencias en T₂, spin echo en T₁ antes y después del contraste endovenoso, angiorresonancia bi o tridimensional, con y sin contraste, son los métodos actuales más utilizados. La RM en secuencia T₂ podría ser útil para observar el espesor de la pared, un marcador directo de inflamación y, en consecuencia, de actividad de la enfermedad. Una ventaja de la RM sobre la TC es la capacidad de detectar, en secuencia T₂, contenido acuoso, lo que sugeriría edema de la pared arterial, un parámetro potencialmente útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. La angiorresonancia magnética tridimensional es un método no invasivo de elección para valorar los vasos del cuello y las ramas del arco aórtico debido a su capacidad de cortes en planos oblicuos; además provee información precisa sobre la luz vascular con alta sensibilidad y especificidad para la detección de estenosis, oclusiones, dilataciones y aneurismas^{46,47}.

La angiorresonancia magnética, la PET y la tomografía por emisión de electrones presentan ventajas

sobre la angiografía convencional, pero el papel preciso de estas técnicas requiere mayor investigación.

TRATAMIENTO

En la actualidad, hay datos que sugieren que la ACG es una enfermedad más heterogénea de lo que se ha considerado hasta el momento, y probablemente incluya a distintos subgrupos de pacientes con manifestaciones específicas que también precisan tratamientos diferentes^{2,11,23}.

Los glucocorticoides producen un alivio espectacular en los síntomas de polimialgia reumática, craneales y sistémicos, y previene en la mayoría de los casos las complicaciones isquémicas. Sin embargo, ambas enfermedades tienen una importante tendencia a las recaídas, y en pacientes con ACG presumiblemente en remisión clínica durante meses o años, se han visto lesiones histológicas activas^{9,48,49}. Evans et al demostraron que los pacientes con ACG tenían un alto riesgo de desarrollar aneurismas aórticos, aun en pacientes en remisión, lo que sugiere que algunos componentes de la enfermedad son muy sensibles a los glucocorticoides, pero el mecanismo patogénico subyacente puede continuar estando activo a pesar de la aparente remisión clínica^{9,25}.

En un modelo experimental de ACG, se requirieron dosis equivalentes a 4 mg/kg/día de prednisona para lograr la supresión parcial de la inflamación en la pared del vaso. Algunos autores, usando un modelo químico de ratones inmunodeficientes y arteritis temporal grave, demostraron diferentes efectos del ácido acetilsalicílico y de los glucocorticoides. A dosis clínicas, los corticoides inhiben las citocinas derivadas del factor nuclear-kB (IL-1, 6, 2), mientras que dosis de aspirina equivalentes a 20 mg/kg en humanos suprimen efectivamente la producción de ARNm de IFN-γ, esencial para el desarrollo de los infiltrados inflamatorios en la pared de los vasos, y pueden reducir la hiperplasia intimal. Además, dado que los pacientes con ACG tienen un riesgo aumentado de presentar enfermedad cardiovascular isquémica que puede estar agravada por el estado procoagulante relacionado con la inflamación sistémica, la acción antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico puede ser beneficiosa. Si bien no hay acuerdo todavía en la dosis de aspirina que

se ha de usar, se cree que las dosis bajas pueden tener un lugar en el arsenal terapéutico de la ACG. Por tanto, la combinación de estos distintos principios terapéuticos puede ser necesaria para suprimir adecuadamente la inflamación sistémica y erradicar las lesiones de la pared vascular^{23,50-54}.

Dada la falta de estudios controlados, no existe consenso acerca de si estos pacientes deben recibir glucocorticoides solos o asociados, ni tampoco sobre su dosis.

Los síntomas y los signos, como claudicación intermitente y alteraciones del pulso y la presión arterial debidos a estenosis de grandes arterias, usualmente responden a los glucocorticoides. El reconocimiento temprano y el tratamiento con glucocorticoides puede prevenir la oclusión, la rotura arterial y la muerte^{24,30}.

Al comenzar la terapia debe tenerse en cuenta que los riesgos de complicaciones isquémicas craneales (ceguera) son menores en los pacientes con afección del arco aórtico. En algunas ocasiones, aun con altas dosis de glucocorticoides, la circulación no puede restablecerse en las grandes arterias obstruidas; por tanto, éste no debería ser el objetivo terapéutico. Estos pacientes no desarrollan complicaciones isquémicas graves, dado la excelente circulación colateral. Estos hechos deberían tenerse en cuenta en el momento de elegir la dosis de esteroides. Sin embargo, otros autores promueven el uso de dosis bajas de glucocorticoides en pacientes con afección de grandes vasos sin compromiso de la arteria temporal¹¹.

El grado más alto de aterosclerosis relacionado con hiperlipemia, lo que resulta en una debilidad de la pared del vaso, podría explicar la asociación de hiperlipemia con aneurisma y/o disección aórtica. Si bien no hay estudios controlados, las estatinas –con propiedades vasoprotectoras y antiinflamatorias– podrían también tener un papel en el tratamiento de la ACG⁵⁵.

La reparación quirúrgica del aneurisma de aorta torácica y/o el reemplazo de la válvula aórtica pueden salvar la vida del paciente. La cirugía debería restringirse a los casos con isquemia grave persistente y debería realizarse cuando la enfermedad está inactiva. Sin embargo, si la enfermedad se encuentra activa en el momento de la cirugía se comenzará el tratamiento con glucocorticoides^{26,32}.

Es claro que debería tratarse a los pacientes con enfermedad activa, en un intento de prevenir el desarrollo y las complicaciones de la enfermedad en las grandes arterias. Sin embargo, ciertas circunstancias permanecen sin respuesta, como si el hallazgo accidental de una aortitis de células gigantes “asintomática” que se presenta como aneurisma aórtico debería tratarse con terapia inmunosupresora; si esta terapia podría ser capaz de prevenir la formación de otro aneurisma, o bien, si deberían usarse al inicio dosis altas de glucocorticoides en pacientes con ACG que presentan sospecha cierta de una afección activa en grandes arterias^{22,25,32}.

El metotrexato ha sido útil en el tratamiento de varias vasculitis sistémicas, como la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis nudosa y la enfermedad de Takayasu⁵⁶.

En la ACG, el tratamiento con metotrexato y glucocorticoides podría ser una opción segura y efectiva para mantener el control de la enfermedad⁵⁷. Hoffman et al, en un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego y aleatorizado con placebo, no demostraron un efecto estadísticamente significativo en el uso de metotrexato en estos pacientes⁵⁸.

Sin embargo, el mismo autor mostró que este fármaco indujo remisión en el 81% de los pacientes refractarios a la terapia esteroidea en la arteritis de Takayasu⁵⁹. Esta última entidad comparte similares características clínicas y patológicas con la ACG, por lo que faltarían estudios que demuestren la utilidad de este fármaco en el compromiso de grandes vasos y en la ACG.

El mejor conocimiento de lo que sucede en la pared de los vasos en los pacientes con ACG podrá conducirnos a un mejor enfoque terapéutico, donde el único objetivo sea no sólo reducir los riesgos de la terapia a largo plazo de los glucocorticoides sino también poder tratar eficazmente la actividad persistente de la enfermedad.

Bibliografía

1. Hoffman G. Large vessel vasculitis. Unresolved issues. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2406-14.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 2003;349:160-9.
3. Sproul E, Hawthorne J. Chronic diffuse mesoortitis: report of two cases of unusual type. *Am J Pathol.* 1937;13:311-23.
4. Jennings G. Arteritis of temporal arterias. *Lancet.* 1938; 1:424.
5. Gilmour JR. Giant cell chronic aortitis. *J Phatol.* 1941;53: 263-77.
6. Hamilton C, Shelley W, Tumulty P. Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine.* 1971;50:1-27.
7. Weyand CM. The pathogenesis of Giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2000;27:517-22.
8. Duhaut P, Bossard S, Dumontet C. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of viral infections. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:S22-3.
9. Cid M, Font C, Coll-Vinent B, Grau J. Large vessel vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 1998;10:18-28.
10. Weyand CM, Tetzlaff N, Björnsson J, Brack A, Younge B, Goronzy JJ. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:19-26.
11. Brack A, Martínez-Taboada V, Stanson A, Goronzy J, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:311-7.
12. Margos PN, Moyssakis IE, Tzioufas AG, Zintzaras E, Moutsopoulos HM. Impaired elastic properties of ascending aorta in patient giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 253-6.
13. Fauchald P, Rygvold MD, Øystese B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Clinical and biopsy findings. *Ann Intern Med.* 1972;77:845-52.
14. Martínez-Taboada V, Blanco Alonso R, Rodríguez-Valverde V. Arteritis de células gigantes. Seminarios de la Fundación España de Reumatología. 2000;1:141-57.
15. Nordborg E, Johansson H, Petursdóttir V, Nordborg C. The epidemiology of biopsy-positive Giant Cell Arteritis: Special reference to changes in the aged of the population. *Rheumatology.* 2003;42:549-52.
16. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med.* 2000;15:246-9.
17. Ostberg G. On arteritis, with special reference to polymyalgia rheumatica. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1973; 237:1-59.
18. Rojo-Leyva F, Ratliff NB, Cosgrove DM, Hoffman GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1,204 surgical cases. *Arthritis Rheum.* 2000;43:901-7.
19. Harrison CV. Giant cell or temporal arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 1948;1:197-211.
20. Hamrin B. Polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand Suppl.* 1972;533:1-131.
21. González-Gay M, García-Porrúa C, Piñeiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder G. Aortic aneurysm and with biopsy-proven dissection in polymyalgia rheumatica from North-western Spain. *Medicine.* 2004;83:335-41.
22. Nueninghoff D, Hunder G, Christianson T, McClelland R, Matteson E. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection and/or large-artery stenosis) in patient with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3522-31.
23. Weyand C, Goronzy J. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med.* 2003;139:505-15.
24. Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, Sheps SG. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med.* 1975;83:806-12.
25. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med.* 1995;122:502-7.
26. Evans JM, Bowles CA, Björnsson J, et al. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis: a descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1539-47.
27. Evans J, Hunder G. Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes. *Rheum Dis Clin North Am* (ed. esp.). 2000;3:515-38.
28. Perruquet JL, Davis DE, Harrington TM. Aortic arch arteritis in the elderly: an important manifestation of giant arteritis. *Arch Intern Med.* 1986;146:289-91.
29. Liu G, Shupak R, Chiu B. Aortic dissection in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25:160-71.
30. Ninet J, Bachet P, Dumontet C, Bureau Du Colombier P, Stewart M, Pasquier J. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med.* 1990;88:13-20.
31. Hello C, Levesque H, Jeanton M, et al. Lower limb and temporal arteritis: follow-up of 8 cases. *J Rheumatol.* 2001;28:1407-12.
32. Nueninghoff D, Warrington K, Matteson E. Concomitant giant cell aortitis, thoracic aortic aneurysm, and aortic arch syndrome: occurrence in a patient and significance. *Arthritis Care.* 2003;49:858-61.
33. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:25-30.
34. Söderbergh J, Malmvall B, Anderson R, Bengtsson B. Giant cell arteritis as a cause of death. Report of nine cases. *JAMA.* 1986;255:493-6.
35. Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:3-10.
36. Matteson EL, Gold NK, Bloch DA, et al. Long-term survival of patient with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med.* 1996;100:193-6.
37. Schaufelberger C, Bengtsson BA, Anderson R. Epidemiology and mortality in 220 patient with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol.* 1995;34:261-4.
38. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ.* 1989;299:549-50.
39. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:422-31.
40. Nueninghoff D, Hunder G, Christianson T, McClelland R, Matteson E. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection and/or large-artery stenosis) in patient with Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3532-7.
41. Espinoza L, Jara L, Silveira L, Martínez-Osuna P, Zwolinska J, Kneer C, et al. Anticardiolipin antibodies in polymyalgia rheumatica. Giant cell arteritis: association with severe vascular complications. *Am J Med.* 1991;90:474-8.
42. Manna R, Latteri M, Cristiano G, et al. Anticardiolipin antibodies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a study of 40 cases. *Br J Rheumatol.* 1998;37:208-10.
43. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA.* 2002;287:92-101.
44. Schmidt W, Blockmans D. Use of ultrasonography and Positron emission tomography in the diagnosis and assessment



- of large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:9-15.
45. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with (18F) FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:730-6.
 46. Atalay MK, Bluemke DA. Magnetic resonance imaging of large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:41-7.
 47. Mitomo T, Funyu T, Takahashi Y, et al. Giant cell arteritis and magnetic resonance angiography. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1702.
 48. Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Med Clin North Am.* 1997;81:195-219.
 49. Huston K, Hunder G, Lie J. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical and pathologic study. *Ann Inn Med.* 1978;88:162-7.
 50. Weyand C, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy J. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:457-66.
 51. Uddhammar A, Eriksson AL, Nyström L, Stenling R, Ranta-paa-Dahlqvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol.* 2002;29:737-42.
 52. Seo P, Stone J. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Care.* 2004;51128-39.
 53. Nesher G, Berkun Y, Mates M, et al. Low doses aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1332-7.
 54. Rothschild B. Benefit or risk of aspirin treatment of GCA: comment on the article by Weyand et al. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3113.
 55. Yeung CA, Tsao P. Statin therapy beyond cholesterol lowering and antiinflammatory effects. *Circulation.* 2002;105:2937-8.
 56. Langford CA, Sneller MC, Hoffman GS. Methotrexate use in systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:841-53.
 57. Jover JA, Hernández-García C, Morado I, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutierrez B. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone. *Ann Inn Med.* 2001;134:106-14.
 58. Hoffman G, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1309-18.
 59. Hoffman G, Leavitt R, Kerr G, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994;37:578-82.