

Tratamiento de la arteritis de Takayasu: experiencia personal

Stefano de Franciscis, Raffaele Serra, Alessandro Luongo, Giuseppe Sabino
y Alessandro Puzziello, Catanzaro, Italia

La arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica que afecta principalmente a la aorta y a sus ramas principales. Casi todos los pacientes experimentan trastornos isquémicos de los vasos afectados y las recaídas son frecuentes. Hoy día, el tratamiento es motivo de controversia. En el presente estudio, dilucidamos los resultados a largo plazo de nuestros pacientes con arteritis de Takayasu. Entre noviembre de 1993 y octubre de 2003, se trataron 10 pacientes con esta enfermedad. Todos ellos se sometieron a tratamiento médico (corticosteroides durante 7 meses, ciclofosfamida durante 3 meses y metotrexate durante 12 meses). En dos pacientes se suspendió el tratamiento con metotrexate cuando desarrollaron insuficiencia renal. Se sometieron a un procedimiento quirúrgico 4 pacientes. Durante el tratamiento, se determinaron la velocidad de sedimentación y la concentración de proteína C reactiva como índices de actividad inflamatoria y de respuesta al mismo. De los ocho pacientes (50%) que se sometieron a un tratamiento completo con metotrexate, cuatro no presentaron recidiva de la enfermedad. Los otros cuatro (50%) experimentaron recidiva pero manifestaron una mejor respuesta al tratamiento con corticosteroides. Los dos pacientes que interrumpieron el tratamiento con metotrexate fallecieron de las complicaciones de la arteritis de Takayasu. En nuestra experiencia personal, el tratamiento a largo plazo con metotrexate demostró cierto grado de eficacia para evitar las recaídas, manteniendo la estabilidad de los resultados y amplificando los efectos de los esteroides en pacientes con recidivas.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu es una enfermedad infrecuente de etiología desconocida que afecta principalmente a la aorta y a sus ramas. Sus características principales incluyen el desarrollo de estenosis segmentaria u oclusión, dilatación y formación de aneurismas arteriales. Esta arteritis es más frecuente en países orientales, aunque la enfermedad se ha descrito en todo el mundo. En los países occidenta-

les, la tasa de incidencia es de 2,6-6,4 casos/millón de habitantes. La enfermedad afecta a mujeres con una frecuencia 7-8 veces mayor que a hombres¹⁻¹³. Los pacientes con esta enfermedad debutan con manifestaciones clínicas diferentes a las de la aterosclerosis.

En el presente estudio, analizamos los resultados a largo plazo de los pacientes portadores de una arteritis de Takayasu, destacando la necesidad de una coordinación cuidadosa entre el tratamiento médico y quirúrgico, así como el seguimiento a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre noviembre de 1993 y octubre de 2003, fueron tratados 10 pacientes con enfermedad de Takayasu, dos hombres (20%) y ocho mujeres (80%), con una edad media de 38 (límites: 32-44) años. Las ocho mujeres presentaban tanto una enfermedad inflamatoria sistémica como manifestaciones

Department of Peripheral Circulation Pathophysiology, University Magna Graecia of Catanzaro, Mater Domini University Hospital, Catanzaro, Italia.

Correspondencia: Stefano de Franciscis, University Magna Graecia of Catanzaro, Viale Europa, Germaneto-88100-Catanzaro-Italia.
Correo electrónico: defranci@unicz.it

Ann Vasc Surg. 2007;•:1-7

DOI: 10.1016/j.avsg.2007.03.021

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: •••

Tabla I. Información clínica sobre los 10 casos de arteritis de Takayasu

Caso	Edad (años)	Sexo	Signos y síntomas	Lesiones vasculares	VSG (determinación inicial, mm/h)	PCR (determinación inicial, mg/l)
1	32	Mujer	Amaurosis fugaz, mareo, eritema nudoso, déficit de múltiples pulsos	Aneurisma de la carótida derecha extracraneal	118	34
2	34	Mujer	Angina, claudicación incapacitante, fiebre, déficit de múltiples pulsos	Aneurismas de la aorta descendente, estenosis de la aorta abdominal	149	23
3	35	Mujer	Angor intestinal, artralgias difusas, fiebre, déficit de múltiples pulsos	Estenosis (80%) de la arteria mesentérica superior, estenosis (30%) del origen de la arteria renal izquierda	104	21
4	32	Mujer	Asimetría de la presión arterial de los brazos, síndrome de Raynaud, déficit de múltiples pulsos	Estenosis (75%) de la arteria subclavia derecha	87	13
5	40	Mujer	Mialgia, artralgia, fiebre, claudicación (IIa Fontaine), déficit de múltiples pulsos	Estenosis de la arteria femoral común (60%)	83	17
6	42	Mujer	Asimetría de la presión arterial en los brazos, mialgias, déficit de múltiples pulsos	Estenosis inicial de la arteria subclavia derecha	102	25
7	37	Mujer	Hipertensión renovascular (180/110 mm Hg), déficit de múltiples pulsos	Lesión estenótica de la arteria renal derecha, estenosis inicial de la arteria carótida común derecha (30%)	98	9
8	44	Mujer	Carotidinia, fiebre, déficit de múltiples pulsos	Estenosis inicial de la arteria carótida común derecha (30%)	67	15
9	36	Hombre	Claudicación (IIa Fontaine) incapacitante, fiebre, déficit de múltiples pulsos	Oclusión completa de la arteria femoral superficial derecha; lesión estenótica (70%) de la arteria femoral superficial izquierda	81	22
10	39	Hombre	Claudicación (IIa Fontaine), mialgia difusa, fiebre, déficit de múltiples pulsos	Estenosis de la arteria femoral superficial derecha (50%)	126	36

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación.

isquémicas simultáneamente. Uno de los dos hombres se presentó en el estadio oclusivo de la enfermedad y nunca manifestó síntomas inflamatorios sistémicos reconocidos (paciente 9 de la tabla I).

Todos los casos eran de tipo III. Los territorios afectados incluían a las arterias subclavia, aorta abdominal, renal, carótida, y mesentérica (tabla I). Los síntomas atribuibles a la vasculopatía eran variables incluyendo claudicación, mareo, angina, amaurosis fugaz, hipertensión arterial y angor intestinal (tabla I).

Todos los pacientes manifestaron diversas combinaciones de déficit de pulsos periféricos.

Todos ellos fueron estudiados con eco-Doppler color y angiografía y todos presentaron hallazgos angiográficos compatibles con la enfermedad.

Respaldaron el diagnóstico las anomalías de las pruebas de laboratorio siguientes: aumento de la velocidad de sedimentación (VSG) (> 30 mm/h) y aumento de la concentración de proteína C reactiva (PCR) (> 5 mg/l), que, aunque no son diagnósticos, se asocian con frecuencia con una vasculitis primaria.

Más tarde, todos se sometieron a un tratamiento médico, y cuatro de ellos, a un procedimiento quirúrgico.

El tratamiento médico consistió en 50 mg/día de prednisona (25 mg dos veces al día) durante un mes, y, acto seguido, la dosis se redujo hasta 20 mg/día (10 mg dos veces al día) durante un mes y hasta 10 mg/día (5 mg dos veces al día) durante dos meses.

En el tratamiento a largo plazo durante el primer año utilizamos ciclofosfamida tres meses (2 mg/kg/día), seguido de metotrexate (7,5 mg/día una vez a la semana).

Durante el tratamiento (cada mes durante 7 meses y a continuación cada 2 meses), se efectuaron las pruebas de laboratorio siguientes: VSG y PCR como índices de la actividad inflamatoria, hemograma, propéptido aminoterminal del procolágeno hepático tipo III (PIIINP) para monitorizar el estado de la inflamación y los efectos adversos de los fármacos esteroides y citotóxicos.

Durante el tratamiento con metotrexate un paciente presentó anemia megaloblástica que se pudo controlar con la administración de ácido fólico (1 mg/día). En dos pacientes se interrumpió el tratamiento ante la aparición de insuficiencia renal.

En cuatro pacientes se efectuó tratamiento quirúrgico:

1. *Caso 1 de la tabla I.* Una paciente con aneurisma de la carótida extracraneal. La angiografía por sustracción digital demostró una dilatación fusiforme de la arteria carótida derecha con un engrosamiento de la pared proximal al aneurisma y oclusión completa de la arteria carótida externa derecha. Se resecó el aneurisma junto con la carótida afectada por la hiperplasia intimal. Dado que la longitud insuficiente de los vasos impedía una anastomosis primaria, la reconstrucción se efectuó mediante interposición de un injerto autólogo de vena safena.

2. *Caso 2 de la tabla I.* Una paciente con aneurismas de la aorta descendente y estenosis de la aorta abdominal. Se resecó el aneurisma y se procedió a la reconstrucción con un injerto protésico.

3. *Caso 7 de la tabla I.* Hombre con claudicación que se asociaba a una limitación significativa. La angiografía por sustracción digital demostró una oclusión completa de la arteria femoral superficial derecha y una lesión estenótica (70%) de la arteria femoral superficial izquierda. Se efectuó una reconstrucción de la arteria femoral común-poplítea con un injerto protésico.

4. *Caso 10 de la tabla I.* Una paciente con hipertensión renovascular significativa (180/110 mm Hg). La angiografía por sustracción digital demostró una lesión estenótica (80%) de la arteria renal derecha. Una vez se estableció el diagnóstico junto con el comienzo del tratamiento médico, esta paciente se sometió a una angioplastia transluminal de dicha lesión.

Todos los procedimientos quirúrgicos se efectuaron después del control previo de la inflamación con el tratamiento médico.

Cada paciente sometido a un procedimiento quirúrgico se examinó con una angiografía postoperatoria antes del alta hospitalaria. A los pacientes se les hizo un seguimiento durante 2-10 años (mediana 5,5 años).

RESULTADOS

Después de dos meses de tratamiento con esteroides, los valores de VSG y PGR disminuyeron hasta límites normales y permanecieron en dichos valores durante el tratamiento con ciclofosfamida, mejorando los síntomas en todos los pacientes. Durante el tratamiento con metotrexate, los valores de VSG y PCR siguieron siendo normales en todos ellos, excepto en los dos (casos 2 y 3 de la tabla I) que lo interrumpieron (dos y tres meses desde su inicio, respectivamente) tras desarrollar insuficiencia renal. Al cabo de un mes de la interrupción, los valores de VSG y PCR empezaron a aumentar con una clara agravación de los síntomas, iniciándose una nueva administración de esteroides (50 mg/día de prednisona [25 mg dos veces al día] durante un mes, 20 mg/día [10 mg dos veces al día] durante un mes, y 10 mg/día [5 mg dos veces al día] durante dos meses) (figs. 1 y 2). Uno de estos pacientes (caso 2 de la tabla I) se sometió a cirugía de los aneurismas de la aorta descendente; presentó un aneurisma anastomótico al cabo de dos meses de interrumpir el tratamiento con metotrexate y, tres meses más tarde, un infarto de miocardio mortal. Al cabo de tres meses de interrumpir el tratamiento con metotrexate, el otro paciente (caso 3 de la tabla I) experimentó una isquemia intestinal aguda, falleciendo a causa de las complicaciones postoperatorias.

Después de un año de tratamiento con metotrexate, el estado de los ocho pacientes siguió siendo bueno durante un período medio de 14 meses pero cuatro de ellos (casos 5, 6, 8 y 10 de la tabla I) experimentaron una recidiva de la enfermedad después de 10, 15, 19 y 20 meses, respectivamente (figs. 3 a 6).

Todos estos pacientes reanudaron el tratamiento esteroide igual que en la primera fase del tratamiento, disminuyendo los valores de VSG y PCR más rápidamente que en la primera fase de tratamiento con estos fármacos (después de un mes, los valores se habían normalizado). Uno de estos cuatro pacientes (caso 10 de la tabla I) experimentó una nueva recidiva después de dos años. Este paciente fue tratado con esteroides como en la primera fase y los valores de los índices inflamatorios se normalizaron al cabo de dos semanas del tratamiento. Hasta el momento no se han producido más recidivas.

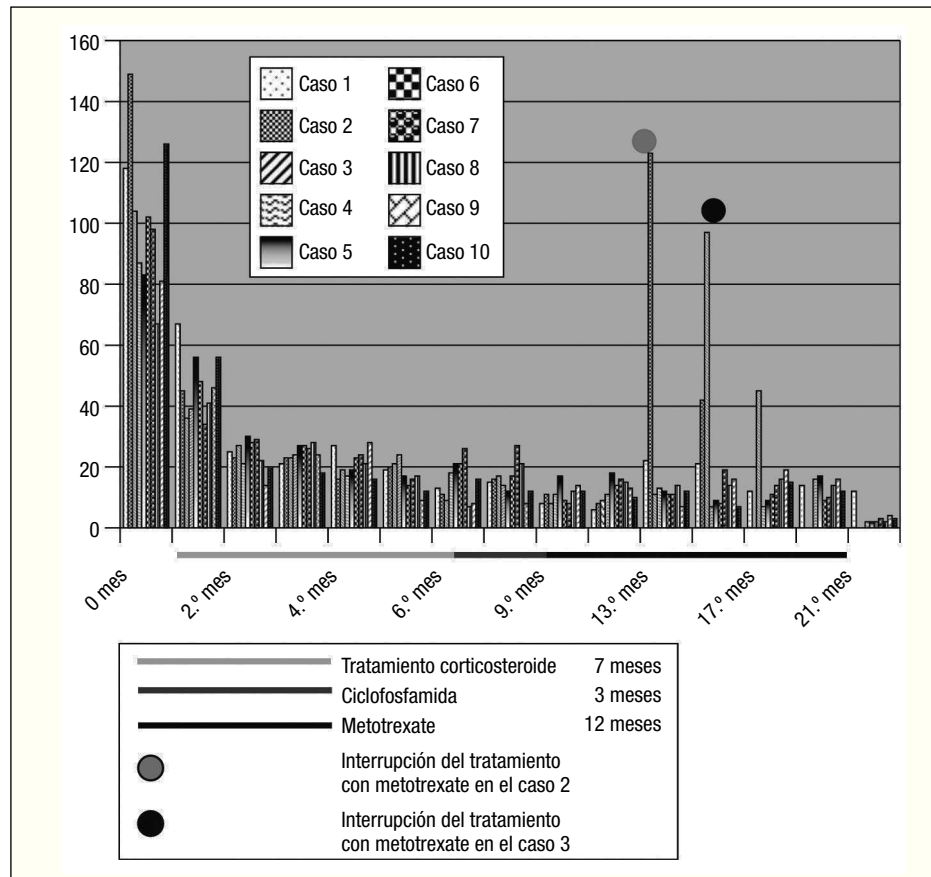


Fig. 1. VSG durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

La arteritis de Takayasu es una rara enfermedad de etiología desconocida que afecta a la aorta y a sus ramas. Es más frecuente en países orientales aunque se ha descrito en todo el mundo. La enfermedad se ha subdividido en una fase precoz (inflamatoria sistémica, fase previa a la ausencia de pulsos) y otra tardía^{6,8,9,11,14-16} (oclusiva, ausencia de pulsos). Estas fases no están bien diferenciadas y pueden superponerse.

En la fase precoz algunos pacientes presentan signos y síntomas inespecíficos de una enfermedad inflamatoria sistémica, tales como fiebre, mialgias, artralgias y pérdida de peso; otros pacientes refieren dolor sobre una arteria supuestamente inflamada, como carotidinia. Durante esta fase las claves del diagnóstico incluyen la detección de hipertensión arterial, soplos vasculares, asimetría de la presión arterial en los brazos, así como síntomas isquémicos precoces. Durante este estadio la enfermedad puede ser difícil de diagnosticar. Algunos pacientes presentan tanto una enfermedad inflamatoria sistémica como manifestaciones isquémicas simultáneamente, mientras que otros debutan

directamente en en el estadio oclusivo de la enfermedad y nunca manifiestan un componente inflamatorio sistémico reconocido¹⁴. La mayoría de ellos presentan síntomas de insuficiencia arterial^{6,11,14}.

La enfermedad se ha dividido en distintos tipos en función de la localización de la afectación:

Tipo I, localizado en el arco aórtico y sus ramas.

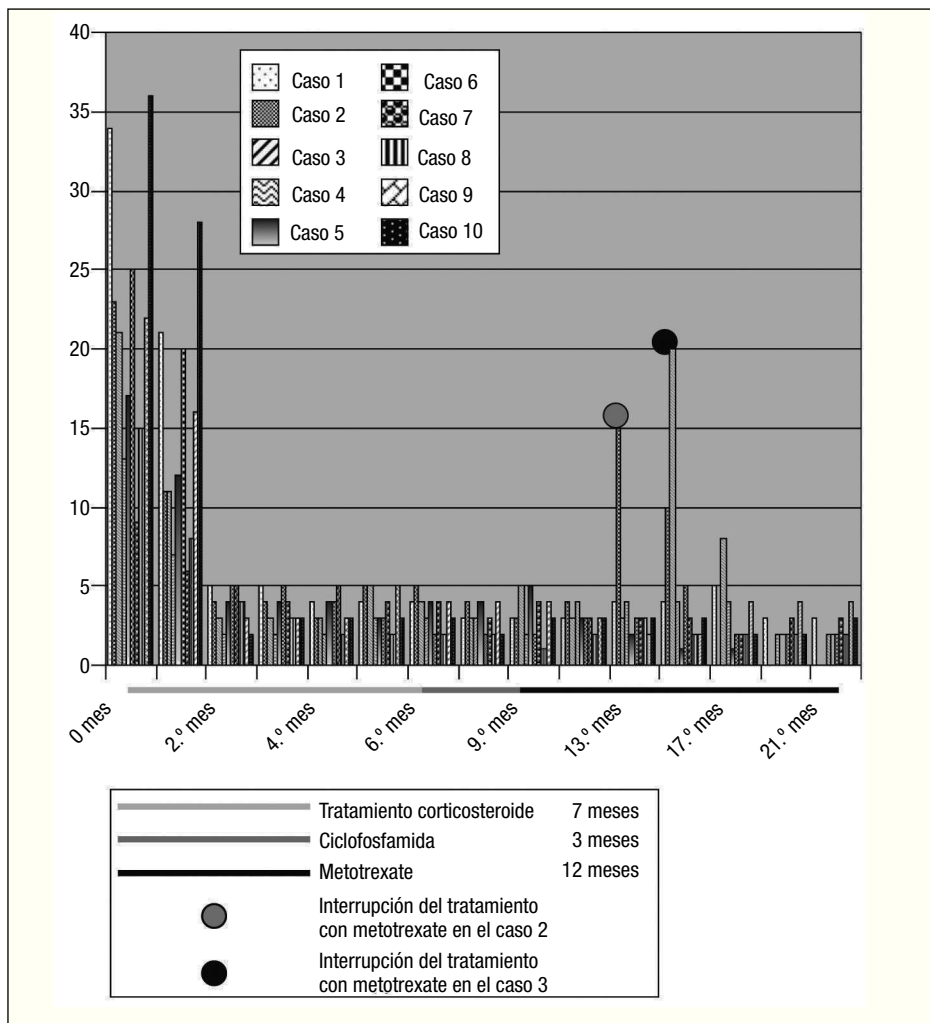
Tipo II, afecta a la aorta descendente y abdominal y a sus ramas, también llamado "coartación típica de aorta".

Tipo III, manifiesta características de los tipos I y II.

Tipo IV, combina características de los tipos I-III con afectación de la arteria pulmonar.

La mayor parte de casos descritos corresponden al tipo III. Las arterias más afectadas en general son la subclavia, aorta ascendente y aorta abdominal, aunque también puedan afectarse las arterias vertebrales, esplénica, pulmonares, coronarias, ilíacas, femorales, braquiales y tibiales^{6,10,11}.

Los síntomas referibles a la vasculopatía pueden variar ampliamente e incluyen síncope, mareo,



claudicación y angina; también se ha documentado ictus o infarto de miocardio¹⁷.

La arteritis de Takayasu no se asocia con marcadores de laboratorio específicos.

Durante la fase precoz, con frecuencia los pacientes presentan aumento de la VSG, anemia crónica y leucocitosis^{3,8,10}.

La angiografía sigue siendo la técnica más valiosa en el diagnóstico y evaluación de los pacientes con esta enfermedad, aunque los perfeccionamientos de la angiografía por resonancia magnética han hecho que esta técnica sea una alternativa cada vez más utilizada.

La mayor parte de pacientes presentan lesiones tanto aneurismáticas como estenóticas.

Esta combinación de hallazgos radiológicos suele ser diagnóstica, en particular cuando están presentes otros datos clínicos que los apoyan.

La cirugía desempeña un importante papel en los estadios avanzados de la enfermedad, permi-

tiendo restablecer el flujo a través de las arterias ocluidas mediante endarterectomía o derivación de las obstrucciones. En casos seleccionados también se ha utilizado satisfactoriamente angioplastia con balón.

No hay una indicación establecida ni para la cirugía ni para el tipo de técnica, aunque algunos estudios indican la necesidad de cirugía para la hipertensión renovascular, hipoperfusión cerebral, claudicación limitante, y aneurisma arterial^{18,19}.

De acuerdo con estos datos, en el presente estudio, efectuamos cirugía en pacientes con aneurisma de la carótida, aneurisma de la aorta descendente, y claudicación con limitación significativa.

En nuestra experiencia, en el caso de aneurisma de la carótida, la reconstrucción se efectuó con injerto autólogo dado que, con frecuencia, la utilización de material protésico se asocia a la aparición de un aneurismas anastomóticos²⁰.

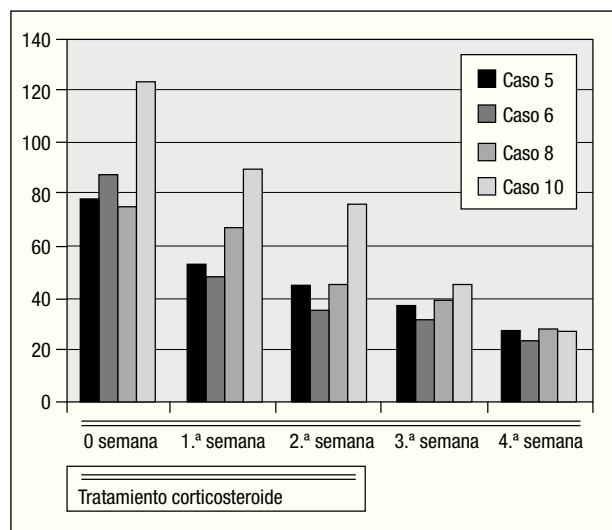


Fig. 3. VSG durante el tratamiento de las recidivas con corticosteroides.

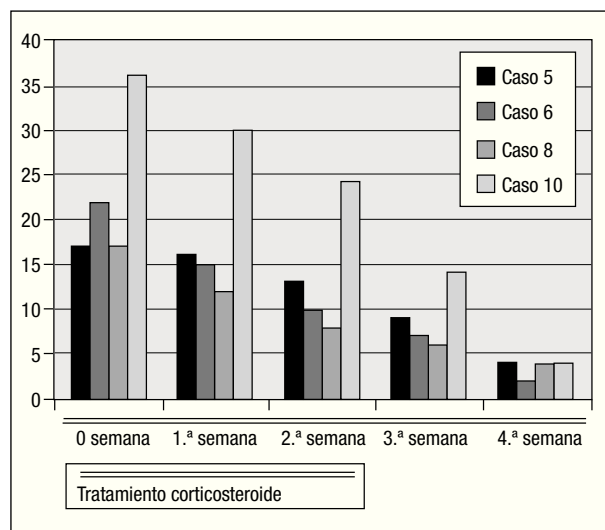


Fig. 4. Concentraciones de PCR durante el tratamiento de las recidivas con corticosteroides.

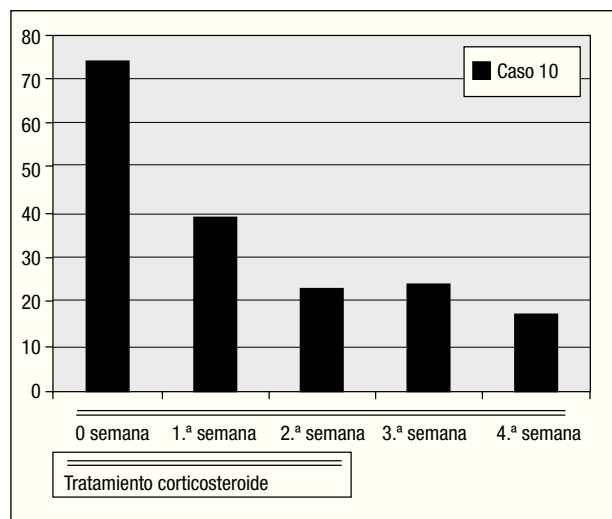


Fig. 5. Valores de la VSG durante el tratamiento de la segunda recidiva del caso 10 con corticosteroides.

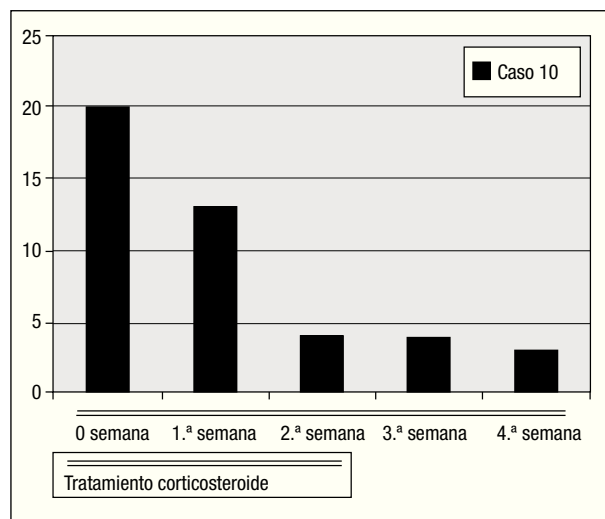


Fig. 6. Concentraciones de PCR durante el tratamiento de la segunda recidiva del caso 10 con corticosteroides.

En general, los síntomas de la fase aguda se resuelven espectacularmente con los corticosteroides. La dosis de estos fármacos debe reducirse lo más rápidamente posible cuando los síntomas remiten, aunque puede ser necesario prolongar el tratamiento durante varios meses. Se dispone de algunas pruebas de que el tratamiento precoz y enérgico de la fase aguda con corticosteroides y ciclofosfamida puede reducir las complicaciones vasculares a largo plazo²¹⁻²⁵.

La arteritis de Takayasu tiene una tendencia notable a recidivar durante la disminución de la dosis de esteroides, y se ha demostrado que la adición de un tratamiento oral con metotrexate semanal mejora los síntomas²⁶.

La experiencia de los autores del presente estudio ha revelado que el tratamiento con metotrexate junto con corticosteroides es una alternativa que no entraña riesgos al tratamiento exclusivo con corticosteroides en pacientes con esta enfermedad y es más eficaz para controlarla.

En el presente estudio se observó un paralelismo entre el aumento de los valores de VSG y PCR y los síntomas sistémicos.

El tratamiento con metotrexate a largo plazo demostró cierto grado de eficacia para evitar las recaídas de la fase inflamatoria en pacientes afectados, para potenciar los efectos terapéuticos de los esteroides en pacientes con recidivas, y para mantener

la estabilidad de los resultados en aquellos sometidos a un procedimiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la arteritis de Takayasu tiene como objetivo resolver las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, disminuir la inflamación en los vasos afectados e identificar y tratar las complicaciones de la vasculopatía tanto médica como quirúrgicamente.

En la experiencia descrita en el presente estudio, el tratamiento a largo plazo con metotrexate ha demostrado cierto grado de eficacia para evitar la recaída de la fase inflamatoria, mantener la estabilidad de los resultados y potenciar el efecto de los esteroides en pacientes con recidivas. No obstante, se requieren estudios clínicos adicionales, probablemente con un mayor número de pacientes y grupo control, para evaluar el papel preciso de este tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- McKusik VA. A form of vascular disease relatively frequent in the Orient. *Am Heart J* 1962;63:57-64.
- Judge RD, Currier RD, Gracie WA, et al. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Am J Med* 1962;32:379.
- Nakao K, Ikeda M, Kimata S-I, et al. Takayasu's arteritis: clinical report of eighty-four cases and immunological studies of seven cases. *Circulation* 1967;35:1141.
- Vinijchaikul K. Primary arteritis of the aorta and its main branches (Takayasu's arteriopathy): a clinicopathologic autopsy study of eight cases. *Am J Med* 1967;43:15.
- Hachiya J. Current concepts of Takayasu's arteritis. *Semin Roentgenol* 1970;5:245.
- Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis: clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94.
- Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboartopathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978;57:27.
- Hall S, Barr W, Lie JT, et al. Takayasu's arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89.
- Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89-99.
- Hall S, Buchbinder R. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:411.
- Procter CD, Hollier LH. Takayasu's arteritis and temporal arteritis. *Ann Vasc Surg* 1992;6:195.
- Nasu T. Takayasu's truncoarteritis in Japan: a statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiol* 1975;43: 140.
- Waern AU, Anderson P, Hemmingsson A. Takayasu's arteritis: a hospital region-based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology* 1983;34:311.
- Lande A, Berkmen YM. Aortitis. Pathologic, clinical and arteriographic review. *Radiol Clin North Am* 1976;14:219.
- Strachan RW. The natural history of Takayasu's arteriopathy. *Q J Med* 1964;33:57.
- Volkman DJ, Fauci AS. Takayasu's arteritis. In: Lichtenstein L, Fauci AS eds. *Current Therapy in Allergy and Immunology* 1983e1984. Philadelphia: BC Decker, 1983. p 143.
- Robbs JV, Abdoll-Carrim A, Kadwa AM. Arterial reconstruction for non-specific arteritis (Takayasu's disease). *Eur J Vasc Surg* 1994;8:401.
- Kieffer E, Natali J. Supraaortic trunk lesions in Takayasu's arteritis. In: Bergan JJ, Yao JST eds. *Cerebrovascular Insufficiency*. New York: Grune & Stratton, 1983. pp 395-416.
- Pokrovsky AV. Nonspecific aortoarteritis and its surgical management. *J Cardiovasc Surg* 1978;19:623-626.
- Tabata M, Kitagawa T, Saito T, et al. Extracranial carotid aneurysm in Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg* 2001;34:739-742.
- Kott HS. Stroke due to vasculitis. *Prim Care* 1979;6:771-789.
- Leavitt RY, Fauci AS. Pulmonary vasculitis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:149-166.
- Jain S, Kumari S, Ganguly NK, Sharma BK. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl.): S111-S116.
- Wiatr E, Dobkowski P, Opoka L, et al. Wegener's granulomatosis overlapped with Takayasu arteritis complicated by thrombosis of the internal jugular vein. 2003;71:440e448.
- Marquez J, Flores D, Candia L, Espinoza LR. Granulomatous vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:128-135.
- Jover JA, Hernandez-García C, Morado IC, Vargas E, Banare A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998;41:1497-1504.