

# Arteritis de Takayasu: una enfermedad sistémica desafiante

## *Takayasu's arteritis: a challenging systemic disease*

Clara Casar Chocheteaux<sup>1</sup> y Bernardo Sopena<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

Las vasculitis son un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación y daño de los vasos sanguíneos. Dado que suelen iniciarse en la íntima o en el endotelio vascular, el proceso inflamatorio acaba obstruyendo la luz del vaso afectado, lo que causa isquemia de los órganos correspondientes. En este heterogéneo grupo de enfermedades cualquier tipo de vaso, de cualquier calibre y localización puede verse involucrado por lo que las manifestaciones clínicas van a variar dependiendo de los órganos afectados.<sup>1</sup>

La mayoría de los casos tienen en común un proceso inicial de síntomas inflamatorios sistémicos poco específicos, como fiebre sostenida, malestar general, pérdida ponderal, artralgias y/o mialgias, que retrasan el diagnóstico intensificando el daño tisular. Son las vasculitis pues, el paradigma de enfermedad sistémica, en la que el paciente se va a beneficiar del abordaje clínico global y la visión integradora que un internista sólidamente formado puede aportar<sup>2</sup>. Por ello es un motivo de satisfacción encontrar un estudio descriptivo de una vasculitis tan infrecuente como la arteritis de Takayasu (ATK), publicado en este número de Galicia Clínica por Lasier-Lavilla *et al*, un grupo de internistas del Hospital Obispo Polanco de Teruel.

Según la última Conferencia de Consenso sobre la nomenclatura de las vasculitis, realizada en 2012 en Chapel Hill<sup>3</sup>, sólo la ATK y la arteritis de células gigantes (ACG) se consideran vasculitis de grandes vasos, es decir que afectan predominantemente a la arteria aorta y sus ramas principales. Aunque ambas comparten muchos aspectos en común, presentan también notables diferencias: así, mientras que la ACG es la vasculitis más frecuente en la práctica clínica, con una incidencia anual estimada de 100 casos por millón de habitantes en mayores de 50 años, la ATK es la menos frecuente de todas, con una incidencia anual estimada de 0.8 casos por millón de habitantes, todavía menor si se emplean los nuevos criterios de clasificación 2022 ACR/EULAR en vez de los de la ACR de 1990, presumiblemente empleados por los autores<sup>4,5</sup>. Otra diferencia importante es el predominio por el sexo

femenino en la ATK donde la proporción mujeres/hombres es de 8:1 cuando en la mayoría de las series la ACG no supera la ratio de 2:16,7. Es probable que, con los nuevos criterios de clasificación, el predominio de ATK en mujeres sea aún más elevado, ya que el sexo femenino pasa a tener peso diagnóstico<sup>4,5</sup>. Por último, otro aspecto importante a la hora de diferenciar ambas entidades es la edad. En los criterios 1990 de ACR tener menos de 40 años era una de las 6 características propuestas para la ATK, por lo que superar esa edad al diagnóstico no impedía realizar el diagnóstico, pero sugería cuestionarlo seriamente. No hay que olvidar que la edad media al diagnóstico de ATK en la mayoría de las series, recientes y clásicas, es de 24-26 años<sup>6,8,9</sup>, mientras que en la ACG la edad media se sitúa por encima de los 60 años y su incidencia aumenta con cada década, alcanzando el máximo entre los 70-79 años<sup>7</sup>. La relevancia clínica de este hecho es tal que, en los nuevos criterios 2022 ACR/EULAR, una edad inferior a los 60 años en el momento del diagnóstico se considera un requisito imprescindible para identificar la ATK, ya que el número de pacientes con un cuadro clínico de ATK por encima de esa edad, es absolutamente marginal<sup>4,5</sup>.

Todas las diferencias reseñadas tienen especial importancia, ya que las similitudes entre ambas entidades son muy notables. Los recientes estudios con PET-TC han corroborado que más del 85% de los pacientes con ACG tienen afectación extracraneal, es decir de la aorta y grandes vasos, indistinguible de la que puede verse en la ATK<sup>4,9</sup>, hallazgo que ya había sido previamente observado en estudios de autopsia<sup>9</sup>. Además, ambas enfermedades comparten similares manifestaciones clínicas, hallazgos analíticos, respuesta al tratamiento y pronóstico.<sup>8,9</sup>

También los fármacos que se emplean en la ACG con afectación extracraneal y en la ATK son similares. Los corticoides siguen siendo el elemento terapéutico fundamental, pero dada la naturaleza crónica de la enfermedad y la elevada tasa de recaídas, con frecuencia precisan la asociación de un fármaco inmunosupresor como ahorrador de corticoides.<sup>10</sup>

Aunque no hay evidencia suficiente que demuestre que un inmunosupresor clásico sea superior a otro, el fármaco más empleado, y recomendado, sigue siendo el metotrexato<sup>11,12</sup>. La leflunomida, el micofenolato y la azatioprina también pueden ser una opción válida para descender la dosis de corticoides, mientras que la ciclofosfamida, en la mayoría de casos, se reserva para pacientes con afectaciones graves que comprometen a órganos vitales (coronarias, arteria vertebral, carótida) y durante cortos períodos de tiempo.<sup>11,12</sup>

Con respecto al uso de agentes biológicos, la mayor parte de los estudios publicados han sido en ATK refractaria a los tratamientos anteriores. Los fármacos con los que existe mayor experiencia clínica son los inhibidores del TNF alfa, etanercept e Infliximab, con varios estudios publicados que han mostrado resultados favorables.<sup>11,12,13</sup>

Más recientemente, como mencionan los autores del presente artículo, el Tocilizumab (TCZ), un inhibidor del receptor de la IL-6, se ha mostrado como una opción prometedora en el tratamiento de los casos más graves. Desde que en 2018 se reportó por primera vez la eficacia clínica del TCZ, se han publicado varios estudios con resultados favorables en el tratamiento de la ATK refractaria<sup>14</sup>. Otros fármacos biológicos también han sido ensayados para el tratamiento de casos refractarios, no obstante, la evidencia es aún menor. Entre estos se encuentran el Abatacept, el Ustekinumab y el Rituximab.<sup>11</sup>

Un metaanálisis reciente publicado en 2018 recogió la evidencia disponible sobre el tratamiento de ATK con glucocorticoides asociados a inmunosupresores o biológicos. Se objetivó que más de un 50% de los pacientes lograban una remisión inicial tanto con corticoides asociados a inmunosupresores clásicos como a fármacos biológicos. Las tasas de remisión clínica también fueron similares en ambos grupos, con reducción en los reactantes de fase aguda y descenso en las dosis de corticoides. No obstante, las recaídas fueron ligeramente superiores en los pacientes tratados con fármacos no biológicos.<sup>15</sup>

Tanto los corticoides como los inmunosupresores clásicos, y los nuevos fármacos biológicos, no están exentos de efectos secundarios sistémicos y sobre todo de complicaciones infecciosas, difíciles de diferenciar de las recaídas de la enfermedad. Todo ello es un argumento más sobre el beneficio que la visión holística del inter-

nista puede aportar en el tratamiento y seguimiento de esta vasculitis.

El estudio de Lasiera-Lavilla *et al*, tiene la virtud de destacar la dificultad diagnóstica de la ATK, la utilidad del PET-TC realizado siempre que exista una sospecha clínica razonable, y por lo tanto con una probabilidad pretest elevada, y la importancia de iniciar el tratamiento inmunosupresor lo más precozmente posible. La pequeña debilidad que presenta el trabajo es que ninguno de los tres pacientes descritos podrían clasificarse como ATK si se les aplican los recientes criterios 2022 ACR/EULAR<sup>5</sup>; y este es otro dato interesante para la reflexión, ya que, como sostienen algunos autores, es posible que la ACG y la ATK sean dos partes del espectro clínico de la misma enfermedad.<sup>8,9</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Langford CA, Fauci A. The vasculitis syndromes. In Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL editors. Harrison's Principles of Internal Medicine (21st edition) New York: McGraw Hill LLC. 2022, pg 2802-2805.
- Freire M, Sopena B, Carballo I, Diaz-Peromingo JA, Vazquez-Agra N, Gonzalez-Quintela A. Being an internist throughout the world - same name, different training curricula. Intern Med J. 2020; 50:235-8.
- Jennette JC, Falk JR, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65:1-11.
- Mukhtyar C, Beadmoore C, Coath FL, Ducker G, Fordham S, Sisson K, et al. Incidence of primary large vessel vasculitis in Norfolk, UK from 2011 to 2020. Ann Rheum Dis. 2023; 82:1341-7.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. Ann Rheum Dis. 2022; 81:1654-1660.
- Goel R, Danda R, Joseph G, Ravindran R, Kumar S, Jayaseelan V, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern Asia. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47:718-26.
- González-Gay MA, Miranda-Fillooy JA, López-Díaz MJ, Pérez-Alvarez R, González-Juanatey C, Sánchez-Andrade A, et al. Giant Cell Arteritis in Northwestern Spain: A 25-Year Epidemiologic Study. Medicine (Baltimore). 2007; 86:61-8.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? Medicine (Baltimore). 2007; 88:221-6.
- Polachek A, Puzner R, Levartovsky D, Rosen G, Neshor G, Breuer G, et al. The fine line between Takayasu arteritis and giant cell arteritis. Clin Rheumatol. 2015; 34:721-7.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. Arthritis Rheum. 2007; 56:1000-9.
- Esatoglu S, Hatemi, G. Takayasu arteritis. Current Opinion in Rheumatology. 2022; 34:18-24.
- Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2021; 73:1349-1365.
- Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, Baldini C, Sebastiani M, Lombardi M, Neglia D, Bombardieri S. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? Rheumatology (Oxford). 2005;44:1074-5.
- Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology (Oxford). 2020; 59:2427-2434.
- Barra L, Yang G, Pagnoux C, Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2018; 17:683-693.