

¿Arteritis de Takayasu asociada a salmonelosis?

Villela LM,* Cardozo C,* Baide JA,* Rojas G,** Moreno F,*** Canoso J****

RESUMEN

Se trata de una mujer de 18 años con padecimiento actual de dos meses de evolución caracterizado por claudicación de ambos miembros superiores con mayor intensidad del derecho. Con base en la sintomatología, se realizó arteriografía, la cual evidenció estenosis a nivel de la subclavia derecha y fundamentó el diagnóstico de arteritis de Takayasu. En los estudios de laboratorios se encontró reacción de Widal positiva (tífico O 1:640). La paciente tenía como antecedente el haber padecido fiebre tifoidea hacía tres meses; así lo indicaba la prueba serológica (tífico O 1:320) y la respuesta al tratamiento con ciproxima a dosis convencionales. La paciente también presentó lesiones en miembros inferiores compatibles clínicamente con eritema nodoso. Se ha sugerido una asociación entre varios procesos infecciosos y arteritis de Takayasu. Nosotros presentamos el primer caso de probable asociación entre arteritis de Takayasu e infección por *Salmonella tiphy*.

Palabras clave: Arteritis de Takayasu, claudicación, *Salmonella tiphy*, reacción de Widal.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu se define como un proceso inflamatorio crónico que afecta arterias de mediano y gran calibre, el cual puede ocasionar estenosis y oclusión de la arteria afectada, así como la formación de aneurismas. La enfermedad tiene fuerte predilección por las ramas del cayado aórtico, aunque puede afectar cualquier segmento de la aorta o a las arterias pulmonares. La lesión arterial se produce como proceso secundario: hipertensión, retinopatía, afección cardíaca, eventos cerebrovasculares y muerte prematura. Su etiología es desconocida pero se ha aducido un mecanismo inmunológico. La

ABSTRACT

An 18 year old woman was admitted to the hospital with a history of claudication in both upper extremities. An arteriography was performed and demonstrated stenosis of the right subclavia artery characteristic of Takayasu's arteritis. Three months previously had an episode of fever that was attributed to infectious salmonellosis, although cultures were negative a serology for the somato antigen O was positive in 1:320. She was treated with ciprofloxacin with remision of her symptoms. She then developed skin lesions in lower extremities characteristics of erythema nodosum. It has been proposed an association between several infectious and Takayasu's arteritis. We present the first case in the literature of probably association between Takayasu's arteritis and salmonellosis.

Key words: Takayasu's arteritis, claudication, *Salmonella tiphy*, Widal's reaction.

arteritis de Takayasu es más frecuente en el sexo femenino. Se le ha relacionado con el HLA DR2 y MB1 en personas orientales, con el DQ3 en americanos y con el B5 en algunos mexicanos.¹⁻¹¹

Se ha sugerido una asociación entre arteritis de Takayasu y procesos infecciosos. Inicialmente se trató de relacionar con infecciones por estreptococo del grupo A debido al hallazgo de elevación de antiestreptolisina O en el 10-20% de los casos.^{1,3} También se trató de correlacionar con aortitis sífilítica por los hallazgos histopatológicos en la pared de la aorta. En nuestro medio ha sido relacionada con la tuberculosis, aunque esta asociación sigue siendo discutida.^{1,3,11,12} Existe el registro de un caso de arteritis de Takayasu por la aplicación de vacuna contra el virus de la hepatitis B; el mecanismo propuesto fue una reacción cruzada que produjo una vasculitis de arterias de mediano calibre.¹³ Presentamos el primer caso de arteritis de Takayasu posiblemente relacionado a infección por *Salmonella tiphy*.

* Departamento de Medicina Interna Hospital ABC.

** Servicio de Cirugía Vasculuar, Hospital ABC.

* ** Servicio de Infectología, Hospital ABC.

**** Servicio de Reumatología, Hospital ABC.

CASO CLÍNICO

Se trató de una mujer de 18 años de edad que fue admitida en el Hospital ABC por un padecimiento de un mes de evolución caracterizado por claudicación de ambos miembros superiores, pero de mayor intensidad en el derecho, adormecimiento, palidez y dolor asociados con actividad física y elevación de la extremidad. Dos semanas después se agregó a este cuadro cefalea frontal opresiva. También señaló sufrir de dolor en la región del masetero de seis meses de evolución; así como caída de cabello, fotofobia (principalmente derecha) y tres episodios de dolor precordial un mes antes de su ingreso.

Entre sus antecedentes de importancia, refirió que tres meses antes había sufrido un cuadro de fiebre que requirió de hospitalización. En esa ocasión se le encontró con cefalea, evacuaciones pastosas disminuidas en consistencia, dolor abdominal tipo cólico y lesiones en piel compatibles con eritema nodoso. Se le realizaron reacciones febriles que mostraron una reacción serológica de Widal tífico O de 1:320; la velocidad de sedimentación globular se detectó en 42 mm; también presentó datos de anemia normocítica normocrómica. Debido a esto se inició tratamiento con 400 mg de ciprofloxacina, administrados cada 12 horas por vía endovenosa durante cuatro días; después continuó con 500 mg de ciprofloxacina administrados por vía oral por 10 días más. La paciente fue dada de alta por mejoría, sin fiebre y control serológico tífico de 0 1:80. Aproximadamente un mes después inició su padecimiento actual descrito en el párrafo anterior.

Al ingresar en nuestro hospital, la exploración física evidenció hiperemia conjuntival severa, lívedo reticularis en tronco y piernas, así como carotidina.

Los pulsos estaban ausentes en el brazo izquierdo y disminuidos en el derecho. Presentó dolor abdominal a la palpación en epigastrio e hipocondrio izquierdo.

Sus exámenes de ingreso mostraron anemia normocítica normocrómica, leucocitosis de 18,000 y velocidad de sedimentación globular elevada. La reacción serológica de Widal tífico O fue positiva incluso a una titulación de 1:640. Con base en la sintomatología de la paciente, se decidió realizar panaortografía. Este estudio evidenció estenosis a nivel de la subclavia derecha y datos inflamatorios en la subclavia izquierda; no se detectaron anomalías en cayado aórtico, aorta torácica y abdominal ni en arterias renales e iliacas (*Figuras 1, 2 y 3*). Dado el grave cuadro y debido a que la paciente presentaba dolor precordial con características de angor se realizó estudio de gammagrafía cardiaca con dipiridamol (MIBI), el cual resultó normal. Se inició tratamiento a base de 1 g de metil-

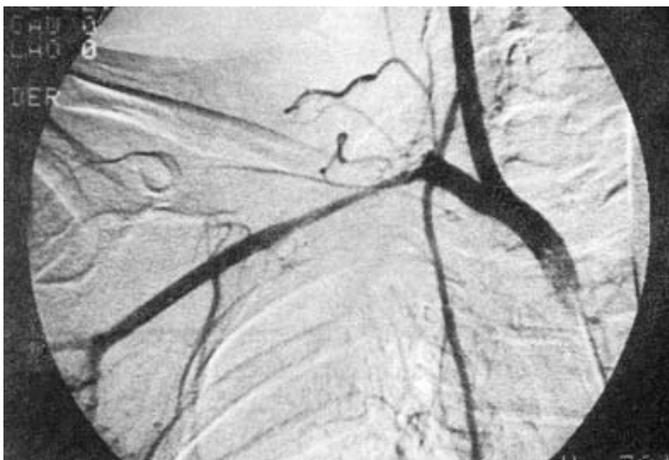


Figura 1. Arteriografía de subclavia derecha que muestra estenosis.



Figura 2. Arteriografía a nivel de aorta abdominal, normal.

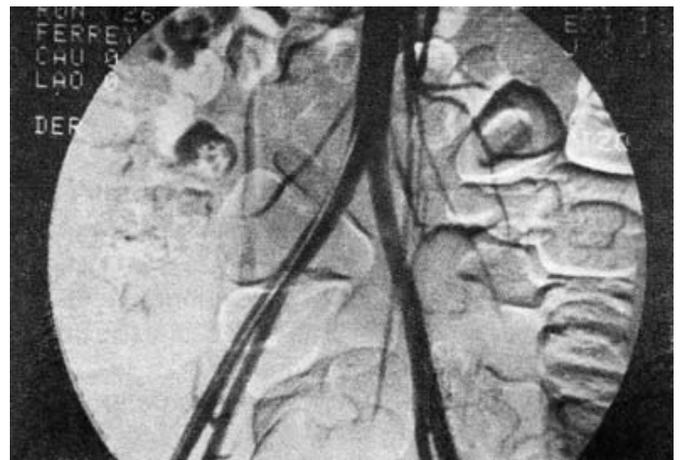


Figura 3. Arteriografía a nivel de iliacas, normal.

Cuadro I. Porcentaje de síntomas más frecuentes en la arteritis de Takayasu.

| Autor | Año | Número de pacientes | Ataque al estado general % | Pérdida de peso % | Fiebre % | Cefalea % | Mareo % |
|-----------|------|---------------------|----------------------------|-------------------|----------|-----------|---------|
| Nakao | 1967 | 84 | 35 | 5 | 20 | — | — |
| Fraga | 1972 | 22 | 40 | 4 | — | 50 | — |
| Lupi | 1977 | 107 | 56 | 22 | 18 | 57 | — |
| Shelhamer | 1985 | 20 | 30 | — | — | 50 | 20 |
| Hall | 1985 | 32 | 50 | 38 | 44 | 28 | 41 |
| Kerr | 1994 | 60 | 30 | 20 | 30 | 35 | 20 |

Cuadro II. Porcentaje de manifestaciones cardiovasculares más frecuentes en la arteritis de Takayasu.

| Autor | Año | Número de pacientes | Disnea de esfuerzo % | Angina % | Claudicación % | Déficit de pulso % | Soplo vascular % | HAS % |
|-------------|------|---------------------|----------------------|----------|----------------|--------------------|------------------|-------|
| Nakao | 1967 | 84 | 18 | 13 | — | 2.3 | — | 52 |
| Fraga | 1972 | 22 | 9 | — | 59 | — | — | — |
| Lupi | 1977 | 107 | 72 | 11 | 29 | 96 | 94 | 72 |
| Shelhamer | 1985 | 20 | — | 16 | 9 | 50 | 94 | 41 |
| Subramanyar | 1985 | 20 | 25 | 25 | 45 | — | — | — |
| Hall | 1985 | 32 | 30 | 9 | — | 93 | — | 76 |
| Kerr | 1994 | 60 | 10 | 18 | 70 | 60 | 84 | — |

Abreviaturas: HAS = Hipertensión arterial sistémica.

prednisolona por vía endovenosa por tres días; después continuó con 60 mg de prednisona administrados por vía oral y por día. Con esta terapia consiguió una rápida y notable mejoría de su sintomatología, incluyendo recuperación del pulso radial derecho. Fue dada de alta para continuar su vigilancia y tratamiento como paciente externa.

DISCUSIÓN

Savory, en 1956, y Kussmaul, en 1872, describieron casos de arteritis de origen desconocido que afectaba la aorta y sus ramas. En 1908, Takayasu consiguió el caso de una mujer joven con lesiones en fondo de ojo caracterizadas por anastomosis arteriales, exudados y hemorragia en flama.¹⁴ En México existen publicadas grandes series de casos de arteritis de Takayasu; sin embargo, la epidemiología de este padecimiento se desconoce. La mayor cantidad de casos ha sido registrada en Japón.

La arteritis de Takayasu se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino y con una relación entre mujeres y hombres que fluctúa de 8.5:1 a 5.7:1;^{1,4,6,9} habitualmente la edad de presentación oscila entre los 20 y 30 años de edad.¹⁻⁹ Los estudios de Lupi,^{1,2} Fraga,⁴ Nakao,⁶ Hall,⁷ Kerr⁸ y Shelhamer⁹ han logrado establecer los hallazgos clínicos y arteriográficos que ocurren en pacientes con arteritis de Takayasu.

Los síntomas generales observados con más frecuencia son: malestar general, pérdida de peso, fiebre, cefalea y mareo. El 46% de los casos presentan cefalea y el 45% malestar general; precisamente son éstos los síntomas predominantes en los cuadros agudos^{1,4,6,9} (Cuadro I).

La presencia de cefalea, malestar general y mareo que refirió la paciente atendida por nosotros correlaciona con lo informado en otras series y apoya clínicamente el diagnóstico de arteritis de Takayasu.

Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes consignadas en diversas series se muestran en el cuadro II. Las principales son el soplo vascu-

lar, presente en el 84 al 94%. Otras manifestaciones fueron muy variables; la insuficiencia cardiaca sólo ha sido registrada en una serie en la cual tuvo una frecuencia 36% de los casos;^{1,9} la insuficiencia aórtica valvular se ha encontrado en 7 a 20% de los casos, mientras que la insuficiencia mitral lo ha sido en 5 a 11%.^{1,4,7,9,12} Respecto a nuestra paciente, los electrocardiogramas no sugirieron isquemia; sin embargo, por características clínicas congruentes con angor, se decidió realizar un estudio de gammagrafía con dipiridamol el cual fue negativo en sus dos etapas para isquemia. El dato clínico más sugestivo fue la claudicación de miembros superiores con ausencia de pulsos, manifestaciones características que condujeron a la arteriografía. En el *cuadro II* observamos que estos dos hallazgos también fueron frecuentes con un intervalo de 9 a 70% para la claudicación y de 2.3 a 93% para el déficit de pulso. Creemos que la variación observada tiene que ver con el tiempo de evolución y el momento en que se realizó el examen físico.^{1,3,6,9}

La paciente presentó alteraciones visuales caracterizadas por epiescleritis y fotofobia en su segundo ingreso, seguramente como un proceso inmunológico como se observa en otras entidades reumatológicas. Su fondo de ojo se encontró normal.

Las manifestaciones cutáneas son poco frecuentes en la arteritis de Takayasu. En la serie de Lupi¹ se encontró eritema indurado de Bazin en 26% de los casos y adenopatía tuberculosa en 14%. Esto puede deberse a que la tuberculosis es endémica en

nuestro país. Nakao,⁶ en una serie de 82 pacientes, observó eritema indurado de Bazin en sólo un caso (0.01%), eritema nodoso en cinco (6%) y pioderma gangrenoso en uno (0.01%). Es importante recalcar que las lesiones en arteritis de Takayasu con características de eritema nodoso se deben biopsiar, ya que Cajigas¹⁵ señala cuatro casos que clínicamente fueron diagnosticados como eritema nodoso, los cuales al realizárseles biopsia tuvieron como diagnóstico final el de poliarteritis nodosa cutánea.

En un estudio europeo retrospectivo de 80 casos de arteritis de Takayasu,¹⁶ se encontró que el fenómeno de Raynaud es la manifestación cutánea más frecuente (14%) seguido por el pioderma gangrenoso (11%) y por eritema nodoso. Es importante comentar que ninguno de los trabajos menciona si puedan coexistir dos o más lesiones diferentes.

La paciente presentó en su primer ingreso lesiones compatibles con eritema nodoso, las cuales se autolimitaron en algunos días y dos semanas antes de su segundo ingreso volvieron a aparecer. Debido a la asociación descrita entre arteritis de Takayasu y tuberculosis se realizaron diversos exámenes, pero resultaron negativos (PPD y radiografía de tórax normales; no presentó adenomegalias y el sedimento urinario no tuvo alteraciones). Sobre la posible asociación entre arteritis de Takayasu y tuberculosis, existen algunas series que apoyan dicha relación y otras que la niegan. Rojas¹⁶ determinó anticuerpos de micobacterias y complejos inmunes circulantes en sujetos con enfermedad en estado in-

Cuadro III. Porcentaje de afección vascular en la arteritis de Takayasu.

| Autor | Año | AA % | AD % | Subclavia % | Carótida % | Vertebral % | Pulmonar % | Mesentérica % | Renal % |
|-----------|------|---------|---------|----------------|---------------|----------------|---------------|------------------|------------|
| Fraga | 1972 | 40 | 18 | 65 | 22 | 15 | — | 18 | 18 |
| Lupi | 1977 | 27 | 67 | 85 | 44 | 19 | 14 | 14 | 62 |
| Shelhamer | 1985 | 66 | 66 | 80 | 69 | 38 | — | 80 | 76 |
| Hall | 1985 | — | — | 80 | 47 | 25 | — | 5 | 20 |
| Kerr | 1994 | 17 | 17 | 93 | 58 | 35 | — | 18 | 38 |

Tipos de lesión arterial en la arteritis de Takayasu

| | I | II | III | IV |
|----------|----------------------------|-----------------|----------------------------------|--|
| Afección | Cayado aórtico y sus ramas | Aorta abdominal | Cayado aórtico y aorta abdominal | Cualquier lesión más afección de arterias pulmonares |

activo; ninguno presentó positividad para complejos inmunes y 12% tuvieron anticuerpos antimicobacteria (tres pacientes); sin embargo, el estudio no fue comparado con un grupo control, es decir, un grupo con enfermedad activa y otro con enfermedad inactiva. El estudio realizado por Hernández Pando,¹¹ en el cual comparó tres grupos: uno con arteritis de Takayasu, otro con tuberculosis y uno de sujetos sanos, describió un antígeno llamado P-38 que es específica de *M. tuberculosis*. El P-38 se encontró en el 55% de los pacientes con arteritis de Takayasu y en el 80% de los pacientes con tuberculosis, pero no se encontró en los individuos sanos.

Dentro de los exámenes de laboratorio y gabinete señalados en las series revisadas, se prestó importancia a la velocidad de sedimentación globular como marcador de actividad de la arteritis de Takayasu;^{1,4,7,9,14} otros hallazgos frecuentes son anemia normocítica normocrómica y leucocitosis.^{1,4,9,14}

Otro aspecto importante en estos pacientes es la realización de una panaortografía; este estudio es el estándar de oro para el diagnóstico.¹⁷ El cuadro III muestra los sitios de afección ya sea por la presencia de estenosis o de aneurismas. De acuerdo a los estudios de Lupi,^{1,2} Nakao⁶ e Ishikawa,^{3,5} el tipo más frecuente es el III con 50-60% de los casos; el segundo es el tipo IV con 20-40% de los casos, aunque en la serie de Nakao no se registró ningún caso; el tercero es el tipo II con 10-15% de los casos y, por último, el tipo I con 8-12% de los casos. Respecto a nuestra paciente, ella presentó una lesión que obstruía más del 80% de la luz y cambios inflamatorios

en la subclavia derecha (Figura 1), considerada como lesión tipo I.

Nuestra paciente inició su padecimiento actual con un cuadro clínico sugestivo de fiebre enteral, con una serología positiva para *Salmonella tify*; y si bien los cultivos no fueron positivos para establecer el diagnóstico definitivo, sí presentó una respuesta al tratamiento ya que, después de un curso de ciprofloxacina por 14 días, la fiebre, la cefalea y el malestar general desaparecieron, normalizándose también su serología. En el segundo cuadro presentó claudicación y disminución de pulso con serología positiva con titulación de 1:640 para tífico O; por esta razón, junto con la terapia para arteritis de Takayasu, se inició tratamiento para salmonelosis.

Debido a la ausencia de hemocultivos positivos para *Salmonella*, no podemos asegurar que la paciente haya tenido fiebre tifoidea; así, aunque la elevación serológica de la reacción de Widal no ha sido registrada en asociación con arteritis de Takayasu, el cuadro inicial mejoró con tratamiento antimicrobiano.

Behar¹⁸ comentó que las enfermedades autoinmunes son síndromes clínicos, en los que aparece daño al tejido normal como resultado de una respuesta aberrante del sistema de defensa contra antígenos normales de la misma persona. El mecanismo central de estas enfermedades es un defecto en la tolerancia inmunológica y, como resultado de esto, la activación y expansión de clones de linfocitos T y B específicos contra antígenos de la misma persona con la producción al mismo tiempo de au-

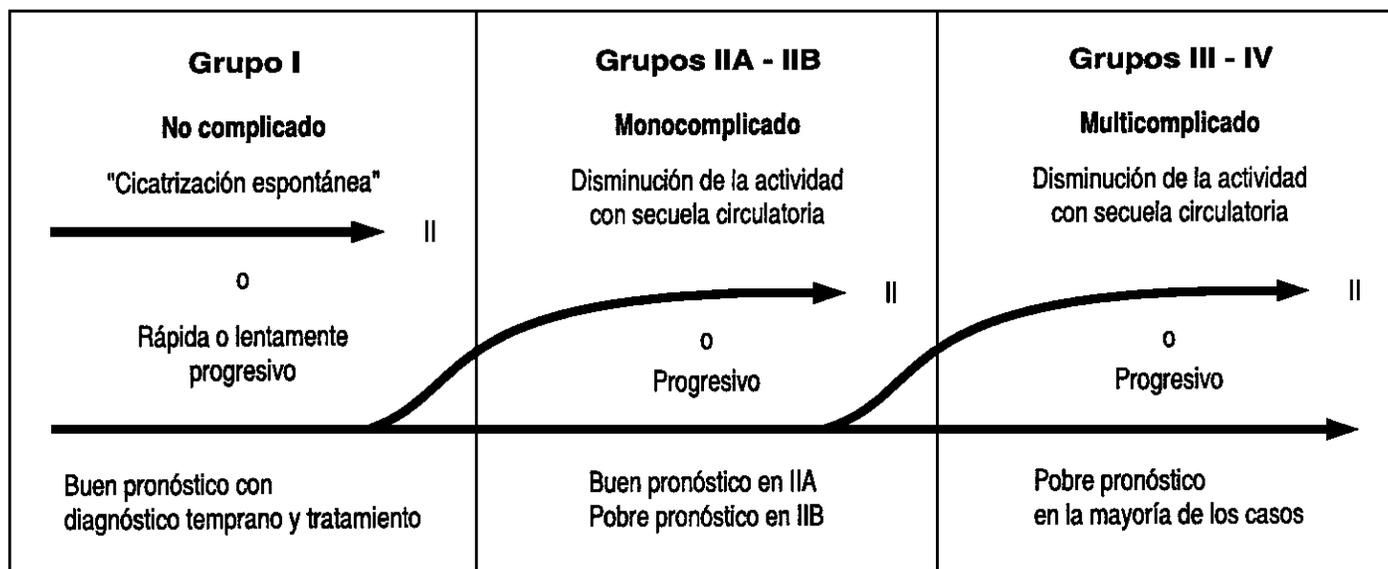


Figura 4. Historia natural de la arteritis de Takayasu.

toanticuerpos y una gran cantidad de citocinas, así como de mediadores de la inflamación. Behar habla sobre la hipótesis llamada «mímica molecular» en la cual describe que cierto tipo de antígenos pueden ser compartidos por el microorganismo y el huésped (inmunidad celular cruzada). Otras de las hipótesis mencionadas por Behar es la que señala a la persistencia de antígenos y de patógenos como el gatillo para disparar una reacción de autoinmunidad. Una tercera hipótesis relaciona la presencia de superantígenos bacterianos, los cuales ejercen sus efectos sobre las células T a través de los receptores antigénicos a las moléculas de histocompatibilidad clase II (CMH clase II), expresadas en otras células sin procesar ningún antígeno.

El pronóstico de estos pacientes depende del momento en que se sospecha la entidad y se establece su diagnóstico para iniciar en forma temprana su tratamiento y evitar así sus complicaciones ulteriores (Figura 4).

Existen diversos tratamientos. Dentro de ellos se encuentra el uso de esteroides^{3,5,7,9} como terapia inicial. En casos de recaídas, se ha observado que el empleo de medicamentos citotóxicos (como el metotrexato) junto con esteroides¹⁹ ha tenido muy buena respuesta; incluso algunos pacientes han llegado a suspender su terapia con esteroides. El tratamiento con cirugía fue propuesto desde 1964, sobre todo para aquellos pacientes con estenosis localizadas y/o aneurismas; pero la principal limitante es precisamente que en la mayoría el padecimiento no es localizado y que, por otro lado, muchos de los casos responden al tratamiento médico. En la presente década se ha hecho uso de la angioplastia percutánea; con este tratamiento la limitante es que sólo brinda mejoría temporal y que, normalmente, los pacientes tienen que someterse a múltiples procedimientos.²⁰

BIBLIOGRAFÍA

- Lupi E et al. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94-103.
- Lupi E et al. pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest* 1975; 67: 69.
- Ishikawa K et al. Natural history and classification of occlusive Thromboaropathy. *Circulation* 1978; 57(1).
- Fraga A et al. Takayasu's arteritis: Frequency of systemic manifestations (study of 22 patients) and favorable response to maintenance steroid therapy. *Arthritis Rheum* 1972; 15(6): 617-623.
- Ishikawa A et al. Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thromboaropathy. *Am J Card* 1981; 47: 1026-1032.
- Nakao K et al. Takayasu's arteritis (clinical report of 84 patients). *Circulation* 1967; 35: 1141-1155.
- Hall S et al. Takayasu's arteritis: A study of 32 North American patients. *Medicine* 1985; 64(2): 89-99.
- Kerr G et al. Takayasu's arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-929.
- Shelhamer J et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121-126.
- Castro G. HLA A and B antigens in Takayasu's arteritis. *Rev Invest Clin (Mex)* 1982; 34: 15-17.
- Hernández-Pando R. Arteritis de Takayasu. Prueba seroinmunológica de su relación con infección por micobacterias. *Arch Inst Cardiol Mex* 1994; 64: 331-337.
- Subramanyan R. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's arteritis). *Circulation* 1989; 80(3): 429-437.
- Castresana C. Erythema nodosum and Takayasu's arteritis after immunization with plasma derived hepatitis B vaccine. *J Rheum* 1993; 20: 1417-1418.
- Takayasu M. A case with unusual changes of the central retinal vessels. *Acta Soc Ophthal Jap* 1908; 12: 554.
- Cajigas J. Association between Takayasu's arteritis and cutaneous polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1987; 62: 382-384.
- Rojas O. Anticuerpos circulantes a productos de micobacterias y complejos inmunes circulantes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981; 51: 1985-1988.
- Lande A. The value of total aortography in the diagnosis of Takayasu's arteritis. *Radiology* 1975; 114: 287-297.
- Behar S. Mechanisms of autoimmune disease induction. *Arth Rheum* 1995; 38: 458-476.
- Hoffman G. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu's arteritis with methotrexate. *Arth Rheum* 1994; 37: 578-582.
- Liang G. Multiple percutaneous transluminal angioplasties and low dose pulse methotrexate for Takayasu's arteritis. *J Rheum* 1989; 16: 1370-1373.
- Perniciaro C. Cutaneous extravascular necrotizing granuloma in a patient with Takayasu's arteritis. *Arch dermatol* 1986; 122: 201-204.
- Perniciaro C. Manifestations of Takayasu's arteritis. *J Am Acad Derm* 1987; 17(6): 998-1005.
- Frances C. Cutaneous manifestations of Takayasu's arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica* 1990; 181: 266-272.
- Pujol R. ¿Qué haría usted ante un eritema nodoso? *Medicina Integral* 1987; 1(9): 399-405.
- Arend W. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arth Rheum* 1990; 33(8): 1129-1134.
- Rahman A. Cutaneous necrotizing vasculitis complicating Takayasu's arteritis with review of cutaneous manifestation. *J Rheum* 1985; 12: 607-610.
- Austen G. Surgical treatment of pulseless disease. *New Eng J Med* 1964; 270(23): 1228-1232.

Dirección para correspondencia:

Dr. Villela LM
Hospital ABC, 3er piso
Departamento de Medicina Interna
Sur 136 núm. 116
Col. Las Américas
01120 México, D.F.