

Arteritis de Takayasu

J.A. Castellano Cuesta⁽¹⁾ y P. Vela Casasempere⁽²⁾.

⁽¹⁾Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

⁽²⁾Hospital General Universitario de Alicante.

CONCEPTO

La arteritis de Takayasu (ATK) es una vasculitis granulomatosa que afecta a las arterias elásticas de gran calibre, fundamentalmente la aorta y sus ramas principales, y de forma especial los troncos supraaórticos (carótidas comunes, tronco braquiocefálico y subclavias). Con frecuencia también pueden verse implicadas arterias de mediano calibre y otros territorios arteriales diferentes (vertebrales, pulmonares, coronarias, renales, iliofemorales, mesentéricas y tronco celíaco). El proceso inflamatorio es crónico y destructivo, y en su evolución, ocasiona estenosis arteriales, oclusiones, aneurismas e isquemia. Es más frecuente en mujeres jóvenes y, aparentemente, predomina en personas de origen asiático, norteafricano y latinoamericano. Su sintomatología es muy variada dependiendo de la localización de las arterias afectadas, pero la estenosis de los grandes vasos supraaórticos ocasiona las manifestaciones más frecuentes. El diagnóstico suele basarse en las alteraciones clínicas, la elevación de los reactantes de fase aguda y en las técnicas de imagen vascular, ya que la posibilidad de disponer de un espécimen para estudio histopatológico no es habitual, salvo en casos de pacientes que han requerido intervención quirúrgica. La evolución suele ser crónica y progresiva, con recaídas, precisando usualmente tratamiento corticoideo e inmunosupresor prolongado. Casi el 50% de los pacientes requieren, además, técnicas invasivas de cirugía vascular (angioplastia transluminal y/o bypass arterial). La enfermedad produce una importante morbilidad y disminución de la calidad de vida.

EPIDEMIOLOGÍA

Presenta una distribución mundial, aunque parece ser más frecuente en Asia (sobre todo en Japón, Corea, India, China, Tailandia y Singapur), en los países del Norte de África, entre los judíos Sefarditas de Israel, en Sudáfrica y en algunos países de América del

Sur y Central (México, Brasil, Puerto Rico y Perú). En USA se ha estimado una incidencia anual de 2,6 casos por millón de habitantes, en Suecia de 0,8 a 1,2 por millón y en Kuwait 2,2 por millón. En Japón aparecen 150 casos nuevos cada año para una población aproximada de 125 millones, lo que en realidad supone una incidencia similar a la descrita en Occidente. En las escasas series españolas que incluyen pacientes con vasculitis, excepcionalmente se describe la enfermedad, lo cual indica su rareza en nuestro medio.

Afecta preferentemente a mujeres jóvenes y adolescentes, entre los 15 y 35 años (rango, 1-75 años), con una edad media de 25 años en Asia y alrededor de 40 en Europa. Un tercio de los casos se inician antes de los 20 años y hasta un 17% por encima de los 40. La relación de frecuencia mujer/hombre es de 9/1, aunque es variable entre diferentes países. Así, el predominio femenino es mucho mayor en USA, Japón, Corea y México, que en India o China, donde la proporción es sólo de 2/1. El origen étnico también puede marcar ciertas diferencias en la distribución de los vasos afectados y, por tanto, en la sintomatología de presentación.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la enfermedad es desconocida, pero se han postulado factores genéticos, inmunológicos (sobre todo de tipo celular), hormonales, infecciosos y alteraciones de la coagulación.

En poblaciones asiáticas, sobre todo de Japón, la ATK se ha asociado con los antígenos de histocompatibilidad HLA-A31, -B52 (B*5201), -B39 (B*3901 y B*3902), -DR2 y los alelos -DRB1*1502, -DRB5*0102, -DQA1*0103, -DQB1*0601 y -DPB1*0901⁽¹⁾; en Corea con el -A*3001, -B*5201, -DRB1*1502 y el haplotipo A*2402-B*5201-DRB1*1502⁽²⁾; en la India con el -B5 (subtipos -B51 y -B52)⁽³⁾; en la población árabe con el HLA-A2, -A9, -Bw35 y -DR7 y en la mestiza-mexicana con el HLA-B5, -B52, -B15, -B39, -B44 y -DR6^(4,5). A pesar de la heterogenei-

dad de los resultados obtenidos, es preciso destacar el aumento de HLA-B52 y -B39 en poblaciones étnicamente diferentes. Los datos más recientes apuntan a la posible participación de un epítope localizado en la región de unión de la molécula HLA-B (posiciones 63Glu y 67Ser), que es compartido por diversos alelos asociados con la enfermedad⁽⁶⁾. Estos residuos podrían participar en la presentación de un antígeno desconocido a las células T CD4+, lo cual desencadenaría la enfermedad en el grupo de individuos genéticamente susceptibles. Asimismo, se ha demostrado asociación con el gen MICA 1.2 en la población japonesa y con polimorfismos genéticos de la IL-12, IL-2 e IL-6 en la población turca. Por otra parte, la agregación familiar observada, la concordancia en gemelos monocigóticos, el predominio en el sexo femenino y las diferencias en la distribución geográfica, soportan ampliamente la influencia de los factores genéticos.

La presencia de un antígeno aún por determinar, probablemente infeccioso, estimularía la expresión de Hsp-60 (heat shock protein) en las células de los tejidos aórticos, y ésta a su vez induciría la síntesis de MICA (MHC class I-related chain A). Las células T gamma-delta y las células natural killer podrían reconocer MICA sobre las células musculares lisas vasculares, liberar perforinas⁽⁷⁾ e inducir el desarrollo de inflamación aguda. Las citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-4, IL6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 y TNF alfa), así como la quimoquina RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted) inducirían la síntesis de metaloproteasas 2, 3 y 9, ampliando dicha respuesta inflamatoria y promoviendo la destrucción de las fibras elásticas de la pared arterial. Las células T gamma-delta son reactivas a Hsp60 y muestran citotoxicidad frente a las células endoteliales aórticas. Todo ello muestra la importancia patogénica de los mecanismos de inmunidad celular en la ATK⁽⁸⁾.

El papel de la inmunidad humoral parece menos relevante, pero la demostración en algunos estudios de anticuerpos anti-células endoteliales aórticas, anti-cardiolipina, anti-anexina V, antimonocitos, inmunocomplejos circulantes e inmunocomplejos unidos a los receptores Fc de los linfocitos, pone de manifiesto su participación patogénica. Los anticuerpos anti-células endoteliales aórticas actúan como mediadores, incrementando la adhesión de los polimorfonucleares a las células endoteliales, a través de un

mecanismo que requiere la cooperación entre receptores celulares de baja afinidad (FcγRIIa) y receptores de quimoquinas (CXCR 1/2)⁽⁹⁾. Dichos anticuerpos van dirigidos contra múltiples moléculas proteicas de 60-65 KD (Hsp-60 y otros antígenos homólogos) y pueden causar disfunción vascular al inducir la expresión de moléculas de adhesión endotelial (E-selectina y VCAM-1), la producción de citocinas (IL-4, IL-6 e IL-8) y la apoptosis de las células endoteliales⁽¹⁰⁾.

También sustenta una etiología autoinmunitaria la asociación ocasional de la enfermedad con otras entidades clínicas de origen autoinmune tales como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, polimiositis, esclerosis sistémica, polimialgia reumática, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sweet, glomerulonefritis, policondritis recidivante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, tiroiditis de Hashimoto, sarcoidosis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis retroperitoneal, inmunodeficiencia común variable o la enfermedad de Addison.

La hipersecreción de estrógenos, demostrada en algún estudio aislado, también se ha relacionado con la patogénesis de la enfermedad, pero las evidencias científicas son débiles e incompletas.

Algunos estudios han hipotetizado una mayor predisposición trombogénica a través de un incremento de expresión de la p-selectina plaquetaria, elevación de complejos trombina-antitrombina III, fibrinopéptido A y dímero D⁽¹¹⁾.

Por último, se sugirió en diversos estudios iniciales, procedentes de países en vías de desarrollo, que la infección tuberculosa pudiera jugar un papel etiopatogénico definido, pero este hecho tampoco ha podido ser constatado de un modo fehaciente y, probablemente, sólo refleje la alta incidencia de tuberculosis en esas zonas geográficas.

DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES ARTERIALES

Las arterias más comunmente afectadas son la aorta y sus ramas principales, sobre todo los vasos supraaórticos: subclavias, carótidas comunes y tronco braquiocefálico. En orden decreciente de frecuencia se ven afectadas también las arterias renales, pulmonares, axilares,

Tabla 1: **Arterias afectadas en la ATK por orden decreciente de frecuencia**

Subclavias	65%-85%
Carótidas	45%-70%
Aorta abdominal	40%-80%
Aorta torácica	15%-70%
Arco aórtico	15%-35%
Renales	35%-70%
Pulmonares	20%-50%
Axilares	15%-33%
Coronarias	10%-30%
Mesentérica superior	12%-30%
Tronco celíaco	13%-21%
Iliofemorales	15%-25%
Vertebrales	15%-35%
Mesentérica inferior	9%-14%
Innominada	9%-25%

coronarias, mesentérica superior, tronco celíaco, ilíacas, vertebrales y mesentérica inferior (tabla 1). La distribución de los vasos afectos puede sufrir variaciones importantes según la etnia estudiada. Por ejemplo, en pacientes japoneses y norteamericanos es más frecuente la afección del arco aórtico y sus ramas, mientras que en indios, chinos, tailandeses, mexicanos y árabes es más frecuente la de la aorta abdominal y arterias renales.

En 1994, en una Conferencia Internacional sobre enfermedad de Takayasu celebrada en Tokio, se estableció una clasificación angiográfica de la extensión de las lesiones en la aorta y sus ramas principales, la cual resulta muy útil, tanto desde el punto de vista clínico como de investigación (tabla 2)⁽¹²⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente, se observa engrosamiento y rigidez de la pared de la aorta y de sus ramas arteriales, debido a la existencia de una amplia fibrosis en todas las capas del vaso. Las estenosis arteriales constituyen más del 90% de las lesiones vasculares; las oclusiones completas,

Tabla 2: **Clasificación angiográfica (Conferencia sobre enfermedad de Takayasu, 1994)⁽¹²⁾**

Tipo I.	Vasos supraaórticos.
Tipo IIa.	Aorta ascendente, arco aórtico y troncos supraaórticos.
Tipo IIb.	Aorta ascendente, arco aórtico, troncos supraaórticos, aorta torácica descendente.
Tipo III.	Aorta torácica descendente, aorta abdominal y/o arterias renales.
Tipo IV.	Aorta abdominal y/o arterias renales.
Tipo V.	Combinación de IIb y IV.

La afección coronaria será consignada como C (+) y la de las arterias pulmonares como P (+).

los aneurismas y los trombos organizados intraluminales son menos frecuentes⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Desde el punto de vista microscópico, en los estadios iniciales aparece un infiltrado inflamatorio difuso o granulomatoso de células plasmáticas, linfocitos T gamma-delta, células natural Killer, macrófagos, linfocitos T citotóxicos, células T helper e inconstantes células multinucleadas gigantes. Este infiltrado se inicia en los vasa vasorum y en la adventicia, y desde allí, se extiende afectando también a la capa media, sobre todo en las áreas más externas. La capa íntima se halla engrosada, hiperplásica y con tendencia a la obliteración de la luz. En estudios histopatológicos se ha podido poner de manifiesto la existencia de actividad inflamatoria en el 44% de los casos de larga evolución, aunque desde el punto de vista clínico y radiológico aparentaban estar inactivos⁽¹⁷⁾.

En estudios inmunohistoquímicos y de microscopía electrónica se ha demostrado la liberación de perforinas por parte de los linfocitos gamma-delta y de las células natural killer; las perforinas podrían tener un importante papel patogénico en la apoptosis celular y, por consiguiente, en la destrucción de la pared vascular. Asimismo, es posible, que la apoptosis de las células musculares lisas vasculares, sobre todo las de tipo inmaduro, también tengan un significado esencial en el desarrollo de la enfermedad.

En estadios evolucionados aparece hiperplasia fibrosa de la íntima, destrucción progresiva de la capa media y fibrosis adventicial, acompañadas de cambios obliterativos y trombooclusivos. Estudios realizados con eco-doppler carotídeo han puesto de manifiesto placas de atero-

Tabla 3: **Manifestaciones clínicas más importantes**

Pacientes asintomáticos	10%-15%
Síndrome constitucional	50%-70%
Artromialgias	40%-50%
Ausencia de pulsos	60%-80%
Soplos o frémitos	50%-80%
Hipertensión arterial	30%-75%
Claudicación de extremidades	40%-70%
Asimetría presión arterial	20%-50%
Cefalea o vértigo	30%-50%
Carotidinia	20%-30%
Alteraciones visuales	20%-30%
Insuficiencia aórtica	10%-25%
Retinopatía específica	10%-40%
Accidentes cerebrovasculares	5%-20%

ma en el 27% de los pacientes con ATK, en el 18% de los que sufren lupus eritematoso sistémico y en el 2% de las personas sanas. De algún modo, la alteración endotelial hace más fácil el desarrollo de arteriosclerosis en estos pacientes⁽¹⁸⁾. La existencia de calcificaciones arteriales severas se ha asociado con una densidad mineral ósea y unos niveles de RANK ligando soluble bajos, poniendo de manifiesto la interrelación de los sistemas óseo, vascular e inmune, a través del sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina⁽¹⁹⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones sistémicas (fase inflamatoria)

En la fase inicial inflamatoria, preestenótica, aparece sintomatología inespecífica: astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, mialgias, artralgias o artritis. Rara vez podría imitar a la artritis reumatoide de inicio o a la artritis idiopática juvenil. Algunos casos comienzan como una fiebre de origen desconocido. También pueden aparecer lesiones cutáneas similares al eritema nudoso desde el punto de vista clínico, pero su histología es más propia de vasculitis. Asimismo, puede aparecer pioderma gangrenoso, sobre todo en pacientes

Tabla 4: **Manifestaciones clínicas de la ATK**

Manifestaciones sistémicas

- Astenia, anorexia, pérdida de peso
- Sudoración nocturna, fiebre
- Fiebre de origen desconocido
- Mialgias, artralgias, artritis
- Pseudoeritema nudoso (con histología de vasculitis)
- Pioderma gangrenoso (más frecuente en japoneses)

Manifestaciones cardiovasculares

- Regurgitación aórtica, dilatación de la raíz aórtica
- Arritmias cardíacas
- Miocarditis
- Insuficiencia cardíaca
- Ángor e infarto de miocardio
- Aneurisma aórtico o de las arterias coronarias
- Hipertensión arterial
- Hipertensión pulmonar
- Síncopes

Manifestaciones de isquemia en las extremidades

- Claudicación de las extremidades
- Ausencia, disminución o asimetría de pulsos
- Soplos y frémitos vasculares
- Diferencia de tensión arterial sistólica entre extremidades
- Raynaud, hipoperfusión o hipotermia cutánea distal

Manifestaciones neurológicas

- Cefalea
- Mareo, vértigo, síncope
- Ataque isquémico transitorio
- Accidente cerebral vascular establecido
- Convulsiones
- Carotidinia
- Aneurismas carotídeos
- Ruptura de aneurismas cerebrales
- Parálisis de nervios craneales por compresión de aneurismas

japoneses. El cuadro clínico inespecífico y la rareza de la enfermedad en los países de Occidente, explican el retraso diagnóstico, que puede llegar a ser de varios meses o incluso años, en la mayoría de las series publicadas. Estos síntomas prodrómicos sólo aparecen entre un tercio y la mitad de los casos. En estas fases

Tabla 4: **Manifestaciones clínicas de la ATK** (continuación)

Manifestaciones oftalmológicas

- Retinopatía isquémica de Takayasu
- Retinopatía hipertensiva
- Cataratas
- Oclusión de vasos retinianos
- Neuropatía óptica isquémica anterior
- Queratitis
- Uveítis
- Escleritis

Manifestaciones pulmonares

- Estenosis u oclusión arterial
- Hipertensión pulmonar
- Fístulas bronco-pulmonares
- Fístulas coronario-pulmonares
- Infarto pulmonar
- Hemorragia pulmonar
- Rotura de aneurismas
- Síndrome pulmonar-renal
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Pleuritis

Manifestaciones abdominales

- Isquemia intestinal aguda o crónica
- Isquemia hepática y de otras vísceras
- Aneurisma de aorta abdominal
- Enfermedad de Crohn coincidente
- Fístula aórtico-esofágica

Manifestaciones renales

- Estenosis de las arterias renales
- Afección de los vasos intrarrenales
- Glomerulonefritis
- Amiloidosis

iniciales, a veces asintomáticas, algunas pruebas de imagen como la tomografía de emisión de positrones (PET), la resonancia magnética (RM) o la ecografía-doppler en color, se han mostrado eficaces en la detección de la inflamación de la pared arterial, permitiendo un diagnóstico más precoz. Tras varios años de evolución, aparecen las características estenosis arteriales con las consiguientes manifestaciones isquémicas, generalmente minimizadas por la aparición de circulación colateral.

Manifestaciones isquémicas (fase oclusiva)

Las manifestaciones isquémicas, producidas por las estenosis arteriales, pueden ser muy varia-

das, originando claudicación vascular de las extremidades, alteraciones neurológicas, oftalmológicas, cardíacas, pulmonares, intestinales, renales o cutáneas^(17, 20-31) (tablas 3 y 4). En cualquier caso, hasta un 20% de los pacientes pueden tener alteraciones angiográficas inequívocas y permanecer asintomáticos.

Cardiovasculares

La dilatación de la raíz aórtica y de la aorta ascendente origina con frecuencia regurgitación aórtica, que puede evolucionar hacia el desarrollo de hipertensión, arritmias, insuficiencia cardíaca y la muerte. La regurgitación mitral es menos característica, pero también se observa con frecuencia y, generalmente, se debe a la dilatación ventricular izquierda. La afectación de los ostium coronarios ocurre en el 30% de los casos, sobre todo en la arteria coronaria izquierda, pudiendo originar ángor pectoris, infarto agudo de miocardio o síndrome de hibernación miocárdica. La presencia de aneurismas en las arterias coronarias se ha descrito en muchas ocasiones, pero es menos común que la estenosis^(32,33). Todas estas alteraciones, asociadas a veces con la calcificación masiva del arco aórtico (aorta de porcelana), hacen muy difícil la cirugía cardíaca cuando es requerida.

Diversos estudios han demostrado la existencia de miocarditis desde el punto de vista histológico, tanto en muestras de biopsia endomiocárdica^(34,35) como en autopsias; en ellos se ha podido apreciar un infiltrado inflamatorio mediado por linfocitos T citotóxicos (células natural Killer y linfocitos T gamma-delta). Estos cuadros de miocarditis pueden mejorar con corticoides e inmunosupresores. La infiltración inflamatoria vasculítica de los pequeños vasos endomiocárdicos y el depósito de inmunocomplejos, pueden originar disfunción ventricular en los estadios precoces de la enfermedad y, fibrosis focal o difusa, a largo plazo⁽³⁶⁾. En pacientes japoneses se ha constatado una estrecha correlación entre la presencia de HLA-Bw52 y disfunción ventricular izquierda⁽³⁷⁾. Con imágenes de PET se ha podido observar, en un caso, inflamación de los músculos papilares que desapareció con tratamiento corticoideo⁽³⁸⁾. Probablemente, el mismo proceso vasculítico-inflamatorio afecte todas las capas y estructuras tisulares cardíacas, explicando la existencia de ruptura de aneurismas de la pared ventricular, descrita en varias ocasiones. La pericarditis también ocurre casi en el 10% de los casos.

La hipertensión arterial aparece en el 70% de los enfermos, puede acompañarse de hipertrofia ventricular izquierda y de encefalopatía hipertensiva. La mayoría de las veces está implicada en su etiología la estenosis de la arteria renal, aunque también han sido sugeridos como mecanismos etiopatogénicos la disminución de la complianza arterial y el aumento de sensibilidad de los barorreceptores del seno carotídeo.

Por último, el desarrollo de un síncope puede obedecer a trastornos del ritmo cardíaco, a la existencia de hipertensión pulmonar, a insuficiencia cardíaca o a alteraciones isquémicas del sistema nervioso central.

Pulmonares

La hipertensión pulmonar, debida a la estenosis u oclusión de las arterias pulmonares, puede aparecer en el 10%-25% de los casos y se manifiesta por dolor torácico, disnea y hemoptisis, aunque puede ser asintomática durante largos periodos de tiempo. Ocasionalmente, puede observarse estenosis bilateral aislada de las arterias pulmonares, con aortografía y estudio de la vascularización sistémica normal, lo cual representa un difícil reto diagnóstico, ya que emula al tromboembolismo pulmonar crónico^(39,40). Algunos de estos casos han sido descritos en la autopsia.

Los estudios de gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) pueden ser muy útiles para detectar los defectos de perfusión pulmonares. Así, en un estudio italiano de 18 pacientes con ATK asintomáticos y con radiografía de tórax normal, la gammagrafía detectó defectos de perfusión en el 55% de los pacientes, y los autores concluyeron que esta prueba resulta muy útil como cribaje de la afectación pulmonar⁽⁴¹⁾.

Son manifestaciones mucho más raras la existencia de fístulas vasculares bronco-pulmonares o coronario-pulmonares⁽⁴²⁾, el infarto pulmonar⁽⁴³⁾, hemorragia pulmonar⁽⁴⁴⁾, rotura de aneurismas, rotura de la circulación colateral entre árbol arterial sistémico y pulmonar, pleuritis, enfermedad pulmonar intersticial, daño alveolar con formación de membranas hialinas, síndrome pulmonar-renal (insuficiencia renal aguda y hemorragia pulmonar difusa)⁽⁴⁵⁾, infiltrados nodulares pulmonares bilaterales con granulomatosis extravascular⁽⁴⁶⁾, coexistencia de sarcoidosis⁽⁴⁷⁾ o granulomatosis de Wegener e hipertensión pulmonar por hemangiomas capilar pulmonar⁽⁴⁸⁾, una rara entidad clínica consis-

te en el crecimiento de vasos del tamaño de capilares, con una fina pared, que infiltran el parénquima pulmonar.

Isquemia de las extremidades

La claudicación de los miembros superiores es característica y se debe a la afectación de las arterias subclavias y axilares. Las arterias iliofemorales se afectan con menor frecuencia, pero se han descrito casos de gangrena de los miembros inferiores en los que se requirió amputación a nivel de las rodillas. La disminución, ausencia o asimetría de pulsos carotídeos, de los miembros superiores e inferiores es habitual, así como la presencia de soplos o frémitos vasculares carotídeos, subclavios, axilares, de la aorta abdominal o femorales. Estos signos clínicos pueden manifestarse en el 70% de los pacientes. La diferencia de tensión arterial sistólica mayor de 10 mmHg entre ambos brazos es, asimismo, característica y ocurre en más de la mitad de los casos. Más raramente también se observa fenómeno de Raynaud e hipoperfusión cutánea distal de las extremidades superiores o inferiores.

Neurológicas

Las alteraciones del sistema nervioso central son frecuentes, ya que la afección de las arterias carótidas comunes ocurre en la mayoría de los pacientes y la de las arterias vertebrales en un tercio de los casos. Menos frecuentemente se afectan las carótidas internas, las basílicas y las arterias cerebrales intracraneales. En una serie europea que incluyó 17 pacientes con afectación de los vasos supraaórticos, se constató que a pesar de sufrir la mayoría de ellos una estenosis vascular severa, las alteraciones neurológicas isquémicas sólo aparecieron en 3 pacientes y evolucionaron de forma estable a lo largo de 20 años, bajo tratamiento corticoideo, inmunosupresor y antiagregante⁽⁴⁹⁾.

Puede aparecer cefalea, mareo, vértigo episódico postural, síncope, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrales vasculares establecidos, convulsiones, pérdida de memoria, amaurosis fugaz, atrofia de la musculatura facial y síndrome del robo del flujo cerebral desde la arteria subclavia⁽⁵⁰⁾, a través de las vertebrales. Los cuadros clínicos de isquemia cerebral establecida se presentan sólo en el 10%-20% de los casos. La presencia de aneurismas carotídeos y cerebrales ocurre con menor frecuencia. La parálisis de nervios craneales por compresión provocada por los aneurismas y la hemorragia sub-

aracnoidea son manifestaciones clínicas aún más raras. La carotidinia y, la posición del cuello en flexión, para evitar la isquemia cerebral y retiniana también son infrecuentes, pero muy características de la ATK. Los estudios de ecografía-Doppler, angiorrsonancia, resonancia magnética cerebral, SPECT y arteriografía evidencian las alteraciones vasculares, hemodinámicas y parenquimatosas existentes^(51,52).

Oftalmológicas

La isquemia carotídea puede inducir el desarrollo de isquemia retiniana, coroidea y del polo anterior del ojo. La isquemia retiniana se manifiesta por dilatación venosa y estrechamientos arteriales (estadio I), microaneurismas (estadio II), anastomosis arterio-venosas (estadio III) y presencia de complicaciones oculares (estadio IV); estas complicaciones pueden consistir en neovascularización, áreas avasculares, hemorragias y exudados algodinosos. Recibe el nombre de retinopatía de Takayasu, se describe en el 15%-30% de los casos, sus manifestaciones son características, y siempre ocurre en sujetos con afectación de los troncos supraaórticos⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. La angiofluoresceingrafía puede resultar más sensible para su detección que el examen directo del fondo de ojo⁽⁵⁷⁾. La oclusión de las arterias retinianas es menos frecuente⁽⁵⁸⁾. Los pacientes pueden manifestar diplopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual (sobre todo con los cambios posicionales de la cabeza) o amaurosis. La retinopatía hipertensiva se da en el 30%-60% de los pacientes, sobre todo en los que se afecta la aorta abdominal y las arterias renales. Las cataratas de origen corticoideo son una causa frecuente de disminución de agudeza visual en estos pacientes, aunque también han sido descritas como manifestación inicial de la enfermedad en personas que nunca han recibido tratamiento. La escleritis posterior es una manifestación más rara, pero de pronóstico potencialmente grave. Asimismo, de modo infrecuente puede ocurrir queratitis, uveítis, queratouveítis hemorrágica, escleritis, escleroqueratitis, neuropatía óptica anterior isquémica bilateral, atrofia óptica, embolismo de las arterias retinianas, glaucoma neovascular, pérdida de reflejos oculares, atrofia del iris y rubeosis iris.

Abdominales

La afectación de las arterias intestinales (mesentérica superior, mesentérica inferior y tronco celíaco) puede ser asintomática, originar cuadros

de angina abdominal crónica e incluso isquemia intestinal aguda que requiera cirugía urgente de resección⁽⁵⁹⁾. A veces se han descrito casos de isquemia masiva intestinal, hepática y de vesícula biliar que han producido la muerte, tras un acto de cirugía valvular cardíaca. Las estenosis vasculares críticas de éste u otros territorios, aun siendo asintomáticas, deben que ser tenidas en cuenta previamente al acto quirúrgico, dado que la hipoperfusión intraoperatoria puede originar cuadros isquémicos catastróficos⁽⁶⁰⁾. Por lo tanto, previamente a cualquier acto de cirugía mayor se deberá realizar un estudio vascular amplio y plantearse el tratamiento reparativo de las estenosis críticas. La enfermedad de Crohn se ha descrito en asociación con la ATK en unos 30 pacientes, pero se desconoce el mecanismo íntimo y el significado de dicha asociación, aunque la presencia de autoanticuerpos y vasculitis granulomatosa en ambos procesos, hace pensar en unas vías patogénicas comunes⁽⁶¹⁾. La asociación con colitis ulcerosa también se ha descrito, pero raras veces⁽⁶²⁾. Por su parte, la asociación con enfermedad celíaca es excepcional.

El aneurisma y la disección aórtica también pueden originar cuadros de dolor abdominal, y por tanto, ante éste síntoma, se debe mantener un alto índice de sospecha que permita el diagnóstico y tratamiento precoz de los mismos⁽⁶³⁾. Se ha descrito algún caso excepcional de fístula aórtico-esofágica que ha resultado en hemorragia digestiva masiva y muerte.

Renales

La estenosis de las arterias renales es frecuente (35%-70%), sobre todo en la población india y mexicana. Cursa con hipertensión arterial, cefalea, hipertrofia ventricular izquierda, disminución del tamaño del riñón e insuficiencia renal^(64,65). La afectación de los vasos intrarrenales es más rara, pero también puede ocurrir⁽⁶⁶⁾. Se han descrito algunos casos aislados de coexistencia de ATK con glomerulonefritis lúpica⁽⁶⁷⁾, glomerulonefritis de la enfermedad de Wegener⁽⁶⁸⁾, glomerulonefritis mesangial proliferativa difusa⁽⁶⁹⁾, glomeruloesclerosis focal y segmentaria⁽⁷⁰⁾, formas crescénticas⁽⁷¹⁾, membrano-proliferativas⁽⁷²⁾ y nefropatía Ig A⁽⁷³⁾. La amiloidosis renal también se ha descrito de forma puntual e incluso puede ser el modo de presentación de la enfermedad⁽⁷⁴⁾.

En un estudio clásico que incluyó 17 especímenes renales (6 de biopsia y 11 de autopsia) se observaron dos tipos de lesiones glomerula-

res⁽⁷⁵⁾. El primero consistía en una proliferación mesangial de localización axial media, asociada con depósitos electrón-densos intramembranosos y mesangiales de IgG, IgM y C3 (tipo axial). Este tipo de lesiones se observaron en 4 casos con arteritis activa y, probablemente, fueron causados por depósito de inmunocomplejos. El otro tipo de glomerulopatía consistía en un engrosamiento mesangial centrolobular, asociado con depósitos hialinos, mostrando un patrón en mosaico (mesangiopatía centrolobular). Esta forma podría ser originada por isquemia glomerular y se observó principalmente en casos de autopsia que habían sufrido un curso clínico muy prolongado. Asimismo, en este estudio se observaron lesiones mesangiolíticas, nodulares, microaneurismas en el glomérulo y depósitos extensos de material hialino en las arteriolas aferentes y eferentes.

Cutáneas

Las lesiones cutáneas pueden ocurrir hasta en el 25% de los casos en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Las lesiones nodulares agudas o subagudas suelen ser más características de los estadios agudos; por el contrario las lesiones ulceradas son más frecuentes en los casos de larga evolución. Las lesiones nodulares de los miembros inferiores, clínicamente similares al eritema nudoso, pero con histología propia de vasculitis, son las manifestaciones cutáneas más frecuentes en los pacientes de origen caucásico⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Sin embargo, el pioderma gangrenoso y los nódulos cutáneos subagudos y ulcerados, son más frecuentes en japoneses⁽⁷⁹⁾. El pioderma gangrenoso suele responder al tratamiento con ciclosporina A. Además se han descrito casos anecdóticos de lesiones de panarteritis nodosa cutánea, vasculitis nodular, erupciones pápulo-necróticas, livedo reticularis, púrpura vasculítica, eritema malar lúpico y anetodermia postgranulomatosa⁽⁸⁰⁾.

CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida de los pacientes con ATK se ve profundamente afectada. En dos estudios amplios procedentes de USA⁽⁸¹⁾ y Turquía⁽⁸²⁾, se ha podido constatar que tanto los aspectos físicos como mentales están notablemente alterados con respecto a la población sana de la misma edad e incluso más que en pacientes con otras enfermedades crónicas como diabetes, hiperten-

sión o cardiopatía isquémica; la pérdida de calidad de vida es similar a la de los pacientes que sufren artritis reumatoide o espondilitis anquilosante. Naturalmente, los sujetos con mejor calidad de vida son los más jóvenes y aquellos en los cuales la enfermedad permanece inactiva y sin secuelas.

FORMAS INFANTILES

En algunas series descriptivas de pacientes el 20% son niños. La edad media de presentación es de 5 a 10 años (límites 18 meses-17 años). Las manifestaciones clínicas son las mismas que en el adulto. La mayoría de los casos se presentan con hipertensión arterial (50-93%), cefalea (84%), soplos vasculares o ausencia de pulsos periféricos (42-58%), dolor abdominal (37%), claudicación de las extremidades (25-32%), fiebre (26%), insuficiencia cardíaca congestiva (16%) y pérdida de peso (10%)⁽⁸³⁻⁸⁸⁾. Las alteraciones neurológicas consistentes en accidentes vasculares o ruptura de aneurismas intracraneales son mucho más raras. Aparece elevación de los reactantes de inflamación en el 75-100% de los casos, estenosis de la arteria renal en el 25-75%, afectación de la aorta abdominal en el 25-70% y de la aorta torácica en el 16-28%. Algunos autores han comunicado una mortalidad a los 5 años del 40%, lo cual supone un pronóstico peor que en la edad adulta. El tratamiento se basa en los mismos principios que en los adultos.

EMBARAZO, ANESTESIA Y PARTO

Al incidir la ATK mayoritariamente en mujeres jóvenes, se han descrito muchos casos de embarazo en la literatura médica⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. La fertilidad no parece estar disminuida; no está claro si el número de abortos o muertes fetales es mayor de lo esperado, en algunos estudios sí parece estar incrementado. Las complicaciones maternas de tipo hipertensivo, eclampsia, empeoramiento de la insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, isquemia y hemorragia cerebral sí que están claramente aumentadas, apareciendo hasta en el 60% de las mujeres embarazadas⁽⁹¹⁾. Por otra parte, el retraso del crecimiento fetal por hipertensión materna e hipoperfusión placentaria es frecuente, sobre todo cuando se afectan las arterias ilíacas. Se han descrito casos de muertes fetales e incluso

un lactante de 4 meses, nacido de una madre con ATK, que falleció de muerte súbita y la necropsia confirmó que sufría también ATK.

El momento del parto es crucial y se hace preciso un conocimiento del estado vascular previo (sobre todo de las estenosis vasculares críticas), para poder llevar a cabo el mejor método anestésico⁽⁹²⁾ (anestesia general, intradural o epidural), y el propio método del parto (por vía vaginal o por cesárea). Es fundamental la monitorización y estabilización de la presión arterial durante el parto y postparto para evitar complicaciones vasculares. Se ha descrito un caso de parada cardíaca durante la anestesia epidural con ropivacaína⁽⁹³⁾. El momento de la anestesia resulta, por todo ello, crítico y complicado. En ocasiones es precisa la monitorización invasiva intraaórtica de la presión arterial⁽⁹⁴⁾.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio

En la enfermedad activa son habituales la anemia normocítica normocrómica de proceso inflamatorio crónico, la trombocitosis, hipergammaglobulinemia policlonal, aumento de la VSG y de PCR. Sin embargo, en el 25%-50% de los casos estos resultados pueden ser engañosos y no guardan correlación con la actividad de la enfermedad, por lo que tendremos que ayudarnos también de datos clínicos y de pruebas de imagen para realizar una evaluación integral de cada paciente. Asimismo, se ha descrito un incremento de beta 2 microglobulina, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, metaloproteasas 3 y 9 y pentraxina-3 como marcadores biológicos de actividad de la enfermedad. Los pacientes con ATK inactiva tienen niveles séricos elevados de selectina-E soluble, molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y molécula 1 de adhesión celular intercelular (ICAM-1), lo cual podría indicar persistencia de la vasculopatía en la enfermedad aparentemente inactiva.

Pruebas de imagen⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾

Panaortografía y arteriografía selectiva

La panaortografía continúa siendo el estándar de referencia en el diagnóstico inicial de la ATK. Pone de manifiesto la permeabilidad, el calibre y la morfología de la luz vascular. En los casos típicos puede mostrar estenosis de la luz aórtica o de las ramas arteriales principales, generalmente en su nacimiento. Las estenosis pueden ser

totales, con oclusión arterial completa, o parciales, con estrechamiento filiforme de la luz. Habitualmente afectan tramos arteriales más o menos largos, de unos 5 cm; las estenosis cortas, acompañadas de irregularidad de la pared arterial y dilataciones postestenóticas, así como los aneurismas, se presentan en un tercio de los casos. Ya se ha hecho referencia a los territorios vasculares más frecuentemente afectados (tabla 1) y a la clasificación angiográfica adoptada internacionalmente desde el año 1994 (tabla 2).

La arteriografía también está indicada si se considera la cirugía o cuando las cuatro extremidades sufren isquemia importante y el paciente es hipertenso, situación en la cual es preciso la toma de presión arterial central, a nivel aórtico, ya que la toma de presión arterial periférica no es posible.

Los inconvenientes principales de la arteriografía son los siguientes: se trata de una prueba cruenta, no exenta de complicaciones (hematoma, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma y trombosis); produce una alta dosis de radiación, motivo por el cual no puede ser repetida con frecuencia; y no permite obtener imágenes directas de la pared arterial, pudiendo pasar desapercibidos casos incipientes de arteritis en fase preestenótica. Por otra parte, su capacidad para detectar lesiones activas y diferenciarlas de zonas fibróticas estenosadas, es menor que la de otras pruebas de imagen.

¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa PET

Es una prueba altamente sensible y específica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Aunque habitualmente no puede reemplazar a la angiografía como método diagnóstico inicial, al menos puede limitar el número de angiografías sucesivas realizadas en un determinado paciente. Presenta una sensibilidad del 92%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 85% y una seguridad del 94%, en el estudio inicial de la ATK activa. Por tanto, puede ser utilizado para el diagnóstico precoz de la enfermedad, en la fase preestenótica, para detectar las lesiones arteriales activas, y para monitorizar la eficacia del tratamiento. Tiene la ventaja de poder revelar varios lechos arteriales activos simultáneamente, algunos de los cuales no se podrían evidenciar desde el punto de vista clínico ni a través de otros métodos de imagen. Sus principales inconvenientes son la imposibilidad de mostrar la estructura de la pared arterial o el flujo luminal,

el posible incremento de actividad inflamatoria arterial, aunque de intensidad leve, en algunos pacientes con arteriosclerosis, su alto costo, y la disponibilidad relativamente restringida en la actualidad en algunas zonas geográficas.

Ecografía-Doppler de alta resolución

Ayuda a detectar lesiones precoces, sobre todo en las arterias carótidas comunes, subclavias, tronco braquiocefálico y arterias vertebrales, guardando una correlación muy estrecha (95%) con las imágenes de RM y angiografía. Es posible detectar la enfermedad de forma más precoz mediante ecografía que con RM y angiografía. La imagen característica en la ATK es la de un engrosamiento largo, homogéneo y concéntrico de la pared arterial. Se ha comprobado, en arterias carótidas comunes, que un diámetro total del vaso >8-10 mm y un grosor de la pared >2,5 mm corresponde a lesiones inflamatorias activas, frente a diámetros de <7-8 mm y grosor de pared <2 mm, que obedecerían a lesiones inactivas. El grosor de pared normal, en personas sanas, es de 0,5 a 0,7 mm. En este sentido, se puede afirmar que es una prueba con poder potencial para la monitorización del tratamiento y evolución de la enfermedad, aunque son necesarios estudios más amplios al respecto. Además, los ultrasonidos permiten medir de forma indirecta la rigidez arterial, la cual se halla incrementada en la ATK. Asimismo, resultan muy útiles en la detección de estenosis de la arteria renal, previo a la realización de arteriografía. Un patrón típico de onda, "tardus-parvus", y un índice de receptividad renal <0,8, son indicativos de estenosis de la arteria renal. También se ha podido detectar la presencia de microémbolos y de alteraciones hemodinámicas en la arteria cerebral media, en estudios de monitorización realizados con ecografía-doppler transcraneal.

Los principales inconvenientes de los ultrasonidos son que sus resultados dependen notablemente de la experiencia del radiólogo que los realiza y, que exceptuando las arterias carótidas comunes y subclavias, el estudio de otras ramas arteriales es menos accesible y ofrece resultados menos fiables.

RM y angiorrresonancia

En la fase aguda puede evidenciar un aumento del grosor de la pared aórtica y de las ramas arteriales afectas incluyendo las arterias pulmonares, que se realiza con gadolinio. El aumento de captación del contraste se ve retrasado en casos

de inflamación activa. Característicamente, el edema parietal disminuye tras el tratamiento corticoideo e inmunosupresor. Más adelante, puede objetivar estenosis, oclusiones, dilataciones postestenóticas y aneurismas arteriales, con una sensibilidad parecida a la angiografía. Sus principales ventajas son que no se precisa punción arterial, ausencia de radiación ionizante, que el medio de contraste paramagnético no suele causar reacciones anafilácticas ni es nefrotóxico, alta sensibilidad en la detección del edema de la pared del vaso y se puede detectar la regurgitación aórtica a través de imágenes de cine-RM. Por tanto, en manos expertas es un método muy útil para el seguimiento periódico de los pacientes. Sus principales desventajas son la mala visualización de las ramas arteriales más pequeñas y de las calcificaciones arteriales. Además, puede sobreestimar el grado de estenosis vascular, y no se ha podido demostrar una correlación consistente entre el edema de la pared arterial y la progresión de la enfermedad.

Biopsia de las lesiones arteriales

En casos excepcionales se ha realizado con éxito una biopsia intraarterial percutánea de la pared aórtica inflamada permitiendo el estudio histopatológico de la lesión⁽⁹⁸⁾. Sólo en manos expertas puede ser una prueba diagnóstica a considerar, sobre todo en casos de duda diagnóstica o de duda sobre el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que los equipos médicos de cirugía cardiovascular que realizan trasplante cardíaco están habituados a la realización de biopsias endomiocárdicas para el diagnóstico del rechazo, lo cual facilita la realización de esta prueba.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación más utilizados en Occidente en la actualidad son los del American College of Rheumatology (1990)⁽⁹⁹⁾; éstos no fueron ideados para realizar diagnósticos concretos, sino con la finalidad de clasificar a los pacientes de una forma homogénea. Incluyen los 6 criterios siguientes: 1) edad al inicio de la enfermedad, de 40 años o menor, 2) claudicación de una de las extremidades, 3) disminución del pulso de una arteria braquial, 4) diferencia de presión arterial sistólica entre ambos brazos mayor de 10 mm Hg, 5) soplo vascular sobre las

Tabla 5: **Criterios diagnósticos de Sharma et al⁽¹⁰⁰⁾**

Criterios mayores (3):

- Afectación de arteria subclavia izquierda: estenosis u oclusión 1 cm proximal al origen de la arteria vertebral izquierda hasta 3 cm después.
- Afectación de arteria subclavia derecha: estenosis u oclusión desde el origen de la arteria vertebral derecha hasta 3 cm después.
- Signos y síntomas característicos de más de un mes de duración: claudicación de extremidades, ausencia de pulsos o diferencia tensional mayor de 10 mmHg en los brazos, dolor de cuello, fiebre, amaurosis fugaz, síncope, disnea, palpitaciones, visión borrosa.

Criterios menores (10):

- Elevación de la velocidad de sedimentación globular > 20 mm/h.
- Carotidinia.
- Hipertensión: presión braquial > 140/90 mmHg o presión poplítea > 160/90 mmHg
- Regurgitación aórtica o ectasia anuloaórtica determinada por auscultación, ecocardiografía o arteriografía.
- Lesión en arteria pulmonar o en sus ramas determinada por angiografía o gammagrafía.
- Lesión en arteria carótida primitiva: estenosis u oclusión de los 5 cm medios, pasados los 2 cm de su orificio.
- Lesión del tronco innominado (tronco braquiocefálico): estenosis u oclusión del tercio distal.
- Lesión de la arteria aorta torácica descendente: estrechamiento, degeneración aneurismática o irregularidad de la luz.
- Lesión en aorta abdominal: estrechamiento, degeneración aneurismática o irregularidad de la luz.
- Lesión en arteria coronaria: diagnosticada por arteriografía en un paciente menor de 30 años y sin factores de riesgo vascular.

La presencia de dos criterios mayores, o de uno mayor y dos menores, o de cuatro criterios menores sugiere una alta probabilidad de ATK. En sendas series constituidas por 106 pacientes provenientes de India y 79 de Japón, demostraron una sensibilidad del 92,5-96% y una especificidad del 95-96%, mayor que la de los criterios del ACR (sensibilidad 77, 4% y especificidad 95%).

arterias subclavias o la aorta, 6) alteraciones típicas en la angiografía (estrechamiento u oclusión de la aorta, de sus ramas principales o de los

grandes vasos proximales de las extremidades). La coincidencia de 3 de estos 6 criterios confiere una sensibilidad de 90,5% y una especificidad de 97,8%. Dado que no fueron diseñados con finalidad diagnóstica, su sensibilidad en la práctica quizá sea baja, excluyendo algunos pacientes con ATK. A modo de ejemplo, recordar que el 17% de los casos de ATK se inician después de los 40 años de edad y que se han descrito casos de afectación de las arterias pulmonares de forma aislada, con panaortografía normal.

En 1996, Sharma y col. emitieron unos nuevos criterios diagnósticos (modificados de otros previos de Ishikawa, 1988)⁽¹⁰⁰⁾, que alcanzan gran sensibilidad y especificidad diagnóstica (en torno al 95%), y son muy empleados, sobre todo en la zona de influencia asiática (tabla 5).

Más recientemente, en el año 2010, la EULAR (European League Against Rheumatism)/ PRIN-TO/ PreS (Paediatric Rheumatology European Society) han propuesto los siguientes criterios diagnósticos para las formas infantiles de ATK⁽¹⁰¹⁾: es obligada la presencia de anomalías angiográficas típicas (en estudios de aortografía convencional, TAC o RM) de la aorta, de sus ramas principales o de las arterias pulmonares, asociado con uno o más de los siguientes criterios: 1) claudicación de las extremidades o disminución de pulsos arteriales periféricos, 2) diferencia de presión arterial entre ambos brazos mayor de 10 mm Hg, 3) soplos vasculares de la aorta o de sus ramas principales, 4) hipertensión arterial y 5) aumento de los reactantes de fase aguda.

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES

- Hemograma, VSG y PCR.
- Estudio bioquímico completo.
- Estudios de coagulación.
- Autoanticuerpos y factor reumatoide.
- Toma de la tensión arterial en los 4 miembros.
- Mantoux y efecto booster.
- Serología de sífilis.
- Radiografía de tórax y abdomen.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía.
- Ecografía-doppler vascular de los vasos supraaórticos.
- RM y angio-RM cerebral.
- Panaortografía inicial y estudio de las ramas arteriales principales.

- PET inicialmente, para ver la extensión y actividad de la enfermedad.
- Considerar otras pruebas, por ejemplo RM de la aorta y de sus ramas principales, en estudios secuenciales repetidos anualmente o cuando aparezcan síntomas nuevos de isquemia.
- Gammagrafía de V/Q pulmonar, para excluir lesiones vasculares pulmonares. Si existen defectos de perfusión habrá que valorar la realización de angiografía pulmonar selectiva.
- Estudio cardiológico. Valoración de coronariografía.
- Estudio oftalmológico con angiofluoresceinografía.
- Consulta con radiólogo intervencionista.
- Consulta con cirujano cardiovascular.

PRUEBAS SELECCIONADAS EN PACIENTES CONCRETOS SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS O LA DISPONIBILIDAD

- Niveles séricos de IL-2, IL-6 e IL-18.
- Niveles séricos de Metaloproteasas 2, 3 y 9.
- Niveles plasmáticos de pentraxina-3 (>1 ng/ml indica actividad de la enfermedad).
- Estudio vascular pulmonar (RM, TAC, arteriografía).
- Biopsia intraarterial (aterectomía transluminal percutánea).
- Biopsia tras exéresis de especímenes quirúrgicos.
- Biopsia endomiocárdica, si se sospecha miocarditis.
- Biopsia renal si se sospecha glomerulonefritis o amiloidosis.
- Biopsia de lesiones cutáneas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben ser descartadas otras causas de afección de grandes vasos en base a los datos clínicos y las exploraciones complementarias oportunas. Estas enfermedades incluyen⁽¹⁷⁾: 1) las aortitis de origen infeccioso (sífilis, tuberculosis, Escherichia Coli, Salmonella, Aspergillus, etc...); 2) aortitis de origen inflamatorio (idiopáticas, arteritis de células gigantes, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatías, enfermedad de Buerger, enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan, policondritis recidivante, sarcoidosis y enfermedad de Kawasaki); 3) anomalías del desarrollo (enfermedad de Ehlers-Danlos y de Marfan); y 4) otras alteraciones aór-

Tabla 6: **Criterios de actividad de la ATK***

- Síntomas sistémicos, tales como fiebre o artroalgias (no atribuibles a otra causa).
- Aumento de velocidad de sedimentación globular y/o PCR (en ausencia de infección o neoplasia).
- Síntomas o signos de isquemia vascular o inflamación (claudicación, disminución o ausencia de pulsos, soplos vasculares, dolor vascular - carotidinia-, asimetría de la presión arterial en miembros superiores o inferiores).
- Hallazgos angiográficos típicos, afectando nuevos territorios vasculares, detectados en estudios de imagen seriados.

*Se considera "enfermedad activa" ante el inicio o empeoramiento de dos o más de estos criterios.

ticas (coartación aórtica congénita, arteriosclerosis⁽¹⁰²⁾, neurofibromatosis, ergotismo y fibrosis postirradiación).

CRITERIOS DE ACTIVIDAD Y REMISIÓN

Dada la imposibilidad de realizar biopsias arteriales para monitorizar la actividad de la enfermedad, debemos hacer una valoración integral de los datos clínicos, analíticos y de pruebas de imagen que nos permita aproximarnos de una forma coherente al problema, aún a sabiendas de que en muchas ocasiones existirá actividad inflamatoria desde el punto de vista histológico aunque la valoración clínico-radiológica parezca indicar lo contrario. Los criterios de actividad más empleados son los de Kerr et al⁽¹⁷⁾ con ligeras modificaciones (tabla 6). Estos criterios no incluyen el estudio de 18F-Fluorodesoxiglucosa PET, ya que el desarrollo de esta técnica ha sido posterior. Según dichos autores, el inicio reciente o el empeoramiento de dos o más de los cuatro criterios establecidos indicaría la existencia de "actividad de la enfermedad". Por el contrario, una clara disminución de los síntomas, o mejoría de los signos clínicos, o ambos, podrían indicar remisión parcial o enfermedad quemada. De todos modos, hemos de tener en cuenta que el desarrollo de circulación colateral podría aliviar la sintomatología, dando una falsa impresión de mejoría de la vasculitis. Por lo tanto, las categorías de remisión parcial y enfermedad quemada son un tanto ambiguas. La resolución completa de todos los síntomas, signos clínicos y datos de laboratorio indicativos de actividad, o la estabilización de las secuelas pree-

xistentes, en ausencia de nuevas lesiones vasculares en estudios seriados angiográficos, sería indicativo de remisión. Remisión sostenida sería aquella que ocurre durante al menos 6 meses, recibiendo un régimen de tratamiento que incluya menos de 10 mg de prednisona/día. Las nuevas modalidades de imagen han supuesto un avance importante y deben ser tenidas en cuenta en la actualidad en la valoración de la actividad inflamatoria de la ATK. Se considerarán lesiones angiográficas nuevas, desde el punto de vista evolutivo, aquellas que asienten sobre territorios arteriales no afectados previamente, ya que la progresión de una lesión previa puede obedecer tanto a la existencia de actividad inflamatoria como al desarrollo de fibrosis tisular en el seno de una enfermedad inactiva.

Investigadores del Hospital Pitié-Salpêtrière de París consideran que la enfermedad está activa en presencia de los siguientes criterios: 1) síntomas constitucionales o isquémicos; 2) aumento de los reactantes de fase aguda; 3) realce del contraste en la pared vascular mediante TAC; 4) realce del contraste o anomalías de señal en la pared vascular mediante RM; 5) captación vascular anómala en el PET-scan. Cuando la enfermedad está activa, recomiendan la realización de ecografía de los vasos supraaórticos y una RM o TAC aórticos dos veces al año; si no está activa, recomiendan estas exploraciones una vez al año.

PRONÓSTICO

Con una pauta terapéutica adecuada, en la Cleveland Clinic Foundation, el 93% de los pacientes alcanzó una remisión de la enfermedad de duración variable y el 73% precisó inmunosupresores (MTX 43%, anti-TNF 37%, ciclofosfamida 13%, azatioprina 7%, micofenolato 7%). Una remisión mantenida durante al menos 6 meses se consiguió en el 28% de los pacientes y sólo un 17% logró abandonar el tratamiento corticoideo. Las recidivas clínicas fueron muy frecuentes, afectaron al 96% de los pacientes, aun estando tratados con terapia inmunosupresora. En el 53% de los casos aparecieron nuevas lesiones arteriales en los estudios de imagen seriados, demostrando la tendencia a la cronicidad y progresión de la enfermedad.

La morbilidad de la ATK es muy alta. Los pacientes pueden sufrir hipertensión arterial, claudicación vascular de las extremidades, cardiopatía

isquémica, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la vascularización pulmonar, alteraciones isquémicas neurológicas y visuales e insuficiencia renal, que disminuyen notablemente su capacidad funcional y calidad de vida. El 25% sufre una incapacidad completa para trabajar⁽¹⁷⁾. La morbilidad añadida derivada del tratamiento médico y quirúrgico es también importante.

La supervivencia a los 5 años es del 90-95% y a los 15 años del 85%, pero en los casos más graves baja al 65%. La concurrencia de complicaciones importantes (retinopatía, hipertensión arterial, insuficiencia aórtica, aneurismas, isquemia cerebral, cardiopatía isquémica, etc...) y un curso progresivo, predicen generalmente un mal pronóstico. En cualquier caso, la supervivencia es variable de unas áreas geográficas a otras, probablemente debido a variaciones genéticas y a diferencias en la atención sanitaria dispensada. Las principales causas de muerte son la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, la hipertensión pulmonar, los accidentes vasculares cerebrales, la isquemia intestinal, la ruptura de aneurismas, la insuficiencia renal y las complicaciones postoperatorias.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

El principal objetivo del tratamiento médico en la ATK es evitar las complicaciones vasculares a largo plazo. Debido a la rareza de la enfermedad, no existen estudios controlados; la única información que aporta la literatura proviene de casos y series de casos retrospectivos, sin grupo control, y generalmente con seguimientos relativamente cortos. Esta escasez de evidencia se pone de manifiesto en las recomendaciones EULAR⁽¹⁰³⁾. No obstante, el mejor conocimiento de la patogénesis de las vasculitis de grandes vasos permite mantener la esperanza de encontrar un tratamiento dirigido contra dianas más específicas. Los datos preliminares procedentes de ensayos abiertos utilizando fármacos anti-TNF y tocilizumab son esperanzadores, pero siguen siendo precisos estudios controlados para poder establecer su utilidad real.

Corticoides

La mayoría de series utilizan corticoides para inducir la remisión, a una dosis inicial de 1 mg/Kg/día de prednisolona, o como mínimo 40-60 mg/día, durante el primer mes, con descenso

progresivo hasta alcanzar una dosis de mantenimiento inferior a 10 mg/día. La respuesta inicial al tratamiento esteroideo suele ser buena, pero las recaídas tras el descenso de la dosis son muy frecuentes, lo que obliga en un elevado porcentaje de casos a utilizar otros inmunosupresores asociados. Las principales grandes series muestran un porcentaje inicial de respuesta a esteroides del 60%, siendo necesaria la adición de otro inmunosupresor para mantener la enfermedad inactiva en el 29-73% de los casos^(26, 103-106).

Inmunosupresores

Con el objetivo de minimizar los efectos adversos de los esteroides, y de mantener el mayor tiempo posible la enfermedad en remisión, se han utilizado diferentes fármacos inmunosupresores⁽¹⁰⁴⁾. Los datos disponibles de cada uno de ellos son retrospectivos, e incluyen un escaso número de pacientes. Además, no existe evidencia de que las lesiones se reduzcan, quizás debido a que el diagnóstico es generalmente tardío, cuando ya existe daño estructural irreversible.

La ciclofosfamida se ha utilizado con éxito en la ATK resistente a tratamiento esteroideo, tanto por vía oral (2 mg/Kg/día)⁽¹⁰⁷⁾ como en pulsos intravenosos⁽¹⁰⁶⁾; no obstante, su potencial toxicidad y el riesgo de esterilidad hacen que sea un fármaco en la actualidad poco recomendable, excepto para casos graves y resistentes a corticoides y otros fármacos.

Tanto el metotrexato como la azatioprina han demostrado ser capaces de inducir la remisión y prevenir el desarrollo de nuevas lesiones arteriales angiográficas en pequeños estudios abiertos.

En una cohorte de 16 pacientes con ATK resistente a esteroides, tratados con metotrexato, el 81% alcanzó la remisión, manteniéndola a los 18 meses el 50%⁽¹⁰⁸⁾.

La azatioprina, a una dosis de 2 mg/Kg/día, combinada con prednisona 1 mg/Kg/día, se ha empleado con éxito en la inducción de la remisión en una serie de 15 pacientes que no habían recibido tratamiento previo, manteniendo la remisión hasta 12 meses posteriores y permitiendo reducir la prednisona a una dosis de 5-10 mg/día⁽¹⁰⁹⁾.

Tres pequeñas series muestran resultados favorables en pacientes previamente resistentes a corticoides, utilizando micofenolato mofetilo: se empleó una dosis de 2 g/día, permitiendo reducir la dosis de corticoides, y sin registrarse efectos adversos destacables⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾.

El uso de minociclina como inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz, en combinación con corticoides, consigue la remisión en 9 de 11 pacientes tratados en una pequeña serie⁽¹¹³⁾. Sería de interés evaluar su efecto en monoterapia.

Agentes biológicos

Dado el carácter granulomatoso de la lesión inflamatoria en la ATK, es razonable pensar que los fármacos anti-TNF puedan ejercer un efecto beneficioso. En un ensayo abierto de la Cleveland Clinic, en 25 pacientes (15 inicialmente publicados en otro trabajo) con respuesta inadecuada a corticoides y al menos un inmunosupresor adicional, la introducción de etanercept (50 mg/semana) o infliximab (5 mg/kg cada 6-8 semanas) indujo remisión de la enfermedad y discontinuación de los corticoides en el 60% de los casos, pudiendo reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día un 28% más de pacientes^(114, 115). Resultados similares se han obtenido en series más pequeñas y, si bien el intento de suspender la medicación fue seguido de recaída de la enfermedad, la reintroducción del fármaco de nuevo permitió el control de la misma⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾. Recientemente se ha publicado una revisión de la literatura que incluye 84 pacientes con ATK tratados con agentes anti-TNF (infliximab y etanercept) la cual viene a confirmar la eficacia de dichos fármacos en esta enfermedad; el 37% de los pacientes obtuvieron una remisión completa de la enfermedad, el 53% tuvieron una respuesta parcial y el 9% no respondieron al tratamiento⁽¹²⁰⁾. Recientemente, tocilizumab ha sido utilizado con éxito en 5 pacientes⁽¹²¹⁻¹²³⁾ y rituximab en 3⁽¹²⁴⁾.

Todos estos datos resultan esperanzadores y hacen aconsejable la realización de ensayos clínicos controlados con los diversos agentes biológicos para poder estudiar su verdadero papel en el tratamiento de esta enfermedad. Mientras tanto, se pueden emplear con precaución, como fármacos fuera de indicación, en pacientes con enfermedad refractaria a corticoides e inmunosupresores.

Vasodilatadores

En un caso comunicado de isquemia digital resistente a corticoides, inmunosupresores y antiagregantes, sildenafil mostró ser de utilidad al reducir el dolor y mejorar la isquemia, por lo que debe ser tenido en cuenta, especialmente en aquellos casos con isquemia periférica⁽¹²⁵⁾.

Tratamiento de la comorbilidad asociada

Es importante investigar en estos pacientes la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, y tratarlos de forma apropiada. Aunque no existe evidencia que demuestre la utilidad de añadir aspirina a dosis antiagregantes, o estatinas, la presencia de otras comorbilidades lo hace recomendable. Algunos estudios sugieren fuertemente la utilidad de la antiagregación en la prevención de fenómenos isquémicos arteriales⁽¹²⁶⁾.

No es infrecuente que se infravalore la HTA en los pacientes con ATK, debido a la dificultad para su determinación en las extremidades superiores. Suele ser de difícil control farmacológico, si bien responde bien a procedimientos de revascularización, los cuales permiten suspender la medicación antihipertensiva en el 85% de los casos⁽¹²⁷⁾.

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones quirúrgicas más frecuentes en la ATK suelen ser la hipertensión vasculorrenal, la claudicación vascular, la insuficiencia valvular y las enfermedades cerebrovasculares y coronarias isquémicas⁽¹²⁸⁾. Otras posibles causas de cirugía son el tratamiento de aneurismas arteriales, de la coartación aórtica severa y de la isquemia intestinal.

La necesidad de realizar técnicas de revascularización se estima en las grandes series de cohortes entre el 18,3% y 54% para la angioplastia y el 13%–57% para el bypass. Aunque la angioplastia es una técnica segura⁽¹²⁹⁾ con un 90% de éxito inicial, el elevado porcentaje de restenosis que presenta, probablemente a causa de la naturaleza fibrótica de la enfermedad, hace que sea una técnica de resultados controvertidos en la ATK⁽¹³⁰⁾; la necesidad de reintervención es del 75%, mientras que con el bypass quirúrgico es del 32%⁽¹³¹⁾. Sin embargo, la morbimortalidad del bypass es mucho mayor que la de los procedimientos endovasculares. La colocación de stents, presenta un menor índice de reestenosis que la dilatación intraluminal. Los stents biorrecubiertos (stent grafts) dan mejor resultado que los no recubiertos⁽¹³²⁾.

Todo procedimiento quirúrgico debe realizarse cuando la actividad inflamatoria de la enfermedad esté controlada, ya que la probabilidad de reestenosis es mucho menor que cuando la enfermedad permanece activa. La razón de riesgo (HR) de reestenosis cuando la enfermedad está estable es de 0,3, siendo la tasa de reesteno-

sis del 44,7% con la enfermedad activa y del 12% cuando está controlada⁽¹³³⁾. Aunque algunos trabajos muestran buenos resultados independientemente del grado de actividad de la enfermedad en el momento de la cirugía⁽¹³⁴⁾, parece más recomendable realizar las intervenciones mientras la enfermedad permanezca inactiva. Generalmente, se recomienda tratamiento corticoideo e inmunosupresor en el periodo perioperatorio.

Otro factor que influye en el éxito de la intervención es el tipo de lesión vascular. Las lesiones de las ramas aórticas suelen ser proximales, lo que dificulta la colocación de stents. Las lesiones largas irregulares tienden a reestenosearse con más frecuencia. Por el contrario, se pueden obtener buenos resultados cuando se tratan lesiones cortas focales de arterias que ya no presentan inflamación⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾. Por ello, es importante analizar cada lesión de forma individual, y podría estar indicado el uso de stents recubiertos con fármacos antiproliferativos, como el sirolimús.

Hay una clara necesidad de estudios controlados que evalúen el tratamiento de la ATK. Dos factores dificultan su realización: la necesidad de un seguimiento prolongado, y la dificultad para reclutar un número suficiente de casos debido a la rareza de la enfermedad. Tal y como ya ha demostrado el grupo europeo para el estudio de las vasculitis (EUVAS) con los excelentes trabajos realizados en vasculitis asociadas a ANCA, será necesaria una vez más la colaboración multinacional para la realización de estos trabajos.

CONCLUSIONES

1) La mayoría de los pacientes con ATK deben recibir tratamiento con corticoides y un inmunosupresor. Los inmunosupresores más empleados son metotrexate y azatioprina. Micofenolato mofetilo también puede resultar útil, pero existe menos experiencia. La ciclofosfamida, dada su toxicidad debe reservarse para los casos más graves.

2) En casos refractarios a los corticoides e inmunosupresores, los anti-TNF (infliximab o etanercept) suponen una buena opción de tratamiento.

3) Tocilizumab podría estar indicado en los pacientes con enfermedad refractaria a inmunosupresores o a anti-TNF.

4) Rituximab podría resultar eficaz en caso de contraindicación o fallo a todos los demás fármacos.

5) La antiagregación puede resultar eficaz en la prevención de eventos isquémicos. El tratamiento antihipertensivo y con estatinas, cuando estén indicados, también es de crucial importancia.

6) El tratamiento con sildenafil puede ser considerado en casos de isquemia periférica grave, como parte integrante del tratamiento.

7) En el 50% de los pacientes es necesaria la realización de diferentes técnicas quirúrgicas (bypass o angioplastia transluminal percutánea con la colocación de stent grafts) indicadas por un cirujano cardiovascular con experiencia en el tratamiento de la ATK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1998; 66 Suppl 1: S121-6.
2. Lee SW, Kwon OJ, Park MC, Oh HB, Park YB, Lee SK. HLA alleles in Korean patients with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (1 Suppl 44): S18-22.
3. Mehra NK, Rajalingam R, Sagar S, Jain S, Sharma BK. Direct role of HLA-B5 in influencing susceptibility to Takayasu aortoarteritis. *Int J Cardiol.* 1996; 54 Suppl: S71-9.
4. Vargas-Alarcón G, Zúñiga J, Gamboa R, Hernández-Pacheco G, Hesiquio R, Cruz D, Martínez-Baños D, Portal-Celhay C, Granados J, Reyes P. DNA sequencing of HLA-B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2000; 75 Suppl 1: S117-22.
5. Vargas-Alarcón G, Flores-Domínguez C, Hernández-Pacheco G, Zúñiga J, Gamboa R, Soto ME, Granados J, Reyes PA. Immunogenetics and clinical aspects of Takayasu's arteritis patients in a Mexican Mestizo population. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 439-43.
6. Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Soto ME, Murguía LE, Pérez-Hernández N, Granados J, Reyes PA. Comparative study of the residues 63 and 67 on the HLA-B molecule in patients with Takayasu's Arteritis. *Immunol Lett.* 2005; 96: 225-9.
7. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, Okumura K, Sato O, Takagi A, Tada Y, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest.* 1994; 93: 750-8.
8. Chauhan SK, Singh M, Nityanand S. Reactivity of gamma/delta T cells to human 60-kd heat-shock protein and their cytotoxicity to aortic endothelial cells in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2798-802.
9. Florey OJ, Johns M, Esho OO, Mason JC, Haskard DO. Antiendothelial cell antibodies mediate enhanced leukocyte adhesion to cytokine-activated endothelial cells through a novel mechanism requiring cooperation between Fc{gamma}RIIa and CXCR1/2. *Blood.* 2007; 109: 3881-9.
10. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2326-33.
11. Akazawa H, Ikeda U, Yamamoto K, Kuroda T, Shimada K. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. *Thromb Haemost.* 1996; 75: 712-6.
12. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996; 54 Suppl: S155-63.
13. Nasu T. Takayasu's truncoarteritis in Japan. A statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiol (Basel).* 1975; 43: 140-6.
14. Matsubara O, Yoshimura N, Tamura A, Kasuga T, Yamada I, Numano F, Mark EJ. Pathological features of the pulmonary artery in Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 18-25.
15. Matsubara O, Kuwata T, Nemoto T, Kasuga T, Numano F. Coronary artery lesions in Takayasu arteritis: pathological considerations. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 26-31.
16. Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol.* 1998; 66 Suppl 1: S85-90.
17. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120: 919-29.
18. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, Yazici H. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1202-7.
19. Bezerra MC, Calomeni GD, Caparbo VF, Gebrim ES, Rocha MS, Pereira RM. Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 1503-6.
20. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan: new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997; 48: 369-79.
21. Numano F. Differences in clinical presentation and outcome in different countries for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997; 9: 12-5.

22. Yajima M, Numano F, Park YB, Sagar S. Comparative studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India: comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen. *Jpn Circ J.* 1994; 58: 9-14.
23. Moriwaki R, Numano F. Takayasu arteritis: follow-up studies for 20 years. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 138-45.
24. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977; 93: 94-103.
25. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, Schieppati A, Baldissera E, Bertolini G; Itaka Study Group. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:100-7.
26. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 284-92.
27. Ruige JB, Van Geet C, Nevelsteen A, Verhaeghe R. A 16-year survey of Takayasu's arteritis in a tertiary Belgian center. *Int Angiol.* 2003; 22: 414-20.
28. Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol.* 1996; 54 Suppl: S103-9.
29. Robles M, Reyes PA. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12: 381-8.
30. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26 (3 Suppl 49): S9-15.
31. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, Kahn D. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg.* 2005; 75: 110-7.
32. Kinare SG. Cardiac lesions in non-specific aorto-arteritis. An autopsy study. *Indian Heart J.* 1994; 46: 65-9.
33. Panja M, Kar AK, Dutta AL, Chhetri M, Kumar S, Panja S. Cardiac involvement in non-specific aorto-arteritis. *Int J Cardiol.* 1992; 34: 289-95.
34. Talwar KK, Kumar K, Chopra P, Sharma S, Shrivastava S, Wasir HS, Rajani M, Tandon R. Cardiac involvement in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis). *Am Heart J.* 1991; 122: 1666-70.
35. Takeda N, Takahashi T, Seko Y, Maemura K, Nakasone H, Sakamoto K, Hirata Y, Nagai R. Takayasu myocarditis mediated by cytotoxic T lymphocytes. *Intern Med.* 2005; 44: 256-60.
36. Breinholt JP 3rd, Tristani-Firouzi M, Bohnsack JF, Shaddy RE. Evidence for early vessel involvement in the dysfunctional myocardium of Takayasu's arteritis. *Pediatr Cardiol.* 2001; 22: 74-6.
37. Kasuya K, Hashimoto Y, Numano F. Left ventricular dysfunction and HLA Bw52 antigen in Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 116-9.
38. Dumarey N, Tang BN, Goldman S, Wautrecht JC, Matos C, Unger P, Nortier J. Papillary muscle inflammation in Takayasu's arteritis revealed by FDG-PET. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1011.
39. Shlomai A, Hershko AY, Gabbay E, Ben-Chetrit E. Clinical and radiographic features mimicking pulmonary embolism as the first manifestation of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2004; 23: 470-2.
40. Lie JT. Isolated pulmonary Takayasu arteritis: clinicopathologic characteristics. *Mod Pathol.* 1996; 9: 469-74.
41. Castellani M, Vanoli M, Cali G, Bacchiani G, Origgi L, Reschini E, Scorza R, Gerundini P. Ventilation-perfusion lung scan for the detection of pulmonary involvement in Takayasu's arteritis. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 1801-5.
42. Ercan E, Tengiz I, Yakut N, Gurbuz A, Bozdemir H, Bozdemir G. Takayasu's arteritis with multiple fistulas from three coronary arteries to lung paranchima. *Int J Cardiol.* 2003; 88: 319-20.
43. Nakamura T, Hayashi S, Fukuoka M, Sueoka N, Nagasawa K. Pulmonary infarction as the initial manifestation of Takayasu's arteritis. *Intern Med.* 2006; 45: 725-8.
44. Cilli A, Ozdemir T, Oğüş C. Takayasu's arteritis presenting with bilateral parenchymal consolidations and severe respiratory failure. *Respiration.* 2001; 68: 628-30.
45. Savage BJ, Gupta RK, Angle J, Okusa MD. Takayasu arteritis presenting as a pulmonary-renal syndrome. *Am J Med Sci.* 2003; 325: 275-81.
46. Yang CD, Teng JL, Gu YY, Chen SL. Takayasu's arteritis presenting with bilateral pulmonary granulomatosis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 612-4.
47. Schapiro JM, Shpitzer S, Pinkhas J, Sidi Y, Arber N. Sarcoidosis as the initial manifestation of Takayasu's arteritis. *J Med.* 1994; 25: 121-8.
48. Kakkar N, Vasishta RK, Banerjee AK, Singh S, Kumar L. Pulmonary capillary haemangiomas as a cause of pulmonary hypertension in Takayasu's aortoarteritis. *Respiration.* 1997; 64: 381-3.
49. Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, Hartmann M, Fiebach JB, Lichy C, Weber R, Jacobi C, Amendt K, Schwaninger M. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 1012-5.
50. Moncada G, Kobayashi Y, Kaneko E, Nishiwaki Y, Kishi Y, Numano F. Subclavian steal syndrome secondary to Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1998; 66 Suppl 1: S231-6.
51. Hoffmann M, Corr P, Robbs J. Cerebrovascular findings in Takayasu disease. *J Neuroimaging.* 2000; 10: 84-90.

52. Kume N, Hayashida K, Cho IH, Shimotsu Y, Nishioeda Y, Matsunaga N. Visualization of frontal postural hypoperfusion in patients with Takayasu arteritis with upright 99Tcm-HMPAO brain SPET. *Nucl Med Commun.* 1997; 18: 943-50.
53. Vedantham V, Ratnagiri PK, Ramasamy K. Hypotensive retinopathy in Takayasu's arteritis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005; 36: 240-4.
54. Chun YS, Park SJ, Park IK, Chung H, Lee J. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina.* 2001; 21: 132-40.
55. Tanaka T, Shimizu K. Retinal arteriovenous shunts in Takayasu disease. *Ophthalmology.* 1987; 94: 1380-8.
56. Kuwahara C, Imamura Y, Okamura N, Sakai R, Ikeda T. Severe proliferative retinopathy progressing to blindness in a Japanese woman with Takayasu disease. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 722-3.
57. Baba T, Itakura K, Tanaka R, Kawasaki T, Kiyosawa M, Numano F. Importance of fluorescein angiographic study in evaluating early retinal changes in Takayasu disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1999; 43: 546-52.
58. Kaushik S, Gupta A, Gupta V, Jain S, Lal V. Retinal arterial occlusion in Takayasu's arteritis. *Indian J Ophthalmol.* 2005; 53: 194-6.
59. Esato K, Noma F, Kurata S, Oda E, Mohri H. Mesenteric infarction in Takayasu's arteritis treated by thromboendarterectomy and intestinal resection. *Jpn J Surg.* 1982; 12: 130-4.
60. Hartman JM, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Bogers AJ. Underestimated abdominal vascular pathology in a patient with Takayasu arteritis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006; 5: 451-3.
61. Farrant M, Mason JC, Wong NA, Longman RJ. Takayasu's arteritis following Crohn's disease in a young woman: any evidence for a common pathogenesis? *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 4087-90.
62. Masuda H, Ishii U, Aoki N, Nakayama H, Sato F, Karube H, Suzuki S, Kondo T. Ulcerative colitis associated with Takayasu's disease in two patients who received proctocolectomy. *J Gastroenterol.* 2002; 37: 297-302.
63. Kieffer E, Chiche L, Bertal A, Koskas F, Bahnini A, Blă Try O, Cacoub P, Piette JC, Thomas D. Descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm in patients with Takayasu's disease. *Ann Vasc Surg.* 2004; 18: 505-13.
64. Arora P, Kher V, Singhal MK, Kumar P, Gulati S, Baijal SS, Jain S, Kumar A. Renal artery stenosis in aortoarteritis: spectrum of disease in children and adults. *Kidney Blood Press Res.* 1997; 20: 285-9.
65. Castellote E, Romero R, Bonet J, Torguet P, Callejas JM, Caralps A. Takayasu's arteritis as a cause of renovascular hypertension in a non-Asian population. *J Hum Hypertens.* 1995; 9: 841-5.
66. Munir I, Uflacker R, Milutinovic J. Takayasu's arteritis associated with intrarenal vessel involvement. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 950-3.
67. Sano N, Kitazawa K, Totsuka D, Kobayashi K, Honda H, Makino Y, Shibata T, Sugisaki T. A case of lupus nephritis with alteration of the glomerular basement membrane associated with Takayasu's arteritis. *Clin Nephrol.* 2002; 58: 161-5.
68. Mejia-Hernandez C, Alvarez-Mendoza A, DeLeon-Bojorge B. Takayasu's arteritis coexisting with Wegener's granulomatosis in a teenager with renal insufficiency: case report. *Pediatr Dev Pathol.* 1999; 2: 385-8.
69. De Pablo P, García-Torres R, Uribe N, Ramón G, Nava A, Silveira LH, Amezcua-Guerra LM, Martínez-Lavín M, Pineda C. Kidney involvement in Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(1 Suppl 44): S10-4.
70. Tiryaki O, Buyukhatipoglu H, Onat AM, Kervancioglu S, Cologlu S, Usalan C. Takayasu arteritis: association with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 609-11.
71. Hellmann DB, Hardy K, Lindenfeld S, Ring E. Takayasu's arteritis associated with crescentic glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 451-4.
72. Kuroda T, Ueno M, Sato H, Murakami S, Sakatsume M, Nishi S, Nakano M, Gejyo F. A case of Takayasu arteritis complicated with glomerulonephropathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2006; 27: 103-7.
73. Cavatorta F, Campisi S, Trabassi E, Zollo A, Salvadio G. IgA nephropathy associated with Takayasu's arteritis: report of a case and review of the literature. *Am J Nephrol.* 1995; 15: 165-7.
74. Sousa AE, Lucas M, Tavora I, Victorino RM. Takayasu's disease presenting as a nephrotic syndrome due to amyloidosis. *Postgrad Med J.* 1993; 69: 488-9.
75. Yoshimura M, Kida H, Saito Y, Yokoyama H, Tomosugi N, Abe T, Hattori N. Peculiar glomerular lesions in Takayasu's arteritis. *Clin Nephrol.* 1985; 24: 120-7.
76. Pascual-López M, Hernández-Núñez A, Aragüés-Montañés M, Daudén E, Fraga J, García-Díez A. Takayasu's disease with cutaneous involvement. *Dermatology.* 2004; 208: 10-5.
77. Francès C, Boisnic S, Blétry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E, Godeau P. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica.* 1990; 18: 266-72.
78. Perniciario CV, Winkelmann RK, Hunder GG. Cutaneous manifestations of Takayasu's arteritis. A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 998-1005.
79. Ujiie H, Sawamura D, Yokota K, Nishie W, Shichinohe R, Shimizu H. Pyoderma gangrenosum associated

- with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29: 357-9.
80. Taieb A, Dufillot D, Pellegrin-Carroz B, Calabet A, Clémenty J, Guillard JM, Maleville J. Postgranulomatous anetoderma associated with Takayasu's arteritis in a child. *Arch Dermatol*. 1987; 123: 796-800.
 81. Abularrage CJ, Slidell MB, Sidawy AN, Kreishman P, Amdur RL, Arora S. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg*. 2008; 47: 131-6.
 82. Akar S, Can G, Binicier O, Aksu K, Akinci B, Solmaz D, Birlik M, Keser G, Akkoc N, Onen F. Quality of life in patients with Takayasu's arteritis is impaired and comparable with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*. 2008; 27:859-65.
 83. Al Abrawi S, Fouillet-Desjonqueres M, David L, Barral X, Cochat P, Cimaz R. Takayasu arteritis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Sep 28; 6:17.
 84. Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, Caliskan S, Sirin A, Oner A, Baskin E, Bek K, Soyulu A, Fitoz S, Bayazit AK, Bircan Z, Ozen S, Uncu N, Ekim M. Takayasu arteritis in children. *J Rheumatol*. 2008; 35: 913-9.
 85. Jain S, Sharma N, Singh S, Bali HK, Kumar L, Sharma BK. Takayasu arteritis in children and young indians. *Int J Cardiol* 2000; 75 Suppl 1: S153-7.
 86. Fieldston E, Albert D, Finkel T. Hypertension and elevated ESR as diagnostic features of Takayasu arteritis in children. *J Clin Rheumatol*. 2003; 9: 156-63.
 87. Magge SN, Chen HI, Stiefel MF, Ernst L, Cahill AM, Hurst R, Storm PB. Multiple ruptured cerebral aneurysms in a child with Takayasu arteritis. *J Neurosurg Pediatrics*. 2008; 1: 83-7.
 88. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, Bilginer Y, Cil BE, Demircin M, Davin JC, Bakkaloğlu M. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr*. 2007; 150: 72-6.
 89. Kraemer B, Abele H, Hahn M, Rajab T, Kraemer E, Wallweiner D, Becker S. A successful pregnancy in a patient with Takayasu's arteritis. *Hypertens Pregnancy*. 2008; 27: 247-52.
 90. Sharma BK, Jain S, Vasishta K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2000; 75 Suppl 1: S159-62.
 91. Ishikawa K, Matsuura S. Occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease) and pregnancy. Clinical course and management of 33 pregnancies and deliveries. *Am J Cardiol*. 1982; 50: 1293-300.
 92. Kathirvel S, Chavan S, Arya VK, Rehman I, Babu V, Malhotra N, Bhukal I, Chari P. Anesthetic management of patients with Takayasu's arteritis: a case series and review. *Anesth Analg*. 2001; 93: 60-5.
 93. Yoshida M, Matsuda H, Fukuda I, Furuya K. Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anaesthesia using ropivacaine: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277: 91-4.
 94. Tomioka N, Hirose K, Abe E, Miyamoto N, Araki K, Nomura R, Ishikawa K. Indications for peripartum aortic pressure monitoring in Takayasu's disease. A patient with past history of intrapartum cerebral hemorrhage. *Jpn Heart J*. 1998; 39: 255-60.
 95. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis: recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 6-15.
 96. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hossain MS, Davies KA, Haskard DO, Mason JC. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 995-1000.
 97. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 31-7.
 98. Morrissey NJ, Goldman J, Fallon JT, Faries PL, Marin ML, Hollier LH. Endovascular aortic biopsy in the diagnosis of takayasu arteritis. *J Endovasc Ther*. 2003; 10: 136-40.
 99. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1129-34.
 100. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996; 54 Suppl: S141-7.
 101. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 798-806.
 102. Kis B, Liebig T, Berlit P. Severe supraaortic atherosclerotic disease resembling Takayasu's Arteritis. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3: 351-4.
 103. Mukhtyar, C. et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68: 318-323.
 104. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffmann GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu Arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1000-7.
 105. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-29.
 106. L. Arnaud, J. Haroche, N. Limal, D. Toledano, L. Gambotti, NC Chalumeau, et al. Takayasu Arteritis in France: A Single-Center Retrospective Study of 82 Cases Comparing White, North African, and Black Patients. *Medicine* 2010; 89: 1-17.
 107. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121-6.

108. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 578-82.
109. Valsakumar AK, Chiramal Valappil U, Jorapor V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1793-8.
110. Shinjo SK, Pereira RMR, Tizziani VAP, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1871-5.
111. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1999; 130: 422-6.
112. Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 329-32.
113. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, et al. Minocycline for the treatment of Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 394-395.
114. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296-304.
115. Molloy, E. S., Langford, C. A., Clark, T. M., Gota, C. E. & Hoffman, G. S. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1567-1569.
116. Rossa AD, Tavoni A, Merlini G, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology* 2005; 44:1074-1075.
117. Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006; 45:313 - 316.
118. Karageorgaki ZT, Mavraghi CP, Papathanasiou MA, et al. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol* 2007; 26: 984-7.
119. Tato F, Rieger K, Hoffmann U. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab. *Int Angiol* 2005; 24: 304-7.
120. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, Cacoub P, Saadoun D. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011 Dec 4. [Epub ahead of print]
121. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, Pulsatelli L, Meliconi R, Boiardi L. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 151-6.
122. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly.* 2011; 141:w13156. doi: 10.4414/smw.2011.13156.
123. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1197-200.
124. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG, Maza S, Keitzer R, Burmester GR, Buttgerit F, Radbruch A, Hiepe F. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 75-9.
125. Uthman IW, Chaaban H. The use of sildenafil in pediatric Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:550.
126. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, Arraes AE, Reis Neto ET, Mariz HA, Sato EI. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J.* 2010; 74: 1236-41.
127. Weaver FA, Kumar SR, Yellin AE, et al. Renal revascularisation in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 2004; 39: 749-57.
128. Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009; 23: 325-337
129. Sharma BK, Jain S, Bali HK, et al. A follow-up study of balloon angioplasty and de novo stenting in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75: S147-52.
130. Liang P, Tan-Ong M. & Hoffman G. S. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 102-106.
131. Min P-K, Park S, Jung J-H, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 23-34.
132. Qureshi MA, Martin Z, Greenberg RK. Endovascular management of patients with Takayasu arteritis: stents versus stent grafts. *Semin Vasc Surg.* 2011; 24: 44-52. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2011.04.002.
133. Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006; 45: 600-5.
134. Fields CE, Bower TC, Cooper LT, et al. Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J Vasc Surg* 2006; 43: 64-71.
135. Tyagi, S. et al. Balloon angioplasty for renovascular hypertension in Takayasu's arteritis. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1386-1393.
136. Tyagi, S. et al. Early and long-term results of subclavian angioplasty in aortoarteritis (Takayasu disease): comparison with atherosclerosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1998; 21: 219-224.
137. Sharma, S. et al. Results of renal angioplasty in non-specific aortoarteritis (Takayasu disease). *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1998; 9: 429-435.