



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Aortitis no infecciosa: experiencia con tocilizumab en un hospital comarcal



Vicente Aldasoro Cáceres^{a,*}, Rosario Ibáñez Bosch^a, Nathalí Rivas Zavaleta^b, Belén Álvarez Rodríguez^c, Juan José Intxausti Irazábal^d, Juan Ramón de Dios Jiménez de Aberasturi^c, Ana Ruibal Escribano^c, Olga Maíz Alonso^e y Jaime Calvo Alén^c

^a Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^c Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz, España

^d Hospital de Mendara, Mendara, Guipúzcoa, España

^e Hospital Universitario Donostia, Donostia-San Sebastián, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de agosto de 2017

Aceptado el 21 de diciembre de 2017

On-line el 15 de febrero de 2018

Palabras clave:

Aortitis

Polimialgia reumática

Arteritis de células gigantes

Tomografía por emisión de positrones

Tocilizumab

R E S U M E N

Objetivos: Describir pacientes con aortitis no infecciosa y su respuesta al tratamiento de un hospital comarcal.

Métodos: Revisión de pacientes con aortitis no infecciosa, técnica diagnóstica utilizada y tratamiento inmunosupresor recibido.

Resultados: Se encontraron 8 pacientes (7 mujeres y un hombre) diagnosticados de aortitis mediante tomografía por emisión de positrones (PET). La mediana de edad fue de 69 años (IQR 62-72,2). Tocilizumab (TCZ) mejoró los síntomas, la VSG y la PCR a los 3 meses del tratamiento ($p < 0,001$ y $p < 0,012$, respectivamente) en los 6 pacientes en que se utilizó.

Conclusión: TCZ fue eficaz y seguro en los pacientes que fueron refractarios a esteroides y a otros tratamientos inmunosupresores.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Noninfectious aortitis: Experience with tocilizumab in a regional hospital

A B S T R A C T

Objectives: Describe patients with noninfectious aortitis and their response to treatment in a regional hospital.

Methods: Review of patients with noninfectious aortitis, diagnostic technique used and immunosuppressive therapy received.

Results: We report 8 patients (7 women and one man) diagnosed with aortitis by positron emission tomography (PET). The mean age was 69 years (interquartile range [IQR] 62-72.2). Three months of treatment with tocilizumab improved symptoms, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level ($P < .001$ and $P < .012$, respectively) in the 6 patients in whom it was used.

Conclusions: Tocilizumab was an effective and safe treatment in those patients diagnosed with aortitis refractory to steroids and conventional immunosuppressive therapy.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Aortitis

Polymyalgia rheumatica

Giant cell arteritis

Positron emission tomography

Tocilizumab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicentealdasoro@hotmail.com (V. Aldasoro Cáceres).

Introducción

La aortitis no infecciosa es una entidad poco común que, a menudo, puede pasar desapercibida. La clínica puede ser muy variable: desde cefalea o clínica clásica de polimialgia reumática (PMR) hasta otros síntomas menos comunes como disnea, fiebre, claudicación en extremidades inferiores. . . En ocasiones se puede ver en el contexto de una arteritis de gran vaso reconocida (arteritis de células gigantes [ACG] o Takayasu), asociada a enfermedad sistémica (fundamentalmente enfermedad relacionada con IgG4), de forma aislada o asociada a PMR. Por este motivo hay que tener en mente estas posibilidades para poder llegar a un correcto manejo.

Es frecuente que el tratamiento inmunosupresor con esteroides, metotrexato o azatioprina no sea suficiente, lo cual nos obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas. En este trabajo presentamos nuestra experiencia en un hospital comarcal.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva de pacientes diagnosticados de aortitis no infecciosa durante los años 2010-2016 y se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, clínica inicial al diagnóstico, biopsia de arteria temporal, técnica diagnóstica utilizada, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico realizado por tomografía por emisión de positrones (PET), tiempo transcurrido hasta el inicio de tocilizumab (TCZ) en los pacientes considerados refractarios al tratamiento tradicional con esteroides e inmunosupresores y dosis final de los mismos. Registro inicial de velocidad de sedimentación globular (VSG)/proteína C

reactiva (PCR) y final a los 3 meses de obtenida la remisión. Se definió remisión como mejoría de la clínica así como normalización de VSG y PCR.

Análisis estadístico

La descripción de las variables cuantitativas se hizo mediante mediana y rango intercuartílico (IQR) y la comparación de las variables mediante el test de Wilcoxon.

Resultados

Se encontraron 8 pacientes: 7 mujeres y un hombre. La mediana de edad de presentación fue de 69 años (IQR 62-72,2). La clínica más común de inicio fue la de PMR, cefalea y astenia. Seis de los 8 pacientes presentaron cefalea parietal o parietooccipital de nuevo inicio. A todos los pacientes excepto a la paciente 8 se les realizó biopsia de arteria temporal (tabla 1). Al paciente 5 se le realizó biopsia de arteria temporal bilateral con resultado negativo. De todos los pacientes, solo en la paciente 7 la biopsia fue positiva. La mediana de VSG al inicio y final fue de 78,5 (IQR 67,7-102) y de 10,9 (IQR 4,5-14,7), respectivamente ($p < 0,001$) y la mediana de la PCR (mg/dl) inicial y final fue de 7,6 (IQR 2,9-12,3) y de 0,7 (IQR 0,5-1,8), respectivamente ($p < 0,012$). La mediana de retraso diagnóstico fue de 19,5 (IQR 6-49) meses. La mediana de la dosis de esteroides en la que se observó rebrote de la clínica fue de 17,5 mg (IQR 13,1-23,7) diarios de prednisona. Todos los pacientes excepto el paciente 6 recibieron tratamiento concomitante con fármacos moduladores de la enfermedad (FAME). El metotrexato fue utilizado en todos menos en el

Tabla 1
Características de los pacientes

	Sexo	Edad de inicio síntomas	Clínica	Biopsia arteria temporal	VSG/PCR inicial (mg/dl)	VSG/PCR final (mg/dl) ^a	Tiempo hasta diagnóstico ^b	Dosis esteroidea (mg)/FAME (mg) ^c	Técnica diagnóstica	Tiempo hasta inicio tocilizumab ^d
1	Mujer	73	PMR, astenia	Negativa	114/14,54	15/3	50	Prednisona 20 MTX 20	PET	3 meses
2	Mujer	74	PMR, disnea, cefalea frontoparietal, astenia	Negativa	65/2,79	7/1,2	21	Imurel 100 Prednisona 20 MTX 20	PET (angio-RMN negativa)	26 meses
3	Hombre	69	PMR, cefalea parietal	Negativa	70/7,89	9/0,8	12	Prednisona 30 MTX 25	PET	0 meses
4	Mujer	62	PMR, dolor ATM, cefalea parietooccipital	Negativa	83/13,08	14/0,7	1	Prednisona 15 MTX 15	PET	No iniciado
5	Mujer	58	PMR, claudicación EEI, astenia, cefalea temporal	Negativa (bilateral)	105/1,86	6/0,5	46	Prednisona 5 Imurel 150 Dolquine 400	PET (PET 2012 negativo)	10 meses
6	Mujer	69	Cefalea parietal, astenia, fatiga, disnea	Negativa	67/7,27	2/0,6	50	Prednisona 25 No FAME	PET	0,5 meses
7	Mujer	70	PMR, dolor ATM, fiebre, astenia, cefalea temporoparietal	Positiva	93/9,89	4/0,4	18	Prednisona 15 MTX 15	PET	1 mes
8	Mujer	62	PMR, astenia	No realizada	74/3,07	30/2	4	Prednisona 12,5 MTX 25	PET	No iniciado

ATM: articulación temporomandibular; EEI: extremidades inferiores; FAME: fármacos moduladores de la enfermedad; MTX: metotrexato; PET: tomografía por emisión de positrones; PMR: polimialgia reumática.

^a A los 3 meses del inicio del tratamiento con el que se consiguió la remisión.

^b Desde el inicio de los síntomas (en meses).

^c Dosis de esteroides y FAME en el momento de refractariedad.

^d Desde el diagnóstico de la aortitis por PET.

Tabla 2

Criterios de clasificación de arteritis de células gigantes (ACG) del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1990

1. Edad de inicio > 50 años
2. Cefalea de nuevo inicio
3. Anormalidades en arteria temporal tales como engrosamiento y dolor a la palpación o pulso disminuido
4. VSG > 50 mm/h
5. Biopsia de arteria temporal anormal mostrando vasculitis con células mononucleares o inflamación granulomatosa, habitualmente con células gigantes

VSG: velocidad de sedimentación globular.

La presencia de tres o más de los cinco criterios justifican el diagnóstico de ACG.

paciente 6 a dosis máxima de 25 mg semanales. Los pacientes 1 y 5 se trataron también con azatioprina a dosis de 100 y 150 mg diarios, respectivamente. La prueba diagnóstica definitiva fue la PET. En la paciente 2 la PET fue compatible con aortitis, siendo la angiorresonancia magnética (angio-RM) negativa. La mediana del tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con TCZ fue de 2 meses (IQR 0,4-14). De los 8 pacientes de esta serie, 6 precisaron tratamiento con TCZ.

Los pacientes 4 y 8 no iniciaron tratamiento con TCZ: la paciente 4 por complicaciones (tromboembolismo pulmonar bilateral) y la 8 por estar controlada con metotrexato y prednisona. Se suspendió el tratamiento con TCZ a los pacientes 1 y 2 por mejoría importante a los 6 meses, teniendo que reintroducirlo por empeoramiento clínico, analítico y de la PET, con buen control posterior. No hubo efectos adversos secundarios al uso de TCZ.

Discusión

En esta revisión, 7 de 8 pacientes presentaban manifestaciones clínicas de PMR, con VSG mayor de 50 mm/h y edad de más de 50 años; en 6 de ellos con cefalea concomitante, lo que permitía cumplir con tres criterios, suficientes, según el *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990, para el diagnóstico de ACG¹, a pesar de que solo en uno de ellos (paciente 7) fue positiva la biopsia de arteria temporal (tabla 2). Dado que es sabido que en la ACG existe la posibilidad de afectación de grandes vasos supraaórticos y de la aorta misma, la demostración por PET de aortitis permitió considerar el diagnóstico en todos nuestros casos, descartando la posibilidad de superposición con aortitis no infecciosa idiopática o asociada a otros procesos². De todo lo expuesto se deduce la necesidad de la actualización de los criterios ACG de la ACR para adecuar la sensibilidad y la especificidad a los recursos diagnósticos actuales²⁻⁴.

La PET parece ser una buena herramienta para el diagnóstico, sobre todo en etapas muy iniciales de la enfermedad, para valorar la respuesta al tratamiento y/o la recaída de la enfermedad⁵. Algunos estudios sugieren, dada su especificidad y valor predictivo positivo, ser superior a la TAC y a la angio-RM^{6,7}. Sin embargo, no queda clara su utilidad en el seguimiento de la actividad de la enfermedad

a largo plazo dado que, en algunos casos, a pesar de observarse mejoría clínica y analítica, se puede seguir observando datos de actividad metabólica⁵⁻⁷.

El TCZ ha demostrado su eficacia en la ACG tras los resultados obtenidos del estudio GiACTA⁸. Se han publicado estudios que demuestran la eficacia del TCZ en aortitis no infecciosa incluso cuando se han intentado otras terapias biológicas previamente, como los antifactor de necrosis tumoral alfa (antiTNF- α)⁹. El tratamiento con antiTNF- α se ha intentado para el manejo del mantenimiento de la remisión inducida con esteroides en la ACG, siendo su resultado poco eficaz¹⁰. En nuestra serie, el TCZ fue un tratamiento seguro y eficaz en los casos a los que se administró.

Conclusión

En esta serie la PET fue la prueba diagnóstica definitiva para aortitis y ACG en todos los pacientes. El tratamiento corticoide e inmunosupresor clásico no fue suficiente para un buen control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. El tratamiento con TCZ fue eficaz y seguro en esta serie de pacientes con aortitis no infecciosa refractaria a corticoides y FAME.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1122–8.
2. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Carril JM, Martínez-Rodríguez I, Canga A, et al. Non-infectious aortitis: A report of 32 cases from a single tertiary centre in a 4-year period and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33 2 Suppl 89:S19–31.
3. Murchison AP, Gilbert ME, Bilyk JR, Eagle RC Jr, Pueyo V, Sergott RC, et al. Validity of the American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:722–9.
4. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne.* 2016;37:154–65.
5. Bruls S, Courtois A, Nussgens B, Defraigne JO, Delvenne P, Hustinx R, et al. 18F-FDG PET/CT in the management of aortitis. *Clin Nucl Med.* 2016;41:28–33.
6. Larivière D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4146.
7. Mekinian A, Djelbani S, Viry F, Fain O, Soussan M. Usefulness of imaging in large vessel vasculitis. *Rev Med Interne.* 2016;37:245–55.
8. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. The GiACTA Trial Tocilizumab for Sustained Glucocorticoid-Free Remission in Giant Cell Arteritis. Washington DC: American College of Rheumatology annual meeting; 2016.
9. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, Humbría A, Ortego-Centeno N, Narváez J, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: Study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32 3 Suppl 82:S79–89.
10. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: A randomized trial. *Ann Int Med.* 2007;146:621–30.