

# Arteritis de Takayasu (parte I)

CASTELLANO CUESTA JA<sup>1</sup>, VELA CASASEMPERE P<sup>2</sup>

1 Hospital Arnau de Vilanova - Valencia

2 Hospital General Universitario - Alicante

Correspondencia: Dr. J.A. Castellano Cuesta - Hospital Arnau de Vilanova - La Marina Alta, s/n - 46015 Valencia

✉ inca63@terra.es

## 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 celiaco). 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 habitualmente 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<sup>1</sup>; en Corea con el -A\*3001, -B\*5201, -DRB1\*1502 y el haplotipo A\*2402-B\*5201-DRB1\*1502<sup>2</sup>; en la India con el -B5 (subtipos -B51 y -B52)<sup>3</sup>; en la población árabe con el HLA-A2, -A9, -Bw35 y -DR7 y en la mestizamexicana con el HLA-B5, -B52, -B15, -B39, -B44 y -DR6<sup>4,5</sup>. A pesar de la heterogeneidad 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 epítotope 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<sup>6</sup>. 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

**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%

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<sup>7</sup> e inducir el desarrollo de inflamación aguda. Las citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-4, IL-6, 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<sup>8</sup>.

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, anti-monocitos, 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)<sup>9</sup>. 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 citoquinas (IL-4, IL-6 e IL-8) y la apoptosis de las células endoteliales<sup>10</sup>.

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 pato-

génesis 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<sup>11</sup>.

Por último, se sugirió en diversos estudios iniciales, procedentes de países en vías de desarrollo, que la infección tuberculosa pudiera jugar un papel etiológico 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 comúnmente afectadas son la aorta y sus ramas principales, sobre todo los vasos supraaórticos: subclavias, carótidas comunes y tronco braquiocéfálico. En orden decreciente de frecuencia se ven afectadas también las arterias renales, pulmonares, axilares, coronarias, mesentérica superior, tronco celíaco, iliacas, vertebrales y mesentérica inferior (tabla 1). La distribución de los vasos afectados 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)<sup>12</sup>.

### 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, los aneurismas y los trombos organizados intraluminales son menos frecuentes<sup>13-16</sup>.

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<sup>17</sup>.

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 ateroma 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

**TABLA 2**

CLASIFICACIÓN ANGIOGRÁFICA (CONFERENCIA SOBRE ENFERMEDAD DE TAKAYASU, 1994)<sup>12</sup>

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 (+).

estos pacientes<sup>18</sup>. 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<sup>19</sup>.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

**Manifestaciones sistémicas (fase inflamatoria)**

En la fase inicial inflamatoria, preesténica, 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 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 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 variadas, originando claudicación vascular de las extremidades, alteraciones neurológicas, oftalmológicas, cardíacas, pulmonares, intestinales, renales o cutáneas<sup>17,20-31</sup> (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

**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%

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<sup>39,40</sup>. 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<sup>41</sup>.

Son manifestaciones mucho más raras la existencia de fistulas vasculares bronco-pulmonares o coronario-pulmonares<sup>42</sup>, el infarto pulmonar<sup>43</sup>, hemorragia pulmonar<sup>44</sup>, 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)<sup>45</sup>, infiltrados nodulares pulmonares bilaterales con granulomatosis extravascular<sup>46</sup>, coexistencia de sarcoidosis<sup>47</sup> o granulomatosis de Wegener e hipertensión pul-

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<sup>32,33</sup>. Todas estas alteraciones, asociadas a veces con la calcificación masiva del arco aórtico (aorta de porcelana), hacen muy difícil la cirugía cardiaca cuando es requerida.

Diversos estudios han demostrado la existencia de miocarditis desde el punto de vista histológico, tanto en muestras de biopsia endomiocárdica<sup>34,35</sup> 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 vas-

cultica 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<sup>36</sup>. En pacientes japoneses se ha constatado una estrecha correlación entre la presencia de HLA-Bw52 y disfunción ventricular izquierda<sup>37</sup>. Con imágenes de PET se ha podido observar, en un caso, inflamación de los músculos papilares que desapareció con tratamiento corticoideo<sup>38</sup>. 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



monar por hemangiomas capilar pulmonar<sup>48</sup>, una rara entidad clínica consistente 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 afección 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<sup>49</sup>.

Puede aparecer cefalea, mareo, vértigo episódico postural, síncope, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrales vasculares establecidos, con-

**TABLA 4**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ATK

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones sistémicas</b> 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones oftalmológicas</b> Retinopatía isquémica de Takayasu Retinopatía hipertensiva Cataratas Oclusión de vasos retinianos Neuropatía óptica isquémica anterior Queratitis Uveítis Escleritis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones cardiovasculares</b> 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones pulmonares</b> 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</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones de isquemia en las extremidades</b> 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones abdominales</b> Isquemia intestinal aguda o crónica Isquemia hepática y de otras vísceras Aneurisma de aorta abdominal Enfermedad de Crohn coincidente Fístula aórtico-esofágica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones neurológicas</b> 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestaciones renales</b> Estenosis de las arterias renales Afección de los vasos intrarrenales Glomerulonefritis Amiloidosis</li> </ul>

vulsiones, pérdida de memoria, amaurosis fugaz, atrofia de la musculatura facial y síndrome del robo del flujo cerebral desde la arteria subclavia<sup>50</sup>, 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 subaracnoidea 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, angiografía, resonancia magnética cerebral, SPECT y arteriografía evidencian las alteraciones vasculares, hemodinámicas y parenquimatosas existentes<sup>51,52</sup>.

#### Oftalmológicas

La isquemia carotídea puede inducir el desarrollo de isquemia retiniana, coroida 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): neovascularización, áreas avasculares, hemorragias y exudados algodonosos. 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<sup>53-56</sup>. La angiofluoresceingrafía puede resultar más sensible para su detección que el examen directo del fondo de ojo<sup>57</sup>. La oclusión de las arterias retinianas es menos frecuente<sup>58</sup>. 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<sup>59</sup>. 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 ser tenidas en cuenta previamente al acto quirúrgico, dado que la hipoperfusión intraoperatoria puede originar cuadros isquémicos catastróficos<sup>60</sup>. 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 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<sup>61</sup>. La asociación con colitis ulcerosa también se ha descrito, pero raras veces<sup>62</sup>. 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 índi-

ce de sospecha que permita el diagnóstico y tratamiento precoz de los mismos<sup>63</sup>. 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<sup>64,65</sup>. La afección de los vasos intrarenales es más rara, pero también puede ocurrir<sup>66</sup>. Se han descrito algunos casos aislados de coexistencia de ATK con glomerulonefritis lúpica<sup>67</sup>, glomerulonefritis de la enfermedad de Wegener<sup>68</sup>, glomerulonefritis mesangial proliferativa difusa<sup>69</sup>, glomeruloesclerosis focal y segmentaria<sup>70</sup>, formas crescéticas<sup>71</sup>, membrano-proliferativas<sup>72</sup> y nefropatía Ig A<sup>73</sup>. La amiloidosis renal también se ha descrito de forma puntual e incluso puede ser el modo de presentación de la enfermedad<sup>74</sup>.

En un estudio clásico que incluyó 17 especímenes renales (6 de biopsia y 11 de autopsia) se observaron dos tipos de lesiones glomerulares<sup>75</sup>. 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 caucasiano<sup>76-78</sup>. Sin embargo, el pioderma gangrenoso y los nódulos cutáneos subagudos y ulcerados, son más frecuentes en japoneses<sup>79</sup>. 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 anodermia postgranulomatosa<sup>80</sup>.

### CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida de los pacientes con ATK se ve profundamente afectada. En dos estudios amplios procedentes de USA<sup>81</sup> y Turquía<sup>82</sup>, 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, hipertensión 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 cardiaca congestiva (16%) y pérdida de peso (10%)<sup>83-88</sup>. Las alteraciones neurológicas consistentes en accidentes vasculares o ruptura de aneurismas intracraneales es mucho más rara. 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 el de 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<sup>89-91</sup>. 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 cardiaca, insuficiencia renal, isquemia y hemorragia cerebral sí que están claramente aumentadas, apareciendo hasta en el 60% de las mujeres embarazadas<sup>91</sup>. 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<sup>92</sup> (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 cardiaca durante la anestesia epidural con ropivacaína<sup>93</sup>. El momento de la anestesia resulta, por todo ello, crítico y complicado. En ocasiones es precisa la monitorización invasiva intraaórtica de la presión arterial<sup>94</sup>.

### 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 anti-



- bodies 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.- Mwapitayi 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-Hessleink 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, Bahni A, Blâ 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, Torquet 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, Salvidio 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, Aragués-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.- Perniciaro CV, Winkelmann RK, Hunder GG. Cutaneous manifestations of Takayasu's arteritis. A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 998-1005.
- 79.- Ujiié 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.- Taïeb A, Duffillot 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, Birlík 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, Soylu 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, Bakkaloglu 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.