

Estudios inmunológicos en pacientes con arteritis de Takayasu

II. Efectos del suero sobre funciones linfocitarias *in vitro*

EFRAÍN DÍAZ-JOVANEN*,
PEDRO REYES-LÓPEZ
MAURICIO FRAJMAN,
LUIS LLORENTE y
GUSTAVO SÁNCHEZ-TORRES

Se estudiaron los sueros de 24 pacientes con arteritis de Takayasu (ATk) y los de 51 individuos sanos, con el objeto de determinar la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos y complejos inmunes circulantes así como medir su efecto sobre la transformación blástica de células normales. Los sueros de pacientes con ATk mostraban concentraciones elevadas de complejos inmunes, con inhibición de la transformación blástica. Sólo en 4 de los pacientes se encontraron anticuerpos linfocitotóxicos.

Recibido: 4 de julio de 1983.

Aceptado: 7 de septiembre de 1983.

Trabajo de ingreso del doctor Efraín Díaz-Jovanen, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 22 de junio de 1983.

* Académico numerario.

Efraín Díaz-Jovanen, Mauricio Frajman y Luis Llorente. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

Pedro Reyes-López y Gustavo Sánchez-Torres. Departamento de Inmunología y Servicio de Angiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

CLAVES: ARTERITIS DE TAKAYASU, ANTICUERPOS LINFOCITOTÓXICOS, COMPLEJOS INMUNES, TRANSFORMACIÓN BLÁSTICA.

La arteritis de Takayasu (ATk) se clasifica generalmente como una arteritis de células gigantes, grupo en el que se incluye además a la arteritis temporal con o sin polimialgia reumática. Estas enfermedades se distinguen entre sí por sus diferencias epidemiológicas, histopatológicas y clínicas.¹⁻³

Las alteraciones inmunológicas, tanto humorales como celulares en los pacientes con ATk son escasas y poco conocidas. Por el contrario, en la arteritis temporal se han descrito anormalidades

de esta índole relacionándolas con su fisiopatología. Así, se encuentran depósitos de complejos inmunes en la pared de los vasos afectados,^{4,6} anticuerpos contra antígenos vasculares,⁷ anormalidades en la respuesta *in vitro* a antígenos vasculares,⁸ y más recientemente anticuerpos linfocitotóxicos naturales (ALC).⁹

En este trabajo estudiamos el suero de pacientes con ATK con el fin de determinar la presencia de ALC, complejos inmunes circulantes y su efecto sobre la transformación blástica *in vitro* de células normales.

Material y métodos

Individuos: Se estudiaron 24 pacientes con ATK, de los cuales 19 eran del sexo femenino, con edad promedio de 33 años al momento del estudio. El diagnóstico de ATK se confirmó mediante panografía o biopsia de arteria.¹⁰ Ninguno de los pacientes presentaba actividad clínica ni recibía tratamiento al momento del estudio.

Como grupo de comparación se estudiaron 51 individuos sanos, 19 de los cuales eran mujeres y cuya edad promedio era de 30 años.

Los sueros, tanto de los pacientes como de los individuos sanos, fueron guardados a -70°C hasta el momento de su estudio. En todos los casos se evitó la congelación y descongelación repetida de las muestras, con el fin de evitar la agregación de proteínas.

Determinación de anticuerpos linfocitotóxicos

La actividad de ALC se llevó al cabo a 4, 15 y a 37°C por el método de microcitotoxicidad descrito por Terasaki¹¹ y modificado por los autores.¹² En resumen se separaron linfocitos de sangre periférica por el método de Boyum,¹³ de diez voluntarios sanos con fenotipos HLA distintos, los cuales fueron utilizados como células blanco.

Los experimentos se hicieron por duplicado y se consideró como positivo aquel suero que causó la lisis de más de 20 por ciento de los linfocitos, de más de 50 por ciento de los donadores.

Detección de complejos inmunes circulantes

1. Inhibición de la formación de rosetas EA y EAC. Para estos experimentos se obtuvieron linfocitos de sangre periférica de individuos sanos de la misma forma que se indicó anteriormente.

El estudio de la formación de rosetas EA se llevó al cabo de acuerdo a los métodos de Díaz-Jouanen y col.¹⁴ y Samarut y col.¹⁵ Así, eritrocitos de pollo, previamente sensibilizados con IgG de conejo antieritrocitos de pollo en concentración subaglutinante, se mezclaron con linfocitos normales en una relación 25:1. Se consideró roseta a aquel linfocito que se encontraba en contacto con tres o más eritrocitos de pollo.

La inhibición en la formación de estas rosetas se llevó al cabo incubando los linfocitos con 50 μl de suero normal o de pacientes durante una hora a 4°C . Posteriormente las células se lavaron con solución amortiguadora de Hank (SAH), pH 7.4 y se mezclaron con 250 μl de una suspensión al 1 por ciento de eritrocitos de pollo previamente sensibilizados. La mezcla se incubó una hora a 37°C , se centrifugó durante 10 min a 800 rpm y se resuspendió suavemente para posteriormente contar el número de rosetas en una cámara de Neubauer.

La apreciación de la formación de rosetas EAC se llevó al cabo de acuerdo a lo descrito previamente.¹⁶ En estos experimentos se procedió en igual forma que lo descrito para la formación de rosetas EA, con la diferencia que los eritrocitos utilizados eran de bovino, sensibilizados con la fracción IgM de suero de conejo con actividad antieritrocitos de bovino y recubiertos con complemento. La fuente de complemento para estos casos fue suero humano normal, fresco y de grupo AB.

La inhibición en la formación de rosetas EAC se llevó al cabo de igual manera a lo indicado para la inhibición de rosetas EA.

2. Inhibición de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA). La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo se realizó de acuerdo con el método descrito por Attallah y col.¹⁷ En forma sucinta, 3×10^5 linfocitos de individuos sanos, previamente separados de sangre total, en un volumen de 50 μl de SAH se incubaron por 60 min a 4°C en presencia de suero, previamente inactivado a 56°C durante 30 min, de pacientes con ATK o sujetos sanos. Posteriormente se lavaron las células tres veces con SAH y se les agregaron 1×10^5 eritrocitos de pollo en un volumen de 50 μl de SAH. La mezcla se incubó durante tres horas a 37°C en presencia de 50 μl de anticuerpo de conejo antieritrocitos de pollo a título subhemolítico. Nuevamente se lavaron las células tres veces con SAH y se resuspendieron en 200 μl de SAH. Se añadió 1 ml de bromuro de etidio (Calbiochem, La Jolla, Calif.) a una concentración de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en citrato de sodio. El porcentaje de eritrocitos que se lisaron se detectó en un citofluorógrafo (Ortho Instruments, Westwood, Mass.), bajo condiciones de excitación por fluorescencia roja, de acuerdo con lo descrito previamente por Crissman y col.¹⁸

La CCDA se determinó de acuerdo con la fórmula:

$$\% \text{ CCDA} = 100 - \frac{\% \text{ de eritrocitos no lisados en presencia de anticuerpo}}{\% \text{ de eritrocitos no lisados en ausencia de anticuerpo}} \times 100.$$

La inhibición de la CCDA (ICCD) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ ICCDA} = 100 - \frac{\% \text{ de CCDA en presencia de suero}}{\% \text{ de CCDA en ausencia de suero}} \times 100.$$

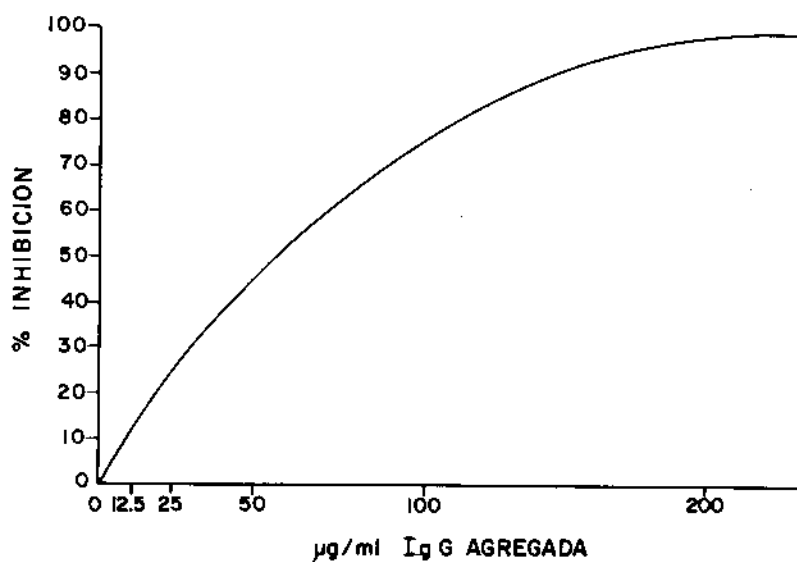


Fig. 1. Curva de inhibición de citotoxicidad dependiente de anticuerpo con IgG agregada. Se observa que a concentraciones progresivamente mayores se obtiene mayor inhibición, alcanzándose el cien por ciento de inhibición en la concentración de 200 µg/ml.

Las curvas de calibración de ICCDA se obtuvieron utilizando IgG agregada, de acuerdo al método de Kammer y Schur,¹⁶ en lugar de los sueros. Los resultados de los complejos inmunes circulantes se informaron en µg/ml equivalentes a IgG agregada. De esta forma y como se indica en la figura 1, el 100 por ciento de inhibición se obtuvo con la concentración final de 200 µg/ml.

Cultivos de linfocitos y estimulación con mitógenos

Para estos experimentos se obtuvieron nuevamente células mononucleares de sangre venosa periférica de individuos sanos de acuerdo a lo señalado anteriormente. Una vez separadas las células se resuspendieron en medio mínimo esencial (MME) (GIBCO, Gran Island, N.Y.) suplementado con 10 por ciento de suero bovino fetal (GIBCO), 0.8 por ciento de L-glutamina (GIBCO), penicilina (2000 U/ml) y estreptomycin (2 mg/ml) (DIFCO, Detroit, Mich.), a una concentración de 2×10^5 células en 0.1 ml de MME en cajas para microcultivo (LINBRO, McLean, Virg.) y se incubaron a 37°C en atmósfera de CO₂ al 4 por ciento durante 54 horas. Cada experimento se realizó por triplicado y como estimulantes de la transformación blástica se utilizaron los siguientes mitógenos: forma P de fitohemaglutinina (PHA) (DIFCO, Detroit, Mich.) en dilución final 1:1000; *Fitolaca americana* (PWM) (GIBCO) en dilución 1:100 y conavalina A (Con A) (SIGMA) en concentración de 12.5 µg/ml. Al cabo de la incubación se añadió

a cada pozo 10 µl de metil ³H-timidina (New England, Boston) y se incubaron nuevamente las células durante 18 horas. Posteriormente se cosecharon mediante microcosechador de muestras automático (MASH II). La radioactividad impregnada en el papel filtro se cuantificó mediante un contador beta de centelleo líquido (Packard Tri Carb 3255), utilizando una mezcla convencional.

Con objeto de determinar el efecto de los sueros de pacientes y controles sobre la transformación blástica, a cada pozo con células se añadieron 50 µl de suero, mismo que permaneció durante las 72 horas del experimento.

El índice de estimulación (IE) se calculó con la siguiente fórmula:

$$IE = \frac{\text{Cuentas por minuto de cultivos con mitógeno}}{\text{Cuentas por minuto de cultivos sin mitógeno}}$$

El porcentaje de inhibición obtenido con los sueros se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \frac{IE \text{ con suero}}{IE \text{ sin suero}} \times 100$$

Resultados

Las características clínicas extravasculares que ocurrieron durante la evolución del padecimiento

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas extravasculares en 24 pacientes con ATK

Artralgias	6/24	(25%)
Artritis	3/24	(8%)
Adenomegalia	6/24	(25%)
Eritema nodoso	6/22	(27.2%)
Hipertensión arterial	15/24	(62.5%)

de los 24 enfermos con ATK se muestran en el cuadro 1. Como se indica, la hipertensión arterial fue la manifestación clínica más frecuente y la causa primaria de consulta, lo que resulta fácilmente comprensible, dado que la mayoría de nuestros pacientes tenían compromiso de la aorta abdominal (estadios II y III) como se puede observar en el cuadro 2.

Cuadro 2. Clasificación clínica

Tipo I.	Afección torácica	6/24
Tipo II.	Afección abdominal	4/24
Tipo III.	Afección torácica y abdominal	11/24
Tipo IV.	Afección pulmonar	3/24

De los 24 pacientes con ATK, solamente en cuatro se pudo detectar ALC. En tres de ellos el ALC tuvo reactividad en frío (4°C) y en uno a 37°C. Esto no fue estadísticamente distinto a lo encontrado en los 31 controles, en los cuales solamente dos presentaron ALC a 4°C.

Como se indica en la figura 2, los sueros de pacientes con ATK causaron inhibición en la formación tanto de rosetas EA como EAC, que fue significativamente mayor a lo que se observó con los sueros de los 31 controles ($p < 0.0025$). Sin embargo, el efecto inhibitorio más importante se observó en las rosetas EA, es decir en aquellas en las que no había participación del complemento.

Al determinar el efecto de los sueros sobre la CCDA, se encontró que 15 de 19 causaron inhibición de la CCDA, lo que sólo ocurrió débilmente con tres de los 29 sueros normales probados (fig. 3). La diferencia estadística de estos resultados fue altamente significativa ($p < 0.001$).

El efecto inhibitorio de los sueros sobre la transformación blástica se muestra en el cuadro 3. En

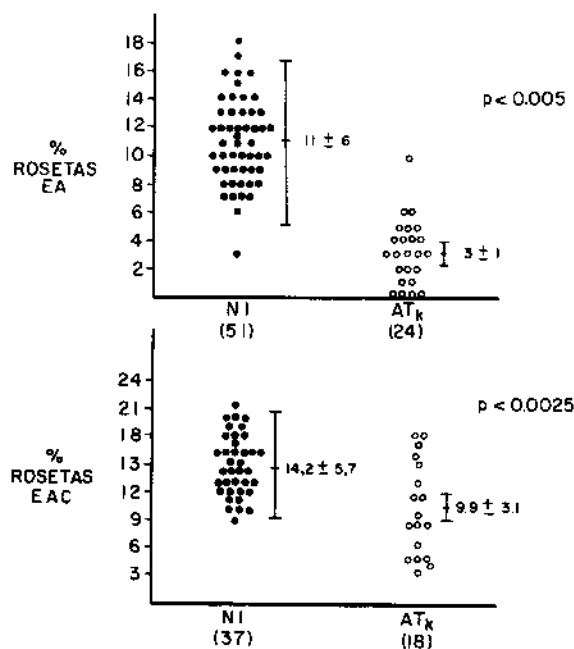


Fig. 2. Inhibición de la formación de rosetas EA y EAC por suero de pacientes con ATK. Entre paréntesis se indica el número de sueros estudiados en cada grupo. Los valores en cada grupo se expresan como la media $\pm$ una desviación estándar.

él se puede observar que los sueros de pacientes con ATK fueron capaces de inhibir la estimulación inducida por los tres mitógenos estudiados, sobresaliendo el efecto sobre *Fitolaca americana* en el que 87 por ciento de los sueros inhibieron más de 50 por ciento de la respuesta obtenida con sueros normales.

Tomando en consideración que los resultados expresados podrían reflejar la presencia de complejos inmunes en los sueros estudiados, se procedió a fraccionar 6 de los sueros de pacientes con ATK, con sus respectivos controles, en columnas de DEAE celulosa. De este modo se encontró que el efecto inhibitorio sobre la transformación blástica inducida por PHA y Con A estaba predominantemente en la fracción de IgG y en menor grado en la fracción constituida por la mezcla de IgA e IgM (cuadro 4). En estas mismas fracciones se encontró una elevada concentración de complejos inmunes. Estos hallazgos no fueron detectados en las fracciones de los sueros controles.

Comentarios

Este trabajo muestra que el suero de pacientes con ATK carece de anticuerpos linfocitotóxicos, tiene un efecto inhibitorio sobre la formación de rosetas EA, EAC e interfiere con varias funciones de células linfoides normales *in vitro*. Estos hallazgos

Cuadro 3. Efecto inhibitorio de sueros de arteritis de Takayasu sobre la transformación blástica

Mitógeno	Indice de estimulación		Inhibición >50 % Sueros
	Sueros NL (16)	p	
PHA	69 ± 1.1*	< 0.025	62.5
PWM	26.5 ± 1.5	< 0.01	87.5
Con A	21.1 ± 0.6	< 0.005	57.1

* Error estándar.

() Núm. estudiado.

Cuadro 4. Inhibición de la transformación blástica mediante fracciones de seis sueros obtenidos en DEAE

Fracción núm.	% de inhibición		CI* µg/ml
	PHA	Con A	
I (IgG)	59.9 ± 7.5	82.02 ± 7.02	124.7 ± 52.2
II (IgA, IgM)	38.4 ± 13.2	48.2 ± 11.22	63.4 ± 12.6

* Complejos inmunes por inhibición de CCDA.

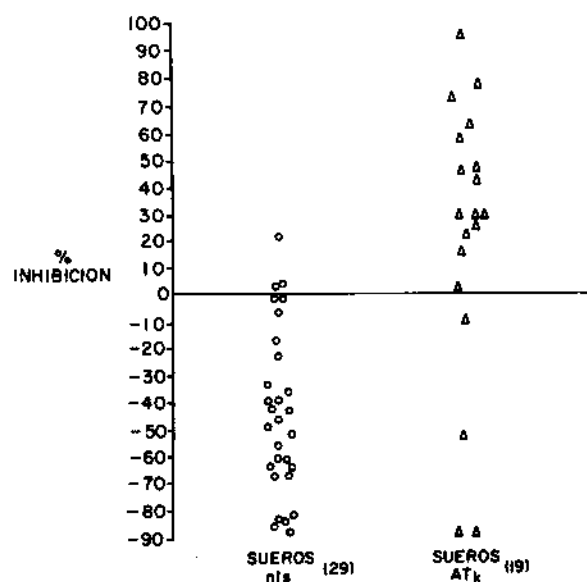


Fig. 3. Inhibición de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo con suero de pacientes con ATk. Se puede observar que sólo tres sueros normales causaron inhibición de la CCDA, con valor máximo de 13 µg/ml. Por el contrario, 15 sueros de ATk causaron inhibición de la CCDA y sus concentraciones fueron de 4 a 200 µg/ml (media 125 ± 52 µg/ml) de complejos inmunes equivalentes a IgG agregada.

sugieren que la respuesta inmune puede estar involucrada en la patogenia, hasta ahora desconocida, de esta enfermedad.

Las presentes observaciones en conjunto sugieren fuertemente que factores humorales existentes en el suero de los pacientes con ATk, probablemente complejos inmunes, modifican tanto la reacción de receptores para IgG y C3. Estas observaciones adquieren mayor relevancia al tomar en consideración que recientemente se han descrito

receptores para C3 y el fragmento Fc de la IgG en los grandes vasos, particularmente entre la media y la adventicia,¹⁹ sitio donde ocurre el daño característico de la ATK. Hipotéticamente, en el curso del padecimiento la formación de complejos inmunes podrían determinar que algunos de ellos se depositaran en estos sitios y al través de la activación del sistema del complemento o de células asesinas (células K) causaran la lesión inicial y fueran responsables de su perpetuación.

Sin embargo, en los pacientes de esta serie la presencia de complejos inmunes detectados en el suero durante periodos de inactividad del padecimiento podrían tener otra explicación. Así, estos complejos podrían tener un efecto inmunomodulador *in vivo*, impidiendo el daño a las arterias por inhibir distintas funciones inmunológicas, tales como: a) la lesión vascular directa mediada por células inmunocompetentes y b) el efecto directo de anticuerpos dirigidos específicamente a antígenos de la pared vascular. Para esto último se tendría que postular que en la composición de estos complejos participan antiidiotipos.

La ausencia de anticuerpos linfocitotóxicos en esta enfermedad difiere de lo encontrado en la arteritis temporal.⁹ Esto podría indicar que estas dos formas de arteritis de células gigantes son, en efecto, entidades clínicas distintas, como lo sugieren los estudios epidemiológicos y de histocompatibilidad.^{20,21}

La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos se relaciona a distintos factores ambientales, entre los que se destacan infecciones virales y por micobacterias.^{11,24} Varios investigadores han relacionado a la ATK como una infección crónica por micobacterias, en especial las formas ganglionares.^{25,26} La ausencia de este anticuerpo antilinfocítico, así como observaciones previas,²⁷ estarían en contra de esta asociación etiopatogénica.

Se han iniciado estudios de distintas funciones inmunológicas, primordialmente de inmunorregulación, con el objeto de entender mejor la fisiopatología de la ATK, lo que eventualmente permita contar con un mejor recurso terapéutico para estos enfermos.

REFERENCIAS

- Housto, K. A.; Hunder, G. G.; Lie, J. R.; Kennedy, R. H. y Elveback, L. R.: *Temporal arteritis. A 25 year epidemiologic, clinical and pathological study*. Ann. Intern. Med. 88:162, 1978.
- Fraga, A. y Lavalle, C.: *Takayasu's arteritis*. Clin. Rheum. Dis. 6:405, 1980.
- Calamia, K. T. y Hunder, G. G.: *Clinical manifestations of giant cell (temporal) arteritis*. Clin. Rheum. Dis. 6:389, 1980.
- Jang, G. C.; Simkin, P. A. y Mannik, M.: *Immunoglobulins in temporal arteritis. An immunofluorescent study*. Ann. Intern. Med. 81:19, 1974.
- Plouvier, M.; Francois, M.; Wattré, P.; Francois, P. y Devulder, B.: *Examen en immunofluorescence directe de coupes d'artère temporale*. Nouv. Presse Méd. 7:1719, 1978.
- Papaionnou, C. C.; Gupta, R. C.; Hunder, G. G. y Mc Duffie, F. C.: *Circulating immune complexes in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica*. Arthritis Rheum. 23:1021, 1980.
- Waalder, E.; Tonder, O. y Milde, E. J.: *Immunological and histological studies of temporal arteritis from patients with temporal arteritis and/or polymyalgia rheumatica*. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 84:55, 1976.
- Hazleman, B. L.; Mac Lennon, I. C. M. y Esiri, M. M.: *Lymphocyte proliferation to artery antigen as a positive diagnostic test in polymyalgia rheumatica*. Ann. Rheum. Dis. 34:122, 1975.
- Grau, R. G.; Schocket, A. L. y Tan, E. M.: *Lymphocytotoxic antibodies in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis*. (Res.) 8th Western Regional Meeting, ARA. 1979.
- Bonventre, M. V.: *Takayasu's disease, revisited*. New York St. J. Med. 74:1969, 1974.
- Terasaki, P. I. y McClelland, J. D.: *Microdroplet assay of human serum cytotoxicity*. Nature 204:998, 1964.
- Díaz-Jouanen, E.; Llorente, L.; Ramos-Niembro, F. y Alarcón-Segovia, D.: *Cold reactive lymphocytotoxic antibodies in mixed connective tissue disease*. J. Rheumatol. 4:4, 1977.
- Böyum, A.: *Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21 (supl. 97): 77, 1968.
- Díaz-Jouanen, E.; Rivero, S. J.; Llorente, L. y Alarcón-Segovia, D.: *Receptor and non-receptor bearing lymphocyte in untreated SLE. Variations with disease activity*. Rev. Invest. Clin (Méx.) 29:265, 1977.
- Samarut, C.; Brochier, J. y Revillard, J. P.: *Distribution of cells binding erythrocyte-antibody (EA) complexes in human lymphoid population*. Scand. J. Immunol. 5: 221, 1976.
- Kammer, G. M. y Schur, P. H.: *Binding of circulating immune complexes to human peripheral blood lymphocytes: effect of complement*. Clin. Immunol. Immunopathol. 10:202, 1978.
- Attallah, A. M.; Yeatman, T. J.; Noguchi, P. D. y Johnson, J. B.: *Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: detection by automated flow cytometry with ultramicro techniques*. Science 209:404, 1980.
- Crissman, H. A.; Stevenson, A. P.; Kissane, R. J. y Tobey, R. A.: *Techniques for quantitative staining of cellular DNA for flow cytometric analysis*. En Flow cytometry and sorting. McLeod, M. R.; Millamey, P. F. y Mendelsohn, M. (Eds.). Nueva York, John Wiley, 1979. p. 243.
- Kasukawa, R.; Okada, M. y Igari, S.: *Receptors for IgG Fc and complement in mammalian aorta*. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 61:175, 1980.
- Numano, F.; Isohisa, I. y Maezawa, H.: *HLA antigens in Takayasu's disease*. J. Jap. Soc. Int. Med. 67:258, 1978.
- Isohisa, I.; Numano, F.; Maezawa, H. y Sasazuki, T.: *HLA-B*52 in Takayasu's disease*. Tiss. Ant. 12:246, 1978.
- Kriesler, M.; Naito, S. y Terasaki, P. I.: *Cytotoxins in disease. V. Various diseases*. Transplant. Proc. 3:112, 1971.
- Huang, S.; Lantos, D. B.; Nelson, D. B.; Reeb, K. y Hong, R.: *Antibody-associated lymphotoxin in acute infection*. J. Clin. Invest. 52:1033, 1973.
- Messner, R. P.: *Naturally occurring antilymphocyte antibodies*. En Lymphocytes and their interactions: Recent observations. Nueva York, Raven Press, 1975, p. 169.
- Lupi-Herrera, E.; Sánchez-Torres, G. y Castillo-Puga, U.: *Reactividad cutánea al PPD y a los antígenos de micobacterias atípicas (Kansasi, avium y fortuitum) en pacientes con arteritis inespecífica*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 42:171, 1972.
- Sánchez-Torres, G.; Contreras, R. y Barroso-Moguel, R.: *Adenitis tuberculosa y arteritis de Takayasu*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 42:663, 1972.
- Rojas-Espinoza, O.; Sánchez-Torres, G. y Reyes, P. A.: *Estudios inmunológicos en la arteritis de Takayasu. I. Anticuerpos circulantes a productos de micobacterias*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 51:185, 1981.

NOTA BIOGRAFICA

El doctor Efraín Díaz-Jouanen sustentó su examen de recepción profesional en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en 1969. Realizó su residencia en medicina interna en el Instituto Nacional de la Nutrición y su adiestramiento en inmunología y reumatología en la misma institución, así como en la Universidad de Nuevo México. Desde 1975 es investigador a tiempo completo en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Sus publicaciones en el campo de la inmunología y la reumatología han aparecido en la literatura periódica, predominante la del extranjero, así como en siete libros.

La Academia Nacional de Medicina lo recibió en el área de reumatología del Departamento de Medicina, el 20 de mayo de 1982.

COMENTARIO OFICIAL

ROBERTO KRETSCHMER*

El doctor Efraín Díaz-Jouanen ha elegido como trabajo de ingreso a la Academia uno de una serie de interesantes estudios inmunológicos que con depurada técnica realiza en relación a una variante de arteritis necrotizante originalmente descrita por Robert Adams en Dublin en 1827, pero perfilada 80 años después como una entidad clínica de claudicación visual y ausencia de pulsos radiales en mujeres jóvenes por el oftalmólogo japonés Takayasu, por lo que la identificamos con su epónimo.

Las vasculitis necrosantes constituyen una familia de entidades nosológicas que se resisten a ser adecuadamente clasificadas, debido a que sus fronteras clínicas y patológicas son frecuentemente imprecisas. Así ocurre entre la arteritis de Takayasu —que afecta al arco aórtico y sus ramas— y la arteritis temporal u otras arteritis de células gigantes. Posiblemente no se logre una clasificación precisa de las vasculitis primarias, hasta que no se dilucide su etiopatogenia. Esto, esperamos, se logrará gracias a estudios como los que presenta Díaz-Jouanen, quien en el trabajo que nos ocupa, ya encuentra una diferencia clara con las arteritis temporales al no identificar anticuerpos linfocitotóxicos en sus pacientes con Takayasu. Que la etiopatogenia de las vasculitis necrotizantes de pequeños y medianos vasos (poliarteritis nodosa), y de medianos y grandes vasos (arteritis de células gigantes) pudiera ser de índole inmunológica, es un concepto de respetable tradición: Kussmaul y Maier en Heidelberg inauguraron

* Académico numerario. División de Inmunología. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

formalmente el campo de las vasculitis primarias en 1866, describiendo la *periarteritis nodosa* en un paciente de 27 años "...cuya autopsia esperábamos con gran ansiedad", según escribieran literalmente con la macabra franqueza quizás típica de la época de oro de la patología celular. El siguiente escaño lo asociamos con la clásica descripción de la *enfermedad del suero* —la piedra angular de la inmunopatología— por Clemens von Pirquet y Bela Schick en 1905 y la sugerencia, 20 años después, por Gruper en Alemania y Clark y Kaplan en los Estados Unidos de América, de que la inflamación de las paredes vasculares en la misma podría deberse a un fenómeno de hipersensibilidad. El siguiente gran paso conceptual se da con los seminales trabajos sobre *enfermedad del suero experimental* realizados por Dixon y col., ya en la década de los '60. Estos autores, entre otras cosas, llamaron la atención al hecho de que mientras la arteritis es prácticamente constante en la enfermedad del suero provocada por una sola inyección de antígeno, la misma está conspicuamente ausente en la de inyecciones repetidas de antígeno, dato que inicia la larga serie de controversiales observaciones inmunológicas que ha caracterizado al campo de las vasculitis. La generación espontánea de vasculitis como resultado de infecciones virales se basa en lo observado en la linfocoriomeningitis murina, pero sobre todo en la vasculitis prodromal observada en la hepatitis B y la presencia de antígeno de superficie de virus de hepatitis B en 30 por ciento o más de los pacientes con vasculitis. En su discusión, Díaz-Jouanen da crédito a sus colegas del Instituto Nacional de Cardiología, quienes sugieren una asociación entre la arteritis de Takayasu e infecciones por micobacterias de las llamadas atípicas o ganglionares, si bien también señala que sus datos experimentales —i.e. la ausencia de anticuerpos linfocitotóxicos— no parecen apoyar tal interpretación.

El hallazgo indirecto de complejos inmunes en los sueros de sus pacientes con arteritis de Takayasu inactiva, mueve al doctor Díaz-Jouanen a dos interpretaciones igualmente cautelosas: una adscribiéndoles un valor fisiopatogénico tradicional como posibles iniciadores o perpetuadores de las lesiones en la pared vascular; y la otra, que se antoja más atractiva, confiriéndoles un papel inmunorregulador, ya sea afectando funciones inmunocelulares o bloqueando el idiotipo del supuesto anticuerpo antivascular. Las dos interpretaciones son actualmente defendibles y requerirán de meticulosos trabajos para su eventual aclaración, quizás utilizando sueros obtenidos en fases activas de la enfermedad y con los cuidados necesarios para preservar las crioglobulinas. Es evidente que el doctor Díaz-Jouanen posee la capacidad de moverse entre estos complicados conceptos, los que presenta con su ya conocida elegancia y serena claridad. Trabajos como éste y los que seguramente le seguirán, demuestran que el doctor Díaz-Jouanen es un componente esencial de la fama internacional que goza el servicio de reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición.

Para mí es un privilegio, pero además una gran satisfacción personal, el haber sido designado para dar la bienvenida a un médico e investigador clínico tan distinguido como el doctor Efraín Díaz-Jouanen en el seno de nuestra Academia. Le deseo y auguro una larga y fructífera vida académica.