

## Enfermedad de Takayasu en un adolescente de 14 años

A.M. Fita<sup>1</sup>, M. Caballero Caballero<sup>2</sup>, A. Begazo Cruz<sup>4</sup>, P. Vela Sempere<sup>4</sup>

<sup>1-3</sup>Servicio de Pediatría. <sup>4</sup>Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante

### Resumen

La arteritis de Takayasu es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta a los grandes vasos, con predilección por la aorta y sus ramas. Describimos el caso de un adolescente de 14 años con arteritis de Takayasu, con una estenosis moderada de los troncos supraaórticos y una dilatación aneurismática de la aorta ascendente y descendente. En el tratamiento de base se administraron corticoides, inmunosupresores y fármacos biológicos (infiximab y tocilizumab). Durante el periodo de tratamiento, el paciente desarrolló una tuberculosis pulmonar que fue tratada sin complicaciones.

**Palabras clave:** Arteritis de Takayasu, vasculitis, pediatría, tratamiento inmunosupresor, fármacos biológicos.

### Abstract

*Title:* Takayasu arteritis in a 14 year-old teenager

Takayasu arteritis is a chronic inflammatory disease that affects the large vessels, with a predilection for the aorta and its branches. We describe the case of a 14 year-old boy, consisting in moderate supra-aortic stenosis and aneurysmal dilatation of the ascending and descending aorta. The base treatment was corticosteroids, in combination with immunosuppressive drugs and biologic agents (infiximab and tocilizumab). During treatment period, the patient suffered a pulmonary tuberculosis, who was treated without problems.

**Keywords:** Takayasu arteritis, vasculitis, pediatrics, immunosuppressive treatment.

### Introducción

La arteritis de Takayasu (ATK), o «enfermedad sin pulso», es la tercera vasculitis más frecuente en la infancia, después de la púrpura de Henoch-Schönlein y la enfermedad de Kawasaki<sup>1</sup>. Es una enfermedad granulomatosa crónica, progresiva, inflamatoria y obliterativa, que afecta a los vasos de mediano y gran

Fecha de recepción: 30/08/14. Fecha de aceptación: 18/12/14.

**Correspondencia:** A.M. Fita. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante Correo electrónico: fitaanamaria@gmail.com

**Cómo citar este artículo:** Fita AM, Caballero Caballero M, Begazo Cruz A, Vela Sempere P. Enfermedad de Takayasu en un adolescente de 14 años. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(6): e136-e142.

calibre, la aorta y sus ramas principales, los troncos supraaórticos (carótidas comunes, tronco braquiocefálico y subclavias)<sup>2</sup>. En pediatría es una enfermedad rara, sobre la que se han realizado pocos estudios con una casuística y un tiempo de seguimiento considerables.

Clásicamente se consideran dos fases en la evolución: una primera fase sistémica inicial, en la que los pulsos están conservados, que se caracteriza por la presencia de síntomas constitucionales (fiebre, malestar general, pérdida de peso, reactantes de fase aguda elevados...), y una fase tardía u oclusiva, con síntomas secundarios a los fenómenos isquémicos del territorio afectado y alteración de pulsos (claudicación, síncope...)<sup>3</sup>. La tasa de mortalidad a los 5 años del diagnóstico es de hasta un 35%, y se acompaña de una importante morbilidad<sup>4-6</sup>.

El diagnóstico se realiza según los criterios de la EULAR/PRINTO/PRES, y es difícil establecerlo en la fase precoz debido a la inespecificidad de los síntomas y parámetros de laboratorio<sup>7</sup>.

Presentamos el caso de un adolescente de 14 años que se inició con un cuadro constitucional, con una evolución tórpida a pesar del uso de diferentes fármacos, y en el que la exploración física fue clave para el diagnóstico.

### **Caso clínico**

El paciente ingresó en el servicio de pediatría para el estudio de un síndrome constitucional de 2 meses de evolución, consistente en pérdida de peso de 5 kg, molestias abdominales, astenia y mareos ocasionales. Mostraba un regular estado general, con hepatomegalia y esplenomegalia, sin otros datos de interés en la exploración. En las pruebas complementarias destacaba una leucocitosis de  $12.510/\text{mm}^3$  (un 73% de polimorfonucleares), plaquetas  $6 \times 10^9/\text{L}$ , hemoglobina 9,8 g/dL, AST 371 U/L, ALT 288 U/L y proteína C reactiva de 8,54 mg/dL. El resto del estudio fue normal. Durante el ingreso presentó unas constantes vitales normales y picos febriles diarios de hasta 38,2 °C, mejorando el estado general, por lo que se dio el alta con diagnóstico de síndrome constitucional en estudio. Se realizaron controles posteriores, en los que persistían los parámetros alterados. Tres meses después consultó por presentar dolor y claudicación en el miembro inferior derecho, observándose un cordón fibrótico violáceo en el muslo y la pierna. Una ecografía Doppler reveló una trombosis del tronco de ambas safenas internas y la vena femoral común izquierda. En la exploración presentaba un soplo protomesosistólico II/VI de alta frecuencia, pulsos radiales y braquiales débiles, femorales saltones y pedios ausentes, así como hipotensión en las cuatro extremidades. El estudio ecocardiográfico mostró una dilatación de la aorta ascendente y descendente y del tronco pulmonar, con flujo retrógrado patológico en la aorta abdominal y pérdida de pulsatilidad del tronco braquiocefálico derecho. En el estudio eco-Doppler de los troncos supraaórticos se detectó un aumento del grosor íntima-media con fenómeno de robo en ambas subclavias. Con la sospecha de ATK, se inició tratamiento corticoideo (1 mg/kg/día) y heparina de bajo peso molecular. Para confirmar el diagnóstico se realizó una angiorresonancia magnética (angio-RM) de la aorta, que mostró una dilatación de la aorta ascendente con tramo aneurismático

y una estenosis de ambas subclavias, la arteria vertebral izquierda y mesentérica, con dilatación de la arteria pulmonar, hallazgos compatibles con una ATK (figura 1). Se completó el estudio observándose una afectación de las carótidas y el tronco braquiocefálico, así como una alteración en el calibre de las arterias de los miembros inferiores. El estudio de coagulación mostró una heterocigosis en la variante alélica del gen de la protrombina (factor II) G20210A, por lo que se mantuvo el tratamiento anticoagulante. Se inició tratamiento con micofenolato mofetil (MMF) como ahorrador de corticoides, pero tuvo que ser suspendido al décimo día porque el paciente presentó un aumento de las transaminasas. Se sustituyó por infliximab, anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad funcional del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, con lo que se observó un notable descenso de los reactantes de fase aguda y una mejoría clínica, con presiones arteriales en rango normal para la edad del paciente. Tras la cuarta dosis, hubo que interrumpir el tratamiento por la aparición de reacciones infusionales que no se controlaron a pesar de utilizar premedicación. El paciente había desarrollado un síndrome de Cushing y continuaba requiriendo dosis elevadas de prednisona, sin conseguir normalizar los parámetros inflamatorios, por lo que, basándonos en los datos de la bibliografía, iniciamos tratamiento con tocilizumab intravenoso (fármaco biológico que inhibe la interleucina 6) en una dosis igual a la utilizada en la enfermedad de Still, de 8 mg/kg cada 2 semanas. Los datos analíticos mejoraron (figura 2) y se pudo disminuir la dosis de prednisona progresivamente. Tras 1 año con buena evolución clínica y analítica, el paciente desarrolló una tuberculosis pulmonar (pese a tener pruebas de tuberculina [PT] negativas previamente al inicio del tratamiento), que respondió de forma satisfactoria y sin complicaciones a los fármacos tuberculostáticos. Actualmente el paciente permanece estable, sin precisar corticoides ni inmunosupresores. El control mediante angio-RM realizado 2 años después del diagnóstico mostraba una importante mejoría en las estenosis observadas en ambas arterias subclavias y carótidas comunes, si bien se detectó una mayor dilatación aneurismática de la aorta.

## Discusión

La ATK es una enfermedad rara en la edad pediátrica. Tanto la etiología como la incidencia son desconocidas. Kerr et al.<sup>2</sup> incluyeron en su estudio un 30% de pacientes pediátricos, cuya incidencia en todas las edades fue de 2,6/1.000.000. En Japón, el 20% de los casos se presenta en menores de 19 años de edad, y sólo el 2% en menores de 10 años; en India, el 27,6% de los casos corresponden a menores de 20 años<sup>8-11</sup>. La relación mujer:varón es menor que en los adultos, alrededor de 8:1<sup>8,11</sup>.

En la bibliografía se menciona un retraso diagnóstico que abarca desde varios meses hasta unos años. Zhu et al.<sup>12</sup> describieron una cohorte de 14 pacientes pediátricos en China, en la que el promedio de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico confirmado por angiografía osciló entre 2 y 4 meses, pero en otras series el retraso en el diagnóstico es de aproximadamente de 19 meses. En nuestro caso se confirmó el diagnóstico de ATK con los hallazgos de angio-RM a los 5 meses del inicio de los síntomas, lo que refleja la dificultad de realizar un diagnóstico precoz, dada la ausencia de síntomas y marcadores de laboratorio específicos.

En cuanto a las técnicas de diagnóstico por la imagen, la angiografía se ha considerado hasta hace poco el patrón estándar, pero dado que no es una técnica exenta de riesgos, se ha sustituido en los últimos años por las técnicas no invasivas, como la ecografía Doppler color, la angio-RM y la tomografía computarizada<sup>13</sup>.

No existen estudios controlados en pediatría que evalúen diferentes protocolos de tratamiento. Éste se basa en la terapia inmunosupresora: glucocorticoides, metotrexato, azatioprina, agentes anti-TNF alfa, MMF, ciclofosfamida o agentes biológicos. Nosotros administramos corticoides como tratamiento de base asociados a MMF como inmunosupresor, e infliximab como anticuerpo monoclonal anti-TNF, que tuvieron que suspenderse por la aparición de efectos adversos. Se decidió instaurar tratamiento con tocilizumab como segundo fármaco biológico de distinta diana terapéutica, en función de los resultados publicados por Mancheño et al.<sup>14</sup> en el tratamiento de una niña de 3 años con ATK resistente a los demás inmunosupresores. Se obtuvo una remisión sintomática a las 2 semanas del inicio del tratamiento y una mejoría de las lesiones arteriales observadas en los controles de angio-RM a los 3 meses y a los 2 años del diagnóstico.

El paciente de este caso desarrolló una tuberculosis pulmonar durante el tratamiento con tocilizumab, pese a ser la PT negativa en el estudio previo al inicio del tratamiento inmunosupresor. Pensamos que se trataba de una primoinfección, por coincidir con varios casos de tuberculosis detectados en el entorno familiar. El Quantiferon-TB-Gold in Tube® (QFT-G-IT) (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia) en combinación con la PT puede ser útil para el diagnóstico de una infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a tratamiento con anti-TNF, en un país de incidencia intermedia de tuberculosis como España. Se ha visto que la prueba de QFT-G-IT posee una mayor especificidad comparada con la PT, sobre todo en la población vacunada con BCG (bacilo Calmette-Guérin), y una mayor sensibilidad en los pacientes inmunodeprimidos, aunque actualmente no hay recomendaciones claras acerca de su uso en los pacientes candidatos a recibir terapia anti-TNF ante la ausencia de estudios prospectivos amplios que lo demuestren<sup>15</sup>.

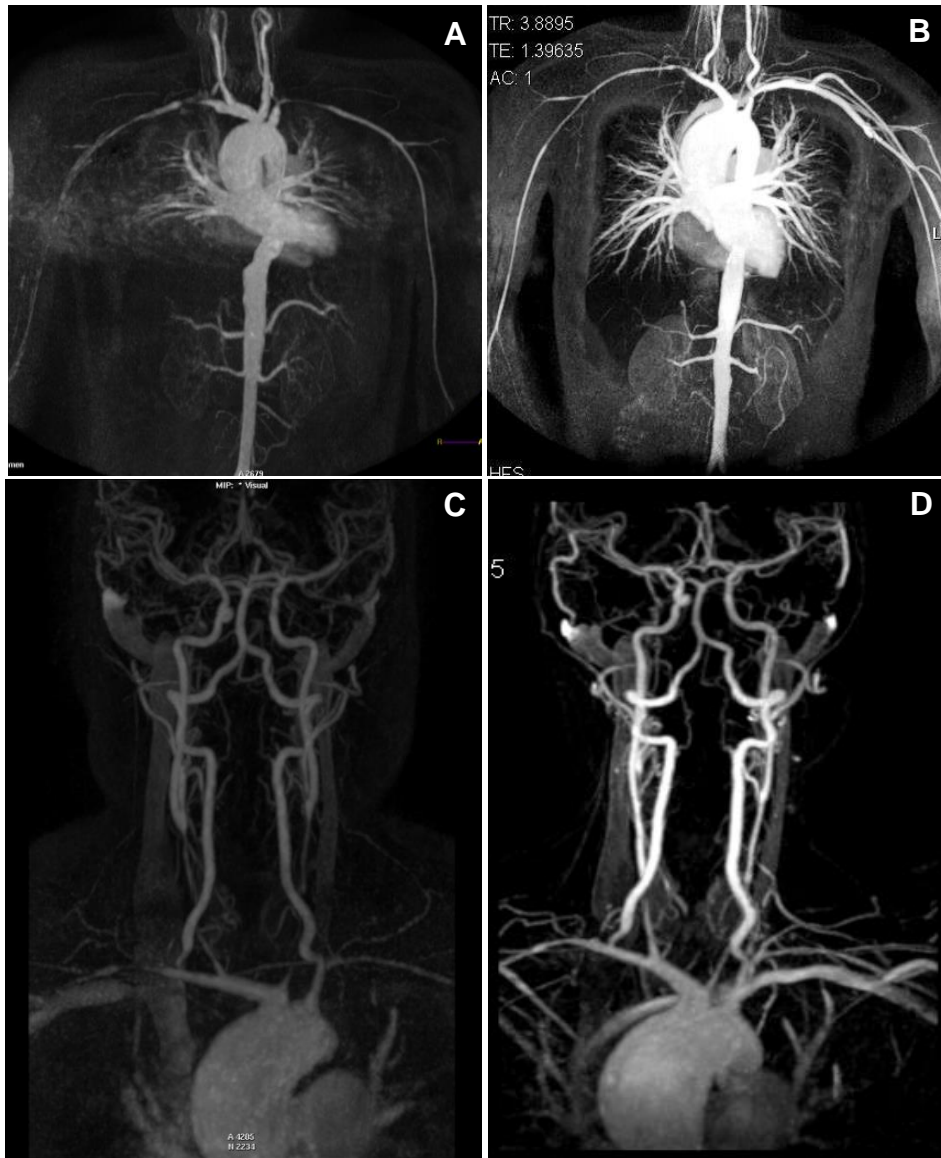
## Conclusión

La ATK es una enfermedad potencialmente devastadora con altas tasas de mortalidad y morbilidad en niños. Un diagnóstico temprano y un tratamiento apropiado son importantes para prevenir las complicaciones relacionadas y en este contexto debería ser fundamental la palpación de los pulsos periféricos, ya que, además de ser una práctica asequible, aporta información inmediata al examinador.

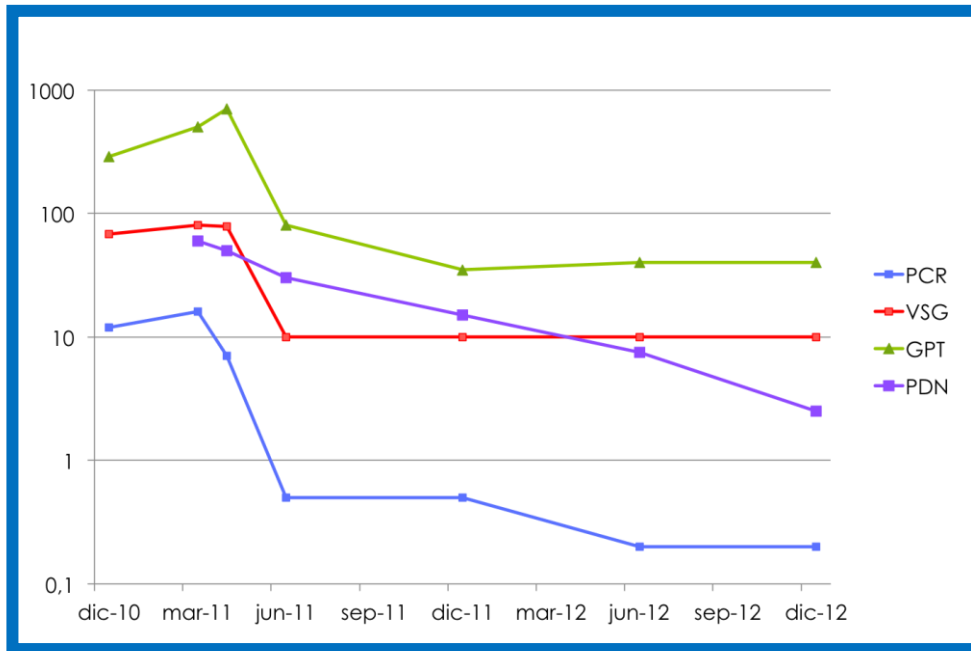
## Bibliografía

1. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16: 411-425.
2. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 919-929.
3. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 481-486.

4. Hong CY, Yun YS, Choi JY, Sul JH, Lee KS, Cha SH, et al. Takayasu arteritis in Korean children: clinical report of seventy cases. *Heart Vessels*. 1992; 7 Supl: 91-96.
5. Morales E, Pineda C, Martínez-Lavín M. Takayasu's arteritis in children. *J Rheumatol*. 1991; 18: 1.081-1.084.
6. Brunner J, Armstrong D, Feldman BM, Schneider R, Benseler S. Childhood stroke as the presentation of Takayasu's arteritis: diagnostic delay can cause catastrophic complications. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1.228-1.230.
7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara, 2008 (II): Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 798-806.
8. Kerr GS. Takayasu arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21: 1.041-1.057.
9. Keystone EC. Takayasu's arteritis. En: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. Londres: Mosby, 1998; 7.25.1-7.25.4.
10. Jain S, Sharma N, Singh S, Bali HK, Kumar L, Sharma B. Takayasu arteritis in children and young Indians. *Int J Cardiol*. 2000; 75:153S-157S.
11. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*, 3.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: WB Saunders, 1995.
12. Zhu WH, Shen LG, Neubauer H. Clinical characteristics, interdisciplinary treatment and follow-up of 14 children with Takayasu arteritis. *World J Pediatr*. 2010; 6: 342-347.
13. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitis G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42: 401-412.
14. Bravo Mancheño B, Perin F, Rodríguez Vázquez del Rey MM, García Sánchez A, Alcázar Romero PP. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis. *Pediatrics*. 2012; 130.
15. García GM, Fernández VB, Juan AM, Payeras AC, Cifuentes CL, Taberner RF, et al. Use of Quantiferon-TB-Gold in Tube<sup>®</sup> test for detecting latent tuberculosis in patients considered as candidates for anti-TNF therapy in routine clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31: 76-81.



**Figura 1.** Reconstrucciones en plano coronal de estudios de angio-RM. A) En el momento del diagnóstico se observa una dilatación de la aorta ascendente (38 mm), estenosis focales proximales de la arteria subclavia derecha y arteria vertebral izquierda, así como tramo estenótico de aproximadamente 4 cm en arteria subclavia izquierda proximal de 4 cm. B,C) En el estudio de control al año se observan ambas arterias carótidas comunes con un calibre filiforme, persistiendo las estenosis de ambas subclavias. C) Dos años después del tratamiento con tocilizumab se observa una recanalización parcial de ambas arterias carótidas comunes, persistiendo filiforme tan sólo el tercio proximal, así como una clara mejora en el calibre de ambas subclavias



**Figura 2.** Evolución de los parámetros analíticos del paciente. HBPM: heparina de bajo peso molecular; IFX: infliximab (5 mg/kg/6 semanas; suspendido debido a una reacción alérgica); MMF: micofenolato mofetil (1 g/día; suspendido por la aparición de hipertransaminasemia); PDN: prednisona (1 mg/kg/día oral); RFA: reactantes de fase aguda