

Revista Argentina de
REUMATOLOGÍA
Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Reporte de pacientes con espondiloartritis y arteritis de Takayasu en Argentina: ¿asociación causal o casual?

*Report of patients with spondyloarthritis and Takayasu's arteritis in Argentina:
is it a causal or casual association?*

Federico Ceccato¹, Emilce E. Schneeberger², Marina Scolnik³, Gustavo Citera², Cecilia Castel del Cid⁴,
Juan Alejandro Albiero⁵

RESUMEN

¹ Sanatorio Esperanza S.A., Esperanza, Santa Fe, Argentina

² Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Sección Reumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Hospital Central, Mendoza, Argentina

⁵ Hospital Córdoba y Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis; arteritis Takayasu; vasculitis.

Revista Argentina de Reumatología
2023; Vol. 34 (73-80)

Introducción: tanto las espondiloartritis (EspA) como la arteritis de Takayasu (TAK) son enfermedades infrecuentes y su asociación es aún más rara.

Objetivos: presentar una serie de pacientes con diagnóstico concomitante de EspA o con rasgos de EspA y TAK en Argentina, y realizar una revisión de la literatura respecto de esta asociación.

Materiales y métodos: se recopilaron las características demográficas, clínicas y terapéuticas de pacientes con diagnóstico concomitante de EspA o con algunos rasgos de EspA y TAK, de distintos centros de salud de la República Argentina.

Resultados: se describen 7 pacientes, de los cuales 4 presentaban EspA, uno con compromiso axial (EspAax) juvenil, otro con artritis psoriásica (APs), otro con espondilitis anquilosante (EA) y el último con EspAax pura, y 3 de ellos tuvieron rasgos de EspA (enfermedad Crohn, psoriasis y oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones). En la mayoría de los casos, los rasgos de EspA se presentaron con una mediana de 4 años antes de la TAK.

Conclusiones: varios reportes y series de casos relatan la superposición entre estas dos enfermedades. Si bien las mismas podrían compartir cierta base genética común, todavía no contamos con evidencia sólida que permita estimar que esta asociación no es casual.

ABSTRACT

Introduction: both spondyloarthritis (SpA) and Takayasu arteritis (TAK) are rare diseases, and their association is even rarer.

Objectives: to present a series of patients with a concomitant diagnosis of SpA or with features of SpA and TAK in Argentina and review the literature regarding this association.

Materials and methods: the demographic, clinical and therapeutic characteristics of patients with a concomitant diagnosis of SpA or with some features of SpA and TAK were collected from different health centers in Argentina.

Contacto del autor: Federico Ceccato
E-mail: fceccatogaray@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 19/09/23
Fecha de trabajo aceptado: 29/09/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Results: 7 patients are described, of which 4 had SpA, one with juvenile axial involvement (axSpA), another with psoriatic arthritis (PsA), another with ankylosing spondylitis (AS) and the last patient with pure axSpA and 3 of them had features of SpA (Crohn's disease, psoriasis and asymmetric oligoarthritis of large joints). In most cases, SpA features presented a median of 4 years before TAK.

Key words: spondyloarthritis; Takayasu's arteritis; vasculitis.

Conclusions: Several case reports and case series reported overlap between these two diseases. Although they could share a certain common genetic basis, we still do not have solid evidence that allows us to estimate that this association is not coincidental.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu (TAK) es una vasculitis inflamatoria crónica de origen desconocido que afecta a vasos de gran calibre, predominantemente la aorta y sus ramas¹. Varios estudios han resaltado la coexistencia de la TAK con diversas enfermedades inflamatorias crónicas². La prevalencia de manifestaciones extravasculares en la TAK se reportó entre el 19 y 39%³⁻⁶. Las asociaciones más frecuentemente comunicadas son: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la espondiloartritis (EspA), la enfermedad de Behcet y la psoriasis⁶.

En 1966, Paloheimo et al. fueron los primeros en comunicar la asociación entre la TAK y la EspA en una serie de 26 pacientes⁷. A partir de entonces, varias publicaciones han enfatizado la asociación entre ambas enfermedades.

Adicionalmente, Gûsel Esen et al. observaron que 14/69 pacientes con TAK (20,3%) presentaban rasgos de EspA como dolor lumbar inflamatorio (DLI), entesitis, uveítis, EII y artritis periférica⁵.

Estudios de asociación del genoma completo (Genome-wide association study, GWAS) han aportado valiosa información sobre la susceptibilidad genética para TAK. Renauer et al. identificaron tres loci de riesgo para la TAK. Dos de estos loci, IL6 y RPS9/ LILRB3, señalan importantes vías inmunorreguladoras que podrían explicar aún más la inmunopatología de esta vasculitis. El tercer locus se encuentra en una región del cromosoma 21q22. Este mismo locus de susceptibilidad genética confiere riesgo de colitis ulcerosa y espondilitis anquilosante⁸. Un estudio GWAS más reciente, realizado entre cinco poblaciones diversas con TAK, demostró nuevas asociaciones con regiones del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigens*, HLA) y cuatro loci de susceptibilidad no HLA. Este estudio también fortaleció la asociación de IL12B, PTK2B y chr21q22 con TAK. Además,

IL12B también se sabe que se asocia con la EII y la psoriasis⁹. Otros estudios demostraron que IL12 es un mediador importante en TAK y EspA, y que el polimorfismo del gen IL12 puede estar presente tanto en pacientes con TAK como con EspA¹⁰. Estos hallazgos, junto con otros estudios descriptivos, pueden explicar la asociación entre la TAK y otras enfermedades autoinmunes.

Los objetivos de esta publicación consisten en presentar una serie de casos de pacientes con diagnóstico concomitante de EspA, o con rasgos de EspA y TAK en Argentina, y revisar la literatura respecto de esta asociación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizó la información sobre los pacientes con diagnóstico concomitante de EspA, o con rasgos de EspA y TAK, de distintos centros de salud de la República Argentina, que surgió del interés personal de los médicos intervenientes por esta asociación. Se recopilaron características demográficas (sexo, edad), clínicas (edad al diagnóstico de EspA y de TAK, subtipo de EspA, signos y síntomas de sospecha de TAK, compromiso arterial y desenlace), analíticas (presencia de HLA-B27, reactantes de fase aguda [RFA]), métodos diagnósticos de TAK y tratamientos de ambas entidades. El diagnóstico EspA y los rasgos de EspA se definieron según los criterios del Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 2009 para EspA axial (ax)¹¹, los criterios New York modificados (NYm) para EA¹², los criterios del Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) para APs¹³ y los criterios del American College of Rheumatology (ACR) 1990 para TAK¹⁴.

Para la revisión de la literatura, los criterios de selección de la búsqueda fueron todas aquellas publicaciones que informaran la coexistencia de TAK y EspA. Las palabras clave utilizadas fueron: *Takayasu's arteritis*, *spondyloarthritis*,

ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, inflammatory diseases, sacroiliitis. La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed. Los criterios de elegibilidad incluyeron todos los artículos en idioma inglés sin límites de tiempo y en pacientes adultos ≥18 años. Luego de la lectura de los artículos seleccionados, algunos se incluyeron en forma manual.

RESULTADOS

Reporte de casos

Se incluyeron 7 pacientes, de los cuales 4 presentaban EspA (EspAax juvenil, APs, EA y EspAax pura) y 3 de ellos tenían rasgos de EspA (enfermedad Crohn, psoriasis y oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones). En 5 mujeres y 2 varones, la edad media al diagnóstico de EspA (o sus rasgos) y de la TAK fue de 28 (RIC 20) y de 32 (RIC 15) años, respectivamente.

En cinco de los casos el diagnóstico de EspA, o sus rasgos, se presentó entre 2-15 años (mediana 4 años) antes del diagnóstico de la TAK, en otro caso fue posterior y en un caso el diagnóstico de ambas enfermedades fue simultáneo. Los signos/síntomas más frecuentes que guiaron al diagnóstico de la TAK fueron: disminución de los pulsos (3/7), soplos vasculares (3/7) y fiebre 2/7. Los reactantes de fase aguda (RFA) estuvieron elevados en un 71% de los pacientes. Todos tenían compromiso de grandes vasos documentado por imágenes (con afectación de la aorta y/o sus colaterales). El tratamiento de la EspA incluyó terapia biológica en un paciente, metotrexato (MTX) en 2 pacientes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el resto. El tratamiento de la TAK consistió en glucocorticoides (GC) en altas dosis, inmunosupresores (MTX, azatioprina [AZA]) en 5/7 pacientes y en 3 pacientes se indicó un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNFi). Una paciente no recibió al basal tratamiento para la TAK por ausencia de actividad clínica, de laboratorio (RFA normales) y de imágenes (PET-TC sin actividad inflamatoria), aunque un año después presentó signos de actividad de la enfermedad, razón por la cual fue tratada con prednisona a bajas dosis y AZA 100 mg/día por deseo de embarazo.

En cuanto a la evolución de estos 7 pacientes, 6 tuvieron buena respuesta al tratamiento inicial. Un paciente fue refractario inicialmente a GC y AZA, luego presentó buena respuesta transitoria a MTX, posteriormente por recaída

fue tratado con adalimumab (ADA) y colocación de stent en subclavia derecha. Un paciente falleció por neumonía asociada a COVID-19, el resto continúa en tratamiento y está en remisión. Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla 1.

Revisión de la literatura

Se identificaron 28 estudios y se excluyeron ocho (cinco en idioma francés y tres que no correspondían al criterio de búsqueda). En total, se analizaron 20 publicaciones: reportes de caso (n=12), series de casos (n=4) y estudios descriptivos (n=4).

Los casos reportados de la asociación de EspA y TAK fueron un total de 39 pacientes, 24 mujeres y 15 varones. Los artículos provenían de 11 países diferentes de Europa, Asia, Medio Oriente y América Latina. El diagnóstico de EspA fue previo al diagnóstico de TAK en 35/39 pacientes, simultáneo en dos casos y posterior en 2 pacientes. Los subtipos de EspA fueron: EA pura (n=32), EspA juvenil (n=1), APs (n=3), EspA indiferenciada (n=2) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO; n=1). Los hallazgos más frecuentemente reportados fueron: alteración de pulsos, diferencias de la tensión arterial entre los miembros, fiebre y RFA elevados.

Los tratamientos fueron variados. Luego del diagnóstico de TAK, casi todos los pacientes recibieron GC. En algunos casos se utilizó tratamiento inmunosupresor como AZA o ciclofósfamida (CF). Cuatro pacientes fueron tratados con MTX. Siete pacientes habían recibido TNFi previamente al diagnóstico de TAK. Las características principales de los casos reportados se resumen en la Tabla 2.

Cuatro estudios descriptivos estudiaron la asociación de la TAK con otras enfermedades inflamatorias sistémicas. Gudbrandsson et al. analizaron las características epidemiológicas, clínicas y angiográficas de 78 pacientes con TAK en Noruega, y observaron que 6 (7%) tenían EII y otros 6 EspA previamente al desarrollo de la TAK³.

Kwon et al. revisaron las manifestaciones extravasculares de 268 pacientes con diagnóstico de TAK provenientes de dos cohortes de hospitales de Corea del Sur. En este trabajo, 51/268 (19%) pacientes tenían al menos una manifestación extravascular presente y fue la artritis la más frecuente en 32/268 (11,9%) pacientes. De estos, 19 (7,1%) tenían compromiso axial y 13/19

reunían criterios NYM para EA, 17/19 eran mujeres y 1 HLA-B27⁴.

En Turquía, Güzel Esen et al. estudiaron prospectivamente 69 pacientes con TAK para determinar la frecuencia de rasgos de EspA. Las evaluaciones consistieron en una detallada historia y examen físico, análisis de HLA-B27 y estudios de imágenes (radiografías y resonancia magnética [RM]). Los resultados mostraron una frecuencia elevada de lumbalgia inflamatoria en 17/69 pacientes (24,6%) y de rasgos de EspA

en 14/69 (20,3%), 2 pacientes eran HLA-B27+ y 4 (5,8%) tenían sacroileítes (SI) radiográfica⁵.

Finalmente, Esatoglu et al. examinaron la frecuencia de enfermedades inflamatorias/autoinmunes en una cohorte de 198 pacientes con TAK, y observaron que 15 pacientes (15,8%) tenían EA sin una relación temporal clara, la mayoría fue del sexo femenino (13/15) y con baja frecuencia de HLA-B27⁶. En la Tabla 3 se resumen los estudios originales.

Tabla 1: Características de los pacientes con espondiloartritis (EspA) o con rasgos de EspA y arteritis de Takayasu concomitante.

| | Sexo | Edad al diagnóstico de EspA | Rasgos de EspA | Subtipo EspA | HLA-B27 | Tratamiento EspA previo al diagnóstico de TAK | Edad al diagnóstico de TAK | Signos y síntomas de sospecha TAK | RFA | Métodos de diagnósticos de TAK | Compromiso arterial | Tratamiento TAK | Desenlace |
|--------|-------|-----------------------------|--|---------------|---------|---|----------------------------|---|-----|---------------------------------------|--|--|--|
| Caso 1 | Mujer | 12 | DLI AF EspA SI en RM | EspAx juvenil | (-) | ETN, ADA, SEC | 21 | Fiebre, fatiga, púrpura MMII (vasculitis leucocitoclástica) | ↑ | PET TC | Aorta abdominal y rama mesentérica | GC altas dosis, GOL | Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento |
| Caso 2 | Mujer | 23 | AF EspA, psoriasis, artritis, dactilitis | APs | ND | MTX | 23 | Claudicación MS, pulsos ↓ | - | Arteriografía, Eco Doppler, PET TC | Subclavia bilateral y renal izquierda | Prednisona 20 mg/día, MTX 20 mg/semana, AAS y ADA | Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento |
| Caso 3 | Varón | 36 | DLI SI radiográfica | EA | ND | AINE | 38 | Fiebre, pérdida peso, HTA, anemia, diferencia de TA MMSS | ↑ | PET TC | Aorta ascendente, cayado aórtico, aorta abdominal e ilíacas primitivas | Prednisona 60 mg/día, AZA 100 mg/día, luego adalimumab | Falleció por neumonía COVID- 19 |
| Caso 4 | Mujer | 28 | DLI, uveítis, SI en RMN | EspAx-nr | (+) | AINE | 32 | Pulsos ↓, soplos vasculares | ↑ | Angio TC | Cayado aórtico, carótidas, aorta torácica y abdominal | Prednisona 40 mg/ día, MTX 15 mg/semana | Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento |
| Caso 5 | Mujer | 28 | EII (EC) | - | ND | GC, mesalazina | 31 | RFA elevados persistentes | ↑ | Angio TC Eco Doppler PET TC | Aorta torácica, vasos supraaórticos, y mesentérica superior | GC altas dosis, AZA 150 mg/día, luego MTX 15 mg/semana y luego ADA | Stent subclavia. Continúa en seguimiento |
| Caso 6 | Mujer | 16 | Psoriasis cutánea | - | ND | ND | 32 | Pulsos ↓, soplos vasculares | - | Angio TC angio RMN Eco Doppler PET TC | Subclavia izquierda, aorta abdominal, tronco celiaco | Meprednisona 8mg/día, AZA 100 mg/día | Continúa en seguimiento. Cursó dos embarazos sin complicaciones |
| Caso 7 | Varón | 49 | Oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones | - | (-) | MTX | 54 | Claudicación MS izq, eritema nodoso, cefalea | ↑ | Angio TC | Carótida y subclavia izquierda | Prednisona | Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento, actualmente sin corticoides, con AZA 100 mg/día |

EspA: espondiloartritis; DLI: dolor lumbar inflamatorio; AF: antecedentes familiares; SI: sacroileítes; RM: resonancia magnética; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EA: espondilitis anquilosante; ax: axial; nr: no radiográfica; EC: enfermedad de Crohn; HLA: human leukocyte antigens, antígeno leucocitario humano; ND: no disponible; TAK: arteritis de Takayasu; ETN: etanercept; ADA: adalimumab; SEC: secukinumab; MTX: metotrexato; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; GC: glucocorticoides; RFA: reactantes de fase aguda; MMII: miembros inferiores; MS/MMSS: miembro superior/miembros superiores; HTA: hipertensión arterial; TA: tensión arterial; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computada; GOL: golimumab; AAS: ácido acetil salicílico; AZA: azatioprina; ND: no disponible.

Tabla 2: Resumen de los reportes de casos y series de casos de la literatura.

| Autor | País | Sexo | Etnia/raza | Secuencia | Edad al diagnóstico de EspA | Subtipo EspA | HLA- B27 | TNF α previo TAK | Edad al diagnóstico de TAK | Estudios complementarios | Tratamiento TAK |
|------------------------------|-----------|-------|------------|--------------|-----------------------------|---------------------|----------|-------------------------|----------------------------|--|---|
| Paloheimo ⁷ | Finlandia | Varón | ND | EspA→TAK | 46 | EA | ND | No | 50 | Arteriografía | Endarterectomía, anticoagulación |
| | | Mujer | ND | EspA→TAK | 24 | EA | ND | No | 27 | Arteriografía | GC |
| | | Mujer | ND | EspA→TAK | 25 | EA | ND | No | 29 | Arteriografía | GC |
| | | Mujer | ND | EspA→TAK | 24 | EA | ND | No | 27 | Arteriografía | GC |
| Cowley ²¹ | Inglatera | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 20 | SI bilateral | (-) | No | 23 | Arteriografía | Prednisolona 60 mg/día |
| Magaro ²² | Italia | Mujer | ND | EspA→TAK | 17 | EA | (+) | No | 32 | Arteriografía | ND |
| Hilàrio ²³ | Brasil | Varón | Caucásica | EspA→EC →TAK | 15 | EA | (+) | No | 14 | Eco Doppler, aortografía digital | GC, AZA |
| Aoyagi ²⁴ | Japón | Varón | Asiática | CU→EspA →TAK | 20 | EA | (+) | No | 24 | Ecocardiograma, angiografía digital | GC, cirugía |
| Fukuhara ²⁵ | Japón | Varón | Asiática | EspA→TAK | 34 | APs | (-) | No | 40 | Aortografía | GC |
| Schuetz ²⁶ | Suiza | Mujer | Caucásica | TAK→ EspA | 45 | EA | (-) | No | 14 | Arteriografía, angio RM | GC, MTX |
| Dziadzio ²⁷ | Italia | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 17 | EspA indiferenciada | (-) | No | 19 | Arteriografía | AAS, GC, MTX |
| Acar ²⁸ | Turquía | Mujer | ND | Simultáneo | 14 | EspA inicio juvenil | (-) | No | 17 | Eco Doppler arterial, arteriografía | GC, AZA |
| Mariani ¹⁹ | Suiza | Mujer | Asiática | EspA→TAK | ND | EspA indiferenciada | (-) | GOL | 32 | Angio TC tóracoabdominal | Suspende GOL, GC, CTX |
| Ben Abdelghani ²⁹ | Túnez | Varón | ND | EspA→TAK | 31 | EA | (-) | No | 41 | Eco Doppler arterial, angio TC | GC, SSZ, anticoagulación |
| Matsushita ³¹ | Japón | Varón | ND | EspA→TAK | 41 | EA | (-) | No | 44 | Angio TC y angio RM | GC, MTX |
| Rezgui ¹⁸ | Túnez | Varón | ND | EspA→TAK | 43 | EA | ND | ADA | 47 | Angio TC | ADA → GC + MTX |
| Gan ³⁰ | China | Varón | ND | EspA→TAK | ND | EA | (+) | ETN | ND | Ecocardiografía, angio TC o angiografía digital, eco Doppler | GC, CTX |
| | | Mujer | ND | EspA→TAK | ND | EA | (+) | ETN | ND | | |
| | | Varón | ND | EspA→TAK | ND | EA | (-) | No | ND | | |
| | | Varón | ND | EspA→TAK | ND | EA | (+) | No | ND | | |
| | | Varón | ND | EspA→TAK | ND | EA | (+) | No | ND | | |
| | | Mujer | ND | EspA→TAK | ND | EA | (-) | No | ND | | |
| Rivière ¹⁷ | Francia | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 26 | EA | (+) | ETN | 26 | Angio TC con contraste o angio RM (14/14 pacientes) y/o eco Doppler (10/14 pacientes) PET-TC (10/14 pacientes) | Cirugía vascular 11/12, GC, TNF α 4/14 |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 30 | EA | ND | No | 41 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 31 | EA | (+) | ETN | 41 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 19 | APs | (-) | No | 35 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 31 | SAPHO | ND | No | 38 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 50 | APs | (-) | No | 53 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 63 | EA | (-) | No | 64 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 53 | EA | (-) | No | 56 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 57 | EA | (-) | No | 59 | | |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 23 | EA | (+) | ETN | 20 | | |
| | | Varón | Caucásica | EspA→TAK | 51 | EA | (-) | No | 58 | | |
| | | Varón | Caucásica | EspA→TAK | 52 | EA | (-) | No | 55 | | |
| | | Varón | Caucásica | EspA→TAK | 37 | EA | (-) | No | 44 | | |
| | | Varón | Caucásica | TAK→EspA | 57 | EA | (-) | No | 63 | | |
| Mielnik ¹⁰ | Noruega | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 39 | EA | (-) | No | 43 | Arteriografía | GC |
| | | Mujer | Caucásica | EspA→TAK | 50 | EA | (-) | No | 51 | | GC |
| | | Mujer | Simultáneo | EspA | 28 | EA + EC | (-) | No | 28 | | GC, MTX, IFX, ADA |

ND: no disponible; EspA: espondiloartritis; TAK: arteritis de Takayasu; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante; SI: sacroileítis; APs: artritis psoriásica; SAPHO: sinovitis, acnén, pustulosis, hiperostosis y osteítis; HLA: human leukocyte antigens, antígeno leucocitario humano; TNF α : inhibidor del tumor necrosis factor; GOL: golimumab; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computada; PET: tomografía por emisión de positrones; GC: glucocorticoides; AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; AAS: ácido acetil salicílico; CTX: ciclofosfamida; SSZ: sulfasalazina; IFX: infliximab.

Tabla 3: Resumen de los estudios originales que analizaron pacientes con arteritis de Takayasu y enfermedades/ manifestaciones extravasculares asociadas.

| Autor | Año publicación | País | TAK (n) | Manifestaciones o enfermedades asociadas n (%) | Subtipo EspA | HLA-B27 | Secuencia diagnóstica |
|---------------------------|-----------------|---------------|---------|---|---|----------|---|
| Gudbrandsson ³ | 2017 | Noruega | 78 | EII 6 (7,9%) (4 EC y 2 CU) EspA 6 (7%) Psoriasis 8 (10,2%) Tiroïditis 8 (10,2%) TBC 6 (7,6%) | --- | ND | EII, psoriasis, tiroïditis y TBC (previo a TAK) |
| Kwon ⁴ | 2018 | Corea del Sur | 268 | 51 (19%) pacientes ≥1 manifestación extravascular: Artritis 32 (11,9%), periférica 16 (6%), SI 19 (7,1%) Úlceras bucales recurrentes 23 (8,6%) EII 7 (2,6%) (4 EC y 3 CU) Eritema nodoso 4 (1,5%) Uveítis 2 (0,7%) | EA 13 (4,8%) | 1/7 (+) | ND |
| Güzel Esen ⁵ | 2019 | Turquía | 69 | Dolor de espalda crónico 28 (39,4%) DLI 17 (24,6%) Artritis periférica 5 (7,2%) Entesitis 5 (7,2%) Uveítis 4 (5,8%) Psoriasis 3 (4,3%) Eritema nodoso 3 (4,3%) EC 2 (2,9%) CU 2 (2,9%) AF EspA 4 (5,8%) AF psoriasis 3 (4,3%) SI radiográfica 8 (11,6%) SI en RM 4 (5,8%) | EspA 14 (20,3%) - EA pura 5 - Asociada a APs3 - Asociada a EII 4 - EspA periférica 1 - EspA indiferenciada 1 | 2/14 (+) | EspA (en 9 pacientes previo a TAK) |
| Esatoglu ⁶ | 2020 | Turquía | 198 | EA 15 pacientes (8%) EII 12 (6%) EB 10 (5%) Enfermedades autoinmunes (tiroïditis, hepatitis, artritis seronegativa, LES, SSj, SSc) 13 (6,5%) Misceláneas (amiloidosis, vasculitis IgA, sarcoidosis, psoriasis) 9 (4,5%) | EA 15 (8%) | 1/6 (+) | EII 9, EA 3, EB 5 (simultáneo a TAK) EII 1, EA 7 (previo a TAK) EII 2, EA 5, EB 5 (posterior a TAK) |

AT: arteritis de Takayasu; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; EspA: espondiloartritis; TBC: tuberculosis; SI: sacroileítis; DLI: dolor lumbar inflamatorio; AF: antecedentes familiares; RM: resonancia magnética; EA: espondilitis anquilosante; EB: enfermedad de Behcet; LES: lupus eritematoso sistémico; SSj: síndrome de Sjögren juvenil; SSc: esclerodermia sistémica; APs: artritis psoriásica; HLA: human leukocyte antigens, antígeno leucocitario humano; ND: no disponible.

DISCUSIÓN

En nuestra serie de casos, presentamos 4 pacientes con EspA (3 EspAax y 1 APs) y 3 con rasgos de EspA (1 psoriasis, 1 EII, 1 oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones) que tenían concomitantemente TAK.

La revisión de la literatura detectó publicaciones en un amplio intervalo de tiempo, desde 1966 hasta 2021, motivo por el cual se encontró una considerable variabilidad entre las mismas. Si bien el subtipo más frecuente de EspA fue la EA, no se reportaron casos de EspAax no radiográfica (nr), aunque consideramos que este dato debe tomarse con cautela ya que esta entidad surge a partir de 2009 con el desarrollo de los criterios ASAS. Cabe destacar que uno de los 3 pacientes con EspAx de nuestra serie, tenía EspAx-nr.

Interesantemente, en el 90% de los casos analizados el diagnóstico de TAK ocurrió después del diagnóstico de EspA, siendo concordante con nuestros casos, ya que en 5/7 el diag-

nóstico de TAK fue posterior con una mediana de 4 años.

Tanto en los casos reportados en la literatura como en nuestra serie, hay una mayor proporción de mujeres correspondiendo al 61,5% y 71,4%, respectivamente. Sin embargo, esto podría deberse a que la TAK es una vasculitis que predomina en el sexo femenino con una relación con el sexo masculino que varía entre 9.4:1 en Japón a 1.6:1 en India¹⁵.

A pesar de que no en todos los casos se ha estudiado, también se encontró una menor frecuencia de positividad del HLA-B27 en los pacientes que presentaban EspA y TAK. Esta situación nos permite pensar que pueden existir otros genes vinculados con el desarrollo concomitante de estas dos enfermedades. En un estudio genético reciente, en 6.670 individuos con TAK provenientes de cinco poblaciones diferentes, los análisis de cluster mostraron que la TAK se asocia con la EII y la EA. Los polimorfismos

rs6556412 y rs4379175, de la interleuquina (IL) 12B, se han asociado con la EII y la psoriasis, respectivamente. Curiosamente, aunque la dirección del efecto genético en este locus es similar en la TAK y en la EII, parece que el alelo de riesgo en rs4379175-IL12B en la TAK protege contra la psoriasis. Finalmente, también se ha informado que la región genética del cromosoma 21q22 está asociada con la EA y la EII, y con un efecto genético en la misma dirección en la TAK⁹.

Los pacientes con EA, y con menos frecuencia con otras EspA, pueden desarrollar ciertas manifestaciones cardiovasculares, entre ellas, la aortitis que afecta la raíz aórtica y la aorta ascendente, y conduce a insuficiencia valvular. Esto podría explicarse por mecanismos patogénicos comunes, tanto en sitios de entesis como en la raíz aórtica¹⁶. Riviere et al. proponen la hipótesis de que el desarrollo de la aortitis en el contexto de EspA podría tratarse de una TAK¹⁷, mientras que otros autores, como Mielnik et al., postulan que el compromiso arterial de los pacientes con EspA podría clasificarse erróneamente como TAK¹⁰.

En cuanto al tratamiento, los TNFi son efectivos para la EspA y también, aunque la evidencia es menor, para la TAK. Sin embargo, algunos autores reportaron casos de TAK en pacientes con EspAx que estaban recibiendo TNFi, proponeando un probable efecto paradojal^{18,19}. Si bien el desarrollo de fenómenos autoinmunes en pacientes que reciben tratamiento con TNFi es bien conocido, la vasculitis en general se limita al compromiso cutáneo²⁰. Además, tanto en nuestra serie de casos como en la revisión de la literatura, el tratamiento previo con TNFi en pacientes con diagnóstico de TAK fue bajo, 14,2% y 15,4%, respectivamente.

CONCLUSIONES

La EspA y TAK pueden coexistir; si bien esta asociación es poco frecuente, pareciera tener sustento genético. Por este motivo, aconsejamos considerar su diagnóstico en pacientes con EspAx con síntomas constitucionales y RFA elevados en forma persistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mirault T, Messas E. La maladie de Takayasu [Takayasu arteritis]. Rev Med Int 2016;37(4):223-229.
2. Ohta Y, Ohya Y, Fujii K, et al. Inflammatory diseases associated with Takayasu's arteritis. Angiology 2003;54(3):339-344.
3. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu arteritis by ethnic background: data from a large, population-based cohort resident in Southern Norway. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(2):278-285.
4. Kwon OC, Lee SW, Park YB, Oh JS, Lee SH, Hong S, et al. Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis. Arthritis Res Ther 2018;20(1):142.
5. Güzel Esen S, Armağan B, Atas N, Ucar M, Varan Ö, Erden A, et al. Increased incidence of spondyloarthropathies in patients with Takayasu arteritis: a systematic clinical survey. Joint Bone Spine 2019;86(4):497-501.
6. Esatoglu SN, Ok AM, Ucar D, Celik AF, Ugurlu S, Hamuryudan V, et al. Takayasu's arteritis: associated inflammatory diseases. Clin Exp Rheumatol 2020;38 Suppl 124(2):61-68.
7. Paloheimo JA, Julkunen H, Siltanen P, Kajander A. Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis. Report of four cases. Acta Med Scand 1966;179(1):77-85.
8. Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, Adler A, Aksu K, Keser G, et al. Identification of susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an intergenic locus on chromosome 21q22 in Takayasu arteritis in a genome-wide association study. Arthritis Rheumatol 2015 May;67(5):1361-1368.
9. Ortiz-Fernández L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Coit P, Kong X, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. Am J Hum Genet 2021;108(1):84-99.
10. Mielnik P, Hjelle AM, Nordeide JL. Coexistence of Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis may not be accidental. Is there a need for a new subgroup in the spondyloarthritis family? Mod Rheumatol 2018;28(2):313-318.
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68(6):777-83.
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27(4):361-368.
13. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Hellierwell P, Boehncke WH, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(9):1387-94.
14. 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):1129-1134.
15. Gamboa, Paul. Arteritis de Takayasu. Rev Colomb Cardiol 2020; 27(5):428-433.
16. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. Nat Med 2012;18(7):1069-1076.
17. Rivière E, Arnaud I, Ebbo M, Allanore Y, Claudepierre P, Dernis E, et al. Club rhumatismes et inflammations. Takayasu arteritis and spondyloarthritis: coincidence or association? A Study of 14 Cases. J Rheumatol 2017;44(7):1011-1017.

18. Rezgui A, Thabet M, Makki S, Anoun J, Hassine IB, Karmeni M, et al. Takayasu's arteritis occurring under TNF blockers in a patient with spondyloarthritis: is it an association or a paradoxical effect? *Reumatología* 2021;59(2):111-114.
19. Mariani N, So A, Aubry-Rozier B. Two cases of Takayasu's arteritis occurring under anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2013;80(2):211-213.
20. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Pérez- Álvarez R, Brito-Zerón P, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(11):1255-1271.
21. Cowley ML, Hickling P, Wells IP, Marshall AJ. Takayasu's disease and bilateral sacroiliitis. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(1):67-70. PMID: 2885118.
22. Magaro' M, Altomonte L, Mirone L, Zoli A, Corvino G. Seronegative spondiloarthritis associated with Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47(7):595-7.
23. Hilário MO, Terreri MT, Prismich G, Len C, Kihara EN, Goldenberg J, et al. Association of ankylosing spondylitis, Crohn's disease and Takayasu's arteritis in a child. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(1):92-4. PMID: 9543573.
24. Aoyagi S, Akashi H, Kawara T, Ishihara K, Tanaka A, Kanaya S, et al. Aortic root replacement for Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis and ankylosing spondylitis, report of a case. *Jpn Circ J* 1998;62(1):64-68.
25. Fukuhara K, Urano Y, Akaike M, Ahsan K, Arase S. Psoriatic arthritis associated with dilated cardiomyopathy and Takayasu's arteritis. *Br J Dermatol* 1998;138(2):329-333.
26. Schuetz CT, Aeberli D, Oertle S, Anderson SE. Pseudoarthrosis and ankylosis of the vertebral spine without sacroiliitis associated with Takayasu's arteritis: review of the association. *Skeletal Radiol* 2002;31(9):554-557.
27. Dziadzio M, Ghattas L, Scarpelli M, Pomponio G, Gabrielli A. A case of Takayasu's arteritis with parenchymal pulmonary involvement associated with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3):413-414.
28. Acar B, Yalcinkaya F, Oztürk B, Yüksel S, Ozcakar ZB, Fitöz S, et al. Seronegative spondyloarthropathy associated with Takayasu's arteritis in a child. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(2):278-279.
29. Ben Abdelghani K, Fazaa A, Ben Abdelghani K, Laatar A, Khedher A, Zakraoui L. Chronic inflammatory rheumatism associated with Takayasu disease. *Ann Vasc Surg* 2013;27(3):353-356.
30. Gan FY, Fei YY, Li MT, Wang Q, Xu D, Hou Y, et al. The characteristics of patients having ankylosing spondylitis associated with Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2014;33(3):355-358.
31. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, et al. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res* 2018;46(6):2486-2494.

**Disponible en:**

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=692179575001>

Cómo citar el artículo

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la
academia

Federico Ceccato, Emilce E Schneeberger, Marina Scolnik,
Gustavo Citera, Cecilia Castel del Cid, Juan Alejandro Albiero

**Reporte de pacientes con espondiloartritis y arteritis de
Takayasu en Argentina: ¿asociación causal o casual?**

**Report of patients with spondyloarthritis and Takayasu's
arteritis in Argentina: is it a causal or casual association?**

Revista argentina de reumatología

vol. 34, núm. 3, p. 73 - 80, 2023

Sociedad Argentina de Reumatología,

ISSN: 0327-4411

ISSN-E: 2362-3675

DOI: <https://doi.org/10.47196/rar.v34i3.745>