

Inmunopatogenia de las Arteritis de Grandes Vasos

María Victoria Landaeta

Becada de Inmunología Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile

Resumen

La vasculitis es un proceso anatómico-clínico caracterizado por la inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. La arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu se clasifican dentro de las vasculitis de grandes vasos. Ambas se caracterizan por la formación de granulomas. Los linfocitos T CD4 dirigen el daño a los tejidos como un *sine qua non* en el proceso vasculítico; la activación de los linfocitos T en el ambiente no linfoide de las paredes arteriales requiere la activación de las células dendríticas. Como consecuencia, la activación de monocitos y macrófagos es responsable de un síndrome sistémico inflamatorio. El resultado final es una vasculopatía oclusiva causada por una rápida proliferación de la íntima (arteritis de células gigantes) o la formación de un aneurisma causado por la destrucción de la pared arterial (arteritis de Takayasu).

Palabras clave: Vasculitis, granulomas, linfocitos T CD4.

Immunopathogenesis of arteritis of large vessels

Summary

Vasculitis is a clinical anatomic process characterized by inflammation, and blood vessel damage. Giant cell arteritis and Takayasu arteritis are classified into large-vessel vasculitis. Both are characterized by the formation of granulomas. CD4 T cells direct the tissue damage as a *sine qua non* in the vasculitic process; activation of T cells in the nonlymphoid environment of the arterial walls requires activation of dendritic cells. As a result, the activation of monocytes and macrophages is responsible for a systemic inflammatory syndrome. The end result is an occlusive vasculopathy caused by a rapid proliferation of the intima (giant cell arteritis), or the formation of an aneurysm caused by the destruction of the arterial wall (Takayasu arteritis).

Key words: Vasculitis, granulomas, CD4 T lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis es un proceso anatómico-clínico caracterizado por la inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Suele existir compromiso de la luz vascular, lo que se asocia a isquemia de los tejidos que reciben su irrigación desde el vaso afectado. Este proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes capaces de afectar a los vasos de cualquier clase, calibre y localización. Las vasculitis y sus consecuencias pueden ser la principal o la única manifestación de una enfermedad; otras veces, la vasculitis constituye un fenómeno secundario. Las vasculitis pueden circunscribirse a un solo órgano, como la piel, o afectar simultáneamente a varios órganos y aparatos.⁽¹⁾

Se admite que la mayoría de las vasculitis está mediada, al menos en parte, por mecanismos inmunitarios. Pero existen pruebas de que estos efectos son, en gran medida, indirectos y que representan epifenómenos frente al auténtico agente causal. El mecanismo más comúnmente admitido en las vasculitis es la formación de complejos inmunes en las paredes de los vasos, aunque no está demostrado claramente el papel causal de los complejos inmunes en la mayoría de los síndromes vasculíticos. Los complejos inmunes circulantes no necesitan depositarse, necesariamente, en los vasos sanguíneos para producir la vasculitis. Hay muchos pacientes con vasculitis activa que no tienen complejos inmunes demostrables en la circulación ni depositados en los vasos. En estos casos, el mecanismo involucrado sería el de hipersensibilidad retardada y lesión mediada por la inmunidad celular, como es el caso de las vasculitis granulomatosas. Ahora bien, los propios complejos inmunes pueden inducir respuestas granulomatosas.⁽¹⁾

Las células endoteliales podrían expresar MHC clase II luego de ser activadas por IFN γ , por ejemplo. Este hecho les permitiría participar en la activación de los linfocitos T CD4 (LT CD4). Las células endoteliales pueden secretar IL-1, que junto con TNF α activan el endotelio, favoreciendo la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales de la pared vascular.⁽¹⁾

Se han sugerido otros mecanismos en ciertas clases de lesiones vasculares, como la citotoxicidad celular directa o dependientes de anticuerpos, además de anticuerpos dirigidos contra los componentes de los vasos, con resultados controversiales en las investigaciones.⁽¹⁾

CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

Una manifestación importante del conjunto de síndromes vasculíticos es la gran heterogeneidad y, al mismo tiempo, una considerable superposición entre todos ellos. Este hecho crea dificultad por un lado, y confusión por otro, a la hora de clasificar estas enfermedades.⁽¹⁾

La primera descripción de las vasculitis sistémicas se realizó en 1886 cuando Kussmaul y Maier publicaron un detallado estudio de un desorden caracterizado por la inflamación nodular de la capa muscular de las arterias, que ellos llamaron poliarteritis nodosa (PAN). En 1952 Zeek propuso el primer sistema de clasificación.⁽²⁾ Desde ese momento se han desarrollado muchos esquemas para clasificar las vasculitis, de acuerdo al tamaño del vaso sanguíneo comprometido (pequeños vasos, medianos vasos, grandes vasos), extensión del compromiso (limitada o sistémica), según su mecanismo de daño (Tabla 1), o si la vasculitis ocurre secundariamente a otras condiciones, o de forma primaria⁽³⁾. En 1990, el American College of Rheumatology (ACR) introdujo los criterios de clasificación para siete formas de vasculitis (Tabla 2), proveyendo un estándar de las vasculitis más frecuentes para la evaluación y descripción de grupos de pacientes en cuanto a las terapias y epidemiología.^(2, 9) Los criterios de vasculitis del ACR fueron desarrollados sobre la base de estudios multicéntricos de 48 centros reumatológicos en Estados Unidos, Canadá y México, con un total de 1.020 pacientes con diagnóstico reciente de vasculitis (establecido dos años antes de entrar al estudio) de una base de datos central entre 1982 y 1987.⁽³⁾ En 1994 la Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) propuso términos diagnósticos y definiciones uniformes para las formas más comunes de vasculitis (Tabla 3); esta clasificación no debe entenderse ni usarse con propósitos diagnósticos en pacientes individuales.^(2, 9)

En este documento se revisará la inmunopatogenia de las vasculitis de grandes vasos: arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes (ACG, o arteritis de la temporal) es una vasculitis granulomatosa de grandes y medianos vasos que afecta, preferencialmente, a las ramas

**TABLA 1.
MECANISMOS POTENCIALES DE DAÑO EN LAS VASCULITIS PRIMARIAS**

Formación de complejos inmunes

Poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia esencial mixta

Producción de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos

Granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss

Respuesta mediada por linfocitos T y formación de granulomas

Arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss.

**TABLA 2.
CLASIFICACIÓN DE VASCULITIS ACR 1990**

- Vasculitis por hipersensibilidad
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Panarteritis nodosa
- Arteritis de la temporal
- Arteritis de Takayasu

**TABLA 3.
NOMBRES ADOPTADOS POR LAS VASCULITIS EN “CHAPEL HILL CONSENSUS CONFERENCE ON THE NOMENCLATURE SYSTEMIC VASCULITIS” EN 1994.**

1. Vasculitis de grandes vasos
 - Arteritis (temporal) de células gigantes
 - Enfermedad de Takayasu
2. Vasculitis de vasos medianos
 - Poliarteritis nodosa clásica
 - Enfermedad de Kawasaki
3. Vasculitis de pequeños vasos
 - PAN microscópica (o poliangeítis)*
 - Granulomatosis de Wegener*
 - Enfermedad de Schurg-Strauss*
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Púrpura crioglobulinémica
 - Vasculitis cutánea leucocitoclástica

* Vasculitis ANCA+

extracraneales de la carótida (temporal superficial, occipital, oftálmica y arteria ciliar posterior), las arterias vertebrales y la arteria subclavia. Además de la inflamación vascular, puede existir un síndrome inflamatorio sistémico, conocido como polimialgia reumática. La polimialgia reumática puede existir en ausencia de arteritis evidente.^(2, 4)

Es la forma de vasculitis sistémica más común, con una incidencia de 17,8 nuevos casos por año por 100.000 personas. La ACG se produce casi exclusivamente en personas sobre los 50 años de edad, y la relación mujer/hombre es 2:1, observándose principalmente en personas de ascendencia europea.^(2, 4)

La asociación genética estudiada corresponde a genes del complejo HLA. Como en el caso de la artritis reumatoide, los alelos HLA DRB1*04 y DRB1*01 están asociados con susceptibilidad a polimialgia reumática y arteritis de células gigantes. Estos alelos pueden influenciar la severidad de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

Los síntomas de la ACG son dolor de cabeza, claudicación de la lengua o mandíbula, sensibilidad en el cuero cabelludo, síntomas constitucionales o fiebre. El compromiso de las primeras ramas de la aorta ocurre en el 15% de los casos y puede presentarse con claudicación de extremidades. La polimialgia reumática, que se caracteriza por dolor y rigidez matinal en los músculos proximales de los hombros y las caderas, se produce en un 40% a 50% de los pacientes con ACG. Al examen físico se puede encontrar nodularidad, sensibilidad o pulsos ausentes en la arteria temporal y en los otros vasos afectados. La mayor complicación de la ACG es la pérdida de la visión causada por la isquemia del nervio óptico de los vasos comprometidos en la arteritis de la circulación ocular. Las características visuales son diplopía, ptosis y ceguera transiente o permanente. Aunque la ACG es característicamente limitada, el curso puede progresar por meses o años. La muerte aguda por ACG es poco común, aunque pueden producirse complicaciones tardías como aneurismas aórticos torácicos y pueden asociarse a ruptura y muerte.⁽⁴⁾

La sospecha de la ACG se basa en las características clínicas más la demostración de una VHS elevada, que está presente en el 80% de los pacientes.⁽⁴⁾ El diagnóstico de la ACG se realiza con biopsia, generalmente de la arteria temporal. Estos hallazgos consisten en una panarteritis con infiltrado mononuclear que penetra las capas de la pared arterial (Figura 1). Los linfocitos T activados y los macrófagos son características de los granulomas. Las células gigantes multinucleadas, cuando están presentes, están cercadas por un fragmento de capa luminal elástica interna. A menudo, la capa íntima es hiperplástica, permitiendo la oclusión concéntrica de un macrolumen.⁽⁴⁾ Para aumentar la especificidad, la longitud de la biopsia

debe ser de 3 a 5 cm y cortada a múltiples niveles. Los resultados de las biopsias son positivos en el 50% a 80% de los casos, y si la primera biopsia es negativa, se debe considerar la posibilidad de biopsiar la arteria temporal contralateral. En los pacientes en que se encuentra una fuerte sospecha de ACG, el tratamiento debe comenzarse de forma inmediata, para evitar la pérdida de la visión, mientras se obtiene el resultado de la biopsia.⁽⁴⁾

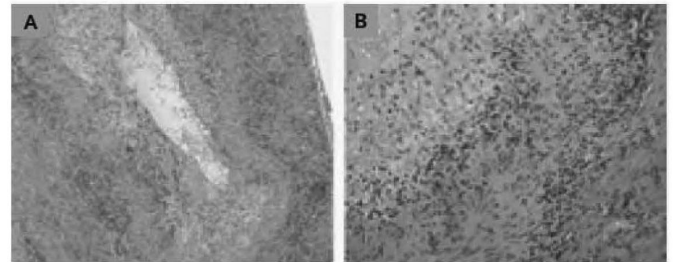


Figura 1. Arteritis de células gigantes. El cuadro A muestra una inflamación transmural de la arteria temporal, con infiltrado granulomatoso en la media y células gigantes en el límite entre las capas media e íntima; el lumen está parcialmente ocluido por hiperplasia (hematoxilina eosina 100X). El cuadro B muestra un acercamiento de un segmento de la capa media, con algunas células gigantes multinucleadas organizadas adyacentes a los fragmentos de la lámina elástica interna (hematoxilina eosina 200X).

Figura obtenida de New Engl J Med 2003; 349:160-169.

INMUNOPATOGENIA

Para entender la arteritis de células gigantes se deben comprender tres aspectos que son claves: primero, se sabe que la arteritis de células gigantes es una enfermedad T dependiente. Los linfocitos T CD4 orquestan el daño a los tejidos como un sine qua non en el proceso vasculítico. Segundo, la activación de los linfocitos T en el ambiente no linfoide de las paredes arteriales requiere la activación de células presentadoras de antígenos (CPA), las células dendríticas. La activación de monocitos y macrófagos es responsable de un síndrome sistémico inflamatorio: la arteritis de células gigantes y polimialgia reumática. Tercero, los vasos sanguíneos determinan el sitio específico de la arteritis de células gigantes. El resultado final es una vasculopatía oclusiva causada por una rápida proliferación de la íntima, o la formación de un aneurisma aórtico causado por la destrucción de la pared arterial.⁽⁴⁾

ROL DE LOS LINFOCITOS T EN LA INFLAMACIÓN VASCULÍTICA

Los linfocitos T (LT) CD4 juegan un rol central en la lesión vasculítica. Este rol se ha demostrado en experimentos con ratones quiméricos. Estas quimeras son creadas de la siguiente manera: muestras de biopsia de arteria temporal de pacientes con arteritis de células gigantes se injertan a ratones con inmunodeficiencia combinada severa. En estos ratones, que carecen de anticuerpos, se produce un infiltrado de LT en relación al tejido injertado, produciendo una inflamación sistémica. Algunas variantes alélicas de las moléculas presentadoras de antígenos MHC clase II constituyen un riesgo genético para desarrollar arteritis de células gigantes y polimialgia reumática, dando evidencia indirecta de la importancia de lo crucial de la estimulación antigénica de los linfocitos T CD4. Además, las poblaciones clonales expandidas de linfocitos T CD4 con receptores antigénicos se han aislado de distintas lesiones vasculares del mismo paciente. La expansión clonal es característica de la proliferación inducida por el antígeno. Los antígenos reconocidos por linfocitos T CD4 en la arteritis de células gigantes son desconocidos.⁽⁵⁾

Los linfocitos T aislados de los infiltrados vasculares proliferan en respuesta a extractos de arterias temporales de pacientes con arteritis de células gigantes o polimialgia reumática, sugiriendo la existencia de un antígeno compartido. Se han propuesto agentes infecciosos, toxinas, drogas y autoantígenos en las arterias, así como virus influenza, varicela, *Chlamydia pneumoniae* y parvovirus B19 (PVB19).⁽⁵⁾ Se ha descrito la alta asociación entre la presencia de ADN de PVB19 en biopsias de arteria temporal de especímenes con evidencia histológica de arteritis de células gigantes. La infección crónica por PVB19 se ha relacionado tanto con pacientes normales como con vasculitis sistémica y arteritis. Esta hipótesis se sustenta en que el receptor celular para PVB19 (antígeno P eritrocitario) está expresado también en las células endoteliales.⁽⁶⁾

El concepto de arteritis de células gigantes es la consecuencia de una respuesta T antígeno específica en el tejido arterial que implica tres eventos críticos: 1) los linfocitos T ganan acceso a un sitio en que usualmente no entran, 2) se provoca la accesibilidad a un antígeno, y 3) las CPA son capaces de estimular la diferenciación de los linfocitos T.⁽⁵⁾

Los linfocitos T abandonan la sangre y entran a los tejidos sólo si las células endoteliales están activadas y las quemoquinas se están produciendo en los tejidos. En la arteritis de las células gigantes, la puerta de entrada es la vasa vasorum en la adventicia y no el macroendotelio. Los microvasos en las arterias inflamadas producen una varie-

dad de moléculas de adhesión que regulan el transporte de leucocitos. Las células dendríticas activadas producen quemoquinas como CCL19 y CCL21, que tienen un rol crítico en la atracción de los linfocitos T y macrófagos hacia la pared arterial. Se ha visto que la activación de células endoteliales, células dendríticas (CD), precede al reclutamiento de los linfocitos T al tejido y que la activación y diferenciación de las células dendríticas es un evento clave en la patogénesis de la arteritis de células gigantes.⁽⁵⁾

INFLAMACIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Las CD se han reconocido como una población residente en las arterias de mediano calibre en la población sana, exclusivamente en la adventicia. Las CD adventiciales están posicionadas en el borde medial, a menudo fuera de la lámina elástica externa. En las arterias de pacientes sanos, las CD tienen un perfil de expresión genético característico, como CD inmaduras (Figura 2). Las CD inmaduras tienen una función definida: mantener una baja respuesta de linfocitos T. En contraste, las CD maduras inducen una respuesta T. Las CD inmaduras no expresan moléculas coestimuladoras CD80 y CD86. Si los linfocitos T encuentran el antígeno en las CD inmaduras, reciben señales inhibitorias (tolerogénicas). La función de las CD adventiciales (CDA) podría consistir en prevenir la activación de los linfocitos T en respuesta a los antígenos en el espacio perivascular.⁽⁵⁾

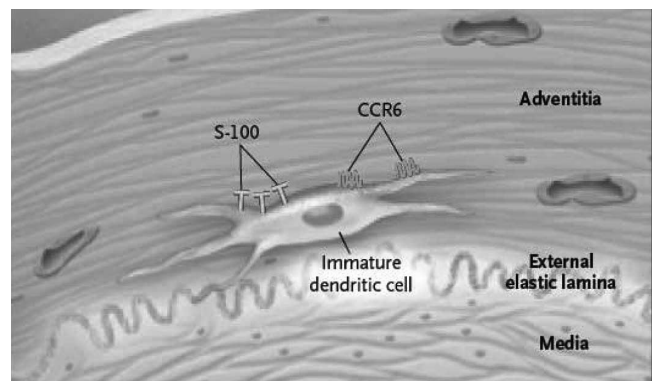


Figura 2. Células dendríticas (CD) en la adventicia normal. Las arterias de mediano calibre, como la arteria temporal, contienen una población de CD que están posicionadas en la adventicia. En las arterias normales, las CD S 100 + son inmaduras y expresan el receptor de quemoquinas CCR6. Ellas se especializan en fagocitar el antígeno y sensar el daño celular.

Figura obtenida de New Engl J Med 2003; 349:160-169.

Las lesiones en las arterias temporales de pacientes con arteritis de células gigantes contienen numerosas CD en la adventicia y en la pared inflamada. Estas CD son maduras y activadas (Figura 3). Producen citoquinas proinflamatorias como IL-6 e IL-18 y expresan CD86 (correceptor que se requiere para la interacción exitosa entre los linfocitos T y las CD). Estas CD maduras pierden la habilidad de generar linfocitos T tolerogénicos; en cambio, adquieren la habilidad de iniciar y mantener la activación de los linfocitos T. La activación de las CDA es un evento temprano en la vasculitis. En las arterias temporales de pacientes con polimialgia reumática, que carecen de infiltrado inflamatorio, las CD no son inmaduras y han adquirido el marcador de activación CD83. Éstas pueden producir quemoquinas asociadas con las CD maduras.⁽⁵⁾

En condiciones normales, las CD activadas dejan los tejidos y migran hacia los linfonodos; así se confina la activación de los linfocitos T CD4 a los órganos linfoides. Sin embargo, en la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes, las CD activadas permanecen en la arteria. Un mecanismo que puede provocar este fenómeno consiste en que las CD de la arteria inflamada producen quemoquinas para el *homing* linfocítico como CCL18, CCL 19 y CCL21 y expresan receptores para estas quemoquinas. Grandes cantidades de estas quemoquinas han sido identificadas en las lesiones de las arterias.⁽⁵⁾

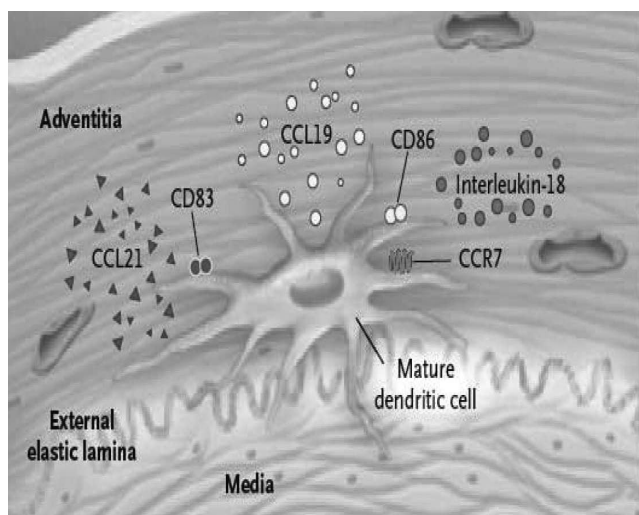


Figura 3. Células dendríticas (CD) activadas en arteritis. Las CD en las arterias con vasculitis están activadas, como lo indica la expresión de CD 83 y CD 86, pudiendo dar señales coestimulatorias para activar a los linfocitos T. Estas CD secretan IL-18 y pueden aumentar la liberación de IFN γ desde los LT. Producen grandes cantidades de quemoquinas como CCL19 y CCL21, que se unen a CCR7. La expresión de CCR7 produce el reclutamiento de las CD activadas, sin abandonar el tejido. Las CD quedan atrapadas en la pared arterial e inician una respuesta inmune aberrante dependiente de LT.

Figura obtenida de New Engl J Med 2003; 349:160-169.

Estas quemoquinas se producen habitualmente en los linfonodos, y ellas dirigen a las CD activadas hacia los tejidos linfoides secundarios. Las CD que participan en la formación del granuloma en la arteria temporal en la arteritis de células gigantes también poseen el receptor de quemoquinas CCR7. El CCR7 se une a CCL19 y CCL21, y las células dendríticas son atrapadas en el infiltrado vascular.⁽⁵⁾

FORMACIÓN DEL GRANULOMA

El término granuloma se refiere a cualquier agregación de células mononucleares inflamatorias o a la colección de macrófagos modificados, generalmente rodeados por un anillo de linfocitos y, a menudo, contienen células gigantes multinucleadas. Algunos granulomas también pueden contener eosinófilos y células plasmáticas. La formación del granuloma ocurre en respuesta al estímulo inflamatorio crónico, como infecciones por patógenos intracelulares (micobacterias y hongos) o la presencia de material inerte (sílica, berilio). Este patrón de inflamación se inicia, y es mantenido, por la producción de citoquinas del perfil Th1 por parte de los LT CD4. La inflamación granulomatosa es característica de la ACG.⁽⁸⁾

Los linfocitos T residentes inducen y mantienen un infiltrado inflamatorio con liberación de IFN γ (Figura 4). En la arteritis de células gigantes, el IFN γ , producido por los linfocitos T CD4, se localiza en la adventicia, encerrando a las CD residentes. En la capa media, el infiltrado celular se organiza en un granuloma, formando un único espacio relacionado entre linfocitos T activados y macrófagos. Los estudios de animales alterados genéticamente y pacientes con síndrome de inmunodeficiencia han identificado que el componente molecular es crítico. La deficiencia de IFN γ previene la formación de granulomas. La IL-12, un poderoso inductor de IFN γ , puede facilitar la formación de granulomas, pero no es esencial. El IFN γ es una citoquina clave en la lesión arterial de la arteritis de células gigantes, y su ausencia en los tejidos afectados de pacientes con polimialgia reumática provoca que no haya desarrollo total del infiltrado vascular. El IFN γ media la mayoría de los efectos inflamatorios por la inducción de macrófagos hacia un amplio espectro de funciones efectoras. La IL-12 puede no estar en las lesiones vasculares de la arteritis de células gigantes, indicando un rol alternativo de IL-12 como inductor de citoquinas (IFN γ).^(4,5)

MECANISMO DE DAÑO

Las reacciones granulomatosas pueden encapsular y encerrar a los agentes inmunogénicos, causando extenso daño de los tejidos. La necrosis del tejido provoca liberación de enzimas líticas, características de la granuloma.

matosis de Wegener y de la vasculitis de Churg-Strauss. La necrosis fibrinoide y la destrucción de la pared arterial son el sello de las vasculitis no granulomatosas, como la panarteritis nodosa. La necrosis no es característica de la arteritis de células gigantes, y su presencia puede excluir este diagnóstico.⁽⁵⁾

Se ha descrito el adelgazamiento de la pared de la arteria temporal, y el estado final de la aortitis de células gigantes puede ser complicado por la formación y ruptura de aneurismas. Sin embargo, la liberación de las enzimas líticas no es suficiente para la digestión de los componentes de la pared arterial en la mayoría de los pacientes. La excepción es la fragmentación de la lámina interna elástica, un proceso a menudo asociado con la presencia de las células gigantes multinucleadas.⁽⁵⁾

Muchos genes que son sobreexpresados en las arterias inflamadas participan en las vías del estrés oxidativo. La peroxidación lipídica mediada por los intermediarios reactivos de oxígeno es una importante vía del daño de pared arterial (Figura 5). El principal blanco del ataque oxidativo es la capa media muscular lisa. El estrés nitrosativo

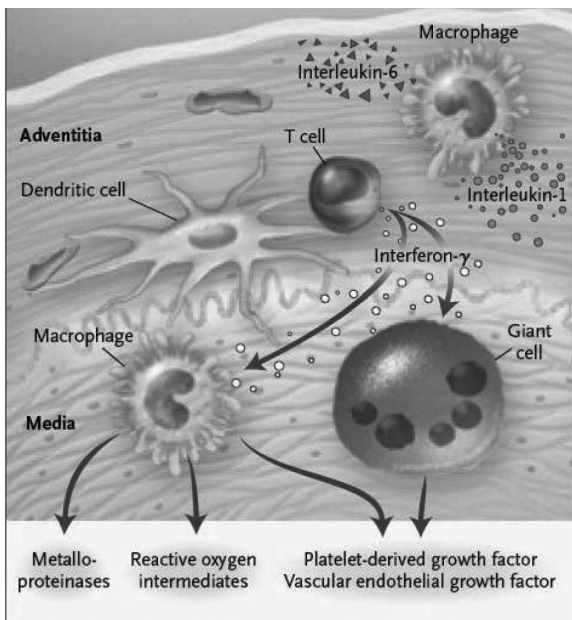


Figura 4. Respuesta adaptativa en la arteritis de células gigantes. La activación y el reclutamiento de las CD en la adventicia generan condiciones para el "atrapamiento" y estimulación de los LT antígeno-específicos. Los LT CD4 que entran al microambiente de la pared arterial interactúan con las CD y secretan citoquinas. El IFN γ es crítico, pues regula la diferenciación y función de los macrófagos. El compromiso funcional de los macrófagos en el infiltrado vascular se asocia a su localización en la pared arterial: los macrófagos en la adventicia producen IL-1 e IL-6, mientras que los macrófagos de la media secretan metaloproteinasas y juegan un rol crítico en el daño oxidativo por la producción de intermediarios reactivos de oxígeno.

Figura obtenida de New Engl J Med 2003; 349:160-169.

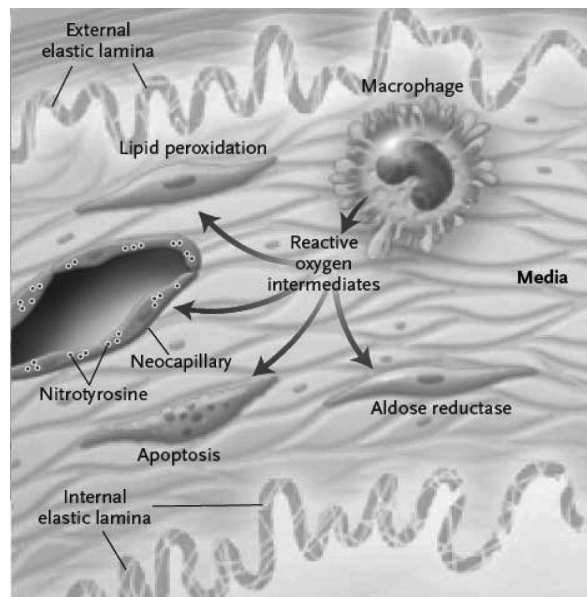


Figura 5. Daño oxidativo de la pared arterial en la arteritis de células gigantes. La nitración de las proteínas ocurre en las células endoteliales que recubren los neocapilares. Los aldehídos tóxicos se forman en el proceso de peroxidación lipídica y las células del músculo liso sufren apoptosis. De forma paralela, los intermediarios reactivos de oxígeno producen la activación celular, por ejemplo, con la inducción de la aldosa reductasa.

Figura obtenida de New Engl J Med 2003; 349:160-169.

producido por la acumulación de proteínas nitradas afecta principalmente las líneas de células endoteliales, se producen capilares de neoformación en la capa media arterial y está mediado por la acción concentrada de la óxido nítrico sintetasa endotelial e intermediarios reactivos de oxígeno producidos por los macrófagos mediales.⁽⁵⁾

La nitración de proteínas también puede alterar las cascadas de señalización intracelular y la función moduladora celular. En los vasos sanguíneos de los pacientes sanos la capa media está libre de capilares y es inaccesible a las células inflamatorias. La activación endotelial induce la inflamación en los neocapilares, estimulando el estrés oxidativo, aumentando el reclutamiento de los linfocitos y los macrófagos y empeorando la inflamación.⁽⁵⁾

El estrés oxidativo ocurre en la capa media, pero no en la capa adventicia ni la íntima, probablemente porque sólo los macrófagos en la capa media producen intermediarios reactivos de oxígeno. La función de los macrófagos en la capa arterial está muy organizada. Los macrófagos involucrados en restringir las funciones efectoras son confinados en distintas regiones, un descubrimiento que indica que la misma arteria guía el proceso inflamatorio. Las señales derivadas desde los componentes de la matriz, en los microambientes de la arteria, pueden regular el

homing selectivo o la diferenciación *in situ* de los macrófagos efectores.⁽⁵⁾

Los radicales libres, derivados de oxígeno y sus metabolitos, dañan el tejido a través de algunos mecanismos; el más importante es la oxidación de la membrana lipídica, provocando una desintegración estructural y muerte celular. Los intermediarios reactivos de oxígeno no siempre son citotóxicos; pueden alterar la función celular por la disrupción de las cascadas de las señales intracelulares. La activación de la transcripción genética es el objetivo del estrés oxidativo, lo que está ejemplificado por la inducción de la aldosa reductasa, en la capa media de las arterias temporales inflamadas. *In vivo*, la expresión de la aldosa reductasa en las células de la capa media cambia la distribución del aldehído tóxico 4 hidroxil 2 nonenal, y este 4 hidroxil 2 nonenal upregula la transcripción de la aldosa reductasa *in vitro*.^(4, 5)

La inducción de esta enzima es un mecanismo protector; la aldosa reductasa detoxifica de los aldehídos tóxicos que son producidos por estrés oxidativo. El bloqueo de la aldosa reductasa *in vivo* aumenta rápidamente los niveles tisulares de 4 hidroxil 2 nonenal e induce apoptosis de las células musculares lisas. Este ejemplo ilustra el balance entre los mecanismos destructores y protectores que son característicos del patrón de respuesta al daño en la arteritis de células gigantes. Debido a este mecanismo, la hiperplasia de la íntima se encuentra favorecida con respecto a la formación de los aneurismas.⁽⁵⁾

El óxido nítrico (ON) mejora la supervivencia de las células inmunes activadas y de las CD inmaduras, vía guanosina monofosfato cíclico y la vía dependiente de ceramida. Ambas acciones del ON pueden contribuir a la inflamación y remodelación vascular: 1) el ON promueve la muerte celular, la neoangiogénesis, atracción de los precursores de miofibroblastos, que forman las capas de las paredes vasculares y la activación de las células inmunes; 2) el ON aumenta la supervivencia de las células inmunes activadas, como las CD y linfocitos, y las *stem cells* de los vasos en los tejidos inflamados, prolongando la inflamación, probablemente para mantener la remodelación.⁽⁷⁾

Los macrófagos coexpresan metaloproteinasas de la matriz (MMP) y altos niveles de antígenos mitocondriales, adyacentes a la lámina elástica desintegrada (Figura 4). Estos macrófagos tienen dos potentes mecanismos de daño. Las macromoléculas oxidadas, como las MMP, lípidos, proteínas y DNA, median el daño celular. Los macrófagos digieren las moléculas de la matriz y las membranas celulares, a través de la liberación de enzimas proteolíticas. Estas enzimas proteolíticas fragmentan la capa elástica que separa la íntima de la media y forman una "frontera" entre la media y la adventicia. La fragmentación de la

lámina elástica interna se considera el sello de la ACG.⁽⁴⁾ La activación de la gelatinasa y la actividad proteolítica favorece la infiltración leucocitaria y el daño vascular.⁽⁷⁾

Myd88 es una proteína adaptadora dependiente del bajo grado de inflamación capaz de alterar el tamaño de la arteria, regular el diámetro y engrosamiento de la pared arterial en respuesta a los cambios en la demanda del flujo sanguíneo. Las alteraciones continuas en las fuerzas hemodinámicas per se producen remodelación vascular con cambios estructurales persistentes.⁽⁷⁾

El sistema neuroendocrino probablemente está involucrado, mediante la cromogranina A, un marcador neuroendocrino que provisiona TNF α para la inflamación vascular. La cromogranina A identifica el subtipo de los pacientes con ACG refractaria, en ausencia de síntomas y de inflamación sistémica detectable, reflejando la inflamación persistente arterial a pesar del tratamiento.⁽⁷⁾

RESPUESTA DE LAS ARTERIAS AL DAÑO INMUNOMEDIADO

La hemorragia y la formación de aneurismas en las arterias extracraneales no son características de la arteritis de células gigantes. Sí lo son las complicaciones que provocan isquemia. La ceguera está causada por isquemia anterior del nervio óptico. La estenosis luminal se provoca rápidamente por hiperplasia concéntrica de la íntima. La oclusión trombótica contribuye al bloqueo del flujo sanguíneo.⁽⁵⁾

El engrosamiento de la íntima es una respuesta general de los vasos arteriales al daño que es compartido por las vasculopatías inflamatorias y no inflamatorias. La hiperplasia de la íntima intenta provocar una reparación, lo que se logra por la movilización y migración de los miofibroblastos. La proliferación de los miofibroblastos y el depósito de la matriz extracelular es un evento central en la formación de la expansión íntima (Figura 6). El factor de crecimiento derivado de plaquetas es abundante en las arterias temporales de los pacientes con arteritis de células gigantes. Llama la atención que la cantidad del factor de crecimiento derivado de plaquetas, IL-1 β , IFN γ y VEGF está expresada en las lesiones vasculares y se correlaciona con el grado de oclusión luminal y las manifestaciones clínicas de isquemia, como la claudicación de la mandíbula y pérdida visual, sugiriendo que algunos de ellos son factores críticos de crecimiento para los fibroblastos de la íntima. Las células residentes en la pared arterial, en particular las células musculares lisas, producen factor de crecimiento derivado de plaquetas. Este factor de crecimiento también deriva de los macrófagos, específicamente de los que se encuentran entre las capas media e íntima.^(4, 5)

El crecimiento de la íntima no puede ocurrir sin el

acompañamiento de la angiogénesis. Las arterias de tamaño medio reciben el oxígeno a través de la difusión desde el macrolumen o la red de capilares de los vasa vasorum en la adventicia. En las arterias afectadas por la arteritis de células gigantes emergen microvasos en la media y en la íntima hiperplásica (Figura 6).⁽⁵⁾

El nivel de la producción del factor de crecimiento vascular endotelial, en las lesiones vasculíticas, se correlaciona con el número de los neocapilares. Los factores de crecimiento vascular endotelial derivan de macrófagos y células gigantes multinucleadas. Entonces, la acción coordinada entre la pared arterial y las células inmunes invasoras maneja la respuesta hiperproliferativa de la íntima.⁽⁵⁾

En los pacientes que presentan la forma clínica de polimialgia reumática, los especímenes de arteria temporal contienen preferentemente IL-2 y no IFN γ . Las diferencias en la producción de citoquinas no son un reflejo del estadio de la enfermedad. Los pacientes que presentan ACG de la arteria subclavia en forma primaria tienen enfermedad no oclusiva en las arterias temporales, con producción preferencial de IL-2. El patrón de citoquinas regula la hiperplasia de la íntima que puede reflejar la predisposición genética del huésped. La respuesta vascular puede ser diversa, debido a esta predisposición, y podría no inducirse proliferación de los miofibroblastos y formación de hiperplasia de la íntima.⁽⁴⁾

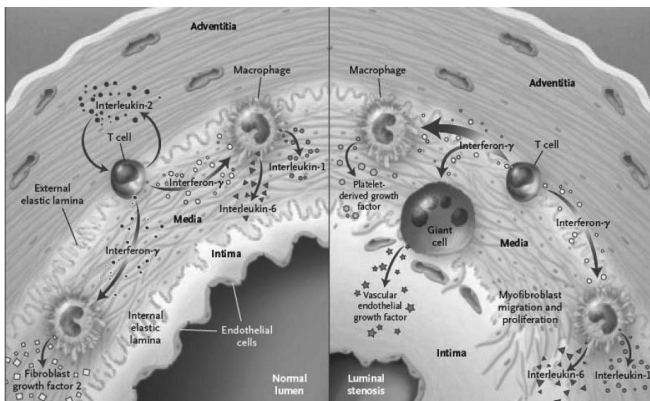


Figura 6. Respuesta de la arteria al daño. La arteritis no necesariamente provoca estenosis luminal y puede producirse sin compromiso del flujo sanguíneo (panel de la derecha). En pacientes que producen factor derivado de plaquetas y factor del crecimiento vascular endotelial, se produce una hiperplasia rápida de la íntima que causa una arteritis con oclusión del lumen (panel de la izquierda). Debido a estos hechos, la presentación clínica de la arteritis puede no siempre producir síntomas isquémicos.

Figura obtenida de New Engl J Med 2003; 349:160-169.

HETEROGENEIDAD DE ENFERMEDAD CLÍNICA Y SU CORRELATO PATOGENÉTICO

Los estudios patogénicos han mostrado que la arteritis de células gigantes es un síndrome heterogéneo, con un fenotipo clínico que se correlaciona con diferentes patrones de respuesta inmune. La mayoría de las variantes son polimialgias reumáticas en que la inflamación endotelial puede ser indetectable. En la polimialgia reumática, las células dendríticas adventiciales maduran; además, se pueden detectar IL-1 e IL-6, pero el IFN γ , producido por los linfocitos T, no se encuentra en el tejido vascular. El componente inflamatorio sistémico de la arteritis de células gigantes y de la polimialgia reumática es indistinguible, y está caracterizado por la producción de grandes cantidades de citoquinas inflamatorias derivadas de macrófagos.⁽⁵⁾

La estenosis arterial está fuertemente asociada con la hiperplasia de la íntima, orquestada por los factores de crecimiento y factores angiogénicos. En otro subgrupo de pacientes, que no tiene estenosis luminal, la arteritis se produce sin el crecimiento de la íntima (Figura 6).⁽⁵⁾

Los mecanismos subyacentes de la respuesta de la arteria al daño no están completamente entendidos, pero la respuesta de los linfocitos T aparece regulando la hiperplasia íntima extensa y la subsecuente isquemia del tejido. El sello morfológico de los especímenes biopsiados de la arteria temporal y el perfil de citoquinas de los tejidos, se pueden usar para estratificar el riesgo. En los pacientes sin estenosis luminal, el diagnóstico debe realizarse con la biopsia arterial, porque los procedimientos imagenológicos, como la ultrasonografía, dependen de las anomalías del flujo sanguíneo y pierden sensibilidad para determinar un subtipo de inflamación de las paredes arteriales.⁽⁵⁾

El diagnóstico de la arteritis de células gigantes no estenosante en el lecho vascular es difícil, debido a que no hay accesibilidad para una biopsia de rutina, y puede requerirse una tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxyglucosa. Este método tiene alta sensibilidad para la detección de los cambios metabólicos en la pared arterial.⁽⁵⁾

Las imágenes de resonancia magnética y de tomografía computada se usan, pero no siempre son suficientemente sensibles para detectar las anomalías de la pared arterial.⁽⁵⁾

RELACIÓN ENTRE ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis, tradicionalmente entendida como una enfermedad degenerativa, en la actualidad se sabe que es un síndrome inmunomediado. La evidencia sugiere que la ruptura de la placa aterosclerótica provoca aterotrom-

bosis y oclusión luminal, que causa los síndromes coronarios agudos. Se ha demostrado que la ruptura de la placa ocurre en lesiones que están infiltradas por células inflamatorias, como LT y macrófagos. De forma paralela a este escenario, la ACG posee en sus infiltrados macrófagos que pueden liberar mediadores capaces de dañar la placa aterosclerótica. El daño oxidativo puede participar en la injuria de la matriz, provocando erosión de la placa. Se ha demostrado también que los linfocitos presentes en las placas ateroscleróticas de pacientes infartados son principalmente del tipo LT CD4, que han perdido la molécula de superficie CD 28 (CD4+ CD28-), fenotipo clásico de las células T *helper* de memoria. Los LT CD4+ CD28- secretan eficientemente IFN γ y presentan defectos en la apoptosis. Los LT CD4+ CD28- se asocian con angina inestable, erosión e inflamación de la placa. Se cree que estos LT CD4- CD28- adquieren maquinaria y propiedades citotóxicas. Los clones de LT aislados de pacientes con síndrome coronario agudo pueden destruir las células endoteliales. Este daño endotelial se amplifica en presencia de concentraciones fisiológicas de PCR, sugiriendo una interacción entre proteínas de fase aguda y LT CD4, que dañan la integridad de la placa aterosclerótica. Como en la ACG, la enfermedad aterosclerótica también se asocia con neoangiogénesis. Los capilares neo formados suplen la oxigenación. El daño de estos microvasos puede producir una placa hipóxica e inducir daño por isquemia.⁽⁴⁾

TRATAMIENTO

Los corticoides provocan una rápida mejoría en los síntomas craneales y sistémicos y previenen complicaciones visuales en la ACG. En un estudio la probabilidad de pérdida de la visión fue calculada en un 1% luego de comenzar los corticoides. La prednisona se inicia a dosis de 40 a 60 mg al día. La dosis inicial de 60 mg/día se puede reducir a 50 mg/día, luego de dos semanas, y a 40 mg/día después de cuatro semanas. Después de un tiempo, la dosis se disminuye aproximadamente al 10% de la dosis cada una a dos semanas. Aunque la reducción de la VHS ocurre en el primer mes, se puede mantener elevada en algunos pacientes y no es pauta para evaluar la remisión de enfermedad ni la terapia. Las recaídas, que ocurren entre un 26% a 90% de los casos, requieren aumentar o reinstaurar la prednisona. La mayoría de los pacientes requiere corticoides por dos años y muchos pueden recibir más de cuatro años de tratamiento. En los pacientes con pérdida visual aguda, el solumedrol a 1 g por día por tres a cinco días puede prescribirse para proteger la visión. Aunque los corticoides son efectivos, se ha estimado que el 36% a 65% de los pacientes tiene uno o más efectos adversos por esta terapia. La capacidad del metotrexato para dis-

minuir las recaídas y bajar la dosis de corticoides se ha analizado en dos estudios randomizados que han llegado a resultados conflictivos. Ni la adición de metotrexato u otro agente citotóxico ha sido efectiva para disminuir la dosis o el uso de prednisona ni disminuir los efectos adversos.⁽⁴⁾

Ha habido resultados no alentadores en reportes de casos y pequeñas series que usaron agentes anti TNF para tratar la ACG. Hoffmann y colaboradores dirigieron un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado en que investigaron el efecto de infliximab en 44 pacientes con diagnóstico reciente de ACG, a quienes se les indujo la remisión con glucocorticoides. Los pacientes fueron randomizados a recibir 5 mg/kg de infliximab entre las semanas cero a seis, y posteriormente cada ocho semanas, o placebo. Infliximab o placebo se dieron además de la terapia con glucocorticoides que existe de forma estandarizada. La remisión en este estudio fue definida como una VHS de 40 o menos y desaparición de, al menos, uno de los síntomas de ACG. A la semana 22 se hizo un análisis que no reveló diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La incidencia de infección fue de 71% para los pacientes tratados con infliximab, comparados con 56% en los pacientes que recibieron placebo. Las conclusiones de este estudio fueron reforzadas por otro estudio randomizado, doble ciego, controlado, en 51 pacientes con polimialgia reumática en que infliximab no ofrece ventaja sobre el placebo.⁽²¹⁾

Estos resultados han provocado el cuestionamiento acerca de la razón de la baja eficacia de infliximab en la ACG. Es posible que la inhibición de una sola citoquina sea insuficiente para modular la patogénesis de la ACG. Algunos autores han cuestionado si la dosis de infliximab y prednisona puede influenciar en los resultados de estos estudios; la modificación de este parámetro podría ser perjudicial al aumentar la tasa de infección. La evidencia actual sugiere que infliximab no es beneficioso como terapia de mantención en la ACG.⁽²¹⁾

ARTERITIS DE TAKAYASU

Esta enfermedad vascular fue descrita por primera vez por un oftalmólogo japonés en el 12th Annual Meeting of the Japan Ophthalmology Society en 1908, en Fukuoka. Mikito Takayasu reportó el caso de una mujer de 21 años de edad en cuyo campo ocular se observaba una "anastomosis coronaria", es decir, una anastomosis arteriovenosa alrededor de la papila. Sin embargo, en ese mismo encuentro, el profesor de oftalmología de la Universidad de Kumamoto Tsurukichi Kagoshima y el profesor de oftalmología de la Universidad de Kyushu Katsutomo Onishi presentaron casos clínicos con las mismas características. Señalaron que a estos pacientes no se les palpaban

pulsos radiales (Onishi) o ausencia del pulso en la arteria radial izquierda (Kagoshima). Takayasu no hizo mención de la disminución de los pulsos en su paciente, y en su presentación indicó que no había anomalías en el examen físico. Algunos médicos insistían en que esta patología debía llamarse “enfermedad de Takayasu-Onishi”. Algunos casos fueron reportados posteriormente en la literatura, hasta que en 1939, en Japón, Yasuzo Shinmi usó el término “Arteritis de Takayasu” por primera vez.⁽²²⁾

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa que afecta la aorta, sus principales ramas y la arteria pulmonar (Figura 7). Aunque se ha descrito que afecta a mujeres jóvenes del este, la arteritis de Takayasu se ha observado a través de todo el mundo y puede tener distintas variedades de espectros clínicos en diferentes poblaciones. Los pacientes con arteritis de Takayasu tienen síntomas sistémicos y/o características de compromiso vascular. Los síntomas sistémicos son fatiga, malestar general, pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre, artralgias o mialgias, pero éstos pueden estar ausentes en el 13% a 80% de los pacientes. Los síntomas de isquemia vascular se relacionan con la localización de la lesión, el grado de estrechez del vaso y el flujo colateral. Al examen físico pueden encontrarse pulsos disminuidos, medida asimétrica de la presión arterial, regurgitación valvular, sensibilidad arterial, sobre todo en los vasos carotídeos. La hipertensión está presente en el 23% a 93% de los pacientes y contribuye a daño renal, cardíaco y cerebral.⁽⁹⁾ La mayoría de las mujeres jóvenes con esta enfermedad tienen hipersecreción de estrógeno en la orina, comparadas con controles sanos.⁽²²⁾

La arteritis de Takayasu es una enfermedad crónica en que el 45% de los pacientes recae y un 25% nunca tiene remisión a pesar de la terapia. Se estima una tasa de supervivencia de 83% a los cinco años, con una tasa de mortalidad que está influenciada por la presencia de un curso progresivo: retinopatía de Takayasu, hipertensión, regurgitación aórtica y aneurismas. Un arteriograma aórtico completo con visualización de todas las ramas mayores es importante en el diagnóstico y ayuda a determinar la extensión de la enfermedad. Los hallazgos incluyen estenosis, oclusión o aneurismas. La actividad de la enfermedad se analiza por los síntomas clínicos, la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VHS) y los cambios en la arteriografía.⁽⁹⁾

INMUNOPATOGENIA

El mecanismo de daño en la arteritis de Takayasu es similar al de la arteritis de células gigantes, e incluye la activación de los macrófagos por estimulación de los linfocitos T. Sin embargo, en la arteritis de Takayasu los

linfocitos T pueden tener funciones efectoras adicionales, como la liberación de proteínas formadoras de poros a través de perforinas, que puede contribuir al daño estructural de la pared aórtica; por lo tanto, habría presencia de LT CD8.⁽⁵⁾ Por esta razón sólo se expondrán los mecanismos en que difiere la arteritis de Takayasu con respecto a la arteritis de células gigantes.

La AT ha sido descrita en gemelos monocigotos, sugiriendo que el componente genético está involucrado en la patogénesis de la enfermedad. Los diferentes alelos del antígeno leucocítico humano han sido asociados con la enfermedad en diversos grupos étnicos y se correlacionan con distintos fenotipos: en Japón hay una clara asociación con los alelos HLA B52 y HLA B39, mientras que los pacientes en México y Colombia tienen alta incidencia de los alelos HLA DRB1*1301 y HLA DRB1*1602.^(11, 16)

En la fase aguda de la AT la histología se caracteriza por una panarteritis extendida desde la adventicia, en que se ha descrito un infiltrado con LT y CD, la media está infiltrada por linfocitos y, ocasionalmente, las células gigantes con neovascularización. Actualmente, la inflamación de la adventicia es similar a la vasovasoritis de la arteritis. Finalmente, el músculo liso de las células y los fibroblastos invaden la íntima y producen excesiva sustancia. En la fase crónica, este proceso dirige el engrosamiento de la pared arterial: la adventicia es fibrótica, la media se fragmenta porque la destrucción de las fibras elásticas y la proliferación de la íntima causan una reducción del lumen vascular. El desarrollo de los aneurismas arteriales, menos frecuentemente que la estenosis, es probablemente por la falta de tejido fibrótico o por la localización de la debilidad de la íntima: el proceso inflamatorio puede invadir las estructuras que imitan la inflamación del aneurisma. Estos hallazgos correlacionan la AT y los aneurismas inflamatorios. Finalmente, las áreas afectadas son irregulares con características de “áreas saltadas”.⁽¹¹⁾

INMUNIDAD CELULAR

La etiología de la enfermedad aún no ha sido clarificada debido a que las investigaciones dirigidas a aclarar sus mecanismos patogénicos no son fáciles de realizar, pues los grandes vasos afectados son inaccesibles.^(12, 21) Los factores infecciosos, autoinmunitarios y genéticos se han revisado como factores etiológicos. La tuberculosis se ha implicado debido a la alta prevalencia de esta infección, sobre todo en el pasado, en los pacientes afectados. Sin embargo, más recientemente, la asociación entre arteritis de Takayasu y *Mycobacterium tuberculosis* no se ha sostenido. En la actualidad, la infección viral está siendo investigada como gatillante de vasculitis, porque las lesio-

nes vasculares son similares a las encontradas en animales con infección viral. Con respecto a la hipótesis autoinmune, Seko ha reportado que los LT $\gamma\delta$, LT $\alpha\beta$ y células *natural killer* (NK) juegan un rol importante en el daño vascular.⁽¹¹⁾ En este ambiente se producen citoquinas y/o moléculas de adhesión alrededor de las áreas comprometidas. En la AT, la IL-6, IL-1 y RANTES son liberadas en grandes cantidades por el infiltrado de células inflamatorias en el tejido dañado, promoviendo la activación de las células endoteliales e induciendo la infiltración linfocítica. Aunque la naturaleza del antígeno que gatilla la autoinmunidad es desconocida, el infiltrado de LT puede reconocer algunos péptidos propios procesados y presentados en asociación con HLA. Un porcentaje importante de pacientes tiene, además, complejos inmunes en el suero.^(12,15)

La proteína de 65 kDa del shock térmico a la que responden los LT $\gamma\delta$ está sobreexpresada en el tejido de los pacientes con arteritis de Takayasu (AT). Tanto los LT $\gamma\delta$ como los LT $\alpha\beta$ están restringidos genéticamente por su TCR, sugiriendo que hay un antígeno específico como blanco.⁽¹¹⁾

INMUNIDAD HUMORAL

Se han detectado anticuerpos anticélulas endoteliales en los pacientes afectados; estos anticuerpos pueden activar las células endoteliales, inducir la molécula de adhesión E selectina y la molécula de adhesión vascular endotelial, provocar la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, IL-18; además, pueden inducir la coagulación, inducir la apoptosis a través de la unión de los fosfolípidos o la proteína del shock tóxico, aumentar la citotoxicidad dependiente de complemento *in vitro*.^(11, 13, 14, 15, 18)

ROL DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL

Los mecanismos moleculares que dirigen la inflamación de la pared vascular a los sitios anatómicos en el árbol vascular, no están completamente claros. En un trabajo se evaluó la habilidad de seis distintos macrovasos (arterias aorta, subclavia, carótida, mesentérica, iliaca y temporal) para iniciar una respuesta inmune innata y adaptativa, según los patrones de reconocimiento asociados a patógenos expresados en las CD.⁽¹⁹⁾

Se analizó la expresión genética de los patógenos para estimular a los *toll like receptors* (TLR) 1 a 9 expresados en los vasos sanguíneos. En general, están siempre presentes en los distintos vasos TLR2 y TLR4, mientras que TLR7 y TLR9 son infrecuentemente expresados. TLR1, TLR3, TLR5, TLR6 y TLR8 están expresados en diferentes vasos. Por lo tanto, cada lecho vascular tiene su propio patrón de TLR; por ejemplo, las células de los vasos subclavios presentan TLR5, pero no TLR4.⁽¹⁹⁾

ROL DE LA APOPTOSIS

La apoptosis de las células musculares lisas juega un rol en la regulación de la estructura vascular, lo que puede regular la masa celular en la pared arterial normal. Aunque la apoptosis puede representar un mecanismo homeostático, ocurre una alta tasa de muerte celular programada, que se considera como aspecto importante en las enfermedades autoinmunes como la AT. Este descubrimiento, de un grado importante de apoptosis en áreas no ocupadas por células inflamatorias, es intrigante. Se sugiere que para que comience la apoptosis debe haber una interacción entre algunos factores solubles liberados por estas células en el lecho vascular, como TNF α o Fas ligando, y sus receptores específicos. Por lo tanto, existiría un rol de la apoptosis en las células musculares lisas de los vasos que permiten el remodelamiento de la pared observado en la AT.⁽²⁰⁾

La Figura 8 resume la inmunopatogenia de la arteritis de Takayasu.

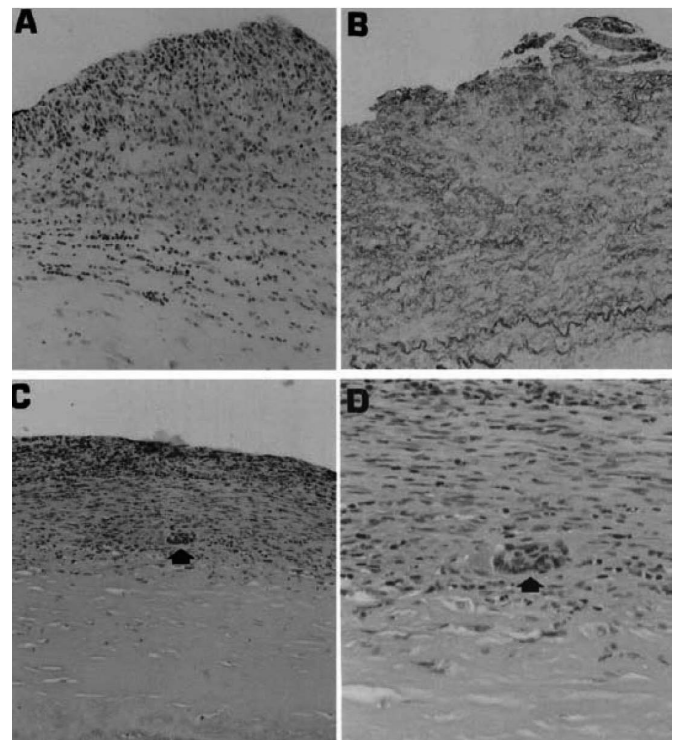


Figura 7. Cortes histológicos de la pared aórtica en arteritis de Takayasu. A) Infiltrado granulomatoso de células inflamatorias de la capa media caracterizado por células linfoplasmocitoides e histiocitos (hematoxilina eosina 200X). B) Se muestra la destrucción en placa de la lámina media muscular-esquelética (Van Gieson 200X). C) Infiltrado inflamatorio difuso de la capa media por células gigantes (hematoxilina eosina 150X). D) Close-up del cuadro anterior (hematoxilina eosina 400X).

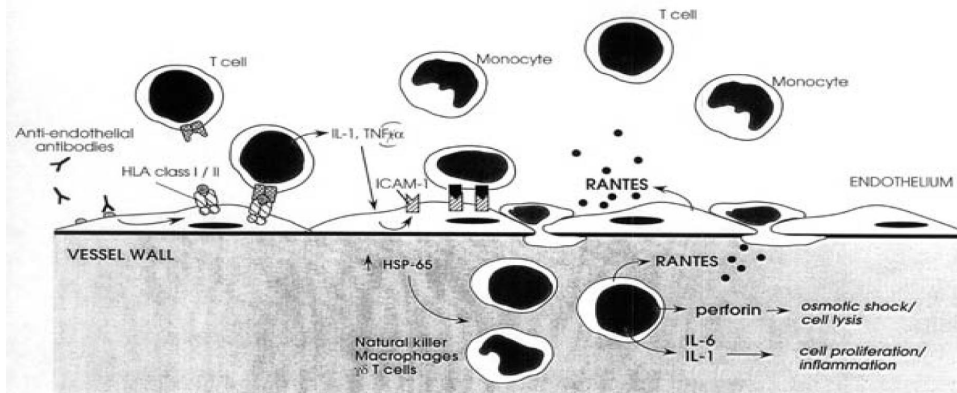


Figura 8. Esquema que muestra los mecanismos inmunológicos comprometidos en la arteritis de Takayasu.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial consiste en prednisona 1mg/kg por día dado en los primeros tres meses y luego iniciar la discontinuación. Los glucocorticoides pueden provocar síntomas sistémicos en el 25% a 100% de los pacientes, empeorando el flujo renal. En esta primera etapa de tratamiento remite un 52% de los pacientes y el 60% de los pacientes tratados sólo con corticoides alcanzan la remisión al menos una vez.⁽⁹⁾

La terapia citotóxica se usa primariamente en pacientes que tienen actividad persistente de enfermedad, a pesar de la terapia con corticoides. El metotrexato en dosis de 15 a 25 mg/kg a la semana en combinación con corticoides se ha demostrado que induce remisión y minimiza la toxicidad y terapia corticoidal. La ciclofosfamida debe reservarse para aquellos pacientes que tienen actividad inflamatoria y que no responden ni a corticoides ni a corticoides más metotrexato. La cirugía tiene un rol importante en tratar las lesiones vasculares que producen isquemia significativa. Las indicaciones más frecuentes de cirugía son la hipoperfusión cerebral, la hipertensión renovascular, la claudicación de extremidades inferiores, reparación de aneurismas o insuficiencia vascular. La angioplastia percutánea transluminal puede ser efectiva en controlar la hipertensión, relacionada con la estenosis de la arteria renal, y puede ser considerada en el tratamiento de los segmentos estenóticos cortos de las ramas aórticas.⁽⁹⁾

Resultados alentadores de estudios abiertos se han descrito en relación a la terapia anti TNF en la AT. Hoffmann y colegas trataron a 15 pacientes que tenían enfermedad activa, recaída o resistencia al tratamiento, con infliximab o etanercept. Infliximab se dio a ocho pacientes, inicialmente de 3 a 5 mg/kg cada ocho semanas, pero la dosis se aumentó en cinco pacientes, dos de los que recibieron 10 mg/kg cada cuatro semanas. Etanercept se administró de forma subcu-

tánea a siete pacientes en dosis de 25 a 50 mg dos veces al día. La remisión completa y sostenida fue definida como la ausencia de características de la enfermedad activa, ausencia de nuevas lesiones de imágenes secuenciales en estudios, y la disminución de la necesidad de requerimientos de terapias de glucocorticoides por seis meses.⁽²¹⁾

Se consideró remisión parcial o mejoría absoluta si la dosis de glucocorticoides en los pacientes se redujo casi al 50%, comparada con la dosis preestudio, sin recurrencia de enfermedad. En este estudio piloto, 14 de 15 pacientes (93%) experimentaron una marcada mejoría en la respuesta al tratamiento, y la remisión libre de corticoides se mantuvo en 10 de los 15 pacientes (67%), entre 1 a 3,3 años. Un paciente tuvo una reacción a la infusión de infliximab, otro desarrolló histoplasmosis después de viajar a un área endémica, y otro desarrolló herpes zóster en un solo dermatomo. Los beneficios clínicos del tratamiento con infliximab en pacientes con AT han sido reportados en otras series más pequeñas.⁽²¹⁾

Estos hallazgos confirman la eficacia de la terapia anti TNF en los estudios randomizados, lo que no sólo representa un gran avance de importancia terapéutica, sino en los cuestionamientos que surgen debido a que es efectivo en AT y no en ACG.⁽²¹⁾

CONCLUSIONES

Las vasculitis constituyen un grupo de enfermedades heterogéneas, difíciles de clasificar, por lo que hay muchas clasificaciones, pero ninguna ha mostrado ser superior que otra.

Las vasculitis pueden tener como mecanismo inmunológico de daño todas las reacciones de hipersensibilidad, siendo los más importantes los depósitos de complejos inmunes y la hipersensibilidad retardada.

En este documento se revisaron las vasculitis de

grandes vasos, cuyo mecanismo inmunológico es el de hipersensibilidad retardada, en el que están involucrados, principalmente, linfocitos T CD4 y macrófagos, y la formación de granulomas. En la arteritis de Takayasu, además, juegan un rol importante los LT CD8.

La respuesta inmune en la arteritis de células gigantes provoca una hiperplasia de la pared vascular, con traducción en la clínica, de fenómenos trombóticos, principalmente. Mientras que en la arteritis de Takayasu se produce una ruptura de la pared vascular con la traducción, en la clínica, de formación de aneurismas, predominantemente.

Aún no está clara la razón de la respuesta diferente a la terapia anti TNF de la arteritis de células gigantes (mala respuesta), en comparación con la respuesta de la arteritis de Takayasu (buena respuesta), pues en ambas patologías está implicado el TNF.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper D. Harrison's Principles of Internal Medicine 2005, 16th edition, chapter 306: The vasculitis syndromes: 2002-2014.
2. Lee S. et al. Autoimmunity, vasculitis, and autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 177(2):544-450.
3. Rao J. et al. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria in the Diagnosis of Vasculitis. *Ann Intern Med* 1998; 129(5):345-352.
4. Weyand C. et al. Pathogenic mechanisms in giant cell arteritis. *Cleveland Clinic J Med* 2002; 69:SI128-32.
5. Weyand C. et al. Medium and Large-Vessel Vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 160-169.
6. Gabriel S. et al. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42(6):1255-1258.
7. Maugeri N. et al. Translational Mini-Review Series on Immunology of Vascular Disease: Mechanisms of vascular inflammation and remodelling in systemic vasculitis. *Clin Exper Immunol* 2009; 156:395-404.
8. Sneller M. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis. *Cleveland Clinic J Med* 2002; 69:SI1 40-43.
9. Langford C. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):S602-612.
10. Salvarani C. et al. Polymyalgia rheumatica and giant cells arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-271.
11. Maffei S. et al. Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med* 2006; 1(2):105-112.
12. Noris M. Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *J Nephrol* 2001; 14(6):506-513.
13. Guilpain P. et al. Antiendothelial Cells Autoantibodies in Vasculitis-Associated Systemic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35:59-65.
14. Chahuan S. et al. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2326-2333.
15. Aggarwall A. et al. Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *Int J Cardiol* 1996; 55:49-55.
16. Noris M. et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu Arteritis : A Guide for Therapeutic Decisions. *Circulation* 1999; 100:55-60.
17. Kobayashi K. Takayasu Arteritis. *Internal Medicine* 2002; 41(1):44-46.
18. Park M. et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006; 45:545-548.
19. Pryshchep O. et al. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation* 2008; 118(12):1276-1284.
20. Bertiplagia B. Is apoptosis of vascular smooth muscle cells involved in the development of Takayasu arteritis? Suggestions from a case report. *Rheumatology* 2005; 44:484-487.
21. Langford, C. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapies for the vasculitic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(7):364-370.
22. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology* 2002; 41:103-106.