

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO INMUNOGENETICO E INMUNOHISTOQUIMICO
DE LA ARTERITIS DE HORTON

Tesis presentada por
M. CINTA CID XUTGLA
para acceder al grado
de Doctor.

BARCELONA 1989

V.4.- AFECCION DE OTROS TERRITORIOS VASCULARES.

V.4.1.- AORTA.

La presencia de aortitis no luética, fue constatada por primera vez por Sproul y Hawthorne (552) en dos pacientes fallecidos por causas no relacionadas. A estos autores se ha atribuido la primera descripción de la participación aórtica en la AH aunque no fueran diagnosticados como tales en vida. Harrison (273) fue el primero en describir aortitis de células gigantes en 9 de 12 (75%) autopsias de pacientes portadores de AH diagnosticada previamente. Prevalencias igualmente elevadas (84%) se han obtenido en otros estudios necrópsicos (448). En un estudio epidemiológico, Ostberg (449) encontró una prevalencia de AH del 1'4% en 560 necropsias de ancianos al azar examinando sólo la aorta. Esta prevalencia aumentó únicamente al 1'7% cuando se estudiaron además las arterias temporales.

Pese a la casi constante afección aórtica histológicamente demostrada, en las series clínicas únicamente se detectan manifestaciones relacionadas en un 2-14% (282, 321, 354). Así pues, aunque las complicaciones derivadas de la afección aórtica constituyen una de las principales causas de mortalidad directamente relacionadas con la AH (252, 524) en la mayor parte de enfer-

mos discurre de manera asintomática. Las consecuencias más habituales de esta afección son la dilatación aneurismática de la aorta (49, 252, 267, 558) que a su vez puede constituir un hallazgo casual (47, 49) o manifestarse como ruptura (252, 267); la insuficiencia valvular (107, 200, 355, 558), habitualmente relacionada con la dilatación de la aorta ascendente, y la disección aórtica (200, 272, 354, 389, 411, 463, 519, 524, 557) con frecuencia de curso fatal, aunque se ha comunicado algún caso de reparación quirúrgica con éxito (519). Las complicaciones secundarias a la participación aórtica, aunque pueden constituir la forma de presentación de una AH no sospechada previamente (272), suelen aparecer cuando la enfermedad se halla en remisión, sin signos de actividad clínica o biológica (49, 354, 519) y no es excepcional que los pacientes se encuentren ya sin tratamiento (354).

V.4.2.- TRONCOS SUPRAORTICOS Y ARTERIAS DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES.

Uno de los primeros autores en señalar la afección de grandes vasos en el curso de la AH fue Jennigs en 1938 (329). Los primeros casos con manifestaciones clínicas o hallazgos exploratorios sugestivos de afección de troncos supraórticos se encuentran en la literatura confundidos con frecuencia con la enfermedad de

Takayasu (265, 327). Hamrin (267) remarca cómo en las primeras series occidentales de Takayasu existe una mayor representación del sexo masculino y un mayor número de pacientes de edad superior a 50 años que en las series japonesas. Este hecho sugiere la inclusión de enfermos cuyo diagnóstico correspondería más razonablemente a una AH. De hecho, a excepción del contexto epidemiológico, pocas o ninguna diferencia existe entre la enfermedad de Takayasu y la AH con afección predominante de troncos supraórticos, tanto desde el punto de vista clínico como histológico. La afección de troncos supraórticos en la AH es un hecho casi constante en los estudios necrópsicos: hasta un 100% en la serie de Ostberg (448) con también frecuente participación de las arterias axilares y humerales. Sin embargo su protagonismo clínico es muy variable. En las grandes series clínicas la prevalencia de manifestaciones relacionadas con la afección de troncos supraórticos oscila entre el 1 y el 30% (48, 49, 178, 267, 320, 490). Tal variabilidad radica en los métodos de detección empleados: las prevalencias bajas se refieren a los casos con manifestaciones clínicas floridas y las prevalencias mayores las obtienen los autores que buscan intencionadamente tal complicación ayudados de maniobras exploratorias (267, 354). En los casos descritos llama la atención la predominancia del sexo femenino de mane-

ra más llamativa que en la AH en general (1, 27, 85, 167, 315, 468, 540, 577, 580).

Las manifestaciones clínicas subjetivas más características, de presentación uni o bilateral, consisten en parestesias en manos (267, 354), fenómeno de Raynaud (267, 354), claudicación intermitente de los brazos (1, 354, 359, 468, 580), accidentes vasculares cerebrales correspondientes al territorio carotídeo o vertebrobasilar (354) e incluso síndrome del robo de la subclavia (477). Los hallazgos exploratorios más habituales son las asimetrías en la intensidad de pulso o cifras de tensión arterial (49, 354), ausencia de pulso en brazos (167, 267, 315, 354) y el hallazgo de soplos vasculares (267, 354, 468). El diagnóstico definitivo, si bien puede aceptarse por criterios clínicos en el contexto de una AH florida, suele confirmarse mediante arteriografía (1, 167, 267, 315, 354, 540, 577) o angiografía por sustracción digital (85, 580). En el contexto de una AH la clínica relacionada con la afección de troncos supraaórticos puede coexistir con otros síntomas clásicos (167, 267, 315, 354), puede constituir la única manifestación de la enfermedad (468, 540), incluso con biopsia temporal negativa (1) o puede aparecer en el curso de una PMR aislada (27, 267, 468, 577).

Desde el punto de vista cronológico, la afección de troncos supraórticos puede detectarse ya en el momento del diagnóstico (167, 267) constituyendo incluso el motivo de consulta (1, 468, 540) o aparecer durante el seguimiento evolutivo (49, 267, 354, 359, 468, 577), meses o años después del diagnóstico, incluso sin evidencia de actividad biológica de la enfermedad y con la sintomatología que condujo al diagnóstico en remisión (267, 354). Así pues, al menos en algunos casos ocurriría una evolución en dos etapas: una fase inflamatoria con notable repercusión sobre el estado general y una fase oclusiva como sucede en la enfermedad de Takayasu (354). La existencia de estas dos fases podría explicar también la discrepancia entre los hallazgos de Hamrin (267) que refiere una mayor elevación de reactantes de fase aguda en estos pacientes y los de Klein (354) que constata la situación inversa. La respuesta al tratamiento con corticosteroides tampoco es tan espectacular como la observada sobre los síntomas clásicos de la AH. Los síntomas constitucionales, si están presentes, remiten en 24 o 48 horas (468). Las manifestaciones clínicas subjetivas derivadas de la oclusión vascular suelen mejorar también en la totalidad de los casos aunque de manera más paulatina, en el curso de 1-4 semanas (27, 315, 354, 359, 468, 540, 583). Sin embargo, la recuperación del pulso y la

tensión arterial ocurre lentamente a lo largo de varios meses y de modo inconstante (468, 583), de modo que algunos pacientes acaban precisando cirugía reconstructiva (354) que debe siempre evitarse durante la fase de actividad inflamatoria puesto que en este período cabe esperar una mayor eficacia de la terapéutica esteroidea. Según algunos autores (468) los pacientes con afección clínica de troncos supraórticos requerirían un tiempo de tratamiento más prolongado (468).

V.4.3.- ARTERIAS DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES.

Aunque la afección de ilíacas o femorales se detecta aproximadamente en el 77% de los pacientes en estudios necrópsicos (293, 448), raramente tiene repercusión clínica. Únicamente entre un 2-10% de los casos en las principales series publicadas presentan sintomatología relacionable con la afección de extremidades inferiores (47, 95, 245, 265, 267, 282, 320, 321, 490, 499, 597).

Las manifestaciones derivadas de la afección de extremidades inferiores, habitualmente claudicación intermitente y con menor frecuencia alteraciones isquémicas objetivas, pueden aparecer ya desde el inicio de la enfermedad coincidiendo con otros síntomas craneales característicos (354), complicar el curso de una

PMR aislada incompletamente tratada (357) o constituir la única evidencia de la enfermedad (209).

El diagnóstico en la mayor parte de los casos referidos es clínico: aparición de claudicación intermitente con disminución o ausencia de pulsos en extremidades inferiores en el contexto de una AH, con mejoría subjetiva y objetiva bajo tratamiento con corticosteroides (48, 103, 267, 282, 499). Sin embargo, dada la inespecificidad de estas alteraciones, sería deseable un estudio angiográfico adicional (315, 354). Para Klein et al (354) serían altamente sugestivos de afección vasculítica los siguientes hallazgos arteriográficos: estenosis arteriales lisas y de extremos afilados en alternancia con zonas de calibre normal o aumentado y ausencia de placas de ateroma irregulares o ulceradas. La confirmación histológica suele obtenerse únicamente en aquellos casos de presentación aguda y fulminante que requieren amputación (178, 209, 354). En estos casos, aparte de las arterias femorales e ilíacas, suele comprobarse afección de otros vasos más distales como la arteria poplítea (315, 354), tibial anterior y posterior, arterias peroneas y arteria dorsal del pie (209). En el caso descrito por Finlayson (209) la demostración de afección de pequeñas arteriolas e incluso alguna vena en la biopsia muscular, así

como la ausencia de otras manifestaciones sugestivas de AH, permiten establecer algunas dudas respecto al diagnóstico.

La respuesta al tratamiento con corticosteroides suele ser aceptable con mejoría de la capacidad funcional y de la intensidad de pulso (48, 103, 267, 282, 315, 354, 499). Incluso se ha objetivado mejoría angiográfica (315, 354). En aquellos casos que debutan de manera aguda con signos objetivos de isquemia o gangrena, la administración de corticosteroides no suele impedir la amputación.

V.4.4.- ARTERIAS CORONARIAS.

La afección de las arterias coronarias por la AH tiene lugar aproximadamente en el 30% de los casos (267, 448). Su presencia se ha demostrado repetidamente en necropsias aisladas, tanto como hallazgo casual sin relación con la causa de muerte (48, 265, 272, 293, 400) como directamente implicada en la misma a través de un infarto de miocardio (49, 141, 265, 274, 394, 448, 467, 524).

Por otro lado, en numerosas ocasiones se han descrito manifestaciones secundarias a cardiopatía isquémica tanto en la fase activa de la enfermedad (34, 252, 267, 464) como durante su seguimiento evolutivo (252, 464, 558). Sin embargo, la prevalencia de cardiopatía coronaria en estos pacientes no es superior a la esperada en la población general de la misma edad. Por este motivo y por la ausencia de confirmación histológica es difícil atribuir estas manifestaciones a la AH aunque en algunos casos se refiere mejoría bajo tratamiento con corticosteroides (558).

También se han publicado algunos casos de insuficiencia cardíaca congestiva sin causa aparente en el curso de la AH y su relación con la misma se ha pos-

tulado al observar mejoría coincidiendo con la remisión de la enfermedad (265, 507).

Se han considerado también portadores de una AH algunos pacientes con miocarditis granulomatosa confirmada histológicamente por necropsia (267, 451). Estos casos se han citado repetidamente en artículos de revisión como ejemplo de complicaciones cardíacas de la AH. Sin embargo en estos casos las similitudes con la enfermedad son remotas tanto desde el punto de vista clínico como anatomopatológico y probablemente correspondan a la entidad denominada miocarditis granulomatosa idiopática de células gigantes (154).

V.4.5.- ARTERIAS RENALES.

La afección de la arteria renal por la AH se ha comprobado en autopsias (49, 354) aproximadamente en el 16-25% de los casos (267, 448). A diferencia la enfermedad de Takayasu, no suele ocasionar hipertensión arterial vasculorrenal. La prevalencia de hipertensión arterial entre los enfermos con AH es similar a la esperada en la población general de la misma edad (49).

Desde las series iniciales se ha descrito repetidamente la existencia de anomalías en el sedimento urinario (microhematuria, cilindros hemáticos) con

mínima proteinuria ocasional y sin repercusión sobre la función renal, especialmente en la fase activa de la enfermedad (129, 178, 265, 267, 282, 350, 354, 412, 540, 621). En algunos de estos casos existe patología renal o urológica concomitante capaz de explicar estas anomalías (34, 129, 441). En todo caso no existe evidencia objetiva de cuál es el substrato morfológico de estas alteraciones ya que estos pacientes no han sido biopsiados en su mayoría o las muestras obtenidas han demostrado sólo cambios inespecíficos (354).

Los casos publicados con importantes alteraciones e insuficiencia renal corresponden habitualmente a la coexistencia de otros procesos: hipotensión con hipoperfusión secundaria a infarto agudo de miocardio (34), litiasis renal y nefropatía intersticial (441), glomerulonefritis membranosa probablemente por coincidencia casual (580) o a la confusión del cuadro clínico con otras enfermedades como la panarteritis nudosa (178, 267, 448), vasculitis visceral diseminada de células gigantes (187) o amiloidosis (237, 293).

V.5.- AFECCION HEPATICA.

Tanto en la AH como en la PMR aislada es común el hallazgo de alteraciones en la biología hepática. El aumento moderado de fosfatasas alcalinas se constata en

alrededor del 60% de los casos (49, 71, 95, 103, 178, 245, 265, 267, 282, 320, 321, 490, 499, 543, 597). En aproximadamente el 5% de los mismos el aumento de fosfatasas alcalinas puede ser muy marcado (49). El hallazgo de hiperbilirrubinemia es excepcional (49, 367). La citolisis suele ser muy discreta y aparece en el 10%-50% de los casos según las series (49, 95, 103, 178, 265, 267, 320, 321, 499, 597). Clínicamente se detecta hepatomegalia en aproximadamente el 25% de los casos (591). Todas estas alteraciones son reversibles tras la instauración del tratamiento.

Desde el punto de vista histológico se ha demostrado afección de la arteria hepática de manera muy esporádica (293). Bengtsson y Malmvall (49) demuestran alteración en el test de tolerancia a la galactosa con aumento de su vida media en aproximadamente el 35% de los casos. Este hallazgo es atribuido por estos autores a una alteración en el flujo hepático que consideran secundario a esta hipotética afección vasculítica de la arteria hepática o sus ramas.

La biopsia hepática en estos enfermos suele demostrar con frecuencia ausencia de anomalías o mínimos cambios inespecíficos (265, 282, 490, 571, 597). En ocasiones se obtiene una discreta degeneración grasa

(49, 95, 571), una mínima infiltración linfocitaria portal (49) o discreta proliferación de las células de Kupffer (49). Se ha descrito también el hallazgo de granulomas (88, 367, 597) e hiperplasia de los lipocitos perisinusoidales (367). El substrato morfológico de los nódulos fríos gammagráficos detectados por algunos autores (234) no se ha estudiado en los pocos casos descritos.

Se han publicado algunos casos de PMR acompañando a una cirrosis biliar primaria (504, 608). La prevalencia de anticuerpos antimitocondriales en pacientes con PMR parece ser del 31% (239, 523) sin correlación con el aumento de fosfatasa alcalinas ni la alteración de otros parámetros. La biopsia hepática en uno de estos casos demostró únicamente una ligera hepatitis.

El aumento en la prevalencia de marcadores del virus de la hepatitis B detectado por algunos autores (29, 490) no se ha comprobado posteriormente (49, 84, 188, 597).

De todos estos datos parece desprenderse que la afección hepática, tan frecuente en estos enfermos, se debe a un trastorno funcional asociado más que a una afección directa por la propia enfermedad.

V.6.- AFECCION DE OTROS ORGANOS. REVISION CRITIA.

V.6.1.- SEROSITIS.

Se han publicado algunos casos aislados de pericarditis (49, 180) y de pleuritis (265), en ocasiones recurrente (363, 584). Su relación con la AH es sólo especulativa y basada en la coincidencia cronológica. El argumento también esgrimido de la remisión con el tratamiento es válido hasta cierto punto puesto que los corticosteroides también inducen la remisión de la pleuritis y pericarditis idiopáticas.

V.6.2.- AFECCION PULMONAR.

Aproximadamente un 9% de los pacientes presentan síntomas respiratorios, especialmente tos, habitualmente no productiva, ronquera y dolor de garganta (363, 488, 533). Muchas veces estas manifestaciones coexisten con hallazgos más característicos de AH pero en un 4% de los casos constituyen los síntomas iniciales (363, 533). Estas alteraciones proceden probablemente de la repercusión sobre las vías respiratorias altas de la afección de las ramas de la carótida. A diferencia de la enfermedad de Takayasu, la afección de la arteria pulmonar y sus ramas es muy infrecuente en la AH (240). La afección parenquimatosa pulmonar por la enfermedad es prácticamente inexistente. Los casos

esporádicamente publicados como tales corresponden probablemente a granulomatosis de Wegener (80), vasculitis visceral diseminada de células gigantes (339, 377) e incluso a vasculitis granulomatosa del sistema nervioso central (139).

V.6.3.- AFECCION CUTANEA.

De manera esporádica se ha descrito la aparición de púrpura (109, 265, 350, 597). En algún caso (350), la presencia de artritis y hematuria sugiere la existencia de una vasculitis por hipersensibilidad concomitante o como proceso fundamental ya que en alguna ocasión este tipo de vasculitis puede afectar la arteria temporal (429).

V.6.4.- AFECCION GANGLIONAR.

La detección de adenopatías en el curso de la enfermedad ha sido referida por distintos autores (19, 265). En algún caso bien documentado se ha demostrado la presencia de granulomas con células gigantes (1, 265) en los ganglios linfáticos.

V.6.5.- ALTERACIONES ENDOCRINAS.

V.6.5.1.- DISFUNCION HIPOFISARIA.

Se ha publicado algún caso de disfunción hipofisaria en relación con la AH: diabetes insípida tran-

sitoria (447), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (386) y panhipopituitarismo (196, 267). Sin embargo, en algunos de estos casos (267, 420) el diagnóstico alternativo de hipofisitis granulomatosa de células gigantes o incluso vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso central (420) resulta más atractivo a la luz de los conocimientos actuales.

V.6.5.2.- AFECCION TIROIDEA.

La prevalencia de disfunción tiroidea parece ser mayor en la AH que en la población general (577). En un estudio epidemiológico (277), en el 21% de los pacientes existían antecedentes de tiroidectomía aunque el motivo no pudo ser consignado. Se ha descrito tanto hipotiroidismo (105, 309, 491, 523, 574) cuya frecuencia en los enfermos de AH sería del 3'4% según estiman algunos autores (574), como hipertiroidismo que estaría presente en el 8'5% de los casos (574). Aunque en la AH se ha descrito participación de la arteria tiroidea (49), estas anomalías ocurrirían probablemente como fenómeno disimmunitario asociado. Diversos autores han comprobado efectivamente la presencia de tiroiditis autoinmune (49, 350, 354) y de anticuerpos antitiroideos (309, 597, 599) con o sin disfunción tiroidea en pacientes con AH.

V.6.6.- AFECCION MESENTERICA.

La AH se extiende a las arterias mesentéricas hasta en un 16-40% de los casos según los estudios necrópsicos (267, 488). Sin embargo rara vez produce manifestaciones clínicas. Esporádicamente se han descrito casos de infarto intestinal con arteritis de células gigantes en la arteria mesentérica histológicamente demostrada en la intervención o en la necropsia (51, 71, 488, 553), en ocasiones sin otras manifestaciones clínicas características de la enfermedad (71).

V.6.7.- APARATO GENITAL FEMENINO.

En un número reducido de casos se ha descrito la afección de las arterias del útero y anejos (47, 104, 265, 267, 359, 473, 529). En algunos, la enfermedad parece estar confinada al aparato genital puesto que las pacientes no presentan manifestaciones secundarias a la afección de otros territorios (47, 104). Aunque este hecho se ha comprobado por necropsia en alguna ocasión (529), el escaso número de casos publicados y el seguimiento relativamente corto de los mismos, no permite afirmarlo con seguridad. En otros casos la relación con la AH es más manifiesta: presentan síntomas craneales (47), incluso biopsia temporal positiva (47) o aparece en su evolución afección de grandes vasos, concretamente aneurisma aórtico (47) y afección

de la arteria axilar (359). En otros pacientes, aunque no existe evidencia de afección de otros territorios vasculares, presentan clínica de PMR (267, 359, 473). Muchas de ellas presentan síntomas constitucionales, anemia o elevación de reactantes de fase aguda (47, 104, 359). El diagnóstico casi siempre se obtiene casualmente por exéresis del aparato genital motivado por la coexistencia de otros procesos que atraen la atención sobre el mismo: prolapsos uterinos, quistes ováricos, miomas, pólipos cervicales, carcinoma cervical o adenocarcinoma de endometrio. Algunas enfermas han sido tratadas con corticosteroides con remisión de las alteraciones generales y las derivadas de la afección de otros vasos (47, 104, 359). Otras han evolucionado satisfactoriamente sin tratamiento (47) si bien, a excepción de algún caso (47), el seguimiento no ha sido prolongado. Las dos pacientes mencionadas con afección de grandes vasos, no habían recibido tratamiento y estas complicaciones se objetivaron posteriormente durante su curso evolutivo.

Se ha descrito algún caso de arteritis de células gigantes con afección predominante de las arterias de las mamas en las que ocasionan nódulos dolorosos (572). Sin embargo, la descripción histológica sugiere más una forma localizada de vasculitis necrotizante.

VI.- ALTERACIONES ANALITICAS.

VI.1.- REACTANTES DE FASE AGUDA.

VI.1.1- VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR.

La elevación de la VSG, con frecuencia superior a 100 mm. a la primera hora es un hallazgo característico de la AH/PMR presente en casi el 100% de los pacientes en las principales series (48, 95, 200, 245, 267, 282, 283, 298, 321, 463, 490, 597, 618, 621). Tanto es así que constituye uno de los criterios diagnósticos exigidos por la mayor parte de autores para el diagnóstico de los casos con biopsia temporal negativa, tanto para la AH (15, 49, 189, 321) como para la PMR (62, 200, 267, 419). A pesar de la inespecificidad de la VSG, su correlación con la actividad de la AH, le confiere una notable utilidad como parámetro de seguimiento de cara a valorar la respuesta al tratamiento y detectar las recidivas de la enfermedad (265, 461, 550). Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de casos con VSG normal (326, 338). Aunque algunos autores sugieren que este hecho puede ocurrir hasta en el 22'5% de los casos (189), en la mayor parte de series se da en menos del 5% de los mismos (19, 48, 71, 267, 321, 342, 497, 543). Curiosamente este fenómeno se constata con mayor frecuencia en series de pacientes con complicaciones ocu-

lares (86, 145, 189, 282, 283, 333, 489) u otros fenómenos isquémicos (333, 350, 400, 491). Los valores de VSG suelen ser algo menores en los pacientes con PMR aislada (49, 162).

VI.1.2.- PROTEINOGRAMA ELECTROFORETICO.

En la AH/PMR es muy común la elevación plasmática de α -2-globulinas (48, 95, 103, 200, 245, 265, 267, 342, 392, 490, 499, 543, 597, 618, 621) y fibrinógeno (49, 71, 245, 265, 267, 490). La hipolbuminemia es también habitual (48, 49, 95, 200, 342, 597, 618, 621) y con menor frecuencia puede existir hipergammaglobulinemia (48, 200, 267, 543, 597, 621). Se han publicado asimismo algunos casos tanto de AH como de PMR asociada a gammapatía monoclonal benigna (49, 95, 267).

VI.1.3.- OTROS REACTANTES DE FASE AGUDA.

La proteína C reactiva se halla también elevada en estos pacientes (49, 103, 193, 391, 461) en buena correlación con la actividad de la enfermedad, de modo que algunos autores sugieren su utilidad en el control evolutivo de los enfermos, especialmente aquellos pacientes con VSG normal (391, 461). Otros reactantes de fase aguda como la haptoglobina y el orosomuco'ide o α -1-glicoproteína ácida, se encuentran también alterados (49, 162, 245, 342, 453). A diferencia de la VSG y

proteína C reactiva que se normalizan aproximadamente a los 8-10 días de tratamiento, la α -1-glicoproteína y la haptoglobina persisten elevadas durante largo tiempo, antes de volver a la normalidad (453). Por ese motivo, algunos autores sugieren su actividad en la valoración a largo plazo de la actividad de la AH/PMR como indicativo más fiable del momento en que verdaderamente la enfermedad entra en remisión (453).

VI.2.- OTRAS PROTEINAS PLASMATICAS.

VI.2.1.- INMUNOGLOBULINAS.

La dosificación de inmunoglobulinas ha demostrado en algunos casos, aumento policlonal de IgM (29, 95), IgA (29, 49, 95, 499) e IgG (29, 49, 95, 499). Otros autores, sin embargo, objetivan niveles de inmunoglobulinas dentro de la normalidad (151, 458).

VI.2.2.- COMPLEMENTO.

Tanto los niveles de complemento sérico como sus fracciones C3 y C4 suelen estar elevados en la AH (49, 392, 427, 541). Estos hallazgos se han interpretado como equivalentes a la elevación de las proteínas de fase aguda (49).

VI.2.3.- ANTIGENO RELACIONADO CON EL FACTOR VON WILLEBRAND.

Los niveles plasmáticos del antígeno relacionado con el factor von Willebrand (vWFAg), sintetizado en el endotelio vascular, se hallan aumentados en las vasculitis primarias (440, 626) y en aquellos procesos en cuya evolución puede aparecer daño vascular (440, 626). El vWFAg se ha demostrado elevado también en la AH (204, 469) y sus niveles parecen permanecer altos a pesar de la remisión clínica y biológica de la enfermedad (204, 469).

VI.3.- ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.

VI.3.1.- ANEMIA.

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con AH/PMR, presente hasta en un 30-90% de los casos, según las series (19, 48, 49, 71, 95, 103, 238, 245, 265, 267, 282, 321, 392, 463, 490, 499, 540, 543, 597, 618, 621). Habitualmente es moderada pero en ocasiones puede ser intensa y constituye el dato más llamativo de la enfermedad (49, 104, 265, 282, 488, 558). Al igual que en los pacientes con FOD, en los casos descritos con anemia como forma de presentación de la AH, con frecuencia suelen coexistir, aunque leves, datos orientativos que sugieren la existencia de

la enfermedad (265). La anemia suele ser normocítica/normocrómica o microcítica/hipocroma y suele producirse por bloqueo medular (265, 621).

VI.3.2.- LEUCOCITOSIS.

Es frecuente el hallazgo de moderada leucocitosis, raramente superior a $15 \times 10^9/l$ (48, 49, 95, 103, 265, 267, 321, 597, 618). En ocasiones existe discreta eosinofilia (267, 298, 499). Estas alteraciones son menos frecuentes que en las vasculitis necrotizantes donde es común este tipo de hallazgos (148, 201).

VI.3.3.- TROMBOCITOSIS.

Al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, la trombocitosis moderada es frecuente en la AH/PMR. Ocurre entre el 30 y el 100% de los casos, según los autores (48, 49, 71, 95, 103, 238, 267). De modo infrecuente alcanza valores de $700-1.000 \times 10^9/l$ (48, 267).

VII.-ETIOPATOGENIA.

Desde las primeras descripciones de AH, los esfuerzos encaminados a esclarecer su patogenia se han sucedido sin tregua hasta la actualidad.

Inicialmente la atención se dirigió a la búsqueda de un agente causal infeccioso. Contribuyeron a ello no sólo los importantes logros conseguidos en torno al diagnóstico microbiológico de algunas enfermedades infecciosas causantes de granulomas, sino también las semejanzas con la lúes, capaz de producir aortitis y afectar otros vasos, entre ellos la arteria temporal (544). La frecuente detección de fiebre o febrícula en los enfermos de AH ayudó también a establecer esta hipótesis. Los diversos microorganismos aislados (*actinomyces*, cocos grampositivos, etc.), presuntamente responsables de la enfermedad, fueron considerados, ya precozmente, como contaminantes (10, 19, 267).

El interés se centró posteriormente en el aspecto histológico de las lesiones: el infiltrado linfocitario, situado con preferencia alrededor de la lámina elástica interna (LEI), fragmentada y desestructurada, sugería una reacción granulomatosa a cuerpo extraño dirigida precisamente hacia las fibras elás-

ticas (348, 373, 457, 462). El efecto beneficioso de los corticosteroides, introducidos por Shick en 1950 (298) contribuyó a afianzar la convicción de que la AH se trata de una enfermedad autoinmune.

Paralelamente, el predominio de la AH en la raza blanca, su distribución geográfica peculiar y la agregación familiar esporádica que constatan los estudios epidemiológicos, ya comentados, permiten sospechar una predisposición genética a padecer la enfermedad.

La etiopatogenia precisa de la AH sigue siendo un enigma. Los esfuerzos actuales se hallan encaminados a intentar esclarecer los mecanismos mediante los cuales se desencadenan y actúan los fenómenos de autoinmunidad y de que manera interviene sobre ellos el control genético.

VII.1.- PREDISPOSICION GENÉTICA.

En diversas enfermedades de base autoinmune, especialmente endocrinológicas y reumatológicas, existe una predisposición genética relacionada con el sistema mayor de histocompatibilidad (SMH) (579).

VII.1.1.- SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

VII.1.1.1.- GENERALIDADES.

Se llama SMH o sistema HLA a un conjunto de genes cuyos productos juegan un papel fundamental en la restricción de la respuesta inmune. Situados en el brazo corto del cromosoma 6, en la porción más distal de la banda 6p21.3, constituyen aproximadamente el 1 por 1.000 del genoma humano (143, 402).

El primer producto del SMH humano fue definido en 1958 por Dausset (153) mediante un sistema de leucoaglutinación a partir del suero de un paciente politransfundido. El nuevo antígeno identificado fue denominado MAC y corresponde al A2 según la nomenclatura actual. Al ser descubiertos inicialmente en la membrana de los leucocitos, fueron denominados "Human leukocyte antigens" de donde provienen las siglas HLA.

La introducción de la técnica de microlinfocitotoxicidad por Terasaki en 1965 (570) supuso un gran avance en la identificación de nuevas especificidades cuya homologación universal tiene lugar en reuniones internacionales de trabajo periódicas denominadas workshops.

Dentro del SMH se distinguen actualmente tres regiones llamadas I, II y III (143) cuya localización a partir del centrómero se sitúa en el orden II, III, I. Cada región contiene varios loci y sus correspondientes genes. Los productos respectivos de cada región, denominados moléculas o antígenos de clase I, clase II y clase III, poseen unas características estructurales propias y una función biológica distinta.

Dentro de la región I, se han identificado 3 loci: A, B y C; situados en el orden B, C, A. En la región II existen 3 loci: DP, DQ y DR. La región III contiene los genes que codifican los factores C2 y C4 de la vía clásica del complemento, el factor Bf en la vía alternativa, así como la enzima 21-hidroxilasa.

Una de las propiedades más características del SMH es su elevado polimorfismo. Existen al menos 23 alelos o variedades antigénicas diferentes para el locus A, 47 para el locus B, 8 para el locus C, 6 para el DP, 3 para el DQ y 14 para el DR según fueron reconocidos en el workshop de 1984 (619). Al ser la herencia de estos genes codominante, cada individuo posee 2 antígenos, uno paterno y otro materno, procedentes de cada locus. Teniendo en cuenta la variabilidad posible en cada uno

de ellos, existen cerca de 80.000 millones de posibles combinaciones distintas.

VII.1.1.2.- PRODUCTOS.

Los productos de clase I y clase II del SMH son glicoproteínas de membrana. Las moléculas de clase I constan de una cadena pesada de unos 45 Kd. llamada cadena α , con una zona extracelular, un fragmento-transmembrana y una porción intracitoplasmática. En la zona extracelular de la cadena α , existen 3 dominios de tamaño similar (unos 90 aminoácidos) llamados α_1 , α_2 y α_3 . De ellos, el α_1 y el α_2 son polimórficos y confieren identidad a cada antígeno. El dominio α_3 tiene una estructura muy parecida a la región constante de las inmunoglobulinas que pertenecerían a la misma familia de supergenes, al igual que otras proteínas de membrana de importancia capital en el reconocimiento inmunológico, como el receptor del linfocito T. El dominio α_3 se halla unido de manera no covalente a la β_2 -microglobulina, proteína de unos 15 Kd, codificada en el cromosoma 15 y perteneciente también a la misma familia de supergenes (figura 3) (69).

Las moléculas de clase II, también glicoproteínas de membrana, son heterodímeros, formados cada uno por una cadena α de 33 Kd y 1 cadena β de 28 Kd, ambas

codificadas en la región II del SMH. Cada una de las cadenas posee una porción extracelular, una transmembrana y una intracitoplasmática. Ambas cadenas constan de 2 dominios $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$, $\beta 2$ respectivamente. Los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$, los más externos, son policlímórficos mientras que los $\alpha 2$ y $\beta 2$, más próximos a la membrana celular, son constantes y su estructura parecida a la de las inmunoglobulinas (figura 4) (69).

No entra dentro de los objetivos de esta revisión comentar la estructura y función de los productos de clase III cuya detallada descripción puede encontrarse en recientes revisiones sobre el tema (99, 102).

VII.1.1.3.- NOMENCLATURA.

Los antígenos de clase I se denominan con las letras A, B y C según el locus de donde procedan, seguidas de un número de identidad individual. Cuando se interpone la letra w significa que la especificidad no está definitivamente establecida todavía. En los antígenos C siempre se interpone la letra w para diferenciarlos de los factores del complemento. Dentro de los antígenos B existen dos especificidades denominadas Bw4 y Bw6 que acompañan de manera característica a diversos

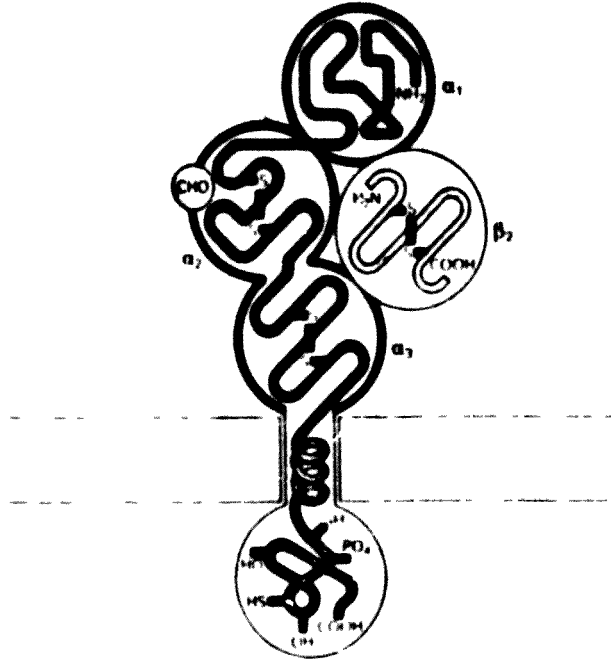


Figura 3.- Representación esquemática de la estructura de los antígenos de clase I.

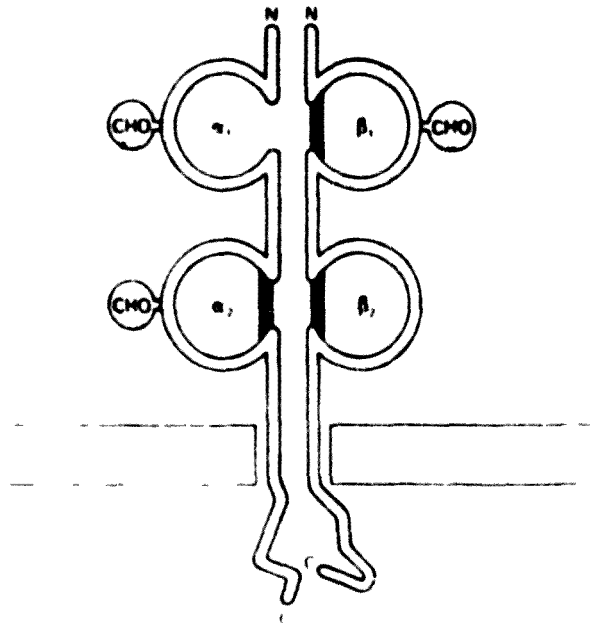


Figura 4.- Representación esquemática de la estructura de los antígenos de clase II.

antígenos B. Por este motivo se llaman especificidades "públicas".

Los antígenos de clase II se identifican con las siglas DP, DQ y DR seguidas por el número correspondiente. En la misma región DR se sitúan los genes que codifican las cadenas que determinan las especificidades denominadas DRw52 y DRw53, cada una de ellas asociada a determinados antígenos DR. Al obtenerse aloantisueros más específicos, algunos antígenos se han desdoblado posteriormente en dos o más especificidades denominadas "splits". En ocasiones junto al símbolo del antígeno definitivo se añade la denominación inicial entre paréntesis. En la tabla 4 se expone la lista de los antígenos reconocidos en el Workshop de Histocompatibilidad en 1984 (619).

Todos estos antígenos, excepto los DP, se definen mediante aloantisueros procedentes de individuos sensibilizados (embarazadas, politransfundidos). Los antígenos DP se identifican mediante PLT (Primed Lymphocyte Typing) o tipaje celular mediante células sensibilizadas. Existen otras especificidades llamadas Dw definidas mediante patrones de reactividad en cultivo linfocitario mixto. Se han definido hasta el momento 19 especificidades Dw distintas que se hallan en estrecha

**TABLA 4: ESPECIFICIDADES HLA RECONOCIDAS EN
EL WORKSHOP DE 1984.**

LOCUS							
A	B	C	DP	DQ	DR	Dw	
A1	B5	Bw48	Cw1		DQw1	DR1	Dw1
A2	B7	B49	Cw2		DQw2	DR2	Dw2
A3	B8	Bw50	Cw3		DQw3	DR3	Dw3
A9	B12	Bw51	Cw4			DR4	Dw4
A10	B13	Bw52	Cw5	DPw1		DR5	Dw5
A11	B14	Bw53	Cw6	DPw2		DRw6	Dw6
Aw19	B15	Bw54	Cw7	DPw3		DR7	Dw7
A23	B16	Bw55	Cw8	DPw4		DRw8	Dw8
A24	B17	Bw56		DPw5		DR9	Dw9
A25	B18	Bw57		DPw6		DRw10	Dw10
A26	B21	Bw58				DRw11	Dw11
A28	Bw22	Bw59				DRw12	Dw12
A29	B27	Bw60				DRw13	Dw13
A30	B35	Bw61				DRw14	Dw14
A31	B37	Bw62					Dw15
A32	B38	Bw63				DRw52	Dw16
Aw33	B39	Bw64				DRw53	Dw17
Aw34	B40	Bw65					Dw18
Aw36	Bw41	Bw67					Dw19
Aw43	Bw42	Bw70					
Aw66	B44	Bw71					
Aw68	B45	Bw72					
Aw69	Bw46	Bw73					
	Bw47						
	Bw4	Bw6					

relación con los antígenos DR. Efectivamente DR y Dw se han considerado con frecuencia como una misma especificidad identificada mediante técnicas distintas. Sin embargo, la correlación entre ambas no es perfecta y los antígenos DR suelen relacionarse con varias especificidades Dw. Así, en la raza caucásica, menos del 70% de los individuos DR4 son Dw4. El resto pueden ser Dw10, Dw13, Dw14 o Dw15 (207). En algunos casos puede demostrarse correlación entre los distintos Dw y determinados splits de los antígenos DR, pero existen discordancias según las razas. Se han propuesto varias hipótesis para intentar explicar la identidad de las especificidades Dw. Recientes avances en inmunquímica y biología molecular parecen sugerir que en las cadenas DR β existirían unas secuencias concretas asociadas a cada una de las especificidades Dw. Dw representaría pues un pequeño fragmento de la cadena β altamente estimulante en cultivo linfocitario mixto pero no reconocible mediante antisueros (207), aunque probablemente pueda serlo mediante anticuerpos monoclonales (68).

VII.1.1.4.- ORGANIZACION GENÉTICA.

El mapa genético preciso del SMH no se conoce en su totalidad. En la región I parecen existir al menos 25 loci diferentes (69). Entre ellos los loci A, B y C son los que tienen una función biológica más relevante

y mejor conocida. El resto serían pseudogenes, es decir genes cuya expresión es defectuosa o se trataría de genes de expresión restringida a unos pocos tejidos (335, 559). Los genes A, B y C están estructurados de manera similar. Poseen 3 exones $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ que codifican cada uno de los dominios extracelulares de la cadena α de las moléculas de clase I. Un exón T α que codifica el fragmento transmembrana y 3 exones C1, C2 y C3 que codifican la porción intracitoplasmática (69, 152, 559).

Dentro de la región II, la subregión DP parece comprender dos genes α y dos β de los que únicamente se expresan uno de cada para formar la molécula DP. Los restantes podrían ser pseudogenes (402, 559). La subregión DQ comprende 2 genes denominados DX α y DX β cuyos productos no han sido aún caracterizados y otros 2 DQ β y DQ α cuyos productos forman una molécula DQ. Entre la subregión DP y DQ existiría la DZ/DO con dos genes denominados DZ α y DO β cuyos productos no se conocen por el momento. La subregión DR posee en la mayor parte de los casos 3 genes β y 1 α (69, 70, 143, 270, 581, 582).

De los componentes de DP y DR únicamente los genes β son polimorfos mientras que el α es constante. De los genes β de DR, uno daría lugar junto al producto

del gen α a la molécula DR y otro β junto al mismo α daría lugar a las especificidades DRw52 o DRw53. El restante β sería un pseudogen. Ambos genes α y β pertenecientes a DQ son polimórficos. Esto significa que en individuos heterocigotos pueden existir 4 productos DQ diferentes (560, 581, 582).

Cada gen α y β posee 2 exones que codifican cada uno de los dominios extracelulares de las correspondientes cadenas y otros exones para el péptido de conexión, la porción transmembrana y el fragmento intracitoplasmático (69, 152, 581, 582).

Una de las propiedades más características de los genes del SMH es el desequilibrio de asociación, es decir, que algunos alelos de loci contiguos se transmiten juntos con una frecuencia superior a la esperada por azar. Algunas de estas combinaciones son muy frecuentes en determinadas razas, por ejemplo B8-DR3, B7-DR2 y A29-B44-DR7 en la población europea. El desequilibrio de asociación puede ser debido a que la población todavía no haya alcanzado el equilibrio de Hardy-Weinberg o a que determinadas combinaciones ofrezcan ventajas biológicas en un terreno tan importante para la supervivencia de la especie como la inmunidad y, por tanto, estén dotadas de poder selectivo. El

desequilibrio de asociación es más frecuente entre determinados loci que entre otros situados a una distancia cromosómica parecida. Esta irregularidad se debe a la existencia de "hot spots", es decir, puntos donde existe una elevada frecuencia de recombinación. Existen hot spots, por ejemplo, entre DP y DQ y entre C y A por lo que el desequilibrio de asociación entre alelos de estos loci sería poco probable (69, 402).

VII.1.1.5.- FUNCION BIOLOGICA.

Los antígenos de Histocompatibilidad juegan un papel primordial en el reconocimiento de lo propio y, por tanto, como elementos de restricción de la respuesta inmune (405).

Las células T citotóxicas deben reconocer en la superficie de la célula diana las moléculas de clase I para producir la lisis celular. Por otro lado, los linfocitos T inductores/colaboradores precisan para su activación reconocer el antígeno junto a moléculas de clase II en la superficie de las células presentadoras de antígenos.

La expresión de los productos del SMH interviene también en fenómenos no inmunológicos como la hematopoyesis, la transformación maligna y la conducta metas-

tásica tumoral (261, 271). En efecto, las neoplasias con poca o nula expresión de los antígenos de clase I no son destruidas por las células citotóxicas y tienen un potencial metastásico mayor (70).

VII.1.1.6.- DISTRIBUCION Y REGULACION DE LA EXPRESION DE LOS ANTIGENOS HLA.

La expresión de los antígenos de clase I es mucho más generalizada que la de los antígenos de clase II. Sin embargo, si bien in vitro la mayor parte de tejidos del organismo expresan antígenos de clase I, su distribución in vivo es más restringida de lo inicialmente esperado (261, 271). Los tejidos más ricos en antígenos de clase I son el bazo y la médula ósea (271). El trofoblasto veloso, el endotelio corneal y las glándulas duodenales de Brunner no expresan antígenos de clase I (69, 271). Su expresión es asimismo muy débil en el tejido nervioso y muscular tanto liso como esquelético, en hipofisis, tiroides, paratiroides, páncreas exocrino, hepatocitos, espermatozoides y túbulos seminíferos, entre otros (69, 271). En cualquier caso la expresión de los productos de los locus C es mucho más débil que la de los locus A y B (140, 271).

Los antígenos de clase II tienen una distribución mucho más restringida. En condiciones fisiológicas los

expresan los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans, células endoteliales, epitelio tímico, precursores hematopoyéticos de la serie eritroide y mieloide y linfocitos T tras la estimulación antígeno-específica o a través de mitógenos (149).

La expresión de los antígenos del SMH, tanto cualitativa como cuantitativamente, es un fenómeno dinámico que surge como respuesta a distintas situaciones (217, 271). En este sentido, los más potentes inductores conocidos de la expresión de los antígenos HLA son los interferones (140, 261, 271). Los interferones α y β inducen básicamente la expresión de los antígenos de clase I y el γ -interferón es un potente inductor, tanto de los antígenos de clase I como de los de clase II, no sólo en aquellos tejidos que fisiológicamente los expresan, sino en tejidos inhabituales en respuesta a situaciones patológicas (217, 261, 398). Este hecho ha sido bien documentado en los injertos donde una vez reconocidos como extraños por el huésped sus antígenos de histocompatibilidad y, una vez desencadenada la respuesta inmune, la liberación de interferones contribuiría a una mayor expresión de los mismos, y por tanto, a un rechazo más rápido y eficaz (271). El mismo fenómeno ocurre en los órganos más

intensamente afectados por la enfermedad del injerto contra el huésped (261, 398), en tejidos infectados por virus, y en los órganos diana de agresiones autoinmunes (69, 217, 261).

El rechazo de injertos y la enfermedad del injerto contra el huésped no son fenómenos espontáneos y ocurren como consecuencia de mecanismos previstos para afrontar otras situaciones naturales. Así, los interferones son potentes mediadores de la respuesta a la infección vírica. Se ha postulado que la inducción de la expresión de antígenos de clase II sería un mecanismo para ampliar la presentación antigénica de emergencia y por otro lado, una expresión más acentuada de los antígenos de clase I contribuiría a una mayor eficacia de los mecanismos de citotoxicidad, ambos efectos de gran utilidad para combatir la infección vírica (70). El precio pagado a este ingenioso mecanismo, sería el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad donde tras una infección inicial desencadenante, estos mecanismos se perpetuarían de manera incontrolada (69, 78).

VII.1.1.7.- SMH Y ENFERMEDAD.

El gran polimorfismo de los antígenos del SMH les confiere una gran utilidad como marcadores genéticos. Por este motivo, desde que en 1967 Aniel (579) sugirió

la existencia de una predisposición genética a padecer la enfermedad de Hodgkin, ligada al SMH, se han efectuado numerosos estudios encaminados a investigar la posible asociación entre una variada gama de enfermedades y alguno de los antígenos reconocidos del sistema HLA (579). La estrecha correlación encontrada entre la espondiloartritis anquilosante y el HLA B27 (83, 528), reforzó esta línea de trabajo y actualmente existe un buen número de enfermedades cuya relación con el SMH está bien establecida y es universalmente aceptada (579).

La asociación de las distintas enfermedades con antígenos del SMH parece obedecer a mecanismos heterogéneos. El propio antígeno puede estar implicado en el desarrollo de la enfermedad o no ser más que la evidencia indirecta de la existencia de un gen o genes en desequilibrio de asociación con su gen codificante, que serían los verdaderamente responsables de la enfermedad. En el caso de la espondiloartritis anquilosante y la narcolepsia, por ejemplo, donde cerca del 100% de individuos afectados poseen el antígeno B27 y DR2 respectivamente, sin diferencias étnicas, probablemente sea el propio antígeno quién, por mecanismos no bien aclarados, condicione la aparición de la enfermedad (42 bis, 408, 560). En el caso de la espondiloartritis an-

quilosante, numerosos estudios apuntan hacia la existencia de una reacción cruzada entre el antígeno B27 o algunas variantes del mismo y antígenos bacterianos (229, 579, 587). Determinadas infecciones o una respuesta anómala frente a las mismas, serían necesarias para el desarrollo de la espondiloartritis anquilosante y explicaría por qué únicamente una minoría de los portadores del HLA B27 llega a desarrollar la enfermedad o formas clínicamente aparentes de la misma.

En otros casos, el gen o genes responsables del proceso estarían en desequilibrio de asociación con el gen que codifica el antígeno HLA al que aparentemente se asocia la enfermedad. Un ejemplo característico y bien demostrado de esta situación es la hiperplasia suprarrenal congénita caracterizada por un déficit de 21-hidroxilasa. El gen que codifica la enzima, en este caso defectuosa, se sitúa en la región III y se halla en desequilibrio de asociación con el gen que codifica el antígeno B47 al que aparentemente se asocia la enfermedad. La relación entre la hemocromatosis idiopática y el antígeno A3 podría obedecer a mecanismos parecidos (42 bis, 408).

Existe un grupo de enfermedades, en su mayor parte asociadas a antígenos del locus D, donde resulta mucho

más complejo especular sobre la naturaleza de su relación con el SMH. La importancia del SMH en la restricción de la respuesta inmune y el carácter disinmunitario de la mayor parte de estos procesos sugiere fuertemente que, de algún modo, los propios productos del SMH están implicados en su aparición. Por otro lado, en muchas de estas enfermedades, aunque asociadas a determinados antígenos, el riesgo relativo de los portadores es bajo y el porcentaje de enfermos que no poseen el antígeno es considerable. Este hecho podría obedecer a varias razones teóricas. Por ejemplo, que el gen realmente implicado estuviera en desequilibrio de asociación con el antígeno HLA aparentemente asociado pero fuera mucho menos frecuente o que entre ambos existiera un hot spot, es decir, un punto de elevada frecuencia de recombinación (69, 579). Otra posibilidad es la existencia de "epitopos promiscuos" fruto del intercambio de fragmentos de DNA entre varios genes (258 bis). También las especificidades reconocidas hasta el momento pueden ser heterogéneas y la enfermedad estar asociada a un solo split (42 bis). O la heterogeneidad radicar en la propia enfermedad donde una sola modalidad estaría asociada al SMH (70, 579). En otros casos podría tener importancia la interacción entre varios genes al estar asociada la enfermedad, no sólo y de

manera más estrecha a un antígeno, sino a un haplotipo o incluso un supratipo (42 bis, 68).

Este grupo de enfermedades también parece ser heterogéneo en cuanto al mecanismo de su asociación con el SMH. En la mayor parte de ellas la afección de varios miembros de una misma familia ocurre esporádicamente mientras que en otras, como la diabetes mellitus insulín-dependiente, sería un fenómeno bastante habitual. En algunas, como la esclerosis múltiple, el antígeno asociado varía según la raza (DR2 para la raza caucásica, DR4 para los jordanos). En otras, como la diabetes mellitus insulín-dependiente, la enfermedad se asocia a dos antígenos (DR3 o DR4) y el riesgo es máximo para los heterocigotos DR3-DR4 (42 bis).

El estudio del polimorfismo de fragmentos de restricción de DNA permite una aproximación más precisa al conocimiento de la relación entre el SMH y las enfermedades (152, 402). Estos procedimientos permiten identificar con mayor exactitud fragmentos de DNA con los que se halla relacionada la susceptibilidad a padecer determinados procesos. Así, el 84% de pacientes portadores de esclerosis múltiple poseen un fragmento Eco RV de 5'2 Kb identificado mediante una sonda DQ β que únicamente está presente en el 55% de los controles

sanos portadores de DR2. Los enfermos con diabetes mellitus insulín-dependiente DR4 positivos poseen un fragmento Pst I de 18 Kb obtenido mediante una sonda DR β con mayor frecuencia que los controles sanos portadores de DR4. Contrariamente, los controles sanos poseen un fragmento BamHI de 3'7 Kb, raramente observado en los pacientes (402).

VII.1.1.8.- SMH Y ARTERITIS DE HORTON/POLIMIALGIA REUMÁTICA.

Los primeros intentos encaminados a valorar la posible asociación de la AH con antígenos del sistema HLA se efectuaron en 1975 por Rosenthal (511). Este autor observó un incremento de los antígenos A10, B8 y Bw16 en una pequeña serie de 15 enfermos con PMR. Posteriormente otros autores describieron un aumento de B5 (531), B8 (25, 278), B12 (25), B14 (531), Bw38- (531), B 40 (268), A1 (25), A10 (278), A31 (268), Cw3 (25, 268) y Cw6 (25). A excepción de Hansen et al (268) que estudian un conjunto de pacientes con AH demostrada por biopsia, las series valoradas por estos autores no son homogéneas e incluyen pacientes con AH histológicamente demostrada, enfermos con sospecha clínica de AH sin biopsia o con biopsia negativa y enfermos con PMR con o sin datos clínicos sugestivos o confirmación histológica de AH. Aunque la población

estudiada es, pues, heterogénea y algunas series muy pequeñas (511), no parece existir una asociación unánimemente aceptada con ninguno de los antígenos reconocidos de clase I (579). De hecho, otros autores (38, 49, 84, 317, 343, 401, 498, 569), algunos de ellos estudiando series amplias y homogéneas de enfermos con biopsia positiva (38, 343) no observan incrementos significativos en la prevalencia de ninguno de los antígenos de clase I testados.

Posteriormente, tras la posibilidad de caracterizar serológicamente los antígenos de clase II, diversos autores coinciden en observar un incremento de DR4 en los pacientes con AH (38, 58, 268). Este hecho se ha constatado tanto en series homogéneas de enfermos con BT positiva como en series mixtas que incluyen pacientes con PMR sin evidencia histológica o sospecha clínica de AH (25, 96, 384) o en series de enfermos con PMR aislada (26, 498). Los escasos estudios practicados en casos familiares de AH, parecen confirmar que la predisposición genética a padecer la enfermedad se encuentra relacionada con el antígeno DR4 (437, 471). En la tabla 5 se resumen los hallazgos de los principales trabajos que demuestran una asociación con el HLA DR4.

Algunos autores han observado, además, un incremento en la frecuencia de DR3 (384), especialmente en pacientes con PMR (25). También se ha descrito un aumento en la prevalencia de heterocigotos DR3-DR4 (384). Se ha descrito, asimismo, una disminución en la frecuencia del antígeno DR2 tanto en enfermos con AH (38, 58) como en pacientes portadores de PMR (25), aunque sin alcanzar significación estadística. Otros autores, en una serie heterogénea que incluye sólo un 30% de enfermos con demostración histológica de la enfermedad, describen un aumento en la frecuencia de DR7. Armstrong et al (25) refieren asimismo un aumento discreto de DR7 en los enfermos con AH. Este hecho no se ha comprobado en ninguno de los restantes estudios.

TABLA 5: ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN ASOCIACION DE LA AH/PMR CON EL ANTÍGENO DR4

AUTORES	Nº PACIENTES	% CON AH	PACIENTES CON DR4	CONTROLES	P<001	RR
Bignon 1984	88	100	43	19	<0,001	3,20
Calamia 1981	69	74	49	33	NS	
Armstrong 1983	55	27	56	34	<0,008	2,53
Lowenstein 1983	78	22	68	31	<0,005	4,60
Hansen 1985	34	100	56	32	<0,01	2,70
Richardson 1987	43	100	42	30	NS	

VII.1.2.- ALOTIPOS Gm.

Determinados alotipos de las cadenas pesadas de la IgG (alotipos Gm) parecen estar implicados en la predisposición a padecer algunas enfermedades infecciosas o autoinmunes (231, 521). Incluso parece existir asociación entre determinados antígenos del SMH y determinados fenotipos Gm en la predisposición a determinadas enfermedades (56, 231, 256).

En la AH apenas se han realizado estudios al respecto. Pandy et al, no observaron diferencias significativas respecto a los controles en la distribución de los alotipos Gm en un grupo de 30 pacientes con AH (452). No obstante, Demaine et al (163) objetivan un incremento significativo en la prevalencia del alotipo Gm(2) en los enfermos con AH. Estos hallazgos deben verificarse o rebatirse en estudios más amplios.

VII.2.- AUTOINMUNIDAD.

VII.2.1.- RESPUESTA INMUNE.

La respuesta inmune, cuya función primordial es distinguir lo propio de lo extraño, alcanza en los mamíferos una extraordinaria complejidad y eficacia. En ella intervienen en una perfecta coordinación, delicadas interacciones entre células provistas de una

elevada especificidad (linfocitos T y B), células accesorias (macrófagos, células dendríticas, células Killer o Natural Killer, granulocitos) que interaccionan y ejercen su función a través del reconocimiento de estructuras en su superficie y a través de una inmensa variedad de factores solubles, algunos altamente específicos (inmunoglobulinas) y otros inespecíficos (sistema complemento, linfokinas, monokinas, enzimas, prostaglandinas..., etc.).

VII.2.1.1.- ELEMENTOS CELULARES QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE Y SUS PRODUCTOS.

VII.2.1.1.1.- CELULAS DENDRITICAS.

Las células dendríticas, cuya ontogenia es imprecisa, constituyen un grupo heterogéneo de células con una importante función como células accesorias en la respuesta inmune. Su morfología es peculiar con múltiples prolongaciones citoplasmáticas como se desprende de su denominación (554, 555). Se encuentran ampliamente distribuidas por el organismo (217) y según su localización, función y características fenotípicas, se distinguen varios tipos (228, 483, 555): las células foliculares dendríticas presentes en los centros germinales de los ganglios linfáticos que interaccionan fundamentalmente con los linfocitos B; las células

interdigitantes situadas preferentemente en las zonas T de los tejidos linfoides que ejercen su función accesoria sobre los linfocitos T; las células de Langerhans, localizadas en la epidermis y las células "veiled", formas circulantes y quizá precursoras de los dos tipos anteriores (483, 551). Las células dendríticas carecen de antígenos de diferenciación T y B. Asimismo carecen de atributos característicos de los macrófagos como la existencia de receptores Fc. Su actividad fagocítica es muy inferior y carecen de diversas actividades enzimáticas que se detectan de modo característico en los macrófagos (ATPasa, esterasa inespecífica...) (555). Las células dendríticas poseen en su superficie una elevada densidad de antígenos de clase II del SMH que permite incluso su identificación entre otras estirpes celulares (64, 65, 482, 483, 484). Esta es una característica indicativa de su función primordial: la presentación de antígenos, restringida por moléculas de clase II del SMH, a las células inmunocompetentes (217, 554). La identificación en los tejidos de las células dendríticas es distinta para cada subtipo celular. Así, las células foliculares dendríticas de los centros germinales son reconocidas por el anticuerpo monoclonal DRC-1. Las células de Langerhans expresan el antígeno tímico CD1 o T6 que permite su identificación mediante el anticuerpo monoclonal co-

rrespondiente. La identificación de las células interdigitantes (IRC) puede llevarse a cabo mediante la detección de la proteína S-100 (100, 101, 512, 564).

VII.2.1.1..2.- LINFOCITOS PROVISTOS DE ESPECIFICIDAD.

Los linfocitos T constituyen entre el 80 y el 90% del total de linfocitos circulantes. Identificados clásicamente por su capacidad para formar rosetas E con los hematíes de carnero, se caracterizan por expresar en su membrana el receptor clonotípico T cuyas cadenas variables pueden adoptar millones de conformaciones distintas (393, 438). Sus cadenas no polimórficas son reconocidas por el anticuerpo monoclonal T3 o CD3 que caracteriza la mayor parte de linfocitos T maduros (393). Tras su diferenciación intratímica, se distinguen dos subtipos fundamentales con diferencias fenotípicas y funcionales: el linfocito T4 o CD4 con función inductora/colaboradora y el linfocito T8 o CD8 con función citotóxica/supresora (203, 438, 495, 496, 604). El linfocito T inductor/colaborador constituye el elemento crucial de la regulación y coordinación de la respuesta inmune. Los linfocitos T8 o CD8 citotóxicos tienen capacidad citotóxica frente a células diana portadoras del antígeno frente al cual han sido sensibilizados al que reconocen conjuntamente con antígeno.

nos HLA de clase I (291, 405, 438). Se trata, pues, de una citotoxicidad específica HLA-restringida. Tras su unión con el complejo formado por el antígeno y los antígenos de clase I en la membrana de la célula diana, los linfocitos CD8 ejercen su acción citolítica mediante la liberación de citolisina o perforina, sustancia que, en presencia de Ca^{++} , produce poros que conducen a la lisis celular (291). Los linfocitos CD8 supresores ejercen una función de control mediante su acción frenadora sobre los linfocitos T colaboradores, T citotóxicos y sobre los linfocitos B (495, 496, 576). Dentro de la población T CD4 existiría una subpoblación de células inductoras de supresión (430).

Los linfocitos B constituyen el 5-10% de los linfocitos circulantes y su maduración ocurre en la propia médula ósea. La característica fundamental del linfocito B es la presencia del receptor inmunoglobulina de membrana y su capacidad para diferenciarse a célula plasmática secretora de anticuerpos. Posee además en su superficie otras moléculas importantes para el ejercicio de sus funciones: receptores Fc para las IgG y para fracciones C3 del complemento que le capacitan para captar partículas opsonizadas y antígenos HLA de clase II que le permiten interaccionar con

el receptor T del linfocito T inductor/colaborador (258, 262, 413, 438);.

VII.2.1.1.3.- NULL CELLS. LINFOCITOS GRANDES GRANULARES.

Aproximadamente el 5% de los linfocitos circulantes no presentan características fenotípicas B ni T. Probablemente esos linfocitos constituyen una población heterogénea. Tienen una morfología especial que les ha valido la denominación de linfocitos grandes granulares. Estas células ejercen dos modalidades de acción citotóxica: la citotoxicidad natural o capacidad para lizar sin restricción HLA y sin especificidad para un determinado antígeno determinadas células, especialmente tumorales o infectadas por virus, y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente (ADCC). Esta última propiedad consiste en la lisis de las células unidas a inmunoglobulinas a las que el linfocito grande granular se une por su porción Fc a través de los receptores Fc de superficie. Los linfocitos que desarrollan citotoxicidad natural se denominan NK (natural killer) y los que efectúan ADCC, linfocitos K (killer). Aunque probablemente existen varias subpoblaciones de estos linfocitos, habitualmente pueden desarrollar ambas propiedades y, de hecho, los términos killer y

natural killer se utilizan con frecuencia indistintamente (258, 288, 361).

VII.2.1.1.4.- MACROFAGOS.

El macrófago se origina también en la médula ósea a partir de precursores comunes con la serie granulocítica. Parte de los mismos constituyen monocitos circulantes y el resto adoptan características morfológicas distintas según los tejidos donde asientan y constituyen los macrófagos histiósicos, distribuidos por todo el organismo y denominados en su conjunto sistema mononuclear fagocítico.

El macrófago posee en su superficie, al igual que el linfocito B, receptores Fc y receptores para el componente C3b del complemento que le permite fagocitar con facilidad partículas opsonizadas. Los receptores Fc le permiten asimismo desarrollar ADCC. El macrófago posee capacidad microbicida para microorganismos y parásitos intracelulares y actividad tumoricida que ejerce mediante la secreción de numerosos productos: proteinasas neutras y otras enzimas, peróxido de hidrógeno y aniones superóxidos. Estas facultades se desarrollan intensamente tras el proceso de activación a través de las linfocinas segregadas por los linfocitos T (2, 258, 330, 585, 586).

El macrófago ejerce algunas de sus funciones fundamentales a través de la liberación de dos importantes monokinas: interleukina 1 (IL-1) (17, 61) y factor de necrosis tumoral (TNF) (54, 61).

VII.2.1.2.- COORDINACION, REGULACION Y MECANISMOS EFECTORES.

La compleja red de interacciones entre todos los elementos celulares se desencadena cuando un antígeno es fagocitado por la célula dendrítica. Seguidamente, mediante la digestión parcial del mismo por las enzimas lisosomales, algunos fragmentos son transportados a su membrana celular donde forman un complejo con productos de clase II del SMH. El complejo así formado se une al receptor T del linfocito T colaborador (64, 228, 483). La actividad presentadora de antígenos no es privativa de las células dendríticas. En circunstancias fisiológicas y patológicas, otras estirpes celulares pueden desarrollar esta función. Un requisito fundamental parece ser una elevada densidad de antígenos HLA de clase II en su superficie (78, 217, 398). Así, los macrófagos activados, linfocitos B (43, 585, 5868) y en determinadas circunstancias las células endoteliales (85), células epiteliales (78, 585, 586) e incluso una subpoblación de linfocitos CD8 (85) pueden presentar antígenos. El linfocito T inductor/colaborador entra

en contacto con el complejo molécula HLA de clase II-antígeno, mediante su receptor T. Para su activación, además de esta unión, el linfocito requiere la acción de la IL-1 liberada por la célula presentadora de antígenos en cuanto se une al linfocito T. Este inicia entonces una intensa actividad secretora: expresa el receptor para la IL-2 (IL-2R), y sintetiza una gran variedad de productos solubles entre los cuales destacan la interleukina 2 (IL-2), factores de crecimiento y diferenciación para los linfocitos B (BCGF y BCDF) que corresponderían a las actualmente denominadas interleukina 4 (IL-4) e interleukina 5 (IL-5) y γ -interferón (γ -IFN). La IL-2 al interactuar con su receptor, induce y mantiene la proliferación clonal de los linfocitos T colaboradores (17, 203, 393, 585, 586, 605).

El linfocito B, por su parte, es capaz de captar el antígeno a través de sus receptores específicos (inmunoglobulinas de membrana), lo procesa y lo expresa también en su superficie junto con moléculas de clase II. Este complejo interactúa con el receptor T. Tras la unión, el linfocito B expresa también el IL-2R y receptores para el BCGF y BCDF (IL-4 y IL-5). De este modo inicia su proliferación y su diferenciación

hacia células plasmáticas secretoras de anticuerpos específicos (17, 262, 413, 438).

Al mismo tiempo el linfocito T citotóxico reconoce con su receptor al antígeno formando complejo con moléculas de clase I en la superficie de las células diana. Tras su unión con el complejo antígeno-productos HLA de clase I, el linfocito T citotóxico expresa también el IL-2R. La unión con la IL-2 procedente del linfocito T colaborador, induce su proliferación y le confiere capacidad citotóxica (231, 438). La IL-2 es asimismo necesaria para estimular la actividad citotóxica de las células NK o K, hecho al que también contribuye el γ -IFN (17).

El γ -IFN es la linfokina mayormente responsable de la activación del macrófago, tras la cual, éste sintetiza interleukina-1 (IL-1) e incrementa su capacidad fagocítica, lítica, microbicida y tumoricida (2, 17, 330, 585, 586). Asimismo el γ -IFN es un potente inductor de la expresión de moléculas de clase II, hecho que confiere al macrófago activado capacidad para presentar antígenos (17, 330, 585, 586). El macrófago tiene un papel fundamental no sólo como inductor de la respuesta inmune a través de la presentación de antígenos y de la secreción de IL-1 que activa a los linfocitos CD4, a

los linfocitos B, a las células NK y a los propios macrófagos, sino también como célula efectora (17, 61, 171, 172, 330, 435, 585, 586). A través de la liberación de IL-1 el macrófago induce y mantiene el funcionamiento de otros elementos celulares (neutrófilos, eosinófilos, condrocitos, osteoclastos, osteoblastos, fibroblastos, células endoteliales) (17, 61, 481) que a través de la síntesis y liberación de numerosos productos contribuyen a la eliminación del antígeno y a la reparación tisular (547). La IL-1 es, además, un potente pirógeno y a nivel hepático induce la síntesis de las proteínas de fase aguda (17, 61, 171). Otra monokina con importante efecto catabólico, el factor de necrosis tumoral (TNF), permite obtener la energía necesaria para mantener en funcionamiento todos estos mecanismos y es la responsable de la consumción que sufren los individuos con enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas y neoplasias (54, 61).

A partir pues del núcleo fundamental (reconocimiento del antígeno y activación del linfocito T colaborador), los mecanismos efectores, fruto de las interacciones entre distintos elementos celulares y sus productos, donde participan no sólo las células propiamente inmunocompetentes sino la mayor parte de células del organismo, son de una extraordinaria complejidad.

En ellos, los fenómenos de retroalimentación positiva son muy frecuentes y conducen a una mayor amplificación y eficacia de la respuesta inmune.

VII.2.2.- AUTOINMUNIDAD.

Quando el sistema inmune fracasa en la distinción entre lo propio y lo extraño, la respuesta inmune se dirige a constituyentes del propio individuo y sobrevienen los fenómenos de autoinmunidad y las enfermedades autoinmunes que constituyen su máxima expresión.

La tolerancia a los propios componentes se adquiere durante el desarrollo ontogénico cuando los linfocitos con especificidad frente a sustancias propias son incapacitados para responder a estímulos posteriores (teoría de la anergia clonal) (438). En el mantenimiento de la refractariedad de estas células tendría una gran importancia la función de los linfocitos T supresores (57, 202, 258, 602) y el balance entre las interacciones y idiotipo-antiidiotipo (480).

Los mecanismos que conducen al fracaso en los sistemas de control y como consecuencia al desarrollo de autoinmunidad, son multifactoriales, muy complejos y poco conocidos. Al menos teóricamente el desarrollo de autoinmunidad requiere la aparición o liberación de un

clon autorreactivo y su activación. Sobre el primer fenómeno intervendrían factores genéticos y factores moduladores como la edad y el sexo. Con la edad aumentaría la probabilidad de aparición de estos clones mediante mutación somática o su liberación mediante el deterioro de la función supresora que conlleva el transcurso de los años (57, 155). Las hormonas sexuales tendrían también un efecto modulador: potenciador para los estrógenos e inhibidor para los andrógenos, condicionando la mayor frecuencia de autoinmunidad en el sexo femenino. La activación de estos clones autorreactivos sería desencadenada por agentes ambientales (560, 579).

Bias et al (57) sugieren la existencia de un gen responsable de la autoinmunidad, no ligado al SMH, heredado de forma autosómica dominante con una penetrancia de un 92% en el sexo femenino y del 49% en el sexo masculino. Su frecuencia en la población sería del 20% y su presencia sería necesaria pero no suficiente para el desarrollo de autoinmunidad. Su efecto repercutiría quizá en una alteración en el número o función de linfocitos T supresores objetivada con frecuencia en diferentes enfermedades de base autoinmune y en modelos animales (6, 64, 161, 444). La acción de este gen debe ser completada por otros factores genéti-

cos. Entre ellos, cabe destacar el SMH, a cuyos antígenos de clase II se asocian de manera indudable diferentes enfermedades.

El modo a través del cual el SMH o sus productos intervienen en el desarrollo de autoinmunidad es también desconocido. La presencia del haplotipo B8-DR3, común a varias enfermedades autoinmunes, se asocia por mecanismos desconocidos a una disminución en el número y actividad de los linfocitos T supresores (365), a una hiperreactividad policlonal de linfocitos B (144, 202, 336, 478), a una menor eficacia de la función Fc del sistema mononuclear fagocítico en el aclaramiento de complejos inmunes circulantes (365) y a una respuesta proliferativa a mitógenos incrementada (336). La presencia de DR4 se asocia de modo controvertido a una mayor frecuencia de factor reumatoide (589) y de reactividad frente al colágeno tipo II (202, 514) y a la presencia de anticuerpos anti U1-nRNP (231).

A nivel de la activación de los linfocitos auto-reactivos tienen una importancia fundamental factores ambientales (560, 579) y los productos de clase II del SMH (217, 398). Existen muchos antígenos heterólogos con secuencias idénticas a proteínas humanas. Este hecho se ha comprobado con la gliadina, desencadenante

de la enfermedad celíaca, o con algunos adenovirus posiblemente implicados en el desarrollo de la esclerosis múltiple, por citar algunos ejemplos (560). Determinadas moléculas de clase II, al formar complejo con el antígeno, seleccionarían epitopos con estructuras análogas a constituyentes propios desencadenando así de manera indirecta y en combinación con factores ambientales fenómenos de autoinmunidad por reacción cruzada (560). También el agente externo podría modificar la estructura de los antígenos de histocompatibilidad de modo que no fueran reconocidos como propios (579).

La distribución restringida a unas pocas estirpes celulares de los antígenos de clase II del SMH parece ser un mecanismo protector frente a la autoinmunidad al disminuir la probabilidad de presentar antígenos propios y activar a linfocitos autorreactivos (217, 398, 438). El γ -IPN liberado de forma incontrolada en respuesta a una infección vírica contribuiría a la inducción y expresión local de antígenos de clase II por células que habitualmente no los expresan (78, 217, 585, 586). Este hecho aumentaría la posibilidad de presentación de proteínas propias a linfocitos autorreactivos y facilitaría la acción de mecanismos de citotoxicidad restringida por moléculas de clase II (217, 560). Fenómenos de autoinmunidad inducidos en

modelos animales han conseguido frenarse mediante la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos de clase II (3, 74, 509, 556, 607). Este hecho corrobora "in vivo" la importancia de estos antígenos en la génesis y el mantenimiento de la autoinmunidad.

Otros factores genéticos intervendrían en la organoespecificidad o localización de las distintas enfermedades. Quizá genes que determinan polimorfismo para el receptor T o para la proteína con reacción cruzada con el agente ambiental desencadenante. Algunos procesos (enfermedad de Graves, síndrome de Good-pasture, hepatitis crónica activa) se asocian a determinados alotipos de inmunoglobulinas IgG que las harían quizá menos eficaces para combatir determinadas infecciones (42 bis, 231, 560).

VII.2.3.- MECANISMOS PATOGENÉTICOS PROPUESTOS PARA LAS VASCULITIS.

VII.2.3.1.- DEPOSITO DE COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES (CIC).

Entre los distintos mecanismos potencialmente involucrados en el desarrollo de las vasculitis, el daño vascular causado por complejos inmunes circulantes

(CIC) ha sido el mejor estudiado a partir de los modelos experimentales del fenómeno de Arthus y la enfermedad del suero (8, 148, 201). La formación de CIC no es necesariamente patógena puesto que constituye un mecanismo fisiológico mediante el cual el sistema mononuclear fagocítico (SMF) elimina los antígenos solubles. La biología de los CIC es de una gran complejidad y las circunstancias que determinan su capacidad lesiva no son bien conocidas. Parecen existir muchas razones por las cuales los CIC pueden evadir el SMF y depositarse en los tejidos. Pueden influir factores relativos a su tamaño (148, 190, 201), a su transporte sobre la superficie de los hematíes dependiente del complemento (475, 526), a las características del lecho vascular donde se depositan (148, 190, 201), a la existencia de receptores tisulares para estructuras glicoprotéicas de determinados antígenos (475, 500) y a la eficacia del SMF en su eliminación (148, 190, 201). Las diversas vías de relación de los CIC con el complemento (148, 201, 340, 475, 526), la interacción idiotipo-antiidiotipo y el papel regulador de los CIC sobre diversos elementos celulares que participan en la respuesta inmune, pueden tener también importancia en la patogénesis de las enfermedades por CIC (190, 475).

Los CIC tienden a depositarse en órganos con vascularización especializada como el riñón, la piel, las articulaciones y las propias paredes vasculares. Todos ellos resultan característicamente afectados tanto en los modelos experimentales como en las enfermedades por CIC (123, 124). Su depósito exige un aumento en la permeabilidad vascular que puede producirse a consecuencia de la degranulación de los mastocitos y de la liberación de sustancias vasoactivas plaquetarias a través de la interacción de los CIC con sus receptores Fc (123, 124, 148).

Los CIC pueden activar el complemento y como consecuencia aparecen factores quimiotácticos (C3 y C5a) para los neutrófilos que infiltran el vaso y destruyen su pared mediante la liberación de enzimas lisosómicas (colagenasa, elastasa ...). La activación del complemento no parece ser estrictamente necesaria para producir daño vascular. Los CIC pueden contactar directamente con los receptores Fc de los neutrófilos y macrófagos induciendo la secreción enzimática (148, 190, 203, 292). El sistema complemento, por otro lado, es esencial para el transporte de los CIC sobre los hematíes y los déficits congénitos de algunos factores conllevan un elevado riesgo de desarrollar enfermedades en cuya patogenia interviene el depósito de CIC (526).

La eficacia del SMF en su eliminación parece ser también decisiva. En diversas enfermedades en cuya patogenia interviene el depósito tisular de CIC, se ha comprobado una menor eficacia de la función Fc del SMF (148, 221, 526).

A consecuencia de estos hechos, a nivel histológico aparece un infiltrado fundamentalmente constituido por polimorfonucleares y en menor proporción células mononucleares, con necrosis fibrinoide. Las imágenes obtenidas en los modelos experimentales de enfermedad por CIC, así como los órganos principalmente afectados, son idénticos a los propios de algunas vasculitis, especialmente la panarteritis nudosa, vasculitis por hipersensibilidad y vasculitis asociadas a enfermedades autoinmunes. Incluso en ellas es posible reconocer el antígeno desencadenante, tanto por los antecedentes (fármaco, vacuna, infección), como por su detección serológica (marcadores del virus de la hepatitis B) o su presencia en las lesiones (antígeno de superficie de la hepatitis B) (4 bis, 148, 475). Este grupo de vasculitis, pues, es el que mejor sugiere un mecanismo patogenético por CIC.

V.2.3.2.- DAÑO VASCULAR MEDIADO POR ANTICUERPOS.

El papel de hipotéticos anticuerpos dirigidos hacia componentes de la pared vascular es otro mecanismo patogenético a considerar (148). Su posible importancia se intuye al comprobar el significado patogenético que los anticuerpos anti-membrana basal tienen en el síndrome de Goodpasture. Efectivamente algunas observaciones recientes sugieren la contribución de anticuerpos al desarrollo de algunas vasculitis. Así, en la enfermedad de Kawasaki parecen existir anticuerpos dirigidos hacia el endotelio activado capaces de producir su lisis (137, 368, 369). Alarcón Segovia ha sugerido el papel de los anticuerpos antifosfolípido en el desarrollo de una modalidad especial de vasculopatía/vasculitis asociada al síndrome antifosfolípido (7). En la granulomatosis de Wegener aparecen anticuerpos dirigidos hacia antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos (376).

Se desconoce si estos anticuerpos participan directamente en el desarrollo de las lesiones o aparecen a consecuencia de las mismas.

VII.2.3.3.- CITOTOXICIDAD.

Dado que en muchas lesiones vasculíticas aparece un infiltrado linfocitario manifiesto, la citotoxicidad

celular es otro posible mecanismo efector lesivo a considerar. La citotoxicidad podría ser antígeno-específica y HLA restringida como la mediada por los linfocitos citotóxicos; citotoxicidad natural mediada por células NK y citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente (ADCC) en relación con los hipotéticos anticuerpos mencionados mediada por las células K y otras estirpes celulares con receptores Fc (148). La acción de las células K o NK en diferentes enfermedades autoinmunes es un aspecto actualmente en investigación (535). Su intervención en el desarrollo de vasculitis no ha sido estudiada, aunque recientemente se sugiere también su papel en el desarrollo de la vasculopatía asociada al síndrome antifosfolípido (7).

VII.2.3.4.- REACCION GRANULOMATOSA.

El granuloma es un acúmulo compacto de fagocitos mononucleares maduros (macrófagos o células epitelioideas) acompañados o no de otros hallazgos adicionales como necrosis o infiltrado por otros elementos celulares (linfocitos, neutrófilos, eosinófilos) (2).

Cuando un tejido es invadido por una sustancia antigénica, inicialmente aparece un infiltrado laxo de linfocitos. Si el antígeno es eliminado el infiltrado desaparece. Si el estímulo antigénico persiste, o

existe en gran cantidad, ocurre la transformación granulomatosa caracterizada por la maduración de los macrófagos y su distribución en acúmulos compactos. La maduración de los macrófagos conlleva cambios morfológicos, histoquímicos, ultraestructurales y funcionales convirtiéndose en macrófagos activados con pleno desarrollo de su capacidad quimiotáctica, fagocítica y secretora. El granuloma maduro que ocurre básicamente en respuesta a antígenos relativamente inertes, puede evolucionar a granuloma epitelióide, especialmente cuando la sustancia antigénica es agresiva o cuando se desencadena una respuesta inmunespecífica frente a la misma que estimula la activación del macrófago a través de la liberación de linfocinas. En este caso los macrófagos se transforman en células epitelioides que poseen una función secretora y bactericida superior aunque menos capacidad fagocítica y aparecen células gigantes multinucleadas que proceden de la fusión de varios macrófagos (2, 330).

El granuloma es un fenómeno que ocurre en múltiples procesos: infecciones, enfermedades de etiología desconocida, síndromes linfoproliferativos y vasculitis (2). Entre las vasculitis constituye una característica distintiva de las denominadas vasculitis granulomatosas (granulomatosis de Wegener, arteritis de célu-

las gigantes, fenómeno de Churg-Strauss) o puede aparecer como fenómeno secundario acompañando a otros hallazgos más característicos en otros tipos de vasculitis como las vasculitis necrotizantes sistémicas o las vasculitis por hipersensibilidad (340). La formación de granulomas parece ocurrir como reacción a la persistencia continuada del antígeno, o simplemente por incapacidad de eliminarlo completamente en un intento de aislarlo del resto del organismo (2). Se ha sugerido también que la formación del granuloma podría ser directamente estimulada por la unión de complejos inmunes a los receptores Fc de los macrófagos. Este hecho explicaría la aparición ocasional de granulomas que ocurre en las vasculitis clásicamente consideradas por depósito de complejos inmunes (148, 201, 202 bis, 340).

VII.2.4.- ALTERACIONES INMUNOLOGICAS OBJETIVADAS EN LA AH/PMR.

Aunque algunos autores postulan que las lesiones de la AH podrían representar una respuesta inespecífica frente a cualquier agresión o trauma (111), la convicción de que ocurren a consecuencia de una reacción autoinmune ha motivado diversos estudios encaminados a profundizar en los posibles mecanismos efectores que producen las lesiones y en las alteraciones de la inmunoregulación que permiten su actuación.

La mayor parte de trabajos se han realizado en series mixtas de AH y FMR sin diferencias remarcables entre ambos procesos en aquellos estudios en que se han valorado separadamente (151, 186, 194, 542).

VII.2.4.1.- DETECCION DE INMUNOGLOBULINAS EN LA PARED ARTERIAL.

Diversos autores han demostrado depósitos de inmunoglobulinas y C3 en la pared de la arteria temporal de enfermos de AH mediante técnicas de inmunofluorescencia (77, 112, 370, 457, 476, 490, 601) o inmunoperoxidasa (35, 227), aunque otros grupos no han comprobado este hecho (49). Las inmunoglobulinas identificadas con mayor frecuencia han sido de tipo IgM e IgG (77, 109, 112, 227, 370). Otros han objetivado asimismo actividad factor reumatoide (370, 601). Con frecuencia, la positividad se localiza de manera dispersa en el citoplasma de células plasmáticas y macrófagos (35, 113, 227, 370). En ocasiones adopta en éstos un patrón superficial, mejor definido, traduciendo probablemente la existencia de inmunoglobulinas unidas a los receptores Fc (35, 370). Otras veces se observa fluorescencia nuclear que indica la existencia de anticuerpos antinucleares (370). En algunos casos se observan depósitos extracelulares mejor definidos en las proximidades de la lámina elástica interna (35, 77, 109,

113, 370, 457). Esos depósitos son los considerados más específicos y con significado patogenético. Sin embargo, su presencia se ha objetivado en muy pocos pacientes. La mayor parte de las veces, los depósitos extracelulares son poco intensos, dispersos e inespecíficos. Estos hallazgos se han interpretado como índice de la existencia de anticuerpos dirigidos hacia estructuras de la pared arterial o del depósito de CIC (50, 370, 459). No obstante, la valoración de estos resultados es difícil teniendo en cuenta, además, que las series estudiadas son reducidas, incluyen una elevada proporción de pacientes con biopsia temporal negativa y el porcentaje global de positividad en la detección de inmunoglobulinas, incluidos los patrones inespecíficos, suele ser inferior al 30%. El trabajo de Liang et al (370), por ejemplo, uno de los más citados de la literatura, incluye únicamente tres casos con biopsia temporal positiva. Además, patrones similares se han obtenido en la propia arteria temporal en pacientes con panarteritis nudosa, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica progresiva (49). Por este motivo otros autores sugieren que la presencia de inmunoglobulinas se debe a difusión pasiva (35, 314). La notable proporción de casos con positividad para la albúmina humana en la serie de Liang (370) apoya esta posibilidad.

VII.2.4.2.- COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES.

La observación de depósitos de inmunoglobulinas en la pared arterial y su interpretación como un hallazgo de posible importancia patogénica en el desarrollo de la AH, ha motivado la búsqueda del complejos inmunes circulantes (CIC) en pacientes con AH.

Sin embargo, los hallazgos publicados son discordantes en cuanto a su detección y también en cuanto a su correlación con la actividad de la enfermedad. Park y Jones (459) encuentran CIC en el 44% de los casos en moderada correlación con la actividad de la enfermedad, mediante la utilización de las técnicas de unión al Clq y precipitación con polietilenglicol (PEG) pero no mediante la técnica de unión a la conglutinina. Papaiannou et al (454) mediante la técnica de células Raji los detectan en el 47% de los casos y Espinoza et al (194) en el 90% también mediante las técnicas de células Raji y unión al Clq en fase sólida en excelente correlación con la actividad de la enfermedad. Benlarache et al (50) mediante la técnica de PEG-Clq inmunodifusión los detectan al 68'5% de los casos sin correlación con la actividad. Radda et al (489) y Bengtsson (49), en cambio, refieren hallazgos negativos mediante técnicas de unión al Clq. Se ha publicado un caso de AH asociada déficit de C4 (159), hecho que

predispone a la existencia de enfermedades autoinmunes mediadas por CIC (526). En este caso los CIC no se determinaron. Sin embargo en la mayor parte de pacientes con AH donde se ha determinado los niveles de complemento suelen ser normales o elevados (49), por lo que la coincidencia de ambos procesos es probablemente casual.

Aparte de la heterogeneidad de las series estudiadas puesto que incluyen pacientes con AH y con PMR aislada, en la disparidad de los resultados interviene la misma naturaleza de los CIC. Los CIC son heterogéneos en cuanto a su tamaño, clase de inmunoglobulina y capacidad para fijar el complemento. Las distintas técnicas utilizadas son medidas indirectas que traducen la existencia de CIC con unas características y propiedades determinadas (210, 475). Park et al (459) constatan estos hechos al observar resultados contradictorios según la metodología empleada en el mismo grupo de enfermos. Smith et al (542), mediante técnicas de Western-Blot comprueban la heterogeneidad de los CIC detectados en un grupo de pacientes con AH/PMR.

Aunque se obtuvieran resultados homogéneos, la detección de CIC no implica su responsabilidad en el desarrollo de la enfermedad estudiada. Los CIC pueden

detectarse en una amplísima variedad de circunstancias fisiológicas y patológicas y, por lo contrario, pueden no detectarse en situaciones en cuya patogenia intervienen de manera indudable (4 bis, 190, 475). Incluso técnicas que determinan CIC con capacidad para fijar el complemento y, por tanto, consideradas más útiles de cara a la detección de CIC con capacidad lesiva, no son en este sentido estrictamente precisas (210).

Por estos motivos y, dado que ni la distribución ni el aspecto histológico de las lesiones en la AH asemejan las obtenidas en los modelos experimentales de enfermedad por CIC (123, 124), el papel patogénico de los CIC en el desarrollo de las lesiones de la AH es muy cuestionable.

VII.2.4.3.- AUTOANTICUERPOS.

Por analogía con otras enfermedades autoinmunes la búsqueda de posibles marcadores con cierta especificidad diagnóstica ha motivado el estudio de la prevalencia de distintos autoanticuerpos en la AH/PMR.

VII.2.4.3.1.- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES.

Habitualmente son negativos (238, 282, 458, 490, 621) o positivos a títulos bajos o moderados (18, 95, 112, 392, 489, 541, 597) con una frecuencia pocas veces

superior (112) al 10-36% detectado en los pacientes de edad avanzada (98, 301). Los anticuerpos anti-DNA nativo, raramente ensayados, han sido negativos (112).

VII.2.4.3.2.- FACTOR REUMATOIDE.

El factor reumatoide suele ser negativo (282, 542, 621) o positivo a bajo título (48, 95, 265, 267) con una frecuencia alrededor del 5-7% (48, 49, 95, 265, 267, 597) no superior a la encontrada en la población general de la misma edad.

VII.2.4.3.3.- OTROS.

En una discreta proporción de pacientes se han detectado también títulos bajos de anticuerpos anti-músculo liso (112), anticuerpos antitiroideos (103, 597) y antimitocondriales (112, 367, 504). Algunos autores constatan una prevalencia mayor de anticuerpos antimitocondriales especialmente en series constituidas fundamentalmente por pacientes con polimialgia reumática (239, 523). Sattar et al (523) han relacionado este hecho con las alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias que unos únicos autores (199) han observado en biopsias musculares de pacientes con PMR.

Poco estudiada, aunque parece poco llamativa y sin repercusiones clínicas importantes, ha sido la preva-

lencia de anticuerpos linfocitotóxicos (194, 485) y anticuerpos anticardiolipina (215, 486), aunque en algún caso la presencia de estos últimos ha podido estar relacionada con la aparición de trombosis recurrentes a pesar del tratamiento (119 bis).

Recientemente, Dasgupta et al (151) han señalado una elevada prevalencia (68%) de anticuerpos antifilamentos intermedios (vimentina y prequeratina) en una serie mixta de 35 pacientes con AH y PMR, preferentemente de tipo IgM y sin cambios significativos en su título durante un seguimiento de 6 meses. La presencia de estos anticuerpos que aparecen en ocasiones relacionados con infecciones víricas (225) abogarían, según los autores, a favor de un desencadenante vírico de los brotes de AH.

VII.2.4.4.- REACTIVIDAD SEROLOGICA FRENTE A ELEMENTOS DE LA PARED ARTERIAL.

La existencia de anticuerpos anti-componentes vasculares se ha ensayado mediante inmunofluorescencia indirecta frente a un substrato de arteria temporal normal, aorta fetal o carótida de conejo, con resultados negativos (370, 621). No obstante, Bocanegra et al (67) ponen en evidencia la existencia de un factor citotóxico para células endoteliales en cultivo en el

suero de pacientes con AH y PMR. La búsqueda de anticuerpos anti-elastina ha resultado infructuosa (314, 448). No así la presencia de anticuerpos anti-colágeno (314). El significado patogenético de estos hallazgos debe ser valorado con cautela ya que estos fenómenos tanto pueden ser causa como consecuencia de las alteraciones estructurales de los vasos o bien tratarse de un fenómeno disirmunitario concomitante en relación con las causas que determinan la enfermedad o en relación con la edad avanzada que produce un aumento en la prevalencia de autoanticuerpos (155, 557).

VII.2.4.5.- SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE PERIFERICA.

Antes de la aparición y disponibilidad de los anticuerpos monoclonales que permiten una caracterización mucho más precisa de las poblaciones linfocitarias, se realizaron algunos intentos de cara a detectar la presencia de alteraciones en los linfocitos circulantes. Así Eghtedari et al (184) detectaron por métodos morfológicos una mayor frecuencia de inmunoblastos (supuestamente linfocitos activados) en los pacientes con PMR respecto a una población control, similar a la obtenida en pacientes con artritis reumatoide y en estrecha correlación con la actividad clínica y biológica de la enfermedad.

La cantidad de linfocitos T determinada mediante la técnica de formación de rosetas E con hematíes de carnero se encuentra disminuida para unos autores (50) y es normal para otros (49, 455). El número de linfocitos B, determinado mediante la detección de inmunoglobulinas de superficie es asimismo normal (50).

Algunos autores objetivan una mayor frecuencia de células Tar, es decir células T formadoras de rosetas con los propios hematíes, en enfermos con AH (629). Esta subpoblación T, alterada en diversas enfermedades autoinmunes, parece ser un precursor postmítico T muy reactivo en cultivo linfocitario mixto autólogo con intensa respuesta a la interleukina-1 y altamente productor de interleukina-2 (6).

Mediante la aplicación de anticuerpos monoclonales, Benlahrache et al (50), en una serie mixta de enfermos con AH/PMR, constata una reducción en el porcentaje de linfocitos T, respecto a la población control, a expensas de una disminución de la subpoblación supresora/citotóxica (CD8). Los propios autores, mediante la técnica de Moretta observan también una disminución en la subpoblación T, es decir con receptores Fc para las IgG, subpoblación que incluye también células con actividad supresora (495). La disminución de

linfocitos CD8 ha sido objetivada también por otros grupos de trabajo (110, 156, 186). Sin embargo Banks et al (35), en una serie reducida de pacientes con AH histológicamente demostrada observan una proporción de células T, B y de las subpoblaciones CD4 y CD8 dentro de los límites de la normalidad, al igual que Andersson et al (20) en una serie de 13 casos. Elling et al (186) hallan una estrecha correlación entre la disminución de linfocitos CD8 y la actividad de la enfermedad, hecho no comprobado por Benlahrache et al (50) ni por Andersson et al (20). Una pequeña proporción de los linfocitos T circulantes expresan marcadores de activación (antígenos HLA-DR y receptor de la IL-2) según Andersson et al (20) sin modificación significativa tras el tratamiento.

Estos resultados, un tanto discordantes, son similares a los obtenidos en el estudio de otras enfermedades de base autoinmune, donde es común encontrar una disminución de la subpoblación supresora/citotóxica en los periodos de actividad y donde son asimismo comunes las discrepancias entre distintos trabajos (6). Estos resultados parecen indicar la existencia de trastornos en la inmunorregulación si bien su significado preciso en el contexto de la enfermedad debe ser interpretado con prudencia.

VII.2.4.6.- ESTUDIOS FUNCIONALES.

Dada la probable participación de fenómenos de autoinmunidad en la patogenia de la AH, a la par que determinaciones cuantitativas se han practicado estudios funcionales de los linfocitos de sangre periférica, procedentes de enfermos con AH/PMR.

La respuesta proliferativa frente a antígenos infecciosos comunes (PPD, parotiditis, cándida) parece ser normal (455), así como la respuesta a mitógenos (fitohemaglutinina, concanavalina A y Pokeweed) (49, 454).

Tras los hallazgos iniciales obtenidos por Hazleman et al (279) que observaban una intensa respuesta proliferativa de los linfocitos de pacientes frente a extractos vasculares y musculares y frente a elastina bovina desnaturalizada, otros autores han intentado reproducir estos resultados sin obtener diferencias significativas con los controles (49, 455, 630) ni el mismo grupo logra obtener respuesta significativa en un trabajo posterior (334). También se ha descrito una acción citotóxica de los linfocitos de pacientes frente a células musculares lisas en cultivo (460). La actividad supresora de linfocitos procedentes de pacien-

tes con disminución de la subpoblación CD8 es asimismo normal (50).

VII.2.4.7.- CARACTERIZACION DE LAS POBLACIONES CELULARES EN EL INFILTRADO VASCULAR.

Para profundizar en la comprensión de los mecanismos patogénéticos que conducen a la lesión vascular se han realizado algunos estudios encaminados a caracterizar los elementos celulares que protagonizan el infiltrado inflamatorio de la pared arterial en la AH. Mediante técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas, los pocos estudios existentes al respecto, coinciden en señalar la ausencia o escasa presencia de linfocitos B y polimorfonucleares, el predominio de linfocitos T y macrófagos (21, 35, 112). Los linfocitos T pertenecen fundamentalmente a la subpoblación CD4 inductora/colaboradora según algunos autores (21, 35), aunque otros observan una proporción similar de linfocitos T CD4 colaboradores y CD8 supresores/citotóxicos (112). La expresión de antígenos de clase II es intensa y localizada especialmente alrededor de la lámina elástica interna (20, 21, 35) lo cual sugiere un estado de activación inmunológica y quizá una situación de autoperpetuación de las lesiones dada la capacidad para presentar antígenos de las células que expresan productos de clase II (21).

Recientemente se han detectado otros marcadores de activación (receptor de la IL-2, receptor de la transferrina) en un número limitado de células (21). Los autores sugieren, en base a esos datos, la existencia de una reacción autoinmune frente a un antígeno autólogo local.

VII.3.- FACTORES DESENCADENANTES.

Varias circunstancias podrían favorecer o desencadenar la reacción autoinmune frente a componentes de la pared vascular que supuestamente da lugar a la aparición de la AH. Entre ellas se ha considerado fundamentalmente el papel del envejecimiento, las radiaciones solares y determinadas infecciones víricas.

VII.3.1.- ENVEJECIMIENTO.

La evidencia epidemiológica de que la AH es una enfermedad propia de la edad avanzada ha llevado a la consideración del papel que los procesos involutivos pueden jugar en su patogenia. El transcurso de los años conduce a una situación de "inmunosenescencia" donde el sistema inmune pierde eficacia en los mecanismos de regulación que controlan la aparición de fenómenos de autoinmunidad. Efectivamente, en la edad avanzada se han descrito alteraciones en el número y proporción de las subpoblaciones T, disminución de su

capacidad para producir IL-2, disminución de la respuesta proliferativa frente a mitógenos o en cultivo linfocitario mixto, disminución de la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad retardada en los tests cutáneos, menor producción de anticuerpos frente a antígenos específicos y un incremento en la frecuencia de CIC y en la producción de autoanticuerpos (43, 155, 215, 397, 433, 557). Si en la aparición de clones autorreactivos intervienen fenómenos de mutación somática, el transcurso de los años aumenta su probabilidad de aparición (57). Todos estos hechos contribuyen, pues, a crear un ambiente propenso para la aparición de enfermedades autoinmunes.

Por otro lado, diversos autores han observado que el envejecimiento condiciona una alteración en la configuración y afinidades tintoriales de la lámina elástica interna parecidas a las que se observan en la AH aunque menos llamativas (4, 111, 373, 440 bis, 462). Este hecho ha sugerido que la desestructuración de la lámina elástica interna, condicionada de algún modo por el envejecimiento, le conferiría capacidad antigénica. Así, se desencadenaría una reacción autoinmune cuya estructura diana sería, pues, la lámina elástica interna como se ha sugerido reiteradamente (245, 265, 348).

VII.3.2.- RADIACIONES SOLARES.

Algunos autores han postulado que la desestructuración de la lámina elástica interna en el transcurso de los años estaría motivada por las radiaciones solares (350, 440 bis). Esta opinión se basa en el hecho de que las arterias lesionadas de manera más característica en la AH son las más superficiales que permanecen expuestas durante más tiempo a lo largo de la vida; en el hallazgo de más alteraciones de la lámina elástica interna en la cara externa de la arteria y en la similitud con la degeneración del tejido elástico que ocurre en la piel de las zonas expuestas. La mayor frecuencia de la enfermedad en los pueblos nórdicos y su rareza en los negros estaría en relación con la menor protección que una piel blanca tiene frente a las radiaciones actínicas.

VII.3.3.- AGENTES AMBIENTALES TRANSMISIBLES.

La importancia de algún agente ambiental, posiblemente infeccioso, como factor desencadenante de los brotes de AH se ha sospechado en base a la aparición de la enfermedad en miembros no consanguíneos de una familia (42, 227 bis), al predominio estacional con pequeños brotes epidémicos que observan algunos autores (62) y a la frecuencia con que la enfermedad va precedida de sintomatología sugestiva de virasis de vías

respiratorias altas (42). Este último argumento ha sido, sin embargo, recientemente debatido (363) al considerar que manifestaciones como la odinofagia, hiperemia faríngea, ronquera, etc., son consecuencia de la propia enfermedad. Algunos autores han observado inclusiones citoplasmáticas en la arteria que sugieren una etiología vírica (10). Dasgupta et al interpretan el hallazgo de anticuerpos anti-filamentos intermedios en estos enfermos como consecuencia de una reacción cruzada frente a proteínas víricas (151). Las infecciones víricas podrían tener, pues, importancia como factores desencadenantes en la AH al igual que se ha sugerido en otras enfermedades autoinmunes, por mecanismos ya comentados.

VIII.- TRATAMIENTO.

Tras la descripción y publicación de las primeras series de pacientes con AH se ensayaron, sin éxito, diversos tratamientos para aliviar la sintomatología derivada de la AH. Antiinflamatorios, anticoagulantes, vasodilatadores, inhalación de CO₂, no demostraron eficacia de manera fehaciente (19, 298, 618). La exéresis diagnóstica de la arteria temporal conllevaba en algunos pacientes, por mecanismos desconocidos, una mejoría de los síntomas craneales aunque no de la repercusión general de la enfermedad (12, 305, 618).

La introducción del tratamiento con corticosteroides por Shick en 1950 (298) supuso un cambio sustancial en la calidad de vida y el pronóstico funcional de los pacientes con AH. El tratamiento con corticosteroides induce una rápida y completa remisión de las manifestaciones clínicas de manera que muchos pacientes aprecian una notable mejoría a las pocas horas de la administración de la primera dosis y la mayor parte de ellos se hallan asintomáticos en pocos días (48). La PMR, fiebre y otros síntomas constitucionales son las manifestaciones que con mayor rapidez remiten tras la instauración del tratamiento. Las manifestaciones craneales pueden tardar varios días y a veces algunas

semanas, en remitir (48). La VSG suele también normalizarse en el curso de 8-10 días.

La eficacia de los corticosteroides para prevenir la ceguera parece bien demostrada (49, 63, 220, 265, 267, 298, 515). Sin embargo, aunque de modo esporádico, se ha descrito pérdida de visión en el curso del tratamiento, no sólo en casos de PMR tratados con pequeñas dosis de corticosteroides (267, 285, 333) sino también en casos de AH tratados con dosis moderadas de 25-30 mg/día (49, 298) o dosis convencionales de 1 mg./Kg/día (48, 76, 95, 311). Cuando a pesar de dosis adecuadas de corticosteroides aparece amaurosis u otras complicaciones isquémicas, éstas suelen ocurrir durante los primeros días o semanas tras el inicio del tratamiento (76, 95, 234, 320, 321, 524). De manera excepcional ocurre meses después (48, 618). Una vez establecida, los corticosteroides no suelen revertir la ceguera aunque habitualmente preservan la visión restante y los déficits parciales pueden mejorar (63, 245, 298, 412, 603, 618). Las alteraciones oculomotoras sí suelen ser reversibles (49) aunque en ocasiones no de modo inmediato (298). De manera esporádica se ha descrito mejoría notable e incluso reversibilidad completa bajo tratamiento en casos de profunda pérdida de visión o amaurosis absoluta (95, 105, 267, 409, 423). La

aplicación precoz de bolus de metilprednisolona endovenosa parece ser la modalidad terapéutica más útil en estas situaciones para tratar de conseguir la recuperación (423, 510).

La eficacia del tratamiento parece ser menor de cara a prevenir las complicaciones derivadas de la afección aórtica y de troncos supraaórticos. Así, la aparición de un síndrome del arco aórtico puede ocurrir durante el tratamiento e incluso una vez finalizado y estando el resto de manifestaciones clínicas y biológicas de la enfermedad en remisión (267, 354). Igual ocurre con los aneurismas aórticos cuya ruptura constituye, aunque de modo infrecuente, la principal causa de mortalidad directamente relacionada con la enfermedad (354, 524).

Las pautas de tratamiento más utilizadas parten de una dosis inicial de 30-60 mg. que se mantienen durante 3-4 semanas. Posteriormente se inicia un descenso de aproximadamente 10 mg. quincenales. A los 3 meses debe alcanzarse la dosis de mantenimiento que se sitúa entre 8-10 mg. y que debe mantenerse durante al menos 18 meses. Posteriormente se inicia la retirada que debe ser muy lenta, del orden de 1 mg. mensual. Con pequeñas variantes ésta suele ser la modalidad terapéuti-

ca más utilizada (14). Dado que la yatrogenia derivada del tratamiento no es despreciable en los pacientes con AH (16, 48, 49, 234, 280, 321, 597) algunos autores han intentado aplicar un régimen terapéutico a días alternos, que parece ser menos eficaz en el control de la enfermedad (49, 316). Recientemente se ha cuestionado la necesidad de dosis tan elevadas de corticosteroides en la AH no complicada y algunos autores sugieren que pueden obtenerse resultados similares con dosis iniciales de alrededor de 20 mg. (46, 162). Otros autores, sin embargo, opinan que las dosis iniciales elevadas, mantenidas durante 3-4 semanas, frenan mejor la actividad de la enfermedad y se siguen de menos recidivas.

La AH no suele plantear problemas de resistencia al tratamiento (284), ni problemas de control a excepción de la aparición de yatrogenia. Por este motivo apenas se han ensayado alternativas terapéuticas. De manera esporádica en pacientes que han sufrido yatrogenia derivada del tratamiento y en quienes persiste actividad de la AH, se han utilizado otras terapéuticas. Sulfonas (177), ciclofosfamida (466) y ciclosporina A (617), se han mostrado eficaces en el control de la enfermedad. En un estudio a doble ciego, la administración de azathioprina permitió reducir conside-

rablemente las dosis de mantenimiento de prednisona (158).

El tratamiento de la PMR aislada resulta más controversial. Los autores que sostienen que toda PMR es expresión de una AH subyacente, defienden las mismas pautas de tratamiento que para la AH (49, 265, 334) en base a los autores que han alertado repetidamente sobre las posibles complicaciones isquémicas de una PMR aparentemente aislada (265, 334). Sin embargo, estudios evolutivos recientes demuestran que sólo un mínimo porcentaje de pacientes con PMR aislada, bien seleccionados, tratados con pequeñas dosis de corticosteroides e incluso antiinflamatorios no esteroideos (116), llegan a desarrollar manifestaciones propias de AH (28, 46, 551). Algunos autores creen, incluso, que los pacientes con AH histológicamente demostrada en quienes la enfermedad se manifiesta únicamente en forma de PMR sin manifestaciones clínicas craneales, constituyen un grupo de menos riesgo para desarrollar complicaciones isquémicas y, por tanto, tributario de tratamiento con dosis menos elevadas de corticosteroides (46, 48, 162).

IX.- CURSO EVOLUTIVO Y PRONOSTICO.

A excepción de los infrecuentes casos puntuales que fallecen a consecuencia de complicaciones fatales de la enfermedad como rotura o disección aórtica, accidente vascular cerebral, infarto agudo de miocardio (252, 524) o yatrogenia (48, 252, 253), el pronóstico vital de la enfermedad es bueno (49, 250, 321) y no modifica la probabilidad de supervivencia de los pacientes (250, 321). Las causas de muerte no difieren significativamente de las de la población general de la misma edad (277, 321, 331). Las recidivas son frecuentes al retirar o reducir el tratamiento. Ocurren en un 26-50% de pacientes (49, 200) aunque no suelen deparar complicaciones graves (49).

En la evolución de estos pacientes se distinguen dos poblaciones: aproximadamente en un 50% de los casos el tratamiento puede ser retirado definitivamente tras 1-2 años (49, 71). El resto precisará tratamiento a largo plazo, quizá indefinidamente y pueden experimentar recidivas varios años después del diagnóstico (14, 66, 109, 558, 597). De modo llamativo los pacientes con polimialgia reumática aislada en quienes no existe sospecha clínica o evidencia histológica de AH siguen una evolución bimodal similar (46, 95, 116,

600). No se han identificado por el momento circunstancias que permitan predecir que tipo de evolución van a seguir los pacientes.

OBJETIVOS

De la revisión bibliográfica se desprende que los conocimientos actuales sobre la patogenia de la AH apuntan hacia dos principales vías: predisposición genética, probablemente relacionada con el Sistema mayor de Histocompatibilidad y autoinmunidad.

La finalidad de este trabajo ha sido contribuir en esta doble vertiente al conocimiento de la patogenia de la AH. Así, hemos diseñado un estudio inmunogenético en vistas a profundizar en las relaciones de la AH con el SMH y un estudio inmunohistoquímico encaminado a investigar los posibles mecanismos efectores que conducen a la lesión vascular mediante la caracterización fenotípica de los elementos que constituyen el infiltrado inflamatorio de las lesiones.

Los objetivos concretos de ambos estudios se detallan a continuación.

I.- ESTUDIO INMUNOGENETICO.

1.- Establecer la prevalencia de los antígenos de Clase I (A,B,C) y de Clase II (DR y DQ) del Sistema Mayor de Histocompatibilidad (SMH) en un grupo de pacientes con diagnóstico histológico de arteritis de Horton (AH).

2.- Determinar si existe asociación significativa de la enfermedad con alguno de los antígenos del SMH.

3.- Valorar si alguna de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (síntomas craneales, amaurosis, polimialgia reumática) se halla especialmente relacionada con el SMH.

4.- Valorar si la presencia de complejos inmunes circulantes o factores reumatoides en estos pacientes se halla genéticamente determinada en relación con el SMH.

5.- Determinar si la presencia de determinado/s antígeno/s confiere mayor severidad a la enfermedad en base a la valoración del grado de incapacidad y de los requerimientos terapéuticos a largo plazo.

II.- ESTUDIO IMMUNOHISTOQUIMICO.

1.- Caracterización de las poblaciones celulares que constituyen el infiltrado inflamatorio de la AH mediante la aplicación de anticuerpos monoclonales.

2.- Investigar la existencia de células dendríticas en las lesiones inflamatorias de la arteritis de Horton.

3.- Relacionar el tipo de celularidad encontrado con el tiempo de evolución de la arteritis de Horton en el momento de la biopsia.

4.- Determinar la presencia de marcadores de activación inmunológica en los elementos que constituyen el infiltrado.

5.- Valorar la influencia del tratamiento sobre la distribución de las poblaciones celulares y su estado de activación.