

Arteritis de Células Gigantes con Compromiso de Aorta y Grandes Vasos

DANIEL PACHECO, KARLA VILLEGAS, GABRIEL GÓMEZ, CAROLINA GALLO, *SOFÍA PACHECO.

Unidad de Reumatología. Servicio y Departamento de Medicina Interna. HCSBA. Universidad de Chile. *Interna de Medicina.

Palabras clave:

Arteritis de células gigantes
Aortitis
Vasculitis de vasos grandes
Estenosis.

Keywords:

Giant cell arteritis
aortitis
Large-vessel vasculitis
Stenosis.

RESUMEN

La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis sistémica de grandes vasos que no solo puede afectar a vasos craneales, si no que cada vez más frecuentemente se ha asociado a compromiso de vasos extracraneales. Este compromiso puede ser asintomático por lo que puede pasar inadvertido al estudio clínico básico y llevar a importantes complicaciones. Se presentan dos casos clínicos de ACG, ambos con aortitis y uno, además, con compromiso de grandes vasos del cayado aórtico y del cuello. Se discuten aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos, con el objetivo de vislumbrar estrategias de abordaje de futuros pacientes con presentaciones similares.

Aortitis and Large Vessel Involvement in Giant Cell Arteritis

SUMMARY

Giant cell arteritis (GCA) is a age related, large vessels systemic vasculitis that not only affect cranial vessels, but is increasingly associated with extracranial vessel involvement. This extracranial involvement can be asymptomatic, so it can go unnoticed after basic clinical and laboratory study and lead to serious complications. We report two cases of GCA, both presenting aortitis and one of them presenting also involvement of aortic arch and of neck large vessels. We discuss physiopathologic, clinic and therapeutic aspects, with the aims of developing management strategies for the future patients with similar manifestations.

La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis de grandes vasos que se presenta en pacientes sobre los 50 años, que ha sido considerada un síndrome que puede manifestarse al menos de cuatro formas diferentes.⁽¹⁾ La primera es el clásico compromiso craneal o de la arteria temporal, caracterizado por cefalea, claudicación mandibular, sensibilidad y engrosamiento de una o ambas arterias temporales y neuropatía ocular. La segunda es la polimialgia reumática (PMR), caracterizada por compromiso del estado general con dolor y rigidez de la cintura escapular y/o pelviana. El tercer modo de presentación es el de un síndro-

me inflamatorio sistémico, con fiebre, calofríos, anorexia, baja de peso, sudoración nocturna, debilidad y depresión; sin manifestaciones craneales ni PMR. Finalmente, existe la presentación con compromiso de grandes vasos extracraneales, con o sin aortitis que puede ser asintomática o manifestarse con claudicación de extremidades, alteración de pulsos o la aparición de un aneurisma aórtico. Estas manifestaciones pueden sobreponerse; clásicamente y como el ejemplo más frecuente el compromiso de arteria temporal y la PMR.⁽²⁾

Se presentan, a continuación, dos casos clínicos de

Correspondencia: Dr. Daniel Pacheco R.
dbpachec@gmail.com

ACG con compromiso de aorta y/o grandes vasos, cuyos diagnósticos se hicieron por hallazgos en imágenes realizadas dentro del estudio de un síndrome consuntivo, en búsqueda de probable neoplasia.

Caso 1. Hombre de 68 años, que en el año 2013 presentó cuadro de tres meses de evolución de cefalea hemicránea izquierda, claudicación mandibular y disminución de peso de 14 Kg. Se hospitalizó por presentar alteración visual aguda (visión en túnel). Al examen se apreciaba dolor a la palpación de la arteria temporal izquierda y el laboratorio mostraba PCR y VHS elevadas. Con el diagnóstico de ACG craneal (temporal) con compromiso oftálmico se trató con metilprednisolona (MP) 1 gr/día por tres días y luego prednisona 60 mg/día, con buena respuesta. No pudo realizarse biopsia de arteria temporal por motivos externos. El paciente respondió rápidamente a esta terapia, la que se pudo disminuir progresivamente hasta suspenderla. Dos años después, en abril de 2015, el paciente presentó nuevamente compromiso general progresivo, con fiebre y baja de peso de 20 kilos. Refería, además, dolor epigástrico y sensación de saciedad precoz. En esta ocasión no había cefalea y el examen de las arterias temporales era normal. El laboratorio mostraba una Hb: 10,6 g/dl, glóbulos blancos: 16.620 mm³, VHS 120 mm/hr, PCR 7,2 mg/dl. Dentro del estudio en búsqueda de una neoplasia, se realizó una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis que reflejó a nivel abdominal un engrosamiento parietal concéntrico de la aorta abdominal de 3 mm. (Figuras 1 y 2)

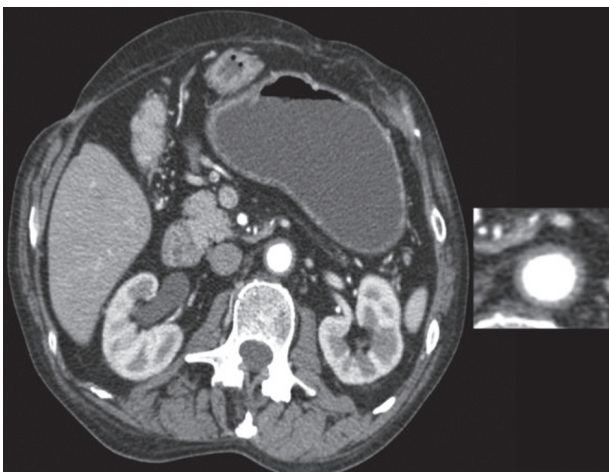


Figura 1. TC de abdomen sin medio de contraste. Se observa engrosamiento de la pared de aorta abdominal.

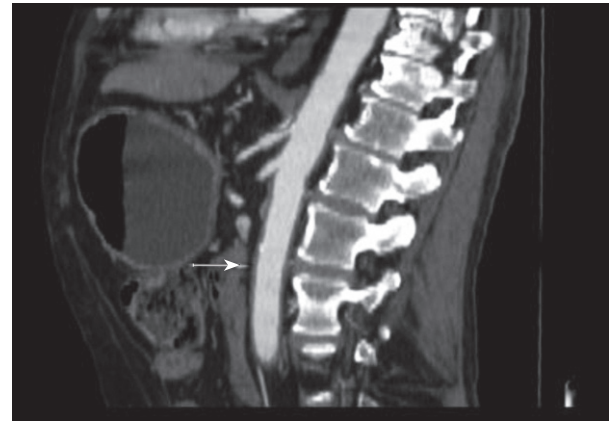


Figura 2. TC, corte longitudinal donde se aprecia extenso engrosamiento de pared de aorta abdominal. (Flecha)

No hubo otros hallazgos que explicaran su cuadro. Con el diagnóstico de ACG con compromiso de aorta abdominal, se inició prednisona en dosis de 60 mg/día y se adicionó MTX 20mg/semanal y aspirina (ASA) 100 mg, observándose una rápida resolución de síntomas, normalización de VHS y PCR; con una favorable evolución clínica ulterior.

Caso 2. Mujer de 60 años que comenzó en septiembre de 2014 con dolor epigástrico tipo cólico persistente e intenso, CEG y fiebre intermitente. Evolucionó con baja de 20 kg de peso, dolor cérico-occipital intenso y parestesia en mano izquierda. El laboratorio mostraba Hematocrito 36%, Glóbulos Blancos 7.300 mm³, VHS 97 mm/h, PCR 6,3 mg/dl. El estudio en búsqueda de neoplasia, con imágenes (TAC tórax, abdomen, pelvis) y endoscopía digestivas alta y baja resultó normal. En el examen del cuello se palpaban algunos nódulos inespecíficos; por lo que en búsqueda de patología cervical se realizó TC de cuello. Este examen mostró estructuras cervicales normales, pero a nivel de los vasos había un importante engrosamiento concéntrico de la pared de arterias carótidas comunes, así como también de subclavias y arco aórtico. Por lo anterior se realizó una angiografía (Angio-TC) de aorta completa que mostró un engrosamiento parietal difuso en cayado aórtico y aorta torácica descendente con extensión hacia troncos supra-aórticos (Figuras 3, 4, 5). Con el diagnóstico de ACG de aorta y grandes vasos del cayado, se indicó MP 1gr/día por tres días y posteriormente MTX 15 mg/semanal, ASA 100 mg/día y prednisona 60 mg/día. Con esta terapia la paciente mejoró su CEG, dolor abdominal y parestesias. La biopsia de arteria

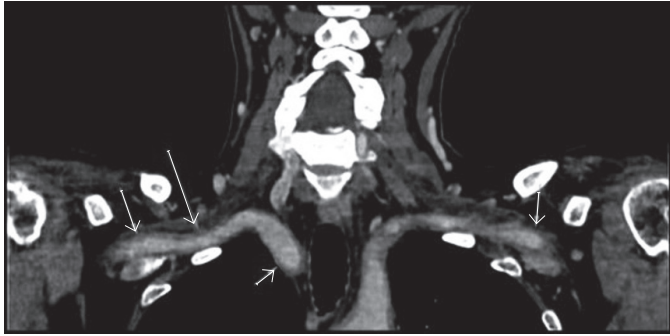


Figura 3. TC Grandes vasos del cayado aórtico y vasos del cuello. Se aprecia engrosamiento pared de subclavias (Flechas)



Figura 4. TC Vasos del cuello. Engrosamiento pared de carótida derecha (Flecha)

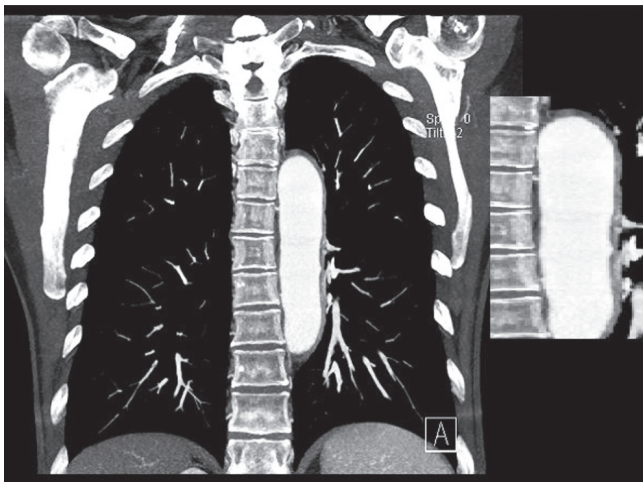


Figura 5. Angio-TC. Se aprecia engrosamiento pared de aorta descendente.

temporal mostró una proliferación de la íntima de la arteria con áreas de obstrucción, sin inflamación. La paciente ha tenido una evolución posterior favorable con recuperación de su peso y desaparición de molestias abdominales y parestesias de mano izquierda. Un Angio-TC de control mostró una disminución del engrosamiento parietal de la aorta.

Discusión

Aunque existen reportes desde hace años respecto al compromiso de aorta y grandes vasos en ACG, el compromiso extracraneal era considerado como anecdótico.⁽³⁾ En la actualidad el aumento de las expectativas de vida, la emergencia de nuevas técnicas de imágenes y un mejor seguimiento de los enfermos ha demostrado que el impacto de este compromiso es mucho más relevante de lo que se creía. La frecuencia es difícil de estimar porque es diferente según el momento de estudio y la técnica empleada, pero se puede estimar que aparecen hasta en un 60% a 80% de los casos de ACG.^(4, 5)

Se presentan dos casos clínicos de pacientes con ACG y compromiso de aorta y/o grandes vasos. El primero es un hombre con diagnóstico previo de ACG craneal que presentó una recaída de la arteritis con un compromiso de la aorta abdominal y el segundo corresponde a una mujer cuya ACG debutó con compromiso de aorta y grandes vasos, sin compromiso craneal incluso en la biopsia de la arteria temporal. En ambos casos el diagnóstico se obtuvo durante el estudio de una probable neoplasia oculta.

Reseña inmuno patológica

Desde un punto de vista fisiopatológico la ACG se gatilla cuando en la adventicia de una arteria grande, clásicamente la arteria temporal, se activa una célula dendrítica ante la presencia de un antígeno desconocido; lo que provoca reclutamiento y activación de células T CD4 que han llegado a misma adventicia por los *vasa vasorum* de la arteria normal.⁽⁶⁾ En la actualidad se reconoce que al contactarse el LT CD4 con la célula dendrítica activada en el microambiente de la adventicia, se liberan citoquinas principalmente de dos *clusters* diferentes. Inicialmente predomina el *cluster* IL6/IL-17 que caracteriza a la respuesta Th17 que determina reclutamiento de células y mediadores inflamatorios y es responsable de la intensa respuesta de fase aguda e inflamatoria general con elevación muy importante de PCR y VHS, que caracterizan a cualquier forma de presentación

de la ACG. Esta fase de la enfermedad es muy susceptible al tratamiento con corticoides. La otra respuesta inflamatoria de la pared arterial en la fisiopatología de la ACG depende del *cluster* IL-2/IF-gamma. Este *cluster* es menos respondedor a la terapia con corticoides y se ve en la enfermedad en una etapa más crónica, en la que aparece activación de macrófagos y proliferación, migración, apoptosis y necrosis de fibra muscular lisa de la capa media arterial con invasión y proliferación de la íntima de la arteria que lleva al engrosamiento de su pared. ⁽⁷⁾ El resultado final de este proceso depende en parte del ambiente aportado por el vaso inflamado y su respuesta; puede ser solo compromiso sistémico, como el que aparece en la PMR y en la ACG con presentación sistémica pura; o diferentes tipos de daño del vaso, como oclusión, que puede verse en el compromiso de la arteria temporal o en vasos oftálmicos; estenosis, que es más frecuente en los grandes vasos extracraneales; o finalmente dilatación y aneurisma que puede presentarse preferentemente en la aorta.

¿Cuáles son los vasos que se pueden comprometer en una ACG?

A diferencia de la enfermedad de Takayasu (ET) que también es una arteritis de grandes vasos que compromete la aorta y sus ramas primarias y secundarias, la ACG puede comprometer desde la aorta hasta pequeñas arterias epicraneales y pequeñas arterias del nervio óptico y retina; es decir la ACG puede comprometer vasos grandes y medianos. ⁽⁸⁾

¿Qué manifestaciones pueden aparecer según el vaso comprometido?

La ACG cuando compromete aorta y grandes vasos es con frecuencia asintomática ya que la inflamación no produce necesariamente estenosis importante ni oclusión; esto es distinto también a lo que sucede en ET, que con mayor frecuencia tiene síntomas derivados del estrechamiento de la pared arterial. ⁽⁶⁾

Cuando hay compromiso de carótidas este puede encontrarse en carótida primaria, en carótida externa y ramas incluida la arteria temporal y oftálmica; en carótida externa y ramas incluidas la vertebral y vasilar. En estos casos los síntomas que pueden aparecer son los clásicos de la ACG, como cefalea, *amaurosis fugax*, ceguera definitiva, accidente vascular, crisis isquémica transitoria, infartos cerebrales.

El compromiso de arterias subclavia, axilar, braquial,

radial también puede ser asintomático o presentarse como claudicación, cianosis, fenómeno de Raynaud o con síntomas de isquemia distal.

Cuando se afectan las arterias iliacas, femorales, poplítea, tibiales o cuando existe compromiso de arterias viscerales como coronarias renales o mesentéricas, también puede ser asintomático o con síntomas relacionados a isquemia. ⁽⁷⁾

¿Cuál es el daño estructural de la aorta en la ACG?

El compromiso de la aorta constituye una aortitis y puede producirse en cualquier parte de su trayecto, es decir en aorta ascendente, arco aórtico, aorta descendente o abdominal. En todos ellos se producen daños estructurales muchas veces asintomáticos. El daño puede solo ser engrosamiento de la pared, como se presentó en los dos casos clínicos descritos; sin embargo puede avanzar y producirse una dilatación o aneurisma, ruptura de aneurisma, disección aórtica o una insuficiencia de la válvula aórtica. Existe una clara asociación entre ACG y dilatación o disección de la aorta, es así como el riesgo de disección de la aorta es tres veces mayor en pacientes con ACG, calculándose que la disección o ruptura se produce entre 1%-6% de los casos, más frecuentemente en hombres. ⁽⁹⁾

¿Cuándo buscar compromiso de aorta y/o grandes vasos en ACG?

Como el compromiso de aorta y grandes vasos puede ser asintomático, no existe un algoritmo validado de búsqueda de esta complicación. En los casos presentados no hubo una sospecha clínica previo al diagnóstico, sino más bien este fue el resultado del estudio realizado en pacientes con compromiso general y baja de peso; pensando más bien en descartar una neoplasia. Sin embargo, se puede postular que en un paciente con diagnóstico previo de ACG craneal o temporal, como el primer caso presentado, debe buscarse el compromiso de grandes vasos si el paciente presenta signos de isquemia en algún territorio periférico; o buscarse compromiso de aorta, en caso de que se encuentre dilatación de la aorta en una radiografía de tórax. También, se puede extender esta indicación a cualquier caso de recaída del cuadro general de una ACG previamente tratada y controlada adecuadamente. Si el paciente no tiene el diagnóstico previo de ACG, la indicación es más difícil; nos encontramos en el escenario de un paciente de edad con un cuadro clínico general inespecífico, con o sin

fiebre, con o sin dolor polimiálgico, que podría tener una ACG con compromiso de aorta o grandes vasos, sin compromiso craneal, como era el caso de la segunda paciente presentada. En este caso el médico debe tener un amplio grado de sospecha y destreza clínica y debe dirigir su estudio orientado por estas.⁽¹⁰⁾

¿Qué técnicas de imágenes pueden ayudar al diagnóstico?

Diferentes técnicas de imágenes pueden emplearse para buscar compromiso de aorta y grandes vasos, con diferentes sensibilidades y especificidades; se puede mencionar: la RM/angio RM, TC/angio TC, PET (tomografía con emisión de positrones) la ultrasonografía y finalmente la angiografía.

Tanto RM como TC con o sin contraste tiene ciertas ventajas ya que pueden evaluar la pared de los vasos y su lumen, en forma circunferencial como lineal y sirven para aorta y grandes vasos, su limitación tiene que ver con el costo, la irradiación en caso del TC y las limitaciones del uso de medio de contraste.

La PET muestra el aumento de la actividad metabólica de la arteria comprometida, puede evaluar el cuerpo completo; es una técnica sensible pero de baja especificidad y no tiene resultados estandarizados, no evalúa el lumen, no permite evaluar arterias craneales y no tiene resolución para vasos <4mm; puede tener falsos positivos. La US (especialmente *duplex-color*) es muy útil en la evaluación de los vasos del cuello y la arteria temporal, pero no para evaluar la aorta. La angiografía clásica solo evalúa el lumen y no la pared, es buena para vasos pequeños, es agresiva y provoca gran irradiación. El clínico debe decidir cuál es la técnica más adecuada a su realidad y el cuadro clínico de su paciente. En los dos casos presentados el hallazgo se realizó con TC convencional, en uno de ellos se realizó angio-TC, que confirmó y amplió los hallazgos descritos pero no fue fundamental para el diagnóstico definitivo.⁽⁸⁾

¿Cuál es el pronóstico de la ACG con o sin compromiso de aorta y grandes vasos?

Se ha demostrado que la mortalidad de la ACG es similar a la de la población general y que la mortalidad de la ACG craneal es igual a la de la ACG con compromiso de grandes vasos diferentes a la aorta. Sin embargo, la mortalidad de los pacientes con aortitis es mayor a los que no la tienen,

y eso está dado por las complicaciones que suceden por la dilatación, como aneurisma, ruptura y disección aórtica.⁽⁹⁾

¿Cuál es la terapia de la ACG con o sin compromiso de aorta y grandes vasos?

La prednisona acompañado de aspirinas en dosis antiplaquetarios, sigue siendo el tratamiento de elección de ACG. La prednisona debe usarse en dosis de 1mg/Kg/día por 3-6 semanas y posteriormente debe disminuirse lentamente, no existiendo un esquema universal de retiro. El tratamiento tiene una duración de entre 12 a 24 meses, y son frecuentes las recaídas. Cuando existe compromiso ocular, el uso de metilprednisolona (MP) en dosis de 1gr/día por tres días y uso posterior de prednisona, es aceptado por la mayoría de los autores.⁽¹¹⁾

En caso de recaídas frecuentes, poca respuesta al tratamiento inicial, necesidad de dosis elevadas y prolongadas de corticoides para mantener la inactividad, contraindicación de corticoides o efectos adversos inadmisibles, se han buscado fármacos que tengan un efecto "ahorrador de corticoides"; sin embargo, esa búsqueda no ha resultado tan exitosa como en otras vasculitis. Es así como no se ha demostrado efectividad de la azatioprina ni del micofenolato de mofetil;⁽¹¹⁾ tampoco algunas terapias biológicas anti-TNF como infliximab, etanercept ni el adalimumab.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Alguna o escasa utilidad, suficiente como para hacerlas recomendables por algunos autores, han resultado el metotrexato y la leflunomida.⁽¹¹⁾ El medicamento que si ha demostrado efectividad en algunos estudios es el biológico bloqueador de los receptores solubles y de membrana de la IL-6, tocilizumab; sin embargo, se requieren mayor cantidad de trabajos controlados, especialmente en pacientes con falta de respuesta a corticoides donde la IL-6 tendría un menor rol fisiopatológico; para evaluar el real aporte de este fármaco en la mantención de la inactividad de ACG resistente a la terapia inicial.^(11, 15)

En los pacientes presentados la terapia se basó en uso de prednisona, MTX y ASA 100 mg; solo en uno de ellos se utilizó MP, en ambos hubo una buena respuesta inicial y hasta sus últimos controles.

¿Se vislumbra algún abordaje terapéutico de la ACG diferente en el futuro?

Hay estudios recientes que han demostrado por técnicas de inmuno-histoquímica, inmuno-fluorescencia y mi-

croscopía electrónica; la presencia de partículas y racimos del virus varicela zoster (VVZ) en la adventicia y capa media de arteria temporal de pacientes con ACG, en zonas de la pared adyacentes a donde existe daño patológico. Esto ha dado pie a la hipótesis de que el VVZ pueda gatillar la inmunopatología de la ACG; y por cierto a la posibilidad de que la terapia antiviral junto con los corticoides, pudiese tener un lugar en la terapia de los pacientes con ACG. ⁽¹⁶⁾ Mayores estudios son necesarios para poder avalar o descartar esta hipótesis.

En resumen, se han presentado dos casos clínicos de ACG con compromiso de la aorta, uno de ellos además con afectación de carótidas y subclavias. En ambos casos estos compromisos eran asintomáticos del punto de vista vascular y los pacientes solo presentaban manifestaciones generales y fiebre, que apuntaban a un síndrome consuntivo y/o neoplasia. Se discutió respecto al abordaje diagnóstico y terapéutico y algunos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad, con el objetivo de vislumbrar estrategias de abordaje de pacientes con presentaciones similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weyand C, Goronzy J. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Ann Intern Med* 2003; 139:505-15.
2. Bongartz T, Matteson E. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheum* 2006; 18:10-17.
3. Reid J. Dilatation of the aorta due to granulomatous (giant cell) aortitis. *Br Heart J* 1957; 19:206-10.
4. Espigol-Frigole G, Prieto González S, Alba M, Tavera-Bahilo I, García-Martínez A, Gilabert R, Hernández-Rodríguez J, Cid M. Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41:125-40.
5. Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, Espigol-Frigole G, Tavera-Bahilo I, Butjosa M, Sánchez M, Hernández-Rodríguez J, Grau J, Cid M *Ann Rheumatic Disease* 2012;71:1170-6.
6. Weyand C, Goronzy J. Mechanisms of disease: Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349:160-9.
7. Weyand C, Goronzy. Immune mechanisms in medium and large vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(12):731-40.
8. Cid M, Prieto González S, Arguis P, Espigol-Frigole G, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Lozano E, García-Martínez A. The spectrum of vascular involvement in giant cell arteritis. *Journal Compilation*. 2009; 117(127):10-20.
9. García-Martínez A, Arguis P, Prieto González S, Espigol-Frigole G, Alba M, Butjosa M, Tavera-Bahilo I, Hernández-Rodríguez J, Cid M. Prospective long term follow-up of patient with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurisma or dilatation). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1826-32.
10. Mackie S, Hensor E, Morgan A, Pease C. Should I send my patient with GCA for imaging of the thoracic aorta? (Meta-analysis) *Ann Rheum Dis* 2014; 73:143-248.
11. Almarzouqui S, Morgan L, Lee A. Treatment of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26:469-75.
12. Hoffman G, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticoid-induced remission of giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 2007; 146:621-30.
13. Seror R, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:2074-81.
14. Martínez-Taboada V, Rodríguez-Valverde V, Carreño L. A double blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:625-30.
15. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, Pulsatelli L, Meliconi R, Boiardi L. Tozilzumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology* 2012; 51:151-6.
16. Gilden D, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patient with giant cell arteritis. *Neurology* 2015; 84:1948-55.