

Síndrome de Arteritis de Células Gigantes – Polimialgia Reumática

Daniel Pacheco R.
Unidad de Reumatología e Inmunología
Hospital Clínico San Borja-Arriarán
Campus Centro, Universidad de Chile

DEFINICION

Se debe considerar la Arteritis de Células Gigantes (ACG) y la Polimialgia Reumática (PMR) como un síndrome en el que se comparten mecanismos patogénicos y epidemiológicos, pero que clínicamente puede presentarse con diferentes expresiones clínicas. En este síndrome, lo característico es el compromiso inflamatorio de la pared de grandes vasos, especialmente ramas extracraneales de la cabeza, ramas de segundo a quinto orden de la aorta y, menos frecuentemente, la aorta misma, en pacientes de edad superior a 50 años. En la PMR, el compromiso vasculítico es incompleto y subclínico.

Existen cuatro manifestaciones clínicas de este síndrome, que son: 1) Arteritis craneal, 2) PMR aislada, 3) Compromiso de grandes vasos (ramas de la aorta) y/o aortitis y 4) Síndrome febril. Puede haber mezclas entre las diferentes presentaciones, especialmente con PMR.

PATOGENESIS

Los progresos en la comprensión de la ACG derivan de tres observaciones claves:

La ACG es una enfermedad dependiente de LT CD4, célula que “organiza” el daño.

La activación de LT en la pared arterial requiere de la activación de una célula presentadora de antígeno especializada, la célula dendrítica (CD). Las arterias de mediano tamaño, como la arteria temporal, contienen CD residentes que se ubican en el borde limitante con la capa media; estas CD funcionan articulando el sistema inmune innato con el adaptativo. En la arteria

normal están inactivas y expresan receptores S-100 y CCR6. Se especializan en captar antígenos y son sensoras del daño celular. En las arterias con vasculitis, las CD se activan expresando CD83 y CD86 y aportan señales coestimuladoras para la activación de LT; a través de la IL-18 pueden regular la liberación de $\text{INF } \gamma$ desde las células T. Además, las CD en la arteria inflamada producen grandes cantidades de quemoquinas CCL19 y CCL21, que se ligan a CCR7. La expresión de CCR7 deja atrapadas a las CD activadas y da inicio a una respuesta T anómala.

Existe una “especialidad de sitio” en que las células residentes en la pared arterial responden al ataque inmune en forma diferente según en el lugar que se encuentren.

Mecanismos de daño

En la ACG existen al menos dos diferentes procesos inmunopatogénicos que actúan en forma independiente. El componente vascular, en el que células inflamatorias infiltran la pared arterial causando un daño estructural que puede llevar a oclusión de su lumen, y el componente inflamatorio sistémico. Ambos componentes responden a un mismo estímulo, pero parecen tener un mecanismo patogénico diferente. La inflamación vascular se produce por una respuesta inmune adaptativa inadecuada y la inflamación sistémica es secundaria a una excesiva activación del sistema inmune innato.

Componente vascular

La lesión vascular de la ACG depende particularmente de las células T y posiblemente sea gatillada por

un antígeno microbiano, como virus parainfluenza tipo I, Parvovirus B19, herpes virus, clamidia o micoplasma, aunque faltan evidencias definitivas para asegurarlo.

Los principales componentes del infiltrado de la pared de los vasos son linfocitos T CD4 y macrófagos activados, que parecen entrar a la pared arterial a través de los vasa vasorum, produciendo un daño inicial en la adventicia y después penetrar a través de todas las capas de la pared de la arteria. En la adventicia, las células T encuentran señales estimuladoras, se expanden en forma clonal y liberan citoquinas, especialmente interferón gamma (INF- γ), que tiene como blanco principal a los macrófagos. Los macrófagos estimulados por INF- γ son reclutados en la pared del vaso, generando una reacción granulomatosa que produce daño por diferentes vías (Figura 1).

Hay dos factores que determinan el curso de la inflamación en la pared: uno es el tipo de diferenciación de las células T y el otro es la composición celular y de la matriz de la pared del vaso afectado.

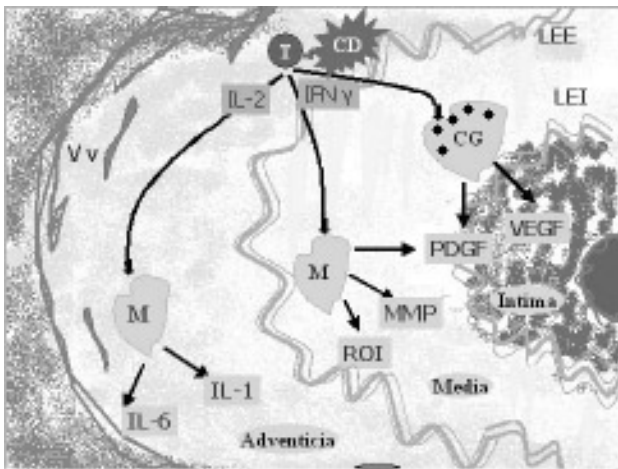


Figura 1. Mecanismo patogénico en el daño tisular de la arteritis de células gigantes.

T = Linfocito T, CD = Célula dendrítica, CG = Célula gigante, M = Macrófago, IL-1 = Interleuquina 1, IL-2 = Interleuquina 2, IL-6 = Interleuquina 6, INF- γ = Interferón gamma, ROI = Reactivos intermediarios del oxígeno, MMP = Matriz metaloproteínasa, PDGF = Factor de crecimiento derivado de plaquetas, VEGF = Factor de crecimiento vascular endotelial, Vv = Vasa vasorum.

Influencia del tipo de diferenciación de células T

Si la diferenciación es hacia células T productoras de INF- γ , se correlaciona con una marcada hiperplasia de la íntima y oclusión arterial.

Si la diferenciación es hacia clones T productores de altos niveles de IL-2 y bajos niveles de INF- γ , la vascu-

litis evoluciona sin oclusión luminal. La máxima expresión clínica de este mecanismo patogénico es la PMR sin vasculitis por criterios histopatológicos, pero con infiltración de la pared arterial con células T y macrófagos y detección *in situ* de IL-2, IL-6 e IL-1.

Influencia de la región del vaso afectado

El macrófago activado por estímulos de los LT induce diferentes mecanismos efectores, dependiendo de la región de la pared arterial donde se encuentre.

En la adventicia se especializan en producir citoquinas proinflamatorias que optimizan la estimulación del LT.

En la capa muscular lisa de la túnica media, la respuesta del macrófago se orienta hacia la producción de reactivos intermediarios del oxígeno (ROI), que inducen peroxidación de lípidos e injuria de la capa muscular y metaloproteinasas que inducen fragmentación de la lámina elástica interna.

En la unión media-íntima, los macrófagos liberan factores de crecimiento y factores angiogénicos, como *platelet-derived growth factor* (PDGF) y *vascular-endotelial growth factor* (VEGF)

Respuesta al ataque inmune

El ataque inmune activa un programa de respuesta al daño de la arteria. En esa respuesta los miofibroblastos migran y se ubican en el lado endotelial de la íntima, proliferan y depositan matriz extracelular. Como resultado de esto, el lumen arterial es estenosado u ocluido.

Factores del huésped

Dado que no siempre se produce obstrucción del lumen, es probable que existan factores de riesgo del huésped que determinen el tipo de reacción arterial a la injuria.

En todo caso, es importante hacer notar que, mientras en las arterias medianas (temporal, subclavia, axilar) se produce obstrucción, en la aorta se producen aneurismas.

Componente inflamatorio sistémico

Esta respuesta se manifiesta como un síndrome inflamatorio sistémico que está mediado por el sistema inmune innato y representa una respuesta primitiva. Se caracteriza como una respuesta de fase aguda extrema, donde la IL-6 liberada de los monocitos circulantes juega un rol crítico. Su presencia y grado de activación no son una consecuencia de la inflamación vascular, dado que se ha demostrado que los monocitos de los pacientes con PMR sin vasculitis se activan de igual forma (Figura 2).

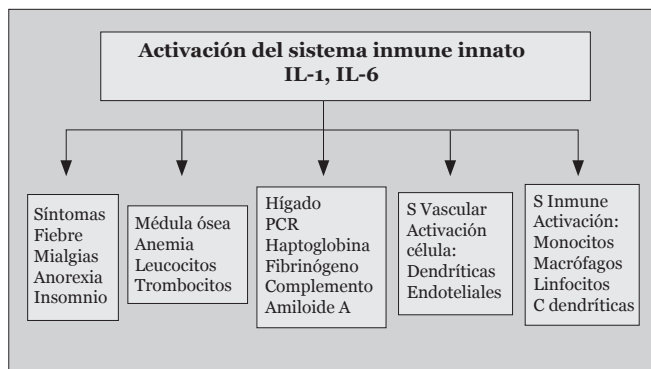


Figura 2. Efectos del sistema inmune innato en el síndrome ACG/PMR

EPIDEMIOLOGIA

El síndrome de ACG y la PMR, así como también los otros cuadros clínicos relacionados, se presentan casi exclusivamente en individuos sobre los 50 años; de hecho, esta edad es uno de los criterios para diferenciar ACG de la Arteritis de Takayasu, que es otra vasculitis de grandes vasos que afecta a la aorta y sus ramas.

La incidencia de ACG y PMR aumenta progresivamente con la edad y es más frecuente en mujeres que hombres.

La prevalencia de ACG y PMR es mayor en países escandinavos y en descendientes de europeos del norte. La incidencia de ACG es de 15-25 casos por 100.000 personas de más de 50 años. Ocurre con mucha menos frecuencia en europeos del sur: 6 casos por 100.000 personas, y en negros o hispanicos: 1-2 casos por 100.000 individuos.

La incidencia de PMR es dos a tres veces más frecuente que ACG: 20-25 por 100.000 personas sobre 50 años en Europa del norte y 10 por 100.000 en Europa del sur.

FACTORES GENETICOS

Se ha asociado al alelo HLA-DR4 con un aumento de riesgo de ACG, pero no de la severidad de la enfermedad, a diferencia de lo que pasa con Artritis Reumatoide.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síndrome de ACG y PMR se presenta en forma aguda o insidiosa en personas sobre los 50 años. Las manifestaciones clínicas son variadas y son dependientes del daño vascular o de la inflamación sistémica (Tabla 1).

Sensibilidad y especificidad de las manifestaciones clínicas

Las manifestaciones comunes como cefalea o aumento de VHS son poco específicas; en cambio, la claudicación mandibular o la diplopía son más específicas, pero menos frecuentes. La sinovitis ha sido asociada con escasa posibilidad de síndrome ACG - PMR.

El clínico debe conocer bien las manifestaciones típicas del síndrome, pero debe estar muy atento para reconocer las presentaciones atípicas.

CLASIFICACION

Desde el punto de vista clínico se pueden distinguir cuatro subtipos de presentaciones:

- Arteritis craneal (arteritis de la temporal)
- Síndrome de inflamación sistémica.
- Compromiso de la aorta y sus grandes ramas.
- Polimialgia reumática aislada.

Estos subtipos comparten principios patogénicos, no son excluyentes entre sí y pueden tener sobreposición de manifestaciones (Figura 3).

Arteritis craneal (arteritis de la arteria temporal)

La mayoría de los pacientes con ACG tienen lesiones en las ramas de las carótidas, como la arteria temporal superficial, occipital, oftálmica, arteria ciliar posterior y arterias vertebrales. En el 80%-90% de los pacientes se encuentran evidencias histológicas de vasculitis. También pueden comprometerse las carótidas interna y externa.

Clásicamente consultan por cefalea severa y muchas veces refractaria al tratamiento con analgésicos y sensibilidad en el cuero cabelludo. Puede asociarse en el 50% de los casos con claudicación de los músculos maseteros y temporales que provocan claudicación mandibular, que es muy específica de la enfermedad. Infrecuentemente se encuentra isquemia de la lengua, cara, cuello, inflamación de la cara, disfagia u odinofagia.

Al examen, las arterias craneales superficiales, especialmente la temporal, pueden verse engrosadas o palparse sin pulsos, duras, nodulares y sensibles.

Cuando hay compromiso de las arterias oftálmicas o arterias ciliares, se presentan síntomas visuales, como pérdida visual aguda y dolorosa uni o bilateral, por lo que se constituye en una emergencia oftalmológica. Cuando se afecta un ojo, existe el 50% de posibilidades que se afecte también el contralateral si no se trata precozmente. Otros síntomas oculares son amaurosis fugax, que consiste en un borramiento visual de corta duración que aparece con el ejercicio o cambios postu-

rales y puede acompañarse de visión borrosa postural y diplopía. Puede preceder a la ceguera completa y definitiva. El fondo de ojo puede mostrar edema de papila, hemorragias en astillas y exudados algodonosos en las áreas peripapilares.

Síndrome inflamatorio sistémico con arteritis

ACG puede presentarse sin hiperplasia de la íntima y sin estenosis ni oclusión del lumen arterial. Estos pacientes no desarrollan isquemia tisular y los síntomas predominantes son los de un síndrome inflamatorio sistémico. Los síntomas de presentación son fiebre de origen desconocido, pérdida de peso progresiva, sudoración nocturna, anorexia y gran compromiso del estado general.

El riesgo de pérdida visual es menor que cuando hay arteritis craneal. La biopsia de la arteria temporal es el procedimiento diagnóstico de elección y debe ser realizada aun con el examen de la arteria temporal normal.

Compromiso de la aorta y sus grandes ramas

Esta forma de presentación está siendo reconocida con más frecuencia que antes, especialmente el compromiso de subclavias y arterias axilares. Sólo en el 50% de los casos la biopsia de la arteria temporal muestra vasculitis. El diagnóstico se hace con angiografía y no con biopsia. Las manifestaciones características son síndrome del arco aórtico con claudicación de los brazos, ausencia o asimetría de pulsos y presión arterial, parestesias y a veces gangrena distal. La inexistencia de síntomas craneales (cefalea, alteraciones visuales o claudicación mandibular) hace difícil el diagnóstico.

El compromiso aórtico se estima que ocurre en el 10%-15% de los pacientes, aunque puede ser más frecuente y asintomático. El compromiso craneal habitualmente precede a la aortitis. Cualquier parte de la aorta puede ser afectada, pero es más frecuente su compromiso en el tórax. A diferencia del compromiso de las arterias craneales, que es obstructivo, en la aorta se produce dilatación o aneurismas. Las consecuencias clínicas incluyen disección de la aorta, ruptura de la aorta e insuficiencia valvular aórtica. Desde el punto de vista histológico, la ACG de la aorta puede ser indistinguible de la Arteritis de Takayasu. Dado que una ruptura de la aorta puede ser fatal, es importante monitorizar a los pacientes con ACG por varios años después del diagnóstico con radiografía de tórax, TAC o RNM para detectar aortitis.

Polimialgia reumática aislada

Los pacientes con PMR se presentan clínicamente con dolor y rigidez en los músculos del cuello, cintura escapular y pelviana, con conservación de los rangos

de movimiento pasivo de las articulaciones adyacentes. El cuadro se acompaña de síntomas sistémicos, como fiebre de bajo grado, gran compromiso del estado general, sudoración nocturna y baja de peso. Aproximadamente el 40% de los pacientes con arteritis craneal tienen PMR, y 10% de los con PMR tienen inicialmente vasculitis en la biopsia de la arteria temporal. Otras veces la PMR precede a la arteritis.

Cuando los pacientes con arteritis en tratamiento con prednisona recaen, la mayoría de las veces lo hacen con síntomas de PMR. No se sabe bien en qué sitio se inicia el compromiso inmunológico de la PMR. Se ha dicho que los pacientes con PMR presentan bursitis de hombros y caderas, pero se debe tener mucho cuidado en no confundir PMR con AR del adulto mayor. Se debe considerar que sinovitis es un factor predictor negativo para PMR.

DIAGNOSTICO

Laboratorio

La elevación de la VHS es un elemento muy importante en el diagnóstico del síndrome de ACG y PMR, especialmente con un cuadro clínico compatible en un paciente de riesgo. Lo mismo sucede con las proteínas de fase aguda, especialmente la PCR, que responde muy directamente a los niveles de IL-6. Como respuesta a la inflamación crónica también se produce anemia normocítica, normocrómica, trombocitosis y alteraciones de las pruebas hepáticas, como elevación de las fosfatasas alcalinas. Hay casos poco frecuentes de ACG y PMR con VHS y PCR normales.

Biopsia

El estudio histológico es fundamental para el diagnóstico de ACG, dado que el laboratorio general es inespecífico y que el tratamiento con corticoides no es inocuo.

Se debe realizar una biopsia de la arteria temporal que tiene bajo riesgo; la muestra debe ser de un tamaño no menor a 2 a 3 cm. Se debe realizar la biopsia en el lado afectado y, si es negativa, pero el cuadro clínico es muy sugerente, en el lado contralateral. Aunque lo ideal es realizar la biopsia antes de iniciar el tratamiento con prednisona, no se debe posponer el tratamiento en los pacientes con riesgo de compromiso visual.

Imágenes

El rol del estudio con imágenes está aumentando en el síndrome ACG y PMR, especialmente cuando se busca el compromiso de aorta y grandes vasos.

Cuando hay obstrucción, ésta se observa con límites progresivos y suaves. Los sitios más afectados son la zona distal de la subclavia, cualquier porción de la arteria axilar y la parte proximal de la arteria braquial. Puede haber compromiso de carótidas y arterias vertebrales, pero no hay compromiso de arterias intracraneales.

Aparte de la angiografía convencional y la angiografía por sustracción digital, la TAC y la RNM son de gran ayuda para observar oclusión o dilatación luminal. Técnicas de TAC y RNM con medios de contraste son útiles para observar engrosamiento de la pared de los grandes vasos. La RNM en tres dimensiones con medio de contraste sirve para ver alteraciones del arco aórtico.

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SINDROME ACG Y PMR

Manifestaciones secundarias al daño vascular

Frecuentes (30%-80% de pacientes)

Cefalea	Intensa, frecuentemente localizada, a veces pulsátil.
Dolor cuero cabelludo	Sensibilidad en área temporal que aumenta con la palpación, peinarse o ponerse lentes.
Cambios arteria temporal	Arteria sensible, gruesa o con nódulos.
Claudicación mandibular	Puede ser inducida al comer o hablar.

Poco frecuentes (< 20% de pacientes)

Síntomas oculares	Pérdida visual parcial o completa, amaurosis fugax, ceguera unilateral o bilateral permanente, déficit músculos oculares externos.
Disfagia dolorosa	
Odinofagia	
Síntomas respiratorios	Tos seca.
Claudicación brazo-mano	Provocado por el uso, puede haber parestesias.
Alteración de pulsos y PA	Pulsos y/o presión arterial asimétricos o ausentes en extremidad superior.

Infrecuentes (< 5% pacientes)

Isquemia del SNC	Insuficiencia vértebro vasilar, alteración equilibrio, ceguera cortical, confusión.
Claudicación de la lengua	
Dilatación de aorta proximal	Insuficiencia aórtica.
Infarto del miocardio	
Neuropatía periférica	
Sordera	
Gangrena tisular	Cuero cabelludo, lengua, extremidades.

Manifestaciones secundarias a la inflamación sistémica

Frecuentes (40%-100% pacientes)

Proteínas de fase aguda	Aumento de VHS, PCR, IL-6 y otras PFA, alteración de pruebas de función hepática, trombocitosis.
Anemia	Normocítica y normocrómica.
Polimialgia reumática	Dolor y rigidez de cintura escapular y pelviana.
Compromiso general	Fiebre, anorexia, baja de peso, astenia, adinamia, sudoración nocturna, depresión.

Infrecuentes (< 20%)

Sinovitis periférica	¿Muñecas? ¿Bursitis hombros?
----------------------	------------------------------

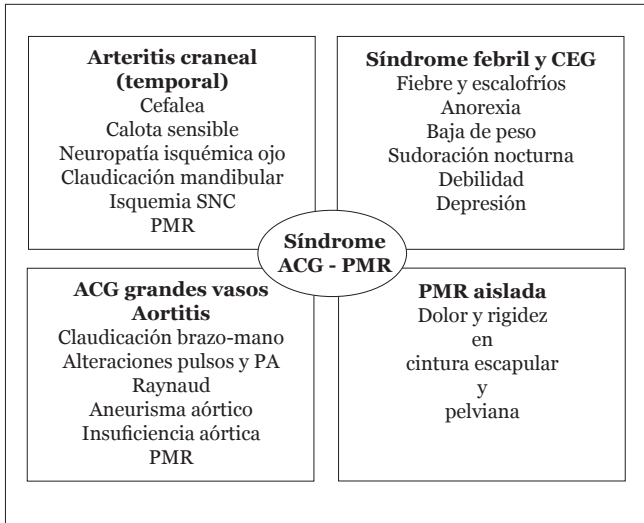


Figura 3. Cuadros clínicos del síndrome ACG/PMR.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ACG se basa en los corticoides. Casi todos responden a dosis iniciales de prednisona 1 mg/kg/día; casi siempre hay una respuesta rápida entre 24-48 hrs. Esta dosis se mantiene unas 4-6 semanas, hasta revertir el cuadro clínico y hacer desaparecer la inflamación sistémica basándose en la VHS y PCR. Luego se comienza a disminuir muy lentamente, casi un 10% cada dos semanas. Con el tratamiento esteroi- dal ha disminuido la frecuencia de ceguera definitiva.

La excelente respuesta a los corticoides se ha considerado una prueba diagnóstica. El tratamiento debe

mantenerse entre 12-24 meses, y a veces hasta cuatro años; son habituales las recaídas.

La PMR puede tratarse con dosis de prednisona mucho menores; habitualmente se inicia con dosis de 20 mg/día. Después de 4-6 semanas se disminuyen muy lentamente, casi 2,5 mg cada dos semanas. También hay frecuentes recaídas y hay que permanecer expectantes ante un posible paso a ACG craneal o compromiso de grandes vasos.

Los inmunosupresores no han mostrado utilidad en la enfermedad ni como ahorradores de prednisona.

En la actualidad se recomienda agregar aspirinas en dosis de 100 mg/día al tratamiento y obviamente preocuparse de la prevención de la osteopenia u osteoporosis secundaria al tratamiento esteroi- dal.

PRONOSTICO

El pronóstico de la ACG y PMR es bueno si se trata correctamente. En la ACG las expectativas de vida son las mismas que la población general, y en la PMR parecen ser aun mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Weyand C y Goronzy J. Mechanisms of disease: Medium and large vessel vasculitis. N Engl J Med 2003; 349:160-169.
- Weyand C y Goronzy J. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. Ann Intern Med 2003; 139:505-515.
- Weyand C y Goronzy J. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica and Takayasu`s arteritis. In: PRIMER on Rheumatic diseases. 12 Edition, John Klippel, Editor, pgs 397-405.
- Pacheco D y Alvarez ME. Avances en el diagnóstico de las vasculitis sistémicas. Rev Méd de Chile 1999; 127:1255-1263.