



ARTERITIS DE TAKAYASU: POSIBLES CAUSAS Y BASES CELULARES

Trabajo fin de Grado realizado por: Lidia Aguaviva Morales

Departamento: Biología celular

Tutor: Manuel Luis Orta Vázquez

ÍNDICE

1. Resumen (Abstract)	3
2. Antecedentes	4
3. Introducción	5 – 7
3.1 Sistema circulatorio	5
3.2 Vasos sanguíneos	5 – 7
4. Inflamación	8 - 17
4.1 Concepto	8 - 9
4.2 Células implicadas	9 – 12
4.3 Antígeno leucocitario humano (HLA)	12 - 13
4.4 Proceso inflamatorio	13 – 17
5. Vasculitis	17
6. Arteritis de Takayasu	17 – 26
6.1 Bases celulares de la Arteritis de Takayasu	19 – 20
6.2 Factor genético HLA	20 – 24
6.3 Otros factores genéticos	24 – 25
6.4 Tratamientos	25 – 26
7. Conclusiones	26 – 27
Bibliografía	28 - 30
ANEXO I	31

1. RESUMEN

Con este trabajo se pretende dar a conocer en qué consiste la enfermedad Arteritis de Takayasu, sus bases celulares y las posibles causas que hacen padecer la enfermedad.

Vamos a ver que las principales células implicadas son las pertenecientes al sistema inmunitario: distintos tipos de linfocitos, macrófagos, y células presentadoras de antígenos. El complejo HLA parece ser uno de los componentes genéticos más importantes, junto con MICA, IL-B12 e IL6 y LILRA3, que estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias e inducen la proliferación de células CD8⁺ citotóxicas y células NK.

Queda mucho por descubrir sobre esta patología y su patogénesis, pero se están obteniendo grandes resultados en cuanto a su genética, lo que está ayudando a poder diseñar mejores tratamientos. Aun así, el diagnóstico sigue siendo en la mayoría de los casos muy tardío, cuando ya se han producido daños graves.

ABSTRACT

The purpose of this work is to make known what Takayasu's arteritis disease is, as well as its cellular bases and the possible causes leading to the development of this disease.

We will see that the main cells involved are those belonging to the immune system: different types of lymphocytes, macrophages, and antigen presenting cells. The HLA complex appears to be one of the most important genetic components, together with MICA, IL-B12 and IL6 and LILRA3, which stimulates the production of proinflammatory cytokines and induces the proliferation of cytotoxic CD8⁺ cells and NK cells.

Much remains to be discovered about this pathology and its pathogenesis, but great results are being obtained in terms of its genetics, which has proved to be of great value in order to be able to obtain better treatments. Although diagnosis is still in most cases very late, when serious damage has already occurred.

2. ANTECEDENTES

El primer caso descrito de Arteritis de Takayasu fue en 1905, por el Dr. Mikito Takayasu. En una convención comentó que tenía una paciente que presentaba un cuadro de síntomas poco comunes en los vasos sanguíneos de la retina. En esa misma reunión, el Dr. Yoshiakira Ohnishi dijo que él tenía un caso similar en una paciente bastante joven, que además de tener los mismos síntomas oculares, no presentaba pulso en la arteria radial (la que va desde el codo hasta el dedo pulgar), de ambos brazos¹.

Aunque ya hubo doctores que tuvieron pacientes con los mismos síntomas bastantes años atrás. En 1830, Rokushu Yamamoto tuvo un paciente varón de 45 años que tenía fiebres de origen desconocido; tras un año así, perdió el pulso arterio-radial en el brazo derecho, el pulso en la arteria radial izquierda era muy débil, y terminó perdiendo el pulso en las carótidas, falleciendo 11 años después de presentar los primeros síntomas². En 1856, Savory informó del caso de una mujer de 22 años, sin pulso en los brazos ni en la carótida común izquierda; esta misma perdió la vista tiempo después².

En aquel momento era difícil concretar si todos estos casos tenían relación realmente o no, y de si se trataba de la misma enfermedad, ya que aún no estaba definida como tal^{1,2}.

Fue el Dr. Minoru Nakajima quien expuso los 4 criterios (ya obsoletos) para la diagnosis de la enfermedad en 1921, y propuso llamarla como se la conoce hoy, Arteritis de Takayasu. El comité de investigación del Departamento de Salud y Bienestar de Japón también propuso el uso de "Arteritis de Takayasu" en honor al primer médico que la describió³.

En 1952, Caccamise y Whitman notificaron el primer caso en occidente. En 1965, Riehlet investigó esta enfermedad desde el punto de vista patológico e inmunológico y planteó que pudiera tratarse de una enfermedad autoinmune. Pasados unos 30 años, en 1990, el *American College of Rheumatology* publicó los criterios, ya los actuales, de diagnosis y clasificación de la enfermedad, acuñando como nombre definitivo Arteritis de Takayasu (TAK)^{4,5}.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Sistema circulatorio.

El sistema circulatorio de los mamíferos, y por ende el de los humanos, es un sistema cerrado; lo que quiere decir que siempre va a haber al menos una pared vascular delgada que separa la sangre de los demás tejidos. Este sistema lleva sangre y linfa hacia los tejidos y de vuelta al corazón ^{6,7}.

En los vertebrados todos los vasos y cámaras del corazón se encuentran tapizados por el endotelio vascular, un epitelio simple. Las células de este epitelio, las células endoteliales, son las que hacen el contacto verdadero con la sangre y desarrollan muchas funciones, entre ellas: endocrinas, exocrinas, de adhesión celular, coagulación y transporte^{6,8}.

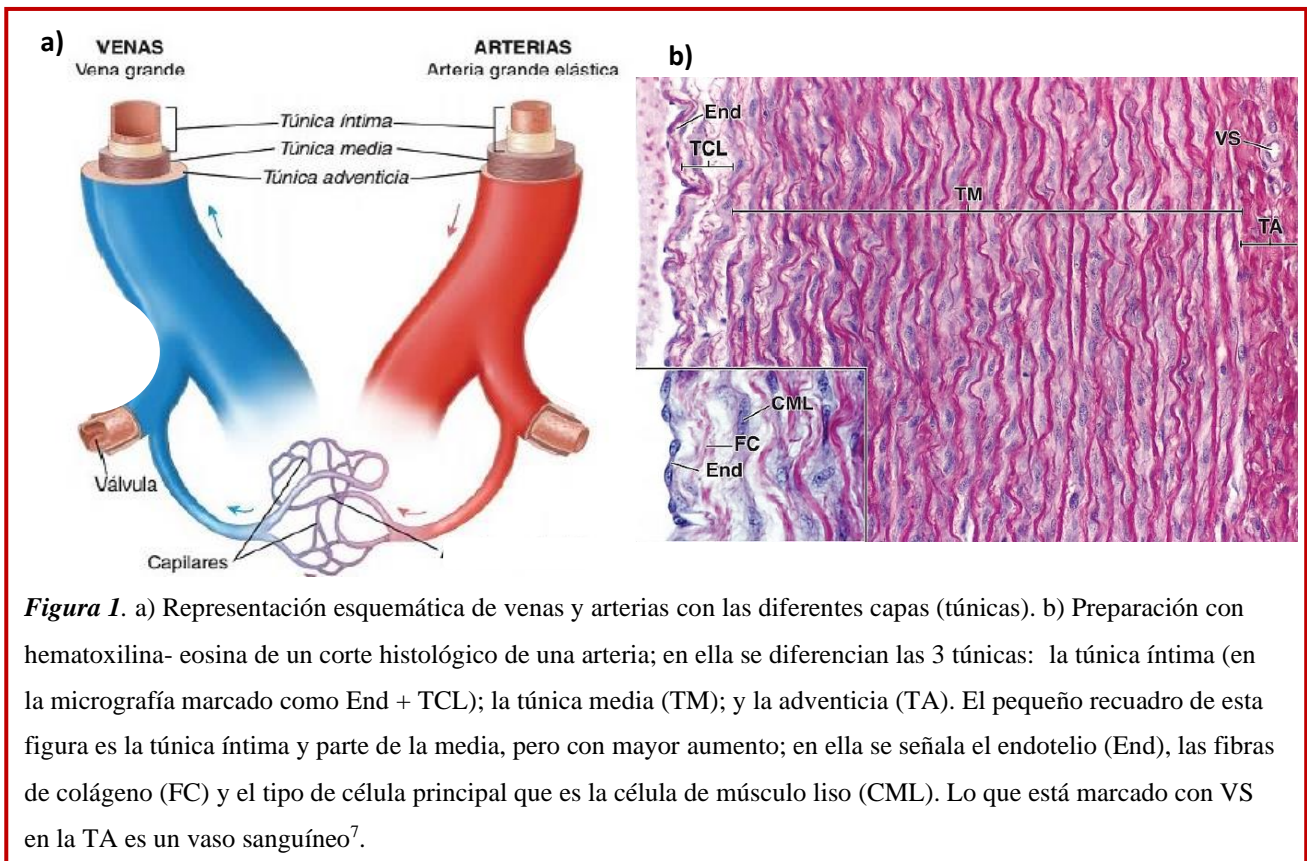
3.2 Vasos sanguíneos.

Las paredes de los vasos ya sean arterias o venas, están compuestas por tres capas llamadas tónicas (*figura 1*). Desde la luz hacia afuera son⁹:

- **Túnica íntima**: es la capa más interna de la pared del vaso. Formada por tres componentes:
 - 1) Una capa simple de células epiteliales planas o escamosas, lo que se conoce como el **endotelio**. Este va a tener un papel crucial en varios procesos, entre ellas la migración de células linfoides en el proceso inflamatorio, de lo que se hablará más adelante^{8,9,10}.
 - 2) **La lámina basal**. Es una delgada capa extracelular compuesta sobre todo por colágeno, proteoglicanos, y glucosa⁹.
 - 3) **La capa subendotelial** compuesta por tejido conjuntivo laxo. En este tejido conjuntivo a veces se encuentran células musculares lisas. La capa subendotelial de la íntima en las arterias y las arteriolas contiene una lámina de material elástico fenestrado que recibe el nombre de membrana elástica interna. Las fenestraciones permiten que las sustancias se difundan con facilidad a través de esta lámina y alcancen a las células más profundas de la pared del vaso^{8,9}.
- **Túnica media**: Está ubicada entre las otras dos tónicas y está formada por células musculares lisas. En las arterias esta capa es relativamente gruesa y se extiende desde la membrana elástica interna hasta la membrana elástica externa. La membrana elástica

externa es una lámina de elastina que separa la túnica media de la túnica adventicia. Las láminas de elastina son fenestradas y están dispuestas en capas circulares concéntricas. Todos esos componentes extracelulares de la túnica media son producidos por las células musculares lisas^{9,10}.

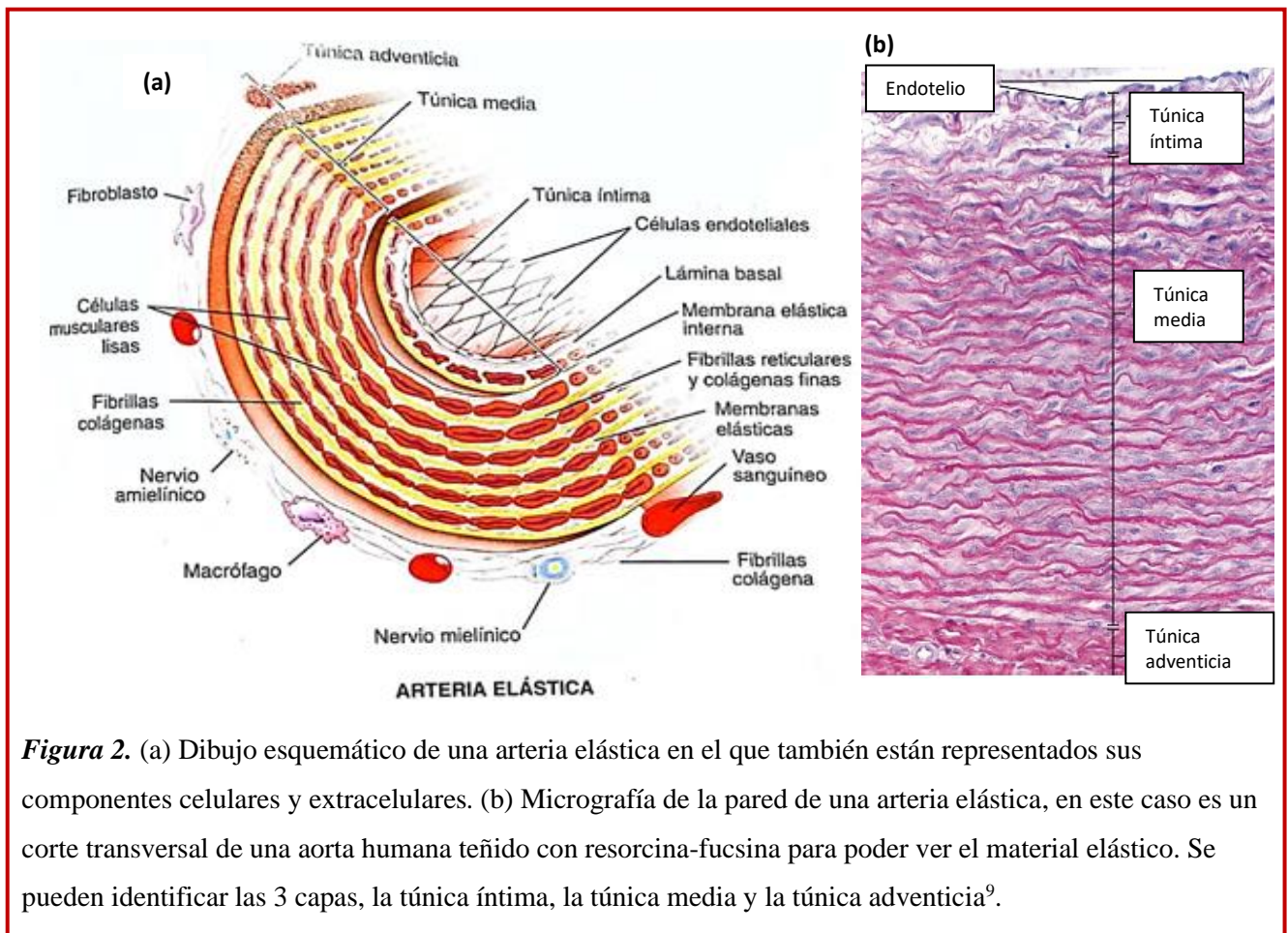
- **Túnica adventicia:** es la capa de tejido conjuntivo más externa. Está compuesta principalmente por tejido colágeno de disposición longitudinal y unas pocas fibras elásticas. Estos elementos del tejido conjuntivo se mezclan gradualmente con el tejido conjuntivo laxo que rodea los vasos. Además, la túnica adventicia de las arterias y las venas grandes contienen un sistema de vasos llamados *vasa vasorum*, que irrigan las paredes vasculares, al igual que una red de nervios autónomos, llamados *nervi vascularis*, que controlan la contracción del músculo liso en las paredes del vaso^{9,10}.



Por definición las venas son vasos que transportan sangre hacia el corazón y las arterias son vasos que transportan sangre desde el corazón. La enfermedad Arteritis de Takayasu afecta principalmente a los grandes vasos, las arterias; por ello es fundamental ver un poco más a fondo como está estructurada una arteria desde un punto de vista histológico^{6,10}.

Según el tamaño y según las características de la túnica media nos encontramos con 3 tipos de arteria^{8,9,10}.

- **Arterias grandes o elásticas:** las más grandes. Son la aorta (*figura 2*) y las arterias pulmonares. Las ramas principales de la aorta (tronco braquiocefálico, carótida común, subclavia e ílica común) también se clasifican como arterias elásticas^{8,9}.
- **Arterias medianas o musculares:** la mayoría de estas arterias son difíciles de clasificar porque tienen características intermedias entre los otros dos tipos⁹.
- **Arterias pequeñas y arteriolas:** se distinguen una de otra por la cantidad de capas de células musculares lisas en la túnica media⁹.



4. INFLAMACIÓN

4.1 Concepto

La inflamación forma parte de la respuesta inmunitaria innata del organismo (primera línea de defensa). La respuesta inmunitaria puede dividirse en: innata (o inespecífica) y adaptativa (o específica). La respuesta innata es temprana, defiende ante una invasión microbiana y sustancias dañinas antes de que aparezca la respuesta adaptativa. Sirve para impedir, controlar o eliminar una infección mediante sus componentes físicos y químicos. Para ello tiene dos respuestas protectoras: la inflamación y la defensa antivírica^{11,12}.

La respuesta adaptativa es una defensa más concreta y se consigue gracias a las células que participan en ella que confieren especificidad y memoria inmunitaria. Tiene otros mecanismos distintos a los de la inmunidad innata, como por ejemplo los anticuerpos secretados por los linfocitos B, que van a promover a los fagocitos para que destruyan a los microbios patógenos. Se puede decir que la inmunidad adaptativa se desarrolla en pasos, cada uno de los cuales corresponde a determinadas reacciones de distintos tipos de linfocitos^{7,11,12,13,14}.

De manera genérica el organismo va a responder inflamando los tejidos cuando tiene que combatir infecciones bacterianas y/o víricas, tras un traumatismo, o por la presencia de algunos agentes químicos; aunque hay situaciones en las que el organismo va a provocar una reacción inflamatoria sin que haya aparentemente ningún agente detonante de los anteriormente citados, como por ejemplo en algunas enfermedades autoinmunes como pueden ser las vasculitis. Pero independientemente de cuál sea el origen del daño, la inflamación va a seguir un proceso global con distintas fases que pueden solaparse y cuya duración varía de días a semanas^{12,15}.

La inflamación es un mecanismo que surge para inactivar o eliminar sustancias dañinas evitando así que se propaguen por el cuerpo; pero estas mismas reacciones pueden terminar dañando los tejidos propios o afectar a sus funciones normales, si este mecanismo se prolongan en el tiempo^{12,13}. Se va a controlar a través de moléculas reguladoras conocidas como mediadores inflamatorios, como las citoquinas, que van a actuar sobre células cercanas. Son compuestos secretados por células del huésped y actúan regulando aspectos específicos de la inflamación, pudiendo actuar tanto como pro- como antiinflamatorio, según el caso¹⁴. Las citoquinas son un conjunto de proteínas y glucoproteínas que actúan como reguladores de un amplio grupo de células y aparte, también pueden actuar como factores de crecimiento (pero locales); ejercen su papel gracias a receptores de membrana específicos que se activan mediante una cascada de señales en la célula diana. Dentro de las citoquinas se incluyen: las

interleuquinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (IFN); y las quimioquinas^{12,13,16}.

Las quimioquinas son una superfamilia de citoquinas pequeñas que dirigen la migración de los distintos tipos celulares (en su mayoría poblaciones leucocitarias) que tienen que llegar hasta la zona donde se está produciendo la lesión^{11,12,17}.

4.2 Células implicadas

En este proceso van a participar algunas células que ya están de forma permanente en los tejidos y otras que están circulando por el organismo pudiendo entrar en el tejido sólo durante el proceso inflamatorio^{7,13}. Todas ellas van a ser células propias del sistema inmunitario, la mayoría leucocitos. Estas van a responder frente a unas moléculas conocidas como DAMP (de sus siglas en inglés, Pathogen-associated molecular pattern) y PAMP (Damage-associated molecular pattern), gracias a los receptores de reconocimientos de patrones (PRR). La mayoría de las células expresan receptores de este tipo, especialmente los macrófagos y las células dendríticas van a expresar la mayor variedad y cantidad de PRR. Existen distintas familias de PRR y lo que difiere entre ellas es la estructura y el tipo de molécula que reconocen.^{7,11}

Las células que van a participar en todo el proceso inflamatorio son:

- Los fagocitos, en concreto, macrófagos y neutrófilos, van a ingerir y destruir microbios o partículas dañinas y lo van a hacer en el interior de vesículas. Los macrófagos pertenecen al grupo de las células denominadas presentadoras de antígenos profesionales (APC). Todas las células nucleadas van a ser capaces de presentar antígenos, pero hay 3 que se consideran profesionales, es decir, su función principal es esa, presentar antígenos y van a expresar de forma constitutiva en su membrana MHC de clase II¹².

Los macrófagos se encuentran en el tejido conjuntivo, al reconocer sustancias extrañas mediante su repertorio variado de receptores, van a comunicarse mediante la secreción de citoquinas (TNF- α y IL-1) con las células endoteliales, iniciándose así el proceso de inflamación⁷. Además, los neutrófilos también pueden liberar TNF- α y IL-1 e inducir la inflamación para provocar lo que vamos a denominar “el efecto llamada”, haciendo que lleguen hasta el lugar donde se está iniciando la inflamación más fagocitos. Los neutrófilos van a abandonar la circulación sanguínea, mediante un proceso llamado diapédesis (el cual se explica posteriormente) para llegar hasta el tejido dañado y ahí poder destruir al agente causante del daño, sea cual sea^{11,14,18}.

- Los monocitos son los precursores de las células del sistema fagocítico mononuclear. Van desde la médula ósea hasta los tejidos, en donde se diferenciarán en macrófagos y actuarán como células presentadoras de antígenos. Durante la inflamación, los monocitos van a abandonar la circulación justo en el punto en el que se esté dando esta, entonces se diferenciarán en macrófagos y empezarán a fagocitar los cuerpos extraños. Van a ser las células principales después de que se consuman los neutrófilos.^{7,18}.
- Los mastocitos, son células que pertenecen al sistema inmunitario innato y que se encuentran en la mayoría de los tejidos, pero sobre todo en la piel, en las mucosas de las vías aéreas y del tracto digestivo, y alrededor de los vasos sanguíneos. Su papel más conocido es frente a la respuesta alérgica, pero también cumple un rol muy importante en la protección frente a patógenos y en la reparación tisular. En su citoplasma se pueden encontrar gránulos cuyo contenido es histamina (acción vasodilatadora y además aumenta la permeabilidad vascular) y heparina (anticoagulante), que van a influir en reacciones inflamatorias secretando citoquinas proinflamatorias como el TNF^{11,19}.

Aunque la inflamación es un proceso adjudicado a la inmunidad innata, cuando no se logra su propósito entra en juego la inmunidad adaptativa y entonces participan las células siguientes:

- Los linfocitos son las células principales del sistema inmunitario. Se encuentran circulando por el torrente sanguíneo y por la linfa, viajando por todo el organismo, reconociendo a antígenos. Hay 3 grandes variantes desde un punto de vista funcional⁷:
 - **Linfocitos T o células T:** son los responsables de la inmunidad celular. Todos los linfocitos T necesitan que el antígeno que se les presente esté modificado para poder reconocerlo, a través del complejo mayor de histocompatibilidad. Los linfocitos T a su vez están subclasificados en:
 - Linfocitos T CD8⁺ o citotóxicos: van a reconocer a antígenos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC I), se van a activar y tras esto van a matar a células diana, como aquellas transformadas o infectadas por microorganismos, induciéndoles la apoptosis. Esto lo hacen por medio de una serie de proteínas, que también tienen los linfocitos NK; son las granzimas que se encargan de

romper enlaces peptídicos entre aminoácidos y las perforinas que forman poros^{7,11}.

- Linfocitos T CD4⁺ o cooperadores (helper, Th): van a reconocer antígenos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II). Se van a subdividir en 3, en base a las citoquinas que secreten: el linfocito Th1 va a secretar IFN- γ y otras citoquinas como la IL2, se encargan de activar a los macrófagos; el linfocito Th2 sintetiza varias ILs; y por último los linfocitos Th17 que sintetizan IL17 y IL22, son los que van a jugar un papel muy importante en la inflamación ya que son los que reclutan a los neutrófilos⁷.
 - Linfocitos T reguladores (supresores): son capaces de suprimir funcionalmente la respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños o propios actuando sobre la actividad de otras células inmunitaria, por ejemplo, disminuyendo la capacidad de iniciar una respuesta inmunitaria o inhibiendo directamente la activación de linfocitos T. Otro rol importante es que inhiben la diferenciación de los linfocitos B⁷.
 - Linfocitos T gamma/delta ($\gamma\delta$): su receptor está formado por una cadena γ y otra δ . Son los primeros en actuar frente a invasiones al organismo ya que se encuentran en varios tejidos epiteliales y ubicados en las interfases de los medios externos e interno, se topan con el antígeno en la misma superficie de la célula epitelial^{7,11}.
- **Linfocitos o células B**: son del grupo de células presentadoras de antígenos profesionales, encargadas de producir y secretar los diferentes anticuerpos (o Inmunoglobulinas), en respuesta a los antígenos. Las inmunoglobulinas (Ig) son proteínas relacionadas con la inmunidad humoral, son muy diversas y específicas en cuanto a su capacidad para reconocer estructuras moleculares extrañas. Aparte, expresan unos receptores que son inmunoglobulinas membranosas, lo que se conoce como el receptor específico para antígeno de las células B (BCR) donde se van a fijar a antígenos específicos, e iniciarán la activación de los linfocitos B, iniciando así la respuesta inmunitaria humoral¹⁴. Los linfocitos B activados se diferenciarán a células plasmáticas y secretarán anticuerpos de la misma especificidad que el receptor para el antígeno que los

ha activado. Estos linfocitos van a expresar además moléculas MHC II en la superficie celular para presentar antígenos a los linfocitos T^{7,11}.

- **Linfocitos o células NK:** se encuentran de forma mayoritaria en la sangre. Su función es destruir a otras células no sanas y producir IFN- γ que activa a los macrófagos para que destruya a los microbios que haya fagocitado. Son de mayor tamaño que los otros linfocitos y tienen gránulos en su citoplasma cuyo contenido es liberado cuando reconocen a células transformadas para destruirlas. El contenido de los gránulos (perforinas y granzimas) y la forma de actuar es muy similar al de los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos^{7,11}.
- Las células dendríticas (DC) se encuentran en los tejidos y es por su localización que se las considera las centinelas del sistema inmunitario, porque son las mejores detectando microbios invasores, sumado a la gran cantidad de receptores de reconocimiento de patrones que poseen. Como respuesta secretan citoquinas inflamatorias con el propósito de reclutar más leucocitos desde la sangre¹¹. Son importantes como hilo conector entre la inmunidad innata y la adaptativa ya que facilitan la respuesta de los linfocitos T una vez que ha sido activada la inmunidad innata. Las DC activadas por los PAMP van a expresar moléculas de membrana llamadas coestimuladores, cuya finalidad es facilitar la repuesta de los linfocitos T. Van a dirigir la diferenciación del linfocito T virgen a diferentes tipos de linfocitos T efectores. Entran en el grupo de las células presentadoras de antígenos profesionales^{7,11,14}.

4.3 Antígeno leucocitario humano (HLA)

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en mamíferos, o el antígeno leucocitario humano (HLA), en el caso de los seres humanos, es una glucoproteína expresada en la superficie celular. Existen dos tipos denominadas de clase I y de clase II cuyas diferencias radican en su estructura^{7,11,14,18}.

Los genes del HLA son los más polimórficos que hay en el genoma de cualquier mamífero; de hecho, en los seres humanos, el número total de alelos del HLA con diferentes secuencias de aminoácidos se estima en más de 10.000, y solo el locus HLA-B tiene más de 3.000 variantes^{11,14}.

Hay 3 genes de la clase I y 3 loci de la clase II¹¹:

– HLA I:

- HLA-A
- HLA-B
- HLA-C

– HLA II:

- HLA-DP
- HLA-DQ
- HLA-DR

Todas las células del cuerpo, excepto los eritrocitos (glóbulos rojos o hematíes), expresan HLA de clase I, y sólo las células presentadoras de antígenos profesionales expresan además las de clase II: células dendríticas, macrófagos, y linfocitos B. Aunque los linfocitos T activados de los seres humanos también expresan moléculas de clase II, pero no se sabe bien que función realizan^{7,11,14,18}.

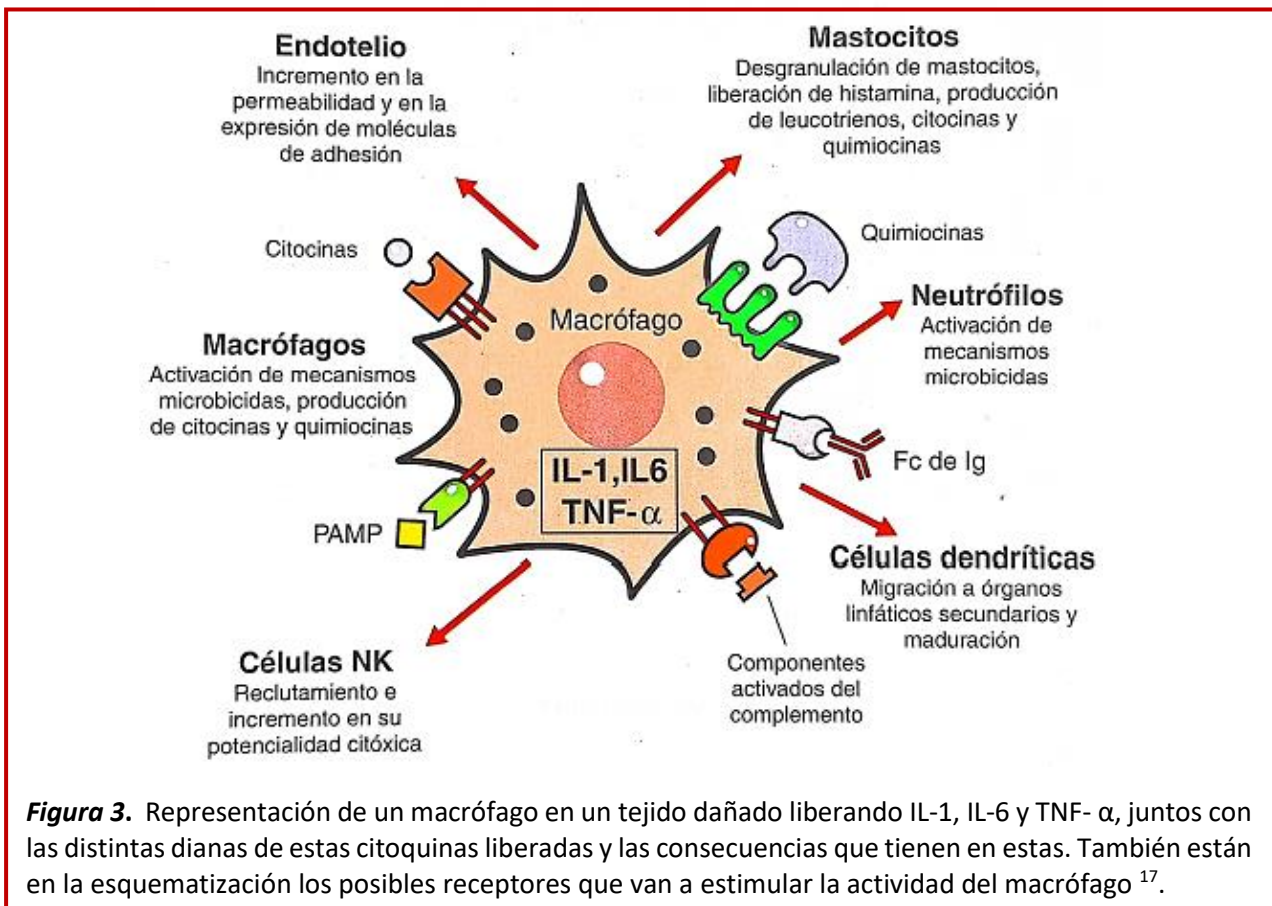
4.4 Proceso inflamatorio

- Inflamación aguda.

Hay que tener en cuenta que existen dos tipos de inflamación: la aguda y la crónica. La inflamación aguda es la primera en aparecer. A menudo, una respuesta inflamatoria aguda detiene el proceso destructivo del tejido. Si las condiciones son favorables, la reparación se lleva a cabo de forma eficiente y sólo deja una cicatriz fibrosa; pero si la destrucción del tejido sigue, se pasa a la inflamación crónica^{11,13,17,20}.

El proceso de inflamación aguda va a ser iniciado por células centinelas ya presentes en los tejidos, principalmente los mastocitos, los macrófagos, y las células dendríticas; también van a ayudar las células endoteliales. Todas ellas van a reconocer mediante receptores de membrana a los PAMPs y DAMPs y responderán secretando cada una las moléculas correspondientes. Los mastocitos van a secretar prostaglandinas, heparina e histamina. Los macrófagos y las células endoteliales van a secretar IL-1, IL-6, TNF- α y quimioquinas¹¹ (*figura 3*). Todas estas secreciones van a provocar cambios reversibles en los vasos sanguíneos del tejido en cuestión y también van a regular todo el proceso inflamatorio. Los cambios en cuestión van a ser: un aumento del flujo sanguíneo del tejido debido a la dilatación vascular; un aumento de la adhesividad de los leucocitos circulantes al recubrimiento endotelial de las vénulas y de los

capilares; y un aumento de la permeabilidad de los capilares y las vénulas a las proteínas y el líquido plasmático^{11,12}.



Todo esto es necesario para el reclutamiento de un gran número de neutrófilos y monocitos desde la sangre hasta el tejido. El reparto de las células y proteínas a la zona inflamada depende de los cambios reversibles en los vasos sanguíneos y van a ayudar a la extravasación de los leucocitos (neutrófilos y monocitos, sobre todo), mediante un proceso denominado diapédesis (figura 4)⁷.

- DIAPÉDESIS:

La diapédesis no es un proceso exclusivo de neutrófilos, pero si son los primeros en llegar. Al igual que todos los leucocitos que vayan llegando, los neutrófilos van a necesitar una serie de moléculas de adhesión que van a ayudarlo a moverse por el endotelio. La fase inicial se da en las vénulas poscapilares y consiste en un reconocimiento neutrófilo-célula endotelial, es por lo que los neutrófilos van a expresar muchas moléculas de reconocimiento célula-célula como los hidratos de carbono de Sialyl Lewis^x (S-Le^x), integrinas y receptores de interleuquinas⁷. Aquí

van a ser primordiales las moléculas de adhesión selectina E y la selectina P que se encuentran en la superficie de las células endoteliales de la vénula poscapilar; ambas moléculas van a interactuar con la superficie de los neutrófilos circulantes quedando unidos a la célula endotelial. Ahora entraría la segunda fase, donde entran en juego otras moléculas de adhesión que llevarán a cabo una unión más estrecha, y esta vez estarán en la superficie de los neutrófilos; las responsables de esta unión van a ser las integrinas que se van a unir a moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se encuentra en las células endoteliales como ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1). La expresión de las integrinas en los neutrófilos viene favorecida por la secreción de quimioquinas, como IL-8, por parte de las células endoteliales, proporcionando así una adhesión firme neutrófilo-célula endotelial^{7,14}.

El proceso sigue con la extensión de los pseudópodos del neutrófilo a través de la unión paracelular (entre dos células endoteliales), o por el poro transcelular dentro de la célula endotelial. Es necesario entonces descomponer las uniones intercelulares para crear una brecha por la que pasar, y en esto van a participar la histamina y la heparina que liberan los mastocitos cercanos al vaso^{7,11}. Los neutrófilos también van a secretar unas proteasas que van a degradar la membrana basal, permitiendo así al neutrófilo entrar en el tejido contiguo al vaso. Una vez que el neutrófilo ha pasado, toman el control las quimioquinas; serán quienes por quimiotaxis

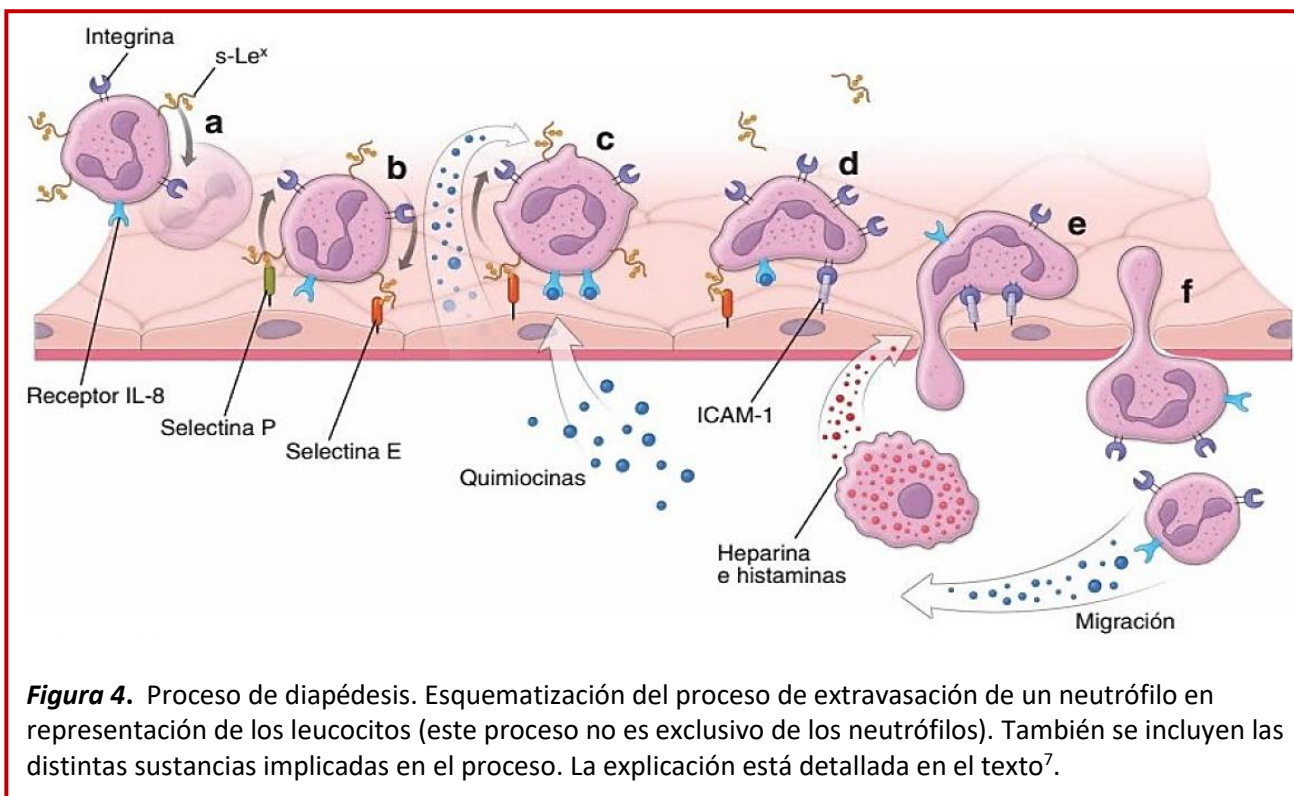


Figura 4. Proceso de diapédesis. Esquematización del proceso de extravasación de un neutrófilo en representación de los leucocitos (este proceso no es exclusivo de los neutrófilos). También se incluyen las distintas sustancias implicadas en el proceso. La explicación está detallada en el texto⁷.

dirigirán ahora la ruta hasta llegar a la zona afectada. Entonces el neutrófilo ejercerá su papel como fagocito y eliminará a los patógenos o las sustancias que hayan causado el daño, a la vez que liberará citoquinas como IL-1 y TNF- α , lo cual servirá para atraer a más leucocitos^{7,11,14}.

Seguidos de los neutrófilos vendrán los monocitos, que van a pasar al tejido mediante el mismo proceso que los neutrófilos, y se diferenciarán a macrófagos, los cuales pueden tener actividad inflamatoria o antiinflamatoria. El que los macrófagos se activen en modo u otro va a depender de los ligandos que reconozcan los receptores presentes en su superficie celular. Los activados en un perfil inflamatorio van a producir citoquinas IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12, IL-18, IL-23 y quimioquinas inflamatorias. Estas sustancias de nuevo harán las veces de reclamo para atraer a nuevas células para que lleguen hasta la zona dañada^{7,12,17}. Los monocitos llegarán a ser la población leucocitaria predominante y los macrófagos derivados de estos juntos con los neutrófilos fagocitarán y destruirán a los microbios. Los macrófagos van a tener un papel activo en la reparación del daño tisular, una vez se ha eliminado el agente causante de este; lo harán secretando factores de crecimiento que favorecerá la regeneración y la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos). Los macrófagos también van a secretar TGF- β (factor de crecimiento transformante) y otras citoquinas que van a estimular la síntesis de colágeno por los fibroblastos, lo que favorecerá la formación de un tejido cicatricial para reemplazar las partes dañadas¹¹.

- Inflamación crónica.

Si después de todo esto no se consigue contener al agente causante del daño comenzaría la inflamación crónica. Es un proceso en el que la necrosis y la reparación tisulares son simultáneas y persistentes durante mucho tiempo. En este caso se recluta una mayor proporción de macrófagos, distintos tipos de linfocitos T y linfocitos B (que se diferenciarán a células plasmáticas)^{7,12}.

Durante la inflamación crónica, los macrófagos van a tener doble papel, por un lado, van a fagocitar tejido necrótico y células muertas, y por otro también van a degradar antígenos, presentando después una porción de estos, en las moléculas de MHC II a los linfocitos T cooperadores CD4⁺ iniciándose de este modo la respuesta inmunitaria adaptativa¹¹. Esta sería la primera señal para que se activen los linfocitos T cooperadores y los citotóxicos. La segunda señal necesaria es la que se conoce como señal coestimuladora, y se consigue por la interacción de moléculas de la membrana de los linfocitos T con moléculas de la superficie de las APC. Estas dos señales van a activar a los linfocitos haciendo que estos liberen citoquinas; los

linfocitos T cooperadores CD4⁺ van a secretar ILs varias, los linfocitos Th17 van a producir IL-17, los linfocitos Th1 van a producir IFN- γ . Todo el conjunto de citoquinas liberadas va a estimular a otros linfocitos T, linfocitos B y a linfocitos NK para que se diferencien y proliferen y algunas de ellas para la supervivencia de ciertas poblaciones celulares; por ejemplo, la IL-15 promueve la supervivencia de los linfocitos T citotóxicos de memoria. Es el tipo de inflamación que se da en una enfermedad autoinmune como son las vasculitis^{7,11,12}.

5 VASCULITIS

Las vasculitis son un grupo diverso de enfermedades de evolución muy variable que tienen como característica común la inflamación y, a veces, la necrosis de la pared de los vasos sanguíneos. La inflamación desencadena una serie de respuestas en los vasos como: un aumento de la permeabilidad vascular; el debilitamiento de la pared arterial, lo que favorece la formación de aneurismas o su rotura con hemorragia; un mayor crecimiento de la túnica íntima; o la trombosis, que puede causar la obstrucción del vaso con isquemia (reducción del flujo sanguíneo) e infarto en el tejido²¹.

El origen de las vasculitis es desconocido, pero si se sabe con certeza que están implicadas las respuestas innatas y adaptativas del sistema inmunitario²¹. En algunos casos se han podido relacionar de forma circunstancial con ciertos agentes infecciosos o farmacológico. En el desarrollo de las vasculitis se han descrito diversos mecanismos dañinos modulados por factores genéticos, los cuales condicionan la agresividad de los mismos. Por ejemplo: una sobreactivación de macrófagos, células T y B, produciéndose ataques citotóxicos y anticuerpos que pueden dañar a las células propias¹.

La clasificación más aceptada de las vasculitis incluye a 7 tipos y depende del calibre de los vasos afectados. Dentro de esta clasificación nos vamos a centrar en la Arteritis de Takayasu (TAK), que está dentro de las vasculitis de grandes vasos, junto con la Arteritis de células gigantes (GCA) (ANEXO I)¹.

6 ARTERITIS DE TAKAYASU.

La arteritis de Takayasu es una enfermedad autoinmune inflamatoria, que afecta en especial a la aorta y sus principales ramificaciones, así como a la aorta pulmonar. Se caracteriza histológicamente por afectar a todas las capas de la pared arterial, incluyendo el engrosamiento

fibroso de la íntima provocando lesiones ateromatosas, la destrucción de los músculos lisos y las capas elásticas, la infiltración celular, la fibrosis colágena en la túnica media, y el engrosamiento de la adventicia con infiltración celular alrededor de los *vasa vasorum*^{3,22,23}.

La inflamación, que va a comenzar justo en los *vasa vasorum*, va a provocar a nivel vascular la dilatación y el engrosamiento de la arteria, pudiendo llegar a provocar aneurismas. Es característico de este tipo de patologías la formación de granulomas debido a la activación continuada de los macrófagos y los linfocitos T, y a la constante liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de estos. Ambos tipos celulares van a secretar TNF- α siendo los macrófagos activados dentro del granuloma la fuente principal, lo cual provoca que un conjunto de estos se diferencie en células epitelioideas y que estas se fusionen para formar células gigantes^{12,24,25}. En la Arteritis de Takayasu el infiltrado que va a formar los granulomas está compuesto por linfocitos T y monocitos, pero la presencia de células gigantes va ser esporádica. En estadios avanzados existe fibrosis de la túnica media y una reducción de la luz vascular^{1,10,26,27}.

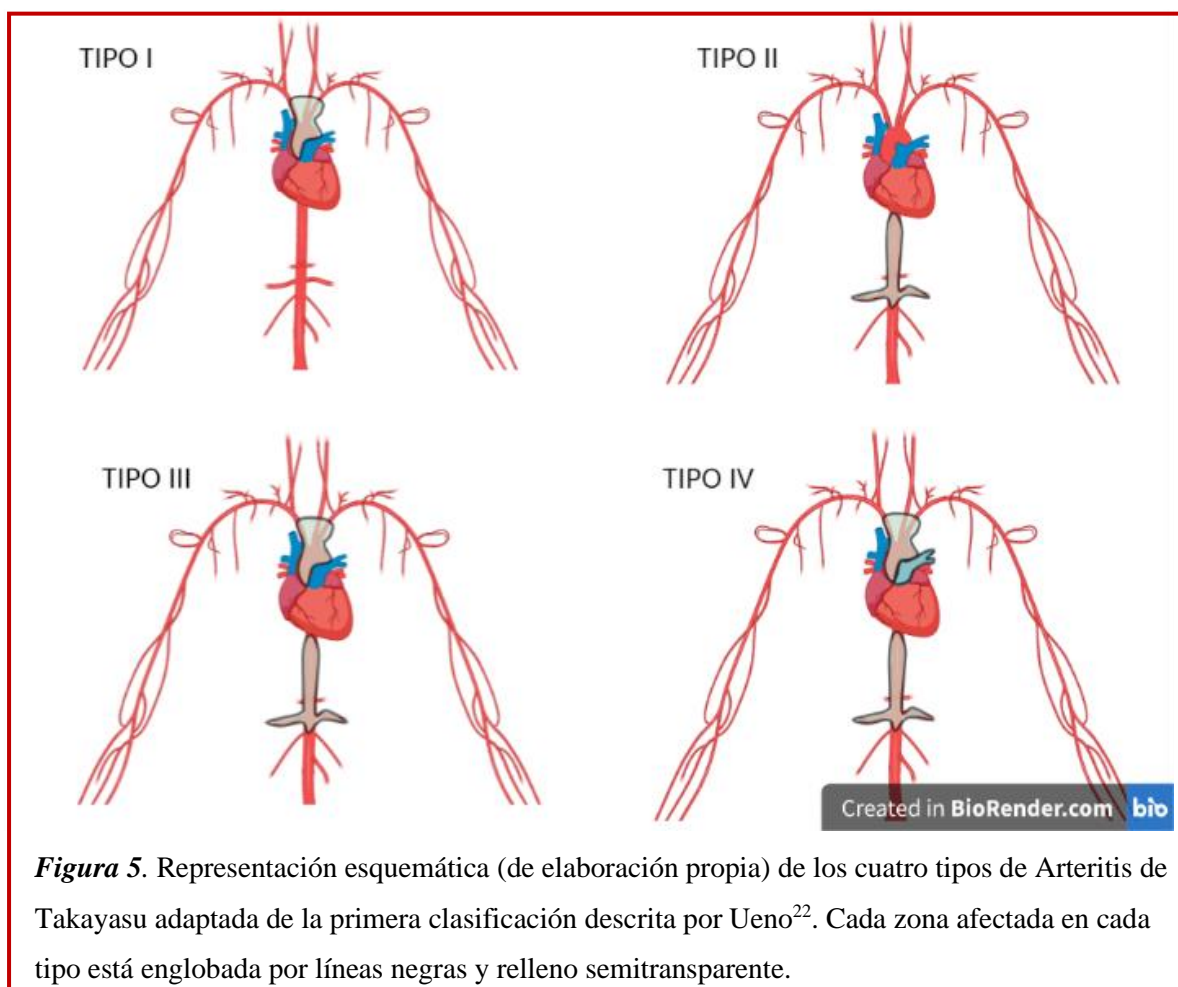
Al principio se creía que esta enfermedad sólo afectaba al arco aórtico y a sus ramificaciones, pero estudios posteriores demostraron que no era así y que puede abarcar a otras arterias y ramificaciones^{2,4}. Gracias a los estudios de Ueno²² se definieron tres variedades de Arteritis de Takayasu, a la que después se le añadió una cuarta (*figura 5*)²⁸:

- **Tipo I:** afecta al arco aórtico y sus ramificaciones²⁸.
- **Tipo II:** también llamado "coartación atípica de la aorta" o variedad Kimoto. Se ven afectadas la aorta torácica descendente y aorta abdominal pero no al arco aórtico²⁸.
- **Tipo III:** o variedad mixta, tiene características de los dos tipos anteriores²⁸.
- **Tipo IV:** propuesta a posteriori. Puede involucrar cualquiera de las características de los tipos I, II o III y además afectar la arteria pulmonar²⁸.

Es una patología que se da con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, en edades comprendidas entre los 10 y los 30 años. Es habitual que el diagnóstico sea tardío; el 10-20% de los casos se diagnostica por casualidad. El 70-80% de los pacientes presentan soplos vasculares, disminución del pulso y/o dolor en las extremidades por falta de riego sanguíneo, y el 30-60% presenta hipertensión arterial, que puede deberse a la estenosis de las arterias renales o de la aorta toracoabdominal¹. En las personas más jóvenes los síntomas que comienzan a aparecer suelen ser: fiebre, jaquecas, anemia, pérdida de peso, cansancio, dolor articular, déficit circulatorio local (ausencia de pulso), presión arterial alta y velocidad de sedimentación

globular elevada. Muchos de estos síntomas (no todos y no todos a la vez) forman parte de la primera fase inflamatoria aguda, y pueden desaparecer parcial o completamente en unos 3 meses, para volver a aparecer en una fase crónica algún tiempo después²².

No todos los casos son iguales ya que no todos los pacientes tienen afectadas las mismas arterias ni en el mismo grado. Podría decirse que la afectación de los troncos supra-aórticos es de los casos más peligrosos porque puede provocar cefaleas y vértigo, además de accidentes cerebrovasculares (aunque en un porcentaje mucho más bajo). Otras complicaciones graves incluyen la hipertensión pulmonar, la cardiopatía isquémica, la disfunción valvular aórtica y la insuficiencia cardíaca¹.



6.1 Bases celulares de la Arteritis de Takayasu

El sello patológico de la TAK son las lesiones inflamatorias crónicas dentro de la pared del vaso y no fuera de la pared de este, lo que la distingue de la vasculitis de pequeños vasos, junto con la afectación de todas las capas de la arteria^{29,30,31}.

Al igual que en una inflamación normativa, en la TAK se puede dividir el proceso inflamatorio en dos periodos²⁹:

- Primeras etapas: se da una inflamación granulomatosa con la entrada de células del sistema inmune en la pared del vaso, se forman los granulomas^{29,32}.
- Estadios más avanzados: la inflamación es menos evidente. Se produce un desarrollo excesivo de la capa adventicia y la proliferación de las células del músculo liso que llegan hasta la túnica íntima. Esto va a dar lugar una estenosis de la luz de las arterias o a aneurismas, y fibrosis de la túnica media^{1,32}.

Entonces, ¿cómo se desarrolla la enfermedad? En sí la etiología de la enfermedad no está muy clara, pero sí se conoce que hay varios factores implicados en su desarrollo: existe predisposición genética; el ambiente es un gran influyente, sobre todo el estrés, así como los microorganismos patógenos y componentes antigénicos. Todo esto va a favorecer que se desencadene una respuesta inmunitaria en la que las células del sistema inmune invaden las paredes de los vasos, se establecen ahí, y provocan inflamación y lesión en el tejido^{24,31}.

La primera vez que se habló de una base genética para la TAK fue en la década de 1960; posteriormente, en la década de 1970, se identificó el HLA como factor de susceptibilidad para esta enfermedad^{31,33}. Desde entonces, se han identificado loci de susceptibilidad genética en todo el genoma. Esto impulsó más la idea del factor genético en la TAK y cuán importante es el rol de los genes que codifican para el HLA, ya que esta región del genoma no sólo tiene relación con esta patología sino con muchas más y la mayoría autoinmunes. El problema es que no se conoce bien cómo ocurren la mayoría de estas asociaciones³⁴.

Molecularmente la hipótesis que se maneja actualmente se basa en que el reconocimiento, la adhesión y la actividad proapoptótica de las células infiltradas, ocurre por un aumento en la expresión moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM1), de las moléculas HLA de clase I, y del marcador de estrés celular MICA, en las arterias^{10,21,24,31}.

6.2 Factor genético HLA y MICA

La TAK está relacionada con los polimorfismos en genes de la región del HLA I, como HLA-B, así como genes cercanos a este, como la secuencia A relacionada con MHC de clase I (MICA)^{21,36}. MICA es una molécula no clásica que no presentan antígenos, pero sí que estructuralmente es muy parecida a las HLA clásicas, y actúa como ligando para las células NK, células T $\gamma\delta$ y las células T CD8⁺^{21,35,37}. Se sabe que los genes MIC se expresan

especialmente en el epitelio gastrointestinal, las células endoteliales y en los fibroblastos y su expresión es inducible por: calor, una infección viral, la inflamación y el daño del ADN; por ello se cree que el producto de la expresión de los genes MIC son marcadores de estrés en las células^{35,37}.

Hay muchas regiones dentro del HLA que se han asociado con la TAK y esto se ha conseguido saber gracias a los estudios de asociación del genoma completo (Genome-Wide Association Studies, GWAS). El problema de estas asociaciones es que van a variar según dónde se haya realizado el estudio, es decir, hay comparativas que se han hecho en Japón y muestran asociaciones de haplotipos con la TAK que pueden no coincidir con los estudios hechos en Turquía. Esto hace que se cuestionen algunas asociaciones ya que el alelo va a variar según la parte del mundo en la que se realice el estudio³⁸.

En los años 90 se estableció el alelo HLA-B5 como un primer enlace genético de la TAK. A día de hoy esa relación está confirmada, exactamente con el alelo HLA-B52, con un nivel de significancia elevado³⁸. Se han encontrado otros alelos, pero no están representados en todos los pacientes con esta patología a nivel mundial. En los últimos años se ha descrito un nuevo alelo HLA-B de susceptibilidad, se trata de HLA-B*67:01^{31,33,39}. De hecho hay descritos muchos alelos que forman haplotipos y que confieren susceptibilidad para la TAK, pero en poblaciones aisladas, es decir, no se dan la población mundial y por ello no serán mencionadas en este trabajo^{24,38}.

Desde hace ya varios años, se postula la hipótesis de que las enfermedades autoinmunes de manera global pueden ser desencadenadas por una respuesta ante péptidos víricos o bacterianos muy parecidos a péptidos propios presentados por HLA de clase I⁴⁰. Este mimetismo molecular puede ser el desencadenante de reacciones autoinmunes contra células que presentan antígenos propios muy similares a los microbianos⁴⁰.

El modelo que se baraja actualmente para explicar la etiología de la TAK propone que las células endoteliales presentan péptidos a través de moléculas HLA de clase I que son propios, pero que resultan muy parecidos a antígenos microbianos, que en algún momento fueron reconocidos por el sistema inmune^{24,40}. Todo esto resulta en una activación de las células T citotóxicas que atacarán de forma directa células sanas no infectadas. Además las células presentadoras de antígenos, como macrófagos y células dendríticas, terminarán activando a los linfocitos T cooperadores, los cuales producirán y secretarán una gran cantidad de citoquinas,

activándose así a los linfocitos B, que se diferenciarán a células plasmáticas y producirán autoanticuerpos^{7,24}.

Estos autoanticuerpos se van a unir a los antígenos que estimularon su formación, siendo posteriormente reconocidos por los receptores de Fc de las células NK, las cuales van a inducir la muerte celular a través de la secreción de perforinas y granzimas^{7,24}.

Por otra parte las células NK así como las Células T $\gamma\delta$, tienen en sus membranas unos receptores denominados NKG2D, el cual reconoce a MICA. Tal y como se dijo anteriormente MICA es un marcador de células sometidas a un excesivo estrés; una célula que exprese MICA va a ser diana de las células NK y las T $\gamma\delta$, que van a liberar perforinas y granzimas induciendo la muerte celular^{7,24,41}. Al igual que HLA, el gen MICA es polimórfico y se han detectado variantes de este que predisponen a desarrollar la TAK; en concreto hay dos alelos cuya frecuencia en la población japonesa es elevada, son MICA-1.1 y MICA-1.2, siendo el segundo de mayor riesgo que el primero. De hecho, parece que existe un efecto sinérgico entre MICA-1.2 y HLA-B52 para la susceptibilidad a padecer la enfermedad, por lo que expresar ambos podría ser el “combo” para tener TAK^{35,37,41}. Hay poca información sobre la implicación de MICA en la etiología de la enfermedad porque se ha investigado poco al respecto, pero todo indica a que rol es bastante importante⁴¹.

Todas estas teorías conducirían al inicio y posterior desarrolla de la TAK. El daño producido por los procesos anteriormente descritos, llevan al sistema inmune a intentar repararlo, y como se explicó en el apartado de inflamación, esto lo hace mediante la primera línea de defensa, la inmunidad innata. Se produce inflamación en la zona afectada con la consiguiente extravasación de células del sistema inmune; pero al tratarse de una enfermedad autoinmune, las lesiones no se reparan y la inflamación se convierte en crónica^{7,22,24}.

Para intentar entender todo esto de una forma más resumida y visual, a continuación, se detalla de forma esquematizada, como se piensa que es la patogénesis de la TAK con las células implicadas y su rol en el proceso (*figura 6*)²⁴.

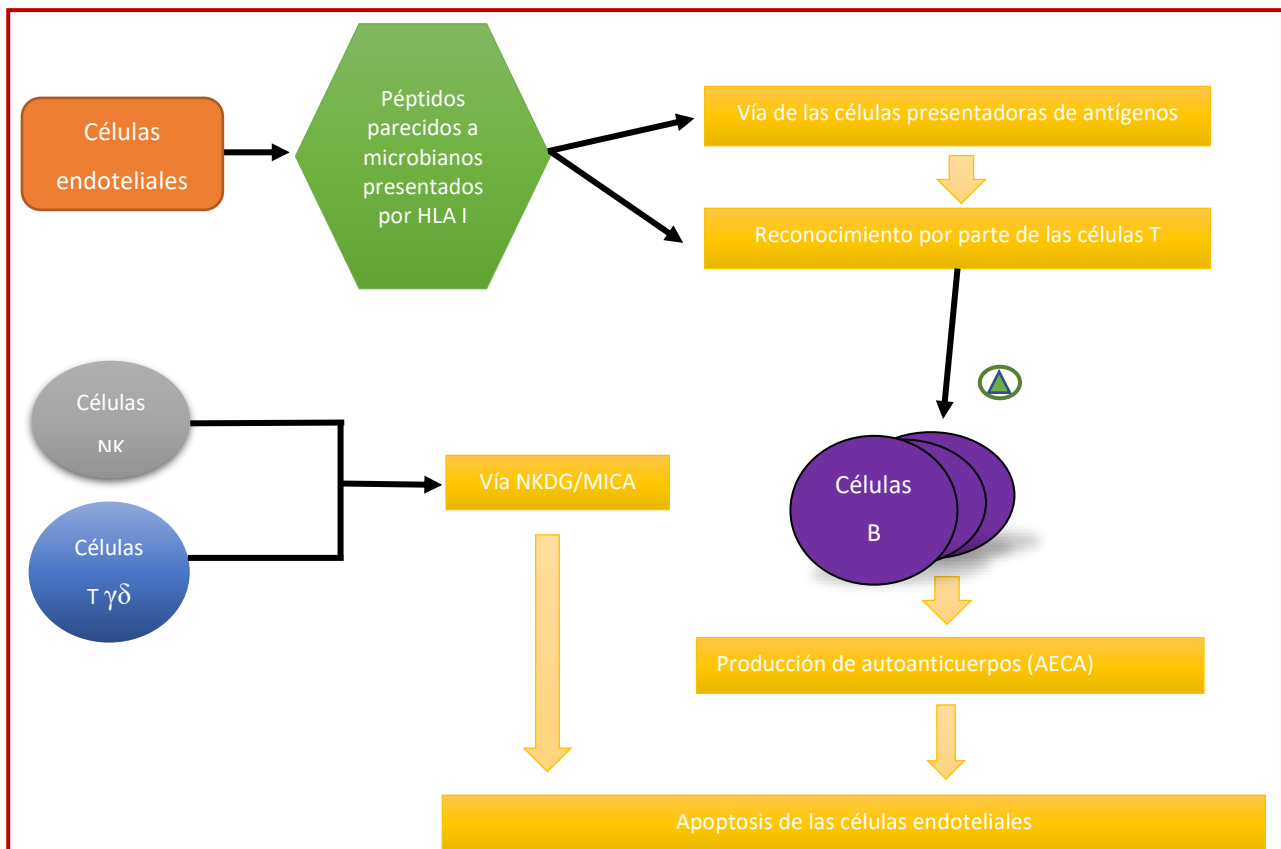


Figura 6. Diagrama elaborado a partir del de Zaldivar²⁴, de cómo podría cursar la patogénesis de la Arteritis de Takayasu²⁴. El símbolo del triángulo verde significa activación.

Las células endoteliales presentan péptidos a través de moléculas HLA de clase I que son reconocidos como extraños (siendo propios) y activan la vía presentadora de antígenos y a los linfocitos T. Ello va a estimular a las células B a producir y liberar anticuerpos específicos que reaccionan contra las células propias (autoanticuerpos), provocando la muerte de las células endoteliales²⁴.

La muerte de las células diana también puede ser provocada por la vía de interacción NKGD/MICA. Las células NK y las células T $\gamma\delta$ expresan el receptor NKG2D; gracias a él reconocen al ligando MICA que está siendo expresado por las células diana, induciendo de este modo la apoptosis de estas²⁴.

Las personas con la enfermedad activa presentan más células T circulantes (la mayoría activadas), un menor número de células T_{reg}, y pocas células B; pero parece que tienen un papel bastante importante por la producción de anticuerpos contra las células endoteliales (AECA, Anti-endothelial cell antibodies), lo cuales se van a unir a las células endoteliales y van a inducir su muerte. Todo esto puede servir como indicador de que la enfermedad está en un estado activo^{10,24,27}. Además, las células T de los pacientes con TAK presentan una activación continua de la vía JAK-STAT, que induce la expresión génica del IFN tipo I y tipo II, lo que se traduce

en una mayor activación de linfocitos T y de macrófagos; también al producir continuamente IFN se va a promover la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ hacia el subgrupo Th1, cuya función es activar macrófagos y además producir TNF y varias citoquinas que van a promover el reclutamiento de leucocitos, lo que va a resultar en una continua inflamación^{1,24}.

Son varias las teorías sobre el porqué o el cómo surge esta enfermedad, pero de manera fehaciente no se sabe bien la etiología. De hecho, los mecanismos subyacentes a la patogenia del TAK no se conocen por completo, pero la predisposición genética a la enfermedad puede dar información importante sobre su etiología y proporcionar potenciales tratamientos^{31,33}.

6.3 Otros factores genéticos

Existen otros loci de susceptibilidad fuera del HLA que se encuentran en todo el genoma e incluyen IL12B, IL6 y LILRB3^{31,38}.

- Se han encontrado susceptibilidades genéticas no HLA para TAK en genes de citoquinas proinflamatorias, como es la IL6, la cual es liberada por algunas células inmunitarias y también por células endoteliales activadas. Esta citoquina participa en el mantenimiento del proceso inflamatorio que acabará produciendo la fibrosis. Las personas con esta enfermedad tienen niveles altos de IL-6 en suero y por ello la región IL6 es objeto de estudio e interés relacionado con la TAK y con otras enfermedades autoinmunes. De hecho, hay tratamientos biológicos basados en esto como es el caso del Tocilizumab (de esto se habla más adelante)^{31,38,40}.
- IL-12B es otro gen establecido como gen de susceptibilidad; se ha visto sobre todo en la población japonesa. Es una citoquina cuyo rol se basa en la proliferación y activación de células Th1 y Th17, favorece su diferenciación. Ambas células están muy presentes en enfermedades autoinmunes. Además, tiene un efecto sinérgico junto con HLA-B*52:01, provocando una mayor actividad inflamatoria en las arterias. Está claro que IL12B está implicada en una desregulación de las células Th1 y Th17, lo que conduce a un empeoramiento en las personas con TAK^{10,21,24,27}. Hay otra interleuquina, la IL-18, que es un potente inductor de los mediadores inflamatorios de los linfocitos T, y se piensa que IL-18 e IL-12 pueden tener un efecto sinérgico con IL-12B también, para inducir una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, incluidas IFN- γ , TNF- α y la propia IL-12²⁷.

- Los miembros de la familia LILR (receptores leucocitarios tipo inmunoglobulina) se expresan ampliamente en las células hematopoyéticas y median la activación, así como la inhibición, de la función de las células inmunitarias. Entre ellos, LILRA3 ha sido identificado como un nuevo loci de susceptibilidad^{10,27}. Se desconoce cómo regula la respuesta inmunitaria en la TAK, pero se ha propuesto que esta proteína puede unirse a la principal molécula de susceptibilidad a la TAK, HLA-B52, provocando una desregulación^{10,31,37}.

Todo indica que la TAK es una enfermedad de etiología multifactorial, no depende de un solo componente desarrollar la enfermedad⁴².

6.4 Tratamientos.

Una vez es diagnosticada la enfermedad, la primera medida que se toma es darle al paciente dosis altas de glucocorticoides con la intención de frenar y reducir la inflamación. Esto empieza a surtir efecto a las 4 semanas aproximadamente de iniciar el tratamiento, pero no basta sólo con los glucocorticoides ya que, si no se alterna con otro tipo de fármacos, en la mayoría de los casos hay recaída. La posible toxicidad de estos fármacos se debe tener en cuenta, especialmente porque los pacientes con TAK son jóvenes y necesitan ser tratados durante varios años, o incluso toda la vida^{21,24,43}.

Los tratamientos que acompañan a los corticoides son inmunosupresores o tratamientos biológicos. Los fármacos inmunosupresores más comunes son el Metotrexato, la Azatioprina y la Leflunomida; pero éstos no parecen ser muy eficaces ya que tienen una baja tasa de éxito y un alto porcentaje de recaída en las personas con TAK; incluso se han dado casos de personas que han desarrollado nuevas lesiones tisulares después de ser tratados^{24,44}.

Lo que sí está dando muy buenos resultados son los tratamientos con fármacos biológicos; son proteínas parecidas a la de los humanos que afectan al sistema inmunitario, son los agentes biológicos modificadores de la enfermedad dirigidos (por sus siglas en inglés bDMARDs⁴²). El más utilizado desde 2018 es el Tocilizumab que tiene un porcentaje notable de pacientes a los que le remite la enfermedad y no tienen recaídas (hasta el momento)⁴⁴. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL6 (una de las regiones de susceptibilidad de la TAK)³⁸. Existen otros biológicos muy usados como es el caso del Infliximab, cuya base es la misma, pero es anti TNF- α ⁴⁴. Son las dos dianas terapéuticas que mejor futuro auguran no sólo

para tratar esta enfermedad, sino para otras enfermedades autoinmunes ya que frenan/bloquean puntos claves en la patogénesis de éstas⁴³.

Cada paciente es diferente y hay que tener en cuenta varios factores individuales para elegir el mejor tratamiento, incluidas las manifestaciones y la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo y las posibles contraindicaciones⁴³.

Cuando se consigue estabilizar la enfermedad o incluso se logra que haya remisión, es el momento de plantearse las intervenciones quirúrgicas para aquellos casos más graves, como por ejemplo, cuando las lesiones vasculares son sintomáticas o cuando los pacientes son resistentes al tratamiento médico⁴².

Se están explorando otras vías de investigación, incluyendo el papel potencial de la microbiota, las micropartículas circulantes de las células endoteliales y las células inmunes, pero se necesita más trabajo para establecer una relación²⁴.

7. CONCLUSIONES

Aunque no se comprende por completo, se sabe que la etiología de la TAK implica una contribución genética compleja y que esta contribución está marcada por genes que codifican para HLA de clase I, reguladores de la respuesta inmune y citoquinas inflamatorias; a parte de la influencia del ambiente. Un mejor conocimiento de la arquitectura genética de esta enfermedad ayudaría a identificar nuevas opciones de posibles tratamientos^{21,24,30,35}.

Es cierto que existen limitaciones a la hora de realizar estudios e investigarla. Estas trabas residen en:

- Su baja incidencia. Esto acorta mucho el rango de pacientes que pueden participar en ensayos, y las estadísticas son menos fiables^{38,40}.
- La mayoría de los estudios ya realizados están reducidos a poblaciones pequeñas y concretas. A parte, al existir solapamiento entre los loci de susceptibilidad sería factible realizar un meta-análisis trans-étnico de GWAS, más de allá de la poblaciones, donde se vean recogidas distintas etnias^{35,38}.
- La inexistencia de un modelo animal al que se le puede inducir la enfermedad. En los proyectos de investigación sólo se puede contar con los propios pacientes y esto limita mucho la toma de muestras y el poder observar los procesos de desarrollo

de la enfermedad porque estas personas ya la tienen activa o ya tienen daños y no se puede ver como se han producido^{24,35,37,38,41}.

Se deberían realizar estudios centrados en la implicación de las distintas células que participan en la patogénesis de la enfermedad, siendo puntos clave las células NK y las células T CD8⁺, ya que se tienen evidencia de su posible papel desencadenante^{24,38,37,39,41,43}.

BIBLIOGRAFÍA

1. von Domarus, A; Farreras, P; Rozman, C; et al. *Medicina interna*. Capítulo 46: Examen clínico del sistema cardiovascular; Capítulo 135: Vasculitis. 2020 Elsevier, S.L.U.
2. Terao, C. History of Takayasu arteritis and Dr. Mikito Takayasu. *International Journal of Rheumatic Diseases* 17, 931- 935 (2014).
3. Numano F. The story of Takayasu arteritisF. Numano. *Rheumatology*. 41: 103-106 (2002)
4. Terao C. History of Takayasu arteritis and Dr. Mikito Takayasu. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 17: 931-935 (2014)
5. Lazzarin P, Pasero G, Marson P, Cecchetto A,Zanchin G. L'arterite di Takayasu. Una breve sintesi della letteratura e qualche riflessione sopra un possibile caso descritto da Giovanni Battista Morgagni (1761). *Reumatismo. La reumatologia nella letteratura, nella storia e nell'arte* 57 (4): 305-313 (2005)
6. W. Hill, Richard; A. Wyse Gordon; Anderson, Magaret. *Fisiología animal*. Capítulo 23 Circulación. 2004 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
7. Ross M,H. Pawlina W. *Histología. Texto y atlas. Correlación con biología molecular y celular*. Capítulo 14: Sistema inmunitario y tejidos y órganos linfáticos; Capítulo 13: Sistema cardiovascular. 2020 Wolters Kluwer.
8. Lowe, James S., BMedSci, BMBS, DM, FRCPath; Anderson, Peter G., DVM, PhD; Anderson, Susan I., BSc, MMedSci, PhD. *Steven y Lowe. Histología humana*. 2020 Elsevier España, S.L.U.
9. H. Ross, Michael; Wojciech, Pawlina. *Histología. Texto y Atlas color con Biología celular y Molecular*. Capítulo 13: Sistema cardiovascular. 2012 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.C.F.
10. Watanabe, R. Berry, G J. Liang, D H. Goronzy, J J. Weyand, C M. Cellular Signaling Pathways in Medium and Large Vessel Vasculitis. *Frontiers in Immunology*. (2020)
11. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. Capítulo 4: inmunidad innata; Capítulo 6: Presentación de los antígenos a los linfocitos T y funciones de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad; Capítulo 19: Trastornos por hipersensibilidad: Enfermedades causadas por la inflamación mediada por citocinas. 2018 Elsevier España, S.L.U.
12. Male, David, BA, MA, PhD; Peebles, R. Stokes, MD; Male, Victoria, BA, MA, PhD. *Inmunología*. Capítulo 2: células, tejidos y órganos del sistema inmunitario. Capítulo 3: mecanismos de la inmunidad innata. Capítulo 26: hipersensibilidad (tipo IV). 2021 Elsevier España, S.L.U.
13. Tristram G. Parslow, Daniel P. Stites, Abba I. Terr, John B. Imboden. *Inmunología básica y clínica*. Capítulo 13: Inflamación. 2002. Editorial El Manual Moderno, S.A.
14. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. *inmunología básica. Funciones y trastornos del sistema inmunitario*. Capítulo 1: Introducción al sistema inmunitario. Capítulo 2: Inmunidad innata. 2017 Elsevier España, S.L.U.
15. Gartner, Leslie P., PhD. *Texto de histología*. Capítulo 2: Citoplasma. 2021 Elsevier España, S.L.U.

16. Filella, X. Molina, R. Ballesta, A M. Estructura y función de las citocinas. *Medicina Integral* (2002)
17. Fainboim L, Geffner J. *Introducción a la Inmunología humana*. Capítulo 3: Inmunidad innata. 2011 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.C.F.
18. Regueiro J R, López C, González S, Martínez E. *Inmunología. Biología y patología del sistema inmunitario*. Capítulo 2: Células y tejidos del sistema inmunitario. Señalización. 2010 Editorial Médica PANAMERICANA.
19. Komi D, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View. *Clinical Rev Allerg Immunol* 54:397-411 (2018)
20. Abbas, A K. Lichtman, A H. Pillai, S. *Inmunología básica*. Capítulo 2: Inmunidad innata: La defensa temprana contra las infecciones. 2020 Elsevier España, S.L.U.
21. Arnold, S. HollUlrich, K. Lamprecht, P. Pathogenese der Großgefäßvaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 79: 505-515 (2020)
22. Lupi-Herrera, E., Marcushamer, J., Mispireta, J. & Espino Vela, J. Review Takayasu's arteritis. *Clinical study of 107 cases*. 93, 94-103 (1977)
23. Tombetti E, Mason J. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new. *Rheumatology (United Kingdom)* 58: 206-219 (2019)
24. Zaldivar, M. de la Rocha, J. Espinoza, L. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Current rheumatology reports*. 21: 45 (2019)
25. Kierszenbaum A L, Tres L. *Histología y biología celular. Introducción a la anatomía patológica*. Capítulo 10: Sistema inmunitario-linfático. 2020 Elsevier España S.L.U.
26. Zhu, J. Yamane, H. Paul, W E. Differentiation of effector D4 T Cell Populations. *Annual Reviews Further*. 28: 445-489 (2010)
27. M. C. Park, S. W. Lee, Y. B. Park and S. K. Lee. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology*. 45(5):545-8 (2006)
28. Castrillón Marín, J. A. & Navarro Mendoza, E. P. Patient with stroke secondary to Takayasu arteritis case report. *Revista Colombiana de Reumatología* 22, 126–132 (2015).
29. Essaadouni, L. Les critères diagnostiques de la maladie de Takayasu. *Revue de Medecine Interne* 30: 255-257 (2009).
30. Mirault, T., Guillet, H. & Messas, E. Immune response in Takayasu arteritis. *Presse Medicale* vol. 46: 189–196 (2017)
31. Renauer, P; Sawalha, A.H. The genetics of Takayasu arteritis. *La Presse Médicale - Quarterly Medical Review* 46: 179-187 (2017)
32. <http://www.iztacala.unam.mx/rrivas>. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) (2000)

33. Ortiz-Fernández L. et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *American Society of Human Genetics*, 108(1): 84-99 (202)
34. Nussbaum, R.L. McInnes, R.R. Willard, H.F. Thompson & Thompson. *Genética en Medicina*. Capítulo 9: Variación genética en los individuos y las poblaciones: mutación y polimorfismo. 2008 Elsevier Masson.
35. Steinle, A. Pingwei, L. L.Morris, D. Groh, Veronika. L.Lanier L. K. Strong, Ronald. Spies T. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. *Immunogenetics*. 53(4): 279-87 (2001)
36. Carmona, F D. et al. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-ImmunoChip strategy. *Scientific Report*. 7:43953 (2017)
37. Choy, M-K. Phipps, M E. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. *Cell Press*. 16(3): 97-106 (2010)
38. Terao, C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasuarteritis—where are we?. *Journal of Human Genetics*. 61(1): 27-32 (2016)
39. Terao C et al. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu. *PNAS*. vol. 115, 51: 13045–13050 (2018)
40. Gough S C, Simmonds M J. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Current Genomics* 8: 453-465 (2007)
41. Akinori K et al. MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *International Journal cardiology*. 66(1): 107-113b (1998)
42. Esfandiari, E. McInnes, I B. Lindop, G. Huang F. Field, M. Komai-Koma, Mousa. Wei, X. Liew F Y. A Proinflammatory Role of IL-18 in the Development of Spontaneous Autoimmune Disease. *The Journal of Immunology*. 167(9):5338-47 (2001)
43. Regola F, Uzzo M, Toniati P, Trezzi B, Sinico RA, Franceschini F. Novel Therapies in Takayasu Arteritis. *Frontiers in Medicine*. 12: 8-814075 (2022)
44. Oigashi H, Tamura Natsuko, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *Journal of Cardiology*. 69(5): 774-778 (2016)

ANEXO I

TABLA 1 (copiada): Tipos de vasculitis acordados en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (2012)⁸

VASCULITIS DE VASOS GRANDES

Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes

VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS

Poliarteritis nudosa
Enfermedad de Kawasaki

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)
Poliangitis microscópica
Granulomatosis con poliangitis
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis
Vasculitis mediada por inmunocomplejos
Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GBM)
Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis IgA (Schönlein-Henoch)
Urticaria vasculítica hipocomplementémica

VASCULITIS DE TAMAÑO VARIABLE

Enfermedad de Behcet
Síndrome de Cogan

VASCULITIS DE ÓRGANO AISLADO

Angitis cutánea leucocitoclástica
Arteritis cutánea
Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Aortitis aislada
Otras

VASCULITIS ASOCIADA A OTRAS ENFEREDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Vasculitis lúpica
Vasculitis reumatoide
Vasculitis sarcoide
Otras

VASCULITIS ASOCIADA CON UNA PROBABLE ETIOLOGÍA

Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
Aortitis asociada con la sífilis
Vasculitis inmune por fármacos (asociados o no a ANCA)
Vasculitis neoplásica
Otras