

Inmunopatogenia de la Arteritis de la Temporal

Carolina Díaz G.,¹ Patricia Abumohor G.,² M. Angélica Marinovic M.³

¹Médica Becada de Inmunología Clínica, Hospital Clínico, Universidad de Chile

²Médica Reumatóloga, Clínica Las Condes

³Médica Inmunóloga, Sección Inmunología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

La arteritis de la temporal, clasificada como una vasculitis que compromete vasos de gran y mediano calibre, debe ser considerada como una emergencia médica, dado el potencial de causar ceguera y accidentes vasculares. La lesión típica corresponde a granulomas en la pared vascular, los que están constituidos por macrófagos y células T CD4+. Éstos se activan en la adventicia, luego de interactuar con las células dendríticas nativas. La injuria tisular es mediada por diversos subtipos de macrófagos, los que ejercen las diferentes funciones efectoras. El daño que domina en la capa media resulta del estrés oxidativo y determina la apoptosis de las células musculares lisas y la nitración de las endoteliales. Por otro lado, factores de crecimiento derivados de macrófagos determinan la hiperplasia intimal y la consecuente oclusión luminal. Las manifestaciones clínicas se relacionan estrechamente con el sitio isquémico. El tratamiento de elección son los corticoides sistémicos, los cuales pueden asociarse a inmunosupresores como también con agentes biológicos.

Palabras clave: Inmunopatogenia, vasculitis, linfocitos T CD 4+.

Summary

Temporal arthritis, which is classified as a large-and medium-caliber vessel vasculitis, should be considered as a medical emergency, given its potential to cause blindness and strokes. The injury typically corresponds to granulomas in the vascular wall, which are composed of macrophages and CD4+ T cells. They are activated in the adventitia, after interacting with native dendritic cells. Immunopathological mechanisms involve different subtypes of macrophages,

which exert different effector functions. Damage that prevails within the median layer is secondary to oxidative stress and triggers apoptosis of smooth muscle cells and nitration of endothelial cells. On the other hand, growth factors derived from macrophages determine intimal hyperplasia and subsequent luminal occlusion. Clinical manifestations are closely related to the ischemic site. The treatment of choice is systemic corticosteroids, which can be associated with immunosuppressive drugs as well as biological agents.

Key words: Immunopathology, vasculitis, CD4+ T cells.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción clínica de esta enfermedad fue realizada por Hutchinson ya en el siglo XIX.⁽¹⁾ Sin embargo, sólo existe evidencia de un nuevo reporte recién en 1930, cuando Horton publica la apariencia histológica de este cuadro.⁽²⁾

La clasificación actual de las vasculitis, según el consenso de Chapel Hill,⁽²⁾ las divide en compromiso de vaso de gran calibre, que incluye la arteritis de la temporal y de Takayasu, de mediano calibre, como la poliarteritis nodosa y la enfermedad de Kawasaki, y de vaso de pequeño calibre, que involucra la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica y vasculitis por hipersensibilidad.

La **Arteritis de Células Gigantes (ACG)** se define como una **vasculitis sistémica**, de curso crónico, que afecta a las arterias de **gran y mediano calibre**, las que se caracterizan por la presencia de una capa elástica bien desarrollada. El proceso inflamatorio involucra preferentemente a la arteria aorta y sus ramas extracraneales, dentro de las cuales es la arteria temporal la que resulta más frecuentemente afectada.⁽³⁾

Corresponde a la vasculitis primaria más frecuente;⁽⁴⁾

Correspondencia: Carolina Díaz Gallardo

Fono: 07-8787068

Email: caropaz22@yahoo.es

su incidencia varía entre un 15-25 por 100.000 personas en el grupo de mayor riesgo.^(1, 3) La **edad** es considerada como el principal **factor de riesgo**, siendo más susceptibles los mayores de 50 años, incrementándose el riesgo al aumentar la edad.^(1, 5) Existe además un claro predominio en el **sexo femenino**; las mujeres son entre dos a cuatro veces más susceptibles que los varones.^(1, 6, 7) La incidencia también fluctúa enormemente en distintas **áreas geográficas**; es así como esta patología es casi exclusiva de la raza blanca, particularmente en descendientes escandinavos, independientemente del lugar de residencia de éstos,^(3, 8) al contrario de lo que sucede en la población hispana, quienes presentan una muy baja incidencia.⁽⁸⁾

La **mortalidad** de los pacientes con ACG es similar a la de la población general para una edad y sexo determinados.^(9, 10) Sin embargo, Nuenninghoff y cols. demostraron que la mortalidad es notoriamente más alta cuando los individuos presentan disección de la aorta torácica, con una sobrevivida media de sólo 1,1 año.⁽⁹⁾

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El inicio de los síntomas es generalmente gradual; sólo ocasionalmente se presenta de manera abrupta,^(6, 11) existiendo un amplio espectro de manifestaciones clínicas,^(1, 12-15) con características atribuibles tanto a las **complicaciones locales**, secundarias a la injuria vascular, como a la **inflamación sistémica**. Los **síntomas sistémicos** están presentes en al menos el 50% de los casos.^(6, 16) Aunque la fiebre es usualmente de baja cuantía, en un 15% de los pacientes ésta puede alcanzar los 40° C,⁽¹¹⁾ siendo una de las causas que deben descartarse ante un cuadro de fiebre de origen desconocido.

Anorexia, sudoración nocturna, baja de peso y claudicación mandibular pueden también asociarse a este cuadro.⁽¹²⁾

Por su parte, la **cefalea** es el síntoma local más frecuente, presentándose en 2/3 de los individuos.⁽¹⁾ El dolor suele ser de localización temporal u occipital,⁽¹¹⁾ destacando al examen físico una arteria temporal engrosada, nodular, dolorosa a la palpación, y, en algunas oportunidades, es evidenciable eritema local.⁽¹¹⁾ El pulso puede estar disminuido o ausente. Ocasionalmente existe compromiso aislado o concomitante de la arteria occipital y/o facial.⁽¹¹⁾

En el 20% de los pacientes ocurre **pérdida de visión**, completa o parcial, uni o bilateral, presentándose como una manifestación temprana de enfermedad,⁽¹⁾ secundaria a una estenosis en la arteria oftálmica.^(1, 17) El paciente refiere oscurecimiento parcial de la visión (como una "cortina que va cubriendo el ojo") y/o diplopía, progresando

en algunas oportunidades hasta la amaurosis.^(1, 11) De no mediar tratamiento, el ojo contralateral se comprometerá una o dos semanas más tarde.^(11, 18)

En un 30% de los casos coexistirá **compromiso neurológico**,⁽¹⁹⁾ siendo las neuropatías la forma de presentación más frecuente (14%), las que incluyen mononeuropatías y polineuropatías periféricas de brazos y piernas.⁽¹¹⁾

Las **manifestaciones músculo-esqueléticas** son también habituales, destacando la sinovitis y artritis periférica.^(15, 20)

El **compromiso aórtico** se ha estimado en un 10%-15%; sin embargo, dadas la clínica silente y la dificultad de evaluar a un individuo con aortitis, este porcentaje pudiese ser aún mayor.⁽⁶⁾ Recientemente un estudio americano reportó 30 casos (18%) de aneurisma aórtico y/o disección descubiertos incidentalmente en 168 pacientes con arteritis de la temporal,^(21, 22) lo cual contrasta enormemente con lo publicado previamente por Óstberg, quien sólo encontró un 1,7% de aortitis en necropsias.⁽²¹⁾

Si bien la arteria aorta puede verse comprometida en toda su extensión, la región torácica es la más frecuentemente afectada. En contraste con el compromiso craneal, el compromiso de vasos de gran calibre no genera obstrucción arterial, sino dilatación y formación de aneurismas.^(20, 23) Tanto la disección como el aneurisma aórtico son complicaciones tardías,⁽²⁰⁾ siendo menos frecuente el compromiso de las arterias coronarias y cerebrales,^(20, 24, 25) las que pudiesen incrementar la mortalidad en el corto plazo.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Como consecuencia de la **respuesta de fase aguda**, cerca de la mitad de los pacientes presentan anemia con características de enfermedad crónica, de carácter leve a moderado, acompañada de **trombocitosis** y una marcada elevación de la **velocidad de sedimentación (VHS)**, la que constituye un sello característico de esta enfermedad. Una VHS sobre 50 mm/hr es uno de los criterios incluidos por la American College of Rheumatology para el diagnóstico de la ACG corresponde a Anexo 1.⁽¹⁾ Por lo tanto, ante un individuo perteneciente al grupo de mayor riesgo con una VHS elevada estamos en la obligación de descartar esta patología.⁽⁶⁾ Sin embargo, una VHS normal no descarta el diagnóstico (cerca del 23% de los enfermos se presenta con VHS dentro del rango de referencia).^(2, 26, 27)

La **proteína C reactiva (PCR)** es un indicador más sensible, tanto para el diagnóstico inicial como para el de las recaídas.⁽²⁷⁻³⁰⁾ A pesar de lo anterior, ésta no se encuentra incluida dentro de los criterios diagnósticos.

Por otro lado, la medición de la concentración de **interleuquina 6 (IL-6)** plasmática parece ser un buen marcador de actividad, pero aún muchos laboratorios carecen de los medios para su implementación.⁽²⁷⁻³¹⁾

Aproximadamente 1/3 de los pacientes presentan leves alteraciones en las **pruebas hepáticas**, caracterizándose por una elevación de las fosfatasa alcalinas.^(6, 16, 31) El **factor reumatoideo** y los **anticuerpos antinucleares** son usualmente negativos.^(16, 31)

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

El diagnóstico definitivo de ACG requiere del examen histológico del tejido arterial. Considerando la falta de especificidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio y las implicancias de una terapia corticoidal prolongada, la confirmación histológica debe ser realizada a la brevedad. En pacientes con riesgo de pérdida visual, el tratamiento debe ser instaurado de manera inmediata, siendo ésta la única excepción para iniciar terapia sin haber realizado la biopsia previamente.

La **biopsia de la arteria temporal** es considerada el estándar de oro, dado que posee un bajo riesgo asociado al procedimiento y una especificidad del 100%, pero una baja sensibilidad (15%-40%).^(11, 26, 32-34) Sin embargo, como el compromiso vascular discontinuo, entre el 7% y el 40% de los casos la biopsia puede resultar normal, por lo que se requiere de al menos 2-3 cm de tejido.^(11, 26, 32-34)

Histológicamente esta patología se caracteriza por una **panarteritis**, con **engrosamiento de la pared arterial** y presencia de un **infiltrado linfocítico-macrofágico**, ubicado generalmente en la **túnica media y en la unión de ésta con la capa íntima**.⁽³⁵⁾ **Células gigantes multinucleadas** están presentes en aproximadamente el 50% de los casos, sin ser una condición sine qua non para el diagnóstico.⁽³⁶⁾ A menudo, la íntima se encuentra hiperplásica, determinando una oclusión concéntrica del macrolumen arterial.⁽³⁷⁾

EXÁMENES IMAGENOLÓGICOS

Los exámenes de imágenes están adquiriendo un papel creciente en el diagnóstico, siendo determinantes en el diagnóstico diferencial con enfermedad de Takayasu en pacientes con arteritis de vaso de gran calibre y biopsia de arteria temporal negativa.⁽⁶⁾

Los sitios predilectos de compromiso corresponden a la porción distal de la arteria subclavia, a cualquier región de la axilar y a la parte proximal de la arterial braquial.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ La evaluación de la arteria carótida y vertebral es relevante sólo en pacientes con evidencia clínica de isquemia cerebral.⁽⁴¹⁾

La **radiografía de tórax** puede revelar en ocasiones la dilatación de la aorta, pero para un estudio más acucioso se requiere de una **angiografía convencional o digital con sustracción de imágenes**, de una **tomografía axial computarizada (TAC)** o de una **resonancia nuclear magnética (RNM)**. Tal como la angiografía convencional, la TAC y la RNM poseen una alta sensibilidad y especificidad en la detección de estenosis, oclusiones, dilataciones y aneurismas;^(42, 43) sin embargo, cada método provee información diferente acerca de estas anomalías.^(41, 44) Tanto la TAC como ciertas secuencias de la RNM tienen el potencial de proveer información acerca del engrosamiento de la pared vascular y pueden ser de utilidad estimando el grado de compromiso y la actividad inflamatoria.⁽⁶⁾

La TAC de alta resolución pesquiza engrosamientos e irregularidades de la pared aórtica y nos orienta al diagnóstico de aortitis.⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, dentro de sus desventajas se incluyen lo invasivo del método, la nefrotoxicidad del medio de contraste y las limitaciones de las imágenes en los planos coronal, sagital y axial. En contraposición, la AngioRNM tridimensional es un método no invasivo, que permite evaluar tanto los vasos cervicales como los del arco aórtico, dada su capacidad de efectuar cortes en planos oblicuos. Posee una especial capacidad en detectar edema de pared, parámetro indicativo de inflamación activa y resulta particularmente relevante en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.^(40, 46-48)

La **tomografía de emisión de positrones con 18-fluoro-deoxi-glucosa (PET)** puede detectar lesiones vasculares no identificables en la RNM y parece ser más confiable en el seguimiento de la actividad de la enfermedad.^(48, 49) Blockmans y cols.⁽⁴⁹⁾ demostraron que la captación de 18-fluoro-deoxi-glucosa en la aorta y en sus ramas primarias poseía una sensibilidad de 56% para el diagnóstico de ACG, con una especificidad del 98% y con un valor predictivo positivo del 93%. Sin embargo, dado el alto nivel de captación basal de 18-fluoro-deoxi-glucosa en el cerebro, este método no permite la evaluación de los vasos de mediano calibre.⁽⁴²⁾ En contraposición, la sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad de Takayasu es de 92%, con una especificidad y un VPP de 100% y un VPN de 85%, logrando demostrar actividad (inflamación) en muchos más sitios que aquellos clínicamente activos.⁽⁵⁰⁾ Actualmente persiste como una herramienta en investigación, requiriéndose nuevos estudios para validar su uso.⁽⁵⁰⁾

FACTORES DETERMINANTES DE LA ACG

La ACG es probablemente una enfermedad **poligénica**, en la cual existe tanto un **componente genético** como **ambiental**, que determinan la susceptibilidad así

como la severidad de la enfermedad. El incremento en la incidencia en países lejanos al Ecuador y en Escandinavia, como también en comunidades de EE.UU. con una fuerte influencia de inmigrantes escandinavos, asociado a escasos reportes de casos familiares, sugieren la influencia de ambos factores.⁽¹⁾

Como en muchas patologías autoinmunes, microorganismos han sido descritos como posibles instigadores, variando el espectro desde agentes virales a microorganismos bacterianos (por ejemplo, virus parainfluenza tipo I, parvovirus B19, virus herpes, *Chlamydia* y *Mycoplasma*).⁽⁵¹⁻⁵⁶⁾ Sin embargo, hasta ahora sólo existen reportes episódicos de la presencia de antígenos microbianos en la arteria temporal dañada, los cuales no han logrado ser corroborados,⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ y la evidencia de una respuesta inmune en la pared vascular dirigida específicamente contra algún patógeno es aún escasa.⁽⁶⁾ Al parecer, el reclutamiento de macrófagos portadores de antígenos de infecciones pasadas es un evento común en las lesiones inflamatorias, pudiendo no tener papel alguno en la iniciación del proceso.

A continuación se describirán algunos de los distintos factores determinantes hasta ahora estudiados y la evidencia que avala cada una de éstos.

1. Factores Ambientales

Puesto que la ACG se presenta con síntomas de tipo sistémicos, tales como fiebre, aumento de la VHS y compromiso del estado general, la **etiología infecciosa** ha sido en reiteradas oportunidades sugerida.

La evidencia epidemiológica avala la existencia de una fluctuación cíclica (cada 6-7 años) en la incidencia de ACG,^(1, 8) con significativas variaciones estacionales durante los periodos de verano y fines de invierno/comienzos de primavera,⁽³⁾ lo que pudiese implicar una etiología infecciosa o, al menos, la presencia de factores etiológicos exógenos.⁽³⁾

Es así como la causa viral ha sido sospechada, sin lograrse aún su confirmación. Inicialmente fue planteado dada la alta prevalencia de anticuerpos contra el virus parainfluenza tipo 1 en pacientes con ACG.⁽⁶⁰⁾ Adicionalmente, se describe una relación temporal entre el *pick* de incidencia de esta patología y epidemias de parvovirus B19, *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*.^(1, 51, 61) Sin embargo, estudios posteriores han sido incapaces de confirmar asociación alguna entre la ACG y estas enfermedades infecto-contagiosas.⁽⁶²⁾ Resulta interesante destacar que el parvovirus B19 se ha relacionado con la patogénesis de otras vasculitis, como la Granulomatosis de Wegener y la vasculitis cerebral en niños.⁽³⁾ Además se sugiere su

papel patogénico en la ACG, ya que ambos presentan similar fluctuación estacional y ritmicidad anual.⁽¹⁾ Lo anterior sería validado además por los reportes de la presencia de DNA de este virus en cortes histológicos de arteria temporal de pacientes con esta patología.⁽¹¹⁾

En síntesis, no existe evidencia convincente hoy en día que permita aseverar que la ACG corresponde a una vasculitis infecciosa verdadera; sólo existen reportes que permiten especular que factores ambientales como infecciones pueden gatillar al sistema inmune en un individuo susceptible, como lo han sugerido Russo y cols., quienes en un estudio clínico retrospectivo encontraron una correlación positiva entre diversas infecciones y la aparición de la enfermedad.⁽³⁾

2. Factores Genéticos

La posible influencia genética en la susceptibilidad a padecer esta enfermedad fue inicialmente sospechada dada la agrupación de casos en determinadas familias.⁽³⁾ Fue así como se llegó a determinar que la ACG representa el **mejor ejemplo de asociación entre vasculitis y los genes** ubicados en la región **HLA clase II**.⁽⁷⁾ La mayoría de los estudios demuestran asociación con los haplotipos HLA-DRB1*04 y DRB1*01,^(3, 11, 49, 62) estando éstos relacionados además con la severidad del cuadro clínico.⁽¹¹⁾ Estos haplotipos también han sido relacionados con la patogenia de la artritis reumatoide.⁽¹¹⁾

Adicionalmente, nuevos estudios han demostrado relación entre el polimorfismo genético y la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF) (asociado con el alelo codificante del microsátelite TNF-2,⁽⁶³⁾ la cual aumenta su expresión en la adventicia de los micro y neovasos⁽⁶⁴⁾ de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), y del antagonista del receptor de interleuquina-1 (IL-1Ra). Todas éstas determinarían susceptibilidad a la enfermedad, independientemente del tipo de HLA clase II;⁽⁶³⁾ sin embargo, se requieren estudios adicionales para clarificar el papel que desempeña cada uno de los polimorfismos encontrados.

PATOGÉNESIS DE LA ACG

Modelo de enfermedad emergente

Weyand y Goronzy han propuesto un modelo que pretende explicar la patogénesis de esta enfermedad.⁽⁶⁵⁾

En pocas palabras, ellos proponen que las distintas lesiones vasculares existentes en la ACG serían consecuencia de una **activación inapropiada del sistema inmune adaptativo**, particularmente de los **linfocitos T**

(LT).⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ Como se mencionó, la típica arteria que resulta afectada en esta enfermedad es aquella con un buen desarrollo de las capas de la pared arterial, incluyendo una íntima, una túnica media y una adventicia, todas separadas por una lámina elástica⁽⁶⁸⁾ y en los últimos años ha emergido, además del sistema inmune, la **arteria** como un participante crítico en el desarrollo del proceso fisiopatogénico.⁽⁶⁹⁾ Estudios recientes han demostrado el papel fundamental de la pared arterial en la modulación de la respuesta inmune.

Englobando lo anterior, existe una estrecha relación entre la naturaleza del LT y la respuesta macrofágica en la pared arterial,⁽⁶⁹⁾ lo que sugiere que el quiebre de la tolerancia tisular puede no reflejar la presencia de un antígeno, implicando así la directa participación de las células residentes en la arteria y sus estructuras en la estimulación de la respuesta patogénica de la célula T.

CARACTERÍSTICAS DE LA ADVENTICIA

Los **LTCD4+** y los **macrófagos activados** son los principales componentes del infiltrado de la pared vascular. Estos tipos celulares tienen la capacidad de penetrar a través de todas las capas de la pared arterial. Sin embargo, la injuria inmunológica primaria ocurre sólo a nivel de la adventicia, capa vascular más externa que posee una rica red vascular, la vasa vasorum.⁽⁷⁰⁾ Tanto las células T como las células presentadoras de antígenos (CPA) entrarían a la arteria por ésta y no por el lumen arterial principal. El acceso de las células inflamatorias desde el macrolumen es extremadamente infrecuente, dado que el gran flujo vascular impide la adhesión y transmigración leucocitaria.

En la **adventicia**, los LT encuentran señales estimuladoras que determinan la expansión clonal de éstos.⁽⁶⁾ Lo anterior se corrobora por estudios que han aislado de clones de LT idénticos tanto en la arteria temporal derecha como izquierda en un mismo paciente.⁽⁶⁹⁾ Esto permite suponer que si encontramos células T específicas para el mismo antígeno en distintas lesiones vasculíticas, el proceso primario debiese ocurrir fuera de la arteria, con siembra de LT de memoria a los tejidos periféricos inflamados.⁽⁶⁹⁾

Durante la activación local, las células T producen citoquinas, particularmente **Interferón- γ** (IFN- γ),⁽⁷¹⁾ el que actúa predominantemente a nivel de los **macrófagos**, reclutándolos y activándolos, determinando, de este modo, la formación de una prominente **reacción granulomatosa**, con aparición de células gigantes multinucleadas.^(6, 11) El IFN- γ es producido casi exclusivamente a nivel de la adventicia, distinguiéndose esta región como el sitio primario de activación de los LT.⁽⁶⁹⁾

Es importante mencionar que los **macrófagos** residentes en las diferentes capas de la pared arterial están comprometidos con diferentes mecanismos efectores.⁽⁶⁵⁾ En la adventicia, ellos se especializan en la producción de **citoquinas proinflamatorias**, las que optimizan la **estimulación de los LT**.

Adicionalmente, esta capa posee un elemento estructural que la predispone a la respuesta inmune. Una población de **células dendríticas** (CD) nativas se encuentra ubicada en el límite entre la capa media y la adventicia.⁽⁴²⁾ Estas células se disponen en forma de anillo en el borde externo de la lámina elástica externa. Presumiblemente, éstas se encuentran en este sitio ante la eventual entrada de patógenos. En **condiciones fisiológicas** presentan un fenotipo inactivo; si se encuentran con un antígeno y reciben las señales de activación dadas por las citoquinas proinflamatorias, se activarán y migrarán, vía linfática, hacia los linfonodos regionales, específicamente a la zona T, lugar donde se producirá la presentación antigénica a los LT vírgenes, los que se activan y posteriormente abandonan el ganglio, dirigiéndose al lugar de entrada del antígeno.⁽⁷²⁾

Las últimas investigaciones en relación a la vía de activación de las CD en individuos con ACG, han propuesto un papel relevante de los **Toll-like Receptors** (TLR). Estas células serían receptivas a los ligandos de TLR, con una estimulación óptima inducida por LPS (TLR-4) y con una activación parcial secundaria a la unión del ligando de TLR-2.⁽³⁷⁾ Estos ligandos han emergido como candidatos capaces de entregar las señales tempranas en vasculitis.

Luego de la activación, las CD debiesen migrar a los linfonodos regionales; sin embargo, en ACG éstas permanecen en la adventicia arterial. Un mecanismo que puede dar cuenta de este fenómeno es que en una arteria inflamada las CD producen las siguientes quimioquinas de homing: **CCL18, CCL10 y CCL21**, y expresan también el **receptor** para éstas.⁽³⁷⁾ Estas quimioquinas son usualmente producidas en los linfonodos y dirigen la migración de las CD hacia los órganos linfoides secundarios. Como en la ACG, las CD poseen también los receptores de éstas, permanecen atrapadas en el infiltrado vascular^(73, 74) y atraen a los LTCD4+, activándolos en este lugar.

CARACTERÍSTICAS DE LA TÚNICA MEDIA

En las **formaciones granulomatosas** que contienen un gran número de macrófagos activados, éstas se disponen preferentemente a nivel de la túnica media, en el límite entre ésta y la íntima, a menudo cerca de la lámina

elástica interna fragmentada.⁽⁶⁹⁾ Los granulomas forman una relación espacial única entre las células T activadas y los macrófagos, y dependen estrictamente de los LT y la presencia de un antígeno no digerible.⁽³⁷⁾ Se ha podido demostrar que la deficiencia de IFN- γ previene la formación de granulomas.⁽³⁷⁾

Los **macrófagos** en la capa de células musculares lisas (CML) de la **túnica media** se concentran tanto en la producción de **metaloproteinasas** (MMP), enzimas probablemente responsables de la digestión y fragmentación de la lámina elástica interna,⁽⁷⁵⁾ como de **intermediarios reactivos del oxígeno** (ROI).⁽⁷⁵⁾ Estos últimos inducen la peroxidación de lípidos, generando un daño secundario en las CML,^(3, 6) activando de este modo las vías de la apoptosis, con el consecuente adelgazamiento de la túnica media.⁽⁷⁶⁾

El **estrés nitrosativo** resultante de la acumulación de proteínas nitrogenadas afecta primariamente a las células endoteliales que revisten los capilares neoformados en la túnica media y es mediado por la acción concertada de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial y de los ROI producidos por los macrófagos de esta capa.⁽³⁷⁾ La nitración de proteínas puede alterar la cascada de señalización intracelular, modulando de este modo la función celular.

El estrés oxidativo ocurre en esta capa arterial únicamente, probablemente porque sólo los macrófagos de la media son capaces de generar ROI. Simultáneamente, los radicales libres derivados del oxígeno y sus metabolitos pueden dañar el tejido a través de diversos mecanismos, siendo el más importante de ellos la oxidación de los lípidos de membrana, determinando la desintegración estructural y muerte celular.

Lo anterior suscita una **respuesta protectora** por parte de la pared arterial, la cual incluye la inducción de la **enzima aldosa-reductasa**.⁽⁷⁶⁾ Esta keto-reductasa funciona como vía protectora, ya que limita la oxidación lipídica. En esencia, el microambiente de la pared arterial reacciona a la injuria inmune utilizando un patrón de respuesta que incluye un *up-regulation* de esta vía.⁽⁶⁹⁾

Por otro lado, una alteración estructural mayor consiste en la **neoformación de vasos sanguíneos**. Mientras que bajo condiciones fisiológicas tanto la media como la íntima están libres de capilares, el proceso injuriante determina neoangiogénesis,⁽⁶⁹⁾ siendo especialmente relevante en este proceso el factor de crecimiento de endotelio vascular (**VEGF**), el que deriva de las células gigantes multinucleadas. Lo anterior evidencia que este tipo celular no está sólo relacionado con la fagocitosis de detritus celulares. La concentración de VEGF está estrechamente relacionada con los niveles de IFN- γ .⁽⁶⁹⁾

CARACTERÍSTICAS DE LA ÍNTIMA

La mayor contribución de esta capa corresponde a la obstrucción luminal causada por su **hiperplasia masiva**.⁽⁶⁹⁾ Dentro de esta capa hiperplásica, las células T y los macrófagos también se acumulan, pero en un grado mucho menor a como lo hacen en la adventicia y túnica media.

El **asalto inmune** suscita un programa de respuesta a la injuria en la arteria.⁽⁷⁷⁾ En uno de esos patrones de respuesta, los **miofibroblastos** son movilizados y migran hacia el lumen, instalándose bajo la capa endotelial de la íntima, donde **proliferan y depositan matriz extracelular**. Como resultado de lo anterior, el lumen arterial se estenosa y/o ocluye.

No existe clara evidencia aún de que la oclusión trombótica juegue algún papel en la isquemia tisular. Como algunos pacientes no desarrollan obstrucción vascular, es probable que sean los factores de riesgo del huésped los que determinen el patrón de la reacción arterial a la injuria.

Es importante recalcar también que la destrucción aneurismal de los vasos y la hemorragia no ocurren en las arterias de mediano tamaño blanco de la ACG (arteria temporal, subclavia y axilar), siendo estas complicaciones restrictivas a la arteria aorta.⁽²⁰⁾

Como ya se mencionó, en la unión de la lámina media con la íntima, las células mononucleares y las gigantes multinucleadas secretan factores de crecimiento y angiogénicos, incluyendo factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)^(3, 6, 11) y VEGF,^(6, 42) con el objetivo de reparar los daños a nivel arterial. Sin embargo, estos cambios determinan también la degradación de la lámina elástica interna, eliminando la barrera que impedía la migración de los miofibroblastos, y regulando la hiperplasia concéntrica de la íntima,⁽⁷⁷⁾ con la consecuente oclusión luminal.^(3, 6, 11, 69) Se ha reportado que el nivel de PDGF en las lesiones vasculares se correlaciona directamente con el grado de oclusión luminal y con las manifestaciones clínicas de isquemia, sugiriendo que éste es un factor de crecimiento crítico para los miofibroblastos intinales.⁽³⁷⁾

Como es imaginable, la hiperplasia no puede ocurrir en ausencia de **angiogénesis**. Las arterias de mediano calibre reciben oxígeno a través de la difusión de éste desde el macrolumen o de la red capilar de la adventicia (vasa vasorum). En las arterias afectadas por ACG, el engrosamiento de la íntima está asociado a la formación de microvasos, los que se disponen a una distancia definida de la unión de la íntima con la media, formando un patrón circular. Resulta interesante destacar que la íntima no produce VEGF; de este modo, es probable que las células

precursoras endoteliales, formadoras de neovasos a nivel de la íntima, provengan de la lámina media o desde micro-ramas de la vasa vasorum en la adventicia.^(37, 69)

Se ha evidenciado que los macrófagos de la íntima también expresan la enzima óxido nítrico sintetasa-2 (NOS-2).⁽³⁷⁾ Sin embargo, el estrés nitrosativo se ha observado únicamente a nivel de la capa media, donde determina la nitración de las células endoteliales que revisten los vasos neoformados, alterando su funcionamiento.⁽⁷⁸⁾

De lo anteriormente expuesto, se puede concluir que los mecanismos destructivos de la pared arterial se encuentran asociados con los distintos mecanismos reparatorios,⁽¹¹⁾ o de otro modo, que la patología vascular en la ACG es el resultado tanto de la injuria inmunológica en la pared vascular, así como de la respuesta estromal a esta injuria.⁽³⁾

CITOQUINAS EN LA ACG

Dos factores determinan el curso de la inflamación intravascular: la diferenciación de los LT y la composición celular y de la matriz del vaso sanguíneo afectado.⁽⁶⁾ Una intensa estimulación de las células T con producción de una gran concentración de IFN- γ en el tejido se relaciona con una marcada hiperplasia e isquemia tisular.⁽⁶⁾ Si la diferenciación del LT en la lesión vascular es hacia la producción de altos niveles de IL-2 y bajos de IFN- γ , la vasculitis evoluciona sin oclusión luminal. En relación a esto se ha observado que en pacientes con PMR, la IL-2 está presente, mientras que el IFN- está ausente.⁽³⁹⁾ Si la PMR coexiste con la ACG, la concentración de IL-2 se encuentra algo más elevada que en pacientes que padecen únicamente de ACG.⁽³⁹⁾ La dominancia de IL-2 sobre IFN- γ ha sido demostrada en arterias temporales de pacientes con ACG de arteria subclavias.⁽⁶⁹⁾ También se ha determinado que individuos con isquemia ocular y claudicación mandibular poseen niveles más altos de IFN- γ .⁽⁶⁹⁾ Por lo tanto, la producción de IL-2 parece correlacionarse con la PMR y está inversamente relacionada con la oclusión del vaso y la isquemia craneal.

Como se mencionó, la concentración tisular de IFN- γ se asocia con la formación de células gigantes multinucleadas. Se ha identificado a un subgrupo de pacientes con bajos niveles de IFN- γ , los que se caracterizan por la presencia de síntomas como fiebre, baja de peso y severo compromiso del estado general, mientras que los síntomas de incompetencia vascular son mucho menos severos.⁽⁶⁹⁾ Este subtipo de ACG se describe mejor como un síndrome de inflamación sistémica combinada con una arteritis no estenosante. Esta correlación clínica sugiere que el IFN- γ

está involucrado en el proceso de obstrucción luminal. Una posible explicación estaría dada por la inducción de la formación de células multinucleadas. Los niveles de IFN- están muy correlacionados con los de VEGF y éste juega un papel crucial en la hiperplasia de la íntima.

PAPEL DE LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA

El punto distintivo de la ACG corresponde a la inflamación sistémica y el infiltrado inflamatorio de la pared vascular.

El **componente inflamatorio sistémico** en esta patología debe ser entendido como una **respuesta de fase aguda**, la cual es considerada como una reacción sistémica a un estrés severo, a una infección, a la necrosis tisular, entre otras injurias. Es mediada por el sistema inmune innato y representa el mecanismo de defensa más primitivo del huésped.⁽⁶⁾ Se genera vía cascada de señales, jugando la **IL-6** un papel central en la estimulación a nivel hepático de la síntesis de **proteínas de fase aguda**.⁽⁶⁾ Los monocitos circulantes corresponden a la principal fuente de esta citoquina.⁽⁶⁾ Su presencia y estado de activación no son consecuencia de la inflamación vascular, ya que este tipo celular en pacientes con PMR sin evidencia de lesiones vasculares presentan similar nivel de actividad.⁽⁶⁾

El mecanismo y sitio de activación de monocitos o macrófagos en ACG son aún desconocidos.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ACG

La **inflamación sistémica** y la **injuria a nivel de la pared arterial** se encuentran íntimamente relacionadas; sin embargo, ambas requieren un **enfrentamiento terapéutico absolutamente distinto** (Tabla 1).

Dentro de estos dos componentes determinantes de enfermedad, una serie de mediadores han emergido, los que utilizan los diferentes mecanismos patogénicos conocidos de la ACG. Estos mediadores son blancos promisorios para una estrategia terapéutica específica (Tabla 2).

a) Terapia Corticoidal

Los glucocorticoides son aún la mejor arma terapéutica para la ACG. Dosis iniciales de 40-60 mg/día de prednisona, o su equivalente, son recomendadas para las primeras dos-cuatro semanas de tratamiento.⁽⁴²⁾ Esta dosis se reduce gradualmente cada una-dos semanas, con un máximo de un 10% de la dosis total, continuándose el tratamiento generalmente por uno a dos años. En caso de ser necesario, éste podría ser indicado a permanencia.

TABLA 1.
POSIBLES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS VÍAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA ACG.

Mecanismo patogénico	Aproximación terapéutica
Estenosis vascular causada por la hiperplasia intimal	Uso de inhibidores de la agregación plaquetaria Inhibición de la proliferación de miofibroblastos
Proliferación intimal sostenida por la neoangiogénesis Daño oxidativo de las células musculares lisas de la capa media, con activación de éstas	Suprimir la neovascularización Inhibición de la formación de intermediarios reactivos del oxígeno
Secreción de INF- γ	Uso de aspirina (determina <i>down-regulation</i> de la producción de INF- γ)
Respuesta inmune innata	Inactivación de macrófagos, inhibición del factor NF κ β con corticosteroides

TABLA 2.
BLANCOS TERAPÉUTICOS EN ESTUDIO EN LA ACG

Molécula blanco	Metas terapéuticas
Interleuquina-1/ Interleuquina-6	Supresión respuesta fase aguda, inhibición de macrófagos
Factor de crecimiento transformante β	Modulación de la función macrófaga
Interferón- γ	Disrupción de la respuesta T adaptativa
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	Inhibición de la proliferación de miofibroblastos
Metaloproteinasas	Inhibición de la degradación de la matriz extracelular, bloqueo de la movilización de miofibroblastos.

Optimización del tratamiento corticoidal

La producción de citoquinas inflamatorias por el sistema inmune innato es un blanco altamente sensible a la acción inmunosupresora de los corticoides. Éstos actúan **inhibiendo** la vía del **factor nuclear-kB** (NF-kB), interrumpiendo de este modo una multitud de señales inflamatorias.⁽³⁷⁾ A modo de recordatorio, podemos mencionar que el factor de transcripción NF-kB está involucrado en la transcripción de numerosos genes relacionados con la síntesis de **IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-13, TNF y la lipotoxina- α** .⁽⁷⁹⁾ Lo anterior explica por qué los síntomas inflamatorios sistémicos causados por la estimulación del sistema inmune innato son altamente sensibles a la acción corticoidal.⁽⁸⁰⁾

La respuesta inmune en la arteria, sin embargo, es relativamente resistente y persistente, a pesar de un tratamiento esteroideal prolongado.⁽⁶⁹⁾ Esto refuerza lo postulado previamente, que los dos componentes de la ACG pueden requerir intervenciones terapéuticas distintas (Tabla 1).

La habilidad de los corticoides en prevenir la ceguera⁽³⁷⁾

puede deberse a la reducción del edema de la pared vascular o a la interrupción de la activación de las células dendríticas en la adventicia.⁽³⁷⁾

Sin embargo, dada la limitada eficacia de esta terapia en la eliminación de la inflamación vascular, el valor del uso actual de corticoides necesita ser reevaluado, sobre todo si consideramos que la pérdida de la visión fluctúa entre un 5% y un 25% de los pacientes tratados.⁽⁸¹⁾

Si bien en el año 1973 se recomendaba la mantención del tratamiento por seis a 12 meses, Beevers y cols.⁽⁸¹⁾ reconocieron la naturaleza crónica de esta patología y la necesidad de mantener el tratamiento por varios años. La tasa de recaída durante el tratamiento corticoidal ha sido reportada entre un 30% y sobre el 80% en pacientes seguidos entre uno-cuatro años.^(81, 82) Luego de dos-tres años de terapia, cerca del 50% de los pacientes mantienen su dependencia al medicamento.⁽⁸¹⁾

Por otro lado, es importante recordar que esta patología se presenta en adultos mayores, los cuales frecuentemente presentan comorbilidades, como diabetes mellitus,

hipertensión arterial y/o hiperlipidemia, dificultándose aún más el buen control metabólico de éstas con el uso de estos fármacos.⁽⁴²⁾ El riesgo de fracturas óseas y cataratas son de cinco y tres veces superiores a la población sana, respectivamente.⁽⁸¹⁾

El requerimiento de un tratamiento corticoidal prolongado, así como la meta de reducir la morbilidad asociada a la enfermedad y terapia, han llevado a los investigadores a explorar el uso de agentes adyuvantes.

b) Terapia adyuvante en la ACG

Numerosos estudios han explorado la utilidad del **Metotrexato** (MTX) y de la **Azatioprina** como medios para lograr un mejor control de la enfermedad y una menor dependencia a la terapia corticoidal. Dos estudios randomizados, doble ciego, placebo-controlados con MTX semanal han concluido. En ambos, la disminución en el uso de glucocorticoides fue rápida; así, en ausencia de recaídas, el retiro completo del medicamento pudo ser consumado a los cuatro⁽⁸²⁾ o seis meses.⁽⁸¹⁾ Sin embargo, en ambos estudios las recaídas fueron frecuentes y la primera de éstas ocurrió con igual frecuencia en los dos grupos (sólo corticoides vs corticoides + MTX). Sin embargo, la frecuencia con que ocurre más de una recaída fue diferente en ambos estudios. Jover y cols.⁽⁸²⁾ encontraron que el MTX disminuye la frecuencia de la segunda recaída y el uso acumulativo de corticoides, mientras que Hoffman y cols.⁽⁸¹⁾ no encontraron mayores beneficios con el uso de MTX. Aún se mantiene incierta la explicación para estas diferencias.

c) Terapia con agentes biológicos en la ACG

Los **inhibidores del TNF- α** , tales como el Infliximab (IFX), Etanercept, Adalimumab y el antagonista del receptor de IL-1 han demostrado anular la respuesta inflamatoria y disminuir, de este modo, el daño tisular en pacientes con artritis reumatoide, por lo cual se están comenzando estudios en otras patologías, en las cuales el macrófago y la respuesta tipo Th1 tienen un papel central. Es así como, dada la patogenia de ACG, se sugirió que interfiriendo la injuria vascular causada por los productos de los macrófagos activados y los linfocitos Th1, mediante el bloqueo de la IL-1, IFN- y TNF, se podía controlar la enfermedad.⁽⁸⁴⁾

El uso de IFX como terapia adyuvante a los glucocorticoides fue recientemente investigado en un estudio controlado, multicéntrico, randomizado, doble-cego.⁽⁸⁵⁾ Así, 44 pacientes randomizados en una proporción 1:2 (placebo, n = 16, IFX, n = 28), en 22 centros, distribuidos en cinco países, fueron seguidos durante 22 semanas. Este estudio concluyó que no existen diferencias entre ambos

grupos en lo relacionado a: 1) la proporción de pacientes que se mantienen libres de recaídas (50% placebo vs 43% IFX, p = 0,651), 2) la dosis acumulada de corticoides (placebo: X \pm DS = 31179 \pm 971 mg vs IFX: 3051 \pm 70 mg, p = no significativa) y 3) entre los pacientes que tuvieron la primera recaída los días cuando ésta ocurrió (X placebo: 84,5, IFX: 96,5, p = no significativa).⁽⁸¹⁾

En conclusión, ninguna terapia evaluada hasta este momento, incluyendo el MTX y más recientemente un inhibidor del TNF, IFX, ha mostrado resultados esperanzadores para el manejo de la ACG.⁽⁸³⁾ A la fecha no existen terapias efectivas, ya sea para el control de la sintomatología clínica como para afectar el curso de la enfermedad.⁽⁴²⁾

d) Aspirina

A pesar de que la oclusión tromboembólica no constituye un mecanismo patogénico en la ACG, beneficios terapéuticos han sido reportados con el uso de bajas dosis de aspirina,⁽³⁷⁾ como la reducción del riesgo de complicaciones isquémicas cerebrales.⁽⁴²⁾ Es así como dos estudios de cohortes retrospectivos han demostrado que el uso de una aspirina infantil en conjunto con Prednisona es más efectivo en prevenir la pérdida visual así como eventos cerebrales isquémicos si se compara con el uso de Prednisona sola.⁽⁸⁶⁾

Su acción está asociada a la prevención de la agregación plaquetaria, lo que es potencialmente efectivo incluso en pacientes que presentan oclusión luminal parcial.⁽³⁷⁾ Adicionalmente, la aspirina interfiere en la activación de la transcripción del gen de IFN- γ , mecanismo de acción que puede ser particularmente útil en inhibir la infiltración granulomatosa por las células T.^(42, 87)

e) Profilaxis infecciosas

Uno de los mayores errores cuando se utilizan Ciclofosfamida y Prednisona es la falta de indicación de profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* y tuberculosis. En contraste con lo que sucede en VIH, no existen guías para el uso de profilaxis en pacientes con vasculitis; sin embargo, una de las reglas en las enfermedades reumatólogicas es el uso de profilaxis para estas dos enfermedades en cualquier paciente tratado con una combinación de altas dosis de corticoides (más de 20 mg de Prednisona por más de dos semanas) y/o cualquier otro agente inmunosupresor.⁽⁸⁸⁾

CONCLUSIONES

Como consecuencia del envejecimiento paulatino de la población en los países desarrollados resulta espera-

ble que el número de personas en riesgo de padecer esta enfermedad se duplique dentro de los próximos 25 años. La forma de presentación clásica consiste en un cuadro de instalación gradual, caracterizado por cefalea, pérdida de la visión, sin olvidar que debe ser descartada ante un cuadro de fiebre de origen desconocido. Al examen físico destaca una arteria temporal engrosada, nodular y dolorosa a la palpación.

La lesión inmunológica característica de la ACG corresponde al granuloma, el cual está formado por linfocitos T activados y macrófagos. Aunque la injuria tisular es el resultado de estas lesiones, la patogenia no es la destrucción de la pared arterial, la formación de aneurismas ni las hemorragias. En cambio, ésta es secundaria a la respuesta arterial al ataque inmune, con la formación de una íntima hiperplásica, con consecuencias clínicas como la isquemia tisular correspondiente. Los macrófagos, las células T y las células vasculares residentes interactúan a distintos niveles, y es la estructura de las capas de la

pared arterial un factor dominante en la modelación de la respuesta inmune. Esta respuesta, que se desarrolla en la arteria, es absolutamente heterogénea, con un patrón característico de producción de citoquinas.

Por otro lado, las nuevas estrategias terapéuticas emergentes, como la inmunoterapia, han ampliado el blanco de acción, involucrando no sólo la supresión de células T y de macrófagos, sino también la disrupción de las vías de comunicación entre las células arteriales residentes y el sistema inmune. Sin embargo, aún no existen tratamientos efectivos para el control de esta patología, por lo cual nuevos estudios y evidencias suficientes son requeridos (Anexo 1).

Estos criterios fueron formulados en el año 1990 por la American College of Rheumatology.⁽¹⁾

Se deben cumplir con al menos tres de estos cinco criterios para calificar esta vasculitis como arteritis de células gigantes. La presencia de tres o más criterios otorga una sensibilidad de 93,5% y una especificidad de un 91,2%.⁽⁸⁸⁾

**ANEXO 1.
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ARTERITIS DE LA TEMPORAL**

CRITERIOS	DEFINICIÓN
> o igual a 50 años	El desarrollo de los síntomas o hallazgos al examen se pesquisan a partir de los 50 años
Cefalea	Cefalea de reciente comienzo o de localización inhabitual
Anormalidades en la arteria temporal	Dolor a la palpación o disminución del pulso, sin relación a arteriosclerosis de las arterias cervicales
Elevación de la velocidad de sedimentación (VHS)	Valor > o igual a 50 mm/hr
Hallazgos anormales en la biopsia de la arteria temporal	La biopsia demuestra vasculitis caracterizada por el predominio de infiltrado mononuclear o inflamación granulomatosa, usualmente con presencia de células gigantes multinucleadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salvarino C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *NEJM* 2002; 347(4):261-271.
2. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1122-8.
3. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology* 2003; 42:413-421.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-99.
5. Makki RF, al Sharif F, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Ollier WE, Hajeer AH. RANTES gene polymorphism in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:391-393.
6. Weyand C, Goronzy J. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Annals of Internal Medicine* 2003; 139(6):505-515.
7. Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, Nordborg E. The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population. *Rheumatology* 2003; 42:549-552.
8. Nordborg C, Nordborg E, Petursdottir V, Fyhr IM. Calcification of the internal elastic membrane in temporal arteries; its relation to age and gender. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:565-8.

9. Hunder GG. Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69(Suppl 2):S1179-82.
10. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, et al. Mortality of large artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3532-3537.
11. Uddhammar A, Eriksson AL, Nystrom L, et al. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 2002; 29:737-742.
12. Hunder GG, Valente RM. Giant cell arteritis: Clinical aspects. In: Hoffman GS, Weyand CM (eds). *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. New York: Marcel Dekker; 2002:425-41.
13. Evans JM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:493-515.
14. Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 4:3-10.
15. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002; 287:92-101.
16. Tovilla-Canales JL. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9:73-9.
17. Ghanchi FD, Dutton GN. Current concepts in giant cell (temporal) arteritis. *Surv Ophthalmol* 1997; 42:99-123.
18. Mangat HS. Retinal artery occlusion. *Surv Ophthalmol* 1995; 40:145-56.
19. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, Smith JL. Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology* 1994; 101:1779-85.
20. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsyproven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988; 38:352-9.
21. Agard C, Ponga T, Frodet G, Baron O, Segan C, Masseur A, Barrier JH, Hamidou M. Giant cell arteritis presenting with aortic dissection: two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:233-236.
22. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. A population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3522-31.
23. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502-7.
24. Mohan N, Kerr G. Aortitis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; 4:247-254.
25. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1995; 122:502-7.
26. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long-term survival in giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. A follow-up study of 90 patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand* 1986; 220:361-4.
27. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *Br Med J* 1989; 299:549-50.
28. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 45:140-5.
29. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1041-8.
30. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 45:140-5.
31. Zweegman S, Makkink B, Stehouwer CD. Giant-cell arteritis with normal erythrocyte sedimentation rate: case report and review of the literature. *Neth J Med* 1993; 42:128-31.
32. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:17-24.
33. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:285-96.
34. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, Hunder GG, Goronzy JJ. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1999; 159:577-84.
35. Albert DM, Ruchman MC, Keltner JL. Skip areas in temporal arteritis. *Arch Ophthalmol* 1976; 94:2072-7.
36. Albert DM, Searl SS, Craft JL. Histologic and ultrastructural characteristics of temporal arteritis. The value of the temporal artery biopsy. *Ophthalmology* 1982; 89:1111-26.
37. Lie JT. Temporal artery biopsy diagnosis of giant cell arteritis: lessons from 1109 biopsies. *Anat Pathol* 1996; 1:69-97.
38. Steven A, Lowe J. *Anatomía Patológica*. Editorial Harcourt Brace 2006; capítulo 8: 140.
39. Bjorsson J. Histopathology of Primary Vasculitic Disorders. In: Hoffman GS, Weyand CM (eds). *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. New York: Marcel Dekker; 2002:255-6.
40. Weyand C., Goronzy J. Medium and Large-Vessel Vasculitis. *NEJM* 2003; 349 (2):160-9.
41. McDonnell PJ, Moore GW, Miller NR, Hutchins GM, Green WR. Temporal arteritis. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 1986; 93:518-30.
42. Stanson AW. Imaging findings in extracranial (giant cell) temporal arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:543-8.
43. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:311-7.
44. Stanson AW. Imaging findings in extracranial (giant cell) temporal arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 18(Suppl 20):S43-S48.
45. Bongartz T, Matteson E. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:10-7.
46. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:481-7.
47. Atalay MK, Bluemke DA. Magnetic resonance imaging of large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:41-7.
48. Agard C, Ponge T, Hamidou M, Barrier J. Role for vascular investigations in giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2002; 69:367-72.
49. Kissin EY, Merker PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:31-7.
50. Tso E, Flamm SD, White RD, et al. Takayasu arteritis. Utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1634-42.
51. Choe YH, Han BK, Koh EM, et al. Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol* 2000; 1:505-11.
52. Choe YH, Kim DK, Koh EM, Do YS, Lee WR. Takayasu arteritis: diagnosis with MR imaging and MR angiography in acute and chronic active stages. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:751-7.
53. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F] fluorodeoxyglucose PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:730-6.
54. Blookmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108:246-9.
55. Blookmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108:246-249.

56. Narvaez J, Narváez JA, Nolla J, Sirvent E, Reina D, Valverde J. Giant cell arteritis and polymyalgia reumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis. *Rheumatology* 2005; 44(4):479-483.
57. Wagner AD, Gerard HC, Freseman T, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Hudson AP, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1543-51.
58. Bonnet F, Morlat P, Delevaux I, Gavinet AM, Parrons M, Bernard N, et al. A possible association between *Chlamydiae psittacci* infection and temporal arteritis. *Joint Bone Spine* 2000; 67:550-2.
59. Rimenti G, Blasi F, Cosentini R, Moling O, Pristera R, Tarsia P, et al. Temporal arteritis associated with *Chlamydia pneumoniae* DNA detected in an artery specimen. *J Rheumatol* 2000; 27:2718-20.
60. Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol* 1996; 23:112-9.
61. Duhaut P, Bosshard S, Dumontet C. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of viral infections. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:S22-3.
62. Mitchell BM, Font RL. Detection of varicella zoster virus DNA in some patients with giant cell arteritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2572-7.
63. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1255-8.
64. Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae* or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:445-9.
65. Duhaut P, Bosshard S, Calvet A, et al. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. *J Rheumatol* 1999; 26:361-9.
66. Elling H, Olsson AT, Elling P. Human parvovirus and giant cell arteritis: A selective arteritic impact? *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(Suppl. 20):12-4.
67. Wagner AD, Gerard HC, Freseman T, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1543-51.
68. Narvaez J, Clavaguera MT, Nolla-Sole JM, Valverde-Garcia J, Roig-Escofet D. Lack of association between infection and onset of polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2000; 27:953-7.
69. Gonzalez-Gay MA. Genetic epidemiology in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Res* 2001; 3:154-7.
70. Gonzalez-Gay M. Genetic epidemiology giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Res* 2001; 3:154-7.
71. Regan MJ, Wood BJ, Hsieh YH, Theodore ML, Quinn TC, Hellmann DB, et al. Temporal arteritis and *Chlamydia pneumoniae*: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1056-60.
72. Coll-Vinent B, Vilardell C, Font C, Oristrell J, Hernandez-Rodriguez J, Yagüe J, Urbano-Marquez A, Grau JM, Cid MC. Circulating soluble adhesion molecules in patients with giant cell arteritis. Correlation between soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations and disease activity. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:189-192.
73. Amoli MM, Shelley E, Matthey DL, Garcia-Porrua C, Thomson W, Hajeer AH, Ollier WER, Gonzalez-Gay MA. Lack of association between ICAM-1 gene polymorphisms and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2001, (in press).
74. Boiardi L, Salvarani C, Timms JM, Silvestri T, Macchioni PL, Pulsatelli L, di Giovine FS. Interleukin-1 cluster and tumor necrosis factor - a gene polymorphisms in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:675-681.
75. Cid MC, Cebrian M, Font C, Coll-Vinent B, Hernandez-Rodriguez J, Esparza J, Urbano-Marquez A, Grau JM. Cell adhesion molecules in the development of inflammatory infiltrates in giant cell arteritis: inflammation-induced angiogenesis as the preferential site of leukocyte-endothelial cell interactions. *Arthritis Rheum* 2000; 43:184-194.
76. Savage CO, Harper L, Holland M. New findings in pathogenesis of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:15-22.
77. Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; associations with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol* 1996; 23:112-9.
78. Weyand CM, Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:844-53.
79. Weyand CM. Vasculitis: A dialogue between the artery and the immune system. In: Hoffman GS, Weyand CM, (eds). *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. New York: Marcel Dekker; 2002:1-12.
80. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenic principles in giant cell arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75(Suppl 1):S9-S15.
81. Goronzy JJ, Weyand CM. Cytokines in giant-cell arteritis. *Clev Clin J Med* 2002; 69(Suppl2):SI91-94.
82. Weyand C, Ma-Krupa W, Goronzy J. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoimmunity Rew* 2003; 3:46-53.
83. Nordborg C, Nordborg E, Petursdottir V. The pathogenesis of giant cell arteritis: morphological aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(Suppl. 20):18-21.
84. Hoffman G. The treatment of giant cell arteritis with biologic agents. *Rheumatology* 2006; 3:iii12-3.
85. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenic mechanisms in giant cell arteritis. *Clev Clin J Med* 2002; 69(S2):SI28-SI32.
87. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy JJ. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:457-66.
86. Stone J. Vasculitis: A Collection of Pearls and Myths. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 691-739.
88. Cid M, García-Martínez A, Lozano E, Espígol-Frigolé G, Hernandez-Rodríguez J. Five Clinical Conundrums in the Management of Giant Cell Arteritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:819-834.