

APUNTES SOBRE LA ARTERITIS DE LA TEMPORAL SEGUNDA PARTE

No existen hoy mayores dudas de que tanto la arteritis temporal (AT) o gigantocelular (AGC) como la polimialgia reumática (PMR) son patologías provocadas por estimulación antigénica en individuos con cierta predisposición genética (los alelos HLA DR4 estarían sobrerrepresentados en la población afectada, al igual que en los pacientes con lupus eritematoso y artritis reumatoidea)¹. Muchos han postulado que esta estimulación está vinculada con infecciones (de vías aéreas respiratorias, urinarias, dentarias) y varios agentes virales han sido considerados: *parainfluenza*, *parvovirus* (ya asociado a otras vasculitis), entre otros². La estimulación podría ser provocada por superantígenos por medio de una ligadura entre las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y receptores de los linfocitos T. Otro agente capaz de activar a los linfocitos sería la proteína de choque de calor (*HSP: heat shock protein*), presente en bacterias y células de mamíferos, cuya expresión aumenta en casos de stress o infección, y que podría generar una reacción cruzada por epitopes compartidos entre los organismos infecciosos y las células del organismo afectado. La predilección en sujetos mayores de 50 años, podría ser explicada por alteraciones en la inmunidad ocasionada por los años y alteraciones en la función de los linfocitos T, que ocasionan una pérdida de tolerancia; la infección conllevaría un estímulo para la expresión de *HSP* o posibilitaría la difusión del antígeno en vasos sanguíneos envejecidos. Es evidente que la AT es una enfermedad realmente sistémica, puesto que zonas con vasculitis menos sintomáticas han sido encontradas en sitios muy distantes a los tradicionalmente comprometidos. El antígeno estaría diseminado en todo el organismo y sería reconocido no sólo en el sitio de la inflamación vascular, sino también fuera de la arteria.

Un hecho clave en todo este proceso patológico está en la formación de granulomas (que no necesariamente deben estar presentes para el diagnóstico de AT). Veamos como los describen algunos autores:

«El granuloma debe ser considerado una organela inmunoregulatoria: al principio es el nido de interacciones inmunológicas e interviene en la sensibilización local y sistémica; más tarde atrapa las células inmunológicamente competentes, que se generan en el resto del organismo y las inactiva dentro de las lesiones, limitando así la respuesta patológica»³.

O:

«Un granuloma es una colección focal y compacta de células inflamatorias, predominantemente mononucleares, usualmente formada como consecuencia de la persistencia de un producto no degradable causante de activo de hipersensibilidad. El granuloma es el producto final de una compleja interrelación entre

un organismo invasor o un antígeno, una sustancia química, una droga u otro irritante, una antigenemia prolongada, actividad de los macrófagos, respuesta de linfocitos CD4Th1, sobreactividad de linfocitos-células B, inmunocomplejos circulantes y un vasto conjunto de mediadores biológicos»⁴.

La sobrestimulación de linfocitos Th1 relativo a Th2 lleva a una gran hiperactividad celular, destrucción tisular y formación de granulomas; cuando predomina el efecto Th2 se produce apoptosis y anergia. El estadio final de ambos procesos será la fibrosis.

Tanto en la AT como en la PMR, un estímulo antigénico sostenido lleva a una activación de la mayoría de los monocitos circulantes. Estos segregan entonces citokinas: interleukinas 1 y 6 (IL1-IL6) que promueven una reacción de fase aguda sistémica, estimulación hematopoyética y de los linfocitos T. Esto tiene su exteriorización clínica en la fiebre, adelgazamiento, trombocitosis y elevación de la eritrosedimentación. Hay estudios que demuestran la correlación entre niveles de IL-6 y las mialgias¹. Después de una dosis de corticoides, los niveles de IL1 e IL6, elevados en la AT y PMR, caen a valores normales en horas (lo cual explica la clásica respuesta clínica a los esteroides en la PMR) y vuelven a aumentar pasadas las 24 horas (los esquemas de tratamiento con corticoesteroides en días alternos no han probado su eficacia en la PMR). Los monocitos activados tienen una vida media corta (17 horas) y son reemplazados por promonocitos que salen de la médula ósea; quizá es ahí donde éstos son activados, lo cual haría de la médula ósea uno de los sitios primarios de la enfermedad.

Estados de gran estimulación monocitaria se observan en algunas infecciones virales, septicemias, estimulación por superantígenos o por secreción de interferón γ (IFN- γ) por parte de los linfocitos T.

La PMR y la AT comparten pues una especie de sustento. En ambas hay compromiso de las arterias: infiltradas por macrófagos y linfocitos de origen monocitario con producción de citokinas e interleukinas. En la PMR esta inflamación humoral o bioquímica no alcanza a producir una inflamación histológica. A diferencia de lo que ocurre en la PMR, en la AT los linfocitos T son aquí capaces de producir IFN- γ lo que lleva a una amplificación de la respuesta inmune con formación de granulomas y daño tisular. Los factores que pueden impedir esta respuesta en la PMR son desconocidos: podrían los enfermos carecer de los linfocitos T relevantes; o un estímulo antigénico insuficiente los hace incapaces de diferenciarlos en productores importantes de IFN- γ o ambos mecanismos a la vez.

Es este un resumen imperfecto de muchos estudios, entre ellos los de Weyand y colaboradores^{1,5}. El rol de

linfocitos T y macrófagos parece así aclarado, así como la infiltración inicial e importante de la adventicia vascular, que lucía tan inocente en los preparados anatomopatológicos^{5,6}. Células dendríticas inmaduras han sido detectadas en la adventicia. Su inmadurez mantendría en un estado de indiferencia a los antígenos. Tanto en la AT como en la PM las células dendríticas son maduras y activadas, y permiten la activación de los linfocitos T por un antígeno. Desde la adventicia, las citocinas segregadas producen la destrucción de la media y los intentos de reparación arterial que producirán la oclusión vascular y la isquemia. Vale la pena recordar que por intensa que sea la reacción inflamatoria, esto no suele llevar a la ruptura vascular, a diferencia de lo que ocurre en otras vasculitis (la periarteritis nodosa, por ejemplo).

Horton había señalado el compromiso de una arteria radial en un paciente afectado por una AT, lo cual ya inducía a pensar en el compromiso sistémico por esta enfermedad; sin embargo no todas las arterias están afectadas; existe cierto tropismo por algunas regiones del árbol arterial. Si el mayor compromiso es el de las ramas de las carótidas externas, puede comprometerse también la aorta, evidenciado por la tomografía de emisión de positrones⁷ (los leucocitos y macrófagos activados en las paredes arteriales captan ávidamente la glucosa marcada con flúor) y las arterias subclavias y, en forma más rara, las arterias de los miembros inferiores y arterias mesentéricas. Las arterias intracraneanas están protegidas (se postula que esto ocurre por la desaparición de la elástica externa). Cuando están comprometidas las arterias de los miembros vale la pena recordar que el flujo puede ser restablecido con dosis bajas de esteroides similares a las usadas en la PMR (esto indica que la producción de INF γ en estos pacientes no es tan elevada como cuando están afectadas las arterias temporales).

Es conocido que la presencia de granulomas no está limitada a las arterias afectadas: desde hace tiempo se los ha encontrado en el hígado, la médula ósea⁸ y ganglios linfáticos, una evidencia más del compromiso sistémico. Si bien la respuesta clínica a los corticoides muestra una rápida desaparición de los signos y síntomas de la inflamación, esto parece indicar más una supresión de los síntomas de la enfermedad que una curación: la recaída es casi la regla si la supresión es precoz en pacientes sintomáticos; hay enfermos a los cuales nunca pueden retirárseles los esteroides y, por otra parte, hay escasas evidencias anatomopatológicas acerca de la desaparición de las células inflamatorias de las arterias. En un caso de autopsia, la arteritis gigante celular era aún florida después de seis semanas de altas dosis de corticoides⁹.

Los síntomas de la AT son los de una inflamación sistémica y de la isquemia producida por la oclusión vascular; más difícil ha sido llegar a entender la causa del dolor en PMR. Primero se la consideró de origen

muscular; más tarde como causada por una sinovitis y tenosinovitis. La sinovitis ha sido demostrada por centellografía, artroscopía, biopsia; la tenosinovitis por ecografía y resonancia nuclear magnética. La sinovitis es generalmente leve; la sinovial está infiltrada por macrófagos y linfocitos, pero sin configurar lesiones patológicas características. Para muchos esta sinovitis no podría explicar el dolor tan severo. Más tarde se observó en estos enfermos una marcada bursitis subacromial y subdeltoidea, todo lo cual lleva a suponer que es el compromiso extraarticular de la sinovia o de la cápsula articular lo que predomina en los procesos inflamatorios proximales y distales de la PMR y aquí esta enfermedad converge con la llamada enfermedad de McCarty o RS3PE (*remiting symmetrical seronegative synovitis with pitting edema*)^{10,11}.

Sería fundamental el hallazgo de un test serológico que permitiera un diagnóstico certero de estas enfermedades. Sospecho que existe una polimialgia sin polimialgia: astenia, deterioro general, anemia de las enfermedades crónicas. «Indudablemente algunas enfermedades pueden tercamente rehusarse a producir datos *duros* alguna vez»¹². Un cuadro similar puede observarse si hay compromiso arterial, y su origen puede permanecer oscuro a menos que se produzca obstrucción al flujo sanguíneo o inflamación arterial visible en forma directa.

Describo aquí brevemente dos pacientes atendidos en estos últimos años.

Caso 1. Un varón de 68 años, estudiado por un síndrome febril prolongado de seis semanas de duración. Presentaba anemia leve, eritrosedimentación mayor 100 mm/h. Estudios radiológicos, serológicos y cultivos fueron negativos. El cuadro febril desapareció luego del tratamiento de una parodontosis. Cuatro años después se hizo aparente un aneurisma de aorta dorsal, sin que existieran otros factores de riesgo para el desarrollo del mismo.

Caso 2. Una mujer de 70 años, con hipotiroidismo tratado sufría un cuadro de fiebre intermitente con anemia y eritrosedimentación elevada; dolores no específicos en cintura pelviana. Síntomas y alteraciones de laboratorio desaparecieron con uso de corticoesteroides a dosis bajas, reapareciendo si se suspendían los mismos. Se consideró que padecía una PMR. Un año después del comienzo de los síntomas se hizo evidente una insuficiencia valvular aórtica.

En los dos casos tengo la sospecha del compromiso valvular de aorta y/o sus grandes ramas como responsables del cuadro sistémico, con ulterior desarrollo de aneurisma y valvulopatía. El uso de una tomografía de emisión de positrones quizá hubiera sido de gran utilidad en estos pacientes, en el estadio en que tenían evidencia de un compromiso inflamatorio sistémico sin causa aparente.

Con respecto al tratamiento los corticoesteroides continúan siendo la droga de elección para ambas afeccio-

nes (AT y PMR). En casos de déficit visual agudo se han propuesto pulsos de metilprednisolona (1000 mg/día por 3 días¹³; creo que lo mismo indicaría ante una incipiente gangrena de lengua). Para los casos habituales de AT se recomienda comenzar con 40-60 mg de prednisona por día en dosis únicas o divididas. Las dosis más elevadas están vinculadas a un mayor desarrollo de complicaciones. Suele mantenerse la dosis inicial por dos a cuatro semanas y luego se inicia la disminución en una proporción del 10% de la dosis diaria cada una o dos semanas. Las reducciones muy bruscas -o el abandono- han sido vinculadas a recaídas. Por otra parte, puede haber exacerbaciones espontáneas en un 30-50% de casos, y se han presentado casos de pacientes con AT que sufrieron una reacción catastrófica después de recibir esteroides en altas dosis¹⁴. El paciente debe ser evaluado periódicamente, principalmente en cuanto a los síntomas y signos clínicos, la eritrosedimentación (que puede presentar oscilaciones no siempre vinculables a exacerbación de la enfermedad) y proteína C reactiva. Se acepta que el tratamiento durará de uno a dos años, pero no infrecuentemente el paciente debe continuar con dosis bajas por varios años.

Recientemente se ha propuesto revalorar el uso de la aspirina en la AT. En dosis de 20-100 mg/kg el ácido acetilsalicílico suprimiría la secreción de INF γ que ya vimos como un elemento clave en el desarrollo de la AT y que los corticoides suprimirían sólo en dosis muy altas y al cabo de varios meses. Los esteroides inhiben más rápidamente las citoquinas ligadas a los linfocitos T. Así, pues, la aspirina actuaría sinérgicamente con los corticoesteroides¹⁵, lo que no ocurriría con otros aintinflamatorios (indometacina, por ejemplo).

Los efectos indeseables de los corticoesteroides en estos tratamientos en general tan prolongados han motivado la búsqueda de tratamientos alternativos que permitan ahorrar corticoides o agregar en caso de resistencia a los corticoides. Varios inmunosupresores han sido ensayados, al igual que antimaláricos y dapsonas. De todos ellos la azatioprina y el metotrexato parecían los más prometedores. Un reciente estudio multicéntrico randomizado no demostró que el tratamiento adjuvante con metotrexato controlara el grado de actividad de la enfermedad o disminuyera la dosis de corticoides y su toxicidad en la AT. Probablemente volveremos a escuchar sobre este medicamento¹⁶. Últimamente, sabiendo que el TNF α ha sido demostrado en casi 60% de las células de las arterias inflamadas, se ha usado el infliximab, un anticuerpo quimérico monoclonal anti TNF α , que fue ya usado con buenos resultados en la artritis reumatoidea. En unos pocos pacientes que requerían mantenimiento con dosis altas de corticoides se obtuvo una buena respuesta (tres pacientes de un total de cuatro tuvieron mejoría¹⁷).

Más atrás nos habíamos referido a la AGC como una enfermedad heterogénea por la variedad de territorios comprometidos y la distinta respuesta a la dosis de esteroides, lo que indicaría distintos mecanismos inflamatorios. Parece probable que la PMR sea también una enfermedad heterogénea, con varios subgrupos que requerirían dosis de esteroides y duración de tratamiento diferentes¹⁸. De estos nuevos estudios surge la posibilidad de que la normalización de la eritrosedimentación no sea siempre un indicador confiable de las respuestas inflamatorias de base aguda y que en el futuro deberá recurrirse a la determinación de niveles de otras citoquinas (IL-6) por ejemplo para asegurarse una respuesta terapéutica adecuada¹⁸.

Miguel J. Maxit
mmaxit@argenet.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Weyand C, Goronzy J. Giant cell arteritis as an antigen-driven disease. *Rheum Dis Clin NA* 1995;21:1027-39
2. Russo M, Waxman J, Abdoh A, et al. Correlation between infection and the onset of the giant (temporal) arteritis syndrome. *Arthr Rheum* 1995;38:374-9
3. Stadecker MJ, Colley DG. Report from a symposium. The role of immunological mechanisms in the introduction and regulation of granulomatous hypersensitivity to eggs antigens of schistosoma mansoni. *Parasit Today* 1992;8:218. Citado por Hohn G, Michael P. Cytokines in polymyalgia and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994;121:536-7
4. James G. A clinical pathological classification of granulomatous disorders. *Postgrad Med J* 2000;76:455-7
5. Weyand C, Goronzy J. Medium and large vessel vasculitis. *N Eng J Med* 2003;349:160-9
6. Back A, Martínez Taboada V, Stanson A, et al. Disease pattern in cranial and large vessel giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1999;311-7
7. Blakmans D, Stroobants S, Maes A, et al. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246-9
8. Telente A, Hermans P. Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:44-50
9. Evans J, Patts K, Hunder G. Persistent giant cell arteritis despite corticosteroid treatment. *Mayo Clinic Proc* 1994;69:1060-1
10. Mc Gonagle D, Peace C, Marzo Ortega H, et al. The case for classification of polymyalgia rheumatica and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema as primary capsular/enthesal based pathologies. *J Rheum* 2000;274:837-40
11. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al. Polymyalgia rheumatica: a disorder of extra articular synovial structures? *J Rheum* 1999;26(3):517-21
12. Borgstein J. The end of the clinical anecdote. *Lancet* 1999;354:2151-2
13. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Eng J Med* 2002;347:261-71
14. Stanton H, Stafford F, Leader M, et al. Deterioration of giant cell arteritis with corticosteroid therapy. *Arch Neurol* 2000;57:581-4
15. Weyand C, Kaiser M, Yang H, et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 2002;46:457-66
16. Roblot P. Les immunosuppreurs dans la maladie de Horton. *Ann Med Interne* 1998;149:441-7
17. Contini F, Niccoli L, Salvarani C, et al. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthr Rheum* 2001;43:2933-5
18. Weyand C, Fulbright J, Evans J, et al. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Int Med* 1999;159:577-87