

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad de Takayasu y embarazo

Ariel Skorka D¹, Angélica Díaz R¹, Alejandra Lagos V¹, Alfonso Galleguillos G², Víctor Toro M².

RESUMEN

La arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica de etiología desconocida que afecta a mujeres entre el 80% y 90% de los casos, con intervalos de edad de presentación entre 10 y 40 años. Se distribuye mundialmente mostrando mayor prevalencia en asiáticos. Las embarazadas con enfermedad de Takayasu, son susceptibles a desarrollar complicaciones tanto maternas como fetales, por esto es de gran relevancia un manejo multidisciplinario especializado. Habitualmente el diagnóstico precoz es difícil, ya que la forma de presentación es a través de signos y síntomas inespecíficos tales como malestar general, fatiga, fiebre, artralgias. En general el pronóstico es favorable, existe 80% a 90% de supervivencia a los 5 años.

Palabras clave: Takayasu, embarazo, vasculitis.

ABSTRACT

Takayasu arteritis is a chronic vasculitis of unknown etiology that affects women between 80% to 90% of cases, with age of onset ranges from 10 to 40 years. It is distributed worldwide showing higher prevalence in Asians. Pregnant patients with Takayasu's disease, are susceptible to developing both maternal and fetal complications, so it is highly relevant specialized multidisciplinary management. Usually the early diagnosis is difficult because the presentation is through nonspecific signs and symptoms such as malaise, fatigue, fever, and arthralgia. Overall the prognosis is favorable, there is an 80% to 90% survival at 5 years.

Key words: Takayasu, pregnancy, vasculitis.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Campus Oriente de Peñalolén. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Internos de Medicina. Campus Oriente de Peñalolén. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica de etiología desconocida que afecta a mujeres entre el 80% y 90% de los casos, con intervalos de edad de presentación entre 10 y 40 años^{1,2}. Se distribuye mundialmente mostrando mayor prevalencia en asiáticos^{3,4}. Asociándose desde la inmunología y genética a haplotipos HLA-Bw52 y HLA-B39,2⁵.

La arteritis de Takayasu afecta principalmente a la aorta y sus ramas⁶. La inflamación puede estar localizada en su porción torácica o abdominal y sus ramas por separado, como también en toda su extensión. Aunque existe una considerable variabilidad en la expresión de la enfermedad, las lesiones vasculares iniciales ocurren con frecuencia en la arteria subclavia izquierda, y a medida que la enfermedad progresa, se extiende a territorios más distales viéndose afectada la aorta abdominal y las arterias pulmonares en cerca del 50% de los sujetos.

Los procesos inflamatorios causan un engrosamiento de las paredes de las arterias afectadas produciendo ensanchamiento, oclusión o dilatación arterial, hecho que da como resultado una amplia variedad de síntomas subyacentes de la enfermedad⁷.

Las embarazadas con enfermedad de Takayasu, son susceptibles a desarrollar complicaciones tanto maternas como fetales, por esto es de gran relevancia un manejo multidisciplinario especializado.

PATOGENIA

La patogenia es poco conocida, siendo la teoría más aceptada mecanismos de hipersensibilidad mediados por células (tipo IV), similares a los de la arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal).

En cortes histológicos se visualiza inflamación activa revelada principalmente por la presencia de células mononucleares especialmente células gigantes multinucleadas y la inflamación granulomatosa^{8,9}. La destrucción de la lámina elástica puede conducir a la dilatación aneurismática, por el contrario, la inflamación progresiva y cicatrización puede proceder a comprometer la luz vascular. El examen inmunohistopatológico ha demostrado que las células infiltrantes en el tejido aórtico se representan principalmente células natural killer, que pueden causar lesión vascular mediante la liberación de perforinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se reconocen dos etapas, la primera o fase temprana, presentándose habitualmente en la primera o segunda década de la vida y está caracterizada por síntomas sistémicos inespecíficos propios de un cuadro inflamatorio y la segunda denominada fase oclusiva o isquémica donde se hacen presentes los síntomas de insuficiencia arterial, presentándose desde la segunda a cuarta década y los síntomas dependen de la ubicación anatómica de las lesiones vasculares.

Así, los síntomas sistémicos son habituales en la fase temprana, aunque inespecíficos, estas manifestaciones constitucionales representan los efectos sistémicos de citoquinas (principalmente por la interleuquina 6) producidas en las áreas de inflamación activa¹¹.

Síntomas vasculares son poco frecuentes en la presentación inicial haciéndose clínicamente evidente en estadios más avanzados debido a la dilatación, estrechamiento u oclusión de las ramas proximal o distal de la aorta produciendo claudicación de la extremidad.

El compromiso de la arteria subclavia es común, puede causar el denominado síndrome de robo de la subclavia¹². En los casos avanzados, la oclusión de los vasos de las extremidades puede dar lugar a úlceras isquémicas.

Otras manifestaciones de la arteritis de Takayasu encontramos, síntomas articulares como artralgias o mialgias ocurren en aproximadamente la mitad de los casos, siendo la sinovitis clínicamente evidente menos común, éstos pueden ser transitorios o continuos durante varios meses o más. Lesiones cutáneas, eritema nudoso o pioderma gangrenoso se encuentran por encima de las piernas en una minoría de casos. Síntomas respiratorios por compromiso de las arterias pulmonares están en hasta el 50% de los casos, incluyen dolor de pecho, disnea, hemoptisis y la hipertensión pulmonar¹³. Manifestaciones neurológicas por compromiso de las arterias carótidas y vertebrales provoca una disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que conduce al vértigo, síncope, hipotensión ortostática, cefalea, convulsiones y demencia. La deficiencia visual es una manifestación tardía y se debe a la isquemia cerebral¹⁴. Síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea y hemorragia gastrointestinal puede resultar de isquemia de la arteria mesentérica¹³. Dentro del examen físico encontramos disminución de los pulsos periféricos, aparición de soplos sobre el trayecto de los vasos afectados, simetría de la presión arterial entre las cuatro extremidades, además de hipertensión arterial de origen renovascular por compromiso del flujo plasmático renal.

El laboratorio refleja el proceso inflamatorio, los cambios son en su mayoría inespecíficos¹⁵: Una anemia normocítica normocrómica, presencia de reactantes de fase aguda, tales como velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, alfa-2 microglobulina e hipoalbuminemia son muestra del proceso inflamatorio subyacente y reflejan el estado de actividad de la enfermedad.

Marcadores específicos como pentaxina 3 (PTX3) tienen mejor correlación con la determinación de activi-

dad de la enfermedad en comparación a otros reactantes de fase aguda¹⁶, pero faltan estudios concluyentes sobre su aplicación clínica. Por otro lado autoanticuerpos asociados con otras formas de enfermedad vascular, incluyendo anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos antiácidos desoxirribonucleico (ADN), y los anticuerpos antifosfolípidos, no se encuentran en la arteritis de Takayasu¹⁷.

CLASIFICACIÓN

Según topografía

De acuerdo a la distribución topográfica de las lesiones arteriales, la enfermedad de Takayasu ha sido clasificada en cuatro tipos anatómicos¹⁸ que se muestran en Tabla 1.

Criterios ACR

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció los criterios de clasificación de la arteritis de Takayasu, éstos son¹⁹:

- a) La edad de aparición de la enfermedad menor o igual a 40 años.
- b) Claudicación de las extremidades.
- c) Disminución de la pulsación de una o ambas arterias braquiales.
- d) Diferencia de al menos 10 mmHg en la presión sanguínea sistólica entre los brazos.
- e) Soplo sobre una o ambas arterias subclavias o la aorta abdominal
- f) Arteriográfica estrechamiento u oclusión de la aorta todo, sus ramas primarias o grandes arterias de las extremidades proximales superiores o inferiores, no debido a la arterioesclerosis, displasia fibromuscular u otras causas.

Los sujetos se dice que tienen arteritis de Takayasu si están presentes al menos tres de los seis criterios; obteniéndose una sensibilidad 90,5% y una especificidad de 97,8%.

DIAGNÓSTICO

Habitualmente el diagnóstico precoz es difícil, ya que la forma de presentación es a través de signos y síntomas inespecíficos tales como malestar general, fatiga, fiebre, artralgias. Este periodo se le llama fase preausencia de pulsos, en esta etapa los cambios vasculares puede que no provoquen una isquemia aguda o claudicación en la marcha, pero si se realiza un examen acucioso es posible detectar la disminución de pulsos, diferencias de presión arterial entre un brazo y otro, soplos en cuello, axilas o abdomen. Al detectar disminución o ausencia de pulsos se reducen notoriamente los diagnósticos diferenciales. Cuando se detecta esta clínica en una persona menor de 40 años debemos tener en mente a la enfermedad de Takayasu.

Los reactantes de fase aguda como proteína C reactiva apoyan la presencia de inflamación. En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza con los hallazgos clínicos apoyado con imágenes como resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada o angiografía que pesquisan estrechez luminal y/o engrosamiento de pared arterial en diversos grados. Idealmente se prefiere partir con exámenes menos invasivos como la ecografía de aorta proximal, carótidas, arteria braquial que permite identificar el estrechamiento luminal y el engrosamiento de la pared, sin embargo para una definición vascular más detallada se prefiere la resonancia magnética nuclear o la tomografía axial computarizada con contraste angiográfico²⁰. Se prefiere la arteriografía en caso que se prevea la revascularización inmediata ya que permite un mejor diagnóstico de la viabilidad de la extremidad, y así realizar una angioplastia y/o colocación de stent. Además el

Tabla 1. Clasificación según distribución topográfica de las lesiones arteriales en la enfermedad de Takayasu

Tipos anatómicos	Compromiso vascular
Tipo I	Compromiso del arco y de los troncos supraórticos (41%)
Tipo II	Compromiso variable en extensión de la aorta descendente y sus ramas (15%)
Tipo III	Compromiso de toda la aorta y sus ramas (41%)
Tipo IV	Cualquiera de los tipos anteriores asociado a compromiso arteria pulmonar (3%)

uso de angiografía con catéter permite medir la presión arterial que no se logra vía periférica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varias patologías pueden presentarse como diagnóstico diferencial entre ellas encontramos las vasculitis, la displasia fibromuscular, fármacos como ergotamina, síndrome de Ehler-Danlos, arteritis de la temporal. Para definir frente a cual patología nos encontramos es fundamental la aplicación de la semiología en conjunto con exámenes complementarios.

TRATAMIENTO

Para el tratamiento de la enfermedad de Takayasu existen dos vías, una médica y otra quirúrgica. El manejo médico consiste en el uso de glucocorticoides que pueden ser administrados en conjunto con inmunosupresores. Los glucocorticoides han demostrado efectividad en disminuir los síntomas sistémicos y por lo general detener la progresión de la enfermedad, resolviendo en parte la anemia y volviendo a la normalidad los reactantes de fase aguda. Por otro lado, hay que tener presente que la respuesta vascular se ve disminuida en caso de fibrosis de la pared o en caso de trombosis. A pesar de estos resultados de la terapia corticoidal el 50% de los individuos no responden de manera adecuada por lo que requieren agregar inmunosupresores²¹. El manejo quirúrgico a su vez tiene dos alternativas, la angioplastia transluminal percutánea o el *bypass* arterial. Este último se reserva en los casos de estenosis irreversible o síntomas de isquemia significativos. La angioplastia transluminal percutánea en comparación a la revascularización quirúrgica tiene ventajas desde el punto de vista costo-beneficio y la simplicidad del procedimiento²².

PRONÓSTICO

En general el pronóstico es favorable, existe el 80% a 90% de supervivencia a los 5 años. El pronóstico

depende de la presencia o no de factores de riesgo como retinopatía de Takayasu, hipertensión arterial, aneurismas y del curso progresivo de la enfermedad²³.

ENFERMEDAD DE TAKAYASU Y EMBARAZO

Durante el embarazo ocurren algunos cambios fisiológicos: aumenta en 45% a 50% el volumen plasmático; aumenta la masa eritrocitaria en 18%; disminuye el hematocrito, hemoglobina y recuento de glóbulos rojos. Además se describe un aumento del gasto cardiaco y una disminución de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica.

En embarazadas con enfermedad de Takayasu estos cambios provocan complicaciones maternas y fetales. Debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, la experiencia es limitada, sin embargo se han hecho revisiones, en su mayor parte retrospectivas en las cuales se evidencia que las complicaciones maternas más frecuentes durante el embarazo son los síndromes hipertensivos, en especial, la preeclampsia; la cual es hasta 8 veces mayor en estas gestantes. También se ha descrito un aumento de hasta 7 veces el porcentaje de hemorragia posparto²³.

Dentro de las complicaciones más frecuentes, del punto de vista fetal, es posible mencionar la restricción de crecimiento intrauterino significativamente mayor que lo esperado (51,72% versus 1,66%, $p < 0,001$), como también el porcentaje parto de pretérmino (17,24% versus 3,33%, $p < 0,001$)²³.

Es importante mencionar que el pronóstico perinatal empeora cuando existe compromiso de la arteria aorta abdominal, y con el inicio tardío del tratamiento médico de esta enfermedad²⁴; por lo tanto el resultado exitoso del embarazo se puede lograr con el manejo y control oportuno de la enfermedad, en conjunto a un equipo multidisciplinario enfocándose en un control estricto de la presión arterial y en el manejo específico de esta condición²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. LUPI-HERRERA E, SÁNCHEZ-TORRES G, MARCUSHAMER J, MISPIRETA J, HORWITZ S, VELA JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93(1): 94-103.
2. AREND WP, MICHEL BA, BLOCH DA, HUNDER GG, CALABRESE LH, EDWORTHY SM, ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1129-3.
3. Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S103-9.
4. ISHIKAWA K. Natural history and classification of occlusive thromboasopathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978; 57: 27-35.

5. KIMURA A, KITAMURA H, DATE Y, NUMANO F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S61-9.
6. HATA A, NODA M, MORIWAKI R, NUMANO F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S155-63.
7. SHARMA BK, JAIN S, SAGAR S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S149-54.
8. FASSBENDER HG. Pathology and pathobiology of rheumatic diseases, Second Edition, Springer-Verlag, Berlin 2002; p.304.
9. NASU T. Takayasu's truncoarteritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32 Suppl 1: 117-31.
10. SEKO Y, SATO O, TAKAGI A, TADA Y, MATSUO H, YAGITA H, ET AL. Restricted usage of T-cell receptor Valpha-Vbeta genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 1996; 93(10): 1788-9.
11. NORIS M, DAINA E, GAMBA S, BONAZZOLA S, REMUZZI G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999; 100(1): 55-60.
12. YONEDA S, NUKADA T, TADA K, IMAIZUMI M, TAKANO T. Subclavian steal in Takayasu's arteritis. A hemodynamic study by means of ultrasonic Doppler flowmetry. *Stroke* 1977; 8(2): 264-8.
13. KERR GS, HALLAHAN CW, GIORDANO J, LEAVITT RY, FAUCI AS, ROTTEM M, ET AL. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120(11): 919-2.
14. RODRÍGUEZ-PLA A, DE MIGUEL G, LÓPEZ-CONTRERAS J, DE LLOBET JM, LLAUGER J, DÍAZ C. Bilateral blindness in Takayasu's disease. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(6): 394-5.
15. KERR GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(4): 1041-58.
16. DAGNA L, SALVO F, TIRABOSCHI M, BOZZOLO EP, FRANCHINI S, DOGLIONI C, ET AL. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011; 155(7): 425-33.
17. EICHHORN J, SIMA D, THIELE B, LINDSCHAU C, TUROWSKI A, SCHMIDT H, ET AL. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996; 94(10): 2396-401.
18. KRÄMER A Y VALDÉS F. Cirugía Vascular. Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Enfermedades del corazón y de los grandes vasos. Editorial mediterráneo, Tercera Edición, 1999.
19. AREND WP, MICHEL BA, BLOCH DA, HUNDER GG, CALABRESE LH, EDWORTHY SM, ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1129-3.
20. MAVROGENI S, DIMITROULAS T, CHATZIOANNOU SN, KITAS G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(4): 401-12.
21. HOFFMAN GS, LEAVITT RY, KERR GS, ROTTEM M, SNELLER MC, FAUCI AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4): 578-82.
22. RAO SA, MANDALAM KR, RAO VR, GUPTA AK, JOSEPH S, UNNI MN, ET AL. Takayasu arteritis: initial and long-term follow-up in 16 patients after percutaneous transluminal angioplasty of the descending thoracic and abdominal aorta. *Radiology* 1993; 189(1): 173-9.
23. MANDAL D, MANDAL S, DATTARAY C, BANERJEE D, GHOSH P, GHOSH A, ET AL. Takayasu arteritis in pregnancy: an analysis from eastern India. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(3): 567-71.
24. SHARMA BK, JAIN S, VASISHTA K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75 Suppl 1: S159-62.
25. HIDAKA N, YAMANAKA Y, FUJITA Y, FUKUSHIMA K, WAKE N. Clinical manifestations of pregnancy in patients with Takayasu arteritis: experience from a single tertiary center. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(2): 377-85.