

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

Als venerables ancians que constitueixen el material humà d'aquesta tesi. Es de plànyer que els resultats obtinguts em siguin més profitosos a mi que no pas a ells. Amb l'interès suscitat per aquest estudi, espero haver contribuït, si més no, a un diagnòstic més ràpid i acurat i a un tractament més precoç.

"Si de tant en tant em lliuro a especulacions, no creguis pas que jo pretenc de competir amb els acadèmics i menys encara de discutir amb ells. Ho faig senzillament per tal de recrear el meu esperit, tot inquirint lliurement, absolt de tot interès, la veritat de qualsevol fenomen que em plau".

Gianfrancesco Sagredo

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Miguel Ingelmo, Jefe de Servicio de Medicina Interna General del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, director de esta tesis, que en su interés por las enfermedades autoinmunes me inició en el estudio de la arteritis de Horton y me impulsó a trabajar en el apasionante campo de sus aspectos patogenéticos. En todo momento me ha animado a la consecución de los objetivos propuestos y a salvar las dificultades encontradas.

A la Dra. Guadalupe Ercilla, médico adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona por admitirme a trabajar en el laboratorio de Histocompatibilidad y facilitarme los medios para realizar el estudio inmunogenético. Su experiencia en este campo y sus orientaciones han sido insustituibles para el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Jaume Vilaseca, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Vall d'Hebron de quien he recibido constantemente una colaboración generosa y desinteresada. Su experiencia clínica en la enfermedad y su acertado criterio en el control y seguimiento de los pacientes han sido altamente aleccionadores para mí. Su confianza y apoyo

mantenidos han sido fundamentales para la ejecución de este estudio.

Al Profesor Dr. Alvaro Urbano-Márquez, Catedrático de Patología General de la Universidad de Barcelona y Jefe del Servicio de Medicina Interna General por sus orientaciones y consejos.

Al Dr. Elías Campo, médico adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Su participación en la realización e interpretación de las técnicas inmunohistoquímicas es sólo una pequeña parte de la importante ayuda que me ha prestado.

Al Profesor Dr. Antonio Cardeza, Catedrático y Jefe del Departamento Asistencial de Anatomía Patológica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona y al Dr. Antonio Palacín, Jefe de Sección del citado departamento por brindarme su apoyo y facilitarme los medios técnicos para la realización del estudio inmunohistoquímico.

A la Dra. M. José Rodrigo, médico adjunto del laboratorio de Bioquímica del Hospital General Vall d'Hebron por su desinteresada y excelente colaboración en la detección de complejos inmunes circulantes.

Al Dr. Jaume Villalta, médico adjunto del Servicio de Medicina Interna General del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona por su ayuda y sus enseñanzas. Junto a él aprendí en mi época de residente los conocimientos básicos sobre la enfermedad. Su experiencia clínica en una serie ya considerable de pacientes y su larga trayectoria en el manejo de los mismos han sido de gran utilidad para mí.

A los Dres. J. Font, F. Cardellach, A. Coca, F. Martínez-Orozco y J.M. Grau, médicos adjuntos del Servicio de Medicina Interna General y a todos mis compañeros residentes y becarios del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona por facilitarme la recogida de los enfermos.

A los Dres. M. Vilardell, C. Pigrau, F. García-Bragado y A. Gorzález-Atienza del Hospital General Vall d'Hebron; a los Dres. J. Coll, R. Tomás y M. Domingo del Hospital de la Esperanza y a los Dres. C. Sánchez y J.J. Bonfill del Hospital Mútua de Terrassa por su colaboración en el suministro de pacientes.

A los Dres. A. Vicens, S. Asfour, C. Milla, M. Barrera y J.P. Cáceres, médicos residentes y becarios del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona por su participación desintere-

sada en la exéresis de las biopsias en condiciones óptimas para el estudio.

A Lucila Fresno, M. Luisa Vidal, Pilar Ortega y Anabel Faundes por su inmejorable colaboración técnica.

A Merche Larriba por su paciente e intachable labor de mecanografiado.

A mi extensa familia por su inestimable ayuda y soporte.

A Conxita Payarols, Petri Corrales, Eugenia Montes, Mercè Riera, Cecília Dueñas y Benilde García por compartir de manera excelente el cuidado de mis hijos.

A B R E V I A T U R A S

- ABC:** Complejo avidina-biotina-peroxidasa.
- ADCC:** Citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente.
- AH:** Arteritis de Horton.
- AR:** Artritis reumatoide.
- ARA:** American Rheumatism Association.
- AVC:** Accidente vascular cerebral.
- BCDF:** Factor de diferenciación para los linfocitos B.
- BCGF:** Factor de crecimiento para los linfocitos B.
- DAB:** Diaminobenzidina.
- DO:** Densidad óptica.
- FAAFA:** Fosfatasa alcalina-anti-fosfatasa alcalina.
- FOD:** Fiebre de origen desconocido.
- γIFN:** Interferon gamma.
- HLA:** Human leukocyte antigen.
- IL-1:** Interleukina-1
- IL-2:** Interleukina-2
- IL-2R:** Receptor para la IL-2.
- IL-4:** Interleukina-4
- IL-5:** Interleukina-5
- IRC:** Células interdigitantes.
- K:** Killer.
- LEI:** Lámina elástica interna.
- NK:** Natural Killer.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- O-NPG:** Orto-nitro-fenil-galactopiranosido.
- PBS:** Tampón fosfato salino.

PMR: Polimialgia reumática.

RR: Riesgo relativo.

SMF: Sistema mononuclear fagocítico.

SMH: Sistema mayor de histocompatibilidad.

SNC: Suero normal de caballo.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

vWFAg: Antígeno relacionado con el factor von Willebrand.

SUMARIO

MOTIVACION	1
REVISION BIBLIOGRAFICA	4
I.- DEFINICION.....	5
II.- INTRODUCCION HISTORICA.....	7
II.1.- Arteritis temporal.....	7
II.2.- Polimialgia reumática.....	12
III.- EPIDEMIOLOGIA.....	14
III.1.- Edad y sexo.....	14
III.2.- Incidencia y prevalencia.....	16
III.3.- Raza.....	19
III.4.- Agregación familiar.....	19
IV.- ANATOMIA PATOLOGICA.....	21
IV.1.- Descripción y clasificación.....	21
IV.2.- Distribución.....	26
IV.3.- La AH en el contexto de las arteritis de células gigantes.....	30
IV.4.- Otras vasculitis que comprometen ocasional- mente la arteria temporal	35
IV.5.- Otros procesos que pueden afectar a la arteria temporal.....	38

V.- MANIFESTACIONES CLINICAS.....	40
V.1.- Arteritis craneal. Sintomatología relacionada con la afección de las arterias de cabeza y cuello.....	40
V.1.1.- Cefalea.....	40
V.1.2.- Claudicación mandibular.....	41
V.1.3.- Anomalías a la exploración física de las arterias temporales u otras arterias epicraneales.....	42
V.1.4.- Alteraciones oculares.....	43
V.1.5.- Complicaciones neurológicas.....	51
V.1.5.1.- Sistema nervioso central.	51
V.1.5.2.-Sistema nervioso periférico.	55
V.1.6.- Otras complicaciones isquémicas..	57
V.1.7.- Otras manifestaciones del área otorrinolaringológica y tracto respiratorio superior.....	58
V.2.- Manifestaciones relacionadas con el aparato locomotor.....	59
V.2.1.- Polimialgia reumática.....	59
V.2.1.1.- Manifestaciones clínicas..	51
V.2.1.2.- Substrato morfológico.....	62
V.2.1.3.- Sinovitis periférica en la polimialgia reumática....	66
V.2.1.4.- Criterios diagnósticos...	69

V.2.1.5.- Polimialgia reumática y arteritis de Horton.....	72
V.2.1.6.- Polimialgia reumática y artritis reumatoide.....	77
V.2.1.7.- Polimialgia reumática y enfermedades asociadas.....	78
V.2.2.- Otras manifestaciones articulares.....	81
V.3.- Manifestaciones generales.....	82
V.3.1.- Fiebre.....	82
V.3.2.- Astenia, anorexia y pérdida de peso.....	83
V.3.3.- Manifestaciones psiquiátricas...	84
V.4.- Afección de otros territorios vasculares.....	85
V.4.1.- Aorta.....	85
V.4.2.- Troncos supraórticos y arterias de las extremidades superiores.....	86
V.4.3.- Arterias de las extremidades inferiores.....	90
V.4.4.- Arterias coronarias.....	93
V.4.5.- Arterias renales.....	94
V.5.- Afección hepática.....	95

V.6.- Afeción de otros rganos. Revisión	
crítica.....	98
V.6.1.- Serositis.....	98
V.6.2.- Afeción pulmonar.....	98
V.6.3.- Afeción cutnea.....	99
V.6.4.- Afeción ganglionar.....	99
V.6.5.- Alteraciones endocrinas.....	99
V.6.5.1.- Disfunción hipofisaria...	99
V.6.5.2.- Afeción tiroidea.....	100
V.6.6.- Afeción mesentrica.....	101
V.6.7.- Aparato genital femenino.....	101
VI.- ALTERACIONES ANALITICAS.....	103
VI.1.- Reactantes de fase aguda.....	103
VI.1.1.- Velocidad de sedimentación	
globular.....	103
VI.1.2.- Proteinograma electroforético..	104
VI.1.3.- Otros reactantes de fase aguda.	104
VI.2.- Otras proteinas plasmaticas.....	105
VI.2.1.- Inmunoglobulinas.....	105
VI.2.2.- Complemento.....	105
VI.2.3.- Antigeno relacionado con el factor	
von Willebrand.....	106
VI.3.- Alteraciones hematologicas.....	106
VI.3.1.- Anemia.....	106
VI.3.2.- Leucocitosis.....	107
VI.3.3.- Trombocitosis.....	107

VII.- ETIOPATOGENIA.....	108
VII.1.- Predisposición genética.....	109
VII.1.1.- Sistema Mayor de	
Histocompatibilidad.....	110
VII.1.1.1.- Generalidades.....	110
VII.1.1.2.- Productos.....	112
VII.1.1.3.- Nomenclatura.....	113
VII.1.1.4.- Organización genética.....	118
VII.1.1.5.- Función biológica.....	121
VII.1.1.6.- Distribución y regulación de la	
expresión de los antígenos	
HLA.....	122
VII.1.1.7.- SMH y enfermedad.....	124
VII.1.1.8.- SMH y arteritis de Horton/poli-	
mialgia reumática.....	129
VII.1.2.- Alotipos Gm.....	133
VII.2.- Autoirrnunidad.....	133
VII.2.1.- Respuesta inmune.....	133
VII.2.1.1.- Elementos celulares que partici-	
pan en la respuesta inmune y sus	
productos.....	134
VII.2.1.1.1.- Células dendríticas..	134
VII.2.1.1.2.- Linfocitos provistos de	
especificidad.....	136
VII.2.1.1.3.- Null cells. Linfocitos	
grandes granulares... 	138

VII.2.1.1.4.- Macrófagos.....	139
VII.2.1.2.- Coordinación, regulación y mecanismos efectores.....	140
VII.2.2.- Autoinmunidad.....	144
VII.2.3.- Mecanismos patogénéticos propuestos para las vasculitis.....	148
VII.2.3.1.- Depósito de complejos inmunes circulantes.....	148
VII.2.3.2.- Daño vascular mediado por anticuerpos.....	152
VII.2.3.3.- Citotoxicidad.....	152
VII.2.3.4.- Reacción granulomatosa.....	153
VII.2.4.- Alteraciones inmunológicas objetivadas en la arteritis de Horton/polimialgia reumática.....	155
VII.2.4.1.- Detección de inmunoglobulinas en la pared arterial.....	156
VII.2.4.2.- Complejos inmunes circulantes.	158
VII.2.4.3.- Autoanticuerpos.....	160
VII.2.4.3.1.- Anticuerpos antinu- cleares.....	160
VII.2.4.3.2.- Factores reumatoides.	161
VII.2.4.3.3.- Otros.....	161
VII.2.4.4.- Reactividad serológica frente a elementos de la pared arterial.....	162

VII.2.4.5.- Subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica.....	163
VII.2.4.6.- Estudios funcionales.....	166
VII.2.4.7.- Características de las poblacio nes celulares en el infiltrado vascular.....	167
VII.3.- Factores desencadenantes.....	168
VII.3.1.- Envejecimiento.....	168
VII.3.2.- Radiaciones solares.....	170
VII.3.3.- Agentes ambientales transmisibles..	170
VIII.- TRATAMIENTO.....	172
IX.- CURSO EVOLUTIVO Y PRONOSTICO.....	177

O B J E T I V O S.....	179
I.- ESTUDIO INMUNOGENETICO.....	181
II.- ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO.....	182
M A T E R I A L Y M E T O D O S.....	183
I.- ESTUDIO INMUNOGENETICO.....	184
I.1.- Pacientes.....	184
I.2.- Obtención de las muestras.....	186
I.2.1.- Obtención de linfocitos.....	186
I.2.1.1.- Separación de linfocitos	
totales.....	187
I.2.1.2.- Separación de linfocitos	
T̄ y B.....	188
I.2.2.- Obtención del suero.....	190
I.3.- Determinación de los antígenos HLA.....	190
I.3.1.- Obtención de los sueros específi-	
cos.....	191
I.3.2.- Preparación de las placas de Terasa-	
ki.....	191
I.3.3.- Reacción de citotoxicidad.....	192
I.3.4.- Lectura e interpretación de los	
resultados.....	194
I.3.5.- Grupo control.....	195

I.4.- Determinaciones serológicas.....	196
I.4.1.- Detección de complejos inmunes circulantes.....	196
I.4.2.-Detección de factores reumatoides.	198
II.- ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO.....	201
II.1.- Pacientes.....	201
II.2.- Obtención y procesamiento de las biop- sias.....	202
II.3.- Criterios de diagnóstico histológico..	203
II.4.- Sueros y anticuerpos monoclonales.....	204
II.5.-Método de la avidina-biotina-peroxidasa.	204
II.6.- Método de la fosfatasa alcalina anti-fos- fatasa alcalina.....	206
II.7.- Método de gradación de los resultados.	208
III.- ANALISIS ESTADISTICO.....	210
III.1.- Estudio inmunogenético.....	210
III.2.- Estudio inmunohistoquímico.....	214
RESULTADOS	215
I.- ESTUDIO INMUNOGENETICO.....	216
I.1.- Aspectos clínicos.....	216
I.2.- Antígenos de clase I (A, B, C).....	220
I.3.- Antígenos de clase II (DR y DQ).....	221
I.4.- Desequilibrio de asociación.....	224

I.5.- Determinaciones serológicas.....	224
I.5.1.- Complejos inmunes circulantes...	224
I.5.2.- Factores reumatoides.....	226
II.- ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO.....	228
II.1.- Diagnósticos histológicos.....	228
II.2.- Poblaciones celulares.....	231
II.2.1.- Células interdigitantes.....	231
II.2.2.- Poblaciones linfocitarias.....	234
II.2.2.1.- Linfocitos B.....	235
II.2.2.2.- Linfocitos T.....	235
II.2.2.3.- Células K.....	238
II.2.3.- Macrófagos.....	241
II.3.- Antígenos de activación celular.....	244
II.3.1.- Receptor de la interleukina-2..	244
II.3.2.- Antígenos de histocompatibilidad de clase II.....	246
 DISCUSION	 250
 I.- MANIFESTACIONES CLINICAS.....	 251
II.- ESTUDIO INMUNOGENÉTICO.....	255
III.- ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO.....	271

C O N C L U S I O N E S	290
I.- ESTUDIO IMMUNOGENÉTICO.....	291
II.- ESTUDIO IMMUNOHISTOQUIMICO.....	293
B I B L I O G R A F I A	296

MOTIVACION

La arteritis de Horton (AH) es una enfermedad cuyo estudio resulta atractivo para el internista, tanto por la gran variedad de sus formas de presentación clínica como por su excelente respuesta al tratamiento con corticosteroides.

El número de casos diagnosticados en nuestro medio ha aumentado considerablemente en los últimos años. Este hecho puede atribuirse a un mejor conocimiento de la enfermedad y, por tanto, a un mayor índice de sospecha (245) o puede deberse a un aumento real en su incidencia como parece constarse en otros países (387 bis). Al ser la AH una enfermedad propia de la edad avanzada, es de prever que su incidencia seguirá aumentando en un futuro próximo teniendo en cuenta el envejecimiento relativo de la población en los países desarrollados.

En los últimos años se han publicado en nuestro país numerosos estudios clínicos sobre la enfermedad (48, 103, 173 bis, 178, 388, 396, 490, 499, 520, 593, 596, 597). Una de las primeras series clínicas amplias y bien documentadas fue fruto precisamente de la colaboración entre los servicios de Medicina Interna General del Hospital Clínico y Provincial y del Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona (597). Siguiendo en

esta línea de interés por el estudio de la AH y en el mismo estilo de colaboración interhospitalaria, surgió la necesidad de progresar en el conocimiento de la enfermedad profundizando en sus mecanismos patogénsticos.

Los conocimientos actuales sobre la patogenia de la AH apuntan hacia dos grandes mecanismos interrelacionados: predisposición genética y autoinmunidad. Así pues, en colaboración con los servicios de Inmunología y Anatomía Patológica del Hospital Clínico y Provincial hemos diseñado este estudio encaminado a profundizar, por un lado, en aspectos inmunogenéticos de la AH y, por otro, en los mecanismos efectores que conducen al daño vascular mediante la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos monoclonales.

REVISION BIBLIOGRAFICA

I.- DEFINICION.

La arteritis de Horton (AH) es una panarteritis granulomatosa clasificada dentro de las arteritis de células gigantes (201) que se caracteriza por la afectación de arterias de grande y mediano calibre en pacientes de edad avanzada. El tropismo especial de la enfermedad por las ramas de la carótida condiciona su sintomatología clásica y facilita el diagnóstico histológico que habitualmente se obtiene mediante biopsia de la arteria temporal superficial.

Son varias las denominaciones propuestas para definir esta enfermedad y ninguna de ellas enteramente satisfactoria. Los términos arteritis temporal o arteritis craneal subrayan las manifestaciones clásicamente descritas y a la vez más características de la enfermedad. Sin embargo no reflejan el carácter con frecuencia generalizado de este proceso y confiere una visión localista y estereotipada del mismo. Por otro lado, el término más general "arteritis de células gigantes", quizá actualmente más utilizado, puede resultar confuso puesto que existen otras arteritis granulomatosas de células gigantes primarias y otras enfermedades en cuya evolución puede aparecer un compromiso vascular con reacción granulomatosa gigantocelular (378, 376).

Intimamente relacionado con la AH se encuentra el síndrome polimialgia reumática (PMR) caracterizado por la presencia de dolor y rigidez en la cintura escapular o pélvica y cuyo sustrato morfológico parece ser una sinovitis de las articulaciones proximales (175, 114). La PMR inicialmente descrita como una entidad aparte (87) es muy común en los enfermos con AH y desde que se estableció la asociación entre ambas en la década de los 60 (11), las opiniones respecto a su relación desde el punto de vista patogenético han sido motivo de controversia continuada.

II.- INTRODUCCION HISTORICA.

II.1.- ARTERITIS TEMPORAL.

La primera descripción clínica indudable de AH en la literatura moderna se debe a Hutchinson (322) quién en 1890 publicó el caso de un paciente octogenario que no podía colocarse el sombrero a causa del dolor y la tumefacción de sus arterias temporales. No obstante, existen algunas referencias previas que atestiguan la experiencia de otros autores respecto a la enfermedad. Así, en los años 940-1010 de nuestra era, un oculista árabe, Alí Ibn Isa de Bagdad recomendaba la exéresis de las arterias temporales para aliviar la cefalea en varios procesos, incluidos aquellos que cursaban con signos inflamatorios en las zonas temporales y que ocasionalmente podían conducir a la ceguera (12). En 1436 el pintor flamenco Jan van Eyck plasmó en una de sus obras maestras "La Virgen del trono con el Niño, San Donaciano y el donante representado por San Jorge" el aspecto característico de estos enfermos en la figura del canónigo van der Paele "viejo y enfermo". (9, 165) (figuras 1 y 2).

Ya en el siglo actual, Schmidt en 1931 (49, 298), en una revisión de aneurismas intracraneales, incluyó erróneamente un caso típico de AH que sufría además

fiebre, violentas mialgias y pérdida de visión en un ojo. Un año más tarde Horton et al (304) realizaron la primera descripción anatomopatológica de la enfermedad

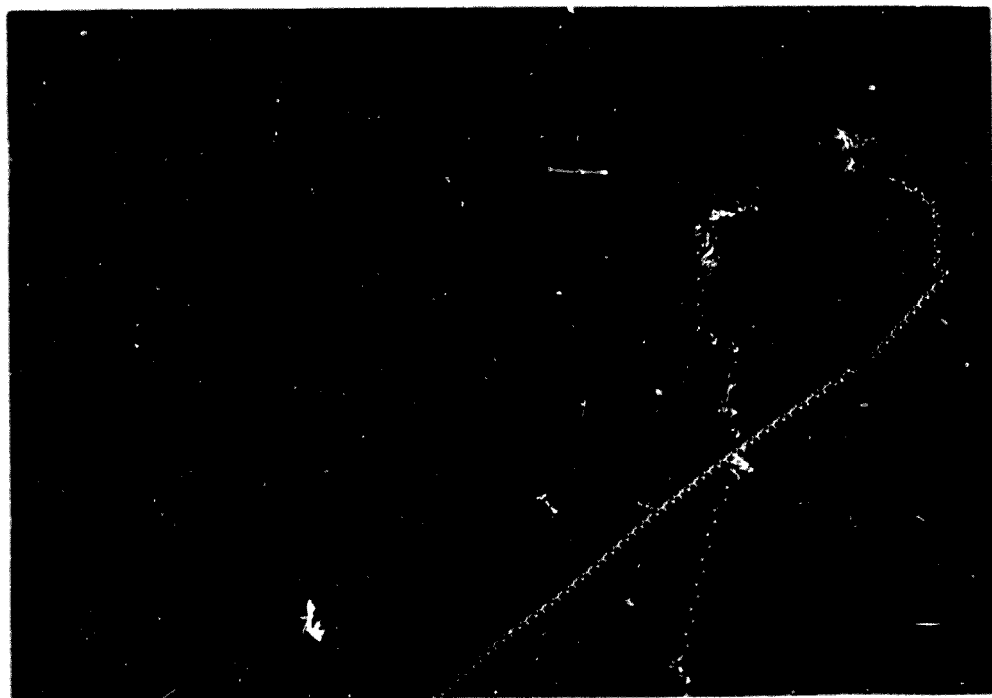


Figura 1.- "La Virgen del trono con el Niño, San Donaciano y el donante representado por San Jorge". Jan van Eyck, 1436.

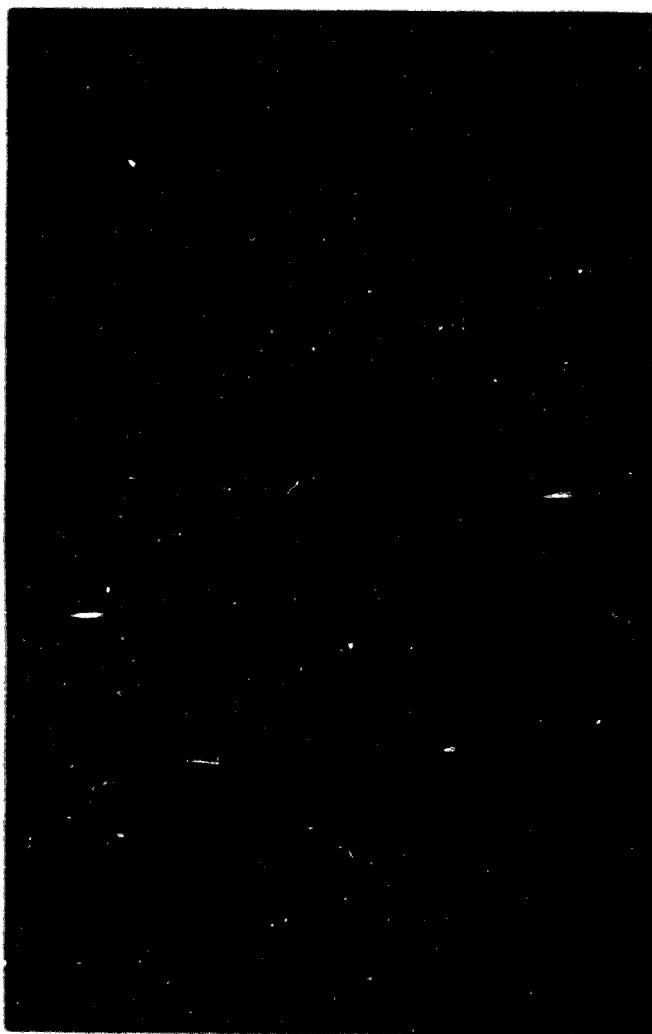


Figura 2.- Detalle del canónigo van der Paele, "viejo y enfermo", donde se aprecia una notable tumefacción de su arteria temporal izquierda.

mediante biopsia de la arteria temporal y en 1937 (305) publicaron la primera serie de siete casos donde remarcaban algunos de los datos clínicos más característicos: cefalea, claudicación mandibular, diplopia transitoria y ceguera. Lucien et al en 1939 (19) demostraron que la AH afectaba a otras ramas de la carótida además de la arteria temporal superficial. Por este motivo, Kilbourne et al en 1946 (49, 265) propusieron el término arteritis craneal en lugar de arteritis temporal.

Sproul y Hawthorne en 1937 (552) describieron la presencia de aortitis granulomatosa en la necropsia de dos pacientes, no atribuible a las causas de aortitis, especialmente infecciosas, conocidas. En 1941 Gilmour (237) aportó cuatro casos similares, señaló la similitud histológica con la AH y sugirió para ambos procesos el término arteritis de células gigantes. Aunque uno de sus pacientes probablemente corresponda a una enfermedad de Takayasu y en ninguno de ellos demostró afectación de la arteria temporal y sólo uno exhibía clínica relacionada, sus casos, así como los de Sproul y Hawthorne, se consideran los primeros ejemplos de afección aórtica por la AH (265, 348). Remarcó también Gilmour (237) que las lesiones no sólo afectaban a aorta sino también a algunas de sus ramas principales: carótida

interna y externa e ilíacas. La constatación de la extensión del proceso a otros territorios vasculares (mesentéricas, coronarias, femorales y radiales) permitió a Cooke et al (129) considerar a la AH como una enfermedad vascular generalizada. El primer ensayo terapéutico con corticosteroides, el tratamiento de elección de la AH, fue realizado por Shick en 1950 (298).

A partir de la publicación de 175 casos por Hollenhorst et al en 1960 (298), se sucedieron en las dos décadas subsiguientes las series y revisiones clínicas más importantes (49, 95, 267, 282, 320, 321, 412, 549) que han contribuido al conocimiento, no sólo de las manifestaciones clásicas, sino de las formas de presentación atípicas de la enfermedad (94, 146, 234, 281, 283, 558).

A finales de la década de los setenta empezaron a publicarse las primeras series en nuestro país (48, 103, 178, 388, 396, 490, 499, 520, 593, 596, 597).

Actualmente la mayor parte de estudios se hallan encaminados a conocer la evolución a largo plazo de estos pacientes y a esclarecer la etiología y los mecanismos patogenéticos de la enfermedad.

II.2.- POLIMIALGIA REUMÁTICA.

La primera referencia a la enfermedad tuvo lugar en 1888 cuando Bruce (87) publicó una serie de cinco pacientes con una sintomatología característica de PMR que definió como "gota reumática senil" para diferenciarla de otros procesos como la gota y la artritis reumatoide.

El cuadro clínico de la PMR fue reconocido posteriormente por diversos autores. Algunos (30, 267) lo identificaron como una forma senil de artritis reumatoide y otros (267, 416) interpretaron la PMR como una variedad dentro de los procesos dolorosos del hombro incluidos bajo el término periartrosis humeroscapularis. Finalmente Barber en 1957 (36), consideró el proceso como una entidad propia y propuso la denominación polimialgia reumática que fue, en lo sucesivo, universalmente adoptada aunque en las publicaciones francesas se sigue haciendo referencia al nombre pseudopoliartritis rizomélica propuesto por Forestier en 1953 (216).

La existencia de un síndrome miálgico peculiar en algunos de los enfermos de AH ya fue señalado en las primeras publicaciones (19, 49, 298, 329). Sin embargo, no fue hasta 1951 en que Porsman advirtió su similitud con la polimialgia reumática (479). Paulley y

Hughes sugirieron en 1956 (463) que la PMR no era más que una de las manifestaciones de la AH. La demostración histológica de arteritis temporal en pacientes portadores fundamentalmente de polimialgia reumática, llevada a cabo por Alestig y Barr en 1963 (11), estableció definitivamente la relación entre ambos procesos. Al mismo tiempo se abrió la polémica, todavía vigente, acerca de si la PMR constituye siempre una manifestación de la AH como sugiere el término unificador polimialgia arterítica propuesto por Hamrin (267) o si, por el contrario, puede existir como proceso aislado o en relación con otras enfermedades.

III.- EPIDEMIOLOGIA.

III.1.- EDAD Y SEXO.

La AH es una enfermedad propia de la edad avanzada. En las series clínicas más amplias y representativas la media de edad se sitúa alrededor de los 70 años y, salvo en raras excepciones (392, 543) la totalidad de los enfermos incluidos supera los 50 años (15, 48, 49, 95, 71, 113, 200, 265, 267, 282, 283, 298, 320, 321, 463, 540, 597, 618, 621). Destaca una cierta predilección por el sexo femenino, quizá por su mayor longevidad, con una relación mujer/varón cercana a 2 como promedio.

De manera esporádica se han publicado casos de AH de aparición en adultos jóvenes, adolescentes e incluso niños (53, 197, 237, 265, 267, 298, 594). Algunos de ellos, aunque repetidamente citados para ejemplificar que la AH puede ocurrir en la juventud, se hallan afectados en realidad por una arteritis de células gigantes situada principalmente en la aorta. Probablemente en estos casos sería más correcto el diagnóstico de enfermedad de Takayasu (237, 265, 267, 448). Existe también algún caso indudable de panarteritis nudosa (251, 298), diagnosticado erróneamente de AH en edad más temprana. Aneurismas traumáticos (244), fístulas arteriovenosas

(32, 525) y disecciones (566) de la arteria temporal pueden también sugerir una arteritis de Horton. Por último, existen algunos pacientes jóvenes con arteritis histológicamente demostrada a nivel de la arteria temporal que reúnen algunas características peculiares y que probablemente consistan en una o varias entidades clinicopatológicas distintas que constituirían la denominada por Lie en 1975 "arteritis temporal juvenil" (53, 75, 197, 374, 378). En estos casos destaca el predominio en varones, la ausencia de repercusión sobre el estado general y con frecuencia la falta de manifestaciones típicas de la AH. Los pacientes suelen consultar por discretas molestias locales o por razones estéticas a causa de la aparición de tumefacción y nódulos a nivel de las arterias temporales (374) y ocasionalmente las occipitales (75). Desde el punto de vista analítico destaca la estricta normalidad de la VSG y el proteinograma, a diferencia de lo que ocurre en la AH clásica. En algunos casos puede existir eosinofilia (75, 197, 206). Histológicamente el aspecto puede ser variable. En algunos casos existe un infiltrado de la pared por linfocitos, macrófagos, eosinófilos y células gigantes, con disrupción de la lámina elástica interna y necrosis fibrinoide. En otros casos la luz está ocluida por un trombo y el infiltrado inflamatorio confinado a él con integridad de la lámina

elástica interna. En otros, el hallazgo más llamativo es una hiperplasia angioliñoide perivascular con existencia de situaciones intermedias. En base al aspecto histológico, estos procesos estarían más relacionados con una forma localizada de panarteritis nudosa (197), una tromboangiitis obliterante (206, 375, 378) o una enfermedad de Kimura (332, 374, 492). El pronóstico de la enfermedad es excelente en la mayoría de los casos descritos, incluso sin tratamiento. Las lesiones permanecen localizadas sin ocasionar fenómenos isquémicos ni generalizarse a otros territorios. Sin embargo en algunos pacientes puede existir afección distal de las arterias de las extremidades (197, 206, 594) que puede incluso obligar a amputaciones repetidas (206). En estos casos, la enfermedad seguiría un curso superponible a la tromboangiitis obliterante que para algunos autores (206, 375, 378, 379) constituiría, en realidad, el diagnóstico más adecuado para estos pacientes.

III.2.- INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

De los principales estudios epidemiológicos se desprende que la distribución geográfica de la AH no es uniforme, con un claro predominio en los países de latitudes altas. Así, en Suecia (49) se ha demostrado una incidencia anual de 18'3 casos por 100.000 habitantes mayores de 50 años. Una incidencia similar, 17'4,

se ha descrito en los Estados Unidos del Norte (Minnesota) donde existe un alto índice de población de ascendencia escandinava (321). Sin embargo, en los Estados Unidos del Sur (Tennessee) (543) y en Israel (223) la incidencia es mucho menor (0'49 y 1'58 respectivamente). Escocia con 4'2 (331) y Francia con 9'4 (41) estarían en una situación intermedia. Diversos estudios coinciden en hallar la máxima incidencia en la octava década de la vida que sería de 29'6 en Minnesota (321), 38 en Suecia (49) y 4'15 en Tennessee (543). La prevalencia de la enfermedad sería de 133 casos por 100.000 habitantes mayores de 50 años (321) y de 844 (casi el 1%) a partir de los 80 años (277).

El número de casos diagnosticados ha aumentado notablemente en los últimos años (277, 321), quizá debido a la mayor esperanza de vida de la población y al mejor conocimiento de la enfermedad, aunque no puede descartarse un aumento real en su incidencia. Sin embargo, la AH podría ser todavía más frecuente. En 39 necropsias al azar de pacientes de más de 60 años, Ainsworth (4) descubrió 2 casos de AH, lo que supone una prevalencia del 5%. En un estudio más amplio y por tanto más representativo, Ostberg (449) encontró arteritis de células gigantes en un 1'4% de 560 casos en que estudió una única sección de aorta y en el 1'7% de

889 casos donde examinó, además, secciones de arteria temporal.

La PMR es más frecuente que la AH. La incidencia anual demostrada en Minnesota es de 53'7 por 100.000 habitantes mayores de 50 años (116) y en Dinamarca de 76'6 calculada para AH y PMR en conjunto (71). En la octava década de la vida, la incidencia de la PMR sería de 112'2 por 100.000, similar a la de la artritis reumatoide. Su prevalencia se estima en 550 por 100.000 habitantes mayores de 50 años (116). Cuando la prevalencia de PMR se ha investigado prospectivamente en residencias de ancianos viene a ser de 1'2% en mayores de 65 años (539). En otro estudio prospectivo sobre población ambulatoria, la prevalencia combinada de AH y PMR alcanzó el 3'5% en mayores de 65 años con una incidencia anual de 4 por 1.000 (360).

En nuestro país, no existen estudios epidemiológicos pero, en nuestra experiencia, la AH no es una enfermedad rara. El mejor conocimiento de la enfermedad se traduce indudablemente en un número mayor de casos diagnosticados. Con ello el interés suscitado por la AH va en aumento como se refleja en el número creciente de publicaciones sobre el tema aparecidos en la literatura nacional en los últimos años (48, 103,

136, 178, 214, 388, 396, 490, 499, 520, 591, 592, 593, 594, 596, 597).

III.3.- RAZA.

Tanto la AH como la PMR tienen una especial predilección por la raza blanca. Ambos procesos son raros en la raza negra. Tras la notificación de casos aislados en negros (33, 168, 246, 349, 522), se ha publicado recientemente una serie de 17 pacientes (383) donde la enfermedad presenta idénticas manifestaciones que las descritas en la raza blanca. La incidencia anual en la población negra estudiada en Tennessee es de 0'36 por 100.000 habitantes mayores de 50 años. Se han descrito también algunos casos en orientales (623, 392) y en indios americanos (325).

III.4.- AGREGACION FAMILIAR.

De manera esporádica se han publicado casos familiares de AH y PMR (255, 267, 321, 371) en ocasiones con una edad de inicio parecida y unas características clínicas similares (267, 344). Un 7% de los 73 pacientes seguidos por Bengtsson y Malmvall tuvo un familiar de primer grado que desarrolló la enfermedad, incidencia muy superior a la esperada por azar (49). También se ha mostrado discordancia en algún caso de gemelos univitelinos (417). Por otro lado se han des-

crito pequeñas epidemias intrafamiliares (358), algunas con afección de miembros no consanguíneos (42, 49, 436) en un intervalo variable, en algunos casos de pocos meses (436) y otras veces de años (42, 49).

IV.- ANATOMIA PATOLOGICA.

IV.1.- DESCRIPCION Y CLASIFICACION.

La AH se caracteriza por la afección de arterias de tamaño grande y mediano, ricas en fibras elásticas. Incide especialmente en las ramas de la carótida y, entre ellas, la arteria temporal superficial donde fue inicialmente identificado su substrato morfológico (303), es la más característica. Los rasgos histológicos peculiares de la enfermedad fueron bien caracterizados ya desde las primeras publicaciones entre las que destacan las revisiones de Cooke en 1946 (129), Harrison en 1948 (273) y posteriormente Heptinstall en 1954 (293). Básicamente consiste en una inflamación granulomatosa que puede abarcar en mayor o menor grado las tres capas de la pared arterial. En la túnica íntima aparece una proliferación celular constituida por células miointimales y fibroblastos junto a un infiltrado inflamatorio compuesto fundamentalmente por linfocitos y macrófagos con algunos eosinófilos y células plasmáticas, rodeados por un estroma rico en mucopolisacáridos y grados variables de fibrosis. Este engrosamiento íntimal que puede ser focal o concéntrico, conduce a una reducción de la luz, ocasionalmente ocluida por un trombo.

La lámina elástica interna (LEI) pierde su ondulación característica, se encuentra fragmentada y a veces calcificada con alteraciones en su composición como demuestran los cambios en sus afinidades tintoriales (348) y la modificación en su estructura observada a microscopía electrónica (462). A su alrededor, en la conjunción íntima-media, se localizan los focos inflamatorios más intensos que suelen adoptar una disposición granulomatosa con las clásicas, aunque inconsistentes, células gigantes multinucleadas tipo Langhans o tipo cuerpo extraño. Ya desde los primeros estudios (129, 237, 273) se advirtió que estas células estaban íntimamente relacionadas con la LEI y que probablemente fagocitaban fragmentos de la misma (265, 298, 348). Este hecho ha motivado la interpretación patogénica de la enfermedad como una reacción granulomatosa autoinmune frente a las fibras elásticas alteradas por mecanismos desconocidos (265, 348).

La media y la adventicia pueden sufrir distintos grados de necrosis, inflamación, neovascularización y fibrosis, así como contener también células gigantes. En algunos casos el infiltrado inflamatorio es predominantemente adventicial (353) y puede englobar pequeños vasos y nervios (348, 392).

Estas lesiones no se distribuyen uniformemente a lo largo de todo el trayecto vascular afectado sino que con frecuencia son segmentarias. Aunque negado por algunos (125), este hecho ha sido reconocido por muchos autores (10, 63, 106, 267, 293, 353, 621). Las zonas lesionadas pueden ser muy cortas. Klein et al (353) demostraron zonas patológicas de únicamente 330 micras. La afección segmentaria es más frecuente en arterias de aspecto normal a l. exploración física (353). La zona interlesional puede ser completamente normal o exhibir una discreta inflamación adventicial (10).

La inflamación de las venas no es propia de la AH (267, 273) aunque algunos autores sostienen que en ocasiones pueden verse discretamente afectadas por contigüidad (19, 129, 348, 392). Klein (354) encuentra afección de una vena pancreática en la necropsia de un caso cuyas características orientan más hacia otro tipo de vasculitis, la vasculitis granulomatosa visceral diseminada de células gigantes que sería descrita tres años más tarde (377).

Al progresar en el conocimiento de la enfermedad, se ha constatado que el aspecto histológico de la AH no siempre es tan característico. Numerosos autores (15, 16, 55, 113, 200, 265, 267, 353, 378) admiten, con

maticos personales, tres modalidades básicas cuyos rasgos distintivos se fundamentan, en esencia, en la intensidad y extensión del infiltrado inflamatorio, la presencia o ausencia de células gigantes y la proporción inflamación/fibrosis. En la forma clásica (16, 267), activa (200) o panarterítica (265) la inflamación es muy intensa y se extiende por las tres capas de la pared con abundancia de células gigantes. Es el tipo más característico y a la vez más frecuente (46%-70%) (16, 113, 392). Ya reconocida en trabajos previos (55, 273), la forma atípica (16), residual (200) o inespecífica (267) consiste en un infiltrado menos denso con células gigantes ausentes u ocasionales y se constata en el 12'5-40% de los casos. La forma "curada" (16), llamada también cicatricial, (113) es la menos frecuente (6-13%) y es de más reciente aceptación. Algunos autores han admitido el hallazgo de fibrosis intimal y fragmentación de la LEI como cambios característicos de la AH (55, 200, 457). Sin embargo estos hallazgos son poco específicos, difícilmente distinguibles de los cambios secundarios a arteriosclerosis o ateromatosis donde incluso pueden existir pequeños focos inflamatorios predominantemente adventiciales (4, 237, 267). Lie et al en 1970 (373) estudiaron 150 arterias temporales procedentes de cadáveres desde el período fetal a los 90 años y establecieron las características dis-

tintivas de la AH cicatricial respecto a las alteraciones propias del envejecimiento fisiológico. Básicamente la AH "curada" consiste en una proliferación y fibrosis no concéntrica de la íntima, desaparición o importante fragmentación de la LEI, fibrosis excéntrica de la media y pequeños focos persistentes de inflamación crónica. El concepto de AH cicatricial ha sido posteriormente reconocido y adoptado por la mayoría de autores (15, 16, 353).

La hipótesis de que estas tres modalidades corresponden a estadios cronológicos donde las formas de inflamación más leve precederían a la típica forma panarterítica con células gigantes, y ésta a la forma cicatricial (95, 392, 457) no se ha comprobado. No se ha demostrado correlación entre las distintas variedades histológicas y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, el tiempo de evolución de la misma antes de la biopsia, o la supervivencia (321). Quizá la forma cicatricial se asociaría a una sintomatología clínica menos florida que la forma clásica (321,457) y a unos requerimientos terapéuticos más breves (321). Tampoco existe correlación entre la existencia de anomalías a la exploración física de las arterias temporales y el hallazgo de un determinado tipo anatomopatológico (392). Probablemente coexisten en un mismo enfermo los

tres estadios morfológicos y el hallazgo de uno u otro, así como la presencia o ausencia de células gigantes, dependa del fragmento examinado (95, 392). Efectivamente en biopsias bilaterales simultáneas se han observado formas distintas (129), al igual que en diferentes segmentos de la misma muestra (237, 293). Por otro lado, en biopsias practicadas al cabo de semanas, meses o años de tratamiento el porcentaje de biopsias que exhiben el patrón cicatricial aumenta considerablemente (15,200).

IV.2.- DISTRIBUCION.

Desde que se constató la extensión de las lesiones vasculíticas más allá de la arteria temporal superficial donde fue descrita (49, 129, 237, 552), la AH se considera una arteritis generalizada aunque la afección de las arterias craneales domine con frecuencia el cuadro clínico (267, 354, 432, 621). Siguiendo este concepto se ha llegado a afirmar que la AH puede afectar a cualquier arteria del organismo (187, 200, 265, 367, 339, 406, 463). En este sentido las referencias a trabajos clásicos previos a las clasificaciones de las vasculitis que se manejan en la actualidad (8, 160, 201, 378), no tienen mucho valor ya que con frecuencia incluyen otros tipos de vasculitis (129, 237, 403).

La AH genuina afecta típicamente a las arterias de calibre grande y mediano ricas en fibras elásticas. De los estudios practicados por Ostberg (448) y Wilkinson (620) y de la revisión de la literatura realizada por Hamrin (267) se puede deducir aproximadamente la distribución habitual de la AH que se resume en la tabla 1. De estos trabajos se desprende que la AH afecta de forma característica y prácticamente constante a la carótida y sus ramas y a las arterias vertebrales. Este hecho es más evidente en la serie de Wilkinson (620) constituida por enfermos en actividad que en la de Ostberg (448) cuyos pacientes llevaban un tiempo medio de evolución de 6 años. Por otro lado el estudio de Wilkinson, al estar circunscrito exclusivamente a cabeza y cuello fue probablemente más minucioso en esta zona que el de Ostberg especialmente encaminado a demostrar la extensión extracraneal de la AH. Wilkinson constató, además, que a excepción de la arteria oftálmica y arterias ciliares posteriores, ricas en fibras elásticas, las arterias intracraneales raramente participan de la enfermedad y, cuando lo hacen, es siempre a expensas de su trayecto extradural donde el tejido elástico es más abundante (620). Esta constatación sugiere que la susceptibilidad de un vaso a la AH depende de su contenido en fibras elásticas.

TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES EN LA AH.

	HAMRIN (N=18)	OSTBERG (N=13)	WILKINSON (N=12)
AORTA Y TRONCOS SUPRAÓRTICOS	(8)	(8)	(8)
Aorta	94	85	--
Tronco braquiocefálico	33	--	--
Subclavias	44	85	--
CABEZA Y CUELLO			
Art. temporales	--	--	100
carótidas	78	92	75
vertebrales	17	--	100
occipitales	11	--	--
Tronco basilar	5	--	20
Art. oftálmicas	11	--	--
retinianas	5	--	90
ciliares posteriores	--	--	75
EXTREMIDADES SUPERIORES			
Art. axilares	11	--	
humerales	--	77	
radiales	5	--	
EXTREMIDADES INFERIORES			
Art. ilíacas	44	61	
femorales	22	61	
poplíteas	11	--	
OTRAS			
Art. coronarias	33	31	
Tronco celíaco	22	10	
Art. mesentéricas	16	40	
renales	16	25	
hipogástricas	11	--	
ováricas	5	--	
pulmonares	17	0	
musculares o viscerales	--	0	

La afección aórtica parece ser, asimismo, la regla a pesar de que la traducción clínica de este hecho es escasa. La misma disociación clínico-patológica se constata a nivel de las extremidades tanto superiores como inferiores, que se hallan involucradas en un porcentaje no despreciable de enfermos.

La participación de las arterias coronarias ocurre en un tercio de los casos (267, 448). Con menor frecuencia se objetivan lesiones en el tronco celíaco y arterias renales, así como en otras ramas más distales (arteria mesentérica, hipogástrica, ovárica...) (267, 448).

La afección de las arterias pulmonares, común en la enfermedad de Takayasu, es infrecuente en la AH (240). En todos los casos examinados las arterias musculares o intraparenquimatosas se hallaban indemnes.

IV.3.- LA AH EN EL CONTEXTO DE LAS ARTERITIS DE CELULAS GIGANTES.

El mejor conocimiento de las enfermedades conduce su reagrupación o diversificación. La AH y la enfermedad de Takayasu han constituido clásicamente los prototipos de arteritis de células gigantes en las clasificaciones más difundidas (8, 201). En una reciente revisión, (376, 378) Lie amplía el especto de las arteritis donde pueden aparecer células gigantes con la inclusión de otras entidades (tabla 2). La situación precisa de la AH en este contexto es interesante especialmente de cara al diagnóstico diferencial con otros procesos relacionados clínica e histológicamente con los que se ha confundido repetidamente. Si bien la mayor parte de casos son fácilmente encuadrables, siguen existiendo situaciones intermedias de difícil clasificación (75, 80, 192, 242, 329, 339, 455).

Las arteritis de células gigantes, como todas las vasculitis, constituyen un "espectro" de enfermedad. La aortitis sífilítica puede ofrecer una imagen histológica superponible a la de la aortitis de la AH (378). Al igual que en esta enfermedad, la aortitis luética, manifestación de la sífilis terciaria, suele ocurrir en sujetos mayores de 50 años donde la historia

**TABLA 2: ARTERITIS EN CUYAS LESIONES PUEDEN APARECER
CÉLULAS GIGANTES.**

ARTERIAS DE GRANDE Y MEDIANO CALIBRE.

Arteritis luética.

Enfermedad de Takayasu.

Arteritis de células gigantes craneal (temporal).

Arteritis de células gigantes extracraneal.

Arteritis de células gigantes visceral diseminada.

Arteritis granulomatosa aislada del SNC.

Arteritis granulomatosa asociada a otras enfermedades:

Artritis reumatoide
Espondiloartritis anquilosante
Policondritis recidivante
Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Reiter
Enfermedad de Cogan

ARTERIAS DE MEDIANO Y PEQUEÑO CALIBRE.

Tromboangiitis obliterante.

Panarteritis nodosa y síndrome de Churg-Shauss.

Granulomatosis de Wegener.

Granuloma sarcoideo necrotizante.

Vasculitis asociadas a enfermedades autoinmunes.

de sífilis primaria puede quedar muy remota y la serología ser escasamente reactiva. Se ha descrito incluso la afección luética de la arteria temporal (544). Sin embargo la disyuntiva entre ambos procesos rara vez es problemática aunque podría plantearse en situaciones como el hallazgo necrópsico de aortitis o ante un aneurisma de aorta ascendente. Desde el punto de vista morfológico la enfermedad de Takayasu es indistinguible de la AH (201, 378). Las diferencias estriban principalmente en su distribución (preferencia de la AH por las ramas de la carótida y de la enfermedad de Takayasu por los troncos supraaórticos, arterias renales y pulmonares) y básicamente en criterios epidemiológicos (edad, sexo y raza). Algunos casos incluidos en series clásicas (237, 265, 267, 273) con el diagnóstico de AH en el joven o como exponente de complicaciones inusuales de la AH (vgr. hipertensión arterial vasculo-renal), se trata inequívocamente de enfermos con enfermedad de Takayasu. Por otro lado, la AH con sintomatología derivada de la oclusión de troncos supraaórticos como principal manifestación, aunque infrecuente, no es excepcional (267, 468, 577). Diferenciar esta situación de una enfermedad de Takayasu es probablemente un artificio.

Si bien estas enfermedades raramente plantean problemas conceptuales de diagnóstico diferencial no ocurre así con las denominadas arteritis de células gigantes extracraneal, arteritis de células gigantes visceral diseminada y vasculitis granulomatosa del sistema nervioso central. Aunque la repercusión clínica sea escasa, los estudios necrópsicos demuestran que la AH con frecuencia se distribuye de forma generalizada en las arterias de tamaño grande y mediano. Dentro del contexto de una AH ocasionalmente otras localizaciones distintas de las craneales tienen un protagonismo clínico inusualmente acusado como la afección de troncos supraórticos (267, 315, 468, 577), afección de extremidades inferiores (209, 265, 282), infarto agudo de miocardio por afección coronaria (274, 394), etc. Cuando la localización inusual y sus repercusiones clínicas constituyen la única evidencia de la enfermedad hablar de AH resulta más difícil. Este el caso por ejemplo de la arteritis de células gigantes confinada al aparato genital femenino (47, 473), mamas (572), arteria pulmonar (49, 240, 378) o arteria radial o ulnar (91). Si además la repercusión general y humoral de estos procesos es escasa (47, 473) a diferencia de lo que ocurre en la AH y la evolución es asimismo peculiar, resulta atractivo aceptar el concepto de arteritis de células gigantes extracraneal para

definir una entidad clínico-patológica relacionada pero diferente aunque muchos de estos casos han sido descritos y discutidos como AH. Algunos de ellos podrían ser el equivalente en arteritis de células gigantes a las modalidades de periarteritis nudosa localizada (23, 474).

Algo parecido ocurre con la arteritis de células gigantes visceral diseminada descrita por Lie en 1978 (377). Se trata de una arteritis granulomatosa que afecta no sólo a arterias de mediano calibre sino también a arteriolas, capilares y vénulas intraparenquimatosas. Dado que esta entidad a veces puede afectar la arteria temporal (339), algunos casos se han publicado con el diagnóstico de AH (187, 191, 339, 580) o citados como tales (451) para ejemplificar la potencial participación visceral de la AH. Aunque pueden existir datos clínicos considerados propios de la AH, con frecuencia otras manifestaciones atípicas dominan el cuadro clínico más tarde o más temprano. La respuesta a los corticosteroides es parcial y el pronóstico más grave.

La angiitis granulomatosa del sistema nervioso central fue descrita como entidad aparte por Cravioto en 1959 (139). Esta enfermedad se caracteriza por

lesionar específicamente los vasos del sistema nervioso central (arterias, arteriolas, y venas de mediano y pequeño calibre) habitualmente con afección leve o nula de otros órganos. La arteritis granulomatosa del sistema nervioso central puede afectar a la arteria temporal superficial (538, 590). Por eso y por sus similitudes histológicas algunos de los casos inicialmente descritos se han publicado o se han citado como ejemplos de la posible afección intracerebral de la AH (192, 265, 295, 296, 352, 403).

Por último, la afección granulomatosa de grandes vasos puede darse en el contexto de otras afecciones de carácter autoinmune (113, 378). Así, la presencia de aortitis se ha descrito en la artritis reumatoide (122, 493, 532), lupus eritematoso sistémico (51, 610), espondiloartritis anquilosante (92, 351), enfermedad de Behçet (294), policondritis recidivante (120, 465) y enfermedad inflamatoria intestinal (566).

IV.4.- OTRAS VASCULITIS QUE COMPROMETEN OCASIONALMENTE LA ARTERIA TEMPORAL.

Aparte de las entidades mencionadas en el apartado anterior, cualquier vasculitis sistémica de vaso mediano puede teóricamente afectar a la arteria temporal superficial. La participación de la arteria temporal

en la panarteritis nudosa se ha demostrado en varias ocasiones (132, 178, 242, 251, 266, 267, 298, 441, 534). Aunque la biopsia temporal se practicó en algunos de estos casos únicamente por la presencia de síntomas constitucionales y de VSG acelerada en un paciente mayor de 50 años (24, 429), otros exhibían manifestaciones consideradas características de la AH (cefalea, claudicación mandibular, polimialgia reumática o trastornos visuales) ante los cuales la biopsia temporal estaba claramente indicada (132, 242, 266, 441). En algunos casos el aspecto histológico de la arteria temporal era típico de panarteritis nudosa con necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio con polimorfonucleares (132, 251, 429, 534) o al menos no completamente característico de AH (222, 298, 441), mientras que en otros era muy sugestivo de AH (242). En estos últimos tal similitud contrasta con la evolución clínica de los pacientes más propia de panarteritis nudosa. La demostración de ésta en territorios característicos (músculo, riñón) lleva a los autores a proponer la coexistencia de ambos procesos. Es más fácil, sin embargo, admitir que las lesiones histológicas de la AH, aunque muy características, no son completamente específicas de esta enfermedad (348). No obstante, en el caso descrito por Pappaioanou (455) no repugna la coexistencia de una AH y de forma independiente una

forma localizada de panarteritis nudosa en la vesícula biliar. En ocasiones el diagnóstico diferencial entre ambos procesos puede ser muy difícil (578).

La vasculitis sistémica que esporádicamente acompaña a la tricoleucemia, dentro de la rareza del proceso, afecta a la arteria temporal con relativa frecuencia (148, 185).

En el único caso descrito de histiocitosis maligna asociada a vasculitis necrótizante sistémica, ésta fue diagnosticada mediante biopsia temporal (266).

Algunos casos muy sugestivos de granulomatosis de Wegener se han diagnosticado también por biopsia temporal (80, 242) tras presentar, algunos de ellos, rasgos característicos de AH. También se ha demostrado afección de la arteria temporal en el curso de una vasculitis por hipersensibilidad (429).

La enfermedad de Buerger en fase subaguda es más parecida a la AH en su forma predominantemente intimal (392) que cualquier otro tipo de vasculitis (113, 348). Las características distintivas propias de la enfermedad de Buerger desde el punto de vista histológico son la preservación de la lámina elástica interna y la

localización selectiva o predominante del infiltrado inflamatorio con células gigantes en el seno del trombo organizado. Los límites entre algunos casos de AH juvenil y la enfermedad de Buerger con afección de la arteria temporal (75, 197, 206, 378) son prácticamente inexistentes.

IV.5.- OTROS PROCESOS QUE PUEDEN AFECTAR LA ARTERIA TEMPORAL.

Algunos autores han objetivado depósitos de amiloide en la arteria temporal en la amiloidosis sistémica (414). La reacción granulomatosa a cuerpo extraño que en ocasiones desencadenan los depósitos de amiloide (562) puede incluso simular una vasculitis. Por otro lado, la amiloidosis, en un pequeño porcentaje de los casos, produce manifestaciones clínicas características de la AH como PMR (179, 233, 285, 448), claudicación mandibular (233), trombosis de la arteria central de la retina (82), síndrome del arco aórtico (82) y nódulos o ausencia de pulso en las arterias temporales (293). Por estas razones algunos casos indudables de amiloidosis sistémica han sido diagnosticados de AH (130, 237, 293, 414).

La arteria temporal puede ser alcanzada por una disección aórtica. La intensa neovascularización de la

media que ocurre en estos casos puede sugerir la existencia de una arteritis e inducir a error (567). Los aneurismas y fistulas arteriovenosas de la arteria temporal (244, 525) habitualmente de origen traumático, también pueden simular clínicamente una AH aunque difícilmente la duda persistirá tras una cuidadosa anamnesis y exploración. Excepcionalmente, la arteria temporal puede ser asiento de una infiltración linfomatosa (613) o de un aneurisma micótico por endocarditis bacteriana (251).

V.- MANIFESTACIONES CLINICAS.

V.1.- ARTERITIS CRANEAL. SINTOMATOLOGIA RELACIONADA CON LA AFECCION DE LAS ARTERIAS DE CABEZA Y CUELLO.

V.1.1.- CEFALEA.

La cefalea es uno de los síntomas más característicos de la AH, presente en el 60-95% de los casos (48, 95, 103, 178, 245, 321, 490, 499, 597). Los pacientes la consideran cualitativamente distinta a cualquier otra cefalea experimentada previamente. Con frecuencia se localiza de manera preferente en las zonas temporales, aunque no raramente es de predominio occipital (19, 178) u holocraneal. Se define como urente, empeora por la noche con el frío y sufre exacerbaciones lancinantes (265, 412, 515). Se acompaña casi constantemente de hipersensibilidad al tacto del cuero cabelludo (49, 298). Su intensidad es muy variable de un individuo a otro. En algunos casos consiste en una molestia transitoria referida únicamente tras un interrogatorio dirigido mientras que en otros casos puede llegar a ser altamente incapacitante. Cualitativamente su expresión es también muy variada: existe una amplia gama de algias craneales de idéntico significado. Dolores orbitarios, dolores faciales, dolor nasofarín-

geo, otalgia, odontalgia, especialmente cuando no existe ningún substrato patológico aparente (49, 95, 363, 463), no sólo pueden considerarse como equivalentes de cefalea en la AH sino que su presencia debe reforzar la sospecha diagnóstica.

V.1.2.- CLAUDICACION MANDIBULAR.

La claudicación intermitente de los músculos de la masticación al hablar o al comer secundaria a la afectación de la arteria facial y sus ramas ocurre en el 20-45% de los casos (48, 95, 103, 245, 282, 320, 490, 597). La claudicación mandibular ya fue descrita por el propio Horton en su primera serie de siete casos en 1937 (305) y constatada en series iniciales (19, 274, 515). Dado que la arteria facial no suele desarrollar una gran obstrucción debida a arteriosclerosis (462), este síntoma se ha considerado durante mucho tiempo patognomónico de la AH (305, 306, 307). Sin embargo, aunque la claudicación mandibular es altamente sugestiva de AH, su presencia se ha constatado no sólo de manera esporádica en otras vasculitis como la panarteritis nudosa (441, 534) sino hasta en un 9% de los pacientes con amiloidosis sistémica (233) y excepcionalmente en otros procesos que pueden producir infiltración vascular o perivascular como el linfoma publicado por Webster (613) que cursaba con manifes-

taciones clásicas de AH. También en probable relación con la afección de la arteria facial y sus ramas se ha descrito de manera esporádica la aparición de trismus (166, 298, 363) y, quizá por liberación local de sustancias vasoactivas ya que la AH no afecta a venas, edema facial (49, 126, 265, 297, 558).

V.1.3.- ANOMALIAS A LA EXPLORACION FISICA DE LAS ARTERIAS TEMPORALES U OTRAS ARTERIAS EPICRANEALES.

La aparición de signos inflamatorios a nivel de la arteria temporal superficial, especialmente en su rama frontal, fue uno de los datos que llamaron más la atención en las descripciones iniciales de la enfermedad (304, 322). Tras esta fase con signos inflamatorios macroscópicamente apreciables que suele ser más o menos duradera, pero habitualmente transitoria, las arterias pueden recuperar un aspecto casi normal o quedar convertidas en cordones indurados nodulares y sin pulso. El hallazgo de verdaderos signos inflamatorios a nivel de las arterias temporales, signo bastante específico de la enfermedad, es poco frecuente aunque muchos enfermos refieren espontáneamente en la anamnesis haberlos apreciado de modo pasajero en los días o meses previos (49). Sin embargo hasta en un 37-92% de los casos (19, 48, 95, 103, 245, 321, 322, 392, 499, 543, 597) existen otros hallazgos patológicos, uni o bilate-

rales, a la exploración física de las arterias temporales, tales como endurecimiento irregular, asimetría o disminución del pulso o intensidad no uniforme del mismo a lo largo del trayecto vascular. La prominencia y tortuosidad de las arterias temporales con pulso y elasticidad conservadas a la palpación no tienen ningún valor orientativo y es un hallazgo frecuente en la población de edad avanzada. Una adecuada exploración física debe incluir el examen de todas las arterias epicraneales ya que no es excepcional que la rama frontal de la arteria temporal sea de características normales y sin embargo las arterias faciales (298, 578), occipitales (19, 24, 95, 213, 260, 267, 298,) o retroauriculares (298, 363) sean claramente patológicas.

V.1.4.- ALTERACIONES OCULARES.

La afeción ocular es la complicación isquémica más temida de la AH por su relativa frecuencia y su casi constante irreversibilidad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las alteraciones oculomotoras y la amaurosis. La frecuencia de alteraciones oculares en general se sitúa en la mayor parte de las series entre un 15 y un 30% de los casos (95, 103, 178, 267, 282, 320, 488, 490, 499, 597) y la amaurosis o amputaciones permanentes del campo visual entre un 5 y un 36% (19, 48, 95, 103, 245, 267, 282, 320, 321, 412,

490, 506, 515, 603). En las series procedentes de clínicas oftalmológicas (253, 618) o en series más antiguas (19, 245, 265, 298, 412) tanto las complicaciones oculares en general como la pérdida de visión en particular se constatan con una frecuencia significativamente mayor y llegan a afectar al 68% y 57% respectivamente de los casos. Este hecho se debe probablemente al sesgo producido por su procedencia en el primer caso y a que el mejor conocimiento de la enfermedad permite actualmente un diagnóstico más precoz y el reconocimiento de formas más leves de la misma.

La ceguera, de aparición casi invariabilmente brusca salvo en algunas excepciones (48, 95, 381) puede ser transitoria (amaurosis fugax) o definitiva. Puede ser asimismo parcial, es decir, amputar únicamente una zona del campo visual, o total y en ambos casos, uni o bilateral. Cuando un ojo resulta afectado, la probabilidad de participación del ojo restante es muy elevada y suele ocurrir, de no instaurarse tratamiento, en los días sucesivos o en un intervalo de pocas semanas (49, 86, 95, 220, 254, 265, 267, 381, 603). Más raramente ocurre al cabo de varios meses (265). La amaurosis fugax suele ser el preludio de una pérdida de visión definitiva aproximadamente en el 50% de los casos (49,

95, 245, 298, 618). Otras veces puede regresar espontáneamente (400).

Los mecanismos mediante los cuales puede producirse ceguera son variados y dependen del nivel donde tiene lugar la oclusión vascular (618). La lesión más habitual es la neuritis isquémica anterior o infarto de la cabeza del nervio óptico como consecuencia de la oclusión de las arterias ciliares posteriores, ramas de la arteria oftálmica. Bilateral en el 30% de los casos (49, 63, 254, 298, 603), constituye la alteración más característica de la AH, responsable del 65%-90% de los casos de amaurosis (49, 63, 141, 146, 265, 298, 331, 342, 410, 412, 603). La trombosis de la arteria central de la retina o sus ramas no es excepcional (49, 60, 146), especialmente asociada a neuritis isquémica. Como lesión única es más rara (282, 298, 406, 410, 412). Ambas lesiones pueden ser la base de la amaurosis fugax (627).

La afección de las arterias del quiasma puede dar lugar a defectos campimétricos (618). La misma repercusión tienen las oclusiones de ramas de la arteria central de la retina o los infartos parciales del nervio óptico como consecuencia de la afección de sólo alguna de las arterias ciliares posteriores (49, 618).

Los infartos cerebrales dependientes del territorio carotídeo o vertebrobasilar que comprometen las vías ópticas retroquiasmáticas pueden producir hemianopsia homónima (618). De manera excepcional se ha descrito ceguera cortical por infarto occipital (293, 327).

Los estudios necrópsicos han demostrado que las arterias oftálmicas se hallan afectadas con frecuencia, especialmente sus ramas las arterias ciliares posteriores en concordancia con la lesión que se da con mayor asiduidad: la neuritis óptica isquémica (141, 320, 620). Sin embargo, en algunos casos de ceguera, las arterias que nutren directamente las estructuras ópticas se hallan indemnes. Este hecho apoya el papel del espasmo vascular en el desarrollo de algunas complicaciones isquémicas de la AH (141).

El examen del fondo de ojo revelará anomalías distintas según el tipo de lesión causal. En los casos de neuritis isquémica anterior, a las 24-48 horas de la pérdida visual aparece edema de papila, hemorragias y exudados peripapilares como consecuencia de la afección de una pequeña zona de la retina alrededor del disco, dependiente también de las arterias ciliares posteriores (220, 409, 447). A los 10-15 días se establece una atrofia óptica (49, 447, 618). Cuando la afección es

bilateral y no sincrónica, la presencia de atrofia óptica en un ojo y edema de papila en el otro puede simular un síndrome de Foster-Kennedy (220). En los casos de trombosis de la arteria central de la retina, aparecerá palidez retiniana y la típica mancha rojocereza en la mácula indicativa de la indemnidad de la coroides (447, 618). El fondo de ojo puede ser normal si la isquemia, tanto de la cabeza del nervio óptico como de la retina, no son irreversibles (381); en los raros casos de neuritis retrobulbar (298, 447) y, lógicamente, cuando la amaurosis es debida a infarto cerebral.

Las alteraciones oculomotoras inciden habitualmente sobre la motilidad extrínseca del ojo. El síntoma más común es la diplopía, presente en el 2-17% de los enfermos (48, 49, 95, 103, 220, 245, 267, 282, 298, 321, 490, 499, 597, 603, 618) que casi siempre constituye un trastorno subjetivo (49, 298). Rara vez se observan alteraciones oculomotoras objetivas. Las más frecuentes son la parálisis de la verticalidad de la mirada (141, 169, 298, 427) y la paresia de los músculos inervados por los pares craneales VI (95, 298, 381) y III (95, 220, 245, 381, 506, 536, 603), especialmente la ptosis palpebral (245, 381, 603).

Existe controversia en torno a la patogenia de estas anomalías. Barricks (37) demostró la afección arterítica de las arterias orbitarias en la necropsia de un enfermo de AH con oftalmoplejia. A partir de estos hallazgos y ante la indemnidad de los nervios examinados postuló que la causa de la oftalmoplejia radicaría en la isquemia de los músculos oculomotores. Esta hipótesis, defendida por otros autores (141, 245), concuerda con la frecuente coexistencia de otra sintomatología como quemosis conjuntival, dolor ocular, edema periorbitario que indican alteraciones en la vascularización de la órbita (212, 536, 631); con la intensidad cambiante de las alteraciones (603) y con el hecho de que las anomalías objetivas con frecuencia no corresponden al territorio inervado por un par craneal concreto (298, 536). El hecho de que los músculos oculomotores reciban colaterales procedentes del territorio de la carótida externa explicaría el carácter transitorio de estas anomalías a diferencia de la amaurosis, fruto de la afección de una vascularización terminal (49). En otros casos las alteraciones sí corresponden a la distribución exclusiva de un par craneal (298, 536). Por ese motivo se ha defendido también la hipótesis de una neuritis isquémica (245, 298, 412), al menos en algunos pacientes. En otras situaciones como en las alteraciones de la coordinación de

la mirada (298, 536), parece indudable la existencia de isquemia en el tronco cerebral a consecuencia, probablemente, de embolismos distales de la arteria basilar (427). Se ha descrito algún caso de afección de la musculatura intrínseca (miosis unilateral) acompañada de trismus y disfagia donde se interpreta que la afección arterítica de la carótida lesionaría las vías simpáticas cervicales que discurren junto a ella (166). Al igual que la amaurosis fugax, los trastornos oculomotores, especialmente la diplopía, pueden ser transitorios (49, 412, 603, 618) o persistentes (506). En un 50% de los casos constituyen el preludio de la aparición de defectos visuales permanentes (95, 245, 267, 298, 618). Estos suelen aparecer precozmente en el curso de los días subsiguientes.

De manera esporádica se han descrito otras alteraciones como isquemia del segmento anterior del ojo con edema corneal, quemosis u oftalmomalacia (245, 320) y, entre otras, discromatopsia secundaria a isquemia retiniana (612). La relación de la AH con otras anomalías descritas como glaucoma (19), iritis, conjuntivitis (265, 320), escotomas (245, 265, 267), visión borrosa (95, 265) y fotofobia (265), resulta más difícil de demostrar especialmente en ausencia de otras alteraciones objetivas más específicas de la enfermedad.

Los trastornos visuales suelen ocurrir en el contexto de otros síntomas craneales floridos de AH (265, 320, 603) y con frecuencia precozmente, pocas semanas o incluso días, a partir del inicio de los mismos (48, 86, 506). La mayor parte de casos aparecen dentro de los tres primeros meses de evolución de la sintomatología vascular característica de la enfermedad (48, 95, 265, 298, 412, 515) y raramente más allá de los 10 meses de instalación de la misma (48, 298). No ocurre lo mismo en relación con la PMR que, de existir, puede llevar largo tiempo de evolución cuando aparecen las complicaciones oculares (95, 267, 285, 333, 446). Aunque con relativa frecuencia la amaurosis fugax o permanente constituye el motivo de consulta y no pocas veces el síntoma más característico en presencia de otros más leves o menos específicos (146, 267, 400), excepcionalmente aparecerá como auténtica primera manifestación de la enfermedad (95, 146, 265, 282, 283, 494, 603, 618).

La gravedad y frecuente irreversibilidad de las alteraciones visuales ha motivado la búsqueda de datos clínicos o analíticos predictivos de su aparición. Sin embargo no se han descrito notables diferencias desde el punto de vista clínico ni biológico entre los enfermos con tales complicaciones y aquellos que no las

desarrollan (95). Los enfermos en quienes la enfermedad se manifiesta únicamente en forma de PMR sin clínica craneal y con pulso conservado en sus arterias temporales parecen estar menos predispuestos a sufrir amaurosis (48, 49, 499). Sin embargo este hecho no es universalmente aceptado (333) y depende probablemente del momento en que los pacientes son evaluados en el curso de su enfermedad. La presencia de fiebre se asociaría también, según algunos estudios, a una menor probabilidad de presentar complicaciones oculares (48, 597).

V.1.5.- COMPLICACIONES NEUROLOGICAS.

V.1.5.1.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

A excepción de la relativamente frecuente amaurosis por neuritis isquémica anterior cuyo substrato morfológico es bien conocido, las complicaciones neurológicas directamente relacionadas con la propia enfermedad son raras en la AH (298, 310). Su verdadera incidencia es difícil de calcular ya que en la mayor parte de los casos no es posible demostrar el papel de la AH en la aparición de tales complicaciones. Sin embargo, ya en las primeras series amplias y revisiones sobre la enfermedad se señaló su capacidad para ocasionar trastornos neurológicos (237, 293, 403, 463).

Multitud de manifestaciones se han atribuido a la AH: convulsiones (265, 298), hemorragia subaracnoidea (298), síndrome vertiginoso (95, 178, 267), meningoencefalitis (265), confusión (19, 95, 265, 320), accidentes vasculares cerebrales (AVC) (95, 237, 265, 298, 463), demencia (200, 265, 543), sordera de aparición aguda (49, 95, 265, 298, 331, 543, 549, 624) y anomalías ligeras e inespecíficas en el líquido cefalorraquídeo (ligera proteinorraquia y mínima pleocitosis linfocitaria) (19, 129, 267, 515, 524), que algunos autores han considerado secundaria a virasis intercurrente (267). Su relación cronológica con la eclosión de la AH y la mejoría o remisión experimentada en algunos casos al instaurar el tratamiento, sugieren, en efecto, algún tipo de relación causal. Sin embargo, sin una demostración fehaciente del protagonismo de la AH en su desarrollo muchas de estas complicaciones se han interpretado como consecuencia de la afección vasculítica de los vasos cerebrales intraparenquimatosos (200, 265, 276, 403, 463). No obstante, a partir de los estudios necrópsicos practicados por Wilkinson (620), conocemos que la AH raramente, si nunca, afecta los vasos intracraneales en su trayecto intradural. En cambio, la porción extracraneal de las arterias carótidas y vertebrales presenta lesiones en el 75% y el 100% de los casos estudiados respectivamente. Otros autores

(412, 448, 524) han constatado este hecho. Los casos bien documentados de accidente vascular cerebral (AVC) a consecuencia de la AH, ocurren efectivamente por oclusión arterial a consecuencia de la afección arterioesclerótica extradural (310, 400, 524, 541). Las manifestaciones isquémicas más características en estos casos son el síndrome medular lateral (síndrome de Opalski) (400, 427) o el síndrome de Wallenberg (447) por oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior; ataxia truncal por infarto del vermis cerebeloso (427); ceguera cortical por infarto occipital (293, 327); hemiparesia (252, 524); diversas manifestaciones del territorio posterior como disartria, vértigo, nistagmus, parálisis oculomotoras (427, 524), en forma de AVC establecido o como ataques de isquemia cerebral transitoria reversible con corticosteroides (380) y demencia multinfarto por oclusión carotídea bilateral (310, 541). Así pues, las manifestaciones correspondientes al territorio vertebrobasilar son más frecuentes que las derivadas del territorio carotídeo (310, 524, 541) en concordancia con la afección histológica preferente de las arterias vertebrales (412, 620).

A pesar de que se ha insistido reiteradamente en la capacidad de la AH para producir AVC (95, 237, 265, 293, 298, 463), los casos bien documentados son escasos

y estudios evolutivos demuestran que esta complicación no ocurre en los enfermos de AH con una frecuencia superior a la observada en la población general de la misma edad (49, 321). La disociación entre la frecuente afección histológica carotídea y vertebral y su escasa repercusión clínica se ha atribuido a la eficacia de la circulación colateral a través del polígono de Willis (252, 412, 427, 541). Por otro lado, en algunos casos descritos como AH con manifestaciones neurológicas floridas y participación demostrada de los vasos intraparenquimatosos cerebrales, la revisión detallada de la descripción histológica revela la afección granulomatosa de pequeños vasos, arteriolas y venulas, con notable participación de las leptomeninges, datos característicos de la vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso central. Dada la rareza de este proceso, su descripción posterior a la de la AH (139) y el hecho de que ocasionalmente puede afectar vasos extracraneales, entre ellos la arteria temporal (538, 590), algunos casos indudables de esta enfermedad se han publicado como ejemplo de la posible afección cerebral de la AH (192, 265, 295, 296, 342, 352, 403, 447). Otros casos publicados como exponente, no sólo de la afección del sistema nervioso central sino de la participación visceral generalizada (328) corresponden probablemente a la entidad denominada

vasculitis granulomatosa visceral diseminada de células gigantes, descrita por Lie en 1978 (377).

V.1.5.2.- SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO.

La afección del sistema nervioso periférico, observada de manera esporádica por varios autores, resulta más difícil de explicar desde el punto de vista patogenético en el contexto de la AH.

Se han descrito mononeuritis del nervio mediano (515, 611), radial (611), facial (267) y ciático poplíteo externo (515). En algunos de estos casos, procedentes de series antiguas, cabe dudar razonablemente del diagnóstico puesto que con toda probabilidad se trata de enfermos con panarteritis nudosa (412, 447, 515), especialmente en aquellos casos en que se demuestra afección muscular concomitante (611). La neuropatía ciática descrita por Massey (399), puede tratarse de una mera coincidencia (205).

Existen asimismo casos de polineuropatía periférica (95, 128, 282, 611, 622) habitualmente de tipo sensitivo-motor y síndrome de Guillain-Barré (135) que no siempre coinciden con la fase aguda de la AH (128). Se ha descrito un caso bien documentado de AH que, una vez en remisión, tras presentar varios brotes de mono-

neuritis múltiple, acabó desarrollando una artritis reumatoide clásica seropositiva (205). También se ha referido un caso de neuropatía autonómica (vejiga neurógena) reversible bajo tratamiento (18).

Si bien en ningún caso se ha objetivado de modo concluyente el substrato morfológico de estas neuropatías, se han atribuido a isquemia por afección de los vasa vasorum por la AH, por analogía con la panarteritis nudosa, aunque las lesiones en la AH se hallan habitualmente circunscritas a vasos de grande y mediano calibre. Sería también plausible considerar la aparición de estas alteraciones como una coincidencia casual o como resultado de un trastorno disinmunitario asociado como el depósito de inmunocomplejos circulantes que propone Feigal (205) para su caso con factor reumatoide positivo.

Más directamente relacionable con las lesiones propias de la enfermedad se encuentra la radiculitis, habitualmente C5-C6 descrita por varios autores (95, 134, 224, 298, 412, 419). Cordero-Sánchez et al (134) establecen una hipótesis patogenética muy coherente según la cual la radiculitis ocurriría por isquemia secundaria a la afección de la arteria vertebral cuyas

ramas nutren la médula y las raíces nerviosas a este nivel.

V.1.6.- OTRAS COMPLICACIONES ISQUEMICAS.

De manera excepcional, la AH puede deparar otros trastornos isquémicos en el territorio irrigado por ramas de la carótida externa. Entre ellos destaca la necrosis del cuero cabelludo (34, 81, 121, 129, 213, 267, 297, 306, 350, 537, 548) y las alteraciones lingüales que abarcan un espectro amplio de posibilidades. Se ha descrito glositis con dolor urente y depapilación (19, 267), disgeusia (265, 267, 274, 329), sensación subjetiva de macroglosia y franco edema lingual (267, 412), claudicación lingual o isquemia intermitente similar a un fenómeno de Raynaud de la lengua (48, 254) y necrosis lingual (81, 267, 310, 350, 407, 491, 537). A nivel de la nariz puede existir disosmia (267) y de modo mucho más excepcional necrosis del tabique nasal (548). La mayor parte de los casos descritos, siempre por su rareza como casos aislados, corresponden a publicaciones antiguas y traducen probablemente la influencia del retraso diagnóstico y terapéutico en el desarrollo de estas complicaciones (34, 81, 121, 129, 213, 297, 306, 310, 350, 407, 491). Curiosamente, dada su infrecuente aparición, una gran parte de estos pacientes presentan varios fenómenos isquémicos (lin-

guales, oculares o a nivel del cuero cabelludo) asociados (81, 121, 129, 213, 254, 350, 537, 548).

Missen (422), en un estudio necrópsico, observó que a pesar de la rareza de las manifestaciones linguales, 9 de 10 arterias linguales procedentes de 5 enfermos asintomáticos se encontraban afectadas por la enfermedad. Tanto el cuero cabelludo como la lengua poseen una notable riqueza de circulación colateral de modo que no resulta sorprendente que las complicaciones isquémicas sean poco comunes a pesar de la frecuente afección de las arterias que nutren estas zonas. Sería necesaria una afección arterial masiva o invocar la posibilidad de otros mecanismos (espasmo) para que estos territorios lleguen a necrosarse.

V.1.7.- OTRAS MANIFESTACIONES DEL AREA OTORRINOLARINGOLOGICA Y TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR.

La afección de las ramas de la carótida a nivel del cuello puede ocasionar diversas manifestaciones relacionadas con el área otorrinolaringológica. Además de la otalgia, sordera y excepcional necrosis del tabique nasal ya comentados en otros apartados, hasta un 9'5% de los pacientes, según la revisión de Larson (363) presentan manifestaciones faríngeas y del tracto respiratorio superior. Entre ellas cabe destacar odinofagia

que suele acompañarse de hiperemia faríngea (103, 105, 363), disfagia (166, 363), claudicación de la deglución (363), edema (363, 395) y espasmos faríngeos (363). A nivel del tracto respiratorio superior puede aparecer disfonía (363) y tos (103, 395, 488, 533). La tos puede llegar a tener gran protagonismo clínico y reaparecer como manifestación principal en las recidivas de la enfermedad (103, 488). Este hecho puede retrasar considerablemente el diagnóstico, tanto en los excepcionales casos en que constituye la manifestación más llamativa, como cuando acompaña a una fiebre de origen desconocido (106, 234) ya que su presencia induce a considerar la existencia de patología pulmonar como primera opción diagnóstica. No es excepcional la existencia de carotidinia (348, 491) o algias en otras zonas del cuello (363).

V.2.- MANIFESTACIONES RELACIONADAS CON EL APARATO LOCOMOTOR.

V.2.1.- POLIMIALGIA REUMÁTICA.

V.2.1.1.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Un 40-60% de los enfermos con AH presentan PMR en algún momento de su evolución (48, 95, 245, 282, 320). Aunque habitualmente precede o coincide con el diagnós-

tico de AH, en otros casos aparece por primera vez durante las recidivas de la enfermedad (49, 321). La PMR se caracteriza por dolor de localización imprecisa a nivel de cintura escapular y/o pélvica. Con frecuencia participan también el cuello y el tronco (267, 282). El dolor se acompaña de rigidez especialmente matutina y empeora considerablemente con la movilización de las zonas involucradas. Su intensidad es muy variable. Algunos pacientes aquejan únicamente pequeñas molestias bien controladas con antiinflamatorios no esteroideos mientras que otros sufren una incapacitación absoluta. Con menor frecuencia existen mialgias distales o mialgias difusas atípicas (49, 267). Aunque uno de los rasgos más característicos de la PMR es la bilateralidad, en algunos casos esporádicos el proceso no es totalmente simétrico y predomina o se inicia en un solo lado (49, 267). La región cervicobraquial es la que se afecta con mayor frecuencia e intensidad, prácticamente en el 100% de los casos cuando la enfermedad se halla bien establecida (48, 114, 116, 267, 419). La participación de la cintura pélvica tiene lugar en alrededor del 70% de los casos (267) y en un 30% constituye la forma de inicio (267). La PMR puede iniciarse de manera subaguda o de forma sorprendentemente brusca sin un claro predominio de una modalidad sobre otra al comparar las distintas series (114,

195, 248, 267). En todo caso los síntomas están bien establecidos a las dos semanas del inicio en la mayoría de los casos de forma que este dato constituye uno de los criterios diagnósticos aceptados (62).

La exploración física es muy inespecífica en la PMR. Es muy común el dolorimiento a la palpación de los músculos proximales de las extremidades (49, 267, 282, 520). Raramente se observa una verdadera debilidad muscular aunque en los casos muy severos puede existir pérdida de fuerza por desuso (14, 419). En raras ocasiones se evidencia atrofia muscular a la inspección (49). La movilidad activa está casi constantemente reducida en las zonas afectas. En la cintura escapular incluso la movilidad pasiva suele estar limitada en un 69-85% de los casos (267, 419, 520) ocasionalmente de forma unilateral (10%) (267). En la cintura pélvica suele existir limitación pasiva en una proporción menor de pacientes (267, 419). En las series más antiguas donde los enfermos pasaban largo tiempo con la enfermedad se observaba edema de la mano (síndrome hombro-mano) en un 14% de los casos (267). Clínicamente puede detectarse tumefacción en las articulaciones esternoclaviculares en un 4-40% de los casos (89, 248, 356, 419) y en las articulaciones acromioclaviculares en un 10% (419).

V.2.1.2.- SUBSTRATO MORFOLOGICO.

Dada la inespecificidad de los hallazgos exploratorios y la localización imprecisa del dolor, con frecuencia referido a las masas musculares como indica el nombre "polimialgia", su substrato morfológico ha sido muy discutido. Se han propuesto principalmente tres procesos: vasculitis, miopatía y sinovitis de las articulaciones proximales para explicar las manifestaciones clínicas de la PMR.

La hipótesis de que la PMR es en todo caso expresión de una vasculitis subyacente ha sido defendida principalmente por los autores escandinavos (49, 267). En base a los estudios necrópsicos de Ostberg (448) donde se demostró la frecuente afección de los troncos supraórticos y grandes vasos de las extremidades superiores en la AH, se ha postulado que las mialgias de la PMR serían dolores isquémicos en relación con estos hallazgos. La afección predominante de la cintura escapular respecto a la pélvica estaría de acuerdo con la afección más frecuente de los vasos de las extremidades superiores respecto a los de las extremidades inferiores. También se ha postulado que los síntomas serían secundarios a la afección de las arterias de mediano y pequeño tamaño de los propios músculos y tejidos periarticulares (71, 267, 621). Sin embargo,

las biopsias musculares repetidamente practicadas en estos pacientes son constantemente normales (22, 49, 175, 247, 267, 419, 621). En algún caso aislado donde la PMR se asocia a panarteritis nudosa (178, 266) o a un cuadro más similar a la vasculitis granulomatosa diseminada de células gigantes que a la AH (339, 356, 516) se ha objetivado arteritis en la biopsia muscular.

La mayor parte de autores han rechazado la hipótesis de una miopatía como génesis de la sintomatología polimiálgica en base a los resultados repetidamente normales de las determinaciones de enzimas musculares (49, 175, 282, 621) y ausencia de alteraciones en la biopsia muscular (22, 49, 175, 247, 267, 419, 621) a excepción de una discreta atrofia de las fibras tipo II, probablemente por desuso (114, 282). En alguna ocasión se han descrito también alteraciones electromiográficas inespecíficas (259). Sin embargo, en un estudio ultraestructural Fassbender observó alteraciones muy llamativas en las mitocondrias. Estas se hallaban aumentadas en número y tamaño y contenían inclusiones cristalinas (199, 445). El significado de estos hallazgos es desconocido y no se han comprobado ni rebatido en estudios posteriores.

Resulta mucho más atractiva y objetiva la hipótesis de una sinovitis de las articulaciones proximales como fundamento de las manifestaciones características de la PMR. En efecto, la existencia de signos inflamatorios clínicamente evidentes en las articulaciones acromio y esternoclavicular en algunos casos es un hecho repetidamente referido en la literatura (89, 248, 356, 419). O'Duffy (443), en un estudio gammagráfico demostró hipercaptación en distintas articulaciones en 24 de 25 pacientes con PMR especialmente en los hombros, en estrecha correlación clínica con las zonas dolorosas. Otros autores (175, 450) han constatado resultados similares. La existencia de sinovitis en las articulaciones glenohumerales y acromioclaviculares se ha confirmado mediante artroscopia (175) y biopsia de manera reiterada (22, 89, 114, 175, 247). Histológicamente existe una proliferación de la sinovial que se halla edematosa e infiltrada por linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares. En general se trata de una sinovitis menos intensa que la observada en la artritis reumatoide. Douglas publicó su primera serie de 6 casos bajo el significativo epígrafe de "Polymyalgia rheumatica, an arthritis or arteritis?" (176). Mediante inmunofluorescencia, Douglas (175) demostró depósitos de IgM y complemento en 2 de 4 casos y depósitos de fibrina en 3 de ellos. Chou (114) en un es-

tudio ultraestructural objetivó una imagen en "huella dactilar" en el interior de las vacuolas de algunas células sinoviales. Este detalle se ha observado en algunos casos de lupus eritematoso sistémico y se ha relacionado con la fagocitosis de complejos inmunes.

El dolor aparentemente muscular que presentan los pacientes puede ser perfectamente explicable como dolor referido. Algunos autores han sido capaces de producir dolor en la musculatura proximal de los brazos mediante la inyección de suero fisiológico en las articulaciones manubriocosternales y esternoclaviculares y en los ligamentos interespinosos cervicales (131). Douglas et al (175), por otro lado, obtenían mejoría de la sintomatología "miálgica" mediante la inyección de lignocaina en la cavidad glenohumeral. Gordon et al (247) demostraron la extensión de la inflamación a cápsula y tejidos periarticulares. Quizá este hecho pueda explicar por qué una sinovitis aparentemente leve o moderada es capaz de producir una limitación funcional en ocasiones tan marcada. Por otro lado, no siempre la sinovitis de la PMR es tan benigna puesto que puede llegar incluso a ser erosiva. Así se han descrito erosiones en articulaciones sacroilíacas (22, 89), sínfisis púbica (89) y articulaciones esternoclaviculares (85, 89, 450) en aproximadamente el 20-40% de los casos examinados cuan-

do, a la búsqueda intencionada de las mismas, se practican proyecciones radiológicas adecuadas o tomografías. La presencia de erosiones parece ser proporcional al tiempo de evolución y al grado de hipercaptación gammagráfica (450).

V.2.1.3.- SINOVITIS PERIFERICA EN LA PMR.

La PMR, tanto si acompaña o no a la AH, puede acompañarse de sinovitis periférica. Su prevalencia en las distintas series es muy variable, de un 0 al 70% (114, 290). Tal variabilidad se halla condicionada probablemente por un sesgo en la selección de los pacientes y por los objetivos de los distintos trabajos publicados. Las prevalencias más elevadas se obtienen en aquellos trabajos encaminados precisamente a su detección y estudio (5, 114, 285) puesto que en ocasiones la sinovitis es muy moderada y su demostración exige con frecuencia una cuidadosa exploración sistemática.

La tabla 3 resume la frecuencia de afección de las distintas articulaciones en una síntesis de 4 de los estudios recientes más completos referentes al tema. En ella se reúnen los hallazgos obtenidos en 110 pacientes con sinovitis periférica sobre un total de 411 casos de PMR, lo que supone una prevalencia media

del 26% (11%-70%). La mayor parte de autores, incluidos aquellos que detectan una baja prevalencia de sinovitis periférica, coinciden en señalar que las articulaciones involucradas con mayor frecuencia son las rodillas (64%) (5, 49, 89, 114, 116, 285, 450, 520), seguidas de las muñecas (45%) y metacarpofalángicas (23%) (5, 114, 116, 285). Entre un 8-13% de los casos en algunas series y en casos aislados (116, 285, 419, 427, 497, 520) existe un síndrome del tunel carpiano uni o bilateral como evidencia indirecta de sinovitis. También se ha descrito tenosinovitis (285, 290) y síndrome pseudotromboflebítico por rotura de un quiste de Baker (285).

La artrocentesis demuestra la existencia de un derrame sinovial moderadamente inflamatorio con predominio de células mononucleadas (114, 175, 285, 621).

La afección subclínica es quizá todavía más frecuente como demuestran los estudios gammagráficos (443, 450) en concordancia con la elevada frecuencia de ar

TABLA 3: SINOVITIS PERIFÉRICA EN LA PMR (N=10)

RODILLAS	64%
MUÑECAS	45%
MCF/IFP	23%
TOBILLOS	6%
CODOS	4.5%
MTF	4.5%
SD. TUNEL CARPIANO	8%

88% OLIGOARTICULAR

12% POLIARTICULAR

CHUANG 1982, CHOU 1984, HEALEY 1984, AL-HUSSAINI 1985.

tralgias periféricas sin hallazgos objetivos que acompañan a las manifestaciones clásicas de la PMR.

En el 88% de los casos la sinovitis periférica de la PMR afecta principalmente a grandes articulaciones, es leve, transitoria, oligoarticular, menos simétrica que la artritis reumatoide (AR), permanece seronegativa, no es erosiva ni deformante, responde bien al tratamiento con corticosteroides (5, 114, 116, 285, 443) e incluso en ocasiones es autolimitada sin tratamiento (31, 247). En el 12% restante la sinovitis es poliarticular, aparece durante la evolución de la enfermedad a pesar del tratamiento cuando el resto de sintomatología se halla en remisión y cumple con frecuencia criterios de la ARA para el diagnóstico de AR probable o definida (5, 116, 285, 287). Responde poco espectacularmente al tratamiento con corticosteroides, sigue un curso crónico y recurrente y en ocasiones es erosiva y deformante aunque suele persistir seronegativa (13, 34, 238, 321).

V.2.1.4.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

El diagnóstico de la PMR es fundamentalmente clínico. Bird et al en 1979 (62), tras un estudio multicéntrico encaminado a seleccionar los datos con mayor sensibilidad y especificidad para distinguir la PMR de

procesos capaces de producir una sintomatología parecida establecieron los siguientes criterios:

- 1.- Dolor y/o rigidez simétrica en hombros.
- 2.- Configuración completa del cuadro clínico en dos semanas.
- 3.- VSG mayor de 40 mm.
- 4.- Rigidez matutina de más de 1 hora de duración.
- 5.- Edad superior a los 65 años.
- 6.- Depresión y/o pérdida de peso.
- 7.- Dolor a la palpación de la musculatura proximal de los brazos.

El diagnóstico probable de PMR se obtiene cuando se cumplen al menos 3 de los criterios expuestos. Sin embargo, éstos no son enteramente satisfactorios puesto que la combinación de los criterios 3, 5 y 6, por ejemplo, puede ser ocasionada por multitud de procesos. Por este motivo otros autores (49) proponen otros criterios más exigentes:

- 1.- Dolor y rigidez en al menos dos grandes grupos musculares (cuello, cintura escapular o cintura pélvica).
- 2.- Duración de los síntomas superior a 2 semanas.
- 3.- VSG superior a 40.
- 4.- Edad igual o superior a 50 años.

5.- Rápida y completa remisión de los síntomas tras la administración de corticosteroides.

En último término el diagnóstico de PMR, es un diagnóstico de exclusión y algunos autores exigen, además, el haber descartado razonablemente enfermedades tales como la AR, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, infección crónica, enfermedad de Parkinson, panarteritis nudosa o neoplasia, especialmente mieloma (5, 28, 49, 114, 116, 200, 419, 450). Otros autores exigen una persistencia de la sintomatología superior a 1 mes (28, 116, 520) o 2 meses (46, 267) para excluir procesos víricos autolimitados (323). También se requiere con frecuencia una rápida y completa respuesta a los corticosteroides a dosis bajas (5, 46, 200, 285, 419, 450, 520). Otros autores son cautos respecto a este criterio ya que las manifestaciones articulares del lupus eritematoso sistémico o de la artritis reumatoide especialmente en su forma de inicio tardío pueden también experimentar una notable mejoría sintomática con pequeñas dosis de corticosteroides (287, 320). Otros autores exigen la negatividad del factor reumatoide (114, 285, 450). El criterio de la edad se ha discutido también y no debe aplicarse muy estrictamente puesto que no es excepcional, a diferencia de lo que ocurre en la AH, encontrar en las series más represen-

tativas de PMR casos de edad inferior a 50 años (28, 46, 114, 116, 195).

V.2.1.5.- POLIMIALGIA REUMATICA Y ARTERITIS DE HORTON.

Desde que Allestig y Barr (11) demostraron definitivamente el solapamiento existente entre PMR y AH, la relación entre ambos procesos ha sido motivo continuado de discusión. Mientras algunos autores sostienen que ambas entidades pueden existir de manera independiente y ocasionalmente se superponen (28, 31, 116, 245, 312, 551) otros defienden que la PMR en todo caso es expresión clínica de una arteritis subyacente (49, 200, 267, 448).

La AH y la PMR tienen, efectivamente, muchos puntos en común. Los estudios epidemiológicos muestran una distribución geográfica similar para ambas entidades (49, 116); en las dos existe una predilección por la raza blanca (522) y en los casos familiares descritos esporádicamente, los miembros afectados pueden exhibir indistintamente uno u otro proceso (267, 371). Las dos enfermedades predominan ligeramente en el sexo femenino y afectan de modo preferente a individuos mayores de 50 años en quienes determina una sintomatología general parecida y unas alteraciones analíticas e

inmunológicas superponibles. Aunque se requieran dosis superiores para la AH, ambas enfermedades responden de manera espectacular a los corticosteroides y en las dos se observa un curso evolutivo bimodal (28, 49, 195). Por otro lado, la polimialgia reumática aislada es clínicamente indistinguible de la que se asocia a la AH (200, 267, 621). Estas similitudes junto con la demostración de biopsia temporal positiva en algunos casos de PMR aparentemente aislada son los argumentos de los autores que sostienen que la PMR es siempre manifestación de una AH. La presencia de lesiones segmentarias o la afección exclusiva de aorta y sus ramas que sólo en un pequeño porcentaje de casos es clínicamente aparente, serían posibles explicaciones a la frecuente negatividad de la biopsia temporal en los casos de PMR sin sintomatología craneal (49, 200, 267, 448). Sin embargo existen algunos hechos que sugieren que, en un elevado porcentaje de casos, la PMR puede no estar relacionada con la AH. La PMR es notablemente más frecuente que la AH en todos los estudios epidemiológicos (49, 116). Quizá en la PMR aislada se observa un predominio más claro del sexo femenino (46, 116, 258, 520). También es menos excepcional que en la AH el diagnóstico de PMR en individuos menores de 50 años (258). Del mismo modo, en las series de PMR la VSG media suele ser inferior a la de la AH (175, 445, 600).

Si bien en la AH puede existir sinovitis periférica (238, 258) de las mismas características que la descrita en la PMR e incluso independientemente de su presencia, este hallazgo es más frecuente en los pacientes con PMR aislada (5, 267). Por otro lado, existen casos indudables donde la PMR es expresión de otras enfermedades como tiroiditis (200), panarteritis nudosa (534), amiloidosis (233). Asimismo, sólo un mínimo porcentaje de pacientes con PMR pura bien seleccionados y tratados con pequeñas dosis de corticosteroides o antiinflamatorios no esteroideos llegan a desarrollar evidencia de AH (28, 551).

La verdadera prevalencia de AH en los enfermos con PMR pura es difícil de precisar. Según las distintas series oscila entre el 1 y el 78% (11, 14, 116, 258, 267, 551). Tal disparidad se debe a la falta de uniformidad en los criterios de selección. De 13 series de PMR revisadas, 10 contenían entre un 8 y un 40% de pacientes con clara sintomatología de AH concomitante (5, 46, 114, 116, 200, 258, 419, 450, 523). Sólo en las tres restantes se partía de una población donde la AH se había excluido razonablemente desde el punto de vista clínico. Hunder (312) al practicar biopsias temporales sistemáticas observó positividad en 2 de 36 casos puros lo que supone una prevalencia de 5'5% .

Spiers y Davison (551) seleccionaron 400 pacientes con el diagnóstico de PMR aislada y sólo en 4 (1%) apareció clínica de AH. Ayoub (28) únicamente detectó un caso de afección de troncos supraórticos y síndrome del arco aórtico tras el seguimiento de 76 enfermos con PMR. La prevalencia de AH histológicamente demostrada parece ser superior a la detectada clínicamente en el seguimiento evolutivo. Este hecho sugiere que algunos casos de AH que se expresan únicamente como PMR se comportan de manera más benigna y responden a dosis bajas de corticosteroides como sugieren algunos autores (48, 282, 320, 345) o que, al menos en algunos casos, las bajas dosis de corticosteroides administradas en el tratamiento de la PMR son capaces de prevenir la aparición posterior de una AH (551, 600).

Sin embargo, otros autores (333) consideran que la PMR no es una enfermedad benigna al analizar retrospectivamente que de 66 pacientes que habían estado durante una media de 1 año (2 meses-9 años) con clínica de PMR aislada, 15 (23%) desarrollaron complicaciones isquémicas atribuibles a la AH. Algunos de ellos habían recibido incluso pequeñas dosis de corticosteroides. La aparición de tales complicaciones en pacientes afectos de PMR aparentemente aislada se ha referido repetidamente en la literatura (178, 265, 446, 518), si

bien en su mayor parte han ocurrido en pacientes tratados de manera insuficiente (285, 333), interrumpida (14, 333) o con antiinflamatorios no esteroideos (34, 265, 602). Por otro lado, habitualmente las complicaciones tienen lugar cuando ya existe clínica de arteritis craneal aunque en ocasiones aparezcan bastante precozmente. Por este motivo ya no puede hablarse estrictamente de "polimialgia complicada" sino de complicaciones propias de la AH. Los autores que defienden la benignidad de la PMR en estudios retrospectivos no incluyen estos casos puesto que en realidad los consideran AH (48). En los estudios prospectivos donde se siguen casos de PMR aislada bien tratados y controlados, la aparición de AH complicada prácticamente es inexistente (28, 531, 598). Ambas opiniones, benignidad y potencial peligrosidad de la PMR, tienen su razón de ser puesto que la PMR podría corresponder a 4 situaciones teóricas distintas. La primera situación corresponde a la PMR como entidad propia sin relación con la AH. En la segunda la PMR aislada precede durante un tiempo variable, a veces considerable, a la aparición de una AH con sus potenciales complicaciones. En la tercera, la PMR persiste tras una sintomatología de AH inicial leve, autolimitada y a veces casi inaparente (267). En la cuarta la PMR sería expresión de una afección exclusiva de aorta y sus ramas, difícil de

demostrar clínicamente. El buen pronóstico de la PMR aislada sería probablemente a expensas de las situaciones primera y tercera y de los casos de la segunda donde pequeñas dosis de corticosteroides administradas durante un tiempo suficiente fueran capaces de prevenir la aparición de una AH. Los casos peligrosos estarían constituidos básicamente por la situación segunda sin tratar o insuficientemente tratada y en un pequeño porcentaje de casos por la situación cuarta donde la afección aórtica indetectada podría conducir a las complicaciones letales referidas esporádicamente en la literatura (252, 267, 354).

V.2.1.6.- POLIMIALGIA REUMÁTICA Y ARTRITIS REUMATOIDE.

Antes de su caracterización como entidad propia y de conocerse su relación con la AH, la PMR fue considerada como una forma especial de artritis reumatoide (AR) (31, 248, 346). Este concepto ha sido actualmente revalorizado por distintos autores al considerar la gran similitud existente entre la PMR y la AR de inicio tardío (280, 502). La AR senil se caracteriza, en efecto, por la afección frecuente de las articulaciones proximales, con una sintomatología parecida a la de la PMR, con una notable rigidez matutina, una marcada repercusión sobre el estado general y una VSG muy ace-

lerada. Su evolución suele ser benigna, en ocasiones autolimitada, con buena respuesta a pequeñas dosis de corticosteroides. Con poca frecuencia se acompaña de manifestaciones extraarticulares y el factor reumatoide suele persistir negativo (108, 159, 267, 280, 287). Intentar distinguir esta situación de una PMR puede ser imposible y ambas entidades se han diagnosticado alternativamente en casos concretos (170, 615). Durante su evolución, de un 6'5% a un 17'7% de pacientes con PMR cumplen criterios de la ARA para el diagnóstico de AR definida, probable o posible (5, 116, 285) y pueden evolucionar a formas agresivas, erosivas y deformantes de AR. Este hecho se ha referido repetidamente en la literatura (238, 450, 618, 621). Curiosamente, en la mayor parte de casos, persiste seronegativa (238). La aparición de AR seropositiva en el curso de la PMR se ha publicado en varias ocasiones (200, 286, 450), pero su incidencia parece ser igual a la esperada en la población general de la misma edad (116).

V.2.1.7.- POLIMIALGIA REUMATICA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS.

Esporádicamente se ha referido la asociación de PMR con otras enfermedades. En estos casos la PMR se ha definido únicamente desde un punto de vista clínico sin haberse investigado su substrato morfológico. Se

ha descrito PMR acompañando a una arteritis de células gigantes del aparato genital femenino (473) y como manifestación de otras vasculitis como la enfermedad de Takayasu (267, 378), panarteritis nudosa (419, 534), granulomatosis de Wegener (80), vasculitis visceral diseminada de células gigantes (187, 191) e incluso, de manera más discutida, vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso central (390, 420). La PMR se asocia en ocasiones a otros procesos de carácter disímunitario (22), especialmente enfermedades autoinmunes del tiroides (116, 200, 592) y amiloidosis (40, 179, 133, 285). Se han descrito también casos aislados asociados a anemia perniciosa (200), vitíligo (592), cirrosis biliar primaria (504), síndrome de Sjögren (265, 285) y linfoma (337). Se ha descrito un cuadro similar a la PMR como manifestación de una endocarditis bacteriana (319), como forma reactiva a infección por *Yersinia* (445) y también se ha relacionado con infecciones como la tuberculosis y la histoplasmosis (265). Se ha descrito recientemente un cuadro polimiálgico que aparecería en gente joven consecutivo a una infección estreptocócica. Estos casos se caracterizan por unas intensas mialgias proximales y también distales en ausencia de patología muscular intrínseca demostrable y cursan con unas alteraciones analíticas similares a la

PMR y una excelente respuesta a los corticosteroides (269).

La vinculación de la PMR con algunos tipos de enfermedad maligna o el concepto de PMR como síndrome paraneoplásico es ya más discutible (97, 265, 319, 592, 613). En algunos casos referidos, las manifestaciones dolorosas propias de la neoplasia puede simular una PMR y acompañarse además de unas alteraciones biológicas similares y cierta mejoría sintomática inicial bajo el tratamiento con corticosteroides. Tal es el caso por ejemplo de las asociaciones descritas entre PMR y mieloma o cáncer de origen desconocido con metástasis óseas (265, 285, 319). En estos casos, probablemente, más que de asociación cabría hablar de diagnóstico diferencial (445). En otros casos la PMR precede en años al desarrollo de una neoplasia (319) y, en otros, el tumor se descubre durante la valoración del paciente que consulta por PMR (319). Tanto en uno como en otro caso se trata en su mayor parte de neoplasias comunes (cérvix uterino, estómago, recto, pulmón, mama) (14, 319) y su aparición en esta población de edad avanzada puede ser perfectamente coincidente. Así, en estudios evolutivos, la incidencia de neoplasias entre los pacientes con PMR es similar a la esperada en la población general de edad superior a 50 años (49, 598).

V.2.2.- OTRAS MANIFESTACIONES ARTICULARES.

Durante la fase activa o en el curso de la AH puede aparecer sinovitis periférica, incluso en ausencia del síndrome PMR (200, 238). Las características de esta sinovitis en su distribución y en su evolución parecen ser similares a las descritas en asociación con la PMR (95, 238). Aproximadamente un 4% de los pacientes con AH desarrolla poliartritis crónica simétrica (238), en ocasiones erosiva (13, 321) cumpliendo criterios de la ARA para el diagnóstico de AR (238). La poliartritis puede preceder a la aparición de AH (34, 260, 302, 320), manifestarse de forma concomitante (238) o establecerse durante su evolución (205, 238, 285, 302, 321). Al igual que la poliartritis crónica que en ocasiones acompaña a la PMR suele permanecer seronegativa. Aunque existen algunos casos publicados con factor reumatoide positivo (205, 238, 260, 302), la prevalencia de AR seropositiva en los pacientes con AH parece ser similar a la detectada en la población general de la misma edad (238). La biopsia sinovial en un caso reveló la existencia de una sinovitis granulomatosa de células gigantes (238). Aunque este hallazgo puede ocasionalmente detectarse en la AR (484, 547), algunos autores postulan, en base a este dato, que la poliartritis asociada a la AH constituiría una entidad

propia dentro del cajón de sastre de las poliartritis crónicas seronegativas (238).

V.3.- MANIFESTACIONES GENERALES.

V.3.1.- FIEBRE.

Entre un 21-94% de los casos en las series más importantes presentan fiebre (48, 95, 103, 178, 245, 267, 282, 320, 490, 499, 597). Habitualmente se trata de febrícula bien tolerada que incluso en ocasiones pasa desapercibida y se detecta durante la hospitalización. Otras veces la fiebre es elevada y adquiere gran protagonismo dentro del cuadro clínico de los pacientes. Puede acompañar a otras manifestaciones más típicas de la enfermedad o constituir el dato patológico fundamental cumpliendo criterios de fiebre de origen desconocido (FOD) (49, 94, 106, 178, 200, 234, 265, 282, 283, 320, 385, 463, 594, 597,). Esto ocurre en un 5-10% de los pacientes en las principales series (94, 178, 200, 265, 282, 283, 385, 463, 597). La AH es responsable del 1-2% de los casos de FOD en las series clásicas de Petersdorf (362). Los propios autores opinan que la AH es uno de los primeros diagnósticos a considerar en los pacientes de edad avanzada y VSG elevada con FOD. Sin embargo, aunque la fiebre constituya el principal hallazgo en estos pacientes, no es infrecuente objetivar

datos orientativos, a veces sólo demostrables tras un interrogatorio dirigido, como hipersensibilidad del cuero cabelludo, ligera PMR, o anomalías a la exploración física de las arterias temporales (94, 234, 265, 488).

V.3.2.- ASTENIA, ANOREXIA Y PERDIDA DE PESO.

Entre un 50 y 100% de los pacientes, según las series, presentan otros síntomas constitucionales como astenia, anorexia y adelgazamiento. Estas manifestaciones con frecuencia preceden en varios meses a la aparición de otros datos más característicos de la enfermedad (267). En alrededor de un 4-8% de los casos en las principales series (48, 49, 95, 385) este tipo de manifestaciones llega a dominar el cuadro clínico, de modo que síntomas clásicos de la enfermedad quedan inaparentes o pasan desapercibidos. El tiempo de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en estos pacientes es superior al de aquellos que exhiben manifestaciones craneales (245). El retraso diagnóstico suele ser la regla y habitualmente son sometidos a múltiples exploraciones, con frecuencia crentas, de cara a descartar principalmente una neoplasia oculta (283).

V.3.3.- MANIFESTACIONES PSIQUIATRICAS.

Entre un 7-25% de los pacientes presentan alteraciones psíquicas (48, 245, 597), especialmente trastornos depresivos (14, 19, 298). En ocasiones pueden ser muy llamativas y dominar el cuadro clínico sobre otro tipo de manifestaciones más específicas (265) y llevar a la conclusión errónea de que las molestias adicionales que refieren los pacientes son psicósomáticas (342).

También se ha descrito la aparición de alucinaciones visuales (320), incluso en enfermos con amaurosis (276), episodios de desorientación, cuadros confusionales (19, 95, 200, 298, 463), y psicosis (200). Algunas de estas alteraciones son muy frecuentes en ancianos, especialmente en el contexto de una enfermedad debilitante. La depresión en especial, es un fenómeno común en los procesos consuntivos, dolorosos o incapacitantes como puede ser la AH. En base a los conocimientos actuales sobre la distribución de las lesiones vasculares en la AH (448, 620), no resulta satisfactorio interpretar estos trastornos como consecuencia de la afección arterítica de los vasos cerebrales intraparenquimatosos como han sugerido algunos autores (200, 265, 463, 463).